

リルピビリン塩酸塩の「使用上の注意」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	リルピビリン塩酸塩	エジュラント錠 25 mg（ヤンセンファーマ株式会社）
効能・効果	HIV-1 感染症	
改訂の概要	<ol style="list-style-type: none">「効能又は効果に関連する注意」の項に、カボテグラビル経口剤併用時はウイルス学的抑制が得られており、本剤への切り替えが適切であると判断される既治療患者が対象であること、リルピビリン注射剤の投与に先立ち忍容性を確認する目的であること、リルピビリン注射剤を予定通りに投与できない場合の代替薬である旨を追加する。「用法及び用量に関連する注意」の項に、カボテグラビル経口剤併用時において、リルピビリン及びカボテグラビル注射剤投与前に忍容性を確認すること、本剤による注射剤の代替投与における留意事項を追加する。「副作用」の項に、国際共同又は海外第Ⅲ相試験3試験（201584試験、201585試験及び207966試験）の結果を踏まえて追加する。「薬物動態」の項に、カボテグラビルとの併用に係る臨床薬物相互作用試験成績を追加する。「臨床成績」の項に、国際共同又は海外第Ⅲ相試験3試験（201584試験、201585試験及び207966試験）の成績を追加する。	
改訂の理由及び調査の結果	抗 HIV 薬によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者に、本剤及びカボテグラビル経口剤投与後、カボテグラビル及びリルピビリン筋注剤を併用投与した臨床試験成績等から、改訂することが適切と判断した。	

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>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]</p> <p>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。</p> <p>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/μL) では、ベースライン CD4 陽性リンパ球数が多い被験者 (≥200cells/μL) 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]</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>〈併用薬共通〉</p> <p>5.1 本剤による治療にあたっては、<u>患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。</u></p> <p>〈カボテグラビル経口剤以外の抗 HIV 薬併用時〉</p> <p>5.2 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。[17.1.1、17.1.2 参照]</p> <p>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/μL) では、ベースライン CD4 陽性リンパ球数が多い被験者 (≥200cells/μL) 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。[17.1.1、17.1.2 参照]</p> <p>〈カボテグラビル経口剤併用時〉</p> <p>5.4 本剤は、<u>ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前 6 ヶ月間以上においてウイルス学的抑制（ヒト免疫不全ウイルス[HIV]-1 RNA 量が 50copies/mL 未満）が得られており、リルピビリン及びカボテグラビルに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗 HIV 薬既治療患者に使用すること。[17.1.3-17.1.5 参照]</u></p> <p>5.5 本剤は以下の場合に使用すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>長期作用型の薬剤であるリルピビリン注射剤の投与に先立って、経口導入としてリルピビリンへの忍容性を確認する。</u> ・<u>リルピビリン注射剤を予定するスケジュール通りに投与できない場合の代替薬として使用する。</u>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>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]</p> <p>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。</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>〈併用薬共通〉</p> <p>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]</p> <p>〈カボテグラビル経口剤以外の抗 HIV 薬併用時〉</p>

改訂前	改訂後																																																																				
	<p>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。 <u>（カボテグラビル経口剤併用時）</u></p> <p>7.3 リルピビリン注射剤及びカボテグラビル注射剤の併用療法の経口導入として用いる場合には、本剤をカボテグラビル経口剤との併用により 1 ヶ月間（少なくとも 28 日間）を目安に経口投与し、リルピビリン及びカボテグラビルに対する忍容性を確認すること。</p> <p>7.4 リルピビリン注射剤を投与予定日の 7 日後までに投与できない場合は、本剤による代替投与が可能であるが、以下の点に留意すること。 ・代替投与可能な期間は 2 ヶ月間までであること。本剤による代替期間が 2 ヶ月間を超える場合は、他の抗 HIV 薬へ切り替えることを考慮すること。 ・リルピビリン注射剤を再開する際にはリルピビリン注射剤の電子添文を参照すること。</p>																																																																				
<p>11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>																																																																				
<p>11.2 その他の副作用</p>	<p>11.2 その他の副作用 <u>（カボテグラビル経口剤以外の抗 HIV 薬併用時）</u></p>																																																																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>免疫系障害</td> <td></td> <td>免疫再構築症候群</td> <td></td> </tr> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td> <td></td> <td>食欲減退</td> <td>体脂肪の再分布/蓄積</td> </tr> <tr> <td>精神障害</td> <td>不眠症、異常な夢、うつ病</td> <td>睡眠障害、抑うつ気分</td> <td></td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td>頭痛、浮動性めまい</td> <td>傾眠</td> <td></td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>悪心、腹痛、嘔吐</td> <td>腹部不快感、口内乾燥</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td>発疹</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td> <td>疲労</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>低リン酸血症、低ナトリ</td> <td>ALP 増加、へモ</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		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	ALP 増加、へモ		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>免疫系障害</td> <td></td> <td>免疫再構築症候群</td> <td></td> </tr> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td> <td></td> <td>食欲減退</td> <td>体脂肪の再分布/蓄積</td> </tr> <tr> <td>精神障害</td> <td>不眠症、異常な夢、うつ病</td> <td>睡眠障害、抑うつ気分</td> <td></td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td>頭痛、浮動性めまい</td> <td>傾眠</td> <td></td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>悪心、腹痛、嘔吐</td> <td>腹部不快感、口内乾燥</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td>発疹</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td> <td>疲労</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		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		
	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	ALP 増加、へモ																																																																			
	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																																																																				

改訂前				改訂後																																			
	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	グロビン減少、トリグリセリド増加		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																																	
				<p>〈カボテグラビル経口剤併用時〉</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1～10%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神・神経系</td> <td>頭痛、不安、異常な夢、不眠症、浮動性めまい</td> <td>うつ病、傾眠</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心、下痢</td> <td>嘔吐、腹痛、鼓腸</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋骨格</td> <td>筋肉痛</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>全身症状</td> <td>発熱、疲労、無力症、倦怠感</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td></td> <td>肝機能障害</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td></td> <td>体重増加、トランスアミナーゼ上昇、リパーゼ増加</td> <td>総ビリルビン上昇</td> </tr> </tbody> </table> <p>カボテグラビル製剤併用時の経口剤及び注射剤における発現頻度</p>					1～10%未満	1%未満	頻度不明	精神・神経系	頭痛、不安、異常な夢、不眠症、浮動性めまい	うつ病、傾眠		消化器	悪心、下痢	嘔吐、腹痛、鼓腸		皮膚	発疹			筋骨格	筋肉痛			全身症状	発熱、疲労、無力症、倦怠感			肝臓			肝機能障害	臨床検査		体重増加、トランスアミナーゼ上昇、リパーゼ増加	総ビリルビン上昇
	1～10%未満	1%未満	頻度不明																																				
精神・神経系	頭痛、不安、異常な夢、不眠症、浮動性めまい	うつ病、傾眠																																					
消化器	悪心、下痢	嘔吐、腹痛、鼓腸																																					
皮膚	発疹																																						
筋骨格	筋肉痛																																						
全身症状	発熱、疲労、無力症、倦怠感																																						
肝臓			肝機能障害																																				
臨床検査		体重増加、トランスアミナーゼ上昇、リパーゼ増加	総ビリルビン上昇																																				
<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1～16.6 (略)</p> <p>16.7 薬物相互作用</p> <p>本剤と主な薬剤の併用による薬物動態への影響を下表に示す (表 4 及び表 5)。(外国人データ) [7.1、10.参照]</p> <p>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。</p>				<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1～16.6 (略)</p> <p>16.7 薬物相互作用</p> <p>本剤と主な薬剤の併用による薬物動態への影響を下表に示す (表 4 及び表 5)。(外国人データ) [7.1、10.参照]</p> <p>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。</p>																																			

改訂前						改訂後					
表4 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						表4 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)			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}				C _{max}	AUC	C _{min}
ジダノシン ⁶⁾	400 mg 1日1回	13~21	100 (90-110)	100 (95-106)	100 (92-109)	ジダノシン ⁶⁾	400 mg 1日1回	13~21	100 (90-110)	100 (95-106)	100 (92-109)
テノホビル ⁷⁾	300 mg 1日1回	15~16	96 (81-113)	101 (87-118)	99 (83-116)	テノホビル ⁷⁾	300 mg 1日1回	15~16	96 (81-113)	101 (87-118)	99 (83-116)
ダルナビル/リトナビル ⁸⁾	800 mg/100 mg 1日1回	14~15	179 (156-206)	230 (198-267)	278 (239-324)	ダルナビル/リトナビル ⁸⁾	800 mg/100 mg 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 ⁹⁾	400・100 mg 1日2回	15	129 (118-140)	152 (136-170)	174 (146-208)	ロピナビル・リトナビル配合剤 ⁹⁾	400・100 mg 1日2回	15	129 (118-140)	152 (136-170)	174 (146-208)
ラルテグラビル ^{a)10)}	400 mg 1日2回	24	112 (104-120)	112 (105-119)	103 (96-112)	ラルテグラビル ^{a)10)}	400 mg 1日2回	24	112 (104-120)	112 (105-119)	103 (96-112)
リファブチン ¹⁸⁾	300 mg 1日1回	14~17	65 (58-74)	54 (50-58)	51 (48-54)	リファブチン ¹⁸⁾	300 mg 1日1回	14~17	65 (58-74)	54 (50-58)	51 (48-54)
リファブチン ^{a)3)}	300 mg 1日1回	10~18	69 (62-76)	58 (52-65)	52 (46-59)	リファブチン ^{a)3)}	300 mg 1日1回	10~18	69 (62-76)	58 (52-65)	52 (46-59)
リファブチン ^{b)3)}	300 mg 1日1回	17~18	143 (130-156) ^{c)}	116 (106-126) ^{c)}	93 (85-101) ^{c)}	リファブチン ^{b)3)}	300 mg 1日1回	17~18	143 (130-156) ^{c)}	116 (106-126) ^{c)}	93 (85-101) ^{c)}
ファモチジン ⁴⁾	リルピビリン製剤 投与12時間前 40 mg 1回	22~24	99 (84-116)	91 (78-107)	—	ファモチジン ⁴⁾	リルピビリン製剤 投与12時間前 40 mg 1回	22~24	99 (84-116)	91 (78-107)	—
ファモチジン ⁴⁾	リルピビリン製剤 投与2時間前 40 mg 1回	22~24	15 (12-19)	24 (20-28)	—	ファモチジン ⁴⁾	リルピビリン製剤 投与2時間前 40 mg 1回	22~24	15 (12-19)	24 (20-28)	—
ファモチジン ⁴⁾	リルピビリン製剤 投与4時間後 40 mg 1回	22~24	121 (106-139)	113 (101-127)	—	ファモチジン ⁴⁾	リルピビリン製剤 投与4時間後 40 mg 1回	22~24	121 (106-139)	113 (101-127)	—
リファンピシ	600 mg	15~16	31	20	11	リファンピシ	600 mg	15~16	31	20	11

改訂前						改訂後					
ン ¹⁾	1日1回		(27-36)	(18-23)	(10-13)	ン ¹⁾	1日1回		(27-36)	(18-23)	(10-13)
ケトコナゾール ¹⁹⁾	400 mg 1日1回	14~15	130 (113-148)	149 (131-170)	176 (157-197)	ケトコナゾール ¹⁹⁾	400 mg 1日1回	14~15	130 (113-148)	149 (131-170)	176 (157-197)
オメプラゾール ²⁾	20 mg 1日1回	15~16	60 (48-73)	60 (51-71)	67 (58-78)	オメプラゾール ²⁾	20 mg 1日1回	15~16	60 (48-73)	60 (51-71)	67 (58-78)
アセトアミノフェン ²⁰⁾	500 mg 1回	16	109 (101-118)	116 (110-122)	126 (116-138)	アセトアミノフェン ²⁰⁾	500 mg 1回	16	109 (101-118)	116 (110-122)	126 (116-138)
アトルバスタチン ²¹⁾	40 mg 1日1回	16	91 (79-106)	90 (81-99)	90 (84-96)	アトルバスタチン ²¹⁾	40 mg 1日1回	16	91 (79-106)	90 (81-99)	90 (84-96)
クロルゾキサゾン ²²⁾	500 mg 1回	16	117 (108-127)	125 (116-135)	118 (109-128)	クロルゾキサゾン ²²⁾	500 mg 1回	16	117 (108-127)	125 (116-135)	118 (109-128)
シルデナフィ ²³⁾	50 mg 1回	15~16	92 (85-99)	98 (92-105)	104 (98-109)	シルデナフィ ²³⁾	50 mg 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)	シメプレビル ^{a)}	150mg 1日1回	21	104 (95-113)	112 (105-119)	125 (116-135)
						カボテグラビ ^{a) 24)}	30 mg 1日1回	11	96 (85-109)	99 (89-109)	92 (79-107)

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

表5 リルピビリン製剤（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 ⁶⁾	400 mg 1日1回	13~21	96 (80-114)	112 (99-127)	－
テノホビル ⁷⁾	300 mg 1日1回	15~16	119 (106-134)	123 (116-131)	124 (110-138)
ダルナビル ⁸⁾	ダルナビル/リ トナビル 800 mg/100 mg 1日1回	14~15	90 (81-100)	89 (81-99)	89 (68-116)

改訂後

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

表5 リルピビリン製剤（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 ⁶⁾	400 mg 1日1回	13~21	96 (80-114)	112 (99-127)	－
テノホビル ⁷⁾	300 mg 1日1回	15~16	119 (106-134)	123 (116-131)	124 (110-138)
ダルナビル ⁸⁾	ダルナビル/リ トナビル	14~15	90 (81-100)	89 (81-99)	89 (68-116)

改訂前						改訂後					
ロピナビル ⁹⁾	ロピナビル・リ トナビル配合剤 400・100 mg 1日2回	15	96 (88-105)	99 (89-110)	89 (73-108)	ロピナビル ⁹⁾	800 mg/100 mg 1日1回 ロピナビル・リ トナビル配合剤 400・100 mg 1日2回	15	96 (88-105)	99 (89-110)	89 (73-108)
ラルテグラビル ^{b)10)}	400 mg 1日2回	24	110 (77-158)	109 (81-147)	127 (101-160)	ラルテグラビル ^{b)10)}	400 mg 1日2回	24	110 (77-158)	109 (81-147)	127 (101-160)
リファブチン ¹⁸⁾	300 mg 1日1回	14~17	103 (93-114)	103 (97-109)	101 (94-109)	リファブチン ¹⁸⁾	300 mg 1日1回	14~17	103 (93-114)	103 (97-109)	101 (94-109)
リファンピシン ¹⁾	600 mg 1日1回	15~16	102 (93-112)	99 (92-107)	—	リファンピシン ¹⁾	600 mg 1日1回	15~16	102 (93-112)	99 (92-107)	—
ケトコナゾール ¹⁹⁾	400 mg 1日1回	14~15	85 (80-90)	76 (70-82)	34 (25-46)	ケトコナゾール ¹⁹⁾	400 mg 1日1回	14~15	85 (80-90)	76 (70-82)	34 (25-46)
オメプラゾール ²⁾	20 mg 1日1回	15~16	86 (68-109)	86 (76-97)	—	オメプラゾール ²⁾	20 mg 1日1回	15~16	86 (68-109)	86 (76-97)	—
アセトアミノフ エン ²⁰⁾	500 mg 1回	16	97 (86-110)	92 (85-99)	—	アセトアミノフ エン ²⁰⁾	500 mg 1回	16	97 (86-110)	92 (85-99)	—
エチニルエスト ラジオール ^{b)24)}	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・1 mg 1日1回	14~17	117 (106-130)	114 (110-119)	109 (103-116)	エチニルエスト ラジオール ^{b)25)}	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・1 mg 1日1回	14~17	117 (106-130)	114 (110-119)	109 (103-116)
ノルエチステロ ン ^{b)24)}	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・1 mg 1日1回	14~17	94 (83-106)	89 (84-94)	99 (90-108)	ノルエチステロ ン ^{b)25)}	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・1 mg 1日1回	14~17	94 (83-106)	89 (84-94)	99 (90-108)
アトルバスタチ ン ²¹⁾	40 mg 1日1回	16	135 (108-168)	104 (97-112)	85 (69-103)	アトルバスタチ ン ²¹⁾	40 mg 1日1回	16	135 (108-168)	104 (97-112)	85 (69-103)
クロルゾキサゾ ン ²²⁾	500 mg 1回	16	98 (85-113)	103 (95-113)	—	クロルゾキサゾ ン ²²⁾	500 mg 1回	16	98 (85-113)	103 (95-113)	—
シルデナフィル ^{a)23)}	50 mg 1回	15~16	93 (80-108)	97 (87-108)	—	シルデナフィル	50 mg	15~16	93	97	—
R(-)メサドン ^{b)5)}	メサドン	12~13	86	84	78						

改訂前						改訂後						
S(+) ⁵⁾ メサドン ^{b)}	60~100 mg 1日1回	12~13	(78-95)	(74-95)	(67-91)	R(-) ^{a) 23)} メサドン ^{b) 5)}	1回	12~13	(80-108)	(87-108)	78 (67-91)	
	メサドン		87 (78-97)	84 (74-96)	79 (67-92)		メサドン		86 (78-95)	84 (74-95)		
	60~100 mg 1日1回	20	102 (95-110)	99 (94-104)	—	S(+) ⁵⁾ メサドン ^{b)}	60~100 mg 1日1回	12~13	87 (78-97)	84 (74-96)	79 (67-92)	
	メトホルミン ^{b) 25)}		850 mg 1回	110 (97-126)	106 (94-119)		96 (83-111)		メサドン	87 (78-97)	84 (74-96)	79 (67-92)
	シメプレビル ^{b)}		150mg 1日1回	106 (97-117)	98 (93-104)		—		メトホルミン ^{b) 26)}	850 mg 1回	20	102 (95-110)
ジゴキシシン ^{b) 26)}	0.5 mg 1回	22	106 (97-117)	98 (93-104)	—	シメプレビル ^{b)}	150mg 1日1回	21	110 (97-126)	106 (94-119)	96 (83-111)	
算出不能：— a) リルピビリン製剤 75mg 1日1回投与時 b) リルピビリン製剤 25mg 1日1回投与時						算出不能：— a) リルピビリン製剤 75mg 1日1回投与時 b) リルピビリン製剤 25mg 1日1回投与時						
カボテグラビル ^{b) 24)}						カボテグラビル ^{b) 24)}						
11						11						
105 (96-115)						105 (96-115)						
112 (105-119)						112 (105-119)						
114 (104-124)						114 (104-124)						
17. 臨床成績						17. 臨床成績						
17.1 有効性及び安全性に関する試験						17.1 有効性及び安全性に関する試験						
17.1.1 抗 HIV 薬の使用経験のない HIV-1 感染患者を対象とした海外臨床試験						17.1.1 抗 HIV 薬の使用経験のない HIV-1 感染患者を対象とした海外臨床試験						
(第III相試験)：C209 試験 (ECHO 試験) 及び C215 試験 (THRIVE 試験)						(第III相試験)：C209 試験 (ECHO 試験) 及び C215 試験 (THRIVE 試験)						
抗 HIV 薬の使用経験のない HIV-1 感染患者 1368 例を対象とし、リルピビリン (RPV) 25mg 及び背景治療 (BR) の 1 日 1 回投与と、エファビレンツ (EFV) 600mg 及び BR の 1 日 1 回投与の無作為割付け、二重盲検の実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/FTC とし、THRIVE 試験では ABC/3TC、AZT/3TC、TDF/FTC から医師が BR を選択した。両試験の併合解析において両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず、RPV+BR 群 686 例の年齢中央値は 36 歳 (範囲 18-78)、男性が 76%、人種は白人が 61%、黒人又はアフリカ系アメリカ人 24%、アジア人 11%、その他が 2%、規制により聴取不可が 1%であった。ベースラインの HIV RNA 量中央値は 5.0 log ₁₀ copies/mL (範囲 2-7)、CD4 陽性リンパ球数の中央値は 249cells/μL (範						〈カボテグラビル経口剤以外の抗 HIV 薬併用時〉						
17.1.1 抗 HIV 薬の使用経験のない HIV-1 感染患者を対象とした海外臨床試験						17.1.1 抗 HIV 薬の使用経験のない HIV-1 感染患者を対象とした海外臨床試験						
(第III相試験)：C209 試験 (ECHO 試験) 及び C215 試験 (THRIVE 試験)						(第III相試験)：C209 試験 (ECHO 試験) 及び C215 試験 (THRIVE 試験)						
抗 HIV 薬の使用経験のない HIV-1 感染患者 1368 例を対象とし、リルピビリン (RPV) 25mg 及び背景治療 (BR) の 1 日 1 回投与と、エファビレンツ (EFV) 600mg 及び BR の 1 日 1 回投与の無作為割付け、二重盲検の実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/FTC とし、THRIVE 試験では ABC/3TC、AZT/3TC、TDF/FTC から医師が BR を選択した。両試験の併合解析において両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず、RPV+BR 群 686 例の年齢中央値は 36 歳 (範囲 18-78)、男性が 76%、人種は白人が 61%、黒人又はアフリカ系アメリカ人 24%、アジア人 11%、その他が 2%、規制により聴取不可が 1%であった。ベースラインの HIV RNA 量中央値は 5.0						抗 HIV 薬の使用経験のない HIV-1 感染患者 1368 例を対象とし、リルピビリン (RPV) 25mg 及び背景治療 (BR) の 1 日 1 回投与と、エファビレンツ (EFV) 600mg 及び BR の 1 日 1 回投与の無作為割付け、二重盲検の実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/FTC とし、THRIVE 試験では ABC/3TC、AZT/3TC、TDF/FTC から医師が BR を選択した。両試験の併合解析において両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず、RPV+BR 群 686 例の年齢中央値は 36 歳 (範囲 18-78)、男性が 76%、人種は白人が 61%、黒人又はアフリカ系アメリカ人 24%、アジア人 11%、その他が 2%、規制により聴取不可が 1%であった。ベースラインの HIV RNA 量中央値は 5.0						

改訂前	改訂後
<p>囲 1-888)、BR は TDF/FTC が 80.2%、AZT/3TC が 14.7%、ABC/3TC が 5.1% であった。48 週及び 96 週時の臨床成績を表 1 及び 2 に示す。²⁹⁾ (略)</p> <p>17.1.2 抗 HIV 薬の使用経験のない HIV-1 感染患者を対象とした海外臨床試験 (第IIb 相試験) : C204 試験</p> <p>抗 HIV 薬の使用経験のない HIV-1 感染患者 368 例を対象とし、3 用量の RPV (25mg、75mg、150mg) 及び BR の 1 日 1 回投与と EFV 600mg 及び BR の 1 日 1 回投与の無作為割付け、実薬対照による臨床第IIb 相比較試験を実施した。96 週時までを用量設定相 (RPV 投与群のみ盲検化)、96 週以降を長期投与相 (非盲検) とした。BR は AZT/3TC、TDF/FTC から医師が BR を選択した。96 週までのウイルス学的効果 (HIV RNA 量 < 50 copies/mL) を表 3 に、96 週以降 240 週までのウイルス学的効果を表 4 に示す。96 週時におけるウイルス学的効果が認められた被験者の割合は RPV 25mg+BR 群 (N=93) で 76.3%、EFV+BR 群 (N=89) で 70.8%であった。CD4 陽性リンパ球数のベースラインからの増加量の平均値は RPV 25mg+BR 群で 146cells/μL、EFV +BR 群で 160cells/μL であった。96 週時においてウイルス学的効果が認められた被験者のうち、RPV+BR 群では 74%、EFV+BR 群では 81%が、240 週時もウイルス学的効果を維持していた。³⁰⁾ (略)</p>	<p>log₁₀copies/mL (範囲 2-7)、CD4 陽性リンパ球数の中央値は 249cells/μL (範囲 1-888)、BR は TDF/FTC が 80.2%、AZT/3TC が 14.7%、ABC/3TC が 5.1% であった。48 週及び 96 週時の臨床成績を表 1 及び 2 に示す。³³⁾ <u>[5.2、5.3 参照]</u> (略)</p> <p>17.1.2 抗 HIV 薬の使用経験のない HIV-1 感染患者を対象とした海外臨床試験 (第IIb 相試験) : C204 試験</p> <p>抗 HIV 薬の使用経験のない HIV-1 感染患者 368 例を対象とし、3 用量の RPV (25mg、75mg、150mg) 及び BR の 1 日 1 回投与と EFV 600mg 及び BR の 1 日 1 回投与の無作為割付け、実薬対照による臨床第IIb 相比較試験を実施した。96 週時までを用量設定相 (RPV 投与群のみ盲検化)、96 週以降を長期投与相 (非盲検) とした。BR は AZT/3TC、TDF/FTC から医師が BR を選択した。96 週までのウイルス学的効果 (HIV RNA 量 < 50 copies/mL) を表 3 に、96 週以降 240 週までのウイルス学的効果を表 4 に示す。96 週時におけるウイルス学的効果が認められた被験者の割合は RPV 25mg+BR 群 (N=93) で 76.3%、EFV+BR 群 (N=89) で 70.8%であった。CD4 陽性リンパ球数のベースラインからの増加量の平均値は RPV 25mg+BR 群で 146cells/μL、EFV +BR 群で 160cells/μL であった。96 週時においてウイルス学的効果が認められた被験者のうち、RPV+BR 群では 74%、EFV+BR 群では 81%が、240 週時もウイルス学的効果を維持していた。³⁴⁾ <u>[5.2、5.3 参照]</u> (略)</p> <p><u>〈カボテグラビル経口剤併用時〉</u></p> <p><u>17.1.3 国際共同第III相試験 (FLAIR : 201584 試験)</u></p> <p><u>抗レトロウイルス療法による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者を対象にインテグラーゼ阻害剤 (INSTI) を含む 1 日 1 回 1 錠のレジメンからリルピビリンとカボテグラビルの併用療法に切り替えた後のウイルス学的抑制の維持の評価を目的としたランダム化非盲検比較試験に 629 例が組み入れられた。組み入れられた被験者にドルテグラビル・アバカビル・ラミブジン配合錠 [HLA-B*5701 陽性被験者では、ドルテグラビルと核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) 2 剤] を 1 日 1 回、20 週間経口投与した。HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった被験者 566 例 (日本人患者 20 例を含む) のうち、リルピビリンとカボテグラビルの併用投与群 (RPV+CAB 群) に 283 例、ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジン配合錠 [HLA-B*5701 陽性被験者では、ドルテグラビルと核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) 2 剤] を継続する群</u></p>

改訂前

改訂後

(継続投与群) に 283 例が割り付けられた。RPV+CAB 群に割り付けられた被験者には、リルピビリン経口剤 25mg とカボテグラビル経口剤 30mg を 1 日 1 回、少なくとも 4 週間併用経口投与した後、リルピビリン注射剤 (1 カ月目 900mg、2 カ月目以降 600mg) とカボテグラビル注射剤 (1 カ月目 600mg、2 カ月目以降 400mg) を 1 カ月間隔で 44 週間臀部筋肉内に併用投与した²⁸⁾。両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず RPV+CAB 群の年齢中央値は 34 歳 (範囲 19-68 歳)、女性 22%、人種は白人 76%、黒人又はアフリカ系アメリカ人 17%、アジア人 4%、その他が 3%であった。ベースラインの CD4 陽性リンパ球数 350cells/mm³ 未満は 7%であった。

主要評価項目である投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上であった被験者の割合は、継続投与群の 2.5%に対して、RPV+CAB 群で 2.1%であり、調整した群間差の 95%信頼区間の上限値 (2.1%) は、非劣性マージン (6%) より小さく、継続投与群に対する RPV+CAB 群の非劣性が示された。48 週時までにウイルス学的失敗の基準 (HIV-1 RNA 量が 200copies/mL 未満に抑制された後、2 回の連続する HIV-1 RNA 量の測定結果が 200copies/mL 以上) を満たした被験者は RPV+CAB 群で 1.4% (4/283 例)、継続投与群で 1.1% (3/283 例) であった。48 週時のベースライン特性別の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上であった被験者の割合は、RPV+CAB 群及び継続投与群で同程度であった。日本人集団における主要評価項目である投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上であった被験者は、RPV+CAB 群 (8 例) 及び継続投与群 (12 例) 両群ともに 0 例であった。[5.4 参照]

副作用発現頻度は、RPV+CAB 群で 83% (236/283 例) であった。主な副作用は、注射部位疼痛 78% (221/283 例)、注射部位結節 15% (43/283 例)、注射部位硬結 13% (37/283 例)、注射部位腫脹 8% (22/283 例)、注射部位そう痒感 6% (16/283 例)、頭痛 5% (14/283 例)、発熱 5% (13/283 例)、注射部位紅斑 4% (12/283 例)、注射部位熱感 3% (8/283 例) 及び体温上昇 3% (8/283 例) であった。日本人集団において 2 例以上にみられた副作用は、注射部位疼痛 88% (7/8 例)、倦怠感 38% (3/8 例) であった。

なお、本試験における試験成績の要約を表 5 に、ベースラインの特性別の 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上の被験者の割合を表 6 に示した。

表 5 試験成績の要約

	RPV+CAB 群 283 例	継続投与群 283 例
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上 ^{注1)}	6 例 (2.1%)	7 例 (2.5%)

改訂前	改訂後																																																										
	両群間の差 (95%信頼区間) ^{注2)}	-0.4% (-2.8%, 2.1%)																																																									
	ウイルス学的失敗 ^{注3)}	4例 (1.4%) ^{注4)} 3例 (1.1%)																																																									
	注1) 有効性の欠如による中止及びウイルス学的抑制が得られていない期間中に中止した症例を含む																																																										
	注2) ベースラインの層別因子により調整																																																										
	注3) HIV-1 RNA 量が 200copies/mL 未満に抑制された後、2回の連続する HIV-1 RNA 量の測定結果が 200copies/mL 以上																																																										
	注4) RPV+CAB 群の4例のうち3例は、サブタイプ A1 であり、残りの1例は RPV+CAB の併用投与を受けていなかった																																																										
	表6 ベースラインの特性別の48週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上の被験者の割合																																																										
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">RPV+CAB 群 283例</th> <th style="text-align: center;">継続投与群 283例</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">ベースライン CD4 陽性リンパ球数 (cells/mm³)</td> </tr> <tr> <td><350</td> <td style="text-align: center;">0/19</td> <td style="text-align: center;">1/27 (3.7%)</td> </tr> <tr> <td>≥350 to <500</td> <td style="text-align: center;">3/64 (4.7%)</td> <td style="text-align: center;">0/60</td> </tr> <tr> <td>≥500</td> <td style="text-align: center;">3/200 (1.5%)</td> <td style="text-align: center;">6/196 (3.1%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">性別</td> </tr> <tr> <td>男性</td> <td style="text-align: center;">3/220 (1.4%)</td> <td style="text-align: center;">6/219 (2.7%)</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td style="text-align: center;">3/63 (4.8%)</td> <td style="text-align: center;">1/64 (1.6%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">人種</td> </tr> <tr> <td>白人</td> <td style="text-align: center;">6/216 (2.8%)</td> <td style="text-align: center;">5/201 (2.5%)</td> </tr> <tr> <td>黒人/アフリカ系米国人</td> <td style="text-align: center;">0/47</td> <td style="text-align: center;">2/56 (3.6%)</td> </tr> <tr> <td>アジア人</td> <td style="text-align: center;">0/12</td> <td style="text-align: center;">0/15</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td style="text-align: center;">0/8</td> <td style="text-align: center;">0/9</td> </tr> <tr> <td colspan="3">BMI (kg/m²)</td> </tr> <tr> <td><30</td> <td style="text-align: center;">3/243 (1.2%)</td> <td style="text-align: center;">7/246 (2.8%)</td> </tr> <tr> <td>≥30</td> <td style="text-align: center;">3/40 (7.5%)</td> <td style="text-align: center;">0/37</td> </tr> <tr> <td colspan="3">年齢 (歳)</td> </tr> <tr> <td><50</td> <td style="text-align: center;">5/250 (2.0%)</td> <td style="text-align: center;">6/254 (2.4%)</td> </tr> <tr> <td>≥50</td> <td style="text-align: center;">1/33 (3.0%)</td> <td style="text-align: center;">1/29 (3.4%)</td> </tr> </tbody> </table>		RPV+CAB 群 283例	継続投与群 283例	ベースライン CD4 陽性リンパ球数 (cells/mm ³)			<350	0/19	1/27 (3.7%)	≥350 to <500	3/64 (4.7%)	0/60	≥500	3/200 (1.5%)	6/196 (3.1%)	性別			男性	3/220 (1.4%)	6/219 (2.7%)	女性	3/63 (4.8%)	1/64 (1.6%)	人種			白人	6/216 (2.8%)	5/201 (2.5%)	黒人/アフリカ系米国人	0/47	2/56 (3.6%)	アジア人	0/12	0/15	その他	0/8	0/9	BMI (kg/m ²)			<30	3/243 (1.2%)	7/246 (2.8%)	≥30	3/40 (7.5%)	0/37	年齢 (歳)			<50	5/250 (2.0%)	6/254 (2.4%)	≥50	1/33 (3.0%)	1/29 (3.4%)
	RPV+CAB 群 283例	継続投与群 283例																																																									
ベースライン CD4 陽性リンパ球数 (cells/mm ³)																																																											
<350	0/19	1/27 (3.7%)																																																									
≥350 to <500	3/64 (4.7%)	0/60																																																									
≥500	3/200 (1.5%)	6/196 (3.1%)																																																									
性別																																																											
男性	3/220 (1.4%)	6/219 (2.7%)																																																									
女性	3/63 (4.8%)	1/64 (1.6%)																																																									
人種																																																											
白人	6/216 (2.8%)	5/201 (2.5%)																																																									
黒人/アフリカ系米国人	0/47	2/56 (3.6%)																																																									
アジア人	0/12	0/15																																																									
その他	0/8	0/9																																																									
BMI (kg/m ²)																																																											
<30	3/243 (1.2%)	7/246 (2.8%)																																																									
≥30	3/40 (7.5%)	0/37																																																									
年齢 (歳)																																																											
<50	5/250 (2.0%)	6/254 (2.4%)																																																									
≥50	1/33 (3.0%)	1/29 (3.4%)																																																									
	17.1.4 海外第III相試験 (ATLAS : 201585 試験)																																																										
	抗レトロウイルス療法により、少なくとも6ヵ月間ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者 616 例を対象としたランダム化非盲検試験に																																																										

改訂前

改訂後

において、リルピビリンとカボテグラビルの併用投与群 (RPV+CAB 群) に 308 例、現行のレジメンを継続する群 (継続投与群) に 308 例が割り付けられた。RPV+CAB 群に割り付けられた被験者には、リルピビリン経口剤 25mg とカボテグラビル経口剤 30mg を 1 日 1 回、少なくとも 4 週間併用経口投与した後、リルピビリン注射剤 (1 ヶ月目 900mg、2 ヶ月目以降 600mg) とカボテグラビル注射剤 (1 ヶ月目 600mg、2 ヶ月目以降 400mg) を 1 ヶ月間隔で 44 週間臀部筋肉内に併用投与した²⁹⁾。両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず RPV+CAB 群の年齢中央値は 40 歳 (範囲 21-74 歳)、女性 32%、人種は白人 69%、黒人又はアフリカ系アメリカ人 20%、アジア人 7%、その他が 3%であった。ベースラインの CD4 陽性リンパ球数 350cells/mm³ 未満は 7%であった。

主要評価項目である投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上であった被験者の割合は、継続投与群の 1.0%に対して、RPV+CAB 群で 1.6%であり、調整した群間差の 95%信頼区間の上限値 (2.5%) は、非劣性マージン (6%) より小さく、継続投与群に対する RPV+CAB 群の非劣性が示された。48 週時までにウイルス学的失敗の基準 (HIV-1 RNA 量が 200copies/mL 未満に抑制された後、2 回の連続する HIV-1 RNA 量の測定結果が 200copies/mL 以上) を満たした被験者は RPV+CAB 群で 1.0% (3/308 例)、継続投与群で 1.3% (4/308 例) であった。48 週時のベースライン特性別の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上であった被験者の割合は、RPV+CAB 群及び継続投与群で同程度であった。[5.4 参照]

副作用発現頻度は、RPV+CAB 群で 83% (255/308 例) であった。主な副作用は、注射部位疼痛 74% (227/308 例)、注射部位結節 12% (36/308 例)、注射部位硬結 9% (29/308 例)、注射部位腫脹 7% (22/308 例)、注射部位紅斑 4% (12/308 例)、疲労 4% (11/308 例)、発熱 4% (11/308 例)、注射部位内出血 3% (10/308 例)、悪心 4% (11/308 例)、頭痛 4% (11/308 例) 及び不眠症 3% (8/308 例) であった。

なお、本試験における試験成績の要約を表 7 に、ベースラインの特性別の 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上の被験者の割合を表 8 に示した。

表 7 試験成績の要約

	RPV+CAB 群 308 例	継続投与群 308 例
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上 ^{注 1)}	5 例 (1.6%)	3 例 (1.0%)
両群間の差 (95%信頼区間) ^{注 2)}	0.6% (-1.2%, 2.5%)	

改訂前

改訂後

ウイルス学的失敗 ^{注3)}	3例 (1.0%) ^{注4)}	4例 (1.3%)
-------------------------	--------------------------	-----------

注1) 有効性の欠如による中止及びウイルス学的抑制が得られていない期間中に中止した症例を含む

注2) ベースラインの層別因子により調整

注3) HIV-1 RNA 量が 200copies/mL 未満に抑制された後、2回の連続する HIV-1 RNA 量の測定結果が 200copies/mL 以上

注4) RPV+CAB 群の3例は、サブタイプ A、A1 及び AG であった

表8 ベースラインの特性別の48週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上の被験者の割合

	RPV+CAB 群 308例	継続投与群 308例
<u>ベースライン CD4 陽性リンパ球数 (cells/mm³)</u>		
<350	0/23	1/27 (3.7%)
>350 to <500	2/56 (3.6%)	0/57
>500	3/229 (1.3%)	2/224 (0.9%)
<u>性別</u>		
男性	3/209 (1.4%)	3/204 (1.5%)
女性	2/99 (2.0%)	0/104
<u>人種</u>		
白人	3/214 (1.4%)	2/207 (1.0%)
黒人/アフリカ系米国人	2/62 (3.2%)	1/77 (1.3%)
アジア人	0/22	0/13
その他	0/10	0/11
<u>BMI (kg/m²)</u>		
<30	3/248 (1.2%)	1/242 (0.4%)
≥30	2/60 (3.3%)	2/66 (3.0%)
<u>年齢 (歳)</u>		
<50	4/242 (1.7%)	2/212 (0.9%)
≥50	1/66 (1.5%)	1/96 (1.0%)
<u>ランダム化時の継続投与</u>		
PI	1/51 (2.0%)	0/54
INSTI	0/102	2/99 (2.0%)
NNRTI	4/155 (2.6%)	1/155 (0.6%)

改訂前	改訂後
	<p>PI= プロテアーゼ阻害剤、INSTI= インテグラーゼ阻害剤、NNRTI= 非核酸系逆転写酵素阻害剤</p> <p><u>17.1.5 海外第III相試験 (ATLAS-2M : 207966 試験)</u></p> <p><u>抗レトロウイルス療法により、ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者 1045 例を対象としたランダム化非盲検試験において、リルピビリンとカボテグラビルを 1 ヶ月間隔で併用投与する群 (1 ヶ月間隔投与群) に 523 例、2 ヶ月間隔で併用投与する群 (2 ヶ月間隔投与群) に 522 例が割り付けられた。</u></p> <p><u>割付け前にリルピビリンとカボテグラビルの併用療法以外の治療を受けていた被験者には、リルピビリン経口剤 25mg とカボテグラビル経口剤 30mg を 1 日 1 回、少なくとも 4 週間併用経口投与した。1 ヶ月間隔投与群では、リルピビリン注射剤 (1 ヶ月目 900mg、2 ヶ月目以降 1 ヶ月間隔で 600mg) とカボテグラビル注射剤 (1 ヶ月目 600mg、2 ヶ月目以降 1 ヶ月間隔で 400mg) を 44 週間臀部筋肉内に併用投与した。2 ヶ月間隔投与群では、リルピビリン注射剤 (1、2 ヶ月目及び以降 2 ヶ月間隔で 900mg) とカボテグラビル注射剤 (1、2 ヶ月目及び以降 2 ヶ月間隔で 600mg) を 44 週間臀部筋肉内に併用投与した³⁰⁾。1 ヶ月間隔投与群及び 2 ヶ月間隔投与群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず、年齢の中央値はいずれも 42.0 歳、性別は両群ともに男性が 70%以上で、人種も 70%以上が白人であり、CD4 陽性リンパ球数 350cells/mm³未滿は、それぞれ 5%及び 7%であった。</u></p> <p><u>主要評価項目である投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上であった被験者の割合は、1 ヶ月間隔投与群の 1.0%に対して、2 ヶ月間隔投与群で 1.7%であり、調整した群間差の 95%信頼区間の上限値 (2.2%) は、非劣性マージン (4%) より小さく、1 ヶ月間隔投与群に対する 2 ヶ月間隔投与群の非劣性が示された。48 週時までにウイルス学的失敗の基準 (HIV-1 RNA 量が 200copies/mL 未滿に抑制された後、2 回の連続する HIV-1 RNA 量の測定結果が 200copies/mL 以上)を満した被験者は 1 ヶ月間隔投与群で 0.4% (2/523 例)、2 ヶ月間隔投与群で 1.5% (8/522 例) であった。48 週時のベースライン特性別の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上であった被験者の割合は、両群で同程度であった。[5.4 参照]</u></p> <p><u>副作用発現頻度は、1 ヶ月間隔投与群で 76% (399/523 例)、2 ヶ月間隔投与群で 77% (400/522 例) であった。1 ヶ月間隔投与群の主な副作用は、注射部位疼痛 68% (358/523 例)、注射部位結節 17% (87/523 例)、注射部位硬結 7% (37/523 例)、注射部位不快感 8% (40/523 例)、注射部位腫脹 5% (26/523</u></p>

改訂前

改訂後

例)、発熱 5% (25/523 例)、注射部位そう痒感 5% (24/523 例)、疲労 4% (19/523 例)、注射部位紅斑 3% (15/523 例) 及び注射部位血腫 3% (14/523 例) であり、2 ヶ月間隔投与群の主な副作用は、注射部位疼痛 70% (364/522 例)、注射部位結節 10% (54/522 例)、注射部位硬結 8% (40/522 例)、注射部位不快感 7% (34/522 例)、注射部位腫脹 6% (32/522 例)、注射部位そう痒感 5% (26/522 例) 及び発熱 4% (19/522 例) であった。

なお、本試験における試験成績の要約を表 9 に、ベースラインの特性別の 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上の被験者の割合を表 10 に示した。

表 9 試験成績の要約

	1 ヶ月間隔投与群 523 例	2 ヶ月間隔投与群 522 例
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上 ^{注 1)}	5 例 (1.0%)	9 例 (1.7%)
両群間の差 (95%信頼区間) ^{注 2)}	0.8% (-0.6%, 2.2%)	
ウイルス学的失敗 ^{注 3)}	2 例 (0.4%) ^{注 4)}	8 例 (1.5%) ^{注 4)}

注 1) 有効性の欠如による中止及びウイルス学的抑制が得られていない期間中に中止した症例を含む

注 2) ベースラインの層別因子により調整

注 3) HIV-1 RNA 量が 200copies/mL 未満に抑制された後、2 回の連続する HIV-1 RNA 量の測定結果が 200copies/mL 以上

注 4) ウイルス学的失敗の基準を満たした 10 例の HIV-1 サブタイプは、A (2 例)、A1 (2 例)、B (4 例)、C (1 例) 又は Complex (1 例) であった

表 10 ベースラインの特性別の 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上の被験者の割合

	1 ヶ月間隔投与群 523 例	2 ヶ月間隔投与群 522 例
ベースライン CD4 陽性リンパ球数 (cells/mm ³)		
<350	1/27 (3.7%)	1/35 (2.9%)
≥350 to <500	0/89	1/96 (1.0%)
≥500	4/407 (1.0%)	7/391 (1.8%)
性別		
男性	5/380 (1.3%)	4/385 (1.0%)
女性	0/143	5/137 (3.6%)

改訂前	改訂後																																																		
	<table border="1"> <tr> <td colspan="3" data-bbox="1131 229 2045 256">人種</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 258 1512 292">白人</td> <td data-bbox="1514 258 1780 292">5/393 (1.3%)</td> <td data-bbox="1783 258 2045 292">5/370 (1.4%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 293 1512 327">非白人</td> <td data-bbox="1514 293 1780 327">0/130</td> <td data-bbox="1783 293 2045 327">4/152 (2.6%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 328 1512 362">黒人/アフリカ系米国人</td> <td data-bbox="1514 328 1780 362">0/90</td> <td data-bbox="1783 328 2045 362">4/101 (4.0%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 363 1512 397">非黒人/アフリカ系米国人</td> <td data-bbox="1514 363 1780 397">5/433 (1.2%)</td> <td data-bbox="1783 363 2045 397">5/421 (1.2%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="1131 399 2045 432">BMI (kg/m²)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 434 1512 467"><30</td> <td data-bbox="1514 434 1780 467">3/425 (0.7%)</td> <td data-bbox="1783 434 2045 467">3/409 (0.7%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 469 1512 502">>30</td> <td data-bbox="1514 469 1780 502">2/98 (2.0%)</td> <td data-bbox="1783 469 2045 502">6/113 (5.3%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="1131 504 2045 537">年齢 (歳)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 539 1512 572"><35</td> <td data-bbox="1514 539 1780 572">1/145 (0.7%)</td> <td data-bbox="1783 539 2045 572">4/137 (2.9%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 574 1512 608">35 to <50</td> <td data-bbox="1514 574 1780 608">2/239 (0.8%)</td> <td data-bbox="1783 574 2045 608">3/242 (1.2%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 609 1512 643">>50</td> <td data-bbox="1514 609 1780 643">2/139 (1.4%)</td> <td data-bbox="1783 609 2045 643">2/143 (1.4%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="1131 644 2045 678">RPV+CAB 投与歴 (週)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 679 1512 713">None</td> <td data-bbox="1514 679 1780 713">5/327 (1.5%)</td> <td data-bbox="1783 679 2045 713">5/327 (1.5%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 715 1512 748">1-24</td> <td data-bbox="1514 715 1780 748">0/68</td> <td data-bbox="1783 715 2045 748">3/69 (4.3%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 750 1512 783">>24</td> <td data-bbox="1514 750 1780 783">0/128</td> <td data-bbox="1783 750 2045 783">1/126 (0.8%)</td> </tr> </table>			人種			白人	5/393 (1.3%)	5/370 (1.4%)	非白人	0/130	4/152 (2.6%)	黒人/アフリカ系米国人	0/90	4/101 (4.0%)	非黒人/アフリカ系米国人	5/433 (1.2%)	5/421 (1.2%)	BMI (kg/m ²)			<30	3/425 (0.7%)	3/409 (0.7%)	>30	2/98 (2.0%)	6/113 (5.3%)	年齢 (歳)			<35	1/145 (0.7%)	4/137 (2.9%)	35 to <50	2/239 (0.8%)	3/242 (1.2%)	>50	2/139 (1.4%)	2/143 (1.4%)	RPV+CAB 投与歴 (週)			None	5/327 (1.5%)	5/327 (1.5%)	1-24	0/68	3/69 (4.3%)	>24	0/128	1/126 (0.8%)
人種																																																			
白人	5/393 (1.3%)	5/370 (1.4%)																																																	
非白人	0/130	4/152 (2.6%)																																																	
黒人/アフリカ系米国人	0/90	4/101 (4.0%)																																																	
非黒人/アフリカ系米国人	5/433 (1.2%)	5/421 (1.2%)																																																	
BMI (kg/m ²)																																																			
<30	3/425 (0.7%)	3/409 (0.7%)																																																	
>30	2/98 (2.0%)	6/113 (5.3%)																																																	
年齢 (歳)																																																			
<35	1/145 (0.7%)	4/137 (2.9%)																																																	
35 to <50	2/239 (0.8%)	3/242 (1.2%)																																																	
>50	2/139 (1.4%)	2/143 (1.4%)																																																	
RPV+CAB 投与歴 (週)																																																			
None	5/327 (1.5%)	5/327 (1.5%)																																																	
1-24	0/68	3/69 (4.3%)																																																	
>24	0/128	1/126 (0.8%)																																																	
<p>23. 主要文献 1) ~23) (略) 24) 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 (2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.8.3.7) 25) 社内資料：メトホルミンとリルピビリンの相互作用 [TMC278IFD1004] 26) 社内資料：ジゴキシンとリルピビリンの相互作用 [TMC278IFD1001] 27) 社内資料：リルピビリンのQT間隔に対する作用 (2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.9.3) 28) 社内資料：リルピビリンのQT間隔に対する作用 (2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.9.1) 29) 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、CTD2.7.3-3.1) 30) 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 (2012年5月18日承認、CTD2.7.3-2.3) 31) Azijn H, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54: 718-727 32) 社内資料：リルピビリンの作用機序 (2012年5月18日承認、CTD2.6.2-3.2)</p>	<p>23. 主要文献 1) ~23) (略) 24) 社内資料：カボテグラビルとリルピビリンの相互作用 [LAI116181] 25) 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 (2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.8.3.7) 26) 社内資料：メトホルミンとリルピビリンの相互作用 [TMC278IFD1004] 27) 社内資料：ジゴキシンとリルピビリンの相互作用 [TMC278IFD1001] 28) Orkin C, et al.: N Engl J Med. 2020; 382 (12): 1124-1135 29) Swindells S, et al.: N Engl J Med. 2020; 382 (12): 1112-1123 30) Overton ET, et al.: Lancet. 2020; 396: 1994-2005 31) 社内資料：リルピビリンのQT間隔に対する作用 (2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.9.3) 32) 社内資料：リルピビリンのQT間隔に対する作用 (2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.9.1) 33) 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、CTD2.7.3-3.1) 34) 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</p>																																																		

改訂前	改訂後
<p><u>33)</u> Mojgan H, et al. : 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. 2012; March 5-8</p> <p><u>34)</u> 社内資料：リルピビリンの抗ウイルス作用（2012年5月18日承認、CTD2.7.2-3.2.3）</p>	<p>（2012年5月18日承認、CTD2.7.3-2.3）</p> <p><u>35)</u> Azijn H, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54: 718-727</p> <p><u>36)</u> 社内資料：リルピビリンの作用機序（2012年5月18日承認、CTD2.6.2-3.2）</p> <p><u>37)</u> Mojgan H, et al. : 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. 2012; March 5-8</p> <p><u>38)</u> 社内資料：リルピビリンの抗ウイルス作用（2012年5月18日承認、CTD2.7.2-3.2.3）</p>