

2021年8月（第11版）

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成[一部2018(2019年更新版)に準拠]

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)]

エジュラント[®]錠 25mg

EDURANT[®] Tablets

剤形	白色～オフホワイトのフィルムコーティング錠
製剤の規制区分	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
規格・含量	リルピビリン塩酸塩27.5mg (リルピビリンとして25mg)含有
一般名	和名：リルピビリン塩酸塩 (JAN) 洋名：Rilpivirine Hydrochloride (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2012年5月18日 薬価基準収載年月日：2012年5月29日 発売年月日：2012年6月8日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター フリーダイヤル:0120-183-275 FAX:0120-275-831 (土・日・祝日および会社休日を除く) 医薬品情報サイト： https://www.janssenpro.jp

本IFは2021年8月改訂（第3版）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。

②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I.概要に関する項目

- 1. 開発の経緯 1
- 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II.名称に関する項目

- 1. 販売名 1
- 2. 一般名 1
- 3. 構造式又は示性式 1
- 4. 分子式及び分子量 1
- 5. 化学名（命名法） 1
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 1
- 7. CAS登録番号 1

III.有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質 2
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性 2
- 3. 有効成分の確認試験法 2
- 4. 有効成分の定量法 2

IV.製剤に関する項目

- 1. 剤形 2
- 2. 製剤の組成 3
- 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 3
- 4. 製剤の各種条件下における安定性 3
- 5. 調製法及び溶解後の安定性 3
- 6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 3
- 7. 溶出性 3
- 8. 生物学的試験法 3
- 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 3
- 10. 製剤中の有効成分の定量法 3
- 11. 力価 3
- 12. 混入する可能性のある夾雑物 3
- 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 3
- 14. その他 3

V.治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 4
- 2. 用法及び用量 4
- 3. 臨床成績 4

VI.薬効薬理に関する項目

- 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 13
- 2. 薬理作用 13

VII.薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法 16
- 2. 薬物速度論的パラメータ 21
- 3. 吸収 22
- 4. 分布 22
- 5. 代謝 23
- 6. 排泄 23
- 7. 透析等による除去率 23

VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	24
2. 禁忌内容とその理由	24
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	24
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25
5. 重要な基本的注意とその理由	25
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	26
7. 相互作用	29
8. 副作用	35
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	42
10. 過量投与	42
11. 適用上の注意	42
12. その他の注意	42

IX.非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	43
2. 毒性試験	43

X.管理的事項に関する項目

1. 規制区分	46
2. 有効期間又は使用期限	46
3. 貯法・保存条件	46
4. 薬剤取扱い上の注意点	46
5. 承認条件等	46
6. 包装	46
7. 容器の材質	46
8. 同一成分・同効薬	46
9. 国際誕生年月日	46
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	46
11. 薬価基準収載年月日	46
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	46
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	46
14. 再審査期間	46
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	46
16. 各種コード	47
17. 保険給付上の注意	47

XI.文献

1. 引用文献	47
2. その他の参考文献	47

XII.参考資料

1. 主な外国での発売状況	48
2. 海外における臨床支援情報	50

XIII.備考

その他の関連資料	51
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リルピビリン(エジュラント®錠25mg：以下、本剤)はJanssen Research & Development, LLCにより開発されたジアリルピリミジン誘導体であり、ヒト免疫不全ウイルス1型(以下、HIV-1)の野生型株及び既存の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(以下、NNRTI)に耐性を示す臨床分離株に対して抗ウイルス活性を示す新しいNNRTIである。

本剤は外国で実施された第Ⅲ相試験(ECHO試験とTHRIVE試験)の48週時解析結果及び第Ⅱb相試験の192週の長期投与成績において、有効性及び安全性が確認され、米国では2011年5月に承認されて以来、欧州連合(EU)を含め世界32カ国で承認されている(2011年12月現在)。国内においては、ヤンセンファーマ株式会社が海外承認審査資料に基づき申請を行い、「HIV-1感染症」を効能・効果として2012年5月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 1日1回1錠(25mg、直径6.4mm)投与の、非核酸系逆転写酵素阻害剤である。

(2) 優れたウイルス学的効果を発揮する。

(第Ⅲ相二重盲検比較試験¹⁾、海外データ)

治療経験のないHIV-1感染患者を対象とした試験において、エジュラント®投与群83.8%(575例/686例)、エファビレンツ投与群82.1%(560例/682例)にウイルス学的効果(血中HIV-1 RNA量<50 copies/mL)が認められ、非劣性が示された。

また、ベースラインのHIV-1 RNA量が100,000 copies/mL以下の投与群において、エジュラント®投与症例で90.2%(332例/368例)、エファビレンツ投与症例で83.6%(276例/330例)にウイルス学的効果が認められ、非劣性が示された。

なお、アジア人のみでの解析結果では、ウイルス学的効果はエジュラント®投与症例で94.9%(74例/78例)、エファビレンツ投与症例で92.8%(80例/97例)であった。(48週時の成績)(p.4~6)

(3) 治療経験のないHIV-1感染患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験において、副作用(48週時)はグレード2以上17.3%(119例/686例)(グレード3以上3.1%(21例/686例))に認められた。(第Ⅲ相二重盲検比較試験、海外データ)(p.41)

(4) 安全性

重大な副作用は報告されていない。その他の副作用として、不眠症、異常な夢、うつ病、頭痛、浮動性めまい、悪心、腹痛、嘔吐、発疹及び疲労が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 エジュラント®錠25mg

(2) 洋名 EDURANT® Tablets 25mg

(3) 名称の由来 特になし

2. 一般名

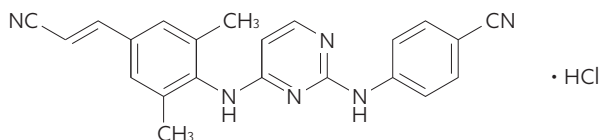
(1) 和名(命名法) リルピビリン塩酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法) Rilpivirine Hydrochloride(JAN)

rilpivirine(INN)

(3) ステム vir：抗ウイルス剤 virine：非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₂H₁₈N₆•HCl

分子量：402.88

5. 化学名(命名法)

4-{{[4-({4-[(1E)-2-Cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl} amino) pyrimidin-2-yl] amino} benzonitrile monohydrochloride(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：TMC278

略号：RPV

化合物番号：R314585

7. CAS登録番号

700361-47-3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性

溶媒	溶解度(mg/mL)
メタノール	5.8
エタノール	0.67
水	0.01

(3) 吸湿性：該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約250℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 5.6

(6) 分配係数

log P = 4.86(1-オクタノール/pH 7.0 リン酸緩衝液)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	二重LDPE袋	36ヵ月	変化なし
	30℃/75%RH	二重LDPE袋	36ヵ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH	二重LDPE袋	6ヵ月	変化なし
光安定性試験	曝光 (700W/m ²)	無包装	8時間	類縁物質：わずかな変化が認められた (規格値外) その他の試験項目：変化なし

試験項目：性状、類縁物質、水分、粒度分布、含量

「変化なし」：規格値内での変動を含む。

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形：錠剤

性状：

販売名	エジュラント®錠25mg		
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

1. 剤形(つづき)

(2) 製剤の物性：該当資料なし

(3) 識別コード

表面：TMC、裏面：25

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等：該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

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

(2) 添加物

乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、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

(3) その他：該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	HDPE瓶	30ヵ月	変化なし
	30℃/75%RH	HDPE瓶	30ヵ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH	HDPE瓶	6ヵ月	変化なし
苛酷試験	50℃	HDPE瓶	3ヵ月	変化なし
光安定性試験	総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m ² 以上 総照度：120万lux・hr	無包装	8時間	変化なし

試験項目：性状、類縁物質、溶出性、含量

「変化なし」：規格値内での変動を含む。

HDPE：High Density Polyethylene(高密度ポリエチレン)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

(方法)日局溶出試験法(パドル法)

条件：回転数75rpm

試験液 ポリソルベート20添加0.01mol/L塩酸試液(pH2.0)

(結果)80%(45分間のQ値)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1) 効能又は効果

HIV-1感染症

(2) 効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。[17.参照]
 5.2 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。
 5.3 海外臨床第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、エファビレンツによるウイルス学的失敗例よりも、ラミブジン/エムトリシタビ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(<200cells/ 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 200cells/ 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。[17.参照]

(解説) 「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照。

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

通常、成人にはリルピビリンとして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。

(2) 用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。[10.2、16.7参照]
 7.2 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(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。

(解説) 7.1 本剤とリファブチンを併用する際には、リルピビリンの血中濃度低下が認められることから、本剤25mgを追加で併用し、併せて本剤50mgを投与すること。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照。)

7.2 既存のNNRTIを2剤併用した試験で、NNRTIを併用する臨床的なベネフィットが認められていないことが報告されており⁴²⁾、現行の治療ガイドライン(2012年3月版)では2剤以上のNNRTIの併用投与は推奨されていない。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
C201試験 ²⁾	第Ⅱa相	外国人未治療HIV感染症患者	○			無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験
C202試験 ³⁾	第Ⅱa相	外国人既治療HIV感染症患者	○			無作為化非盲検試験
C204試験 ⁴⁾	第Ⅱb相	外国人未治療HIV感染症患者	○	○		無作為化実薬対照部分盲検比較試験 対照薬：エファビレンツ
C209試験 ⁵⁾	第Ⅲ相	外国人未治療HIV感染症患者	○	○	○	無作為化実薬対照二重盲検比較試験 対照薬：エファビレンツ
C215試験 ⁶⁾	第Ⅲ相	外国人未治療HIV感染症患者	○	○	○	無作為化実薬対照二重盲検比較試験 対照薬：エファビレンツ

(2) 臨床効果(外国人における成績)

<外国臨床試験>

C209試験(ECHO試験)及びC215試験(THRIVE試験)¹⁾

抗HIV薬の使用経験のないHIV-1感染患者1368例を対象とし、本剤25mg及び背景治療(background regimen：BR)の1日1回投与と、エファビレンツ600mg及びBRの1日1回投与の無作為割付け、二重盲検の実薬対照による臨床第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^{※1)}/FTC^{※2)}とし、THRIVE試験ではABC^{※3)}/3TC^{※4)}、AZT^{※5)}/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、本剤群(RPV+BR)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/ μ L(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週時の臨床成績を次頁に示す。

※1)TDF：テノホビルジソプロキシルマル酸塩、※2)FTC：エムトリシタビン、※3)ABC：アバカビル硫酸塩、※4)3TC：ラミブジン、※5)AZT：ジドブジン

3. 臨床成績(つづき)

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)
投与群間差[95%信頼区間] ^{注2)}	0.8[-6.4 ; 4.9]		4.2[-1.4 ; 9.9]		1.7[-2.3 ; 5.7]	
ウイルス学的失敗 ^{注3)}	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3)}	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)ロジスティック回帰モデルから推定されたウイルス学的効果の投与群間差95%信頼区間の下限が-12%を上回った場合に非劣性が認められることとした。

注3)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。

3. 臨床成績(つづき)

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	77.4% (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)]。

3. 臨床成績(つづき)

C204試験⁴⁾

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用量の本剤(25mg、75mg、150mg)及びBRの1日1回投与とエファビレンツ600mg及びBRの1日1回投与の無作為割付け、実薬対照による臨床第Ⅱb相比較試験を実施した。96週までを用量設定相(本剤投与群のみ盲検化)、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)及び96週以降240週までのウイルス学的効果を下表に示す。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本剤群(RPV25mg+BR)(N=93)で76.3%、対照群(EFV+BR)(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本剤群(RPV25mg+BR)で146cells/ μ L、対照群(EFV+BR)で160cells/ μ L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、本剤群(RPV+BR)では74%、対照群(EFV+BR)では81%が、240週時もウイルス学的効果を維持していた。

注意)本剤のHIV-1感染症に対して承認されている用法・用量は下記の通りである。

用法・用量：通常、成人にはリルピビリンとして1回25mgを1日1回食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。

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)

	本剤群(RPV25mg+BR) N=93	対照群(EFV+BR) 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%)

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)

	本剤群(RPV+BR) ^{注2)} N=279	対照群(EFV+BR) 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。

本剤25mgが投与された93例の安全性評価を行った。本剤の有害事象は90.3%(84/93例)に認められた。主な有害事象は、悪心31例(33.3%)、上気道感染17例(18.3%)、頭痛16例(17.2%)、浮動性めまい12例(12.9%)、単純ヘルペス10例(10.8%)等であった。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

3. 臨床成績(つづき)

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

第Ⅱa相試験(C201試験)^{2, 7)}

試験目的	単剤で7日間投与した時のHIV RNA量の変化の評価					
試験デザイン	多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増POP試験					
対象	抗HIV薬の治療経験がないHIV-1感染患者47例					
主な登録基準	抗HIV薬の治療経験がない、血漿中HIV RNA量 > 5000 copies/mL、CD4陽性リンパ球数が75～500cells/mm ³					
主な除外基準	併用禁止薬の使用、AIDSの症状があるもしくは急性HIV-1感染症、遺伝子解析による耐性の確認、医学的状態が良好ではないとの医師の判断、臨床検査値の異常					
投与方法	本剤25mg、50mg、100mg、150mg、プラセボを1日1回7日間朝食後に経口投与した。					
主要評価項目	8日目のHIV RNA変化量					
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> • HIV RNA量の減少が0.5 log₁₀ copies/mL以上の患者の割合 • HIV RNA量の減少が1.0 log₁₀ copies/mL以上の患者の割合 • HIV RNA量が400 copies/mL未満の患者の割合 • CD4陽性リンパ球数変化量 					
有効性評価	主要評価項目(8日目)					
		本剤25mg (n=8)	本剤50mg (n=7)	本剤100mg (n=9)	本剤150mg (n=9)	プラセボ (n=11)
	HIV RNA変化量 (中央値；log ₁₀ copies/mL)	-1.287	-1.225	-1.067	-1.172	+0.002
	副次評価項目(8日目)					
		本剤25mg (n=8)	本剤50mg (n=7)	本剤100mg (n=9)	本剤150mg (n=9)	プラセボ (n=11)
	ウイルス学的効果 HIV RNA量が 0.5 log ₁₀ copies/mL以上減少	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	9.1%
ウイルス学的効果 HIV RNA量が 1.0 log ₁₀ copies/mL以上減少	75.0%	85.7%	77.8%	66.7%	0%	
ウイルス学的効果 HIV RNA量<400 copies/mL	25.0%	14.3%	0%	11.1%	0%	
CD4陽性リンパ球数変化量 (中央値；/mm ³)	+117	+30	+55	+42.5	+23.5	
安全性評価	有害事象の発現率は、本剤25mg群で66.7% (6/9例)、本剤50mg群で55.6% (5/9例)、本剤100mg群で77.8% (7/9例)、本剤150mg群で44.4% (4/9例)、プラセボ群で63.6% (7/11例)であった。また、グレード3～4の有害事象の発現率は、本剤25mg群で0% (0/9例)、本剤50mg群で11.1% (1/9例)、本剤100mg群で0% (0/9例)、本剤150mg群で0% (0/9例)、プラセボ群で0% (0/11例)であった。					

注意)本剤のHIV-1感染症に対して承認されている用法・用量は下記の通りである。

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。

3. 臨床成績(つづき)

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

第Ⅱa相試験(C202試験)³⁾

試験目的	単剤で7日間投与した時のウイルス学的効果の評価			
試験デザイン	無作為化、非盲検POP試験			
対象	NNRTIによる治療経験がある又はNNRTI耐性が確認されたHIV-1感染患者36例			
主な登録基準	NNRTIによる治療経験がある又はNNRTI耐性が確認されている、血漿中HIV RNA量 > 1000 copies/mL			
主な除外基準	併用禁止薬の使用、AIDSの症状がある、急性A、または急性もしくは慢性B、C型肝炎ウイルス感染、その他臨床上重要と考えられる病状			
投与方法	本剤25mg、50mg、150mgを1日1回7日間経口投与した。			
主要評価項目	8日目のHIV RNA変化量			
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> • HIV RNA量の減少が0.5 log₁₀ copies/mL以上の患者の割合 • HIV RNA量の減少が1.0 log₁₀ copies/mL以上の患者の割合 • HIV RNA量が400 copies/mL未満の患者の割合 • HIV RNA量が50 copies/mL未満の患者の割合 • CD4陽性リンパ球数変化量 			
有効性評価	主要評価項目(8日目)			
		本剤25mg (n=13)	本剤50mg (n=12)	本剤150mg (n=8)
	HIV RNA変化量 (中央値; log ₁₀ copies/mL)	-0.87	-0.95	-0.66
	副次評価項目(8日目)			
		本剤25mg (n=13)	本剤50mg (n=12)	本剤150mg (n=8)
	ウイルス学的効果 HIV RNA量が 0.5 log ₁₀ copies/mL以上減少	62%	75%	63%
	ウイルス学的効果 HIV RNA量が 1.0 log ₁₀ copies/mL以上減少	46%	42%	25%
	ウイルス学的効果 HIV RNA量<400 copies/mL	31%	8%	38%
	ウイルス学的効果 HIV RNA量<50 copies/mL	8%	0%	0%
	CD4陽性リンパ球数変化量 (中央値; /mm ³)	+14.0	+23.5	-12.0
安全性評価	有害事象の発現率は、本剤25mg群で46%(6/13例)、本剤50mg群で42%(5/12例)、本剤150mg群で27%(3/11例)であった。また、グレード3~4の有害事象の発現率は、本剤25mg群で0%(0/13例)、本剤50mg群で8%(1/12例)、本剤150mg群で9%(1/11例)であった。			

注意1) 本剤の効能又は効果に関連する注意(抜粋)は下記の通りである。

5.1 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。

5.2 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。

注意2) 本剤のHIV-1感染症に対して承認されている用法・用量は下記の通りである。

用法・用量：通常、成人にはリルピビリンとして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。

3. 臨床成績(つづき)

第Ⅱb相試験(C204試験)⁴⁾

試験目的	3用量を48週投与した時の抗ウイルス活性の用量反応性の評価						
試験デザイン	多施設、無作為化、部分盲検、実薬対照、用量設定試験						
対象	抗HIV薬の治療経験がないHIV-1感染患者368例						
主な登録基準	HIV感染が確認され、血漿中HIV RNA量>5000 copies/mLである抗HIV薬の治療経験(HIVワクチンを含む)がない患者						
主な除外基準	併用禁止薬の使用、AIDSの症状があるもしくは急性HIV-1感染症、NNRTIの使用、急性A、B、C型肝炎ウイルス感染、遺伝子解析によるNNRTI耐性の確認、臨床検査値の異常[クレアチニン>2×ULN、ヘモグロビン≤8.4g/dLなど]						
投与方法	2種のNRTIを背景治療として、本剤25mg、75mg、150mg、もしくはエファビレンツ600mgを1日1回240週間経口投与した。本剤の投与量に関しては、96週以降1つに決め投与を継続した。						
主要評価項目	48週時のHIV RNA量が50 copies/mL未満の患者の割合(TLOVR)						
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> • HIV RNA量が400 copies/mL未満の患者の割合 • HIV RNA変化量 • CD4陽性リンパ球数変化量 						
有効性評価		本剤 25mg (n=93)	本剤 75mg (n=95)	本剤 150mg (n=91)	本剤群 全体 (n=279)	エファビレンツ (n=89)	
	HIV RNA量<50 copies/mL						
	48週時	79.6%	80.0%	76.9%	78.9%	80.9%	
	96週時	76.3%	71.6%	71.4%	73.1%	70.8%	
	144週時	—	—	—	64.5%	61.8%	
	192週時	—	—	—	58.4%	60.7%	
	240週時	—	—	—	54.5%	57.3%	
	HIV RNA量<400 copies/mL						
	48週時	82.8%	83.2%	81.3%	82.4%	83.1%	
	96週時	78.5%	75.8%	75.8%	76.7%	75.3%	
	HIV RNA変化量(平均値; log ₁₀ copies/mL)						
	48週時	-2.63	-2.65	-2.63	-2.64	-2.64	
	96週時	-2.51	-2.46	-2.49	-2.49	-2.36	
	CD4陽性リンパ球数変化量(平均値; /mm ³)						
48週時	+122.1	+144.8	+142.7	+136.5	+126.5		
96週時	+145.9	+172.0	+158.9	+159.0	+159.8		
144週時	—	—	—	+182.0	+186.3		
192週時	—	—	—	+208.8	+224.7		
240週時	—	—	—	+221.0	+217.9		
安全性評価	副作用の発現率(240週時)は、本剤群全体で53.0%(148/279例)、エファビレンツ群で82.0%(73/89例)であった。また、グレード2以上の副作用の発現率は、本剤群全体で26.2%(73/279例)、エファビレンツ群で49.4%(44/89例)であった。						

注意)本剤のHIV-1感染症に対して承認されている用法・用量は下記の通りである。

用法・用量：通常、成人にはリルピビルンとして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。

3. 臨床成績(つづき)

2) 比較試験

第Ⅲ相試験(C209試験：ECHO)⁵⁾

試験目的	(48週時のHIV RNA量が50copies/mL未満の患者割合を比較して、)本剤のエファビレンツに対するウイルス学的効果における非劣性を示すこと		
試験デザイン	無作為化、二重盲検、実薬対照試験		
対象	抗HIV薬の治療経験がないHIV-1感染患者690例		
主な登録基準	抗HIV薬の治療経験がない、血漿中HIV RNA量 \geq 5000 copies/mL、virco® TYPE HIV-1検査でTDF/FTCに感受性があること		
主な除外基準	HIVワクチンまたは抗HIV薬の使用、NNRTI耐性が証明されている、AIDSの症状がある、HIV-2感染症、併用禁止薬の使用、結核または結核の治療を受けている、急性HIV-1感染症の疑いがある、1つ以上のQT(QTc)延長の危険因子がある、医学的状態が良好ではないとの医師の判断		
投与方法	2種のNRTI(TDF/FTC)を背景治療として、本剤25mg又はエファビレンツ600mgを1日1回96週間経口投与した。		
主要評価項目	48週時のHIV RNA量が50 copies/mL未満の患者の割合(ITT-TLOVR)		
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> • HIV RNA量が50 copies/mL未満の患者の割合(スナップショット解析) • HIV RNA量が400 copies/mL未満の患者の割合 • HIV RNA量が200 copies/mL未満の患者の割合 • CD4陽性リンパ球数変化量 		
有効性評価		本剤25mg (n=346)	エファビレンツ (n=344)
	HIV RNA量<50 copies/mL(ITT-TLOVR)		
	48週時	82.4%	83.1%
	96週時	76.0%	78.8%
		本剤25mg (n=346)	エファビレンツ (n=344)
	HIV RNA量<50 copies/mL(スナップショット解析)		
	48週時	82.4%	81.7%
	96週時	76.6%	77.9%
	HIV RNA量<400 copies/mL		
	48週時	85.8%	85.2%
	96週時	78.9%	80.8%
	HIV RNA量<200 copies/mL		
	48週時	85.5%	84.9%
	96週時	78.0%	80.8%
CD4陽性リンパ球数変化量(平均値；/mm ³)			
48週時	+195.5	+181.5	
96週時	+220.7	+226.7	
安全性評価	副作用の発現率(96週時)は、本剤25mg群で43.4%(150/346例)、エファビレンツ群で64.0%(220/344例)であった。また、グレード2以上の副作用の発現率は、本剤25mg群で17.6%(61/346例)、エファビレンツ群で33.4%(115/344例)であった。		

3. 臨床成績(つづき)

第Ⅲ相試験(C215試験：THRIVE)⁶⁾

試験目的	(48週時のHIV RNA量が50 copies/mL未満の患者割合を比較して、)本剤のエファビレンツに対するウイルス学的効果における非劣性を示すこと		
試験デザイン	無作為化、二重盲検、実薬対照試験		
対象	抗HIV薬の治療経験がないHIV-1感染患者678例		
主な登録基準	抗HIV薬の治療経験がない、血漿中HIV RNA量 \geq 5000 copies/mL、virco [®] TYPE HIV-1検査でABC/3TC、AZT/3TC、TDF/FTCに感受性がある		
主な除外基準	HIVワクチンまたは抗HIV薬の使用、NNRTI耐性が証明されている、AIDSの症状がある、HIV-2感染症、併用禁止薬の使用、結核または結核の治療を受けている、急性HIV-1感染症の疑いがある、1つ以上のQT(QTc)延長の危険因子がある、医学的状態が良好ではないとの医師の判断		
投与方法	2種のNRTI(ABC/3TC、AZT/3TC、TDF/FTC)を背景治療として、本剤25mg又はエファビレンツ600mgを1日1回96週間経口投与した。		
主要評価項目	48週時のHIV RNA量が50 copies/mL未満の患者の割合(ITT-TLOVR)		
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> • HIV RNA量が50 copies/mL未満の患者の割合(スナップショット解析) • HIV RNA量が400 copies/mL未満の患者の割合 • HIV RNA量が200 copies/mL未満の患者の割合 • CD4陽性リンパ球数変化量 		
有効性評価		本剤25mg (n=340)	エファビレンツ (n=338)
	HIV RNA量<50 copies/mL(ITT-TLOVR)		
	48週時	85.3%	81.1%
	96週時	79.1%	76.3%
		本剤25mg (n=340)	エファビレンツ (n=338)
	HIV RNA量<50 copies/mL(スナップショット解析)		
	48週時	82.6%	78.4%
	96週時	76.2%	75.1%
	HIV RNA量<400 copies/mL		
	48週時	88.2%	84.6%
	96週時	83.2%	79.9%
	HIV RNA量<200 copies/mL		
	48週時	87.6%	84.0%
	96週時	82.1%	79.6%
CD4陽性リンパ球数変化量(平均値；/mm ³)			
48週時	+188.6	+170.7	
96週時	+234.5	+212.0	
安全性評価	副作用の発現率(96週時)は、本剤25mg群で52.9%(180/340例)、エファビレンツ群で66.9%(226/338例)であった。また、グレード2以上の副作用の発現率は、本剤25mg群で16.2%(55/340例)、エファビレンツ群で32.8%(111/338例)であった。		

3) 安全性試験

第Ⅱb相試験(C204試験)

「V. 3. (5) 1)無作為化並行用量反応試験」の項(P.10)を参照すること。

第Ⅲ相試験(C209試験)

「V. 3. (5) 2)比較試験」の項(P.11)を参照すること。

第Ⅲ相試験(C215試験)

「V. 3. (5) 2)比較試験」の項(P.12)を参照すること。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

製造販売後臨床試験(日本人を対象とした薬物動態試験)：日本人健康成人男性に本剤を食後に単回経口投与したときのリルピリンの薬物動態を検討した。例数は8例、試験期間は2013年2月～2013年5月。(「X. 5. 承認条件等」の項(P.46)を参照すること)

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

エトラビリン、デラビルジンメシル酸塩、エファビレンツ、ネビラピン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{8), 9)}

リルピビリンはジア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) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用^{8), 10), 11)}

T細胞株に急性感染させた野生型(WT)HIV-1実験室株のⅢB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 M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、エムトリシタビン、サニルブジン及びテノホビル)、プロテアーゼ阻害剤(アンプレナビル、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、エトラビ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。

リルピビリンのEC₅₀値

ウイルス	感染細胞	EC ₅₀ (中央値; nmol/L)
HIV-1(Ⅲb)	MT4	0.73
HIV-2(ROD)	MT4	5220
SIV/mac251	MT4	8550

HIV-1初代分離株に対するリルピビリンの抗ウイルス活性(*in vitro*)

サブタイプ		EC ₅₀ (中央値; nmol/L)
Group M	A	0.07-0.44
	B	0.08-0.51
	C	0.11-0.53
	D	0.07-0.38
	E	0.07-1.01
	F	0.16-0.95
	G	0.25-0.51
Group O	O	2.88-8.45

2) 薬剤耐性^{1), 4), 8), 12)}

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、V179L、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。

in vitro耐性獲得試験において出現したリルピビリン耐性株の遺伝子解析

Subtype	Strain	FC	Mutations in HIV-1RT
wild types			
AE	r13816	3.8	E138K
		5.9	E138K , R358G
	r13817	66.8	E138G , V189I , H221Y , M230I
		>1,932.0	I050T, E138R , V189I , K219E, H221Y , M230I , E297K
AG	r13813	5.4	E006A, E138Q , I178M, T200V, V245E
B	III B	12.0	E138K , G190E
		114.1	E006K, E138K , G190E
		>1,830.2	E006K, L100I , E138K , G190E , K219N
		34.6	K101E , Y181C , T386A
		5,490.6	L100I , K101E , Y181C , F227C , T386A
		13,920.7	L100I , K101E , A158T, V179F , Y181C , F227C , T386A
		100.1	V179F , Y181C , F227C , M230I
		7,716.3	V179F , Y181C , F227C , M230I
		5.0	E040K, Y181C
		315.4	E040K, V179F , Y181C , F227C , M230I
		626.9	E040K, V060A, V090I , Y181C , F227C , M230I
		23.7	E040K, K101E , V108I , Y181C , H221Y
		144.4	E040K, K101E , V108I , Y181C , K219E, H221Y , R358K
		2,154.6	E040K, K101E , V108I , Y181C , F227C , M230I
		2,022.6	L100I , K101E , Y181C , P225L, F227C
C	v071130	15.9	E138K , V241M, E399G
		>1,467.1	V108I , E138K , M230L , Y232F, V241M, G335Y, E399G
D	v071038	26.0	L074V, L100I , T139K, Y181C , T240I, R284K
		978.9	R072K, L074V, L100I , T139K, Y181C , T240I, E396K
		>1,984.1	L074V, L100I , V106A , V108I , T139K, Y181C , T240I, V241M
Mutants			
B	SM041	13.2	E138R , K173Q, H221Y , G273E
		185.6	L100I , E138R , K173Q, V179I , H221Y , V241I, G273E
		>3,004.8	L100I , V108I , I135T, E138R , K173Q, V179I , L214F, H221Y , V241I, G273E
	SM051	>1,830.2	L100I , K103N , E138G , V179I , G196R, P225Y
	SM052	>1,947.0	E028K, K101E , K103N , V108I , E138G , V179I , Y181C , K219R, L228R, T376S
	SDM020001	970.2	K030I, V106I , V108I , E138K , T165A, V179I , Y181C , V189I , L214F, H221Y , N348I, E370K
	SDM020059	8.0	V179F , Y181C
		>2,784.0	L100I , V108I , V179F , V181C , L214F, N348I, E370G, V381I
	r9602	7.4	T069I, K102Q, K103N , E122K, E138G , S163N, Y181C , V189I , T200I, L214F, S322T, D324E, K366R, T386A, T400A
		237.7	K102Q, K103N , E122K, E138G , V179I , Y181C , T200I, L214F, S322T, D324E, N348I, V365I, K366R, T386A, T400A
		156.9	K102Q, K103N , E122K, E138G , V179I , Y181C , T200I, L214F, S322T, D324E, N348I, K366R, T386A, T400A
		142.4	L074I, K102Q, K103N , E122K, E138G , V179I , Y181C , T200I, L214F, S322T, D324E, N348I, K366R, T386A, T400A
		460.3	M041I, L074I, K102Q, K103N , V108I , E122K, E138G , V179I , Y181C , T200I, E203K, L214F, S322T, D324E, N348I, K366R, T386A, T400A

注：NNRTI RAMを太字で示した。リルピビリン添加により新たに出現した変異を下線で示した。

ウイルス学的失敗例において治療下でNNRTI耐性変異が認められた被験者数

ウイルス学的失敗例	C209試験 N=40	C215試験 N=22	併合解析 N=62
ウイルス学的失敗においてNNRTI耐性変異が認められた被験者数(%)	26(65.0)	13(59.1)	39(62.9)
主に認められたアミノ酸変異部位別のNNRTI耐性変異が認められた被験者数(%)			
E0138K	18(45.0)	10(45.5)	28(45.2)
K0101E	5(12.5)	3(13.6)	8(12.9)
H0221Y	4(10.0)	2(9.1)	6(9.7)
V0090I	4(10.0)	1(4.5)	5(8.1)
Y0181C	5(12.5)	0	5(8.1)
V0189I	3(7.5)	2(9.1)	5(8.1)
E0138Q	2(5.0)	0	2(3.2)
F0227C	1(2.5)	1(4.5)	2(3.2)
L0100I	1(2.5)	1(4.5)	2(3.2)
V0179I	1(2.5)	1(4.5)	2(3.2)

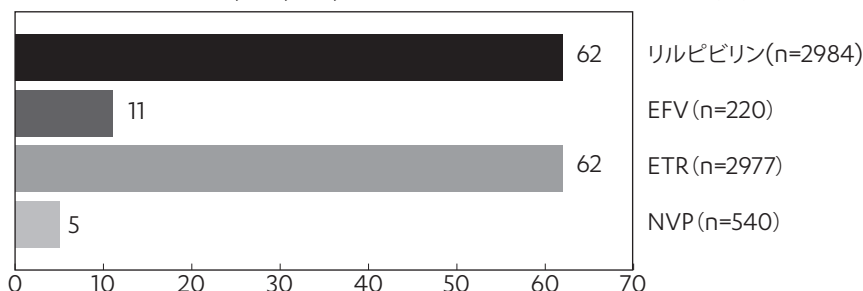
3) 交差耐性^{1), 8), 10), 11)}

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1世代NNRTIの少なくとも1つに耐性のHIV-1組換え型臨床分離株の中でリルピビリン, ETR, EFV, 又はNVPに感受性を有する株の頻度分析 (%)



第Ⅲ相試験の48週時併合解析において、本剤+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。

48週時における交差耐性

	本剤(R)			本剤(S)			対照群(R)			対照群(S)		
	C209 n=22	C215 n=9	併合解析 n=31	C209 n=18	C215 n=13	併合解析 n=31	C209 n=5	C215 n=7	併合解析 n=12	C209 n=8	C215 n=8	併合解析 n=16
本剤(R)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0
EFV(R)	18 (81.8)	9 (100)	27 (87.1)	1 (5.6)	1 (7.7)	2 (6.5)	-	-	-	-	-	-
ETR(R)	20 (90.9)	8 (88.9)	28 (90.3)	2 (11.1)	1 (7.7)	3 (9.7)	0	0	0	0	0	0
NVP(R)	10 (45.5)	4 (44.4)	14 (45.2)	0	0	0	5 (100)	7 (100)	12 (100)	2 (25.0)	0	2 (12.5)

R: Resistant S: Sensitive n (%)

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例はネビラピンの耐性を示した。

96週時における交差耐性

	本剤(R)				本剤(S)				対照群(R)				対照群(S)			
	C209 n=22	C215 n=13	併合解析		C209 n=26	C215 n=20	併合解析		C209 n=7	C215 n=10	併合解析		C209 n=11	C215 n=13	併合解析	
			$\leq 100,000$ n=5	$> 100,000$ n=30			$\leq 100,000$ n=22	$> 100,000$ n=24			$\leq 100,000$ n=8	$> 100,000$ n=9			$\leq 100,000$ n=9	$> 100,000$ n=15
本剤(R)	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0
EFV(R)	18 (81.8)	12 (92.3)	3 (60.0)	27 (90.0)	1 (3.8)	1 (5.0)	1 (4.5)	1 (4.2)	-	-	-	-	-	-	-	-
ETR(R)	20 (90.9)	12 (92.3)	4 (80.0)	28 (93.3)	3 (11.5)	1 (5.0)	2 (9.1)	2 (8.3)	1 (14.3)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
NVP(R)	10 (45.5)	6 (46.2)	1 (20.0)	15 (50.0)	0	0	0	0	6 (85.7)	9 (90.0)	7 (87.5)	8 (88.9)	2 (18.2)	0	0	2 (13.3)

R: Resistant S: Sensitive n (%)

(3) 作用発現時間・持続時間：該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間¹³⁾

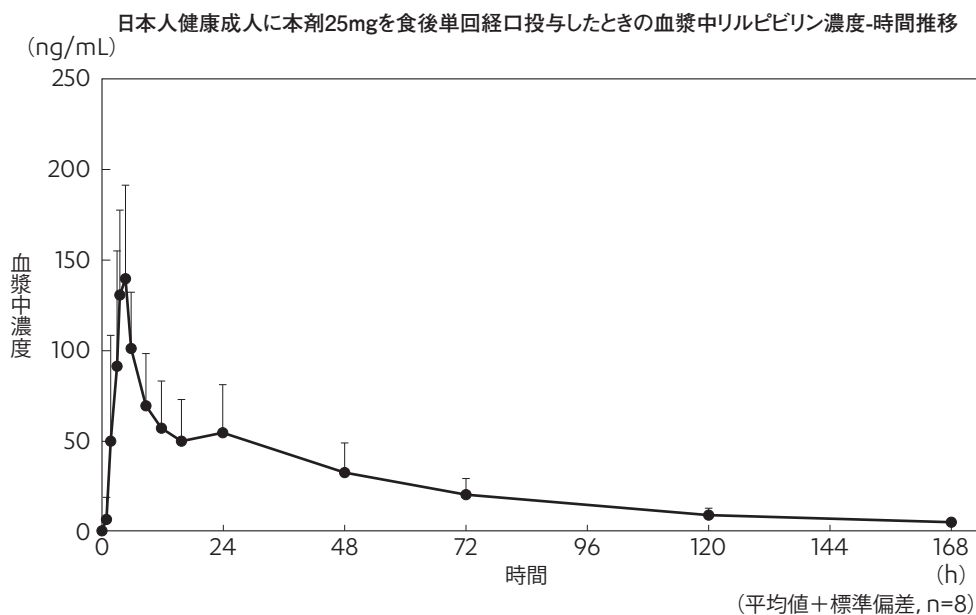
日本人健康成人に本剤25mg(n=8)を食後に単回経口投与した時の t_{max} は5.0時間(中央値)であった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

<日本人における成績>¹³⁾

日本人健康成人に本剤25mgを食後に単回経口投与したとき、血漿中リルピビリン濃度は投与後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。



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ビリンの薬物動態パラメータ

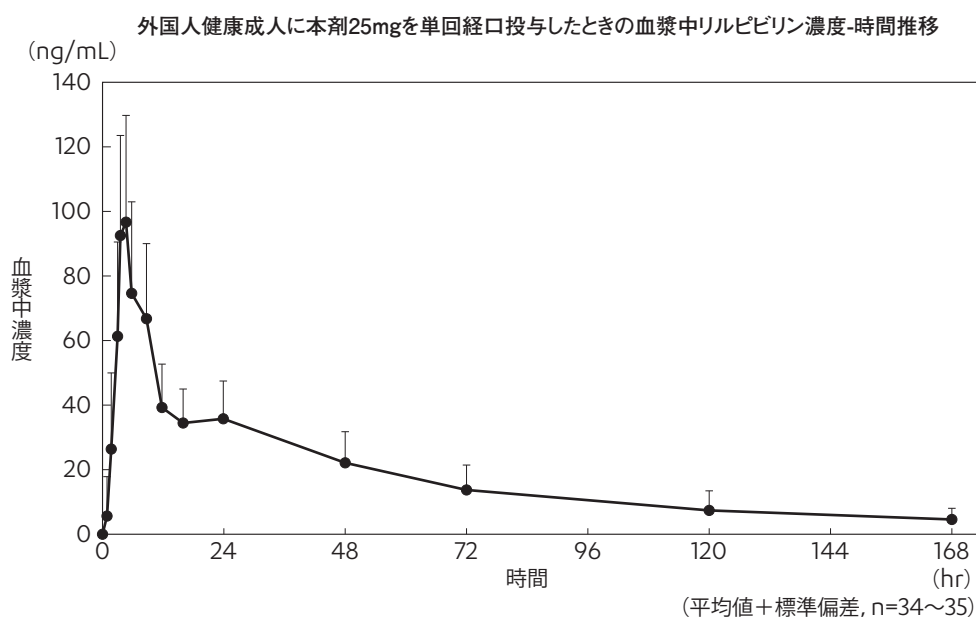
薬物動態パラメータ	n=8
C_{max} (ng/mL)	144.3 (49.66)
t_{max} (h)	5.00 [2.00~6.00]
AUC_{∞} (ng·h/mL)	4542 (2001)
$t_{1/2}$ (h)	43.0 (10.9)

平均値(標準偏差)、 t_{max} ：中央値[範囲]

1. 血中濃度の推移・測定法(つづき)

<外国人における成績>(外国人データ)^{14)、15)}

外国人健康成人に本剤25mgを食後に単回経口投与したとき、血漿中リルピビリン濃度は投与後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。



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ビリンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤(n=35)
t _{max} (hr)	4.4(2.0 - 9.0)
C _{max} (ng/mL)	108.6±32.08
AUC _{last} (ng・hr/mL)	2988±1135
AUC _∞ (ng・hr/mL)	3403±1497
t _{1/2, term} (hr)	45.99±19.56

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値(範囲)

2) 反復投与(外国人データ)¹⁴⁾

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ビリンの薬物動態パラメータ(推定値)を下表に示す。HIV-1感染患者における血漿中リルピビリンの曝露量は健康成人より低値であった。

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

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]

3) 肝機能障害患者(外国人データ)¹⁶⁾

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ビリンのAUC₂₄は、健康成人と比較してそれぞれ47%及び5%高かった。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。

1. 血中濃度の推移・測定法(つづき)

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ビ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) ^{注1)}	—
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) ^{注2)}	—

注1) : n=7、注2) : n=5

平均値(標準偏差)、t_{max} : 中央値[範囲]

4) 腎機能障害患者(外国人データ)^{17, 18)}

腎機能障害患者を対象とした試験は実施していないが、リルピビ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ビ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り除去される可能性は低い。

5) QT間隔に対する影響(外国人データ)^{19, 20)}

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(Bonferroni検定)(プラセボとの差の最大値: 2.2ms)[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、高用量の本剤(75mg及び300mg)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。

注意)本剤のHIV-1感染症に対して承認されている用法・用量は下記の通りである。

用法・用量: 通常、成人にはリルピビリンとして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。

6) 妊婦、産婦

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、リルピビリンの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。

(4) 中毒域: 該当資料なし

1. 血中濃度の推移・測定法(つづき)

(5) 食事・併用薬の影響(外国人データ)

V. 治療に関する項目 2.用法及び用量の項(P.4)及びVIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7.相互作用(P.29～34)を参照すること。

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。

なお、アバカビル、エムトリシタビン、ラミブジン、サニルブジン、ジドブジンは主に腎排泄型であり、本剤と排泄経路が異なる。本剤はこれらの薬剤と相互作用を示さないと推察される。

併用薬投与時のリルピビリン(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	リルピビ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}
ジダノシン ²¹⁾	400mg 1日1回	13～21	100 (90-110)	100 (95-106)	100 (92-109)
テノホビル ²²⁾	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 ²³⁾	800mg/100mg 1日1回	14～15	179 (156-206)	230 (198-267)	278 (239-324)
ロピナビル・リトナビル配合剤 ²⁴⁾	400・100mg 1日2回	15	129 (118-140)	152 (136-170)	174 (146-208)
ラルテグラビル ^{a)25)}	400mg 1日2回	24	112 (104-120)	112 (105-119)	103 (96-112)
リファブチン ²⁶⁾	300mg 1日1回	14～17	65 (58-74)	54 (50-58)	51 (48-54)
リファブチン ^{a)27)}	300mg 1日1回	10～18	69 (62-76)	58 (52-65)	52 (46-59)
リファブチン ^{b)27)}	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 ²⁸⁾	リルピビリン製剤投与12時間前 40mg 1回	22～24	99 (84-116)	91 (78-107)	—
ファモチジン ²⁸⁾	リルピビリン製剤投与2時間前 40mg 1回	22～24	15 (12-19)	24 (20-28)	—
ファモチジン ²⁸⁾	リルピビリン製剤投与4時間後 40mg 1回	22～24	121 (106-139)	113 (101-127)	—
リファンピシン ²⁹⁾	600mg 1日1回	15～16	31 (27-36)	20 (18-23)	11 (10-13)
ケトコナゾール ³⁰⁾	400mg 1日1回	14～15	130 (113-148)	149 (131-170)	176 (157-197)
オメプラゾール ³¹⁾	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 ³²⁾	500mg 1回	16	109 (101-118)	116 (110-122)	126 (116-138)
アトルバスタチン ³³⁾	40mg 1日1回	16	91 (79-106)	90 (81-99)	90 (84-96)
クロルゾキサゾン ³⁴⁾	500mg 1回	16	117 (108-127)	125 (116-135)	118 (109-128)
シルденаフィール ^{d)35)}	50mg 1回	15～16	92 (85-99)	98 (92-105)	104 (98-109)
シメプレビル ^{a)}	150mg 1日1回	21	104 (95-113)	112 (105-119)	125 (116-135)

未算出：—

a)リルピビリン製剤25mg 1日1回投与時

b)リルピビリン製剤50mg 1日1回投与時

c)リルピビリン製剤25mgを単剤として投与したときとの比較

d)リルピビリン製剤75mg 1日1回投与時

1. 血中濃度の推移・測定法(つづき)

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}
ジダノシン ²¹⁾	400mg 1日1回	13~21	96 (80-114)	112 (99-127)	—
テノホビル ²²⁾	300mg 1日1回	15~16	119 (106-134)	123 (116-131)	124 (110-138)
ダルナビル ²³⁾	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 ²⁴⁾	ロピナビル・リトナビル配合 剤400・100mg 1日2回	15	96 (88-105)	99 (89-110)	89 (73-108)
ラルテグラビル ^{b)25)}	400mg 1日2回	24	110 (77-158)	109 (81-147)	127 (101-160)
リファブチン ²⁶⁾	300mg 1日1回	14~17	103 (93-114)	103 (97-109)	101 (94-109)
リファンピシン ²⁹⁾	600mg 1日1回	15~16	102 (93-112)	99 (92-107)	—
ケトコナゾール ³⁰⁾	400mg 1日1回	14~15	85 (80-90)	76 (70-82)	34 (25-46)
オメプラゾール ³¹⁾	20mg 1日1回	15~16	86 (68-109)	86 (76-97)	—
アセトアミノフェン ³²⁾	500mg 1回	16	97 (86-110)	92 (85-99)	—
エチニルエストラジオール ^{b)36)}	エチニルエストラジオール・ ノルエチステロン配合剤 0.035・1mg 1日1回	14~17	117 (106-130)	114 (110-119)	109 (103-116)
ノルエチステロン ^{b)36)}	エチニルエストラジオール・ ノルエチステロン配合剤 0.035・1mg 1日1回	14~17	94 (83-106)	89 (84-94)	99 (90-108)
アトルバスタチン ³³⁾	40mg 1日1回	16	135 (108-168)	104 (97-112)	85 (69-103)
クロルゾキサゾン ³⁴⁾	500mg 1回	16	98 (85-113)	103 (95-113)	—
シルデナフィル ^{a)35)}	50mg 1回	15~16	93 (80-108)	97 (87-108)	—
R(-)メサドン ^{b)37)}	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)37)}	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)38)}	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)39)}	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

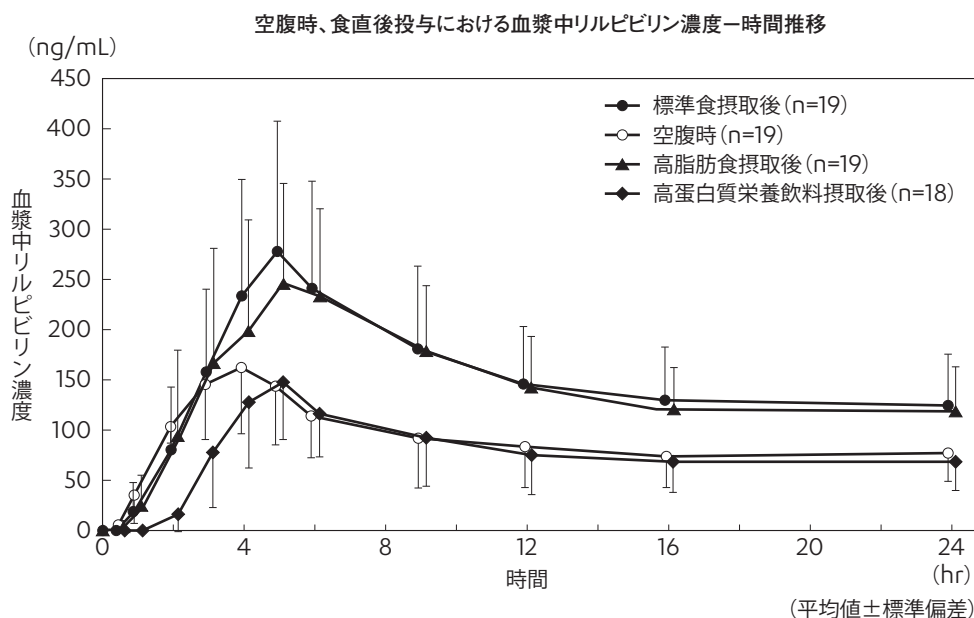
b)リルピピリン製剤25mg 1日1回投与時

1. 血中濃度の推移・測定法(つづき)

<参考>

食事の影響(外国人データ)¹⁵⁾

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ビリンの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ビリンの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。



空腹時、食直後投与における血漿中リルピビリンの薬物動態パラメータ

	標準食摂取後 (n=19)	空腹時 (n=19)	高脂肪食摂取後 (n=19)	高蛋白質栄養飲料摂取後 (n=18)
t _{max} (hr)	5.0(2.0 - 9.0)	4.0(2.0 - 24.0)	5.0(3.0 - 9.0)	5.0(4.0 - 9.0)
C _{max} (ng/mL)	296.4±117.6	170.2±65.61	279.8±102.6	156.0±59.66
AUC _{last} (ng・hr/mL)	10340±3894	6230±2339	9717±3535*	5437±2421
AUC _∞ (ng・hr/mL)	11450±4431	7202±3024	10670±4331*	6094±3047
t _{1/2, term} (hr)	47.98±22.08	54.84±28.25	43.05±17.28*	47.29±22.89

*n=18

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値(範囲)

食事の内容

標準的な朝食：パン4枚、ハム1切、チーズ1切、バター、ゼリー、カフェイン抜きコーヒー又は紅茶2杯(好みに応じてミルク及び/又は砂糖)(合計533Kcal)

高脂肪の朝食：目玉焼き2個、ベーコン2切、精白パン2枚(バター付)、クロワッサン1個(チーズ1切付)、ミルク240mL(合計928Kcal)

高蛋白質栄養飲料：Ensure® HP、240mL

注意)本剤のHIV-1感染症に対して承認されている用法・用量は下記の通りである。

用法・用量：通常、成人にはリルピビリンとして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。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因(外国人データ)

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ビリンのAUC₂₄及びC_{0t}に、臨床上問題となる影響はなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル：該当資料なし

(2) 吸収速度定数：該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ：該当資料なし

(4) 消失速度定数：該当資料なし

(5) クリアランス：該当資料なし

(6) 分布容積：該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率¹⁷⁾

*in vitro*試験におけるリルピビ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. 吸収

<参考>⁴⁰⁾

リルピピリンは適切な腸管吸収を得るのに十分な膜透過性を示す可能性が高いことが*in vitro*試験の結果から示された。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：該当資料なし

<参考：ラット>⁴⁰⁾

雄有色ラットに¹⁴C-リルピピリン遊離塩基40mg/kgを単回経口投与したところ、脳内放射能濃度は血液よりも低値を示した。

(2) 血液－胎盤関門通過性：該当資料なし

<参考：ラット>

妊娠ラットに¹⁴C-リルピピリン遊離塩基40mg/kgを単回経口投与したところ、胎盤及び胎児におけるAUC_{0-8h}は母動物血液のそれぞれ0.95倍及び0.64倍であった。

(3) 乳汁への移行性：該当資料なし

<参考：ラット>

授乳期の雌ラットにリルピピリン40、120、400mg/kg/日を反復経口投与したところ、新生児に母動物の乳汁を介したリルピピリンの曝露がみられた。

(4) 髄液への移行性：該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：該当資料なし

<参考：ラット>⁴⁰⁾

雄有色ラットに¹⁴C-リルピピリン遊離塩基40mg/kgを単回経口投与したところ、放射能は速やかに各組織に移行し、ほとんどの組織において投与4時間後に最高濃度に達した。

放射能の曝露量(AUC_{0-4h})は、ブドウ膜、肝臓、副腎、褐色脂肪、腎臓で高く、筋肉、精巣、脳では血液より低かった。

¹⁴C-リルピピリン遊離塩基40mg/kg投与時の組織内放射能濃度(雄ラット、n=5)

組織	組織内放射能濃度(μg eq./g)				
	時間(h)				
	1	4	24	96	336
副腎	3.29	7.93	1.21	0.351	BLQ
血液(LSC)	0.71	1.34	0.139	0.057	0.026
血液(RLG)	0.708	1.55	BLQ	BLQ	BLQ
骨	BLQ	0.348	BLQ	BLQ	BLQ
骨髄	1.1	2	BLQ	BLQ	BLQ
脳	0.506	0.981	BLQ	BLQ	BLQ
褐色脂肪	2.95	6	BLQ	BLQ	BLQ
眼球(LSC)	0.967	5.08	3.73	1.78	1.03
心臓	1.42	2.77	BLQ	BLQ	BLQ
腎臓	2.78	5.27	0.707	BLQ	BLQ
肝臓	9.52	16.6	2.28	0.39	BLQ
肺	1.03	3.54	BLQ	BLQ	BLQ
髄膜	1.84	5.8	1.73	1.57	1.21
筋肉	0.555	1.23	BLQ	BLQ	BLQ
脾臓	2.2	4.23	BLQ	BLQ	BLQ
前立腺	0.865	2.07	BLQ	BLQ	BLQ
有色皮膚	0.915	3.73	1.6	1.67	0.657
白色皮膚	1.1	2.93	0.761	0.47	BLQ
脾臓	NA	4.18	BLQ	BLQ	BLQ
精巣	0.306	1.25	BLQ	BLQ	BLQ
甲状腺	1.58	2.26	BLQ	BLQ	BLQ
ブドウ膜	5.45	28.2	38.3	10.9	6.86
白色脂肪	0.945	5.63	BLQ	BLQ	BLQ

BLQ：定量下限(0.207μg eq./g)未満

LSC：液体シンチレーションカウンター

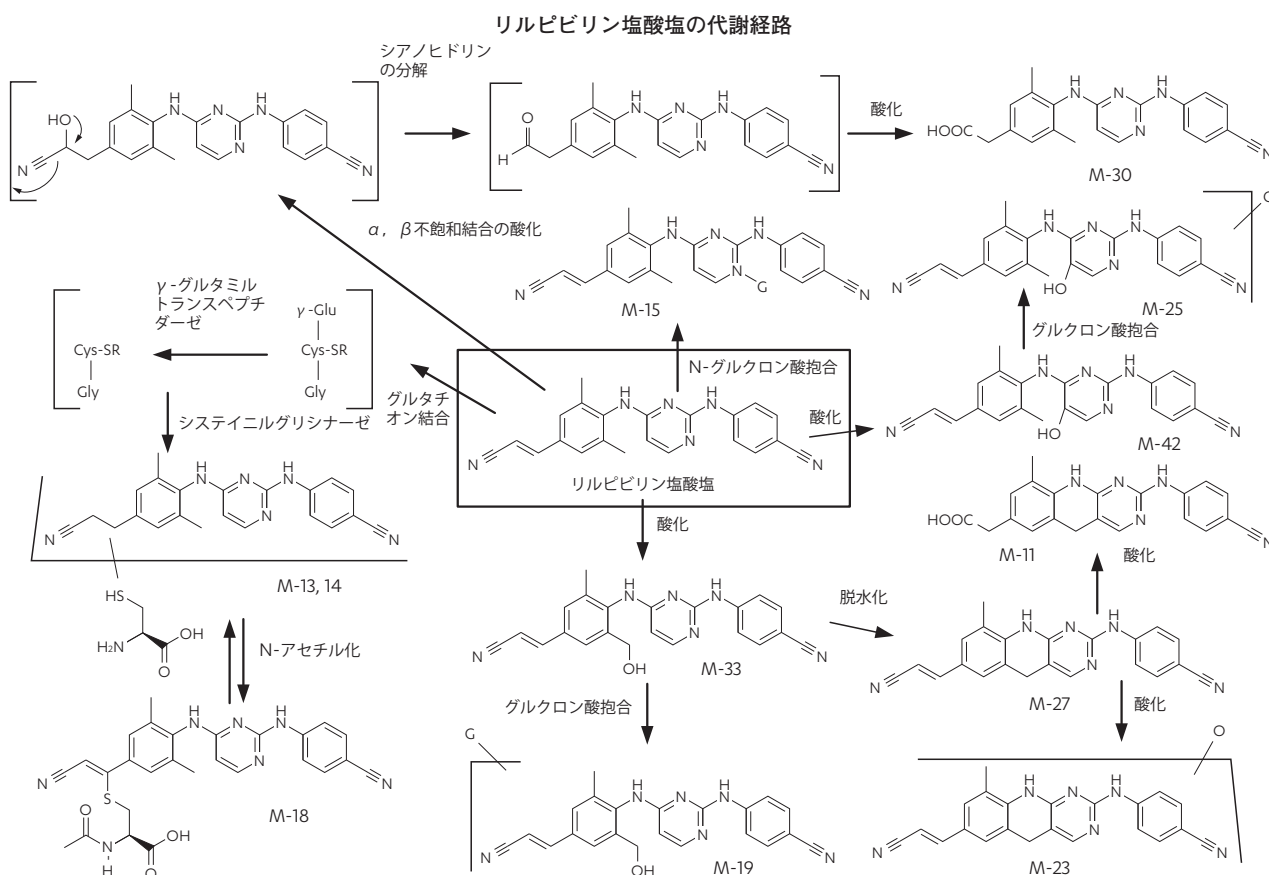
RLG：ラジオルミノグラフィ

NA：未測定

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路⁴¹⁾

リルピピリンは主に肝臓においてCYP3Aにより代謝される。



(2) 代謝に關する酵素 (CYP450等) の分子種⁴¹⁾

*In vitro*試験で、リルピピリンは主にCYP3Aにより代謝された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

糞中及び尿中

(2) 排泄率¹⁸⁾

健康成人6例に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。

(3) 排泄速度：該当資料なし

7. 透析等による除去率

腹膜透析：該当資料なし

リルピピリンは血漿蛋白結合率が高いことから、腹膜透析によって除去される可能性は低い。

血液透析：該当資料なし

リルピピリンは血漿蛋白結合率が高いことから、血液透析によって除去される可能性は低い。

直接血液灌流：該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由
設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 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)(単回投与を除く)、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、アスピリン・ボノプラザンフマル酸塩)を投与中の患者[10.1参照]

(解説)

- 2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の投与により過敏症を起こす可能性があるため、投与しないこと。
2.2 「相互作用」の項(P.29)参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。[17.参照]
5.2 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。
5.3 海外臨床第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、エファビレンツによるウイルス学的失敗例よりも、ラミブジン/エムトリシタビ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(<200cells/ 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 200cells/ 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。[17.参照]

(解説)

- 5.1 「効能及び効果」の項(P.4)参照。
5.2 HIVは、変異により薬剤耐性が発現しやすいウイルスである。薬剤耐性を考慮し、薬剤耐性検査を参考に適切な薬剤の選択を行う。
薬剤耐性検査には、遺伝子型解析と表現型解析があり、遺伝子型解析が保険適応となっている。
5.3 抗HIV薬の治療経験がない患者を対象としたリルピビリンの海外臨床第Ⅲ相試験における耐性変異解析の結果、ウイルス学的失敗例におけるNRTI耐性変異の出現率は、本剤群が68%(42/62例)、エファビレンツ群が32%(9/28例)であった。本剤群のウイルス学的失敗例のうち最もよく認められたNRTI耐性変異は、C209試験ではM184Iであり、C215試験ではM184I及びM184Vであった。M184I及びM184VのNRTI耐性変異の出現は、ラミブジン及びエムトリシタビンへの耐性と関連していると考えられる。

ウイルス学的失敗例において治療下で出現したNRTI耐性変異の出現率

	本剤群(RPV+背景治療) 686例			対照群(EFV+背景治療) 682例		
	C209試験	C215試験	併合解析	C209試験	C215試験	併合解析
耐性変異解析におけるウイルス学的失敗例	40例	22例	62例	13例	15例	28例
ウイルス学的失敗例におけるNRTI耐性変異の出現率	70%(28例)	64%(14例)	68%(42例)	31%(4例)	33%(5例)	32%(9例)
主に認められたアミノ酸変異部位別のNRTI耐性変異出現率						
M184I	55%(22例)	32%(7例)	47%(29例)	15%(2例)	0	7%(2例)
M184V	15%(6例)	36%(8例)	23%(14例)	23%(3例)	20%(3例)	21%(6例)
K065R	8%(3例)	0	5%(3例)	0	13%(2例)	7%(2例)
K219E	8%(3例)	0	5%(3例)	0	0	0
A062V	3%(1例)	5%(1例)	3%(2例)	0	0	0
Y115F	5%(2例)	0	3%(2例)	0	0	0

また、抗HIV薬の治療経験がない患者を対象としたリルピビリンの海外臨床第Ⅲ相試験でテノホビル/エムトリシタビン製剤を併用した患者における96週時の併合解析において、ベースラインCD4陽性リンパ球数が少ない患者(<200 cells/ μ L)のウイルス学的失敗の割合は19.9%(36/181例)、CD4陽性リンパ球数が多い患者(\geq 200 cells/ μ L)のウイルス学的失敗の割合は7.3%(27/368例)であった。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由(つづき)

ベースラインCD4陽性リンパ球数(cells/ μ L)別ウイルス学的失敗^{注)}

	48週時		96週時	
	RPV+TDF/FTC 550例	EFV+TDF/FTC 546例	RPV+TDF/FTC 550例	EFV+TDF/FTC 546例
<50	20.7% (6/29例)	3.4% (1/29例)	20.7% (6/29例)	6.9% (2/29例)
\geq 50、<200	14.5% (22/152例)	8.1% (11/135例)	19.7% (30/152例)	8.9% (12/135例)
\geq 200、<350	6.8% (17/249例)	4.0% (10/249例)	7.6% (19/249例)	4.4% (11/249例)
\geq 350	5.9% (7/119例)	0.8% (1/133例)	6.7% (8/119例)	2.3% (3/133例)

RPV：リルピビリン、TDF：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、FTC：エムトリシタビン、EFV：エファビレンツ

注)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 \geq 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。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。[10.2、16.7参照]
- 7.2 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(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。

5. 重要な基本的注意とその理由

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。
- 8.1.1 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。
- 8.1.2 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。
- 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。
- 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。
- 8.1.5 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。
- 8.1.6 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。

5. 重要な基本的注意とその理由(つづき)

(解説)

- 8.1 抗HIV療法を開始するにあたり、患者又は患者に代わる適切な者に、正しく服用を継続し長期にわたり血中ウイルス量を検出限界以下に抑え続けることが重要であることを十分理解してもらった上で投与を開始し、服薬遵守してもらうことが重要となる。服薬遵守ができなければ、治療効果が低下し、薬剤耐性ウイルスの発現を招く。そのため、十分な説明を行い、患者の納得のもとで抗HIV療法を開始すること。
- 8.1.1 抗HIV療法により、血中ウイルス量が低下し、CD4陽性リンパ球数の増加が認められる。しかしながら、抗HIV療法は根治療法ではないため、HIV感染症が進行し、日和見感染症等のエイズ関連疾患が発症する可能性がある。エイズ関連疾患の進行・発症を早期に発見し、適切な治療を行えるよう、体調の変化や気になることがあれば直ちに担当医に報告するよう指導すること。
- 8.1.2 本剤の承認審査では、主に投与48週までを中心とした併合中間解析により有効性及び安全性が評価されており、長期投与例の安全性データは限られたものである。抗HIV療法では、一般的には長期にわたり薬剤を服用するため、服用中は副作用の発現に注意し、気になることがあれば直ちに担当医に報告するよう指導すること。
- 8.1.3 最近の多くの研究において、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⁴⁶⁾、⁴⁷⁾、⁴⁸⁾。一方、これらの研究では、それぞれ限界も指摘されており、今後の検証が必要なサブグループ等がある可能性は否定できないことから設定した⁴⁸⁾。
- 8.1.4 本剤を含む抗HIV療法により血中ウイルス量が検出限界以下となっても、HIVは残存しており、治癒したことを意味しない。したがって、血液等により患者から他者への感染の危険性があることを十分説明すること。
- 8.1.5 本剤を含む抗HIV療法を正しく行わなかった場合、薬剤耐性が発現しやすくなり、将来の治療の選択肢を制限することがある。そのため、たとえ自覚症状がなくなったり体調が良いと感じたりしても、担当医の指示どおり服用を継続するよう指導すること。
- 8.1.6 本剤との相互作用が知られている薬剤があるので、副作用の発現や効果減弱の危険性を回避するため、服用している薬剤についてすべて担当医に伝えるよう指導すること。また、本剤服用中に新たに服用する薬剤について、市販薬も含め、事前に担当医に相談するよう指導すること(「相互作用」の項(P.29)参照)。

8.2 免疫再構築症候群

抗HIV療法開始後に、血中ウイルス量の減少とCD4陽性リンパ球の増加に伴い、免疫能が改善し、病原微生物に対する免疫応答が誘導され、日和見感染症の臨床症状が顕在化又は再増悪することが知られている。これを免疫再構築症候群と呼ぶ。国内で頻度の高い疾患は、帯状疱疹、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎、結核症、カポジ肉腫等である。

免疫再構築症候群が発現した場合の治療法については確立していないが、抗微生物薬の投与と炎症のコントロール(NSAIDsや副腎皮質ステロイド薬の投与)が挙げられる。抗HIV薬は可能な限り継続するが、抗HIV薬を継続することで免疫再構築症候群の病態が生命を脅かす場合や副腎皮質ステロイド薬が無効な場合などに、抗HIV薬の中止が考慮される。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。本剤75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている。[10.2、17.3.1参照]

9.1.2 B型及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者

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。海外第Ⅲ相試験において、これらの患者では、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[重複感染患者33.3%(18/54例)、非重複感染患者4.9%(31/632例)]。

(解説)

- 9.1.1 本剤75mg及び300mg投与時にQT延長が認められていることから、不整脈を起こしやすい状態にある患者では、QT延長により不整脈が発現するおそれがあるので、慎重に投与すること。また、QT延長を起こすことが知られている薬剤と本剤を併用したとき、相加的に作用が増強され、不整脈が発現するおそれがあるので、慎重に投与すること(「相互作用」の項(P.29)参照)。
- 9.1.2 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では、肝臓関連有害事象の発現率が、非重複感染患者(4.9%)に比べ重複感染患者(33.3%)で高い傾向が認められた。主な有害事象は、AST(GOT)増加又はALT(GPT)増加であった。慢性活動性肝炎など本剤投与前から肝機能異常が認められる患者では、肝機能を悪化させる可能性があるため、定期的に肝機能検査を実施するなど患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。本剤の外国臨床試験における肝臓関連有害事象発現状況を以下に示す。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意(つづき)

外国臨床試験におけるB型/C型肝炎ウイルス重複感染患者の肝臓関連有害事象発現状況(C209試験及びC215試験)

有害事象の種類	本剤群(RPV+BR) (N=686)		対照群(EFV+BR) (N=682)	
	重複感染 (N=54)	非重複感染 (N=632)	重複感染 (N=66)	非重複感染 (N=616)
肝臓関連有害事象発現例数(%)	18(33.3)	31(4.9)	20(30.3)	36(5.8)
臨床検査	10(18.5)	23(3.6)	10(15.2)	27(4.4)
AST(GOT)増加	7(13.0)	10(1.6)	6(9.1)	16(2.6)
ALT(GPT)増加	6(11.1)	8(1.3)	9(13.6)	16(2.6)
ALT(GPT)異常	1(1.9)	1(0.2)	0	0
肝酵素上昇	1(1.9)	0	1(1.5)	1(0.2)
トランスアミナーゼ上昇	1(1.9)	1(0.2)	0	5(0.8)
血中AI-P増加	0	0	1(1.5)	3(0.5)
血中ビリルビン増加	0	7(1.1)	0	0
血中非抱合ビリルビン増加	0	1(0.2)	0	0
肝機能検査異常	0	2(0.3)	0	2(0.3)
肝胆道系障害	5(9.3)	10(1.6)	9(13.6)	12(1.9)
脂肪肝	1(1.9)	2(0.3)	3(4.5)	0
肝炎	1(1.9)	0	0	1(0.2)
肝腫大	1(1.9)	1(0.2)	1(1.5)	3(0.5)
肝毒性	1(1.9)	0	0	0
高ビリルビン血症	1(1.9)	1(0.2)	0	1(0.2)
胆石症	0	4(0.6)	0	4(0.6)
肝細胞融解性肝炎	0	0	1(1.5)	0
肝硬変	0	0	1(1.5)	0
肝機能異常	0	1(0.2)	3(4.5)	0
急性肝炎	0	0	0	1(0.2)
高トランスアミナーゼ血症	0	2(0.3)	0	2(0.3)
感染症及び寄生虫症	4(7.4)	0	5(7.6)	0
B型肝炎	2(3.7)	0	1(1.5)	0
C型肝炎	2(3.7)	0	4(6.1)	0

(2) 腎機能障害患者
設定されていない

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意(つづき)

(5) 妊婦

9.5 妊婦

- 9.5.1 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。
- 9.5.2 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、リルピピリンの血中濃度低下が認められている。[16.6.4参照]

(解説)

- 9.5.1 動物実験(ラット及びウサギ)で催奇形性は認められていないが、ヒトにおける妊婦への投与に関する安全性については検討されていないことから、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。
- 9.5.2 妊婦における薬物動態試験の結果、妊婦中にリルピピリンを投与したときリルピピリンの血中濃度低下が認められた。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。リルピピリンは、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。

(解説)

本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、ラットにおいて乳汁への移行が認められたことから、本剤投与中は授乳を避けること。なお、HIVは乳汁へ移行し、乳児に感染することが報告されているため、HIVに感染している母親は授乳しないことが推奨される。

(7) 小児等

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。

(解説)

小児を対象とした臨床試験は実施されておらず、推奨用量が確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤は主として肝臓で代謝されるが、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。

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、本剤の代謝や排泄が遅延し、副作用が増強される可能性があることから、副作用の症状等について十分に観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。

(解説)

本剤は主にCYP3Aにより代謝されるため、CYP3A誘導作用及び阻害作用を有する薬剤との併用について、本項を参考に注意すること。

副作用の発現や効果減弱の危険性を回避するため、服用している薬剤についてすべて担当医に伝えるよう指導すること。また、本剤服用中に新たに服用する薬剤について、事前に担当医に相談するよう指導すること。

(1) 併用禁忌とその理由

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
リファンピシン ²⁹⁾ リファジン [2.2、16.7参照]	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 フェノバルビタール フェノバル等 フェニトイン アレビアチン等 ホスフェニトイン ホストイン [2.2参照]	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 [2.2参照]		
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 [2.2参照]		
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール ³¹⁾ オメプラール、オメプラゾン ランソプラゾール タケプロン 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 アスピリン・ボノプラザンフマル酸塩 キャブピリン [2.2、16.7参照]	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。	胃内のpH上昇により、本剤の吸収が低下する。

(解説)

《リファンピシン》

リファンピシンは肝代謝酵素誘導作用を有するため、本剤と併用したとき、本剤の代謝が促進されて血中濃度が低下し効果が減弱する可能性がある。したがって、本剤とリファンピシンとの併用は避けること。

以下に、本剤とリファンピシンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す²⁹⁾。

本剤とリファンピシンを併用投与したときの薬物動態パラメータの変化

	本剤の薬物動態パラメータ		薬物動態パラメータの比 (90%信頼区間)
	本剤150mg/日単剤投与時	本剤150mg/日+リファンピシン600mg/日	
n	15	16	
C _{min} (ng/mL)	478.4±161.4	53.0±17.4	10(9 - 12)
C _{max} (ng/mL)	1123±261	356±96	31(27 - 36)
AUC _{24h} (ng・h/mL)	16051±4764	3218±865	20(18 - 23)

7. 相互作用(つづき)

《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含有食品》

これらの薬剤は肝代謝酵素誘導作用を有するため、本剤と併用したとき、本剤の代謝が促進されて血中濃度が低下し効果が減弱する可能性がある。したがって、本剤とこれらの薬剤との併用は避けること。

なお、本剤とこれらの薬剤との併用における薬物動態試験結果は得られていない。

《プロトンポンプ阻害剤》

本剤は、胃内のpH上昇により吸収が低下するため、プロトンポンプ阻害剤と併用したとき、本剤の血中濃度が低下し効果が減弱する可能性がある。したがって、本剤とこれらの薬剤との併用は避けること。

以下に、本剤とオメプラゾールを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す³¹⁾。

本剤とオメプラゾールを併用投与したときの薬物動態パラメータの変化

	本剤の薬物動態パラメータ		薬物動態パラメータの比 (90%信頼区間)
	本剤150mg/日単剤投与時	本剤150mg/日+ オメプラゾール20mg/日	
n	16	15	
C _{min} (ng/mL)	507.1±241.0	347.0±196.2	67.36(58.02 - 78.20)
C _{max} (ng/mL)	1205±311.3	779.4±408.7	59.33(48.39 - 73.23)
AUC _{24h} (ng・h/mL)	18730±6307	11920±6573	60.02(51.05 - 70.57)

(2) 併用注意とその理由

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 ²⁶⁾ [7.1、16.7参照]	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。	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 ²⁸⁾ シメチジン ニザチジン ラニチジン [16.7参照]	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。	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。
メサドン ³⁷⁾ [16.7参照]	メサドンの血中濃度が低下することがある。	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 [9.1.1、17.3.1参照]	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。
ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤(NRTI/NtRTI)		
ジダノシン ²¹⁾	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 ²²⁾	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、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

7. 相互作用(つづき)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロテアーゼ阻害剤(PI)		
ダルナビル/ リトナビル ²³⁾	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・ リトナビル配合剤 ²⁴⁾	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。
他のPI アタザナビル/リトナビル ホスアンプレナビル/リトナビル	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。
インテグラーゼ阻害剤		
ラルテグラビル ²⁵⁾	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

(解説)

《リファブチン》

リファブチンは肝代謝酵素誘導作用を有するため、本剤と併用したとき、本剤の代謝が促進されて血中濃度が低下し効果が減弱する可能性がある。本剤25mg/日とリファブチン300mg/日を併用したとき、本剤25mg/日単剤投与時と比較して本剤の血中濃度低下が認められましたが、本剤50mg/日とリファブチン300mg/日を併用したとき、本剤25mg/日単剤投与時と同程度に本剤の血中濃度が維持されたことから、本剤とリファブチンを併用するときには、本剤25mgを併用すること。

以下に、本剤とリファブチンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す²⁷⁾。

本剤とリファブチンを併用投与したときの薬物動態パラメータの変化

	本剤の薬物動態パラメータ			
	n	C _{min} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{24h} (ng・h/mL)
本剤25mg/日単剤投与時	18	87.9±29.1	211±44.9	3249±894
本剤25mg/日+リファブチン300mg/日投与時	10	48.7±14.9	148±30.7	1965±483
薬物動態パラメータの比[本剤25mg単剤投与時との比較](90%信頼区間)		51.83 (45.88-58.56)	68.62 (61.65-76.38)	58.28 (52.07-65.22)
本剤50mg/日+リファブチン300mg/日投与時	17	86.2±31.9	303±60.7	3781±961
薬物動態パラメータの比[本剤25mg単剤投与時との比較](90%信頼区間)		92.95 (85.44-101.12)	142.55 (130.26-155.99)	115.57 (106.35-125.59)

平均値±標準偏差

7. 相互作用(つづき)

《H₂遮断剤》

本剤は胃内のpH上昇により吸収が低下するため、これらの薬剤と併用したとき、本剤の血中濃度が低下し効果が減弱する可能性がある。したがって、本剤とこれらの薬剤を併用するとき、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。

以下に、本剤とファモチジンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す²⁸⁾。

本剤とファモチジンを併用投与したときの薬物動態パラメータの変化

ファモチジン 投与時間		本剤の薬物動態パラメータ		薬物動態パラメータの比 (90%信頼区間)
		本剤150mg/日 単剤投与時	本剤150mg/日+ ファモチジン40mg/日	
本剤投与の 2時間前	n	23	23	
	C _{max} (ng/mL)	563.6±211.8	108.0±109.6	15.34(12.31 - 19.12)
	AUC _∞ (ng・h/mL)	21630±11070	5349±3221	23.99(20.31 - 28.34)
本剤投与の 4時間後	n	23	24	
	C _{max} (ng/mL)	563.6±211.8	665.0±221.0	121.0(105.6 - 138.7)
	AUC _∞ (ng・h/mL)	21630±11070	22660±9306	113.2(100.7 - 127.4)
本剤投与の 12時間前	n	23	24	
	C _{max} (ng/mL)	563.6±211.8	552.8±193.6	98.64(84.27 - 115.5)
	AUC _∞ (ng・h/mL)	21630±11070	18470±7217	91.40(78.14 - 106.9)

《制酸剤》

本剤は胃内のpH上昇により吸収が低下するため、これらの薬剤と併用したとき、本剤の血中濃度が低下し効果が減弱する可能性がある。したがって、本剤とこれらの薬剤を併用するとき、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。

なお、本剤とこれらの薬剤との併用における薬物動態試験結果は得られていない。

《クラリスロマイシン、エリスロマイシン》

これらの薬剤はCYP3A阻害作用を有するため、本剤と併用したとき、本剤の代謝が阻害されて血中濃度が上昇し作用が増強する可能性がある。したがって、併用する場合には投与量に注意し、アジスロマイシン等の代替薬も考慮すること。

なお、本剤とこれらの薬剤との併用における薬物動態試験結果は得られていない。

《メサドン》

メサドンの維持療法を受けている患者に本剤を併用投与したとき、メサドンのC_{min}、C_{max}及びAUC₂₄が減少した(「(5)食事・併用薬の影響」の項(P.19)参照)。

《QT延長を起こすことが知られている薬剤》

本剤75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている(「10. 過量投与」の項(P.42)参照)。したがって、QT延長を起こすことが知られている薬剤と本剤を併用したとき、相加的に作用が増強され、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ため、併用する場合には注意すること。

7. 相互作用(つづき)

《ジダノシン》

本剤とジダノシンを併用したとき、両剤の血中濃度に変化はみられなかった。

本剤は食事中又は食直後投与であるが、ジダノシンは食事の影響により吸収率の低下がみられるため食間投与となっている。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、本剤とジダノシンを同時に投与しないように注意すること。

以下に、本剤(食後投与)とジダノシン(空腹時投与)を併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す²¹⁾。

本剤とジダノシンを併用投与したときの薬物動態パラメータの変化

	本剤の薬物動態パラメータ			ジダノシンの薬物動態パラメータ		
	本剤150mg/日 単剤投与時	本剤150mg/日 +ジダノシン 400mg/日	薬物動態 パラメータの比 (90%信頼区間)	ジダノシン 400mg/日 単剤投与時	本剤150mg/日 +ジダノシン 400mg/日	薬物動態 パラメータの比 (90%信頼区間)
n	14	21		13	13	
C _{max} (ng/mL)	1366±384	1379±463	100(91 - 110)	1398±538	1270±426	96(80 - 114)
AUC _{24h} (ng・h/mL)	18286±4130	18429±5085	100(95 - 106)	3648±944	4140±1181	112(99 - 127)

《テノホビル》

本剤とテノホビルを併用したとき、テノホビルの血中濃度の上昇がみられるが、臨床上問題となる変化ではない。したがって、併用する場合には、用量を調節する必要はない。

以下に、本剤とテノホビルを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す²²⁾。

本剤とテノホビルを併用投与したときの薬物動態パラメータの変化

	テノホビルの薬物動態パラメータ		薬物動態パラメータの比 (90%信頼区間)
	テノホビル300mg/日 単剤投与時	本剤150mg/日+ テノホビル300mg/日	
n	16	15	
C _{min} (ng/mL)	56±20	67±19	124(110 - 138)
C _{max} (ng/mL)	305±80	353±64	119(106 - 134)
AUC _{24h} (ng・h/mL)	2991±877	3593±800	123(116 - 131)

《ダルナビル/リトナビル》

本剤とダルナビル/リトナビルを併用したとき、本剤の血中濃度が上昇するが、臨床上問題となる変化ではない。したがって、併用する場合には、用量を調節する必要はない。

次頁に、本剤とダルナビル/リトナビルを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す²³⁾。

7. 相互作用(つづき)

本剤とダルナビル/リトナビルを併用投与したときの薬物動態パラメータの変化

	本剤の薬物動態パラメータ		薬物動態パラメータの比 (90%信頼区間)
	本剤150mg/日単剤投与時	本剤150mg/日+ ダルナビル/リトナビル 800/100mg/日	
n	14	14	
C _{min} (ng/mL)	359.9±91.55	1013±407.9	278.3(239.3 - 323.6)
C _{max} (ng/mL)	991.3±208.4	1860±673.0	178.7(155.5 - 205.5)
AUC _{24h} (ng・h/mL)	12740±2008	30630±11230	229.9(197.9 - 267.2)

《ロピナビル/リトナビル》

本剤とロピナビル/リトナビルを併用したとき、本剤の血中濃度が上昇するが、臨床問題となる変化ではない。したがって、併用する場合には、用量を調節する必要はない。

以下に、本剤とロピナビル/リトナビルを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す²⁴⁾。

本剤とロピナビル/リトナビルを併用投与したときの薬物動態パラメータの変化

	本剤の薬物動態パラメータ		薬物動態パラメータの比 (90%信頼区間)
	本剤150mg/日単剤投与時	本剤150mg/日+ ロピナビル/リトナビル 400/100mg/日	
n	15	15	
C _{min} (ng/mL)	478.8±248.7	809.4±370.0	174.2(146 - 208)
C _{max} (ng/mL)	1265±420.7	1619±603.0	128.6(118 - 140)
AUC _{24h} (ng・h/mL)	19770±8436	29990±12900	152.1(136 - 170)

《他のPI》

PIのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には注意すること。

なお、本剤とこれらの薬剤との併用における薬物動態試験結果は得られていない。

＜参考＞⁴³⁾

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験において本薬と他の薬物の代謝との相互作用が検討され、本薬はクラリスロマイシン(主要代謝酵素(以下、同様): CYP3A4)、シルデナフィル(CYP3A4)、S-メフェニトイン(CYP2C19)及びノルエチンドロン(種々の分子種)の代謝に強い阻害作用を示し、セルトラリン(種々のCYP分子種、モノアミンオキシダーゼ及びUDP-GT)、パロキセチン(CYP2D6)及び17- α エチニルエストラジオール(第II相代謝反応)の代謝に対しては中等度の阻害作用を示した。

8. 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。

副作用発現頻度一覧をp.40に示す。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
免疫系障害		免疫再構築症候群	
代謝及び栄養障害		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	
皮膚及び皮下組織障害	発疹		
一般・全身障害及び投与部位の状態	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増加、ALT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、腓型アミラーゼ増加、リパーゼ増加	ALP増加、ヘモグロビン減少、トリグリセリド増加	

(解説)

《精神障害》

外国臨床試験において、本剤投与により精神障害関連の有害事象が27.7%に認められた。主な事象は、不眠症、異常な夢、うつ病であった。これらの有害事象は、精神疾患の既往歴のある患者において、既往歴のない患者よりも多くみられた(それぞれ34.5%及び21.1%)。

本剤の外国臨床試験における精神障害関連有害事象の発現状況の概要を以下に示す。

外国臨床試験における精神障害関連有害事象発現状況(C209試験及びC215試験)

	有害事象発現症例数(%)	
	本剤群(RPV+BR)(N=686)	対照群(EFV+BR)(N=682)
重症度別有害事象発現症例数	190(27.7)	217(31.8)
Grade 1	131(19.1)	164(24.0)
Grade 2	70(10.2)	79(11.6)
Grade 3	12(1.7)	16(2.3)
Grade 4	4(0.6)	1(0.1)
不明	2(0.3)	1(0.1)
発現までの期間(日)[中央値(範囲)]	57.0(1-757)	13.5(1-803)
持続期間(日)[中央値(範囲)]	85.0(1-896)	61.5(1-950)
重篤な有害事象	9(1.3)	9(1.3)
投与中止に至った有害事象	11(1.6)	15(2.2)
投与中断した有害事象	4(0.6)	5(0.7)
主な精神障害関連有害事象		
不眠症	72(10.5)	58(8.5)
異常な夢	48(7.0)	67(9.8)
うつ病	47(6.9)	41(6.0)
不安	22(3.2)	41(6.0)
悪夢	16(2.3)	28(4.1)
睡眠障害	13(1.9)	28(4.1)
抑うつ気分	8(1.2)	5(0.7)

重篤な有害事象9例のうち、Grade 4の自殺企図1例及びGrade 3の自殺企図1例が報告医師により本剤との因果関係ありと判断された。次頁に症例の概要を示す。

8. 副作用(つづき)

事象名	性別・年齢	病歴	投与量	経過及び処置	転帰
自殺企図 (Grade 4)	女性・40歳代	既往歴：詳細不明の心雑音、好酸球性毛包炎、咽頭炎、C型肝炎、類線維腫、卵管結紮、子宮摘出、直腸周囲腫瘍の摘出、Rh陰性、浮動性めまい、腔カンジダ症、トリコモナス症、気管支炎 合併症：喘息、高血圧、腔細菌感染症、貧血、関節炎、腱膜瘤、ハンマー趾、異常な夢/悪夢、不眠症、単純ヘルペス2型、第一中足骨陥入爪、PTSD、うつ病	25mg/日	投与開始21日目：Grade 2の譫妄が認められ、本剤の投与中断。投与開始23日目：症状回復。投与開始28日目：本剤の投与再開。投与開始338日目：合併しているうつ病の増悪と考えられるGrade 2のうつ病が認められた。フルオキセチンとオランザピンが投与された。投与開始364日目：Grade 4の自殺企図(ジフェンヒドラミンの服用)が発現。本剤の投与を中止し、自殺企図の症状は回復した。	回復
自殺企図 (Grade 3)	男性・40歳代	合併症：股部白癬、右5指蜂巣炎、下痢、股部白癬に伴う単径部紅斑性皮疹	25mg/日	投与開始54日目：Grade 2の血尿が認められ、翌日改善した。投与開始91日目：膀胱鏡検査を実施し、Grade 3の膀胱癌が認められ、オキシコドン/アセトアミノフェンが投与された。本剤との因果関係は否定された。投与開始128日目：Grade 2の膀胱癌が認められた。マイトマイシン、アルプラゾラム、バクロフェン、phenazopyridineが投与された。本剤との因果関係は否定された。投与開始130日目：薬剤の過量投与と自殺企図により入院した。アルプラゾラム22錠、バクロフェン9錠を服用し、大量に飲酒した。患者は、健康上の問題によりうつ病と消極的な自殺思考が過去数ヶ月悪化していると説明した。投与開始132日目：転院し、精神状態の評価が行われた。洞察力や判断力は改善された。不安を伴う抑うつ状態は、病状やそれに伴う治療に関係すると考えられた。エスシタロプラム10mg/日が投与された。投与開始133日目：本剤及び他の抗HIV薬を中止した。投与開始134日目：自殺企図の症状は回復した。	回復

8. 副作用(つづき)

《神経系障害》

外国臨床試験において、本剤投与により神経系障害関連の有害事象が28.4%に認められた。主な事象は、頭痛、浮動性めまい、傾眠であった。これらの有害事象は、神経系疾患又は精神疾患の既往歴のある患者において、既往歴のない患者よりも多くみられた(それぞれ34.5%及び23.1%)。

本剤の外国臨床試験における神経系障害関連有害事象の発現状況の概要を以下に示す。

外国臨床試験における神経系障害関連有害事象発現状況(C209試験及びC215試験)

	有害事象発現症例数(%)	
	本剤群(RPV+BR) (N=686)	対照群(EFV+BR) (N=682)
重症度別有害事象発現症例数	195(28.4)	318(46.6)
Grade 1	171(24.9)	258(37.8)
Grade 2	34(5.0)	84(12.3)
Grade 3	3(0.4)	8(1.2)
Grade 4	1(0.1)	1(0.1)
不明	2(0.3)	0
発現までの期間(日)[中央値(範囲)]	6.5(1-817)	2.0(1-819)
持続期間(日)[中央値(範囲)]	13.0(1-856)	15.0(1-918)
重篤な有害事象	2(0.3)	1(0.1)
投与中止に至った有害事象	1(0.1)	6(0.9)
投与中断した有害事象	2(0.3)	5(0.7)
主な神経系障害関連有害事象		
頭痛	106(15.5)	96(14.1)
浮動性めまい	70(10.2)	202(29.6)
傾眠	30(4.4)	51(7.5)
易刺激性	10(1.5)	11(1.6)
注意力障害	7(1.0)	17(2.5)
回転性めまい	6(0.9)	20(2.9)

重篤な有害事象として、Grade 4のアルコール中毒(入院を要する)及びGrade 3の浮動性めまい(入院治療し投与中断)の2例が報告されたが、これらの事象は、報告医師により本剤との因果関係なしと判断された。

8. 副作用(つづき)

《皮膚障害》

外国臨床試験において、本剤投与により皮膚障害関連の有害事象が18.5%に認められた。主な事象は、発疹であった。本剤の外国臨床試験における皮膚障害関連有害事象の発現状況の概要を以下に示す。

外国臨床試験における皮膚障害関連有害事象発現状況(C209試験及びC215試験)

	有害事象発現症例数(%)	
	本剤群(RPV+BR) (N=686)	対照群(EFV+BR) (N=682)
重症度別有害事象発現症例数	127(18.5)	209(30.6)
Grade 1	96(14.0)	144(21.1)
Grade 2	38(5.5)	84(12.3)
Grade 3	2(0.3)	6(0.9)
発現までの期間(日)[中央値(範囲)]	87.0(1-829)	15.0(1-756)
持続期間(日)[中央値(範囲)]	31.0(1-816)	15.0(1-844)
重篤な有害事象	0	2(0.3)
投与中止に至った有害事象	1(0.1)	12(1.8)
投与中断した有害事象	2(0.3)	19(2.8)
主な皮膚障害関連有害事象		
発疹	41(6.0)	93(13.6)
そう痒症	23(3.4)	34(5.0)
湿疹	15(2.2)	9(1.3)
脂漏性皮膚炎	13(1.9)	7(1.0)
皮膚炎	9(1.3)	7(1.0)
皮膚剥脱	8(1.2)	2(0.3)
紅斑	7(1.0)	9(1.3)
痒疹	6(0.9)	0

重篤な有害事象は報告されなかった。また、Grade 3の有害事象2例のうち1例(発疹)について、報告医師により本剤との因果関係ありと判断された。以下に症例の概要を示す。

事象名	性別・年齢	病歴	本剤投与量	経過及び処置	転帰
発疹	男性・50歳代	既往歴：B型肝炎 合併症：心不安定感(異常特定されず)、膀胱機能障害、長期の腰痛、てんかん、慢性乾性咳嗽(喫煙)	25mg/日	投与開始86日目：手及び足にGrade 3の発疹が発現。治療のためテルビナフィン及びクロベタゾールプロピオン酸エステルが投与された。 投与開始107日目：本剤及び他の抗HIV薬を中止した。 投与開始113日目：発疹はGrade 1に改善した。 投与開始150日目：発疹は回復した。	回復

8. 副作用(つづき)

《脂質代謝異常》

抗HIV療法施行中の患者では、機序は不明だが脂質代謝異常の発現率が高いとされている。抗HIV療法が長期にわたり継続されることから、虚血性心疾患や脳血管障害などを基盤とする生活習慣病の増加が危惧される。本剤投与中は、高脂血症の発現に注意し、異常が認められた場合は高脂血症治療薬の投与など適切な処置を行うこと。

本剤の外国臨床試験における脂質代謝異常関連の臨床検査値異常発現状況(副作用とは別に集計されたもの)を以下に示す。

外国臨床試験における脂質代謝異常発現状況(C209試験及びC215試験)

臨床検査値異常の種類	発現症例数/検査実施症例数(%)	
	本剤群(RPV+BR) (N=686)	対照群(EFV+BR) (N=682)
総コレステロール増加	163/685(23.8)	355/669(53.1)
Grade 1	114(16.6)	192(28.7)
Grade 2	48(7.0)	106(15.9)
Grade 3	1(0.1)	17(2.5)
LDLコレステロール増加	146/685(21.3)	297/666(44.6)
Grade 1	99(14.5)	176(26.4)
Grade 2	37(5.4)	86(12.9)
Grade 3	10(1.5)	35(5.3)
トリグリセリド増加	17/685(2.5)	37/669(5.5)
Grade 2	13(1.9)	15(2.2)
Grade 3	4(0.6)	17(2.5)
Grade 4	0	5(0.7)

《肝機能異常》

本剤の外国臨床試験における肝機能異常関連の臨床検査値異常発現状況(副作用とは別に集計されたもの)を以下に示す。

外国臨床試験における肝機能異常発現状況(C209試験及びC215試験)

臨床検査値異常の種類	発現症例数/検査実施症例数(%)	
	本剤群(RPV+BR)(N=686)	対照群(EFV+BR)(N=682)
AST(GOT)増加	154/685(22.5)	195/669(29.1)
Grade 1	110(16.1)	126(18.8)
Grade 2	28(4.1)	47(7.0)
Grade 3	12(1.8)	15(2.2)
Grade 4	4(0.6)	7(1.0)
ALT(GPT)増加	169/685(24.7)	212/670(31.6)
Grade 1	126(18.4)	137(20.4)
Grade 2	32(4.7)	50(7.5)
Grade 3	5(0.7)	15(2.2)
Grade 4	6(0.9)	10(1.5)
高ビリルビン血症	65/685(9.5)	9/670(1.3)
Grade 1	37(5.4)	2(0.3)
Grade 2	23(3.4)	5(0.7)
Grade 3	5(0.7)	2(0.3)

8. 副作用(つづき)

■ 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 副作用発現頻度一覧(承認時)

安全性解析対象症例数	686例
副作用発現症例数	382例
副作用発現症例率(%)	55.7%
副作用の種類	発現症例数(%)
免疫系障害	1(0.1)
免疫再構築症候群	1(0.1)
代謝および栄養障害	26(3.8)
食欲減退	26(3.8)
精神障害	162(23.6)
不眠症	72(10.5)
異常な夢	61(8.9)
うつ病	47(6.9)
睡眠障害	19(2.8)
抑うつ気分	11(1.6)
神経系障害	176(25.7)
頭痛	106(15.5)
浮動性めまい	70(10.2)
傾眠	30(4.4)

2) 臨床検査値異常^{注)}

臨床検査値異常の種類	発現症例数(%)
低リン酸血症	83(12.1)
低ナトリウム血症	122(17.8)
高ナトリウム血症	87(12.7)
Al-P増加	23(3.4)
ヘモグロビン減少	27(3.9)
白血球数減少	58(8.5)
AST(GOT)増加	154(22.5)
ALT(GPT)増加	169(24.7)

副作用の種類	発現症例数(%)
胃腸障害	165(24.1)
悪心	100(14.6)
腹痛	49(7.1)
嘔吐	37(5.4)
腹部不快感	15(2.2)
口内乾燥	7(1.0)
皮膚および皮下組織障害	51(7.4)
発疹	51(7.4)
一般・全身障害および 投与部位の状態	39(5.7)
疲労	39(5.7)
臨床検査	28(4.1)
トランスアミナーゼ上昇	28(4.1)

臨床検査値異常の種類	発現症例数(%)
高ビリルビン血症	65(9.5)
総コレステロール増加	163(23.8)
LDLコレステロール増加	146(21.3)
トリグリセリド増加	17(2.5)
高血糖	137(20.0)
低血糖	38(5.5)
藤型アミラーゼ増加	106(15.5)
リパーゼ増加	36(5.3)

注)副作用とは別に集計されたもの(検査実施症例数：685例)

8. 副作用(つづき)

3) グレード別副作用発現頻度一覧(48週時)

本剤(n=686)	発現症例数(%)					
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade2以上	Grade3以上
副作用	300 (43.7)	104 (15.2)	20 (2.9)	2 (0.3)	119 (17.3)	21 (3.1)
免疫系障害						
免疫再構築症候群	1 (0.1)	-	-	-	-	-
代謝および栄養障害						
食欲減退	13 (1.9)	7 (1.0)	1 (0.1)	-	8 (1.2)	1 (0.1)
精神障害						
異常な夢	50 (7.3)	9 (1.3)	1 (0.1)	-	10 (1.5)	1 (0.1)
不眠症	34 (5.0)	19 (2.8)	1 (0.1)	-	20 (2.9)	1 (0.1)
うつ病	15 (2.2)	22 (3.2)	2 (0.3)	-	24 (3.5)	2 (0.3)
睡眠障害	9 (1.3)	7 (1.0)	1 (0.1)	-	8 (1.2)	1 (0.1)
抑うつ気分	7 (1.0)	3 (0.4)	-	-	3 (0.4)	-
神経系障害						
頭痛	77 (11.2)	17 (2.5)	1 (0.1)	-	18 (2.6)	1 (0.1)
浮動性めまい	63 (9.2)	3 (0.4)	2 (0.3)	-	5 (0.7)	2 (0.3)
傾眠	24 (3.5)	4 (0.6)	-	-	4 (0.6)	-
胃腸障害						
悪心	84 (12.2)	8 (1.2)	-	-	8 (1.2)	-
腹痛	26 (3.8)	8 (1.2)	1 (0.1)	-	9 (1.3)	1 (0.1)
嘔吐	27 (3.9)	5 (0.7)	1 (0.1)	-	6 (0.9)	1 (0.1)
腹部不快感	11 (1.6)	3 (0.4)	-	-	3 (0.4)	-
口内乾燥	7 (1.0)	-	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害						
発疹	29 (4.2)	13 (1.9)	2 (0.3)	-	15 (2.2)	2 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	22 (3.2)	9 (1.3)	-	-	9 (1.3)	-
臨床検査						
トランスアミナーゼ上昇	8 (1.2)	7 (1.0)	8 (1.2)	2 (0.3)	17 (2.5)	10 (1.5)

4) グレード別臨床検査値異常発現頻度一覧(48週時)(有害事象)*

本剤(n=685)	発現症例数(%)			
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
臨床検査				
低リン酸血症	-	55 (8.0)	7 (1.0)	-
白血球数減少	31 (4.5)	14 (2.0)	7 (1.0)	-
AST(GOT)増加	83 (12.1)	19 (2.8)	11 (1.6)	3 (0.4)
ALT(GPT)増加	106 (15.5)	25 (3.6)	5 (0.7)	5 (0.7)
高ビリルビン血症	36 (5.3)	17 (2.5)	4 (0.6)	-
総コレステロール増加	97 (14.2)	33 (4.8)	1 (0.1)	-
高血糖	78 (11.4)	35 (5.1)	2 (0.3)	-
低血糖	17 (2.5)	11 (1.6)	-	-
LDLコレステロール増加	82 (12.0)	33 (4.8)	5 (0.7)	-
トリグリセリド増加	-	11 (1.6)	2 (0.3)	-
腓型アミラーゼ増加	48 (7.0)	22 (3.2)	18 (2.6)	2 (0.3)
リパーゼ増加	14 (2.0)	13 (1.9)	1 (0.1)	2 (0.3)

*: 副作用とは別に集計されたもの(検査実施症例数: 685例)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響
設定されていない

10. 過量投与

13.1 処置

本剤は透析により除去されない。

(解説)

本剤は蛋白結合率が高いため、透析により除去することができない。また、本剤に対する特別な解毒剤がないため、過量投与した場合には、一般的な支持療法を行うこと。必要に応じて胃洗浄や活性炭の投与により、本剤を除去すること。

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）
 (2) 副次的薬理試験：該当資料なし
 (3) 安全性薬理試験⁴⁴⁾

試験項目		動物種	投与経路	投与量(mg/kg)	結果
中枢神経系	一般行動及び一般状態への影響	ラット	経口	40、120、400	400mg/kg：1例で投与8時間後に行動パラメータの軽度の異常を示し、投与2時間後には全例で瞳孔サイズの軽度の減少を示した。
	自発運動量への影響	イヌ	経口	20、80、160	160mg/kgまで影響なし
心血管系	血圧、心拍数、心電図への影響	イヌ	経口	20、80、160	160mg/kgまで影響なし
呼吸器系	呼吸回数、1回換気量への影響	イヌ	経口	20、80、160	160mg/kgまで影響なし

- (4) その他の薬理試験：該当資料なし

2. 毒性試験⁴⁵⁾

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	概略の致死量(mg/kg)
マウス	経口	>1600
ラット	経口	>800
イヌ	経口	>80

2. 毒性試験(つづき)

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	性別 (動物数/群)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	3カ月間 経口投与	0、20、80、 320	各群 雄10 雌10	20	80≤：TP増加(雌)、Alb増加(雌)、肝重量増加、肝臓：肝細胞肥大 320：RBC減少、Hb減少、Ht減少、網状赤血球数増加(雌)、ALP上昇、ALT上昇、肝臓：肝細胞空胞化、単細胞壊死、ペルオキシソーム増殖、腎臓：腎症(雌)、副腎：索状帯の濃染細胞質/腫脹細胞増加(雄)、副腎皮質X帯減少(雌)、褐色変性増加(雌)
ラット	1カ月間 経口投与*	0、10、40、 160	各群 雄10 雌10	10	40≤：甲状腺重量増加、肝重量増加、甲状腺：濾胞肥大 160：下垂体重量増加
ラット	6カ月間 経口投与*	0、40、120、 400	各群 雄20 雌20	推定できず	40≤：APTT延長(雄)、PT延長(雄)、TG減少、T.Bil減少、TSH上昇、T ₄ 減少、甲状腺重量増加、甲状腺：びまん性濾胞肥大、下垂体前葉：腫脹細胞/空胞化細胞増加(雄) 120≤：ALP上昇(雄)、Alb増加、コルチコステロン減少、プロゲステロン増加、肝重量増加、肝臓：肝細胞肥大 400：RBC減少(雄)、Hb減少(雄)、Ht減少(雄)、TP増加(雌)、ACTH増加(雌)
イヌ	1カ月間 経口投与*	0、5、10、40	各群 雄3 雌3	推定できず	5≤：卵巢重量増加、卵巢：三次卵胞明瞭化 10≤：Alb減少、TP減少、TG減少、ACTH増加、コルチゾール減少、プロゲステロン増加、副腎皮質：濃染細胞質/腫脹細胞増加、Oil Red O 染色性低下、雌性生殖器官、乳腺：活性化、肝臓：炎症反応(雄)、多発性血管周囲線維化、単細胞壊死、単核貪食細胞凝集、多発性胆管増生 40：体重減少、体重増加量抑制、摂餌量減少、RBC減少、Hb減少、Ht減少、Chol増加、T.Bil増加、ALP上昇、ALT上昇
イヌ	6カ月間 経口投与*	0、5、10、40	各群 雄6 雌6	推定できず	5≤：ALP上昇(雌)、ACTH増加(雄)、17 α -ヒドロキシプロゲステロン増加(雄)、コルチゾール減少(雄)、卵巢：三次卵胞数増加、副腎皮質：索状帯/網状帯の濃染細胞質/腫脹細胞増加、Oil Red O 染色性低下 10≤：ALP上昇(雄)、T.Bil増加(雌)、プロゲステロン増加、卵巢重量増加、肝臓：色素沈着マクロファージの血管周囲への集簇(雄)、卵巢：閉鎖卵胞数増加 40：体重減少、摂餌量減少、Chol増加、T.Bil増加(雄)、肝臓：色素沈着マクロファージの血管周囲への集簇(雌)、卵巢：退行黄体数増加、胆嚢上皮：褐色色素沈着、精巣：ライディッヒ細胞肥大、卵巢、子宮、腔：腫脹
イヌ	12カ月間 経口投与*	0、5、10、40	各群 雄4 雌4	推定できず	5≤：体重増加量抑制(雄)、プロゲステロン増加(雄)、17 α -ヒドロキシプロゲステロン増加(雄)、コルチゾール減少(雌)、副腎皮質：索状帯/網状帯の濃染細胞質増加(雌) 10≤：体重増加量抑制(雌)、卵巢重量増加、卵巢：三次卵胞数増加、黄体明瞭化、副腎皮質：索状帯/網状帯の濃染細胞質増加(雄) 40：RBC減少(雄)、Hb減少(雄)、Ht減少(雄)、ALP上昇、T.Bil増加、副腎重量増加、肝臓：肝細胞/毛細胆管の黄色色素沈着、胆嚢上皮：褐色色素沈着(雄)、副腎皮質：索状帯域の大型化、索状帯の限局性細胞肥大(雄)、色素沈着、精巣：ライディッヒ細胞肥大、腎臓：急性間質性腎炎(雄)、皮髓境界部の鉍質沈着(雌)

*：リルピピリン遊離塩基を投与した。

2. 毒性試験(つづき)

(3) 生殖発生毒性試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雄ラットに交配の10週間前から交配期間後3~4週間までリルピピリン100、400、1600mg/kg/日を1日1回、雌ラットに交配の2週間前から妊娠7日目までリルピピリン40、120、400mg/kg/日を1日1回経口投与した。雄動物で肝重量の増加、甲状腺重量の増加が認められた。雌動物では400mg/kg/日まで影響は認められなかった。生殖能における無毒性量は雄動物で1600mg/kg/日、雌動物で400mg/kg/日と考えられた。

胚・胎児発生に関する試験

雌ラットに妊娠6日目から17日目までリルピピリン40、120、400mg/kg/日を1日1回経口投与した。母動物の中及び高用量群で体重増加抑制、摂餌量減少、甲状腺重量増加、胎児で腎盂拡張の増加が認められた。母動物及び胚・胎児に対する無毒性量は40mg/kg/日と考えられた。

雌ウサギに妊娠6日目から19日目までリルピピリン5、10、20mg/kg/日を1日1回経口投与した。高用量群の胎児で左鎖骨下動脈の分枝、頭頂間骨の低形成の増加が認められたがそれぞれ、生物学的意義および毒性学的意義はない。母動物では20mg/kg/日まで影響は認められなかった。母動物に対する無毒性量は20mg/kg/日、胚・胎児に対する無毒性量は10mg/kg/日と考えられた。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

雌ラットに妊娠6日目から授乳20日目まで0.5% (m/v) HPMCの水溶液に懸濁したリルピピリン40、120、400mg/kg/日を1日1回経口投与した。400mg/kg/日まで母動物及びF1出生児に影響は認められなかった。母動物及びF1出生児に対する無毒性量は400mg/kg/日と考えられた。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験(Ames試験、*in vitro*)、マウスリンフォーマTK試験(*in vitro*)、マウスを用いた骨髓小核試験(*in vivo*)の結果は陰性であった。

2) がん原性

マウス及びラットを用いたがん原性試験の結果、マウスで肝細胞腺腫及び癌、ラットで肝細胞腺腫、甲状腺濾胞細胞腺腫及び癌の発現率の増加が認められた。これらの発現は、げっ歯類に特異的であり、ヒトへの影響はないと考えられる。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：エジュラント®錠25mg 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
有効成分：リルピピリン塩酸塩 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：36カ月

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて：

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は遮光保存する必要があるため、服用直前にボトルから取り出すよう指導すること。

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)：該当しない

5. 承認条件等

- 21.1 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。
- 21.2 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。
- 21.3 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。

本剤は希少疾病用医薬品として指定されている。

6. 包装

30錠〔ボトル、バラ〕

7. 容器の材質

瓶：高密度ポリエチレン
キャップ：ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同効薬：エトラピリン、デラビルジンメシル酸塩、エファビレンツ、ネビラピン

9. 国際誕生年月日

2011年5月20日(米国)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2012年5月18日
承認番号：22400AMX00687000

11. 薬価基準収載年月日

2012年5月29日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

10年間(満了年月：2022年5月) (希少疾病用医薬品)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
エジュラント®錠25mg	121491801	6250036F1024	622149101

17. 保険給付上の注意

HIV感染者の障害者認定が実施された患者には医療費の公費負担制度が適用される。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：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[TMC278-C904] (2012年5月18日承認) (承認時評価資料) (J900625)
- 2) リルピビリン外国第Ⅱa相臨床試験成績(C201試験) (社内資料) (J900673)
- 3) リルピビリン外国第Ⅱa相臨床試験成績(C202試験) (社内資料) (J900627)
- 4) 社内資料：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[TMC278-C204] (2012年5月18日承認) (承認時評価資料) (J900628)
- 5) リルピビリン外国第Ⅲ相臨床試験成績(C209試験) (社内資料) (J900629)
- 6) リルピビリン外国第Ⅲ相臨床試験成績(C215試験) (社内資料) (J900630)
- 7) Goebel, F. : AIDS, 20, 1721, 2006 (J091253)
- 8) Azijn H, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54: 718-727 (PMID : 19933797) (J078934)
- 9) 社内資料：リルピビリンの作用機序[TMC278-1646-0005343] (2012年5月18日承認) (J900631)
- 10) リルピビリン薬効薬理(社内資料) (J900632)
- 11) 社内資料：リルピビリンの抗ウイルス作用[TMC278-IV2-AVMR] (2012年5月18日承認) (J900633)
- 12) Mojgan H, et al. : 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. 2012; March 5-8 (J900935)
- 13) 社内資料：リルピビリンの薬物動態の検討[TMC278-IFD4005] (2012年5月18日承認) (J900895)
- 14) 社内資料：リルピビリンの薬物動態の検討[TMC278-C145] (2012年5月18日承認) (J900634)
- 15) 社内資料：リルピビリンの薬物動態に及ぼす食事の影響の検討[TMC278-C137] (2012年5月18日承認) (J900647)
- 16) 社内資料：リルピビリンの薬物動態の検討[TMC278-C130] (2012年5月18日承認) (J900635)
- 17) 社内資料：リルピビリンの蛋白結合に関する検討[TMC278-NC112] (2012年5月18日承認) (J900636)
- 18) 社内資料：リルピビリンの薬物動態の検討[TMC278-C119] (2012年5月18日承認) (J900637)
- 19) 社内資料：リルピビリンのQT間隔に対する作用[TMC278-C152] (2012年5月18日承認) (J900638)
- 20) 社内資料：リルピビリンのQT間隔に対する作用[TMC278-C131] (2012年5月18日承認) (J900639)
- 21) 社内資料：ジダノシンとリルピビリンの相互作用[TMC278-C106] (2012年5月18日承認) (J900654)
- 22) 社内資料：テノホビルとリルピビリンの相互作用[TMC278-C104] (2012年5月18日承認) (J900655)
- 23) 社内資料：ダルナビル/リトナビルとリルピビリンの相互作用[TMC278-C112] (2012年5月18日承認) (J900656)
- 24) 社内資料：ロピナビル/リトナビルとリルピビリンの相互作用[TMC278-C105] (2012年5月18日承認) (J900657)
- 25) 社内資料：ラルテグラビルとリルピビリンの相互作用[TMC278-C153] (2012年5月18日承認) (J900932)
- 26) 社内資料：リファブチンとリルピビリンの相互作用[TMC278-C125] (2012年5月18日承認) (J900650)
- 27) 社内資料：リファブチンとリルピビリンの相互作用[TMC278IFD1003] (2012年5月18日承認) (J900897)
- 28) 社内資料：ファモチジンとリルピビリンの相互作用[TMC278-C140] (2012年5月18日承認) (J900653)
- 29) 社内資料：リファンピシンとリルピビリンの相互作用[TMC278-C108] (2012年5月18日承認) (J900651)
- 30) 社内資料：ケトコナゾールとリルピビリンの相互作用[TMC278-C127] (2012年5月18日承認) (J900640)
- 31) 社内資料：オメプラゾールとリルピビリンの相互作用[TMC278-C114] (2012年5月18日承認) (J900652)
- 32) 社内資料：アセトアミノフェンとリルピビリンの相互作用[TMC278-C109] (2012年5月18日承認) (J900641)
- 33) 社内資料：アトルバスタチンとリルピビリンの相互作用[TMC278-C116] (2012年5月18日承認) (J900643)
- 34) 社内資料：クロルゾキサゾンとリルピビリンの相互作用[TMC278-C139] (2012年5月18日承認) (J900644)
- 35) 社内資料：シルデナフィルとリルピビリンの相互作用[TMC278-C123] (2012年5月18日承認) (J900645)
- 36) 社内資料：エチニ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[TMC278-C136] (2012年5月18日承認) (J900642)
- 37) 社内資料：メサドンとリルピビリンの相互作用[TMC278-C121] (2012年5月18日承認) (J900646)
- 38) 社内資料：メトホルミンとリルピビリンの相互作用[TMC278IFD1004] (2012年5月18日承認) (J900933)
- 39) 社内資料：ジゴキシンとリルピビリンの相互作用[TMC278IFD1001] (2012年5月18日承認) (J900934)
- 40) リルピビリン組織内分布(社内資料) (J900648)
- 41) 社内資料：リルピビリンの代謝に関する検討[TMC278-NC141] (2012年5月18日承認) (J900649)
- 42) Van Leth, F., et al. : Lancet, 363, 1253, 2004 (J071495)
- 43) リルピビリン薬物相互作用 (in vitro) (J900674)
- 44) リルピビリン安全性薬理試験(社内資料) (J900658)
- 45) リルピビリン毒性試験(社内資料) (J900659)
- 46) Cohen MS, et al. : N Engl J Med. 2016; 375: 830-839 (PMID : 27424812) (J112533)
- 47) Rodger AJ, et al. : JAMA. 2016; 316: 171-181 (PMID : 27404185) (J112534)
- 48) Bavinton BR, et al. : Lancet HIV 2018; 5: e438-447 (PMID : 30025681) (J112535)

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

エデュラント®(リルピビリン)は、HIV-1感染症を適応として2011年5月に米国で承認されて以来、欧州連合(EU)を含め世界86カ国で承認されている。(2020年7月時点)

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能又は効果】

HIV-1感染症

【用法及び用量】

通常、成人にはリルピビリンとして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。

最新の米国、欧州の承認情報は以下をご確認下さい。(2021年7月6日アクセス)

米国：www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=202022

欧州：www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/edurant

国名	米国
会社名	Janssen Pharmaceuticals, Inc.
販売名	EDURANT® Tablets
剤形・規格	25 mg tablets
承認年	2011年
効能 又は効果	<p>Treatment of HIV-1 in Treatment-Naïve Patients EDURANT®, in combination with other antiretroviral agents, is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in antiretroviral treatment-naïve patients 12 years of age and older and weighing at least 35 kg with plasma HIV-1 RNA less than or equal to 100,000 copies/mL at the start of therapy.</p> <p><u>Limitations of Use:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • More EDURANT treated subjects with HIV-1 RNA greater than 100,000 copies/mL at the start of therapy experienced virologic failure (HIV-1 RNA \geq50 copies/mL) compared to EDURANT treated subjects with HIV-1 RNA less than or equal to 100,000 copies/mL. <p>Treatment of HIV-1 in Combination with Cabotegravir EDURANT is indicated in combination with VOCABRIA (cabotegravir) for short-term treatment of HIV-1 infection in adults who are virologically suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies/mL) on a stable antiretroviral regimen with no history of treatment failure and with no known or suspected resistance to either cabotegravir or rilpivirine, for use as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oral lead-in to assess the tolerability of rilpivirine prior to administration of rilpivirine extended-release injectable suspension, a component of CABENUVA (cabotegravir, rilpivirine) extended-release injectable suspensions. • oral therapy for patients who will miss planned injection dosing with CABENUVA (cabotegravir; rilpivirine) extended-release injectable suspensions.
用法及び用量	<p>Recommended Dosage in Treatment-Naïve Patients The recommended dosage of EDURANT in patients 12 years of age and older and weighing at least 35 kg is one 25 mg tablet taken orally once daily with a meal.</p> <p>For pregnant patients who are already on a stable EDURANT regimen prior to pregnancy and who are virologically suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) the recommended dosage is one 25 mg tablet once daily taken orally with a meal. Lower exposures of rilpivirine were observed during pregnancy, therefore viral load should be monitored closely.</p> <p>Recommended Dosage in Combination with Cabotegravir Consult the prescribing information for CABENUVA (cabotegravir; rilpivirine) extended-release injectable suspensions before initiating EDURANT to ensure therapy with CABENUVA is appropriate.</p> <p><u>Oral Lead-In Dosing to Assess Tolerability of Rilpivirine</u> Oral lead-in should be used for approximately 1 month (at least 28 days) to assess the tolerability of rilpivirine prior to the initiation of CABENUVA. The recommended oral daily dose is one 25 mg tablet of EDURANT (rilpivirine) in combination with one 30 mg tablet of VOCABRIA (cabotegravir). EDURANT should be taken with VOCABRIA (cabotegravir) orally once daily at approximately the same time each day with a meal.</p> <p>Because EDURANT is indicated in combination with VOCABRIA (cabotegravir), the prescribing information for VOCABRIA (cabotegravir) tablets should also be consulted.</p> <p>The last oral dose should be taken on the same day injections with CABENUVA are started.</p>

1. 主な外国での発売状況(つづき)

用法及び用量	<p><u>Oral Dosing to Replace Planned Missed Injections of CABENUVA (Up to 2 Consecutive Monthly Injections)</u> If a patient plans to miss a scheduled CABENUVA injection visit by more than 7 days, take daily oral therapy to replace up to 2 consecutive monthly injection visits. The recommended oral daily dose is one 25 mg tablet of EDURANT and one 30 mg tablet of VOCABRIA (cabotegravir), taken orally once daily at approximately the same time each day with a meal. The first dose of oral therapy should be taken approximately 1 month after the last injection dose of CABENUVA and continued until the day injection dosing is restarted. See full prescribing information for CABENUVA to resume monthly injection dosing.</p> <p>Recommended Dosage with Rifabutin Coadministration If EDURANT is coadministered with rifabutin, the EDURANT dose should be increased to 50 mg (two tablets of 25 mg each) once daily, taken with a meal. When rifabutin coadministration is stopped, the EDURANT dose should be decreased to 25 mg once daily, taken with a meal.</p> <p>Note that use of CABENUVA (cabotegravir; rilpivirine injections) with rifabutin is contraindicated.</p>
--------	---

(2021年8月時点)

国名	欧州連合(EU)
会社名	Janssen-Cilag International NV
販売名	EDURANT 25 mg film-coated tablets
剤形・規格	25 mg film-coated tablets
承認年	2011年
効能 又は効果	EDURANT, in combination with other antiretroviral medicinal products, is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in antiretroviral treatment-naïve patients 12 years of age and older with a viral load ≤ 100,000 HIV-1 RNA copies/ml.
用法及び用量	<p>Therapy should be initiated by a physician experienced in the management of HIV infection.</p> <p><u>Posology</u> The recommended dose of EDURANT is one 25 mg tablet taken once daily. EDURANT must be taken with a meal.</p> <p><i>Dose adjustment</i> For patients concomitantly receiving rifabutin, the EDURANT dose should be increased to 50 mg (two tablets of 25 mg each) taken once daily. When rifabutin co-administration is stopped, the EDURANT dose should be decreased to 25 mg once daily.</p> <p><i>Missed dose</i> If the patient misses a dose of EDURANT within 12 hours of the time it is usually taken, the patient must take the medicine with a meal as soon as possible and resume the normal dosing schedule. If a patient misses a dose of EDURANT by more than 12 hours, the patient should not take the missed dose, but resume the usual dosing schedule.</p> <p>If a patient vomits within 4 hours of taking the medicine, another EDURANT tablet should be taken with a meal. If a patient vomits more than 4 hours after taking the medicine, the patient does not need to take another dose of EDURANT until the next regularly scheduled dose.</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Elderly</i> There is limited information regarding the use of EDURANT in patients > 65 years of age. No dose adjustment of EDURANT is required in older patients. EDURANT should be used with caution in this population.</p> <p><i>Renal impairment</i> EDURANT has mainly been studied in patients with normal renal function. No dose adjustment of rilpivirine is required in patients with mild or moderate renal impairment. In patients with severe renal impairment or end-stage renal disease, rilpivirine should be used with caution. In patients with severe renal impairment or end-stage renal disease, the combination of rilpivirine with a strong CYP3A inhibitor (e.g., ritonavir-boosted HIV protease inhibitor) should only be used if the benefit outweighs the risk. Treatment with rilpivirine resulted in an early small increase of mean serum creatinine levels which remained stable over time and is not considered clinically relevant.</p> <p><i>Hepatic impairment</i> There is limited information regarding the use of EDURANT in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh score A or B). No dose adjustment of EDURANT is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. EDURANT should be used with caution in patients with moderate hepatic impairment. EDURANT has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score C). Therefore, EDURANT is not recommended in patients with severe hepatic impairment.</p> <p><i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of EDURANT in children aged <12 years have not yet been established. No data are available.</p> <p><i>Pregnancy</i> Lower exposures of rilpivirine were observed during pregnancy, therefore viral load should be monitored closely. Alternatively, switching to another ART regimen could be considered.</p> <p><u>Method of administration</u> EDURANT must be taken orally, once daily with a meal. It is recommended that the film-coated tablet be swallowed whole with water and not be chewed or crushed.</p>

(2021年8月時点)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する情報

日本の添付文書の「9.5妊婦」、「9.6授乳婦」の項の記載は以下のとおりで、米国添付文書の記載とは異なる。

9.5 妊婦

9.5.1 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。

9.5.2 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、リルピビリンの血中濃度低下が認められている。[16.6.4参照]

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。リルピビリンは、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。

	分類
オーストラリア分類 (the Australian categories for prescribing medicines in pregnancy)	B1

(2021年8月時点)

参考：

オーストラリア分類 (the Australian categories for prescribing medicines in pregnancy)

B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

米国の添付文書(2021年8月時点)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data from the APR show no difference in the overall risk of birth defects for rilpivirine compared with the background rate for major birth defects of 2.7% in the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) reference population. The rate of miscarriage is not reported in the APR. The estimated background rate of miscarriage in clinically recognized pregnancies in the U.S. general population is 15% to 20%. The background risk for major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. Methodologic limitations of the APR include the use of MACDP as the external comparator group. The MACDP population is not disease-specific, evaluates women and infants from a limited geographic area, and does not include outcomes for births that occurred at <20 weeks gestation. In a clinical trial, total rilpivirine exposures were generally lower during pregnancy compared to the postpartum period.

In animal reproduction studies, no adverse developmental outcomes were observed when rilpivirine was administered orally at exposures up to 15 (rats) and 70 (rabbits) times the exposure in humans at the recommended dose of 25 mg once daily.

8.2 Lactation

Risk Summary

The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-infected mothers not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV. There are no data on the presence of rilpivirine in human milk, the effects on a breastfed infant, or the effects on milk production. Rilpivirine is present in rat milk. Because of the potential for (1) HIV transmission (in HIV-negative infants), (2) developing viral resistance (in HIV-positive infants), and (3) adverse reactions in nursing infants, mothers should not breastfeed if they are receiving EDURANT.

(2) 小児等への投与に関する情報

日本の添付文書の「9.7小児等」の項の記載は以下のとおりで、米国の添付文書の記載とは異なる。

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。	
	記載内容
米国の添付文書(2021年8月時点)	Safety and effectiveness in pediatric patients less than 12 years of age or weighing less than 35 kg have not been established.

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

