

持効性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)]

劇薬
処方箋医薬品*

リルピビリン持効性懸濁注射液

リカムビス®水懸筋注600mg

リカムビス®水懸筋注900mg

REKAMBYS® Aqueous Suspension for IM Injection

*注意-医師等の処方箋により使用すること

	600mg	900mg
承認番号	30400AMX00197000	30400AMX00198000
販売開始	2022年6月	

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、リファブチン、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) 含有食品を投与中の患者 [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	リカムビス水懸筋注600mg	リカムビス水懸筋注900mg	
有効成分	(1バイアル中) リルピビリン600mg/ 2mL ^{注)}	(1バイアル中) リルピビリン900mg/ 3mL ^{注)}	
添加剤	ボロキサマー338	100mg	150mg
	ブドウ糖水和物	38.50mg	57.75mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	4mg	6mg
	クエン酸水和物	2mg	3mg
	水酸化ナトリウム	1.732mg	2.598mg

注) 本剤は吸引時の損失を考慮し、1バイアルから2mL又は3mLを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

3.2 製剤の性状

色・性状	白色の懸濁液
pH	6.5~7.5
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

HIV-1感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は、ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前6ヵ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。[17.1.1-17.1.3参照]
- 5.2 本剤の投与の前にリルピビリン経口剤をカボテグラビル経口剤との併用により1ヵ月間 (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が確認された患者を対象とすること。
- 5.3 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査 (遺伝子型解析あるいは表現型解析) を参考にすること。

6. 用法及び用量

(1ヵ月間隔投与)

カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして900mgを臀部筋肉内に投与する。以降は600mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。

(2ヵ月間隔投与)

カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして900mgを臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に900mgを臀部筋肉内に投与し、以降は900mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

(共通)

- 7.1 本剤の投与スケジュールを遵守すること。投与スケジュールを遵守できなかった場合は、本剤の継続の可否も含め、治療法を再考すること。
- 7.2 本剤の初回投与は、リルピビリン経口剤及びカボテグラビル経口剤の投与最終日と同日に行うこと。
- 7.3 本剤の用法及び用量は、患者の状態及びリスク・ベネフィットを考慮して、医師が慎重に選択すること。[17.1.3参照]
- (1ヵ月間隔投与)
7.4 本剤の2回目以降の投与は、投与予定日の前後7日以内に投与すること。投与予定日の7日後までに投与できない場合は、代替としてリルピビリン経口剤とカボテグラビル経口剤を1日1回併用経口投与すること。経口剤による代替期間が2ヵ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。
- 7.5 代替経口投与後、本剤の1ヵ月間隔投与を再開する場合は、本剤最終投与からの期間に基づき、下表に従い再開すること。なお、本剤の投与再開は、代替経口投与最終日と同日に行うこと。

本剤最終投与からの期間	再開時の用法及び用量
2ヵ月以内	可能な限り早期にリルピビリン600mgを1回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はリルピビリン600mgを1ヵ月に1回臀部筋肉内に投与する。
2ヵ月超	リルピビリン900mgを1回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はリルピビリン600mgを1ヵ月に1回臀部筋肉内に投与する。

- 7.6 1ヵ月間隔投与から2ヵ月間隔投与に切り替える際は、リルピビリン600mgを最終投与した1ヵ月後に、リルピビリン900mgを1回臀部筋肉内に投与し、以降はリルピビリン900mgを2ヵ月に1回臀部筋肉内に投与すること。

(2ヵ月間隔投与)

- 7.7 本剤の2回目以降の投与は、投与予定日の前後7日以内に投与すること。投与予定日の7日後までに投与できない場合は、代替としてリルピビリン経口剤とカボテグラビル経口剤を1日1回併用経口投与すること。経口剤による代替期間が2ヵ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。
- 7.8 代替経口投与後、本剤の2ヵ月間隔投与を再開する場合は、本剤最終投与からの期間に基づき、下表に従い再開

すること。なお、本剤の投与再開は、代替経口投与最終日と同日に行うこと。

経口投与により代替した本剤投与	本剤最終投与からの期間	再開時の用法及び用量
本剤2回目	2ヵ月以内	可能な限り早期にリルピビリン900mgを1回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はリルピビリン900mgを2ヵ月に1回臀部筋肉内に投与する。
	2ヵ月超	リルピビリン900mgを1回臀部筋肉内に投与して再開する。再開1ヵ月後にリルピビリン900mgを1回臀部筋肉内に投与し、以降はリルピビリン900mgを2ヵ月に1回臀部筋肉内に投与する。
本剤3回目以降	3ヵ月以内	可能な限り早期にリルピビリン900mgを1回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はリルピビリン900mgを2ヵ月に1回臀部筋肉内に投与する。
	3ヵ月超	リルピビリン900mgを1回臀部筋肉内に投与して再開する。再開1ヵ月後にリルピビリン900mgを1回臀部筋肉内に投与し、以降はリルピビリン900mgを2ヵ月に1回臀部筋肉内に投与する。

7.9 2ヵ月間隔投与から1ヵ月間隔投与に切り替える際は、リルピビリン900mgを最終投与した2ヵ月後に、リルピビリン600mgを1回臀部筋肉内に投与し、以降はリルピビリン600mgを1ヵ月に1回臀部筋肉内に投与すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤による治療は、抗HIV療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。
- 8.2 本剤は投与スケジュールが遵守されない場合、ウイルスの再増殖及び薬剤耐性リスクのおそれがあるため、投与スケジュールを遵守するよう患者に指導すること。
- *8.3 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。
 - 8.3.1 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。
 - 8.3.2 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。
 - 8.3.3 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。
- 8.4 本剤の投与を中止する場合は、以下の点に留意すること。
 - ・本剤は投与後に長期間（12ヵ月以上）にわたって血中に残留する可能性があるため、本剤の長期作用に注意すること。[9.5.1、9.6、10.参照]
 - ・ウイルス耐性の発現リスクを最小限に抑えるため、本剤を1ヵ月間隔で投与していた場合は最終投与後1ヵ月以内に、本剤を2ヵ月間隔で投与していた場合は最終投与後2ヵ月以内に、他の抗レトロウイルス療法を開始すること。
- 8.5 臨床試験において、本剤投与後数分以内に重篤な注射後反応が報告されており、これは偶発的な静脈内投与が関連している可能性がある。これらの事象には、呼吸困難、気管支痙攣、激越、腹部痙攣、発疹・蕁麻疹、浮動性めまい、潮紅、発汗、口腔内しびれ感、血圧の変化及び疼痛（背中や胸部など）のような症状が含まれた。本剤を誤って静脈内に投与しないよう注意すること。本剤投与後患者の状態を十分に観察すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。リルピビリン経口剤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。リルピビリン経口剤における海外第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）〕。

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。本剤は投与後に長期間（12ヵ月以上）にわたって残留する可能性があるため、妊娠した場合に胎児が本剤に曝露される可能性がある。[8.4参照]

9.5.2 妊娠中期及び妊娠後期の妊婦にリルピビリン経口剤を投与したとき、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。一般に、乳児へのHIV感染を防ぐため、あらゆる状況下においてHIVに感染した女性は授乳をすべきでない。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。リルピビリンは、本剤投与中止後12ヵ月以上にわたり全身循環血中に検出されていることから、この期間中はヒト乳汁中に残留する可能性がある。[8.4参照]

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。

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。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。[8.4、16.4参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン ¹⁾ 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。
リファブチン ²⁾ ミコプラチン [2.2、16.7参照]		
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 フェニトイン アレビアチン ホスフェニトイン ホストイン [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。	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。
デキサメタゾン（全身投与）（単回投与を除く） デカドロン [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]		

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
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 ³⁾ [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（Torsade de Pointesを含む）が発現するおそれがある。	リルピビリン経口剤75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明 ^{※1)}
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		不安、異常な夢、不眠症	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	血管迷走神経性反応
胃腸障害		悪心、下痢	嘔吐、腹痛、鼓腸	腹部不快感、口内乾燥
肝胆道系障害				肝毒性
皮膚及び皮下組織障害		発疹		
骨格筋及び結合組織障害		筋肉痛		
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（疼痛、結節、硬結）	注射部位反応（不快感、腫脹、紅斑、そう痒感、内出血、熱感、血腫、知覚消失）、発熱、疲労、無力症、倦怠感	注射部位反応（蜂巣炎、膿瘍、出血、変色）	
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、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、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、ALP増加、ヘモグロビン減少、トリグリセリド増加

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注) リルピビリン経口剤のみで認められている副作用も含む

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- ** 14.1.1 投与前に薬剤を常温（25℃以下）に戻し、6時間以内に使用すること。再冷蔵した場合の安定性は確認されていない。
- 14.1.2 バイアル内の懸濁液が均一になるまで約10秒間激しく振とうする。小さな気泡が見えることがあるが問題ない。
- ** 14.1.3 シリンジに採取後、ただちに使用しない場合は、常温（25℃以下）で保存し、2時間以内に使用すること。2時間を超えて放置した場合は、廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 注射部位は、臀部の外側上部とすること。筋肉内へのみ投与し、静脈内には投与しないこと。
- 14.2.2 本剤とカボテグラビル注射剤は、同日に臀部の筋肉の異なる部位（左右異なる側又は2cm以上間隔をあける）に投与すること。
- 14.2.3 本剤を投与する場合、21～23ゲージの注射針が推奨される。なお、注射針の長さは、BMIを考慮し、臀部の筋肉に到達するものを用いること。
- 14.2.4 注射部位での薬物漏出を最小限に抑えるため、Z-track法を用いて投与する。皮膚を一方向へ約2.5cm強く引いて保持し、針を筋肉に達するまで深く刺入して投与し、抜針後、速やかに引いていた皮膚を戻すこと。なお、注射部位を圧迫するが、もまないこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤300mg、600mg、1200mgを単回筋肉内投与したとき、血漿中リルピビリン濃度は投与後3日から11.5日（中央値）に最高血漿中濃度に達し、44.29日から60.67日（平均値）の消失半減期で消失した。薬物動態パラメータを表1に示す。⁴⁾ なお、300mg及び1200mgは本剤の承認用量ではない。（外国人データ）

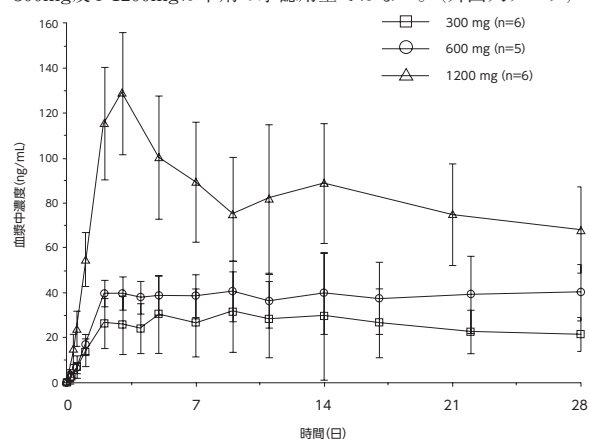


図1 外国人健康成人に本剤300mg、600mg、1200mgを単回筋肉内投与したときの血漿中リルピビリン濃度-時間推移（平均値±標準偏差、n=5～6）

表1 外国人健康成人に本剤300mg、600mg、1200mgを単回筋肉内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	平均値（標準偏差）、t _{max} ：中央値（範囲）		
	300mg n=6	600mg n=5	1200mg n=6
t _{max} (H)	11.5 (2.0-22.0)	9.0 (5.0-28.0)	3.0 (2.0-5.0)
C _{max} (ng/mL)	38.58 (25.16)	47.56 (12.98)	139.5 (16.10)
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	17,090 (8,907)	25,240 (8,184)	55,350 (13,550)
AUC _∞ (ng·h/mL)	48,680 (19,620)	106,400 (35,570)	-
t _{1/2} (H)	44.29 (23.55)	60.67 (19.55)	-

未算出：-

16.1.2 反復投与

母集団薬物動態モデルを用いた、HIV-1感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（201584試験、201585試験及び207966試験）における、本剤+カボテグラビル注射剤投与時のリルピビリン薬物動態パラメータ（AUC_{tau}、C_{max}及びC_{tau}）のベイズ推定値の要約統計量を日本人及び外国人集団別に表2に示す。[17.1.1-17.1.3参照]

表2 本剤及びカボテグラビル注射剤を投与した時の日本人集団及び外国人集団でのリルビピリン薬物動態パラメータ推定値の要約統計量

用法及び用量		被験者集団	例数	血漿リルビピリン薬物動態パラメータ		
				AUC _(0-24h) (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)
本剤初回投与時 ^{a)}	本剤900mg 初回投与	日本人 ^{c)}	8	52705 (38296-72217)	154 (115-194)	47.7 (38.2-62.1)
		外国人	1351	44799 (21698-87590)	144 (93.8-221)	41.9 (21.7-79.1)
1ヵ月間隔投与時 ^{b)}	本剤600mg 1ヵ月間隔投与	日本人 ^{c)}	8	79447 (67094-95430)	143 (119-171)	96.3 (82.7-118)
		外国人	961	68239 (39032-118407)	120 (68.1-211)	85.8 (49.5-147)
2ヵ月間隔投与時 ^{b)}	本剤900mg 2ヵ月間隔投与	日本人 ^{c)}	0	NA	NA	NA
		外国人	390	132450 (76638-221783)	138 (80.6-228)	68.9 (38.0-119)

NA: 該当なし

a) 本剤初回投与は経口投与の最終日と同日に実施されたため、本剤初回投与時のC_{max}の値は経口投与の影響を含む。

b) 本剤1ヵ月間隔投与及び2ヵ月間隔投与の薬物動態パラメータは、本剤投与開始後48週時の値を示した。

c) 201584試験で、本剤+カボテグラビル注射剤を1ヵ月間隔で投与された日本人患者は8例であった。2ヵ月間隔で本剤+カボテグラビル注射剤を投与された日本人患者はいなかったため、2ヵ月間隔投与における薬物動態パラメータの事後推定値は外国人集団でのみ算出された。

本剤投与時の薬物動態パラメータ値は、国際共同Ⅲ相試験（201584試験、201585試験及び207966試験）の母集団薬物動態解析で得られた個別推定値に基づき、幾何平均値（90%信頼区間）を示した。

16.3 分布

平衡透析法を用いた*in vitro*試験で、リルビピ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⁵⁾。

16.4 代謝

ヒト肝ミクロソーム及びヒトCYP発現系ミクロソームを用いた*in vitro*試験で、リルビピリンは主にCYP3Aにより代謝された⁶⁾。

[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人に¹⁴C-リルビピリン（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。（リルビピリン液剤経口投与時における外国人データ）

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

本剤を用いた試験は実施していない。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）患者にリルビピリン経口剤25mgを1日1回反復経口投与したときの血漿中リルビピリンのAUC_{24h}は、健康成人と比較してそれぞれ47%及び5%高かった。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。⁷⁾（リルビピリン経口剤投与時における外国人データ）

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。

16.6.2 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

C型肝炎ウイルスとHIV-1の重複感染患者23例に、カボテグラビル注射剤併用下で本剤を反復筋肉内投与した結果、リルビピリンの曝露量に臨床問題となる重複感染の影響は認められなかった⁸⁾。また、母集団薬物動態解析の結果、リルビピリン経口剤投与後の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ビピリンのAUC_{24h}及びC_{0h}に、臨床問題となる影響はなかった。（リルビピリン経口剤投与時における外国人データ）

16.6.3 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象とした試験は実施していない。リルビピリンの腎排泄は限定的であるため（リルビピリン経口剤投与時における外国人データ）、腎機能障害によりリルビピリンの排泄にほとんど影響を及ぼさないと推察される⁹⁾。リルビピ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⁾。

16.6.4 妊婦、産婦への投与

妊娠中期のHIV-1感染患者（15例）に、リルビピリン経口剤25mgを1日1回経口投与したとき、リルビピリンの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。（リルビピリン経口剤投与時における外国人データ）[9.5.2参照]

16.7 薬物相互作用

リルビピリン経口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3及び表4）。[10.1、10.2参照]

なお、アバカビル、エムトリシタピン、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、リルビピリンと排泄経路

が異なる。リルビピリンはこれらの薬剤と相互作用を示さないと推察される。（リルビピリン経口剤投与時における外国人データ）

表3 併用薬投与時のリルビピリン経口剤（150mg 1日1回）の薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用量	例数	リルビピ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 ¹⁰⁾	400mg 1日1回	14~21	100 (90-110)	100 (95-106)	100 (92-109)
テノホビル ¹¹⁾	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 ¹²⁾	800mg/100mg 1日1回	14	179 (156-206)	230 (198-267)	278 (239-324)
ロピナビル・リトナビル配合剤 ¹³⁾	400・100mg 1日2回	15	129 (118-140)	152 (136-170)	174 (146-208)
ラルテグラビル ^{a) 14)}	400mg 1日2回	23	112 (104-120)	112 (105-119)	103 (96-112)
リファブチン ²⁾	300mg 1日1回	14~16	65 (58-74)	54 (50-58)	51 (48-54)
リファブチン ^{a) 15)}	300mg 1日1回	10~18	69 (62-76)	58 (52-65)	52 (46-59)
リファブチン ^{b) 15)}	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 ¹⁶⁾	リルビピリン経口 剤投与12時間前 40mg 1回	23~24	99 (84-116)	91 (78-107)	-
ファモチジン ¹⁶⁾	リルビピリン経口 剤投与2時間前 40mg 1回	22~23	15 (12-19)	24 (20-28)	-
ファモチジン ¹⁶⁾	リルビピリン経口 剤投与4時間後 40mg 1回	23~24	121 (106-139)	113 (101-127)	-
リファンピシン ¹⁾	600mg 1日1回	15~16	31 (27-36)	20 (18-23)	11 (10-13)
ケトコナゾール ¹⁷⁾	400mg 1日1回	14~15	130 (113-148)	149 (131-170)	176 (157-197)
オメプラゾール ¹⁸⁾	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 ¹⁹⁾	500mg 1回	16	109 (101-118)	116 (110-122)	126 (116-138)
アトルバスタチン ²⁰⁾	40mg 1日1回	16	91 (79-106)	90 (81-99)	90 (84-96)
クロルゾキサゾン ²¹⁾	500mg 1回	16	117 (108-127)	125 (116-135)	118 (109-128)
シルデナフィル ^{d) 22)}	50mg 1回	16	92 (85-99)	98 (92-105)	104 (98-109)
シメプレビル ^{a)}	150mg 1日1回	21~23	104 (95-113)	112 (105-119)	125 (116-135)
カボテグラビル ^{a) 23)}	30mg 1日1回	11	96 (85-109)	99 (89-109)	92 (79-107)

未算出：-

a) リルビピリン経口剤25mg 1日1回投与時

b) リルビピリン経口剤50mg 1日1回投与時

c) リルビピリン経口剤25mgを単剤として投与したときとの比較

d) リルビピリン経口剤75mg 1日1回投与時

表4 リルビピリン経口剤（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 ¹⁰⁾	400mg 1日1回	13	96 (80-114)	112 (99-127)	-
テノホビル ¹¹⁾	300mg 1日1回	15~16	119 (106-134)	123 (116-131)	124 (110-138)
ダルナビル ¹²⁾	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 ¹³⁾	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) 14)}	400mg 1日2回	23	110 (77-158)	109 (81-147)	127 (101-160)
リファブチン ²⁾	300mg 1日1回	16~17	103 (93-114)	103 (97-109)	101 (94-109)
リファンピシン ¹⁾	600mg 1日1回	15~16	102 (93-112)	99 (92-107)	-
ケトコナゾール ¹⁷⁾	400mg 1日1回	14	85 (80-90)	76 (70-82)	34 (25-46)

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}
オメプラゾール ²⁵⁾	20mg 1日1回	15	86 (68-109)	86 (76-97)	-
アセトアミノフェン ¹⁹⁾	500mg 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・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) 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・1mg 1日1回	14~17	94 (83-106)	89 (84-94)	99 (90-108)
アトルバスタチン ²⁰⁾	40mg 1日1回	16	135 (108-168)	104 (97-112)	85 (69-103)
クロロゾキサゾン ²¹⁾	500mg 1回	16	98 (85-113)	103 (95-113)	-
シルデナフィル ^{a) 22)}	50mg 1回	15~16	93 (80-108)	97 (87-108)	-
R (-) メサドン ^{b) 3)}	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) 3)}	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) 25)}	850mg 1回	20	102 (95-110)	99 (94-104)	-
シムプレビル ^{b)}	150mg 1日1回	20~21	110 (97-126)	106 (94-119)	96 (83-111)
ジゴキシシン ^{b) 26)}	0.5mg 1回	21~22	106 (97-117)	98 (93-104)	-
カボテグラビル ^{b) 23)}	30mg 1日1回	11	105 (96-115)	112 (105-119)	114 (104-124)

算出不能：-
a) リルビリン経口剤75mg 1日1回投与時
b) リルビリン経口剤25mg 1日1回投与時

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (FLAIR : 201584試験)

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はドルテグラビル・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 (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、リルビリン注射剤 (1ヵ月目900mg、2ヵ月目以降600mg) とカボテグラビル注射剤 (1ヵ月目600mg、2ヵ月目以降400mg) を1ヵ月間隔で44週間臀部筋肉内に併用投与した。両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられずRPV+CAB群283例の年齢中央値は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異的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) 両群ともみられなかった。²⁷⁾ [5.1、16.1.2参照]

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1に、ベースラインの特異的HIV-1 RNA量が50copies/mL以上の被験者の割合を表2に示した。

表1 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%)
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であった。残りの1例はRPV+CABの併用投与を受けていなかった

表2 ベースラインの特異的HIV-1 RNA量が50copies/mL以上の被験者の割合

	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- <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/アフリカ系アメリカ人	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%)

17.1.2 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おいて、リル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、リルビリン注射剤 (1ヵ月目900mg、2ヵ月目以降600mg) とカボテグラビル注射剤 (1ヵ月目600mg、2ヵ月目以降400mg) を1ヵ月間隔で44週間臀部筋肉内に併用投与した。両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられずRPV+CAB群308例の年齢中央値は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異的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。²⁸⁾ [5.1、16.1.2参照]

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3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4に示した。

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

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

17.1.3 海外第Ⅲ相試験 (ATLAS-2M: 207966試験)

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、リルビピリンとカボテグラビルを1ヵ月間隔で併用投与する群 (1ヵ月間隔投与群) に523例、2ヵ月間隔で併用投与する群 (2ヵ月間隔投与群) に522例が割り付けられた。割付け前にリルビピ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、リルビピリン経口剤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ヵ月間隔投与群では、リルビピリン注射剤 (1ヵ月目900mg、2ヵ月目以降1ヵ月間隔で600mg) とカボテグラビル注射剤 (1ヵ月目600mg、2ヵ月目以降1ヵ月間隔で400mg) を44週間腎部筋肉内に併用投与した。2ヵ月間隔投与群では、リルビピリン注射剤 (1、2ヵ月目及び以降2ヵ月間隔で900mg) とカボテグラビル注射剤 (1、2ヵ月目及び以降2ヵ月間隔で600mg) を44週間腎部筋肉内に併用投与した。1ヵ月間隔投与群及び2ヵ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未満は、それぞれ5%及び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、1ヵ月間隔投与群の1.0%に対して、2ヵ月間隔投与群で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ヵ月間隔投与群に対する2ヵ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1ヵ月間隔投与群で0.4% (2/523例)、2ヵ月間隔投与群で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。²⁹⁾ [5.1、7.3、16.1.2参照]

副作用発現頻度は、1ヵ月間隔投与群で76% (399/523例)、2ヵ月間隔投与群で77% (400/522例) であった。1ヵ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ヵ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

	1ヵ月間隔投与群 523例	2ヵ月間隔投与群 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

	1ヵ月間隔投与群 523例	2ヵ月間隔投与群 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- <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%)
人種		
白人	5/393 (1.3%)	5/370 (1.4%)
非白人	0/130	4/152 (2.6%)
黒人/アフリカ系アメリカ人	0/90	4/101 (4.0%)
非黒人/アフリカ系アメリカ人	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- <50	2/239 (0.8%)	3/242 (1.2%)
≥50	2/139 (1.4%)	2/143 (1.4%)
RPV+CAB投与歴 (週)		
0	5/327 (1.5%)	5/327 (1.5%)
1-24	0/68	3/69 (4.3%)
>24	0/128	1/126 (0.8%)

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

RPV経口剤25mg 1日1回投与と本剤の推奨用量600mgを1ヵ月間隔又は900mgを2ヵ月間隔で投与した際の血漿中リルビピリン濃度はいずれも同程度であり、健康成人60例を対象としたランダム化、プラセボ及び実薬対照のクロスオーバー試験でRPV経口剤25mg 1日1回投与したときに、QTcF間隔に対して臨床的に意味のある影響は認められなかった^{30)、31)}。

なお、健康成人を対象としたQT/QTc評価試験において、高用量RPV経口剤 (75mg及び300mg) ^{注)} 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^{31)、32)}。

RPV経口剤75mg及び300mgを1日1回投与したときの定常状態におけるC_{max}の平均値は、推奨用量である900mgを2ヵ月間隔で投与したときに観察されたC_{max}の平均値よりもそれぞれ約4.1倍及び10.7倍高かった³³⁾。(外国人データ) [9.1.1、10.2参照]

注) 経口剤の承認された1日用量は25mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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。^{34), 35)}

18.2 抗ウイルス作用

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。³⁴⁾

18.3 薬剤耐性

*In vitro*及び*in vivo* (抗HIV薬の使用経験のないHIV-1感染患者に対してリルピビリン経口剤を投与した臨床試験) 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、M230L及びK103N+L100I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。

201584 (FLAIR) 試験のRPV+CAB群において、耐性データの得られたウイルス学的失敗例3例中2例では、治療中にINSTI耐性関連Q148R変異を生じており、1例ではカボテグラビルに対する感受性低下を示すG140R変異が生じた。また、3例すべての被験者で1種類のリルピビリン耐性関連変異 (K101E、E138E/A/K/T又はE138K) を生じており、3例中2例でリルピビリンに対する感受性の低下を示した。

201585 (ATLAS) 試験のウイルス学的失敗例3例中1例ではウイルス学的失敗の疑い時にINSTI耐性関連N155H変異が検出された。また、3例すべての被験者で治療中にリルピビリン耐性関連変異 (E138A、E138E/K又はE138K) を生じており、リルピビリンに対する感受性の低下を示し、3例中1例はカボテグラビルに対する感受性の低下を示した。カボテグラビルに対する耐性関連変異は、G140R (1例)、Q148R (2例) 及びN155H (1例) であった。

207966 (ATLAS-2M) 試験において、1ヵ月間隔投与群のウイルス学的失敗例 (2例) では、いずれの被験者もベースライン時にリルピビリン又はINSTI耐性関連変異を有していなかった。1例でNNRTI関連変異 (G190Q) とNNRTI多型 (V189I) が同時に検出された。ウイルス学的失敗の疑い時に1例で治療中にリルピビリン耐性関連変異 (K101E+M230L) が検出され、別の被験者ではNNRTI関連変異 (G190Q+V189I) にV179V/Iが追加されていた。いずれの被験者においてもリルピビリンに対する感受性の低下を示した。また、いずれの被験者もウイルス学的失敗の疑い時にINSTI耐性関連変異 (Q148R+E138E/K又はN155N/H) を有しており、1例ではカボテグラビルに対する感受性の低下を示した。いずれもINSTI関連変異であるL74Iは有しておらず、これらの被験者におけるカボテグラビルの感受性変化度 [Fold change (FC) : 表現型耐性の指標であるEC₅₀値の比] は1.8~4.6であった。

2ヵ月間隔投与群のウイルス学的失敗例 (8例) において、ベースライン時に5例がリルピビリン耐性関連変異 (Y181Y/C+H221H/Y、Y188Y/F/H/L、Y188L、E138A又はE138E/A) を有し、1例がカボテグラビル耐性関連変異 (G140G/R) を有していた (リルピビリン耐性関連変異Y181Y/F/H/Lを有していた症例と同一)。ウイルス学的失敗の疑い時に6例がリルピビリン耐性関連変異を有しており、うち2例でK101E、1例でE138E/Kがベースライン時から追加されていた。リルピビリンの感受性変化度は7例の被験者で生物学的カットオフ値を上回っていた (範囲: 2.4~15)。リルピビリン耐性関連変異を有していた6例中5例がINSTI耐性関連変異 [N155H (2例)、Q148R (1例) 及びQ148Q/R+N155N/H (2例)] を有していた。INSTI耐性関連変異であるL74Iが7例中4例の被験者でみられた。1例の被験者は、インテグラーゼ遺伝子型及び表現型アッセイの結果が得られず、他の1例ではカボテグラビル表現型の結果が得られなかった。これらの被験者におけるカボテグラビルの感受性変化度の範囲は0.6~9.1であった。^{27), 28), 34), 36), 37)}

18.4 交差耐性

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。ウイルス学的に抑制されたHIV-1感染患者を対象とした第Ⅲ相試験 (ATLAS及びFLAIR試験) の48週併合解析において、ウイルス学的失敗7例中5例で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4例はエファビレンツ、3例はエトラピリン、4例はネビラピンへの耐性を示した。^{27), 28), 34), 38)}

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: リルピビリン (Rilpivirine)

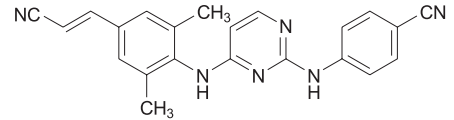
化学名: 4-[[4-(4-[(1E)-2-Cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl)amino]pyrimidin-2-yl]amino] benzonitrile

分子式: C₂₂H₁₈N₆

分子量: 366.42

性状: 白色~淡黄色の粉末

化学構造式:



融点: 約244℃

分配係数: log P>4.16 (1-オクタノール/pH 9ホウ酸-塩化カリウム-水酸化ナトリウム緩衝液)

溶解性: N, N'-ジメチルホルムアミド 32g/100mL

エタノール 0.098g/100mL

水 <0.001g/100mL

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集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。

21.3 現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。

21.4 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報 (患者背景、有効性・安全性 (他剤併用時の有効性・安全性を含む) 及び薬物相互作用のデータ等) を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。

22. 包装

(リカムビス水懸筋注600mg)

2mL [1バイアル]

(リカムビス水懸筋注900mg)

3mL [1バイアル]

23. 主要文献

- 1) 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]
- 2) 社内資料: リファブチンとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C125]
- 3) 社内資料: メサドンとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C121]
- 4) 社内資料: リルピビリンの薬物動態の検討 [TMC278-C158] (2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
- 5) 社内資料: リルピビリンの蛋白結合に関する検討 [TMC278-NC112]
- 6) 社内資料: リルピビリンの代謝に関する検討 [TMC278-NC141]
- 7) 社内資料: リルピビリンの薬物動態の検討 [TMC278-C130]
- 8) 社内資料: リルピビリンとカボテグラビルのウイルス学的に抑制されたHIV-1感染患者に対する臨床成績 [201585] (2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.1.2.1)
- 9) 社内資料: リルピビリンの薬物動態の検討 [TMC278-C119]
- 10) 社内資料: ジダノシンとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C106]
- 11) 社内資料: テノホビルとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C104]
- 12) 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]
- 13) 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]
- 14) 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]
- 15) 社内資料: リファブチンとリルピビリンの相互作用 [TMC278-IFD1003]
- 16) 社内資料: ファモチジンとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C140]
- 17) 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]
- 18) 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]
- 19) 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]
- 20) 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]
- 21) 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]
- 22) 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]

- 23) 社内資料：カボテグラビルとリルピビリンの相互作用 [LAI116181] (2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.5.3.1)
- 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 [TMC278-C136]
- 25) 社内資料：メトホルミンとリルピビリンの相互作用 [TMC278-IFD1004]
- 26) 社内資料：ジゴキシンとリルピビリンの相互作用 [TMC278-IFD1001]
- 27) Orkin C, et al. : N Engl J Med. 2020; 382 (12) : 1124-1135
- 28) Swindells S, et al. : N Engl J Med. 2020; 382 (12) : 1112-1123
- 29) Overton ET, et al. : Lancet. 2020; 396: 1994-2005
- 30) 社内資料：リルピビリンの母集団薬物動態解析 (2022年5月31日承認、CTD2.7.2.5.2.1)
- 31) 社内資料：リルピビリンのQT間隔に対する作用 [TMC278-C152]
- 32) 社内資料：リルピビリンのQT間隔に対する作用 [TMC278-C131]
- 33) 社内資料：リルピビリンのQT間隔に対する作用 (2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.5.4)
- 34) Azijn H, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54: 718-727
- 35) 社内資料：リルピビリンの作用機序 [TMC278-1646-0005343]
- 36) Mojgan H, et al. : 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. 2012; March 5-8
- 37) 社内資料：リルピビリン注射剤とカボテグラビル注射剤の2剤併用療法について1ヵ月間隔投与と2ヵ月間隔投与の非劣性を検討した国際共同第Ⅲb相試験の耐性解析 [207966試験(ATLAS-2M試験)] (2022年5月31日承認、CTD2.7.2.4.4.3)
- 38) 社内資料：リルピビリンの抗ウイルス作用 [TMC278-IV2-AVMR]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

〈本剤とカボテグラビル注射剤の併用療法に関連したお問い合わせ (カボテグラビルとの併用療法におけるリルピビリン経口剤に関するお問い合わせを含む)〉

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス

TEL：0120-066-525 (9:00～17:45/土日祝日及びグラクソ・スミスクライン株式会社休業日を除く)

<https://viivhealthcare.com/ja-jp/>

〈併用療法に関連しない本剤に関するお問い合わせ〉

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

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

フリーダイヤル 0120-183-275

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元 (輸入)

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

26.2 販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

26.3 提携先

ヴィーブヘルスケア株式会社

東京都港区赤坂1-8-1