2023年9月改訂(第8版)

| 日本標準商品分類番号 | 87625 |
|---|---|

# 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

リルピビリン塩酸塩 / テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 / エムトリシタビン配合錠

# オデフシィ®配合錠

ODEFSEY® Combination Tablets

| | |
|---|---|
| 剤形 | 灰色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※<br>※注意ー医師等の処方箋により使用すること |
| 規格・含量 | 1錠中にリルピビリン塩酸塩27.5mg(リルピビリンとして25mg)、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩28mg(テノホビル アラフェナミドとして25mg)、エムトリシタビン200mg含有 |
| 一般名 | リルピビリン塩酸塩<br>和名:リルピビリン塩酸塩(JAN)<br>洋名:Rilpivirine Hydrochloride(JAN)<br>テノホビル アラフェナミドフマル酸塩<br>和名:テノホビル アラフェナミドフマル酸塩(JAN)<br>洋名:Tenofovir Alafenamide Fumarate(JAN)<br>エムトリシタビン<br>和名:エムトリシタビン(JAN)<br>洋名:Emtricitabine(JAN) |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・発売年月日 | 製造販売承認年月日:2018年8月21日<br>薬価基準収載年月日:2018年8月29日<br>発売年月日:2018年9月20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<br>メディカルインフォメーションセンター<br>当社製品について:0120-183-275<br>担当MRへの連絡・資材請求:0120-118-512<br>FAX:0120-275-831<br>(土・日・祝日および会社休日を除く)<br>医療関係者向けサイト:https://www.janssenpro.jp |

本IFは2023年8月改訂(第4版)の電子添文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
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 2
1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名(命名法) 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
7. CAS登録番号 3
Ⅲ. 有効成分に関する項目 4
1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法 6
4. 有効成分の定量法 6
Ⅳ. 製剤に関する項目 7
1. 剤形 7
2. 製剤の組成 7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 7
4. 製剤の各種条件下における安定性 7
5. 調製法及び溶解後の安定性 8
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 8
7. 溶出性 8
8. 生物学的試験法 8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 8
10. 製剤中の有効成分の定量法 8
11. 力価 8
12. 混入する可能性のある夾雑物 8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 8
14. その他 8
Ⅴ. 治療に関する項目 9
1. 効能又は効果 9
2. 用法及び用量 11
3. 臨床成績 12
Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 22
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 22
2. 薬理作用 22
Ⅶ. 薬物動態に関する項目 24
1. 血中濃度の推移・測定法 24
2. 薬物速度論的パラメータ 34
3. 吸収 35
4. 分布 36
5. 代謝 39
6. 排泄 42
7. トランスポーターに関する情報 42
8. 透析等による除去率 42

Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 …… 43
1. 警告内容とその理由 …… 43
2. 禁忌内容とその理由 …… 43
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 43
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 43
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 44
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 45
7. 相互作用 …… 50
8. 副作用 …… 55
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 64
10. 過量投与 …… 64
11. 適用上の注意 …… 64
12. その他の注意 …… 64
Ⅸ.非臨床試験に関する項目 …… 65
1. 薬理試験 …… 65
2. 毒性試験 …… 66
Ⅹ.管理的事項に関する項目 …… 71
1. 規制区分 …… 71
2. 有効期間又は使用期限 …… 71
3. 貯法・保存条件 …… 71
4. 薬剤取扱い上の注意点 …… 71
5. 承認条件等 …… 71
6. 包装 …… 71
7. 容器の材質 …… 72
8. 同一成分・同効薬 …… 72
9. 国際誕生年月日 …… 72
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 …… 72
11. 薬価基準収載年月日 …… 72
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 …… 72
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 72
14. 再審査期間 …… 72
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 …… 72
16. 各種コード …… 72
17. 保険給付上の注意 …… 72
Ⅺ.文献 …… 73
1. 引用文献 …… 73
2. その他の参考文献 …… 73
Ⅻ.参考資料 …… 74
1. 主な外国での発売状況 …… 74
2. 海外における臨床支援情報 …… 76
ⅩⅢ.備考 …… 78
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 …… 78
2. その他の関連資料 …… 78

# Ⅰ. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

オデフシィ®配合錠(以下、本剤)は、Gilead Sciences Inc.により開発された、1日1回1錠のヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症治療薬である。HIV感染症の治療は長期にわたるため、服薬アドヒアランスの向上が重要であり、服用しやすさは薬剤を選択する際の重要な要素となる。

本剤は、1錠中に非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)であるリルピビリン(RPV)25mg、ヌクレオシド系・ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤[N(t)RTI]であるテノホビル アラフェナミド(TAF)25mg及びエムトリシタビン(FTC)200mgの3成分を配合したフィルムコーティング錠である。TAFはテノホビル(TFV)のプロドラッグであり、活性代謝物であるテノホビル二リン酸の細胞内濃度を増加させる。

本剤は、成人及び小児(12歳以上)のHIV-1感染症治療薬として、米国では2016年3月、欧州では同年6月に承認されている。国内においては、「HIV-1感染症」を効能・効果として2018年8月に承認された。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. NNRTIであるRPV、N(t)RTIであるTAF及びFTCの3成分を配合したフィルムコーティング錠である。(p.7)
2. 1日1回1錠を服用する配合錠である。(p.11)
3. ウイルス学的に抑制されている成人HIV-1感染患者注)において、ウイルス学的効果が示された。
   - RPV/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩(TDF)/FTC配合錠※1から本剤に切り替えた際の有用性を検討した第Ⅲb相無作為化二重盲検多施設共同試験(GS-US-366-1216試験)において、投与後48週時の血漿中HIV-1 RNA量が50コピー/mL未満であった患者の割合は、本剤群で93.7%、継続投与群(RPV/TDF/FTC配合錠※1)で93.9%であった(投与群間差−0.3[95.001%CI:−4.2%〜3.7%])。(p.15〜17)
   - エファビレンツ(EFV)/FTC/TDF配合錠※2から本剤に切り替えた際の有用性を検討した第Ⅲb相無作為化二重盲検多施設共同試験(GS-US-366-1160試験:国内未承認薬による前治療からの切り替え症例を対象とした試験)において、投与後48週時の血漿中HIV-1 RNA量が50コピー/mL未満であった患者の割合は、本剤群で90.0%、継続投与群(EFV/FTC/TDF配合錠※2)で92.0%であった(投与群間差−2.0%[95.001%CI:−5.9%〜1.8%])。(p.18〜20)

   ※1:RPV/TDF/FTC配合錠は、2020年3月末に経過措置期間が満了している。

   ※2:国内未承認
4. 重大な副作用として、重度の腎機能障害、乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)が報告されている。

   その他の副作用(頻度0.5%以上)として、不眠症、異常な夢、頭痛、下痢、鼓腸及び悪心が報告されている。

注)

**6.用法及び用量**

通常、成人及び12歳以上かつ体重35kg以上の小児には、1回1錠(リルピビリンとして25mg、テノホビル アラフェナミドとして25mg及びエムトリシタビンとして200mgを含有)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

**5.効能又は効果に関連する注意(抜粋)**

5.1 以下のいずれかのHIV-1感染患者に使用すること。[17.1.3、17.1.4参照]

- 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(HIV-1 RNA量が50copies/mL未満)が得られており、リルピビリン、テノホビル又はエムトリシタビンに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗HIV薬既治療患者

# Ⅱ. 名称に関する項目

## 1. 販売名

### (1)和名

オデフシィ®配合錠

### (2)洋名

ODEFSEY®Combination Tablets

### (3)名称の由来

不明

## 2. 一般名

### (1)和名(命名法)

リルピビリン塩酸塩(JAN)

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩(JAN)

エムトリシタビン(JAN)

### (2)洋名(命名法)

リルピビリン塩酸塩:Rilpivirine Hydrochloride(JAN)

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩:Tenofovir Alafenamide Fumarate(JAN)

エムトリシタビン:Emtricitabine(JAN)

### (3)ステム

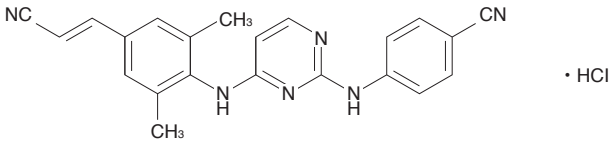
リルピビリン塩酸塩:vir(抗ウイルス剤)、virine(非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤)

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩:vir(抗ウイルス剤)

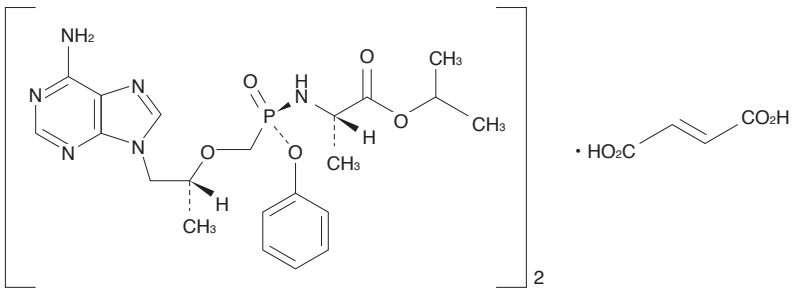
エムトリシタビン:citabine(ヌクレオシド系抗ウイルス又は抗腫瘍薬、シタラビン又はアザラビン誘導体)

## 3. 構造式又は示性式

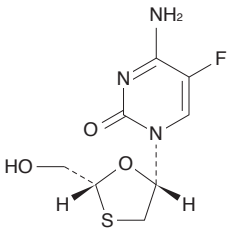
リルピビリン塩酸塩:




テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩:



エムトリシタビン:




## 4. 分子式及び分子量

リルピビリン塩酸塩:

分子式:$C_{22}H_{18}N_6 \cdot HCl$

分子量:402.88

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩:

分子式:$(C_{21}H_{29}N_6O_5P)_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量:1069.00

エムトリシタビン:

分子式:$C_8H_{10}FN_3O_3S$

分子量:247.25

## 5. 化学名(命名法)

リルピビリン塩酸塩:

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

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩:

1-Methylethyl *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate hemifumarate(IUPAC)

エムトリシタビン:

4-Amino-5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-one(IUPAC)

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

リルピビリン塩酸塩:

開発番号:TMC278

略号:RPV

化合物番号:R314585

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩:

同意語:GS-7340 hemifumarate

略号:TAF fumarate

記号番号:GS-7340-03(テノホビル アラフェナミドフマル酸塩)、GS-7340(テノホビル アラフェナミド)

エムトリシタビン:

同意語:cis-(−)−FTC、(−)-FTC

略号:FTC

記号番号:GS-9019、GS-9036、TP-0006

## 7. CAS登録番号

リルピビリン塩酸塩:*700361-47-3*

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩:*1392275-56-7*

(参考)テノホビル アラフェナミド:*379270-37-8*

エムトリシタビン:*143491-57-0*

# Ⅲ. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

### (1)外観・性状

リルピビリン塩酸塩：白色の粉末

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：白色～灰白色又は白色～くすんだ黄赤色の粉末

エムトリシタビン：白色～オフホワイトの粉末

### (2)溶解性

リルピビリン塩酸塩：

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 |

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：

各種溶媒に対する溶解性

| 溶媒 | 溶解度(mg/mL) |
|---|---|
| メタノール | 189 |
| エタノール | 69.6 |
| イソプロパノール | 27.7 |
| アセトン | 9.16 |
| アセトニトリル | 2.30 |
| トルエン | 0.14 |

エムトリシタビン：

各種溶媒に対する溶解性

| 溶媒 | 溶解度(mg/mL) |
|---|---|
| 水 | 112 |
| アセトニトリル | 4 |
| 酢酸イソプロピル | 0.3 |

### (3)吸湿性

リルピビリン塩酸塩：該当資料なし

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：室温下で保存した結果、吸湿性は認められなかった。

エムトリシタビン：室温下で保存した結果、吸湿性は認められなかった。

### (4)融点(分解点)、沸点、凝固点

リルピビリン塩酸塩：融点：約250℃(分解)

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：融点：約132℃

エムトリシタビン：融点：約155℃

### (5)酸塩基解離定数

リルピビリン塩酸塩：pKa=5.6

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：pKa=3.96

エムトリシタビン：pKa=2.65

### (6)分配係数

リルピビリン塩酸塩：log P=4.86(1-オクタノール/pH7.0リン酸緩衝液)

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：log P=1.6(1-オクタノール/pH7.0リン酸塩緩衝液)

エムトリシタビン：log P=−0.43(1-オクタノール/水)

### (7)その他の主な示性値

リルピビリン塩酸塩：該当資料なし

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：旋光性あり

エムトリシタビン：旋光性あり

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

リルピビリン塩酸塩：

試験項目：性状、類縁物質、水分、粒度分布、含量

| 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<br>(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)<br>その他の試験項目：変化なし |

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：

試験項目：性状(外観)、融点、純度試験(類縁物質)、水分、粉末X線解析測定、含量

| 試験項目 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|---|---|---|---|---|
| 長期保存試験 | 5℃ | 二重ポリエチレン袋＋<br>高密度ポリエチレン容器 | 24ヵ月 | 変化なし |
| 加速試験 | 25℃/60%RH | 二重ポリエチレン袋＋<br>高密度ポリエチレン容器 | 6ヵ月 | 変化なし |
| 苛酷試験[注)] | 総照度120万Lux・hr以上、<br>総近紫外放射エネルギー200W・hr/m$^2$以上 | 無包装 | − | 変化なし |

(主な分解物)テノホビル モノエステル体

注)苛酷試験においては、融点及び粉末X線解析測定は未実施。

エムトリシタビン：

試験項目：性状(外観)、純度試験(類縁物質、光学純度)、水分、含量

| 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 | ポリエチレン袋＋<br>高密度ポリエチレン容器 | 24ヵ月 | 変化なし |
| 加速試験 | 40℃/75%RH | ポリエチレン袋＋<br>高密度ポリエチレン容器 | 6ヵ月 | 変化なし |

### 3. 有効成分の確認試験法

リルピビリン塩酸塩：赤外吸収スペクトル測定法
テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：赤外吸収スペクトル測定法
エムトリシタビン：赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー

### 4. 有効成分の定量法

リルピビリン塩酸塩：液体クロマトグラフィー
テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：液体クロマトグラフィー
エムトリシタビン：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、外観及び性状

剤形：錠剤(フィルムコーティング錠)

外観及び性状：

| 性状・剤形 | 灰色のフィルムコーティング錠 | | | |
|---|---|---|---|---|
| 外形 | 表面　裏面　側面 | | | |
| 大きさ | 長径(mm) | 短径(mm) | 厚さ(mm) | 重量(g) |
| | 15 | 7 | 6 | 0.67 |

### (2)製剤の物性

該当資料なし

### (3)識別コード

GSI

### (4)溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、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錠中にリルピビリン塩酸塩27.5mg(リルピビリンとして25mg)、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩28mg(テノホビル アラフェナミドとして25mg)、エムトリシタビン200mg含有

### (2)添加物

乳糖水和物、結晶セルロース、ポビドン、ポリソルベート20、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黒酸化鉄

### (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[31)]

| 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 | 高密度ポリエチレンボトル[乾燥剤(シリカゲル3g)入り]＋アルミニウムライナー付ポリプロピレンキャップ | 24ヵ月 | 変化なし |
| 加速試験 | 40℃/75%RH | | 6ヵ月 | 変化なし |

試験項目：性状、水分、含量、類縁物質、溶出性

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(物理化学的変化)
該当資料なし

7. 溶出性
(方法) パドル法

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
液体クロマトグラフィー

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.注意が必要な容器・外観が特殊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

（解説）

本剤は、他の抗HIV薬から本剤に切り替えた際の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験を2試験（GS-US-366-1216試験及びGS-US-366-1160試験）実施し、継続投与群に対する本剤の非劣性が検証され、良好な忍容性が認められた。

なお、健康成人を対象とした生物学的同等性試験（GS-US-366-1159試験）により、本剤とRPV25mgにおいて、RPVの曝露量（$C_{max}$、$AUC_{last}$及び$AUC_{inf}$）の生物学的同等性が、本剤とエルビテグラビル（E）150mg/コビシスタット（C）150mg/FTC200mg/TAF10mg配合剤（E/C/FTC/TAF配合剤）において、FTC及びTAFの曝露量（$C_{max}$、$AUC_{last}$及び$AUC_{inf}$）の生物学的同等性が示されたことから、既承認のRPV25mgにおけるRPVと、E/C/FTC/TAF配合剤におけるFTC及びTAFの有効性及び安全性データが利用可能であると判断された。

また、上述の生物学的同等性試験の結果に基づき、本剤の有効成分を含む薬剤の海外第Ⅲ相試験（RPV：C209試験、C215試験及びGS-US-264-0106試験、FTC及びTAF：GS-US-292-0104試験、GS-US-292-0111試験及びGS-US-292-0109試験）により、HIV-1感染患者における有効性及び安全性について評価を行った。その結果、対照群に対する本剤の非劣性が検証され、良好な忍容性が認められた。

以上の結果に基づき、本剤の「効能・効果」及び「用法・用量」を設定した。「Ⅴ. 3. (2) 1)GS-US-366-1216試験」及び「Ⅴ. 3. (2) 2)GS-US-366-1160試験」、「Ⅶ. 1. (3) 3)生物学的同等性試験」の項を参照すること。

### (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** 以下のいずれかのHIV-1感染患者に使用すること。[17.1.3、17.1.4参照]

- 抗HIV薬の治療経験がなく、HIV-1 RNA量100,000copies/mL以下である患者
- 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（HIV-1 RNA量が50copies/mL未満）が得られており、リルピビリン、テノホビル又はエムトリシタビンに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗HIV薬既治療患者

**5.2** 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。

**5.3** 未治療のHIV-1感染患者を対象としたリルピビリンの海外臨床第Ⅲ相試験において、以下の結果が得られていることから、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。

**5.3.1** ウイルス学的失敗例で、背景治療であるラミブジン/エムトリシタビン関連耐性の発現割合は、エファビレンツ群（対照薬群）よりもリルピビリン群で高かった。[18.3.2参照]

**5.3.2** ベースラインCD4陽性リンパ球数が200cells/μL未満の被験者では、200cells/μL以上の被験者と比べて、ウイルス学的失敗例の割合が高かった。[17.1.3、17.1.4参照]

（解説）

**5.1** 本剤の投与対象患者について、以下のとおり設定した。

- 抗HIV薬の治療経験がない患者を対象としたRPVの海外第Ⅲ相試験における併合解析において、ベースラインのHIV-1 RNA量が＞100,000コピー/mLの患者のウイルス学的失敗の割合は、HIV-1 RNA量≦100,000コピー/mLの患者と比較し高かったことから、HIV-1 RNA量が100,000コピー/mL以下の患者を対象とした。

48週時のベースラインHIV-1 RNA量(コピー/mL)別ウイルス学的失敗[注)]

| | RPV+BR群<br>686例 | EFV+BR群<br>682例 |
|---|---|---|
| ≦100,000 | 3.8%(14/368例) | 3.3%(11/330例) |
| >100,000 | 15.1%(48/318例) | 6.3%(22/352例) |

注)ウイルス学的再燃例(2回連続でHIV-1 RNA量<50コピー/mLが認められ、その後48週までに2回連続でHIV-1 RNA量≧50コピー/mLが認められた患者)又はウイルス学的非抑制例(48週までに2回連続したHIV-1 RNA量<50コピー/mLが認められなかった患者)を含む。

・抗HIV薬の治療経験がある患者において本剤に切り替える場合、本剤の薬効発現に重要な因子のひとつとして、ウイルスが本剤の有効成分に対し感受性を示すことが挙げられる。そのため、ウイルス学的抑制が得られており本剤の有効成分に対する耐性関連変異を持たない患者を対象とした。
本剤の海外第Ⅲ相試験(GS-US-366-1216試験及びGS-US-366-1160試験)において、以下の患者で本剤の有効性が確認されたため、他の抗HIV薬による治療経験のある患者に本剤を投与する場合には、これらの情報を参考にすること。
●切り替え前6ヵ月以上ウイルス学的抑制(HIV-1 RNA量50コピー/mL未満)が認められている患者
●本剤の有効成分(RPV、TAF、FTC)に対して耐性のない患者

**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して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。
過去にNNRTIによる治療失敗又は治療中断歴のある患者では、NNRTI耐性変異を有している可能性を考慮すること。治療中断直後には耐性検査が実施されず耐性変異の有無の情報が得られない可能性があり、また、時間経過によりNNRTI耐性変異が検出されにくくなる可能性がある。
なお、本剤の投与によりRPV、TAF及びFTCそれぞれに対する耐性変異が生じた場合は、本剤の投与中止、抗HIV薬の治療レジメンの変更等適切な処置を行うこと。

**5.3** 抗HIV薬の治療経験がない患者を対象としたRPVの海外第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)、EFV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FTC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

| | RPV+BR群<br>686例 | | | EFV+BR群<br>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<br>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<br>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RPVの海外第Ⅲ相試験における48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(＜200cells/μL)のウイルス学的失敗の割合は14.5%(33/228例)、CD4陽性リンパ球数が多い患者(≧200cells/μL)のウイルス学的失敗の割合は6.3%(29/457例)であった。

48週時のベースラインCD4陽性リンパ球数(cells/μL)別ウイルス学的失敗[注)]

| | RPV+BR群<br>686例 | EFV+BR群<br>682例 |
|---|---|---|
| ＜50 | 17.6%<br>(6/34例) | 2.8%<br>(1/36例) |
| ≧50、＜200 | 13.9%<br>(27/194例) | 8.0%<br>(14/175例) |
| ≧200、＜350 | 6.7%<br>(21/313例) | 4.6%<br>(14/307例) |
| ≧350 | 5.6%<br>(8/144例) | 2.4%<br>(4/164例) |

注)ウイルス学的再燃例(2回連続でHIV-1 RNA量＜50コピー/mLが認められ、その後48週までに2回連続でHIV-1 RNA量≧50コピー/mLが認められた患者)又はウイルス学的非抑制例(48週までに2回連続したHIV-1 RNA量＜50コピー/mLが認められなかった患者)を含む。

## 2. 用法及び用量

### (1)用法及び用量

通常、成人及び12歳以上かつ体重35kg以上の小児には、1回1錠(リルピビリンとして25mg、テノホビル アラフェナミドとして25mg及びエムトリシタビンとして200mgを含有)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

(解説)

「V. 1. (1)効能又は効果」の項を参照すること。

### (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** 本剤は、HIV-1感染症に対して1剤で治療を行うものであるため、他の抗HIV薬と併用しないこと。また、エムトリシタビンと類似の薬剤耐性、ウイルス学的特性を有しているラミブジンを含む製剤と併用しないこと。

**7.2** 本剤はリルピビリン塩酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩及びエムトリシタビンを含有する配合剤である。これらの成分又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤と併用しないこと。

**7.3** 本剤投与後、クレアチニンクリアランスが30mL/min未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること。[8.2、16.6.3参照]

(解説)

**7.1** 本剤は、有効成分としてRPV、TAF及びFTCを含有する配合剤であり、本剤1剤でHIV-1感染症の治療を行う製剤であるため、他の抗HIV薬とは併用せず、本剤のみで治療を行うこと。
また、ラミブジンは、本剤の有効成分であるFTCと類似の化学構造を有し、薬剤耐性を含むウイルス学的特性が類似していることから、同様の耐性変異を示すため併用は推奨されない。なお、ラミブジンはHIV感染症以外にもB型肝炎に使用される可能性があるため、注意喚起している。

**7.2** 本剤は、RPV、TAF及びFTCの固定用量を含有する配合剤であり、HIV-1感染患者に対して本剤1剤で治療を行う製剤である。したがって、これらの成分を含有する製剤と本剤を併用した場合、過量投与となるおそれがあるため、併用しないこと。また、TDFはTAFと同様テノホビルのプロドラッグであるため、併用しないこと。

7.3 重度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)への本剤の投与については、十分なデータが得られていない。腎機能障害患者ではFTCの血中濃度が上昇することから、本剤の投与開始前にクレアチニンクリアランスが30mL/min以上であることを確認すること。また、投与開始後にクレアチニンクリアランスが30mL/min未満に低下した場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(「Ⅷ. 6.特定の背景を有する患者に関する注意」の項を参照すること。)
腎機能障害患者におけるFTCの薬物動態パラメータを以下に示す。

腎機能障害を有する患者を対象にFTC200mgを単回投与したときの薬物動態パラメータ

| $CL_{cr}$ (mL/min) | 例数 | 投与前の$CL_{cr}$ 平均値 (mL/min) | $C_{max}$ ($\mu$g/mL) | AUC ($\mu$g・h/mL) | CL/F (mL/min) | $CL_{renal}$ (mL/min) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ＞80 | 6 | 107±21 | 2.2±0.6 | 11.8±2.9 | 302±94 | 213.3±89.0 |
| 50−80 | 6 | 59.8±6.5 | 3.8±0.9 | 19.9±1.1 | 168±10 | 121.4±39.0 |
| 30−49 | 6 | 40.9±5.1 | 3.2±0.6 | 25.1±5.7 | 138±28 | 68.6±32.1 |
| ＜30 | 5 | 22.9±5.3 | 2.8±0.7 | 33.7±2.1 | 99±6 | 29.5±11.4 |
| 透析を必要とする末期腎不全患者<30 | 5 | 8.8±1.4 | 2.8±0.5 | 53.2±9.9 | 64±12 | − |

平均値±標準偏差
未算出:−

## 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| GS-US-366-1159 | 第Ⅰ相 | 外国人<br>健康成人 | − | ○ | ○ | ＜海外臨床試験＞<br>FTC/RPV/TAF配合錠とE/C/F/TAF配合錠投与時のFTC並びにTAFのバイオアベイラビリティを検討<br>FTC/RPV/TAF配合錠とRPV錠投与時のRPVのバイオアベイラビリティを検討 |
| GS-US-292-0108 | 第Ⅰ相 | 日本人及び外国人<br>健康成人 | − | ○ | ○ | ＜国内及び海外臨床試験＞<br>E/C/F/TAF配合錠を単回投与したときのE、C、F、TAF及びTFVの薬物動態を検討 |
| TMC278-TiDP38-C213 | 第Ⅱ相 | 外国人<br>未治療小児HIV-1感染患者 | ○ | ○ | ○ | ＜海外臨床試験＞<br>RPV錠の薬物動態、安全性、抗ウイルス活性を検討 |
| GS-US-292-0106 | 第Ⅱ/Ⅲ相 | 外国人<br>未治療小児HIV-1感染患者 | ○ | ○ | ○ | ＜海外臨床試験＞<br>E/C/F/TAF配合錠の薬物動態、安全性、抗ウイルス活性を検討 |
| GS-US-292-0104 | 第Ⅲ相 | 外国人<br>未治療成人<br>HIV-1感染患者 | ○ | ○ | − | ＜海外臨床試験＞<br>E/C/F/TAF配合錠の有効性と安全性をSTB[注1)]と比較検討 |
| GS-US-292-0111 | 第Ⅲ相 | 外国人<br>未治療成人<br>HIV-1感染患者 | ○ | ○ | − | ＜海外臨床試験＞<br>E/C/F/TAF配合錠の有効性と安全性をSTB[注1)]と比較検討 |
| GS-US-292-0109 | 第Ⅲ相 | 外国人<br>ウイルス学的に抑制されているHIV-1感染患者 | ○ | ○ | − | ＜海外臨床試験＞<br>F/TDF含有レジメンからE/C/F/TAF配合錠に切り替えた際の非劣性を検討 |
| GS-US-292-0112 | 第Ⅲ相 | 外国人<br>軽度～中等度腎機能障害合併成人HIV-1感染患者 | ○ | ○ | ○ | ＜海外臨床試験＞<br>E/C/F/TAF配合錠の腎機能パラメータに及ぼす影響、有効性、安全性を検討 |

| 試験名 | phase | 対象 | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | 概要 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| GS-US-366-1216[1)] | 第Ⅲb相 | 外国人<br>ウイルス学的に抑制されている<br>HIV-1感染患者 | ○ | ○ | − | ＜海外臨床試験＞<br>RPV/FTC/TDF配合錠から本剤に切り替えた際の有効性と安全性を検討 |
| GS-US-366-1160[2)] | 第Ⅲb相 | 外国人<br>ウイルス学的に抑制されている<br>HIV-1感染患者 | ○ | ○ | − | ＜海外臨床試験＞<br>EFV/FTC/TDF配合錠[注2)]から本剤に切り替えた際の有効性と安全性を検討 |

○ 評価資料　− 非検討若しくは評価の対象とせず
FTC/RPV/TAF：エムトリシタビン/リルピビリン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
E/C/F/TAF：エルビテグラビル/コビシスタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
RPV：リルピビリン
TFV：テノホビル
F/TDF：エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩
RPV/FTC/TDF：リルピビリン/エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩
EFV/FTC/TDF：エファビレンツ/エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩
STB[注1)]：スタリビルド(エルビテグラビル/コビシスタット/エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩)
注1)国内未発売
注2)国内未承認

### (2)臨床効果

**＜本剤の海外臨床試験＞**

**抗HIV薬による治療経験があり、試験開始前6ヵ月以上ウイルス学的に抑制され、かつ本剤の有効成分に対する耐性がないHIV-1感染患者対象**

#### 1)GS-US-366-1216試験[1、3)]

RPV/TDF/FTC配合剤による抗HIV薬により6ヵ月以上持続してウイルス学的に抑制され、かつ本剤の有効成分に対する耐性がないHIV-1感染患者を対象とし、本剤に切り替えた際の有効性及び安全性を検討するために、RPV/TDF/FTC配合剤の継続投与(継続投与群)を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。48週時の臨床成績は以下のとおりであり、継続投与に対する本剤の非劣性*が検証された[投与群間差(95.001%CI)：−0.3(−4.2〜3.7)%]。

＊投与群間差の95.001%信頼区間(CI)の下限が−8%を上回った場合に本剤のRPV/TDF/FTC配合錠に対する非劣性が認められることとした。

48週時の臨床成績の概要(GS-US-366-1216試験)

| 例数(%) | 本剤群<br>316例 | 継続投与群<br>313例 | 本剤群 vs 継続投与群 |
|---|---|---|---|
| | | | 投与群間差(95.001%CI) |
| ウイルス学的効果<br>HIV-1 RNA量＜50コピー/mL | 296(93.7%) | 294(93.9%) | −0.3%<br>(−4.2〜3.7%) |
| ウイルス学的失敗[注)] | 2(0.6%) | 0 | 0.6%<br>(−0.6〜2.3%) |

注)48週時の血漿中HIV-1 RNA量が50コピー/mL以上の症例、治療効果の欠如及び減弱により早期に中止した症例、有害事象、死亡、治療効果の欠如又は減弱以外の理由で中止した症例のうち、中止時の血漿中HIV-1 RNA量が50コピー/mL以上であった症例

#### 2)GS-US-366-1160試験[2、4)]

EFV/TDF/FTC配合剤(国内未承認)による抗HIV薬により6ヵ月以上持続してウイルス学的に抑制され、かつ本剤の有効成分に対する耐性がないHIV-1感染患者を対象とし、本剤に切り替えた際の有効性及び安全性を検討するために、EFV/TDF/FTC配合剤の継続投与(継続投与群)を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。48週時の臨床成績は以下のとおりであり、継続投与に対する本剤の非劣性*が検証された[投与群間差(95.001%CI)：−2.0(−5.9〜1.8)%]。

＊投与群間差の95.001%信頼区間(CI)の下限が−8%を上回った場合に本剤のEFV/FTC/TDF配合錠に対する非劣性が認められることとした。

48週時の臨床成績の概要(GS-US-366-1160試験)

| 例数(%) | 本剤群<br>438例 | 継続投与群<br>437例 | 本剤群 vs 継続投与群<br>投与群間差(95.001%CI) |
|---|---|---|---|
| ウイルス学的効果<br>HIV-1 RNA量<50コピー/mL | 394(90.0%) | 402(92.0%) | −2.0%<br>(−5.9〜1.8%) |
| ウイルス学的失敗[注)] | 5(1.1%) | 4(0.9%) | 0.2%<br>(−1.4〜1.8%) |

注)48週時の血漿中HIV-1 RNA量が50コピー/mL以上の症例、治療効果の欠如及び減弱により早期に中止した症例、有害事象、死亡、治療効果の欠如又は減弱以外の理由で中止した症例のうち、中止時の血漿中HIV-1 RNA量が50コピー/mL以上であった症例

438例中56例(12.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛7例(1.6%)、鼓腸6例(1.4%)、不眠症5例(1.1%)、下痢4例(0.9%)、異常な夢4例(0.9%)であった。

**3)薬剤耐性(ウイルス学的に抑制されているHIV-1感染患者に対する臨床試験の検討)[1〜4)]**

GS-US-366-1216試験及びGS-US-366-1160試験において、投与期間中に血漿中HIV-1 RNA量が50コピー/mLを超え、その後400コピー/mLを超えウイルス学的再燃と判定された被験者、並びに投与48週又は早期中止時点の血漿中HIV-1 RNA量が400コピー/mLを超えたがウイルス学的再燃の基準には該当しなかった被験者を対象に耐性解析を実施した。解析結果が得られた本剤群7例のうち、3例に逆転写酵素領域の耐性関連変異(K103K/N、P225P/H、V90V/I、E138E/A、M41M/L、E44E/D、D67D/N、T69T/N、K70K/E/G/R、K219K/E、V118I、L210L/W及びT215Y)が認められたが、本剤投与開始時点から認められた変異であった。

## (3)臨床薬理試験

### 1)忍容性試験

該当資料なし

### 2)薬力学的試験

該当資料なし

### 3)QT/QTc評価試験

**<外国における検討>**

RPV[5、6)]:

健康成人60例を対象に、RPV25mgを1日1回反復投与したとき、QT/QTc間隔の延長は認められなかった。なお、RPV75mg及び300mg[注)]を1日1回反復投与したとき、QT/QTc間隔の延長が認められた(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)。

TAF:

健康成人48例を対象に、TAF125mg[注)]を1日1回反復投与したとき、QT/QTc間隔及びPR間隔の延長は認められなかった。

注)本剤の用法・用量におけるRPV及びTAFの1日量はそれぞれ25mg及び25mgである。

## (4)探索的試験

該当資料なし

## (5)検証的試験

### 1)無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

### 2)比較試験[1~4)]

### ＜海外第Ⅲb相臨床試験(GS-US-366-1216試験)、承認時評価資料＞

<table>
<tr><td colspan="2">目的</td><td>リルピビリン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン(RPV/TDF/FTC)配合錠から本剤に切り替えた際の有効性及び安全性を検討する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">試験デザイン</td><td>第Ⅲb相、多施設、無作為化、二重盲検比較試験、非劣性試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">対象</td><td>RPV/TDF/FTC配合錠による治療で6ヵ月以上の期間ウイルス学的に抑制(HIV-1 RNA量＜50コピー/mL)されているHIV-1感染患者630例</td></tr>
<tr><td colspan="2">主な登録基準</td><td>・18歳以上<br>・過去に本剤及びRPV/TDF/FTC配合錠の各有効成分に対する耐性が認められていない<br>・本試験の開始前6ヵ月以上、RPV/TDF/FTC配合錠によりウイルス学的に抑制されている(HIV-1 RNA量＜50コピー/mL)<br>・Cockcroft-Gault式で算出した推算糸球体濾過量(eGFR)が50mL/min以上</td></tr>
<tr><td colspan="2">試験方法</td><td>対象HIV-1感染患者632例を無作為に1:1の割合で下記の2群に割り付け、それぞれ96週間投与した。<br>・本剤群:本剤(RPV25mg、TAF25mg、FTC200mg)＋プラセボをそれぞれ1日1回1錠ずつ投与<br>・継続投与群:RPV/TDF/FTC配合錠(RPV25mg、TDF300mg、FTC200mg)＋プラセボをそれぞれ1日1回1錠ずつ投与<br>なお、本剤及びRPV/TDF/FTC配合錠は食事中に投与した。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">評価</td><td>主要評価項目</td><td>ウイルス学的効果(HIV-1 RNA量＜50コピー/mLを達成した患者割合、投与後48週時)<br>[FDA snapshot algorithm[7)]]</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>・ウイルス学的効果(HIV-1 RNA量＜50コピー/mLを達成した患者割合、投与後96週時)<br>[FDA snapshot algorithm[7)]]<br>・ウイルス学的失敗(HIV-1 RNA量≧50コピー/mLの患者割合、投与後96週時)<br>[FDA snapshot algorithm[7)]]<br>・CD4陽性細胞数のベースラインからの変化量(投与後96週時)<br>・大腿骨頸部及び腰椎の骨密度のベースラインからの変化率(投与後48、96週時) など</td></tr>
<tr><td colspan="2">解析計画</td><td>非劣性検証:ウイルス学的効果(投与後48週時)において、投与群間差の95.001%信頼区間(CI)[注)]の下限が−8%を上回った場合、本剤のRPV/TDF/FTC配合錠に対する非劣性が認められることとした。<br>注)24週時の中間解析における有意水準を0.00001としたため、48週時の有意水準を0.04999とし、これに対応する95.001%CIを算出した。<br>安全性評価:安全性解析集団(少なくとも1回は投与を受けた患者:630例)を用いて評価した。<br>有効性評価:最大解析対象集団[FAS(スクリーニング前にRPV/TDF/FTC以外の薬剤が投与されていた1例を除く):629例]を用いて評価した。</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>有効性</td><td>■主要評価項目(投与後48週時) 副次評価項目(投与後96週時):<br>＜ウイルス学的効果(HIV-1 RNA量＜50コピー/mLを達成した患者割合、投与後48、96週時)＞<br>投与後48週時のウイルス学的効果は、本剤群で93.7%、継続投与群で93.9%であった。投与群間差は−0.3%(95.001%CI:−4.2%〜3.7%)であり、RPV/TDF/FTC配合錠に対する本剤の非劣性が検証された。<br>また、投与後96週時のウイルス学的効果は、本剤群で89.2%、継続投与群で88.5%であった。投与群間差は0.7%(95%CI:−4.3%〜5.8%)であった。<br>投与後48週時のウイルス学的効果(GS-US-366-1216試験)
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th rowspan="2">本剤群<br>(n=316)</th><th rowspan="2">継続投与群<br>(n=313)</th><th>本剤群 vs 継続投与群</th></tr>
<tr><th>投与群間差(95.001%CI)</th></tr>
<tr><td>HIV-1 RNA＜50コピー/mL</td><td>296(93.7%)</td><td>294(93.9%)</td><td>−0.3%<br>(−4.2〜3.7%)</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

結果

有効性

■副次評価項目:
＜ウイルス学的失敗(HIV-1 RNA量≧50コピー/mLの患者割合、投与後96週時)＞
投与後96週時のウイルス学的失敗は、本剤群で0.6%、継続投与群で1.0%であり、投与群間差は−0.3%(95%CI:−2.2%〜1.5%)であった。

ウイルス学的失敗(GS-US-366-1216試験)

| | 本剤群(n=316) | 継続投与群(n=313) |
|---|---|---|
| HIV-1 RNA≧50コピー/mL | 2(0.6%) | 3(1.0%) |
| 有効性欠如による投与中止 | 1(0.3%) | 0 |
| 有害事象又は死亡による投与中止及び最終血漿中HIV-1 RNA≧50コピー/mL | 0 | 0 |
| 他の理由による投与中止及び最終血漿中HIV-1 RNA≧50コピー/mL | 0 | 2(0.6%) |
| ウイルス学的データ欠測例 | 32(10.1%) | 33(10.5%) |
| 有害事象又は死亡による投与中止及び最終血漿中HIV-1 RNA＜50コピー/mL | 5(1.6%) | 8(2.6%) |
| 他の理由による投与中止及び最終血漿中HIV-1 RNA＜50コピー/mL | 24(7.6%) | 25(8.0%) |
| 本剤を投与されたが期間中のデータ欠測 | 3(0.9%) | 0 |

＜CD4陽性細胞数のベースラインからの変化量(投与後96週時)＞
CD4陽性細胞数のベースラインから投与後96週時までの平均変化量(95%CI)は、本剤群で+12(−9〜+33)cells/μL、継続投与群で+16(−4〜+36)cells/μLであった。

安全性

＜有害事象(投与後96週時)＞
[本剤群]
有害事象は、316例中289例(91.5%)に認められた。主な有害事象は、ウイルス性上気道感染症48例(15.2%)、上気道感染症45例(14.2%)、下痢30例(9.5%)であった。
[継続投与群]
有害事象は、314例中284例(90.4%)に認められた。主な有害事象は、ウイルス性上気道感染症43例(13.7%)、上気道感染症43例(13.7%)、下痢37例(11.8%)であった。

■死亡を含む重篤な有害事象
[本剤群]
重篤な有害事象は、316例中31例(9.8%)に認められた。主な重篤な有害事象は、蜂巣炎3例(0.9%)、肺塞栓症3例(0.9%)であった。
死亡に至った有害事象は、急性メタンフェタミン中毒1例であったが、本剤と関連性は認められなかった。
[継続投与群]
重篤な有害事象は、314例中24例(7.6%)に認められた。主な重篤な有害事象は、虫垂炎3例(1.0%)、喘息2例(0.6%)であった。
死亡に至った有害事象は、一酸化炭素中毒1例、自殺1例であったが、RPV/TDF/FTC配合錠と関連性は認められなかった。

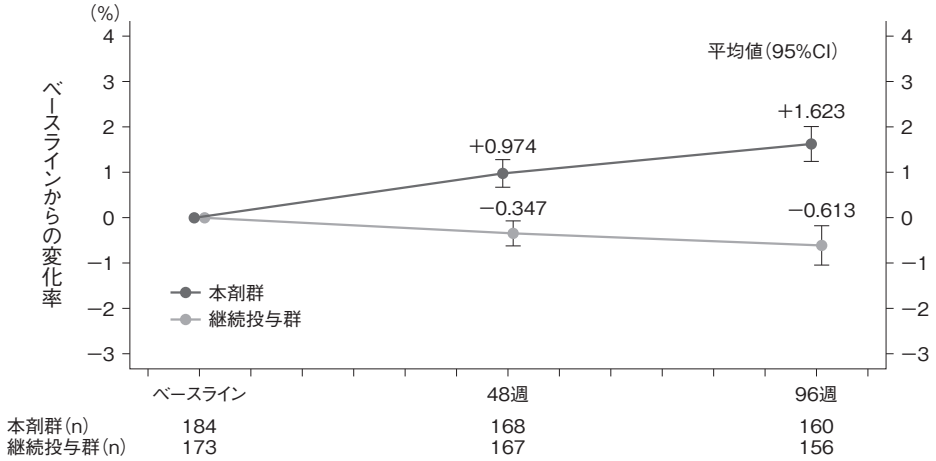
■投与中止に至った有害事象
[本剤群]
投与中止に至った有害事象は、316例中5例(1.6%)に認められた。
[継続投与群]
投与中止に至った有害事象は、314例中6例(1.9%)に認められた。

| | | |
|---|---|---|
| 結果 | 安全性 | ■副次評価項目:<br>＜大腿骨頸部及び腰椎の骨密度のベースラインからの変化率(投与後48、96週時)＞ |

投与後96週時における骨密度のベースラインからの変化率

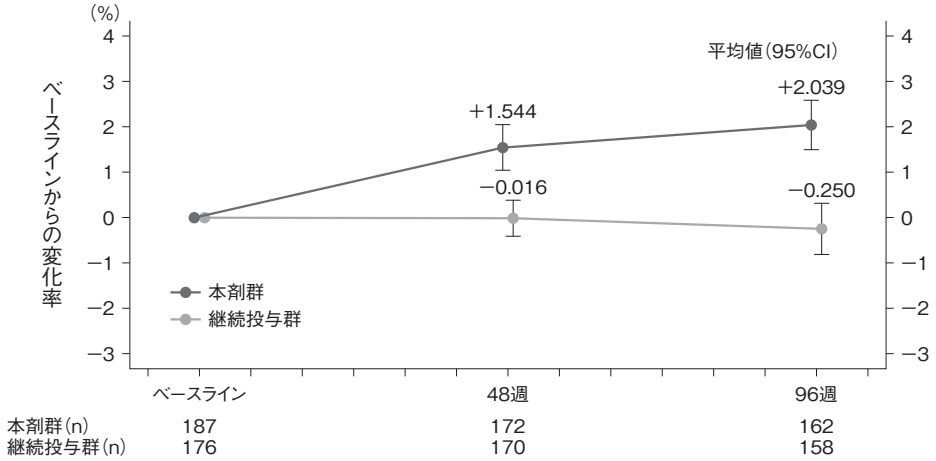
| 大腿骨頸部の骨密度のベースラインからの変化率の平均値(95%CI) | |
|---|---|
| 本剤群 | +1.623%(+1.239～+2.007) |
| 継続投与群 | −0.613%(−1.046～−0.179) |
| 腰椎の骨密度のベースラインからの変化率の平均値(95%CI) | |
| 本剤群 | +2.039%(+1.495～+2.584) |
| 継続投与群 | −0.250%(−0.814～+0.314) |

大腿骨頸部の骨密度のベースラインからの変化率の推移




| | ベースライン | 48週 | 96週 |
|---|---|---|---|
| 本剤群(n) | 184 | 168 | 160 |
| 継続投与群(n) | 173 | 167 | 156 |

腰椎の骨密度のベースラインからの変化率の推移




| | ベースライン | 48週 | 96週 |
|---|---|---|---|
| 本剤群(n) | 187 | 172 | 162 |
| 継続投与群(n) | 176 | 170 | 158 |

＜海外第Ⅲb相臨床試験(GS-US-366-1160試験)、承認時評価資料＞

<table>
<tr><td colspan="2">目的</td><td>エファビレンツ(EFV)/エムトリシタビン(FTC)/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩(TDF)配合錠*から本剤に切り替えた際の有効性及び安全性を検討する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">試験デザイン</td><td>第Ⅲb相、多施設、無作為化、二重盲検比較試験、非劣性試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">対象</td><td>EFV/FTC/TDF配合錠*による治療で6ヵ月以上の期間ウイルス学的に抑制(HIV-1 RNA量＜50コピー/mL)されているHIV-1感染患者875例</td></tr>
<tr><td colspan="2">主な登録基準</td><td>・18歳以上<br>・過去に本剤及びEFV/FTC/TDF配合錠*の各有効成分に対する耐性が認められていない<br>・本試験の開始前6カ月以上、EFV/FTC/TDF配合錠*によりウイルス学的に抑制されている(HIV-1 RNA量＜50コピー/mL)<br>・Cockcroft-Gault式で算出した推算糸球体濾過量(eGFR)が50mL/min以上</td></tr>
<tr><td colspan="2">試験方法</td><td>対象HIV-1感染患者881例を無作為に1：1の割合で下記の2群に割り付け、それぞれ96週間投与した。<br>・本剤群：本剤(RPV25mg、TAF25mg、FTC200mg)＋プラセボをそれぞれ1日1回1錠ずつ投与<br>・継続投与群：EFV/FTC/TDF配合錠*(EFV600mg、FTC200mg、TDF300mg)＋プラセボをそれぞれ1日1回1錠ずつ投与<br>なお、本剤は食事中に投与、EFV/FTC/TDF配合錠*は就寝前に投与した。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">評価</td><td>主要評価項目</td><td>ウイルス学的効果(HIV-1 RNA量＜50コピー/mLを達成した患者割合、投与後48週時)<br>[FDA snapshot algorithm[7)]]</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>・ウイルス学的効果(HIV-1 RNA量＜50コピー/mLを達成した患者割合、投与後96週時)<br>[FDA snapshot algorithm[7)]]<br>・ウイルス学的失敗(HIV-1 RNA量≧50コピー/mLの患者割合、投与後96週時)<br>[FDA snapshot algorithm[7)]]<br>・CD4陽性細胞数のベースラインからの変化量(投与後96週時)<br>・大腿骨頸部及び腰椎の骨密度のベースラインからの変化率(投与後48、96週時)　など</td></tr>
<tr><td colspan="2">解析計画</td><td>非劣性検証：ウイルス学的効果(投与後48週時)において、投与群間差の95.001%CI[注)]の下限が－8%を上回った場合、本剤のEFV/FTC/TDF配合錠*に対する非劣性が認められることとした。<br>注）24週時の中間解析における有意水準を0.00001としたため、48週時の有意水準を0.04999とし、これに対応する95.001%CIを算出した。<br>有効性評価：最大解析対象集団(FAS：875例)を用いて評価した。<br>安全性評価：安全性解析集団(少なくとも1回は投与を受けた患者：875例)を用いて評価した。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">結果</td><td>有効性</td><td>■主要評価項目(投与後48週時)　副次評価項目(投与後96週時)：<br>＜ウイルス学的効果(HIV-1 RNA量＜50コピー/mLを達成した患者割合、投与後48、96週時)＞<br>投与後48週時のウイルス学的効果は、本剤群で90.0%、継続投与群で92.0%であった。投与群間差は－2.0%(95.001%CI：－5.9%～1.8%)であり、EFV/FTC/TDF配合錠*に対する本剤の非劣性が検証された。<br>また、投与後96週時のウイルス学的効果は、本剤群で85.2%、継続投与群で85.1%であった。投与群間差は0.0%(95%CI：－4.8%～4.8%)であった。<br>投与後48週時のウイルス学的効果(GS-US-366-1160試験)
<table>
<tr><th></th><th>本剤群<br>(n=438)</th><th>継続投与群<br>(n=437)</th><th>本剤群 vs 継続投与群<br>投与群間差(95.001%CI)</th></tr>
<tr><td>HIV-1 RNA＜50コピー/mL</td><td>394(90.0%)</td><td>402(92.0%)</td><td>－2.0%<br>(－5.9～1.8%)</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

＊国内未承認

結果

有効性

■副次評価項目：
＜ウイルス学的失敗(HIV-1 RNA量≧50コピー/mLの患者割合、投与後96週時)＞
投与後96週時のウイルス学的失敗は、本剤群で0.7%、継続投与群で0.9%であり、投与群間差は−0.2%(95%CI：−1.7%〜1.2%)であった。

ウイルス学的失敗(GS-US-366-1160試験)

| | 本剤群(n＝438) | 継続投与群(n＝437) |
|---|---|---|
| HIV-1 RNA≧50コピー/mL | 3(0.7%) | 4(0.9%) |
| 有効性欠如による投与中止 | 3(0.7%) | 2(0.5%) |
| 有害事象又は死亡による投与中止及び最終血漿中HIV-1 RNA≧50コピー/mL | 0 | 0 |
| 他の理由による投与中止及び最終血漿中HIV-1 RNA≧50コピー/mL | 0 | 2(0.5%) |
| ウイルス学的データ欠測例 | 62(14.2%) | 61(14.0%) |
| 有害事象又は死亡による投与中止及び最終血漿中HIV-1 RNA＜50コピー/mL | 16(3.7%) | 11(2.5%) |
| 他の理由による投与中止及び最終血漿中HIV-1 RNA＜50コピー/mL | 45(10.3%) | 50(11.4%) |
| 本剤を投与されたが期間中のデータ欠測 | 1(0.2%) | 0 |

＜CD4陽性細胞数のベースラインからの変化量(投与後96週時)＞
CD4陽性細胞数のベースラインから投与後96週時までの平均変化量(95%CI)は、本剤群で＋12(−8〜＋32)cells/μL、継続投与群で＋6(−10〜＋22)cells/μLであった。

安全性

＜有害事象(投与後96週時)＞
[本剤群]
有害事象は、438例中388例(88.6%)に認められた。主な有害事象は、上気道感染症68例(15.5%)、ウイルス性上気道感染症54例(12.3%)、咳39例(8.9%)であった。
[継続投与群]
有害事象は、437例中381例(87.2%)に認められた。主な有害事象は、上気道感染症64例(14.6%)、下痢45例(10.3%)、ウイルス性上気道感染症44例(10.1%)であった。

■死亡を含む重篤な有害事象
[本剤群]
重篤な有害事象は、438例中46例(10.5%)に認められた。主な重篤な有害事象は、肺炎5例(1.1%)、壊死性筋膜炎3例(0.7%)、肺塞栓症3例(0.7%)であった。
死亡に至った有害事象は、コカイン/メタンフェタミン過量服用、肺炎、敗血症それぞれ1例ずつであったが、本剤との関連性は認められなかった。
[継続投与群]
重篤な有害事象は、437例中37例(8.5%)に認められた。主な重篤な有害事象は、肺炎2例(0.5%)、前立腺癌2例(0.5%)、心房細動2例(0.5%)であった。
死亡に至った有害事象は、認められなかった。

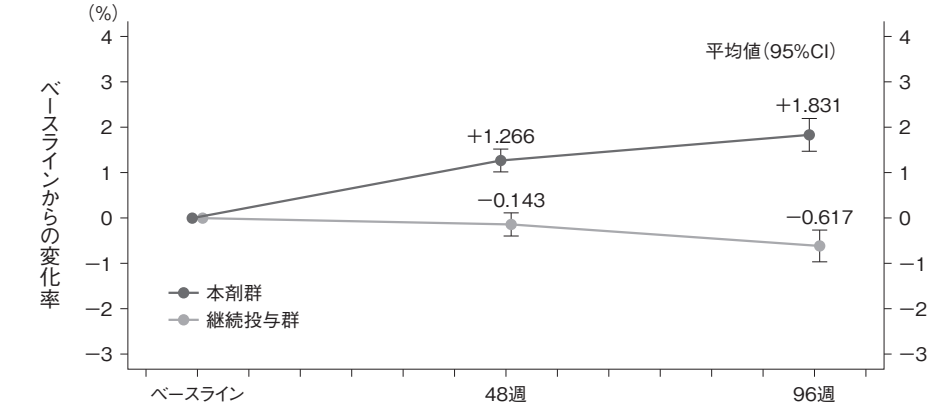
■投与中止に至った有害事象
[本剤群]
投与中止に至った有害事象は、438例中14例(3.2%)に認められた。2例以上に認められた有害事象は、疲労2例(0.5%)、咳2例(0.5%)であった。
[継続投与群]
投与中止に至った有害事象は、437例中12例(2.7%)に認められた。2例以上に認められた有害事象は、不眠症2例(0.5%)であった。

| | | |
|---|---|---|
| 結果 | 安全性 | ■副次評価項目:<br>＜大腿骨頸部及び腰椎の骨密度のベースラインからの変化率(投与後48、96週時)＞ |

投与後96週時における骨密度のベースラインからの変化率

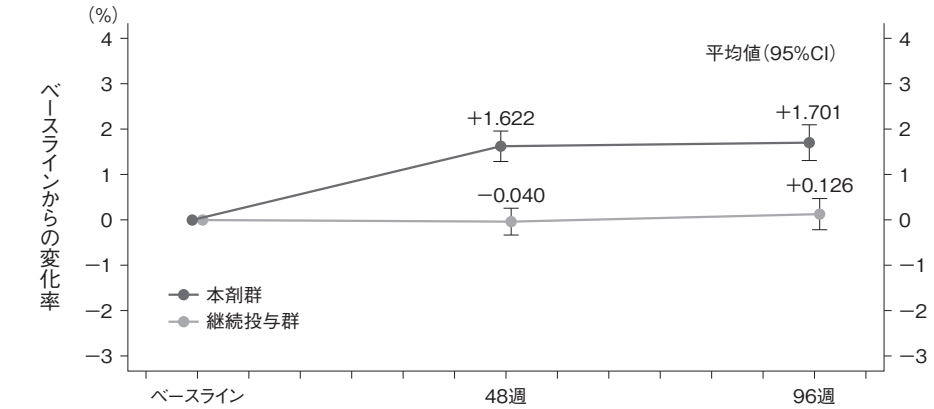
| 大腿骨頸部の骨密度のベースラインからの変化率の平均値(95%CI) | |
|---|---|
| 本剤群 | +1.831%(+1.470～+2.192) |
| 継続投与群 | −0.617%(−0.967～−0.267) |
| 腰椎の骨密度のベースラインからの変化率の平均値(95%CI) | |
| 本剤群 | +1.701%(+1.307～+2.095) |
| 継続投与群 | +0.126%(−0.218～+0.469) |

大腿骨頸部の骨密度のベースラインからの変化率の推移




| | ベースライン | 48週 | 96週 |
|---|---|---|---|
| 本剤群(n) | 388 | 349 | 322 |
| 継続投与群(n) | 399 | 369 | 345 |

腰椎の骨密度のベースラインからの変化率の推移




| | ベースライン | 48週 | 96週 |
|---|---|---|---|
| 本剤群(n) | 394 | 353 | 327 |
| 継続投与群(n) | 400 | 371 | 344 |

### 3)安全性試験

該当資料なし

### 4)患者・病態別試験

該当資料なし

「Ⅶ. 1. (3) 4)肝機能障害患者及び 5)腎機能障害患者」の項を参照すること。

### (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)

●一般使用成績調査(実施中)

本剤の使用実態下における安全性及び有効性を確認する。

●妊産婦を対象とした特定使用成績調査(実施中)

本剤の妊産婦及び出生児に対する安全性を確認する。

●日本人における本剤投与時の薬物動態に関する製造販売後臨床試験(終了)

非盲検試験にて日本人健康成人被験者に本剤を単回経口投与したときのリルピビリン塩酸塩/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩の薬物動態を検討する。

#### 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

該当資料なし

# Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

## 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

RPV：

エトラビリン（ETR）、EFV、ネビラピン（NVP）、ドラビリン（DOR）

TAF及びFTC：

核酸系逆転写酵素阻害薬（TDF、ジドブジン（AZT）、ジダノシン（ddl）、サニルブジン（d4T）、ラミブジン（3TC）、アバカビル硫酸塩（ABC））

## 2. 薬理作用

### （1）作用部位・作用機序[8、9)]

RPV：

RPVは非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）であり、HIV-1逆転写酵素を非競合的に阻害する。

TAF：

TAFは核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）であり、TFVのプロドラッグである。TAFは末梢血単核球及びマクロファージ中のカテプシンAにより加水分解を受け、TFVとなり、細胞内でリン酸化を受け、テノホビル二リン酸（活性代謝物）となる。テノホビル二リン酸は、HIV-1逆転写酵素の基質であるデオキシシチジン5'-三リン酸と競合すること、及びDNAに取り込まれた後に、DNA鎖伸長を停止させることにより、HIV-1逆転写酵素の活性を阻害する。

FTC：

FTCはNRTIであり、細胞内酵素によりリン酸化されエムトリシタビン5'-三リン酸（活性代謝物）となる。エムトリシタビン5'-三リン酸はHIV-1逆転写酵素の基質であるデオキシシチジン5'-三リン酸と競合すること、及び新生ウイルスDNAへ取り込まれた後に、DNA鎖伸長を停止させることにより、HIV-1逆転写酵素の活性を阻害する。

### （2）薬効を裏付ける試験成績

#### 1）抗ウイルス作用[8、10)]

RPV、FTC及びTAFのうち2成分組み合わせた際の併用効果について、いずれの組合せでも相乗的な抗ウイルス活性が認められた。

RPV：

T細胞株に急性感染させたHIV-1実験室株のⅢBに対するRPVの50％有効濃度（$EC_{50}$）（中央値）は、0.73nmol/Lであった。

TAF：

リンパ芽球様細胞株、末梢血単核球、初代培養単球/マクロファージ及びCD4陽性Tリンパ球に感染させたHIV-1の実験室株及び臨床分離株に対するTAFの$EC_{50}$（範囲）は、0.1～15.7nmol/Lであった。

FTC：

リンパ芽球様細胞株、MAGI-CCR5細胞株及び末梢血単核細胞に感染させたHIV-1の実験室株及び臨床分離株に対するFTCの$EC_{50}$（範囲）は、0.0013～0.64μmol/Lであった。

**2)薬剤耐性**[8、11)]

RPV：

異なる由来及びサブタイプの野生型又はNNRTI耐性HIV-1株を用いた*in vitro*耐性獲得試験において認められたRPV耐性関連変異は、L100I、K101E、V108I、E138K、V179F、Y181C、H221Y、F227C、M230Iであった。

TAF：

TAFに対する感受性が低下したHIV-1分離株では、K65R変異が発現しており、K70E変異も一過性に認められた。

FTC：

FTCに対する感受性低下は、逆転写酵素領域のM184V/I変異と関連が認められた。

**3)交叉耐性**[8~11)]

RPV：

RPV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HIV-1実験室株67株のうち64株(96%)に抗ウイルス作用を示した。RPV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RPV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、RPVに対する感受性が7倍低下した。Y188L変異により、RPVに対する感受性が臨床分離株と比べて9倍、部位特異的変異株に比べて6倍低下した。

ウイルス学的に抑制されている既治療HIV-1感染患者を対象としたRPV製剤の臨床試験(GS-US-264-0106試験)で、RPVに耐性を示した患者では、他のNNRTI(EFV、ネビラピン及びdelavirdine)に対して交差耐性を示したが、エトラビリン(ETR)に対しては2例中1例で感受性が維持された。

TAF：

K65R、K70E変異によりアバカビル、ジダノシン、ラミブジン、FTC、TFVに対する感受性が低下するが、ジドブジンに対する感受性は維持される。

T69S二重挿入変異、又はK65Rを含むQ151M複合変異を持ち、核酸系逆転写酵素阻害剤に多剤耐性を持つHIV-1は、TAFに対する感受性の低下を示した。

K103N又はY181CのNNRTI関連変異を有するHIV-1は、TAFに対して感受性を示した。

M46I、I54V、V82F/T及びL90M等のプロテアーゼ関連変異を有するHIV-1はTAFに対して感受性を示した。

FTC：

FTC耐性株(M184V/I)はラミブジンに対して交差耐性を示したが、ジダノシン、サニルブジン、TFV、ジドブジンに対しては*in vitro*で感受性を維持した。サニルブジンに対する感受性低下をもたらす変異、ジドブジン関連変異(M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F、K219Q/E)又はジダノシン関連変異(L74V)を有するウイルスは、FTCに対する感受性を維持した。NNRTI耐性と関連づけられるK103N又は他の変異を有するHIV-1は、FTCに対して感受性を示した。

**(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

「Ⅶ. 1. (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照すること。

### (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**[12)]

日本人健康成人に本剤を食後に単回経口投与したときの各成分の薬物動態パラメータを以下に示す。

日本人健康成人に本剤を食後に単回経口投与したときの各成分の薬物動態パラメータ

| 8例 | 薬物動態パラメータ | | | |
|---|---|---|---|---|
| | $C_{max}$(ng/mL) | $AUC_{\infty}$(ng·h/mL) | $t_{max}$(h) | $t_{1/2}$(h) |
| リルピビリン | 153<br>(28.4) | 3880<br>(22.4) | 3.50<br>[2.00, 6.00] | 30.3<br>[16.7, 60.2] |
| テノホビル　アラフェナミド | 222<br>(48.0) | 204<br>(48.3) | 1.50<br>[0.75, 3.00] | 0.330<br>[0.288, 0.438] |
| エムトリシタビン | 2960<br>(20.6) | 12000<br>(15.4) | 2.00<br>[0.75, 3.50] | 10.6<br>[6.18, 26.7] |

平均値(CV%)，$t_{max}$, $t_{1/2}$：中央値[範囲]

**外国人における成績**

外国人健康成人に本剤を標準食(600kcal、脂質27%)とともに単回経口投与したときの各成分の薬物動態パラメータを以下に示す。

外国人健康成人に本剤を食後に単回経口投与したときの各成分の薬物動態パラメータ

| 95例 | 薬物動態パラメータ | | | |
|---|---|---|---|---|
| | $C_{max}$(ng/mL) | $AUC_{\infty}$(ng·h/mL) | $t_{max}$(h) | $t_{1/2}$(h) |
| リルピビリン | 121.4<br>(26.1) | 3843.1<br>(36.2) | 4.00<br>(4.00, 5.00) | 51.65<br>(36.83, 66.88) |
| テノホビル　アラフェナミド | 198.0<br>(57.7) | 263.6<br>(42.0) | 1.50<br>(1.00, 2.00) | 0.42<br>(0.39, 0.49) |
| エムトリシタビン | 1608.6<br>(26.5) | 9603.2<br>(21.6) | 2.00<br>(1.50, 3.00) | 18.71<br>(15.05, 25.27) |

平均値(CV%)，$t_{max}$, $t_{1/2}$：中央値(四分位値)

#### 2)反復投与

該当資料なし

#### 3)生物学的同等性試験(外国人データ)[13、14)]

外国人健康成人を、無作為に6通りの薬剤投与手順(1[ABC]、2[ACB]、3[BAC]、4[BCA]、5[CAB]、6[CBA])に均等に割り付け、試験Day1、15、29に各薬剤投与手順に従ってクロスオーバーを用いて下記の薬剤をそれぞれ1日1回1錠食後に単回経口投与し、生物学的同等性を検討した。

投与薬剤
A. 本剤(RPV25mg、TAF25mg、FTC200mg)
B. RPV25mg錠
C. エルビテグラビル(EVG)/コビシスタット(COBI)/FTC/TAF(EVG150mg、COBI150mg、FTC200mg、TAF10mg)配合錠

①本剤とEVG/COBI/FTC/TAF配合錠におけるFTCの曝露量の生物学的同等性

本剤及びEVG/COBI/FTC/TAF配合錠を投与したときの、FTCの薬物動態パラメータを以下の表に示す。

FTCの薬物動態パラメータ

| FTC | 本剤投与時 | | EVG/COBI/FTC/TAF配合錠投与時 | | 幾何平均値の比（本剤／EVG/COBI/FTC/TAF配合錠）（%） | 90%CI(%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 薬物動態パラメータ | n | 幾何平均値（変動係数%） | n | 幾何平均値（変動係数%） | | |
| $AUC_{last}$(h・ng/mL) | 95 | 9381.9(21.7) | 96 | 10159.4(21.5) | 92.24 | 90.84～93.67 |
| $AUC_{inf}$(h・ng/mL) | 95 | 9603.2(21.6) | 96 | 10387.1(21.5) | 92.37 | 90.93～93.83 |
| $C_{max}$(ng/mL) | 95 | 1608.6(26.5) | 96 | 1583.8(23.8) | 100.81 | 97.52～104.21 |

②本剤とRPV錠におけるRPVの曝露量の生物学的同等性

本剤及びRPV25mg錠を投与したときの、RPVの薬物動態パラメータを以下の表に示す。

RPVの薬物動態パラメータ

| RPV | 本剤投与時 | | RPV錠投与時 | | RPVの幾何平均値の比（本剤／RPV錠）（%） | 90%CI(%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 薬物動態パラメータ | n | 幾何平均値（変動係数%） | n | 幾何平均値（変動係数%） | | |
| $AUC_{last}$(h・ng/mL) | 95 | 3698.6(34.9) | 95 | 3373.4(40.0) | 111.70 | 106.31～117.38 |
| $AUC_{inf}$(h・ng/mL) | 95 | 3843.1(36.2) | 95 | 3540.7(43.0) | 110.51 | 105.82～115.42 |
| $C_{max}$(ng/mL) | 95 | 121.4(26.1) | 95 | 108.0(28.7) | 113.52 | 108.40～118.89 |

③本剤とEVG/COBI/FTC/TAF配合錠におけるTAFの曝露量の生物学的同等性

本剤及びEVG/COBI/FTC/TAF配合錠を投与したときの、TAFの薬物動態パラメータを以下の表に示す。

TAFの薬物動態パラメータ

| TAF | 本剤投与時 | | EVG/COBI/FTC/TAF配合錠投与時 | | TAFの幾何平均値の比（本剤／EVG/COBI/FTC/TAF配合錠）（%） | 90%CI(%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 薬物動態パラメータ | n | 幾何平均値（変動係数%） | n | 幾何平均値（変動係数%） | | |
| $AUC_{last}$(h・ng/mL) | 95 | 250.0(43.4) | 96 | 238.4(36.5) | 102.85 | 98.18～107.75 |
| $AUC_{inf}$(h・ng/mL) | 82 | 263.6(42.0) | 85 | 247.4(36.1) | 103.85 | 98.27～109.74 |
| $C_{max}$(ng/mL) | 95 | 198.0(57.7) | 96 | 191.5(48.2) | 100.78 | 91.63～110.85 |

**4)肝機能障害患者**

RPV(外国人データ)[15]:

軽度肝機能障害患者(Child-PughスコアA、8例)にRPV25mgを1日1回反復投与したときのRPVの$C_{max}$及び$AUC_{24}$は、肝機能正常被験者と比較してそれぞれ27%及び47%高かった。中等度肝機能障害患者(Child-PughスコアB、8例)にRPV25mgを1日1回反復投与したとき、肝機能正常被験者と比較してRPVの$C_{max}$は5%低く、$AUC_{24}$は5%高かった。

TAF(外国人データ):

軽度肝機能障害(Child-Pugh スコアA)患者における、TAF25mg単回投与時のTAFの$C_{max}$及びAUCは、肝機能正常被験者に対し、それぞれ11%及び8%低下し、TFVの$C_{max}$及びAUCは、それぞれ3%及び11%低下した。また、中等度肝機能障害(Child-Pugh スコアB)患者における、TAF25mg単回投与時のTAFの$C_{max}$及びAUCは、肝機能正常被験者に対し、それぞれ19%及び13%上昇し、TFVの$C_{max}$及びAUCは、それぞれ12%及び3%低下した。
重度肝機能障害(Child-PughスコアC)患者における、TAF25mg単回投与時のTAFの$C_{max}$及びAUCは、肝機能正常被験者に対し、それぞれ55%及び46%低下し、TFVの$C_{max}$及びAUCは、それぞれ10%及び37%低下した。蛋白結合率で補正したとき(重度肝機能障害患者及び肝機能正常被験者ではそれぞれ38%及び20%)、重度肝機能障害患者の遊離型(非結合型)TAFの$C_{max}$及びAUCは、肝機能正常被験者に対し、それぞれ18%及び6%低下した。

FTC:

FTCは代謝の影響をほとんど受けないため、肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。

**1. 警告**

B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。[9.1.3参照]

**9.特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)**

**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

**9.1.3 B型肝炎ウイルス(HBV)感染を合併している患者**

(1) 本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがある。特に非代償性の場合、重症化するおそれがある。

(2) 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。リルピビリン製剤の海外臨床第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)]。[1.参照]

(3) 本剤中止後数ヵ月間は、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。本剤中止後に肝炎が悪化した場合、非代償性の肝不全となる可能性があるので、必要に応じて抗HBV薬の投与を考慮すること。本剤の投与中止により、急激な肝炎の悪化がみられるおそれがある。[1.参照]

**9.1.4 C型肝炎ウイルス感染を合併している患者**

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。リルピビリン製剤の海外臨床第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)]。

**5)腎機能障害患者(外国人データ)**

RPV[16,17]:

RPVの腎排泄は限定的であるため、腎機能障害患者を対象とした試験は実施していない。RPV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。

TAF:

重度腎機能障害患者[クレアチニンクリアランス(CLcr)が15mL/min以上30mL/min未満、透析未施行]及び腎機能正常被験者(CLcr90mL/min以上)にTAF25mgを単回投与したときのTAF及びTFVの薬物動態パラメータを以下に示す。

健康成人及び重度腎機能障害患者にTAF25mgを単回投与したときの血漿中TAF及びTFVの薬物動態パラメータ

| 薬物動態パラメータ | 健康成人 | 腎機能障害患者 | 最小二乗平均の比(%)<br>(90%信頼区間) |
|---|---|---|---|
| TAF | | | |
| 例数 | 13 | 14 | |
| $C_{max}$(ng/mL) | 198.8(62.1) | 363.7(65.7) | 179.43(123.73、260.20) |
| $AUC_{\infty}$(ng・h/mL) | 267.3(49.2) | 513.2(47.3) | 191.89(137.81、267.18) |
| $t_{1/2}$(h) | 0.53(22.8) | 0.75(51.8) | − |
| TFV | | | |
| 例数 | 13 | 14 | |
| $C_{max}$(ng/mL) | 9.5(36.5) | 26.4(32.4) | 279.31(231.48、337.02) |
| $AUC_{\infty}$(ng・h/mL) | 342.6(27.2) | 2073.8(47.1) | 573.76(457.21、720.01) |
| $t_{1/2}$(h) | 51.28(12.2) | 56.53(19.6) | − |

平均値(CV%)
未算出:−

FTC:

腎機能障害患者にFTC200mgを単回投与したときの、薬物動態パラメータを以下に示す。なお、投与1.5時間以内に開始した3時間の血液透析(血液流量400mL/min、透析液流量600mL/min)により投与量の約30%が除去された。

腎機能障害患者におけるFTC製剤(200mg)の単回投与後の薬物動態パラメータ

| CLcr<br>(mL/min) | 例数 | 投与前の<br>CLcr平均値<br>(mL/min) | $C_{max}$<br>(μg/mL) | AUC<br>(μg・h/mL) | CL/F<br>(mL/min) | $CL_{renal}$<br>(mL/min) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ＞80 | 6 | 107±21 | 2.2±0.6 | 11.8±2.9 | 302±94 | 213.3±89.0 |
| 50−80 | 6 | 59.8±6.5 | 3.8±0.9 | 19.9±1.1 | 168±10 | 121.4±39.0 |
| 30−49 | 6 | 40.9±5.1 | 3.2±0.6 | 25.1±5.7 | 138±28 | 68.6±32.1 |
| ＜30 | 5 | 22.9±5.3 | 2.8±0.7 | 33.7±2.1 | 99±6 | 29.5±11.4 |
| 透析を必要とする末期腎不全患者<br>＜30 | 5 | 8.8±1.4 | 2.8±0.5 | 53.2±9.9 | 64±12 | − |

平均値±標準偏差
未算出:−

**7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)**

**7.3** 本剤投与後、クレアチニンクリアランスが30mL/min未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること。[8.2、16.6.3参照]

**8. 重要な基本的注意(抜粋)**

**8.2** 本剤投与前は、クレアチニンクリアランス等の腎機能検査を実施し、腎機能障害の有無を確認すること。投与開始時に、クレアチニンクリアランスが30mL/min以上であることを確認すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により、患者の状態を注意深く観察すること。[7.3、9.1.2、10.2、16.6.3参照]

**9.特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)**

**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

**9.1.2 腎機能障害のリスクを有する患者**

クレアチニンクリアランス及び血清リンの検査を実施すること。[8.2参照]

**9.2 腎機能障害患者**

**9.2.1 重度の腎機能障害のある患者**

エムトリシタビンの血中濃度が上昇する。[16.6.3参照]

### (4)中毒域

該当資料なし

### (5)食事・併用薬の影響

#### 1)食事の影響(外国人データ)[18)]

外国人健康成人に本剤1錠を標準食(600kcal、脂質27%)又は高脂肪食(800-1000kcal、脂質50%)とともに単回経口投与したときの各成分の血漿中曝露量を、空腹時に単回経口投与したときの曝露量と比較した結果を以下に示す。

薬物動態に及ぼす食事の影響

| n=30 | 薬物動態パラメータの幾何平均値の比(%)(90%CI) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 標準食時/空腹時 | | 高脂肪食時/空腹時 | |
| | $C_{max}$ | $AUC_{inf}$ | $C_{max}$ | $AUC_{inf}$ |
| RPV | 139(124～156) | 112(103～123) | 207(179～239) | 172(149～199) |
| TAF | 77(66～92) | 145[注)](133～158) | 69(57～84) | 153[注)](139～169) |
| FTC | 76(70～82) | 91(89～93) | 74(70～80) | 88(85～90) |

注)$AUC_{last}$

### 2)併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項を参照すること。

本剤の有効成分を含有する製剤と併用薬を投与したときの、本剤の有効成分又は併用薬の薬物動態への影響を以下に示す。

併用薬投与時のRPV(RPV製剤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 | RPVの薬物動態パラメータの比<br>併用時/単独投与時(%)(90%信頼区間) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ |
| ジダノシン | 400mg 1日1回 | 13～21 | 100(90～110) | 100(95～106) | 100(92～109) |
| テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 | 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 | 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 | 400・100mg 1日2回 | 15 | 129(118～140) | 152(136～170) | 174(146～208) |
| ラルテグラビル[a)] | 400mg 1日2回 | 24 | 112(104～120) | 112(105～119) | 103(96～112) |
| リファブチン | 300mg 1日1回 | 14～17 | 65(58～74) | 54(50～58) | 51(48～54) |
| リファブチン[a)] | 300mg 1日1回 | 10～18 | 69(62～76) | 58(52～65) | 52(46～59) |
| リファブチン[b)] | 300mg 1日1回 | 17～18 | 143(130～156)[c)] | 116(106～126)[c)] | 93(85～101) |
| ファモチジン | RPV製剤<br>投与12時間前<br>40mg 1回 | 22～24 | 99(84～116) | 91(78～107) | － |
| ファモチジン | RPV製剤<br>投与2時間前<br>40mg 1回 | 22～24 | 15(12～19) | 24(20～28) | － |
| ファモチジン | RPV製剤<br>投与4時間後<br>40mg 1回 | 22～24 | 121(106～139) | 113(101～127) | － |
| リファンピシン | 600mg 1日1回 | 15～16 | 31(27～36) | 20(18～23) | 11(10～13) |
| ケトコナゾール | 400mg 1日1回 | 14～15 | 130(113～148) | 149(131～170) | 176(157～197) |
| オメプラゾール | 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 | 500mg 1回 | 16 | 109(101～118) | 116(110～122) | 126(116～138) |
| アトルバスタチン | 40mg 1日1回 | 16 | 91(79～106) | 90(81～99) | 90(84～96) |
| クロルゾキサゾン | 500mg 1回 | 16 | 117(108～127) | 125(116～135) | 118(109～128) |
| シルデナフィル[d)] | 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) |
| レジパスビル・ソホスブビル配合剤[e)] | 90・400mg 1日1回 | 14 | 97(88～107) | 102(94～111) | 112(103～121) |
| ソホスブビル[a)] | 400mg 1日1回 | 17 | 105(97～115) | 106(102～109) | 99(94～104) |

未算出:－

a)RPV製剤25mg1日1回投与時

b)RPV製剤50mg1日1回投与時

c)RPV製剤25mgを単剤として投与したときとの比較

d)RPV製剤75mg1日1回投与時

e)RPV・TDF・FTC配合剤(25・300・200mg)1日1回投与時

RPV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<br>併用時/単独投与時(%)(90%信頼区間) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ |
| ジダノシン | 400mg 1日1回 | 13～21 | 96(80～114) | 112(99～127) | － |
| テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 | 300mg 1日1回 | 15～16 | 119(106～134) | 123(116～131) | 124(110～138) |
| ダルナビル | ダルナビル/リトナビル<br>800mg/100mg<br>1日1回 | 14～15 | 90(81～100) | 89(81～99) | 89(68～116) |
| ロピナビル | ロピナビル・リトナビル配合剤400・100mg<br>1日2回 | 15 | 96(88～105) | 99(89～110) | 89(73～108) |
| ラルテグラビル[b] | 400mg 1日2回 | 24 | 110(77～158) | 109(81～147) | 127(101～160) |
| リファブチン | 300mg 1日1回 | 14～17 | 103(93～114) | 103(97～109) | 101(94～109) |
| リファンピシン | 600mg 1日1回 | 15～16 | 102(93～112) | 99(92～107) | － |
| ケトコナゾール | 400mg 1日1回 | 14～15 | 85(80～90) | 76(70～82) | 34(25～46) |
| オメプラゾール | 20mg 1日1回 | 15～16 | 86(68～109) | 86(76～97) | － |
| アセトアミノフェン | 500mg 1回 | 16 | 97(86～110) | 92(85～99) | － |
| エチニルエストラジオール[b] | 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<br>1日1回 | 14～17 | 117(106～130) | 114(110～119) | 109(103～116) |
| ノルエチステロン[b] | 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<br>1日1回 | 14～17 | 94(83～106) | 89(84～94) | 99(90～108) |
| アトルバスタチン | 40mg 1日1回 | 16 | 135(108～168) | 104(97～112) | 85(69～103) |
| クロルゾキサゾン | 500mg 1回 | 16 | 98(85～113) | 103(95～113) | － |
| シルデナフィル[a] | 50mg 1回 | 15～16 | 93(80～108) | 97(87～108) | － |
| R(－)メサドン[b] | メサドン<br>60～100mg 1日1回 | 12～13 | 86(78～95) | 84(74～95) | 78(67～91) |
| S(＋)メサドン[b] | メサドン<br>60～100mg 1日1回 | 12～13 | 87(78～97) | 84(74～96) | 79(67～92) |
| メトホルミン[b] | 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) |
| レジパスビル[c] | レジパスビル・ソホスブビル配合剤<br>90・400mg 1日1回 | 15 | 101(95～107) | 108(102～115) | 116(108～125)[d] |
| ソホスブビル[c] | | | 105(93～120) | 110(101～121) | － |
| ソホスブビルの主代謝物[c] | | | 106(101～111) | 115(111～119) | 118(113～124) |
| ソホスブビル[b] | ソホスブビル<br>400mg 1日1回 | 17 | 121(90～162) | 109(94～127) | － |
| ソホスブビルの主代謝物[c] | | | 106(99～114) | 101(97～104) | － |
| ジゴキシン[b] | 0.5mg 1回 | 22 | 106(97～117) | 98(93～104) | － |

未算出：－
a)RPV製剤75mg1日1回投与時
b)RPV製剤25mg1日1回投与時
c)RPV・TDF・FTC配合剤(25・300・200mg)1日1回投与時
d)$C_{24h}$

併用薬投与時のTAFの薬物動態パラメータの比

| 併用薬 | 併用薬の用量 | TAFの用量 | 例数 | TAFの薬物動態パラメータの比<br>併用時/単独投与時(%)<br>(90%信頼区間) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ |
| カルバマゼピン | 300mg<br>1日2回 | 25mg<br>1回 | 26 | 43<br>(36～51) | 45<br>(40～51) | ― |
| アタザナビル | アタザナビル/リトナビル<br>300mg/100mg<br>1日1回 | 10mg<br>1回 | 10 | 177<br>(128～244) | 191<br>(155～235) | ― |
| コビシスタット | 150mg<br>1日1回 | 8mg<br>1日1回 | 12 | 283<br>(220～365) | 265<br>(229～307) | ― |
| ダルナビル | ダルナビル・コビシスタット<br>配合剤<br>800・150mg<br>1日1回 | 25mg<br>1日1回[a)] | 11 | 93<br>(72～121) | 98<br>(80～119) | ― |
| | ダルナビル/リトナビル<br>800mg/100mg<br>1日1回 | 10mg<br>1回 | 10 | 142<br>(96～209) | 106<br>(84～135) | ― |
| ドルテグラビル | 50mg<br>1日1回 | 10mg<br>1回 | 10 | 124<br>(88～174) | 119<br>(96～148) | ― |
| エファビレンツ | 600mg<br>1日1回 | 40mg<br>1日1回 | 11 | 78<br>(58～105) | 86<br>(72～102) | ― |
| ロピナビル・リトナビル配合剤 | 800・200mg<br>1日1回 | 10mg<br>1回 | 10 | 219<br>(172～279) | 147<br>(117～185) | ― |
| リルピビリン | 25mg<br>1日1回 | 25mg<br>1日1回 | 32 | 101<br>(84～122) | 101<br>(94～110) | ― |
| セルトラリン | 50mg<br>単回 | 10mg<br>1日1回[b)] | 19 | 100<br>(86～116) | 96<br>(89～103) | ― |
| ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤 | 400・100mg<br>1日1回 | 10mg<br>1日1回[b)] | 24 | 80<br>(68～94) | 87<br>(81～94) | ― |

未算出：－

a)TAF・FTC配合剤(28・200mg)を用いた検討

b)EVG・COBI・TAF・FTC配合剤(150・150・11.2・200mg)を用いた検討

TAF製剤、EVG・COBI・TAF・FTC配合錠又はTAF・FTC配合錠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 | TAFの用量 | 例数 | 併用薬の薬物動態パラメータの比<br>併用時/単独投与時(%)<br>(90%信頼区間) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ |
| カルバマゼピン | 300mg<br>1日2回 | 25mg<br>1回 | 26 | 70<br>(65～74) | 77<br>(74～81) | ― |
| アタザナビル | アタザナビル/リトナビル<br>300mg/100mg<br>1日1回 | 10mg<br>1回 | 10 | 98<br>(89～107) | 99<br>(96～101) | 100<br>(96～104) |
| コビシスタット | 150mg<br>1日1回 | 25mg<br>1日1回[a)] | 14 | 106<br>(100～112) | 109<br>(103～115) | 111<br>(98～125) |
| ダルナビル | ダルナビル・コビシスタット<br>配合剤<br>800・150mg<br>1日1回 | 25mg<br>1日1回[a)] | 14 | 102<br>(96～109) | 99<br>(92～107) | 97<br>(82～115) |
| | ダルナビル/リトナビル<br>800mg/100mg<br>1日1回 | 10mg<br>1回 | 10 | 99<br>(91～108) | 101<br>(96～106) | 113<br>(95～134) |
| ドルテグラビル | 50mg<br>1日1回 | 10mg<br>1回 | 10 | 87<br>(79～96) | 98<br>(93～103) | 95<br>(88～103) |
| ロピナビル | ロピナビル・リトナビル<br>配合剤<br>800・200mg<br>1日1回 | 10mg<br>1回 | 10 | 100<br>(95～106) | 100<br>(92～109) | 98<br>(85～112) |
| ミダゾラム | 2.5mg<br>1回経口 | 25mg<br>1日1回 | 18 | 102<br>(92～113) | 112<br>(103～122) | ― |
| | 1mg<br>1回静脈内 | 25mg<br>1日1回 | 18 | 99<br>(89～111) | 108<br>(104～114) | ― |
| リルピビリン | 25mg<br>1日1回 | 25mg<br>1日1回 | 32 | 93<br>(87～99) | 101<br>(96～106) | 113<br>(104～123) |
| セルトラリン | 50mg<br>1回 | 10mg<br>1日1回[b)] | 20 | 114<br>(94～138) | 109<br>(90～132) | ― |
| Velpatasvir<br>(国内未承認) | 100mg<br>1日1回 | 10mg<br>1日1回[b)] | 24 | 130<br>(117～145) | 150<br>(135～166) | 160<br>(144～178) |
| ソホスブビル | 400mg<br>1日1回 | | | 123<br>(107～142) | 137<br>(124～152) | ― |
| ソホスブビルの主代謝物 | | | | 129<br>(125～133) | 148<br>(143～153) | 158<br>(152～165) |

未算出：－

a)TAF・FTC配合剤(28・200mg)を用いた検討

b)EVG・COBI・TAF・FTC配合剤(150・150・11.2・200mg)を用いた検討

併用薬投与時のFTCの薬物動態パラメータの比

| 併用薬 | 併用薬の用量 | FTCの用量 | 例数 | FTCの薬物動態パラメータの比<br>併用時/単独投与時(%)<br>(90%信頼区間) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ |
| テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 | 300mg<br>1日1回 7日間 | 200mg<br>1日1回 7日間 | 17 | 96<br>(87～106) | 107<br>(100～104) | 120<br>(112～129) |
| インジナビル | 800mg<br>1回 | 200mg<br>1回 | 12 | 92<br>(82～104) | 101<br>(94～109) | － |
| サニルブジン | 40mg<br>1回 | 200mg<br>1回 | 6 | 104<br>(94～116) | 102<br>(94～111) | － |
| ジドブジン | 300mg<br>1日2回 7日間 | 200mg<br>1日1回 7日間 | 27 | 97<br>(90～104) | 97<br>(93～101) | 96<br>(88～104) |
| ダルナビル | ダルナビル・コビシスタット配合剤<br>800・150mg<br>1日1回 | 200mg<br>1日1回[a)] | 11 | 113<br>(102～124) | 124<br>(117～131) | 131<br>(124～138) |
| エファビレンツ | 600mg<br>1日1回 | 200mg<br>1日1回 | 11 | 90<br>(81～99) | 92<br>(87～96) | 92<br>(86～98) |
| セルトラリン | 50mg<br>1回 | 200mg<br>1日1回[b)] | 19 | 90<br>(82～98) | 84<br>(81～88) | 94<br>(90～99) |
| ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤 | 400・100mg<br>1日1回 | 200mg<br>1日1回[b)] | 24 | 102<br>(97～106) | 101<br>(98～104) | 102<br>(97～107) |
| タクロリムス | 0.05mg/kg<br>1日2回 | 200mg<br>1日1回[c)] | 21 | 89<br>(83～95) | 95<br>(91～99) | 103<br>(96～110) |
| ファムシクロビル | 500mg<br>1回 | 200mg<br>単回 | 12 | 90<br>(80～101) | 93<br>(87～99) | － |

未算出：－

a)TAF・FTC配合剤(28・200mg)を用いた検討

b)EVG・COBI・TAF・FTC配合剤(150・150・11.2・200mg)を用いた検討

c)FTC・TDF配合剤(200・300mg)を用いた検討

FTC製剤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 | FTCの用量 | 例数 | 併用薬の薬物動態パラメータの比<br>併用時/単独投与時(%)<br>(90%信頼区間) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $C_{max}$ | AUC | $C_{min}$ |
| テノホビル ジソプロキシル フマル酸塩 | 300mg<br>1日1回 7日間 | 200mg<br>1日1回 7日間 | 17 | 103<br>(95～111) | 100<br>(92～109) | 102<br>(92～113) |
| インジナビル | 800mg<br>1回 | 200mg<br>1回 | 12 | 98<br>(84～113) | 102<br>(89～117) | － |
| サニルブジン | 40mg<br>1回 | 200mg<br>1回 | 6 | 105<br>(95～116) | 109<br>(83～144) | － |
| ジドブジン | 300mg<br>1日2回 7日間 | 200mg<br>1日1回 7日間 | 27 | 117<br>(100～138) | 113<br>(105～120) | 98<br>(89～109) |

未算出：－

### (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

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1)解析方法

TAF：

1,193例からFTC/TAF配合錠経口投与後の血漿中濃度データ3,966点を収集し、2-コンパートメントモデルを仮定し、NONMEMプログラムにより解析した。

### (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

「Ⅶ. 3. 吸収」の項を参照すること。

### (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(*in vitro*)

RPV[16]:

RPV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(*in vitro*、平衡透析法)。

TAF:

TFVのヒト血漿蛋白結合率(*in vitro*)は、0.01～25μg/mLの範囲で0.7%未満であった。TAFのヒト血漿蛋白結合率(*ex vivo*)は、約80%であった。

FTC:

FTCのヒト血漿蛋白結合率(*in vitro*)は、0.02～200μg/mLの範囲で4%未満であった。

## 3. 吸収

該当資料なし

「Ⅶ. 1. (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照すること。

＜参考＞

RPV(*in vitro*):

RPV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。

TAF(*in vitro*、マウス、ラット、イヌ、サル):

- *in vitro*試験における結果

  Caco-2細胞単層膜において、TAFの膜透過性は濃度依存性があり、本剤投与により消化管腔で達すると考えられる高濃度時に排出の飽和が認められた。また、P-gp阻害剤(シクロスポリンA)により排出の阻害が認められた。

- マウス、ラット、イヌ及びサルにおける成績

  マウス及びラットに単回経口投与、イヌに単回経口投与及び静脈内投与し、TAF及び/若しくはTFVの薬物動態を評価した。ラットにおいて、血漿中にTAFは検出されず、TFVとして検出された。その他の動物種(マウス、イヌ、サル)においては、TAFの曝露が確認された。また、サル(Rhesus)に単回経口投与したとき、血漿中TAF及びTFV濃度は投与後、速やかに上昇した。PBMC中TFV濃度の消失は、血漿中TFVの消失に比べ、緩やかであった。*In vitro*における濃度依存的な膜透過性の結果と相関し、イヌにおけるバイオアベイラビリティは用量と共に上昇した。イヌに10mg/kg投与した場合のバイオアベイラビリティは14.3%であった。胆管ろうイヌに$^{14}$C-テノホビル アラフェナミド15mg/kgを経口投与したときの尿及び胆汁中への排泄率より、少なくとも41%が吸収されると考えられた。

FTC(マウス、ラット、カニクイザル):

マウス、ラット及びカニクイザルを用いてFTCの単回投与薬物動態試験を実施した。これらの動物種では、10～600mg/kgを投与した際の吸収は速やかかつ良好で、経口バイオアベイラビリティは58～97%であった。

## 4. 分布

### (1)血液−脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞

RPV(ラット):

雄有色ラットに$^{14}$C-リルピビリン遊離塩基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。

TAF(マウス、ラット):

●マウスにおける成績

$^{14}$C-テノホビル アラフェナミド100mg/kgをアルビノマウス及び有色マウスに単回経口投与したとき、投与後1時間のCNS組織(大脳、小脳、脳髄質及び脊髄)において認められた濃度(アルビノ:0.833〜1.94μg/g、有色:定量下限(0.490μg/g)未満〜0.661μg/g)は、血液中濃度(アルビノ:14.5μg/g、有色:9.27μg/g)の13.3%以下及び7.1%以下であった。

●ラットにおける成績

$^{14}$C-テノホビル アラフェナミド5mg/kgをアルビノラット及び有色ラットに経口投与したとき、投与後0.25時間のCNS組織(大脳、小脳、脳髄質及び脊髄)の濃度は定量下限(0.0456μg/g)未満であり、血液中濃度(アルビノ:1,070μg/g、有色ラット:1,260μg/g)の0.01%未満であった。

FTC(サル、ラット):

●サルにおける成績

サル(4例)に$^{14}$C-エムトリシタビン200mg/kgを単回経口投与したとき、投与後1時間のCNS組織[脳及び脳脊髄液(CSF)]において認められた濃度(2.2〜2.4μg/g)は、血漿中濃度(77μg/g)の約3%であった。

●ラットにおける成績

ラット(26例)に$^{14}$C-エムトリシタビン200mg/kgを単回経口投与したとき、投与後1時間のCNS組織において認められた濃度(1.1〜5.4μg/g)は、血漿中濃度の約2〜10%であった。

### (2)血液−胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞

RPV(ラット):

妊娠ラットに$^{14}$C-リルピビリン遊離塩基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。

TAF(サル):

TFV30mg/kg/日を妊娠111、115、127、134、140及び150日目に皮下投与したとき、投与後30分の胎児/母体血清中TFV濃度比は0.17±0.07(平均値±標準偏差)であり、TFVの胎児への移行が認められた。

FTC(マウス、ウサギ):

●マウスにおける成績

妊娠マウス(7例)にFTC1,000mg/kg/日を妊娠6～14日にかけて反復経口投与(1日2回、6時間間隔)した後、妊娠15日に500mg/kgを単回投与したとき、投与1時間後の胎児と母体の平均血漿中FTC濃度は母体137μg/mL、胎児56μg/mLであった。胎児/母体薬物濃度比は約0.4であり、FTCの胎児への移行が認められた。

●ウサギにおける成績

妊娠ニュージーランド白色ウサギ(3～5例)にFTC100、300及び1,000mg/kg/日を妊娠7～19日にかけて反復経口投与(1日2回、6時間間隔)した後、妊娠20日に同様の投与量を投与し、投与1時間後の母体/胎児血液検体を採取して胎児への曝露を評価した。100～1,000mg/kg/日の用量範囲におけるFTCの全身曝露量(AUC及び$C_{max}$)は、母動物、胎児のいずれにおいても用量依存的に増加した。胎児/母体薬物濃度比は約0.4～0.5であり、FTCの胎児への移行が認められた。

### (3)乳汁への移行性

TAF:

TFV及びFTCのヒト乳汁への移行が報告されている[19]。なお、TAFのヒト乳汁中への移行は不明である。

＜参考＞

RPV(ラット):

授乳期の雌ラットにRPV40、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RPVの曝露がみられた。

TAF(ラット):

TAFの乳汁中への移行は確認されていないが、TDFを50～600mg/kg/日経口投与時の乳汁中のTFVの濃度は血漿中濃度の～23.5%であり、TFVの乳汁への移行が認められた。

### (4)髄液への移行性

該当資料なし

「Ⅶ. 4. (1)血液-脳関門通過性」の項を参照すること。

### (5)その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞

RPV(ラット)[20]:

雄有色ラットに$^{14}$C-リルピビリン遊離塩基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。

$^{14}$C-リルピビリン遊離塩基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 |
| 膵臓 | 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ー　NA：未測定

TAF(マウス、ラット、イヌ)：

●マウスにおける成績

$^{14}$C-テノホビル アラフェナミド100mg/kgをアルビノマウスに単回経口投与したとき、投与後1時間までにほとんどの組織中放射能濃度は最高に達した。放射能濃度が特に高かった組織は消化管を除いて、肝臓、胆嚢、膀胱、腎皮質、腎臓、腎髄質、横隔膜であった。また、精巣、大脳、脂肪(白色)、脊髄、脳髄質での放射能濃度は低かった。$^{14}$C-テノホビル アラフェナミド100mg/kgを単回経口投与した有色マウスにおいて、眼のぶどう膜の放射能濃度はアルビノマウスより高値を示したが、皮膚中濃度において、有色マウスとアルビノマウスに差が認められなかったことから、メラニンへの選択的な結合性はないと考えられた。

●ラットにおける成績

$^{14}$C-テノホビル アラフェナミド5mg/kgをアルビノラット及び有色ラットに経口投与したとき、投与後0.25時間までにほとんどの組織中放射能濃度は最高に達した。放射能濃度が特に高かった組織は、腎皮質、腎臓、腎髄質及び肝臓であった。また、アルビノラットについては、嗅葉、精嚢、硝子体液、胸腺、眼球、精巣及びハーダー氏腺、有色ラットについては、骨、嗅葉、精嚢、白色脂肪、筋肉、硝子体液及び眼球での放射能濃度は低かった。眼球において、一時的に放射能濃度が高値を示したが、投与後8時間においては検出下限未満であった。皮膚及び眼球において、有色ラットとアルビノラットに差が認められなかったことから、メラニンへの結合性はないことが示唆された。

●イヌにおける成績

$^{14}$C-テノホビル アラフェナミド18mg/kgをイヌに単回経口投与したとき、放射能は脳、眼球、脳脊髄液を除く全身に分布した。放射能濃度が特に高かった組織は、腎臓、肝臓、消化管、脾臓、リンパ節及びPBMCであった。また、非標識のTAF15mg/kgを反復投与後、$^{14}$C-テノホビル アラフェナミド15mg/kgをイヌに単回経口投与したとき、腎臓、肝臓については、投与後24時間まで高い放射能濃度を示し、反復投与時の組織内濃度は、単回投与時の濃度より高い値を示した。

FTC(サル、ラット):

●サルにおける成績

サル(4例)に$^{14}$C-エムトリシタビン200mg/kgを単回経口投与したとき、投与後1時間の22組織のすべてに放射能は検出され、血漿中に比べ高濃度に存在したのは腎臓、肝臓、腸管であった。

●ラットにおける成績

有色ラット(6例)及びアルビノラット(20例)に$^{14}$C-エムトリシタビン200mg/kgを単回経口投与したとき、放射能は検討した54組織のすべてに検出された。多くの組織において放射能濃度は、血漿中濃度とほぼ同様の推移を示し、投与後1時間で最大濃度に達した後、投与後8時間までに検出不可能な濃度まで低下し、投与後72時間には体内に残存する放射能は認められなかった。血漿中に比べ高濃度に存在したのは腎臓、肝臓、腸管であった。なお、有色ラットとアルビノラットとの間に組織分布の差は認められなかった。

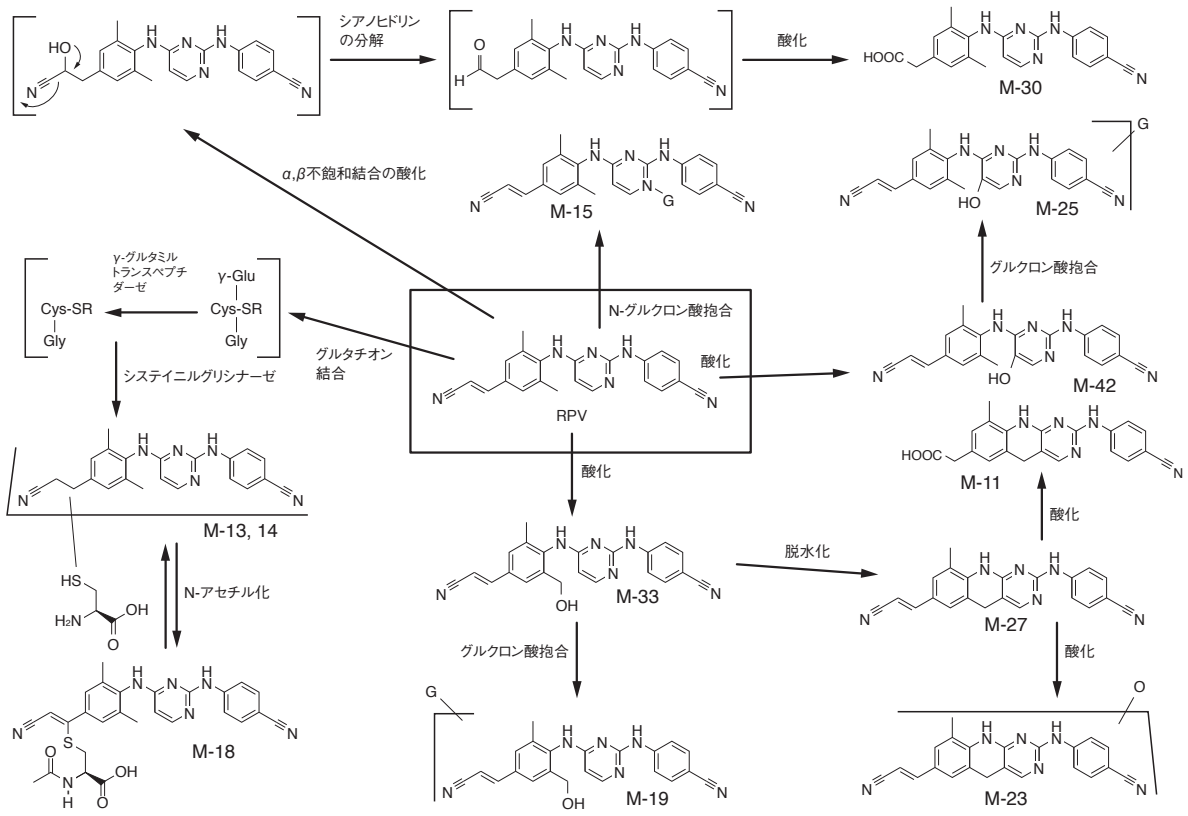
## 5. 代謝

### (1)代謝部位及び代謝経路

RPV[21]:

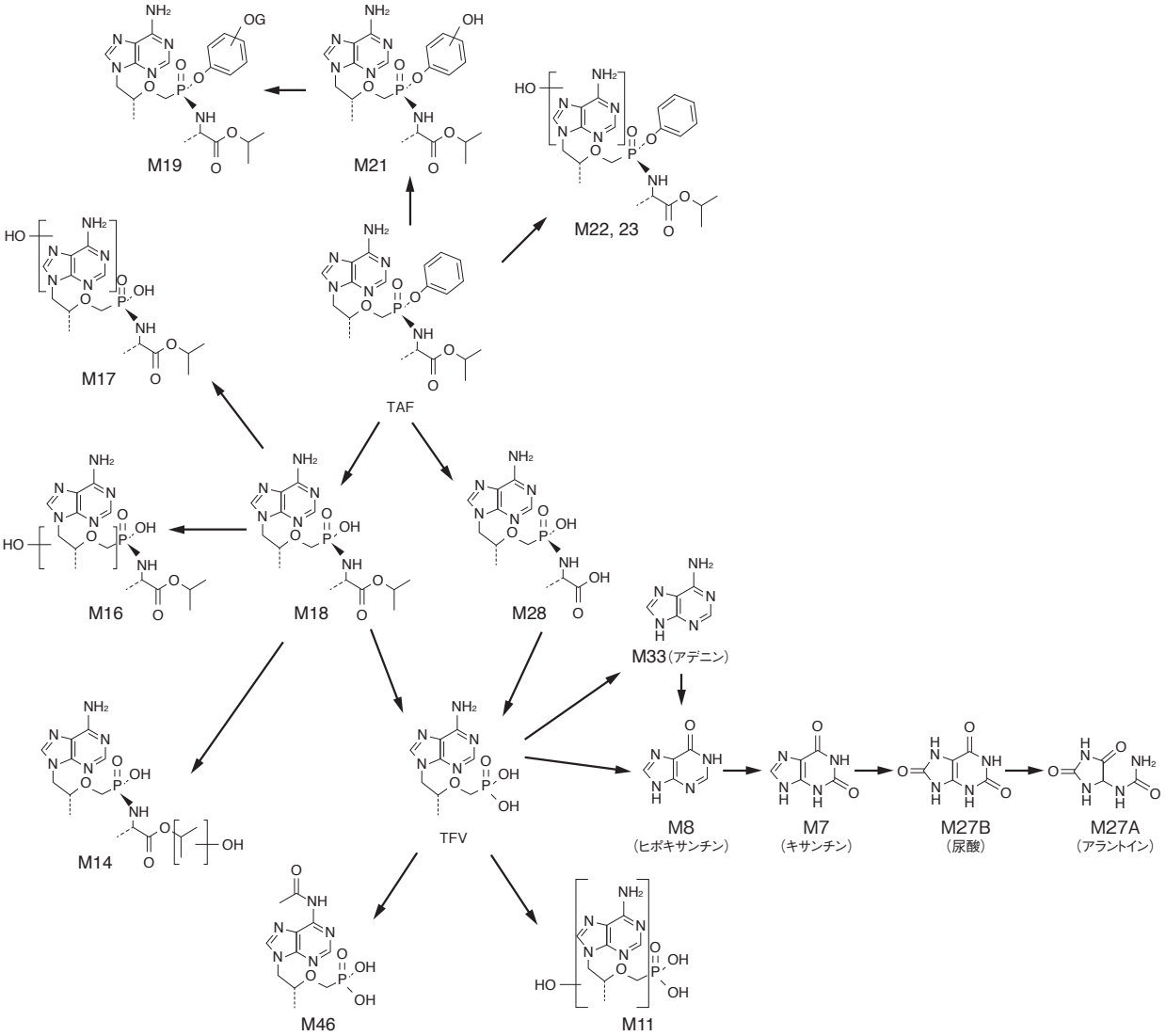
RPVは主に肝臓においてCYP3Aにより代謝される。

**RPVの代謝経路**



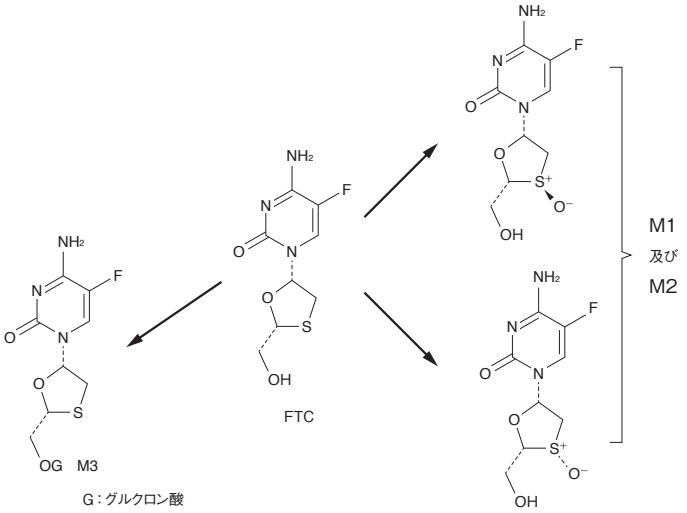
TAF：

TAFは、細胞内で速やかにTFVへと代謝され、さらに活性本体であるテノホビル二リン酸に代謝される。また、プリン体代謝経路によりアデニン、ヒポキサンチン、キサンチンを介して尿酸へと代謝される。



FTC：

健康成人5例を対象とし、FTC製剤(200mg1日1回、空腹時)反復投与後、$^{14}$C-エムトリシタビン200mgを単回経口投与したところ、投与量は尿中(86%)と糞便中(14%)に完全に回収された。いずれも未変化体が主な成分であり、投与量の13%が3種の推定代謝物として尿中に回収された。FTCの代謝は、チオール部分の酸化による3'-スルホキシドジアステレオマーの生成(M1及びM2、投与量の9%)とグルクロン酸抱合による2'-O-グルクロニドの生成(M3、投与量の4%)から成る。その他の代謝物は確認されていない。




**(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種**

RPV：(*in vitro*)

*in vitro*試験で、RPVは主にCYP3A4により代謝された。

TAF：

経口投与後、末梢血単核球及びマクロファージのカテプシンA及び肝細胞のカルボキシルエステラーゼ1によりTFVに代謝され、その後、テノホビル二リン酸に代謝された。CYP分子種発現系酵素を用いた検討において、TAFはCYP3Aでわずかに代謝された。

FTC：

FTCは主に尿中に排泄され、代謝の影響をほとんど受けない。

**(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**

RPV：

該当資料なし

TAF：

代謝物の活性の有無：細胞内での代謝物であるテノホビル二リン酸が活性本体

代謝物の比率：該当資料なし

FTC：

代謝物の活性の有無：該当資料なし

代謝物の比率：「Ⅶ. 5. (1)代謝部位及び代謝経路」の項を参照すること。

**(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

RPV[17]:

健康成人に$^{14}$C-リルピビリン(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排泄率は、それぞれ投与量の25%(平均値)及び1%未満であった。

TAF:

健康成人に$^{14}$C-テノホビル アラフェナミドを単回投与したところ、投与量の47.2%が糞中に、36.2%が尿中に排泄された。その主成分はTFVであり、糞中の99%、尿中の86%を占めた。また、投与量の1.4%がTAFとして尿中に排泄された。TFVは腎臓での糸球体ろ過と尿細管への能動輸送の両方により排泄された。

FTC:

健康成人に$^{14}$C-エムトリシタビンを投与したとき、投与した量の約86%は尿中から回収され、13%は代謝物として回収された。FTCの代謝物は、3'-スルホキシドジアステレオマーとグルクロン酸抱合体である。FTCは、糸球体ろ過と尿細管への能動輸送の両方により腎排泄されることが示唆されている。

### (2)排泄率

「Ⅶ. 6. (1)排泄部位及び経路」の項を参照すること。

### (3)排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

<参考>

TAF:

P-gp、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質である。

また、TFVは、OAT1、OAT3及びMRP4の基質であり、OAT1に対する弱い阻害作用($IC_{50}$値:29.3$\mu$M)を示した。

FTC:

OAT3の基質である。

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

RPV:

腹膜透析:RPV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:RPV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。

TDF:

TDF300mg単回投与時の血液透析により、TFVとして54%が除去された。

FTC:

FTC200mgの投与から1.5時間以内に血液透析を開始し、3時間透析することにより投与量の約30%が除去された。

# 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

1.警告
B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。[9.1.3参照]

(解説)
本剤の有効成分であるTAF及びFTCはいずれもB型肝炎ウイルス(HBV)に対し阻害作用を示すことが知られている。そのため、HBV及びHIV感染症の合併例において、本剤の投与中止後にB型慢性肝炎が悪化する可能性がある。また、特に非代償性肝疾患を有する患者において、抗HBV作用を有する薬剤の投与終了後に肝炎が重症化する可能性がある。したがって、本剤の投与中止後も数ヵ月間は定期的に肝機能検査を行い、観察を十分行うこと。また、必要に応じて抗HBV薬の投与を考慮すること。(「Ⅷ.6.特定の背景を有する患者に関する注意」の項を参照すること。)

## 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、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、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、投与を行わないこと。
2.2 「Ⅷ. 7. 相互作用」の項を参照すること。

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項を参照すること。

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項を参照すること。

## 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ので、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 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。

8.1.4 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 本剤投与前は、クレアチニンクリアランス等の腎機能検査を実施し、腎機能障害の有無を確認すること。投与開始時に、クレアチニンクリアランスが30mL/min以上であることを確認すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により、患者の状態を注意深く観察すること。[7.3、9.1.2、10.2、16.6.3参照]

8.3 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。

8.4 エムトリシタビン製剤の試験において皮膚変色が発現し、その発現頻度は有色人種に高いことが示唆されている。

(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場合がある。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、長期投与における安全性データは限られたものとなっている。抗HIV療法では、一般的に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 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。

8.1.4 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。(「Ⅷ.7.相互作用」の項を参照すること。)

8.2 TFVに起因する腎障害が発現する可能性があるため、本剤の投与を開始する前に、腎機能障害の有無を確認すること。また、本剤投与中も、定期的に腎機能の状態を確認すること。特に腎機能障害のリスクを有する患者では、クレアチニンクリアランス及び血清リンの検査を実施すること。また、腎毒性を有する薬剤との併用は避けること。

8.3 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、免疫機能が改善し、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。

また、抗HIV療法による免疫機能の回復に伴い、甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等の自己免疫疾患が発現するとの報告があることから[22、23]、これらの自己免疫疾患の発現に注意をすること。

8.4 発現機序等は不明だが、FTCの海外臨床試験で皮膚変色の有害事象が認められている。主に皮膚色素過剰として報告されており、多くは手掌又は足底に認められた。これらの多くは無症候性であり、主治医により軽度であると判断されている。

## 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.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 腎機能障害のリスクを有する患者**

クレアチニンクリアランス及び血清リンの検査を実施すること。[8.2参照]

**9.1.3 B型肝炎ウイルス(HBV)感染を合併している患者**

(1) 本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがある。特に非代償性の場合、重症化するおそれがある。

(2) 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。リルピビリン製剤の海外臨床第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)]。[1.参照]

(3) 本剤中止後数ヵ月間は、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。本剤中止後に肝炎が悪化した場合、非代償性の肝不全となる可能性があるので、必要に応じて抗HBV薬の投与を考慮すること。本剤の投与中止により、急激な肝炎の悪化がみられるおそれがある。[1.参照]

**9.1.4 C型肝炎ウイルス感染を合併している患者**

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。リルピビリン製剤の海外臨床第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)]。

**9.1.5 病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患を有する患者**

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。テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含有する製剤の非臨床試験及び臨床試験において、骨密度の低下と骨代謝の生化学マーカーの上昇が認められ、骨代謝の亢進が示唆された。また、抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染患者に対し、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含有する製剤が投与された臨床試験において、骨密度が低下した症例が認められた。

（解説）

9.1.1 RPV 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。（「Ⅷ.7.相互作用」の項を参照すること。）

RPVのQT/QTc評価試験の結果から、RPVによるQTc間隔の延長は用量及び血漿中RPV濃度に依存することが示唆され、RPV25mg1日1回投与ではQTc間隔の延長が認められなかった。QT/QTc評価試験の結果を以下に示す。

《RPVにおけるQT/QTc評価試験（C131試験、C151試験及びC152試験）》

健康成人を対象としたthorough QT/QTc評価試験（C131試験）

C131試験は、ICH E14のガイドラインに従って実施した、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照及び陽性対照（モキシフロキサシン）、3期クロスオーバーのthorough QT/QTc評価試験である。RPV単回投与後及び反復投与後（定常状態）のQT/QTc間隔に対するRPVの影響を評価するため、健康成人41例（男性19例、女性22例）に以下の薬剤を投与した。QTc間隔の主な補正方法はQTcFとした。

●RPV75mg1日1回を1～11日目に投与し、続いてモキシフロキサシンのプラセボを12日目に投与
●RPV300mg1日1回を1～11日目に投与し、続いてモキシフロキサシンのプラセボを12日目に投与
●RPVのプラセボを1～11日目に投与し、続いてモキシフロキサシン400mg1日1回を12日目に投与

その結果、RPVの定常状態でのQTcF間隔のベースライン（−1日目）からの変化量におけるプラセボとの差の平均値［両側90%CI］は、両側90%CIの上限が最も大きかった時点において、RPV75mgを投与したとき10.7ms［6.1；15.3］、RPV300mgを投与したとき23.3ms［18.1；28.4］であった。ICH E14の基準（両側90%CIの上限が10ms以下）を上回っていたことから、RPV75mg及び300mgでQTc間隔の延長が認められた。

健康成人を対象としたパイロットQT/QTc評価試験（C151試験）

C151試験は、健康成人36例（男性18例、女性18例）を対象とした、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照及び陽性対照（モキシフロキサシン）のパイロットQT/QTc評価試験である。RPVの定常状態でのQT/QTc間隔に対するRPVの影響を評価するため、被験者に以下の薬剤を投与した。QTc間隔の主な補正方法はQTcFとした。

●RPV25mg1日1回を1～11日目に投与し、続いてモキシフロキサシンのプラセボを12日目に投与
●RPVのプラセボを1～11日目に投与し、続いてモキシフロキサシン400mg1日1回を12日目に投与

その結果、RPVの定常状態でのQTcF間隔のベースライン（−1日目）からの変化量におけるプラセボとの差の平均値［両側90%CI］は、両側90%CIの上限が最も大きかった時点において、RPV25mgを投与したとき2.2ms［−3.0；7.4］であった。ICH E14の基準（両側90%CIの上限が10ms以下）を下回っていたことから、RPV25mgでQTc間隔の延長は認められなかった。

健康成人を対象としたthorough QT/QTc評価試験（C152試験）

C152試験は、ICH E14のガイドラインに従って実施した、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照及び陽性対照（モキシフロキサシン）、3期クロスオーバーのthorough QT/QTc評価試験である。RPVの定常状態でのQT/QTc間隔に対するRPVの影響を詳細に評価するため、健康成人60例（男性35例、女性25例）に以下の薬剤を投与した。QTc間隔の主な補正方法はQTcFとした。

●RPV25mg1日1回を1～11日目に投与し、続いてモキシフロキサシンのプラセボを11日目に投与
●RPVのプラセボを1～11日目に投与し、続いてモキシフロキサシンのプラセボを11日目に投与
●RPVのプラセボを1～11日目に投与し、続いてモキシフロキサシン400mg1日1回を11日目に投与

その結果、RPVの定常状態でのQTcF間隔のベースライン（−1日目）からの変化量におけるプラセボとの差の平均値［両側90%CI］は、両側90%CIの上限が最も大きかった時点において、RPV25mgを投与したとき2.0ms［−1.0；5.0］であった。ICH E14の基準（両側90%CIの上限が10ms以下）を下回っていたことから、RPV25mgでQTc間隔の延長は認められなかった。

**9.1.2** 重度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)への本剤の投与については、十分なデータが得られていない。腎機能障害患者ではFTCの血中濃度が上昇することから、重度の腎機能障害のある患者には慎重に投与すること。(「V. 2. (2)用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。)

**9.1.3、9.1.4** RPVの海外第Ⅲ相試験において、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、非重複感染患者に比べ、肝臓関連有害事象の発現率が高い傾向が認められた(それぞれ33.3%及び4.9%)。主な有害事象は、AST(GOT)増加及び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。

RPVの海外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。

RPVの海外臨床試験における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 | RPV群(RPV+BR)(686例) | | 対照群(EFV+BR)(682例) | |
|---|---|---|---|---|
| | 重複感染(54例) | 非重複感染(632例) | 重複感染(66例) | 非重複感染(616例) |
| 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Al-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) |
| 感染症および寄生虫症 | 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 |

9.1.5 TAFを含有する製剤の臨床試験において、腰椎及び大腿骨頸部の骨密度の低下及び骨代謝の生化学マーカーの上昇が認められ骨代謝の亢進が示唆されたこと、並びに本剤長期投与時の骨への影響について十分な情報が得られていないことから、十分な観察を行うこと。一般に、HIV感染患者では骨密度低下の発現割合が高いことが知られていることから、注意深く観察すること。

なお、本剤の海外臨床試験(GS-US-366-1216試験及びGS-US-366-1160試験)において、継続投与群と比較して、腰椎及び大腿骨頸部の骨密度の改善及び骨代謝の生化学マーカーの改善が認められた。骨密度の変化について以下に示す。

本剤の海外臨床試験における骨密度のベースラインからの変化(GS-US-366-1216試験及びGS-US-366-1160試験)

| 骨密度のベースラインからの変化(%) | | | GS-US-366-1216試験 | | | GS-US-366-1160試験 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 本剤群 | 継続投与群(RPV/TDF/FTC) | p値* | 本剤群 | 継続投与群(EFV/FTC/TDF) | p値* |
| 大腿骨頸部 | 24週 | 例数 | 175 | 171 | <0.001 | 369 | 382 | <0.001 |
| | | 変化(%) | 0.771(1.8243) | 0.009(1.9735) | | 0.902(2.1863) | -0.009(2.0070) | |
| | 48週 | 例数 | 168 | 165 | <0.001 | 347 | 367 | <0.001 |
| | | 変化(%) | 1.040(1.9404) | -0.245(2.0805) | | 1.279(2.3800) | -0.134(2.4930) | |
| 腰椎 | 24週 | 例数 | 178 | 174 | <0.001 | 373 | 382 | <0.001 |
| | | 変化(%) | 1.766(2.7870) | -0.142(2.7175) | | 1.226(3.0353) | 0.106(2.7063) | |
| | 48週 | 例数 | 172 | 168 | <0.001 | 351 | 369 | <0.001 |
| | | 変化(%) | 1.613(3.4346) | 0.075(2.9605) | | 1.645(3.3198) | -0.045(2.9087) | |

平均値(標準偏差)
＊ANOVA

### (2)腎機能障害患者

**9.2 腎機能障害患者**
**9.2.1 重度の腎機能障害のある患者**
エムトリシタビンの血中濃度が上昇する。[16.6.3参照]

(解説)
「相互作用」の項を参照すること。

### (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

### (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。動物試験(サル)においてテノホビルの胎児への移行が報告されている。
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]

（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 妊娠中期のHIV-1感染患者（15例）に、RPV25mgを1日1回投与したとき、RPV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。妊娠中に本剤を投与するとき、本剤の用量調節を行う必要はないが、本剤の効果が減弱する可能性があるので、HIV-1 RNA量を注意深く観察するなど注意をすること。

### (6)授乳婦

**9.6 授乳婦**

授乳を避けさせること。なお、HIV感染女性患者は、乳児のHIV感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。テノホビル及びエムトリシタビンのヒト乳汁への移行が報告されている[19]が、テノホビル アラフェナミドのヒト乳汁への移行は不明である。また、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、ヒト乳汁への移行は不明である。

（解説）

TFV及びFTCはヒトにおいて乳汁への移行が認められており、RPVは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知られているため、HIVに感染している母親は授乳しないことが推奨されている。

### (7)小児等

**9.7 小児等**

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満又は体重35kg未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

12歳未満又は体重35kg未満の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。一般に肝、腎及び心機能が低下していることが多い。

（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

**10. 相互作用**

リルピビリンは、主にCYP3Aにより代謝される。

テノホビル及びエムトリシタビンは、糸球体ろ過と能動的な尿細管分泌により腎排泄される。

テノホビル アラフェナミドは、カテプシンA、CYP3A及びP糖蛋白の基質である。

（解説）

RPV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、本項を参考に注意をすること。

TFV及びFTCは、糸球体ろ過と尿細管への能動輸送により腎排出されるため、糸球体ろ過を低下させる薬剤又は尿細管分泌において競合阻害する薬剤との併用について、本項を参考に注意をすること。

TAFは、カテプシンA、CYP3A及びP糖蛋白の基質であるため、これらに対する誘導作用及び阻害作用を有する薬剤との併用について、本項を参考に注意をすること。

副作用の発現や本剤の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**[24)]<br>リファジン<br>**リファブチン**[25)]<br>ミコブティン<br>[2.2、16.7.2参照] | リルピビリン及びテノホビル アラフェナミド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、リルピビリンの代謝が促進される。これらの薬剤のP糖蛋白誘導作用により、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するおそれがある。 |
| **カルバマゼピン**<br>テグレトール<br>**フェノバルビタール**<br>フェノバール等<br>**フェニトイン**<br>アレビアチン等<br>**ホスフェニトイン**<br>ホストイン<br>[2.2参照] | リルピビリン及びテノホビル アラフェナミド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。 | |
| **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**<br>[2.2参照] | | |
| **デキサメタゾン(全身投与)(単回投与を除く)**<br>デカドロン等<br>[2.2参照] | リルピビリン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、リルピビリンの代謝が促進される。 |
| **プロトンポンプ阻害剤**<br>**オメプラゾール**[26)]<br>オメプラール、オメプラゾン<br>**ランソプラゾール**<br>タケプロン<br>**ラベプラゾール**<br>パリエット<br>**エソメプラゾール**<br>ネキシウム<br>**ボノプラザンフマル酸塩**<br>タケキャブ<br>**アスピリン・ボノプラザンフマル酸塩**<br>キャブピリン<br>[2.2、16.7.2参照] | リルピビリン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、リルピビリンの吸収が低下する。 |

（解説）
≪リファンピシン≫
リファンピシンはCYP3A誘導作用を有するため、RPVと併用したとき、RPV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。また、リファンピシンはP糖蛋白誘導作用を有するため、TAF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、本剤とリファンピシンの併用は避けること。
RPV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以下に示す[24]。

RPV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

| | RPVの薬物動態パラメータ | | 薬物動態パラメータの比（90%CI） |
|---|---|---|---|
| | RPV150mg/日単剤投与時 | RPV150mg/日＋リファンピシン600mg/日投与時 | |
| 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） |

平均値±標準偏差

≪リファブチン≫
リファブチンはCYP3A誘導作用を有するため、RPVと併用したとき、RPV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。また、リファブチンはP糖蛋白誘導作用を有するため、TAF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、本剤とリファブチンとの併用は避けること。
RPV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以下に示す[25]。なお、TAFとリファブチンとの併用における薬物相互作用試験結果は得られていない。

RPV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

| | RPVの薬物動態パラメータ | | | |
|---|---|---|---|---|
| | n | $C_{min}$（ng/mL） | $C_{max}$（ng/mL） | $AUC_{24h}$（ng・h/mL） |
| RPV25mg/日単剤投与時 | 18 | 87.9±29.1 | 211±44.9 | 3249±894 |
| RPV25mg/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［RPV25mg単剤投与時との比較］（90%CI） | | 51.83（45.88-58.56） | 68.62（61.65-76.38） | 58.28（52.07-65.22） |
| RPV50mg/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［RPV25mg単剤投与時との比較］（90%CI） | | 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

≪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、セイヨウオトギリソウ含有食品≫
これらの薬剤等はCYP3A誘導作用を有するため、RPVと併用したとき、RPV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。また、これらの薬剤はP糖蛋白誘導作用を有するため、TAF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等との併用は避けること。
なお、本剤とこれらの薬剤等との併用における薬物相互作用試験結果は得られていない。

≪デキサメタゾン全身投与≫
デキサメタゾンはCYP3A誘導作用を有するため、RPVと併用したとき、RPV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、本剤とデキサメタゾン（全身投与）との併用は避けること。
なお、本剤とデキサメタゾンとの併用における薬物相互作用試験結果は得られていない。

≪プロトンポンプ阻害剤≫

RPV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、RPV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。

RPV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以下に示す[26]。

RPV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

| | RPVの薬物動態パラメータ | | 薬物動態パラメータの比(90%CI) |
|---|---|---|---|
| | RPV150mg/日単剤投与時 | RPV150mg/日＋オメプラゾール20mg/日投与時 | |
| 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 | 59.53(48.39～73.23) |
| $AUC_{24h}$(ng・h/mL) | 18730±6307 | 11920±6573 | 60.02(51.05～70.57) |

平均値±標準偏差

### (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 |
|---|---|---|
| **$H_2$遮断剤**<br>ファモチジン[27]<br>シメチジン<br>ニザチジン<br>ラニチジン<br>[16.7.2参照] | リルピビリン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、リルピビリンの吸収が低下する。 |
| **制酸剤**<br>乾燥水酸化アルミニウムゲル<br>沈降炭酸カルシウム等 | リルピビリン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**<br>**エリスロマイシン** | リルピビリン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、リルピビリンの代謝が阻害される。 |
| **メサドン**[28]<br>[16.7.2参照] | メサドンの血中濃度が低下することがある。 | 機序不明 |
| **アシクロビル**<br>**バラシクロビル**<br>**ガンシクロビル**<br>**バルガンシクロビル等** | これらの薬剤、テノホビル又はエムトリシタビンの血中濃度が上昇し、有害事象を増強するおそれがある。 | 尿細管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合、排泄経路の競合により排泄が遅延する。 |
| **QT延長を起こすことが知られている薬剤**<br>アミオダロン<br>ソタロール等<br>[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75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている。 |
| **腎毒性を有する薬剤**<br>[8.2、11.1.1参照] | これらの薬剤との併用は避けることが望ましい。 | これらの薬剤との併用により血漿中濃度が上昇するおそれがある。 |

（解説）
≪$H_2$遮断剤≫
RPV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、RPV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。
RPV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以下に示す[27]。

RPV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 | | RPVの薬物動態パラメータ | | 薬物動態パラメータの比（90%CI） |
|---|---|---|---|---|
| | | RPV150mg/日単剤投与時 | RPV150mg/日＋ファモチジン40mg/日投与時 | |
| RPV投与の2時間前 | n | 23 | 23[注)] | |
| | $C_{max}$（ng/mL） | 563.6±211.8 | 108.0±109.6 | 15.34（12.31～19.12） |
| | $AUC_{\infty}$（ng・h/mL） | 21630±11070 | 5349±3221 | 23.99（20.31～28.34） |
| RPV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） |
| | $AUC_{\infty}$（ng・h/mL） | 21630±11070 | 22660±9306 | 113.2（100.7～127.4） |
| RPV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） |
| | $AUC_{\infty}$（ng・h/mL） | 21630±11070 | 18470±7217 | 91.40（78.14～106.9） |

平均値±標準偏差
注）$AUC_{\infty}$はn=22

≪制酸剤≫
RPV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、RPV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相互作用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、RPVと併用したとき、RPVの代謝が阻害されて血中濃度が上昇し副作用が増強する可能性がある。したがって、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相互作用試験結果は得られていない。

≪メサドン≫
機序は不明だが、RPVとメサドンの併用により、メサドンの血中濃度低下が認められるため、メサドンの効果が減弱する可能性がある。したがって、併用する場合にはメサドンの臨床効果を注意深く観察すること。
RPVとメサドンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を以下に示す[28]。

リルピビリンとメサドンを併用投与したときの薬物動態パラメータの変化

| | メサドンの薬物動態パラメータ | | 薬物動態パラメータの比<br>(90%CI) |
|---|---|---|---|
| | メサドン60～100mg/日<br>単剤投与時 | RPV25mg/日＋<br>メサドン60～100mg/日投与時 | |
| R(−)メサドン | | | |
| n | 13 | 12 | |
| $C_{min}$(ng/mL) | 195.9±86.66 | 159.4±81.25 | 78.05(66.86～91.10) |
| $C_{max}$(ng/mL) | 315.8±122.8 | 279.3±109.2 | 85.86(77.53～95.08) |
| $AUC_{24h}$(ng・h/mL) | 5578±2343 | 4811±2106 | 83.82(73.93～95.03) |
| S(＋)メサドン | | | |
| n | 13 | 12 | |
| $C_{min}$(ng/mL) | 179.9±90.59 | 146.1±85.02 | 78.57(67.45～91.52) |
| $C_{max}$(ng/mL) | 358.1±145.2 | 316.1±123.2 | 86.91(77.64～97.28) |
| $AUC_{24h}$(ng・h/mL) | 5610±2515 | 4815±2275 | 84.30(74.16～95.84) |

平均値±標準偏差

≪アシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル等≫
これらの薬剤は尿細管への能動輸送により排泄されるため、TAF又はFTCと併用したとき、排泄経路の競合により、これらの薬剤、TFV又はFTCの排泄が遅延し、血中濃度が上昇する可能性がある。したがって、併用する場合には、本剤又はこれらの薬剤の副作用に注意をすること。
なお、本剤とこれらの薬剤との併用における薬物相互作用試験結果は得られていない。

≪QT延長を起こすことが知られている薬剤≫
RPV75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている。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(Torsade 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をすること。(「Ⅷ.6.特定の背景を有する患者に関する注意」の項を参照すること。)

## 8. 副作用

**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。

(解説)
副作用発現状況については、「■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項を参照すること。

## (1)重大な副作用と初期症状

**11.1 重大な副作用**

**11.1.1 重度の腎機能障害(頻度不明)**

急性腎障害、腎不全、腎尿細管壊死、ファンコニー症候群、近位尿細管腎症、間質性腎炎(急性を含む)、腎性尿崩症等の重度の腎機能障害があらわれることがある。臨床検査値に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。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。[10.2参照]

**11.1.2 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)(頻度不明)**

乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常(アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等)が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。テノホビル又はエムトリシタビンを含む核酸系逆転写酵素阻害剤の単独投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)が、女性に多く報告されている。

(解説)

**11.1.1 腎不全等の重度の腎機能障害**

本剤の臨床試験において、重度の腎機能障害は認められなかったが、TDF又はFTCを含有する製剤において重度の腎機能障害が認められているため、腎機能について定期的に検査を行うなど十分観察を行い、慎重に投与すること。

**11.1.2 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)**

NRTIでは、ミトコンドリアDNAポリメラーゼγ活性の阻害に基づく代謝障害により、乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による肝腫大が発現すると考えられている。主な症状は、悪心、嘔吐、腹痛などの非特異的なものが多く、軽度～中等度の肝機能障害を高率に認める。必要に応じ、対症療法や抗HIV薬の中断が考慮される。

本剤の臨床試験において、乳酸アシドーシスは認められなかったが、TFV又はFTC含有製剤において乳酸アシドーシスが認められているため、これらの症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

## (2)その他の副作用

**11.2 その他の副作用**

| | 0.5%以上 | 0.5%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 | 体重増加、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 | 下痢、鼓腸、悪心 | 腹痛、嘔吐、腹部不快感、消化不良 | |
| 肝胆道系障害 | | | トランスアミナーゼ上昇 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | 発疹 | 血管性浮腫、蕁麻疹 |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | 疲労 | |

（解説）
≪精神障害≫
RPVの海外臨床試験において、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%)。
RPVの海外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。

RPVの海外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(%) | |
|---|---|---|
| | RPV群(RPV+BR)<br>(686例) | 対照群(EFV+BR)<br>(682例) |
| 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因果関係ありと判断された。症例の概要を以下に示す。

| 事象名 | 性別・年齢 | 病歴 | 投与量 | 経過及び処置 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|
| 自殺企図<br>(Grade 4) | 女性・<br>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、直腸周囲腫瘤の摘出、Rh陰性、浮動性めまい、腟カンジダ症、トリコモナス症、気管支炎<br>**合併症：**喘息、高血圧、腟細菌感染症、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。<br>**投与開始23日目：**症状回復。<br>**投与開始28日目：**本剤の投与再開。<br>**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。<br>**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<br>(Grade 3) | 男性・<br>40歳代 | **合併症：**股部白癬、右5指蜂巣炎、下痢、股部白癬に伴う鼠径部紅斑性皮疹 | 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。<br>**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。<br>**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。<br>**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ヵ月悪化していると説明した。<br>**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。<br>**投与開始133日目：**本剤及び他の抗HIV薬を中止した。<br>**投与開始134日目：**自殺企図の症状は回復した。 | 回復 |

≪神経系障害≫
RPVの海外臨床試験において、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%)。
RPVの海外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。

RPVの海外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(%) | |
|---|---|---|
| | RPV群(RPV+BR)<br>(686例) | 対照群(EFV+BR)<br>(682例) |
| 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) |
| Grade2 | 34( 5.0) | 84(12.3) |
| Grade3 | 3( 0.4) | 8( 1.2) |
| Grade4 | 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、報告医師により因果関係なしと判断された。

≪皮膚障害≫

RPVの海外臨床試験において、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。発現状況の概要を以下に示す。

RPVの海外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(%) | |
|---|---|---|
| | RPV群(RPV+BR)<br>(686例) | 対照群(EFV+BR)<br>(682例) |
| 重症度別有害事象発現症例数<br>Grade 1<br>Grade 2<br>Grade 3 | 127(18.5)<br>96(14.0)<br>38( 5.5)<br>2( 0.3) | 209(30.6)<br>144(21.1)<br>84(12.3)<br>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<br>発疹<br>そう痒症<br>湿疹<br>脂漏性皮膚炎<br>皮膚炎<br>皮膚剥脱<br>紅斑<br>痒疹 | <br>41(6.0)<br>23(3.4)<br>15(2.2)<br>13(1.9)<br>9(1.3)<br>8(1.2)<br>7(1.0)<br>6(0.9) | <br>93(13.6)<br>34( 5.0)<br>9( 1.3)<br>7( 1.0)<br>7( 1.0)<br>2( 0.3)<br>9( 1.3)<br>0 |

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

他の抗HIV薬からの切り替えにおける本剤の海外第Ⅲ相試験

1）GS-US-366-1216試験

| | |
|---|---|
| 安全性解析対象症例数 | 316例 |
| 副作用発現症例数 | 20例 |
| 副作用発現症例率(%) | 6.3% |

| 副作用の種類 | 発現症例数(%) |
|---|---|
| 耳および迷路障害 | 1(0.3%) |
| 耳鳴 | 1(0.3%) |
| 胃腸障害 | 7(2.2%) |
| 下痢 | 3(0.9%) |
| 悪心 | 2(0.6%) |
| 鼓腸 | 1(0.3%) |
| 嘔吐 | 1(0.3%) |
| 腹部不快感 | 1(0.3%) |
| 便秘 | 1(0.3%) |
| 軟便 | 1(0.3%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3(0.9%) |
| 疲労 | 1(0.3%) |
| 疼痛 | 2(0.6%) |
| 感染症および寄生虫症 | 2(0.6%) |
| 口角口唇炎 | 1(0.3%) |
| 慢性C型肝炎 | 1(0.3%) |
| 代謝および栄養障害 | 1(0.3%) |
| 高脂血症 | 1(0.3%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1(0.3%) |
| 骨減少症 | 1(0.3%) |
| 神経系障害 | 1(0.3%) |
| 頭蓋内動脈瘤 | 1(0.3%) |
| 精神障害 | 1(0.3%) |
| うつ病 | 1(0.3%) |
| 腎および尿路障害 | 2(0.6%) |
| 蛋白尿 | 1(0.3%) |
| 排尿困難 | 1(0.3%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2(0.6%) |
| 呼吸困難 | 2(0.6%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2(0.6%) |
| 水疱 | 1(0.3%) |
| そう痒症 | 1(0.3%) |
| 血管障害 | 1(0.3%) |
| 潮紅 | 1(0.3%) |

（承認時）

2)GS-US-366-1160試験

| | |
|---|---|
| 安全性解析対象症例数 | 438例 |
| 副作用発現症例数 | 56例 |
| 副作用発現症例率(%) | 12.8% |

| 副作用の種類 | 発現症例数(%) |
|---|---|
| 心臓障害 | 2 (0.5%) |
| 第一度房室ブロック | 1 (0.2%) |
| 動悸 | 1 (0.2%) |
| 洞性徐脈 | 1 (0.2%) |
| 胃腸障害 | 26 (5.9%) |
| 下痢 | 4 (0.9%) |
| 鼓腸 | 6 (1.4%) |
| 腹痛 | 3 (0.7%) |
| 悪心 | 3 (0.7%) |
| 腹部膨満 | 4 (0.9%) |
| 嘔吐 | 2 (0.5%) |
| 便秘 | 3 (0.7%) |
| 消化不良 | 2 (0.5%) |
| 上腹部痛 | 1 (0.2%) |
| 排便回数減少 | 1 (0.2%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 (0.9%) |
| 疲労 | 1 (0.2%) |
| 無力症 | 1 (0.2%) |
| 異常感 | 1 (0.2%) |
| 倦怠感 | 1 (0.2%) |
| 口渇 | 1 (0.2%) |
| 臨床検査 | 10 (2.3%) |
| 体重増加 | 3 (0.7%) |
| 糸球体濾過率減少 | 1 (0.2%) |
| トランスアミナーゼ上昇 | 2 (0.5%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.2%) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (0.2%) |
| 心電図ST部分上昇 | 1 (0.2%) |
| 肝酵素上昇 | 1 (0.2%) |
| 代謝および栄養障害 | 3 (0.7%) |
| 食欲減退 | 1 (0.2%) |
| 高脂血症 | 1 (0.2%) |
| 食欲亢進 | 1 (0.2%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (0.2%) |
| 筋肉痛 | 1 (0.2%) |
| 神経系障害 | 14 (3.2%) |
| 頭痛 | 7 (1.6%) |
| 浮動性めまい | 1 (0.2%) |
| 味覚異常 | 2 (0.5%) |
| 睡眠の質低下 | 2 (0.5%) |
| 健忘 | 1 (0.2%) |
| 知覚過敏 | 1 (0.2%) |
| 感覚鈍麻 | 1 (0.2%) |
| 精神的機能障害 | 1 (0.2%) |
| 坐骨神経痛 | 1 (0.2%) |
| 傾眠 | 1 (0.2%) |

| 副作用の種類 | 発現症例数(%) |
|---|---|
| 精神障害 | 13 (3.0%) |
| 異常な夢 | 4 (0.9%) |
| 不眠症 | 5 (1.1%) |
| 睡眠障害 | 2 (0.5%) |
| 不安 | 2 (0.5%) |
| うつ病 | 1 (0.2%) |
| 初期不眠症 | 1 (0.2%) |
| 悪夢 | 1 (0.2%) |
| 腎および尿路障害 | 2 (0.5%) |
| 頻尿 | 2 (0.5%) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (0.2%) |
| 勃起不全 | 1 (0.2%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.2%) |
| 咳嗽 | 1 (0.2%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 7 (1.6%) |
| 脱毛症 | 1 (0.2%) |
| アトピー性皮膚炎 | 1 (0.2%) |
| 皮膚乾燥 | 1 (0.2%) |
| 湿疹 | 1 (0.2%) |
| 汗疹 | 1 (0.2%) |
| 全身性そう痒症 | 1 (0.2%) |
| 紅斑性皮疹 | 1 (0.2%) |
| 血管障害 | 1 (0.2%) |
| 末梢冷感 | 1 (0.2%) |

(承認時)

## 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<br>エムトリシタビン及びテノホビルは血液透析により一部除去される。 |

（解説）

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、症状に応じて一般的な対症療法を行うこと。

## 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

RPV(ラット、イヌ)[29]:

| 試験項目 | | 動物種 | 投与経路 | 投与量 | 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、400mg/kg | 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、160mg/kg | 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、160mg/kg | 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、160mg/kg | 160mg/kgまで影響なし |

TAF(ラット、イヌ、*in vitro*):

| 試験項目 | 動物種 | 投与経路 | 投与量 | 結果 |
|---|---|---|---|---|
| 中枢神経系 | ラット | 単回経口投与 | 100、1000mg/kg | 一般症状及び行動、自発運動活性に明らかな影響なし |
| 心血管系 | HEK293細胞 | *in vitro* | 1、10μmol/L | hERG電流の阻害作用なし |
| | イヌ | 単回経口投与 | 30、100mg/kg | 血圧、心拍数、心電図に影響なし |
| 胃腸管系 | ラット | 単回経口投与 | 100、1000mg/kg | 1000mg/kgで、胃排出率の低下、炭末移動率の減少 |
| 腎/泌尿器系 | ラット | 単回経口投与 | 100、1000mg/kg | 腎機能に明らかな有害作用なし |

FTC(マウス、ラット、イヌ):

| 試験項目 | 動物種 | 投与経路 | 投与量 | 結果 |
|---|---|---|---|---|
| 中枢神経系 | マウス | 単回経口投与 | 100、250、500、750、1000mg/kg | 行動、反射、痛覚、直腸温、呼吸数、体重に影響なし |
| | ラット | 単回経口投与 | 250、500、1000mg/kg | 行動、反射、痛覚、直腸温、呼吸数、体重に影響なし |
| 心血管系及び呼吸系 | 覚醒ラット | 単回経口投与 | 250mg/kg | 収縮期血圧及び心拍数に影響なし |
| | 麻酔ビーグル犬 | 静脈内累積投与 | 1.0、2.5、5.0、10、20mg/kg | 平均血圧、心拍数、心電図(Ⅱ誘導)、血圧反応、呼吸数及び分時換気量に影響なし |
| 胃腸管系 | マウス | 単回経口投与 | 10、30、100mg/kg | 小腸内の炭末移動率に影響なし |
| 腎/泌尿器系 | ラット | 単回経口投与 | 10、30、100mg/kg | 尿量、尿中電解質($Na^+$、$K^+$、$Cl^-$)排泄及び尿pHに影響なし |

### (4)その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1)単回投与毒性試験(マウス、ラット、イヌ)

RPV[30]:

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

TAF:

| 動物種 | 性別 | 投与経路 | 概略の致死量 | 主な所見 |
|---|---|---|---|---|
| ラット | 雄、雌 | 経口 | >1000mg/kg | 1000mg/kgで軽度の体重増加抑制 |
| イヌ | 雄、雌 | 経口 | >270mg/kg | 270mg/kg(雄)で嘔吐、流涎、活動量の低下、振戦及び衰弱 |

FTC:

| 動物種 | 性別 | 投与経路 | 概略の致死量 | 主な所見 |
|---|---|---|---|---|
| ラット | 雄、雌 | 経口 | >4000mg/kg | 特記すべき変化なし |
| マウス | 雄、雌 | 経口 | >4000mg/kg | 特記すべき変化なし |

### (2)反復投与毒性試験(マウス、ラット、イヌ、サル)

RPV[30]:

| 動物種 | 投与期間<br>投与経路 | 投与量 | 性別<br>(動物数/群) | 無毒性量 | 主な所見 |
|---|---|---|---|---|---|
| マウス | 3ヵ月間<br>経口投与 | 0、20、80、<br>320mg/kg/日 | 各群<br>雄10 雌10 | 20mg/kg/日 | 80≦:TP増加(雌)、Alb増加(雌)、肝重量増加、肝臓:肝細胞肥大<br>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ヵ月間<br>経口投与* | 0、10、40、<br>160mg/kg/日 | 各群<br>雄10 雌10 | 10mg/kg/日 | 40≦:甲状腺重量増加、肝重量増加、甲状腺:濾胞肥大<br>160:下垂体重量増加 |
| ラット | 6ヵ月間<br>経口投与* | 0、40、120、<br>400mg/kg/日 | 各群<br>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)<br>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<br>400:RBC減少(雄)、Hb減少(雄)、Ht減少(雄)、TP増加(雌)、ACTH増加(雌) |

| 動物種 | 投与期間<br>投与経路 | 投与量 | 性別<br>(動物数/群) | 無毒性量 | 主な所見 |
|---|---|---|---|---|---|
| イヌ | 1ヵ月間<br>経口投与* | 0、5、10、<br>40mg/kg/日 | 各群<br>雄3 雌3 | 推定できず | 5≦：卵巣重量増加、卵巣：三次卵胞明瞭化<br>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<br>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ヵ月間<br>経口投与* | 0、5、10、<br>40mg/kg/日 | 各群<br>雄6 雌6 | 推定できず | 5≦：ALP上昇(雌)、ACTH増加(雄)、17α-ヒドロキシプロゲステロン増加(雄)、コルチゾール減少(雄)、卵巣：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<br>10≦：ALP上昇(雄)、T.Bil増加(雌)、プロゲステロン増加、卵巣重量増加、肝臓：色素沈着マクロファージの血管周囲への集簇(雄)、卵巣：閉鎖卵胞数増加<br>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)、卵巣：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、卵巣、子宮、膣：腫脹 |
| イヌ | 12ヵ月間<br>経口投与* | 0、5、10、<br>40mg/kg/日 | 各群<br>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)、17α-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)<br>10≦：体重増加量抑制(雌)、卵巣重量増加、卵巣：三次卵胞数増加、黄体明確化、副腎皮質：索状帯/網状帯の濃染細胞質増加(雄)<br>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)、皮髄境界部の鉱質沈着(雌) |

＊RPV遊離塩基を投与した。

TAF：

| 動物種 | 性別 | 投与期間/投与経路 | 投与量 | 無毒性量 | 主な所見 |
|---|---|---|---|---|---|
| マウス | 雄、雌 | 13週／経口 | 10、30、100mg/kg/日 | ＜10mg/kg/日 | 10mg/kg以上で軽微～軽度の鼻甲介の気道・嗅粘膜の好中球浸潤、軽微～中等度の嗅上皮の変性(雌雄)<br>100mg/kgで軽微な直腸粘膜上皮のアポトーシスの増加(雌雄) |
| ラット | 雄、雌 | 26週／経口 | 5、25、100mg/kg/日 | 25mg/kg/日 | 100mg/kgで軽微な尿細管上皮細胞の巨核化(雌雄)、骨密度の変化(雌雄)、軽微～軽度の脛骨海綿骨萎縮(雌)<br>25mg/kg以上で骨代謝マーカーの変化(雌雄) |
| イヌ | 雄、雌 | 9ヵ月/経口 | 2、6、18(18→12*)mg/kg/日 | 2mg/kg/日 | 18/12mg/kgで骨代謝マーカーの変化、体重減少による二次的な骨成長の変化、全身状態の悪化に起因したと思われる眼球(脈絡膜・毛様体)・肺・脾臓の組織球浸潤：いずれの所見も3ヵ月間の休薬により消失あるいは軽減<br>6mg/kg以上で体重減少(雄)、軽度なPR間隔及びQT間隔の延長(血清中T3濃度の顕著な減少に関連する可能性あり)(雌雄)、用量依存的な血液学的及び血液生化学的パラメータの変化(雌雄)、尿細管上皮細胞の変性/好塩基性変化及び巨核化(雌雄) |

＊18mg/kg群は、重篤な全身状態の悪化により、雄は投与45日目及び雌は51日目に用量を12mg/kgに変更し、投与を継続した。

FTC：

| 動物種 | 性別 | 投与期間/投与経路 | 投与量 | 無毒性量 | 主な所見 |
|---|---|---|---|---|---|
| マウス | 雄、雌 | 6ヵ月/経口 | 120、600、3000mg/kg/日 | 600mg/kg/日 | 3,000mg/kg(雌)で赤血球数低下、MCH、MCV及び赤血球分布幅増加、尿量増加、甲状腺重量増加(以上の変化は3週間の休薬により回復) |
| ラット | 雄、雌 | 3ヵ月/経口 | 120、600、3000mg/kg/日 | 600mg/kg/日 | 3,000mg/kgで軽度貧血、下垂体及び甲状腺重量の低値 |
| サル | 雄、雌 | 1年/経口 | 50、200、500mg/kg/日 | 200mg/kg/日 | 500mg/kg(雌)で軽度赤血球数低下、MCH増加(以上の変化は4週間の休薬により回復) |

### (3)生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ、マウス)

RPV[30]:

1)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RPV100、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RPV40、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。

2)胚・胎児発生に関する試験

●ラットを用いた胚・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RPV40、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。

●ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

雌ウサギに妊娠6日目から19日目までRPV5、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。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。

3)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RPV40、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。

TAF:

1)受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄ラットに20、80及び160mg/kg/日の用量で雄は交配4週間前から交配期間を通じて定期解剖まで、雌は交配2週間前から交配期間を通じて妊娠7日まで反復経口投与した結果、160mg/kg/日の雌雄動物で体重及び摂餌量の減少がみられたが、受胎能及び初期胚発生への影響は認められなかった。

2)胚・胎児発生に関する試験

●ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラットに25、100及び250mg/kg/日の用量で妊娠6日から17日まで反復経口投与した結果、250mg/kg/日で母動物の体重及び摂餌量の減少、並びに胎児体重の減少がみられたが、胚・胎児の生存に影響はみられず、催奇形作用も認められなかった。

●ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギに10、30及び100mg/kg/日の用量で妊娠7日から20日まで反復経口投与した結果、100mg/kg/日で母動物の体重及び摂餌量の減少がみられたが、胚・胎児に対する影響は認められなかった。

FTC:

1)受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

●雄ラット受胎能に関する試験

雄ラットに150、750及び3,000mg/kg/日の用量で交配73日前から交配期間を通じて解剖まで経口投与した結果、生殖能、精子検査及び生殖器官の病理組織学的検査で影響は認められなかった。

●マウス受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄マウスに250、500及び1,000mg/kg/日の用量で雄は交配28日前から交配期間を通じて交配後21日まで、雌は交配14日前から交配期間を通じて妊娠7日まで経口投与した結果、雌雄の受胎能及び初期胚発生に対して影響は認められなかった。

2)胚・胎児発生に関する試験

●マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠マウスに250、500及び1,000mg/kg/日の用量で妊娠6日から15日まで経口投与した結果、母動物及び胚・胎児に影響は認められなかった。

●ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギに100、300及び1,000mg/kg/日の用量で妊娠7日から19日まで経口投与した結果、300mg/kg/日以上で母動物の体重減少がみられたが、胚・胎児に影響は認められなかった。

3)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

マウスに250、500及び1,000mg/kg/日の用量で妊娠6日から分娩を経て授乳第20日まで経口投与した結果、母動物及び出生児(F1世代)の生存、成長、発達及び生殖能並びにその出生児(F2世代)に影響は認められなかった。

**(4)その他の特殊毒性試験(*in vitro*、マウス、ラット、ウサギ)**

RPV[30]:

1)遺伝毒性試験

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*)、マウスを用いた骨髄小核試験(*in vivo*)の結果は陰性であった。

2)がん原性試験

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。

TAF:

1)局所刺激性及び皮膚感作性(抗原性)試験

ウサギを用いた皮膚刺激性試験の結果は陰性であり、皮膚刺激性は認められなかった。また*in vitro*試験のウシ角膜を用いた混濁度及び透過性試験の結果も陰性であり、眼粘膜刺激性は示さないものと考えられた。

マウスを用いた皮膚感作性試験(局所リンパ節試験)の結果は陰性であり皮膚感作性はなかった。

2)遺伝毒性試験(*in vitro*、*in vivo*)

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマTK試験及び*in vivo*試験のマウス骨髄小核試験を実施した結果、いずれの試験結果も陰性であり遺伝毒性は認められなかった。

FTC:

1)免疫毒性試験(ラット)

ラットの28日間投与(60、240、1,000mg/kg/日)における免疫毒性(ヒツジ赤血球に対する特異的なIgM抗体にて評価)を検討したところ、ヒツジ赤血球に対するIgM抗体価に影響は認められなかった。

2)遺伝毒性試験(*in vitro*、*in vivo*)

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマTK試験及び*in vivo*試験のマウス骨髄小核試験は、いずれも陰性であり遺伝毒性は認められなかった。

3)がん原性試験(マウス、ラット)

ラットにおける試験(60、200、600mg/kg/日)及びマウスにおける試験(80、250、750mg/kg/日)のいずれにおいても、がん原性は認められなかった。

# X. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

製剤：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：リルピビリン塩酸塩：劇薬

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：劇薬

エムトリシタビン：劇薬

## 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：36ヵ月

## 3. 貯法・保存条件

室温保存

## 4. 薬剤取扱い上の注意点

### (1)薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

### (2)薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

20. 取扱い上の注意

20.1 開栓後は、湿気を避けて保管すること。

20.2 小児の手の届かない所に保管すること。

### (3)調剤時の留意点について

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：説明冊子「オデフシィ®を服用される方へ」

詳細：https://www.janssenpro.jp/product/odf/contents(2023年8月7日アクセス)

## 5. 承認条件等

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

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

本剤は希少疾病用医薬品として指定されている。

なお、本剤の「医薬品リスク管理計画(RMP:Risk Management Plan)」は下記URLにて公表されている。

独立行政法人　医薬品医療機器総合機構ホームページ「RMP提出品目一覧」

http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html.

## 6. 包装

30錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]

## 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：リルピビリン塩酸塩、エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩、
リルピビリン塩酸塩/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン

## 9. 国際誕生年月日

2016年3月（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：2018年8月21日
承認番号：23000AMX00793000

## 11. 薬価基準収載年月日

2018年8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

2018年8月21日～2026年6月16日（「ゲンボイヤ®配合錠」の残余期間）（希少疾病用医薬品）

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

## 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 |
|---|---|---|---|
| オデフシィ®配合錠 | 126473901 | 6250114F1026 | 622647301 |

## 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。（平成15年1月10日障発第0110001号）

# XI. 文献

## 1. 引用文献


1)Orkin, C., et al.: Lancet HIV., May; 4(5), e195, 2017(承認時評価資料) (J107114)
2)DeJesus, E., et al.: Lancet HIV., May; 4(5), e205, 2017(承認時評価資料) (J107115)
3)社内資料:リルピビリン/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠のウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染患者に対する臨床成績[GS-US-366-1216試験](2018年8月21日承認)(承認時評価資料) (J901197)
4)社内資料:リルピビリン/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠のウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染患者に対する臨床成績[GS-US-366-1160試験](2018年8月21日承認)(承認時評価資料) (J901198)
5)社内資料:リルピビリンのQT間隔に対する作用[TMC278-C152](2018年8月21日承認) (J900638)
6)社内資料:リルピビリンのQT間隔に対する作用[TMC278-C131](2018年8月21日承認) (J900639)
7)U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration(FDA),Center for Drug Evaluation and Research(CDER). Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment. Guidance for Industry. Revision 1. November 2015.
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](2018年8月21日承認) (J900631)
10)社内資料:リルピビリンの抗ウイルス作用[TMC278-IV2-AVMR](2018年8月21日承認) (J900633)
11)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(2018年8月21日承認) (J900625)
12)社内資料:リルピビリン/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠の薬物動態の検討[TMC278HTX4004] (J901269)
13)Zack, J., et al.: J. Bioequiv. Availab., 8, 2, 68-73 2016 (J109467)
14)リルピビリン/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠とリルピビリン製剤又はエルビテグラビル/コビシスタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠の生物学的同等性試験(社内資料) (J901203)
15)社内資料:リルピビリンの薬物動態の検討[TMC278-C130](2018年8月21日承認) (J900635)
16)社内資料:リルピビリンの蛋白結合に関する検討[TMC278-NC112](2018年8月21日承認) (J900636)
17)社内資料:リルピビリンの薬物動態の検討[TMC278-C119](2018年8月21日承認) (J900637)
18)リルピビリン/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠の食事の影響(社内資料) (J901202)
19)Benaboud S, et al.:Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55: 1315-1317 (J102135)
20)リルピビリン組織内分布(社内資料) (J900648)
21)社内資料:リルピビリンの代謝に関する検討[TMC278-NC141](2018年8月21日承認) (J900649)
22)Crum, N. F., et al.: AIDS., 20, 466, 2006 (J097536)
23)Rasul, S., et al.: AIDS Res. Treat., 2011, 743597, 2011 (J097537)
24)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](2018年8月21日承認) (J900651)
25)社内資料:リファブチンとリルピビリンの相互作用[TMC278-IFD1003](2018年8月21日承認) (J900897)
26)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](2018年8月21日承認) (J900652)
27)社内資料:ファモチジンとリルピビリンの相互作用[TMC278-C140](2018年8月21日承認) (J900653)
28)社内資料:メサドンとリルピビリンの相互作用[TMC278-C121](2018年8月21日承認) (J900646)
29)リルピビリン安全性薬理試験(社内資料) (J900658)
30)リルピビリン毒性試験(社内資料) (J900659)
31)社内資料:オデフシィ®配合錠の製剤の安定性 (J901453)


## 2. その他の参考文献

該当資料なし

# Ⅻ. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

2023年8月時点で米国、欧州連合(EU)各国を含む47ヵ国で承認されている。

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、成人及び12歳以上かつ体重35kg以上の小児には、1回1錠(リルピビリンとして25mg、テノホビル アラフェナミドとして25mg及びエムトリシタビンとして200mgを含有)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

最新の米国、欧州の承認情報は以下をご確認ください。(2023年8月7日アクセス)

米国:www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=208351

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

| 国名 | 米国 |
|---|---|
| 会社名 | Gilead Sciences, Inc. |
| 販売名 | ODEFSEY® |
| 剤形・規格 | Each ODEFSEY tablet contains 200 mg of emtricitabine (FTC), 25 mg of rilpivirine (RPV) (equivalent to 27.5 mg of rilpivirine hydrochloride), and 25 mg of tenofovir alafenamide (TAF) (equivalent to 28 mg of tenofovir alafenamide fumarate). |
| 承認年 | 2016年3月 |
| 効能又は効果 | ODEFSEY is indicated as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in adult and pediatric patients weighing at least 35 kg:<br>● as initial therapy in those with no antiretroviral treatment history with HIV-1 RNA less than or equal to 100,000 copies per mL or<br>● to replace a stable antiretroviral regimen in those who are virologically-suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) for at least 6 months with no history of treatment failure and no known substitutions associated with resistance to the individual components of ODEFSEY.<br><br>*Limitations of Use:*<br>● More rilpivirine-treated subjects with no antiretroviral treatment history with HIV-1 RNA greater than 100,000 copies/mL at the start of therapy experienced virologic failure (HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL) compared to rilpivirine-treated subjects with HIV-1 RNA less than or equal to 100,000 copies/mL. |
| 用法及び用量 | Testing Prior to Initiation and During Treatment with ODEFSEY<br>Prior to or when initiating ODEFSEY, test patients for hepatitis B virus infection.<br>Prior to or when initiating ODEFSEY, and during treatment with ODEFSEY, on a clinically appropriate schedule, assess serum creatinine, estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein in all patients. In patients with chronic kidney disease, also assess serum phosphorus.<br><br>Recommended Dosage<br>ODEFSEY is a three-drug fixed dose combination product containing 200 mg of emtricitabine (FTC), 25 mg of rilpivirine (RPV), and 25 mg of tenofovir alafenamide (TAF). The recommended dosage of ODEFSEY is one tablet taken orally once daily with a meal in adults and pediatric patients with body weight at least 35 kg and creatinine clearance greater than or equal to 30 mL per minute.<br><br>Recommended Dosage During Pregnancy<br>For pregnant patients who are already on ODEFSEY prior to pregnancy and are virologically suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL), one tablet of ODEFSEY taken once daily may be continued. Lower exposures of rilpivirine, a component of ODEFSEY, were observed during pregnancy, therefore viral load should be monitored closely.<br><br>Not Recommended in Patients with Severe Renal Impairment<br>ODEFSEY is not recommended in patients with:<br>● severe renal impairment (estimated creatinine clearance of 15 to below 30 mL per minute); or<br>● end stage renal disease (ESRD; estimated creatinine clearance below 15 mL per minute) who are not receiving chronic hemodialysis. |

(2023年8月時点)

| | |
|---|---|
| 国名 | EU |
| 会社名 | Gilead Sciences International Ltd. |
| 販売名 | Odefsey |
| 剤形・規格 | Each film-coated tablet contains 200 mg of emtricitabine, rilpivirine hydrochloride equivalent to 25 mg of rilpivirine and tenofovir alafenamide fumarate equivalent to 25 mg of tenofovir alafenamide. |
| 承認年 | 2016年6月 |
| 効能又は効果 | Odefsey is indicated for the treatment of adults and adolescents (aged 12 years and older with body weight at least 35 kg) infected with human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) without known mutations associated with resistance to the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) class, tenofovir or emtricitabine and with a viral load ≤ 100,000 HIV-1 RNA copies/mL. |
| 用法及び用量 | Therapy should be initiated by a physician experienced in the management of HIV infection.<br>Posology<br>One tablet to be taken once daily with food.<br>If the patient misses a dose of Odefsey within 12 hours of the time it is usually taken, the patient should take Odefsey with food as soon as possible and resume the normal dosing schedule. If a patient misses a dose of Odefsey by more than 12 hours, the patient should not take the missed dose and simply resume the usual dosing schedule.<br><br>If the patient vomits within 4 hours of taking Odefsey another tablet should be taken with food. If a patient vomits more than 4 hours after taking Odefsey they do not need to take another dose of Odefsey until the next regularly scheduled dose.<br><br>*Elderly*<br>No dose adjustment of Odefsey is required in elderly patients.<br><br>*Renal impairment*<br>No dose adjustment of Odefsey is required in adults or in adolescents (aged at least 12 years and of at least 35 kg body weight) with estimated creatinine clearance (CrCl) ≥ 30 mL/min. Odefsey should be discontinued in patients with estimated CrCl that declines below 30 mL/min during treatment.<br>No dose adjustment of Odefsey is required in adults with end stage renal disease (estimated CrCl < 15 mL/min) on chronic haemodialysis; however, Odefsey should generally be avoided but may be used with caution in these patients if the potential benefits are considered to outweigh the potential risks. On days of haemodialysis, Odefsey should be administered after completion of haemodialysis treatment.<br>Odefsey should be avoided in patients with estimated CrCl ≥ 15 mL/min and < 30 mL/min, or < 15 mL/min who are not on chronic haemodialysis, as the safety of Odefsey has not been established in these populations.<br>No data are available to make dose recommendations in children less than 18 years with end stage renal disease.<br><br>*Hepatic impairment*<br>No dose adjustment of Odefsey is required in patients with mild (Child Pugh Class A) or moderate (Child Pugh Class B) hepatic impairment. Odefsey should be used with caution in patients with moderate hepatic impairment. Odefsey has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh Class C); therefore, Odefsey is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment.<br><br>*Paediatric population*<br>The safety and efficacy of Odefsey in children younger than 12 years of age, or weighing < 35 kg, have not yet been established. No data are available.<br><br>Method of administration<br>Oral use.<br>Odefsey should be taken orally, once daily with food. It is recommended that the film-coated tablet is not chewed, crushed or split due to the bitter taste. |

（2023年8月時点）

## 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報(オーストラリア分類、FDA)

日本の電子添文の「9.5妊婦」、「9.6授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

> **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。動物試験(サル)においてテノホビルの胎児への移行が報告されている。
>
> **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。なお、HIV感染女性患者は、乳児のHIV感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。テノホビル及びエムトリシタビンのヒト乳汁への移行が報告されているが、テノホビル アラフェナミドのヒト乳汁への移行は不明である。また、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、ヒト乳汁への移行は不明である。

| | 分類 |
|---|---|
| オーストラリアの分類<br>(the Australian categories for prescribing medicines in pregnancy) | B3 |

(2023年8月時点)

参考:

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

B3: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 shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

米国の添付文書(2023年8月時点)

**8.1 Pregnancy**

Risk Summary

Available data from the APR show no statistically significant difference in the overall risk of major birth defects for emtricitabine (FTC), rilpivirine (RPV) or tenofovir alafenamide (TAF) compared with the background rate for major birth defects of 2.7% in a US reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). The rate of miscarriage is not reported in the APR. The estimated background rate of miscarriage in the clinically recognized pregnancies in the U.S. general population is 15–20%.

Based on the experience of HIV-1–infected pregnant individuals who completed a clinical trial through the postpartum period with an RPV-based regimen, no dose adjustments are required for pregnant patients who are already on a stable RPV-containing regimen prior to pregnancy and who are virologically suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL). Lower exposures of RPV were observed during pregnancy compared to the postpartum period. Therefore, viral load should be monitored closely.

In animal studies, no adverse developmental effects were observed when the components of ODEFSEY were administered separately during the period of organogenesis at exposures up to 60 and 108 times (mice and rabbits, respectively; FTC), 15 and 70 times(rats and rabbits, respectively; RPV)and equal to and 53 times(rats and rabbits, respectively; TAF) the exposure at the recommended daily dose of these components in ODEFSEY. Likewise, no adverse developmental effects were seen when FTC was administered to mice and RPV was administered to rats through lactation at exposures up to approximately 60 and 63 times, respectively, the exposure at the recommended daily dose of these components in ODEFSEY. No adverse effects were observed in the offspring when TDF was administered through lactation at tenofovir exposures of approximately 14 times the exposure at the recommended daily dosage of ODEFSEY.

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.

Based on published data, emtricitabine has been shown to be present in human milk; it is unknown if rilpivirine (RPV) and tenofovir alafenamide (TAF) are present in human milk. RPV is present in rat milk and tenofovir has been shown to be present in the milk of lactating rats and rhesus monkeys after administration of TDF. It is unknown if TAF is present in animal milk.

It is not known if the components of ODEFSEY affect milk production or have effects on the breastfed infant. 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 a breastfed infant similar to those seen in adults, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving ODEFSEY.

小児に関する海外情報(米国、EU)

日本の電子添文の「9.7小児等」の項の記載は以下のとおりである。

**9.7 小児等**

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満又は体重35kg未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

米国の添付文書(2023年8月時点)

Pediatric Use

The efficacy and safety of ODEFSEY as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection was established in pediatric patients 12years of age and older with body weight greater than or equal to 35kg. Use of ODEFSEY in this age group is supported by adequate and well-controlled studies of RPV+FTC+TDF in adults with HIV-1 infection, adequate and well-controlled studies of FTC+TAF with EVG+COBI in adults with HIV-1 infection, and by the following pediatric studies:

- 48-week open-label trial of 36antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected pediatric subjects 12 to less than 18years old weighing at least 32kg treated with 25mg per day of RPV and other antiretrovirals. The safety and efficacy of RPV administered with other antiretrovirals were similar to that of antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected adults on this regimen.
- 24-week open-label trial of 23 antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected pediatric subjects 12 to less than 18years old(weighing at least 35kg)treated with FTC+TAF with EVG+COBI. The safety and efficacy of FTC+TAF with EVG+COBI were similar to that of antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected adults on this regimen.

Because it is a fixed-dose combination tablet, the dose of ODEFSEY cannot be adjusted for patients of lower age and weight. The safety and efficacy of ODEFSEY have not been established in pediatric patients weighing less than 35kg.

EUの添付文書(2023年8月時点)

Paediatric population

The safety and efficacy of Odefsey in children younger than 12years of age, or weighing < 35kg, have not yet been established. No data are available.

# Ⅻ. 備考

## 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

### (1)粉砕

該当資料なし

### (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

## 2. その他の関連資料

患者向け資材：説明冊子「オデフシィ®を服用される方へ」

詳細：https://www.janssenpro.jp/product/odf/contents(2023年8月7日アクセス)

©Janssen Pharmaceutical K.K. 2018–2023