

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2018(2019年更新版)に準拠して作成

持効性抗ウイルス化学療法剤〔非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) 〕
リルピビリン持効性懸濁注射液

リカムビス®水懸筋注600mg
リカムビス®水懸筋注900mg

REKAMBY® Aqueous Suspension for IM Injection

剤形	持効性懸濁注射液
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品※ ※注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	リカムビス®水懸筋注600mg:(1バイアル中)リルピビリン600mg/2mL リカムビス®水懸筋注900mg:(1バイアル中)リルピビリン900mg/3mL
一般名	和名:リルピビリン(JAN) 洋名:Rilpivirine(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日:2022年5月31日 薬価基準収載年月日:2022年6月8日 販売開始年月日:2022年6月27日
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 販売元:グラクソ・スミスクライン株式会社 提携先:ヴィーブヘルスケア株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	<本剤とカボテグラビル注射剤の併用療法に関連したお問い合わせ(カボテグラビルとの併用療法におけるリルピビリン経口剤に関するお問い合わせを含む)> グラクソ・スミスクライン株式会社 ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス TEL 0120-066-525(9:00～17:45/土日祝日及びグラクソ・スミスクライン株式会社休業日を除く) FAX 0120-128-525(24時間受付) 医療関係者向けホームページ http://glaxosmithkline.co.jp/viiv/medical/medical.html <併用療法に関連しない本剤に関するお問い合わせ> ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター フリーダイヤル:0120-183-275 FAX:0120-275-831 (土・日・祝日および会社休日を除く)

本IFは2023年8月改訂(第2版)の電子添文の記載に基づき作成した。
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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	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	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	6
12. その他	6
V. 治療に関する項目	7
1. 効能又は効果	7
2. 効能又は効果に関連する注意	7
3. 用法及び用量	7
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	44
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	44
2. 薬理作用	44
VII. 薬物動態に関する項目	46
1. 血中濃度の推移	46
2. 薬物速度論的パラメータ	50
3. 母集団(ポピュレーション)解析	50
4. 吸収	50
5. 分布	51
6. 代謝	53

7. 排泄	53
8. トランスポーターに関する情報	54
9. 透析等による除去率	54
10. 特定の背景を有する患者	54
11. その他	55
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	56
1. 警告内容とその理由	56
2. 禁忌内容とその理由	56
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	56
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	56
5. 重要な基本的注意とその理由	56
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	57
7. 相互作用	60
8. 副作用	62
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	67
10. 過量投与	67
11. 適用上の注意	67
12. その他の注意	67
IX. 非臨床試験に関する項目	68
1. 薬理試験	68
2. 毒性試験	68
X. 管理的事項に関する項目	70
1. 規制区分	70
2. 有効期間	70
3. 包装状態での貯法	70
4. 取扱い上の注意	70
5. 患者向け資材	70
6. 同一成分・同効薬	70
7. 国際誕生年月日	70
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	70
9. 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	70
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	70
11. 再審査期間	70
12. 投薬期間制限に関する情報	70
13. 各種コード	71
14. 保険給付上の注意	71
XI. 文献	72
1. 引用文献	72
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	77
XIII. 備考	80
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	80
2. その他の関連資料	81

略語表

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
ABC	abacavir sulfate	アバカビル硫酸塩
ACCEPT	general treatment acceptance score	一般的な治療許容スコア
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ART	antiretroviral therapy	抗レトロウイルス療法
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0-\tau}$	area under the concentration-time curve over the dosing interval	投与間隔における濃度-時間曲線下面積
AUC_{24h}	area under the concentration-time curve from zero (pre-dose) to 24h	0時間(投与前)から24時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{28day}	area under the concentration-time curve from zero (pre-dose) to 28 days (4 weeks)	0時間(投与前)から28日目(4週間)までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{∞}	area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) extrapolated to infinite time	0時間(投与前)から外挿された無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
BCO	biological cut-off	生物学的カットオフ値
BMI	body mass index	ボディ・マス・インデックス
BR	background regimen	背景治療
CAB	cabotegravir	カボテグラビル
CAR	continued/current antiretroviral regimen	既存の抗レトロウイルス療法
CDC	Centers for disease control and prevention (US)	米国疾病予防管理センター
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	慢性腎臓病疫学共同研究
CL/F	apparent systemic clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CMH	Cochran Mantel Haenszel	コ克蘭・マンテル・ヘンツェル
C_{min}	minimum observed plasma concentration	最低血漿中濃度
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
C_{τ}	trough concentration at the end of the dosing interval	投与間隔終了時のトラフ濃度
CV	coefficient of variance	変動係数
CVF	confirmed virologic failure	ウイルス学的治療失敗
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DTG	dolutegravir	ドルテグラビル
EC_{50}	50% effective concentration	50%有効濃度
EFV	efavirenz	エファビレンツ
EVG/c	elvitegravir/cobicistat	エルビテグラビル/コビスタット
FC	fold change in EC_{50}	EC_{50} における倍率変化[表現型耐性の指標である EC_{50} 値の比(各種分離株に対する EC_{50} 値/野生型HIV-1株に対する EC_{50} 値)]
FDA	Food and Drug Administration (US)	米国食品医薬品局
FTC	emtricitabine	エムトリシタビン
GHO	global health outcomes	グローバルヘルスアウトカム
HBV	hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
HIV-1	human immunodeficiency virus type 1	ヒト免疫不全ウイルス 1型
HIVTSQc	HIV treatment satisfaction questionnaire (change)	HIV治療満足度質問票(変化版)
HIVTSQs	HIV treatment satisfaction questionnaire (status)	HIV治療満足度質問票(状況版)
HPMC	hydroxypropyl-methyl-cellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
IC ₅₀	50% Inhibitory concentration	50%阻害濃度
IC ₉₀	90% Inhibitory concentration	90%阻害濃度
IFU	instructions for use	取扱説明書
INSTI	integrase strand transfer inhibitor	インテグラーゼ阻害剤
ISR	injection site reaction	注射部位反応
ITT-E	intent-to-treat exposed	—
ITT-ME	intent-to-treat maintenance exposed	—
KA1, KA2	first-order absorption rate constant (KA1=slow and KA2=fast)	一次吸収速度定数
Kel	first-order elimination rate constant	一次消失速度定数
LDPE	low density polyethylene	低密度ポリエチレン
LOCF	last observation carried forward	—
MATE	multidrug and toxin extrusion transporter	多剤毒素排出輸送体
NNRTI	non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor	非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤
NPV	negative predictive value	陰性予測値
NRTI	nucleoside reverse transcriptase inhibitor	ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤
OCT	organic cation transporter	有機カチオン輸送体
PA-IC90	protein binding adjusted IC90	蛋白結合調節後90%阻害濃度
PDVF	protocol-defined virological failure	プロトコールで規定されたウイルス学的治療失敗
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PI	protease inhibitor	プロテアーゼ阻害剤
PO	per os	経口
PP	per protocol	—
PPV	positive predictive value	陽性予測値
QD	quaque die = once daily	1日1回投与
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia式で補正したQT間隔
Q4W	dosing once every 4 weeks (monthly)	4週ごと(月1回)の投与
Q8W	dosing once every 8 weeks (every 2 months)	8週ごと(2ヵ月ごと)の投与
RAL	raltegravir	ラルテグラビル
RAM	resistance-associated mutation	耐性関連突然変異
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RPV	rilpivirine	リルピビルン
RT	reverse transcriptase	逆転写酵素
SVF	suspected virologic failure	ウイルス学的治療失敗の疑い
t _{1/2}	terminal phase elimination half-life	終末相消失半減期
TAF	tenofovir alafenamide	テノホビルアラフェナミド
TDF	tenofovir disoproxil fumarate	テノホビルジソプロキシルフマル酸塩
t _{max}	time of occurrence of C _{max}	最高血漿中濃度到達時間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
USP	The United States Pharmacopeia	米国薬局方
Vc/F	apparent volume of the central compartment	中心コンパートメントのみかけの分布容積
3TC	lamivudine	ラミブジン

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リルピビルン(RPV)はジアリルピリミジン誘導体の強力な非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)であり、エジュラント錠25mg(RPV経口剤、2012年5月に国内でヤンセンファーマ株式会社が製造販売承認取得)、オデフシ配合錠(2018年8月に国内でヤンセンファーマ株式会社が製造販売承認取得)及びジャルカ配合錠(2018年11月に国内でヴィーブヘルスケア株式会社が製造販売承認取得)に含まれる有効成分(RPV塩酸塩)として、HIV-1感染症の治療に使用されている。

RPV注射剤(以下、本剤)は、RPV遊離塩基を原薬としてJanssen Pharmaceuticals, Inc.(以下、Janssen社)により開発され、1ヵ月間隔又は2ヵ月間隔(初回投与1ヵ月後に2回目を投与し、以後は2ヵ月に1回)の投与頻度でもRPVの有効血中濃度を維持するよう設計された長期作用型の筋肉内注射剤である。ウイルス学的に抑制されている(HIV-1 RNA量50 copies/mL未満)成人HIV-1感染症患者を対象に、RPV経口剤と新規のインテグラーゼ阻害剤(INSTI)であるカボテグラビル経口剤(CAB経口剤)による経口導入後の維持療法として、本剤とカボテグラビル注射剤(以下、CAB注射剤)を併用筋肉内投与する2剤併用療法をViiV Healthcare社(以下、ViiV社)と共同開発した。

本剤はHIV-1感染症に対し、医療上の必要性が高いと判断したため、希少疾病用医薬品指定申請を行い、2020年6月に指定された。

本剤は2020年3月にカナダ、2021年1月に米国にて、本剤及びCAB注射剤のデバイス同梱パック製剤としてHIV-1感染症の適応で承認された(ViiV社が製造販売承認を取得)。欧州では2020年12月に、本剤(Janssen社が製造販売承認を取得)、CAB経口剤及びCAB注射剤(ViiV社が製造販売承認を取得)がHIV-1感染症の適応で承認された。国内では、第Ⅲ相非劣性試験[201584(FLAIR)試験及び201585(ATLAS)試験]及び第Ⅲb相非劣性試験[207966(ATLAS-2M)試験]において有効性と安全性が確認され、「HIV-1感染症」を効能又は効果として2022年5月に承認された。

2. 製品の治療学的特性

1. 既存の経口剤の治療とRPV+CAB併用療法の1ヵ月(4週)に1回の投与は同等の有効性を有する。

RPV+CAB併用療法の1ヵ月(4週)間隔レジメンの既存の抗レトロウイルス療法(CAR)に対する非劣性を評価した第Ⅲ相臨床試験[201584(FLAIR)試験及び201585(ATLAS)試験]の併合解析において、主要評価項目とした48週時点でウイルス学的治療失敗(HIV-1 RNA量50 copies/mL以上)が認められた患者の割合はRPV+CAB群及びCAR群でそれぞれ1.9%及び1.7%であり(調整投与群間差は0.2%[95%信頼区間:-1.4~1.7、非劣性限界値は95%信頼区間の上限が4%未満とした])、RPV+CAB療法のCARに対する非劣性が検証された(「V. 5. (4) 検証的試験、(7) その他」の項参照)。

2. RPV+CAB併用療法の2ヵ月(8週)に1回(初回投与の1ヵ月[4週]後に2回目を投与し、以後は2ヵ月[8週]に1回)の筋肉内投与は1ヵ月(4週)に1回の筋肉内投与と同等の有効性を有する。

RPV+CAB併用療法の2ヵ月(8週)間隔レジメン(Q8W)の1ヵ月(4週)間隔レジメン(Q4W)に対する非劣性を評価した第Ⅲb相非劣性試験[207966(ATLAS-2M)試験]において、主要評価項目とした48週時点でウイルス学的治療失敗(HIV-1 RNA量50 copies/mL以上)が認められた患者の割合はQ8W群及びQ4W群でそれぞれ1.7%及び1.0%であり(調整投与群間差は0.8%[95%信頼区間:-0.6~2.2、非劣性限界値は95%信頼区間の上限が4%未満とした])、Q8WのQ4Wに対する非劣性が検証された(「V. 5. (4) 検証的試験、(7) その他」の項参照)。

注)本剤の承認された用法及び用量は「(1ヵ月間隔投与)カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビルンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は600 mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。(2ヵ月間隔投与)カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビルンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に900 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は900 mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」である。

3. 安全性

主な副作用(CAB併用時のRPV経口剤及びRPV注射剤の発現頻度として)は注射部位反応(疼痛、結節、硬結)(10%以上)、頭痛、不安、異常な夢、不眠症、浮動性めまい、悪心、下痢、発疹、筋肉痛、注射部位反応(不快感、腫脹、紅斑、そう痒感、内出血、熱感、血腫、知覚消失)、発熱、疲労、無力症、倦怠感(1~10%未満)であった(「Ⅷ.8.(2) その他の副作用」の項参照)。

3. 製品の製剤学的特性

1. 本剤は1バイアル中2mLにRPV 600 mg(本剤600 mg製剤)又は3 mLにRPV 900 mg(本剤900 mg製剤)を含み、臀部筋肉内に投与する長期作用型筋肉内注射剤である(「IV.2.(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤」及び「V.3.(1)用法及び用量の解説」の項参照)。
2. 本剤は1ヵ月間隔又は2ヵ月間隔(初回投与1ヵ月後に2回目を投与し、以後は2ヵ月に1回)の投与頻度でもRPVの有効血中濃度を維持するよう設計された(「V.3.(2)用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照)。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資料 ・医療従事者向け資料(具体的名称)	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023年8月時点)

本剤は「HIV-1感染症」を予定効能効果として、2020年6月22日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定(指定番号:(R2薬)第473号)を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

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。
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。
3. 現在実施中又は計画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。
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。

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
なし	・免疫再構築炎症反応症候群(IRIS) ・QT間隔延長 ・肝毒性 ・重度皮膚反応 ・うつ病に伴う自殺関連事象	・日本人HIV-1感染症患者における安全性 ・長期使用 ・妊婦
有効性に関する検討事項		
・日本人HIV-1感染症患者における有効性 ・長期使用における有効性(薬剤耐性の発現を含む)		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
・一般使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常リスク最小化活動
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供

(2023年6月9日時点)

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。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/6250409>(2023年8月アクセス)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リカムビス®水懸筋注600mg

リカムビス®水懸筋注900mg

(2) 洋名

REKAMBYS® Aqueous Suspension for IM Injection 600mg

REKAMBYS® Aqueous Suspension for IM Injection 900mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

リルピビリン(JAN)

(2) 洋名(命名法)

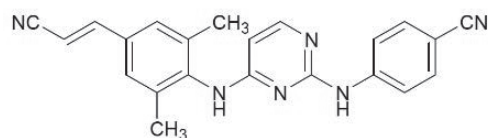
Rilpivirine(JAN)

rilpivirine(INN)

(3) ステム

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

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₂₂H₁₈N₆

分子量: 366.42

5. 化学名(命名法)又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号: TMC278

略号: RPV

化合物番号: R278474

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の粉末

(2) 溶解性

溶媒	溶解度
<i>N, N</i> -ジメチルホルムアミド	32 g/100 mL
エタノール	0.098 g/100 mL
水	<0.001 g/100 mL

(3) 吸湿性

吸湿性なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約244℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=5.6

(6) 分配係数

log P>4.16(1-オクタノール/pH9ホウ酸-塩化カリウム-水酸化ナトリウム緩衝液)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性¹⁾

試験名	保存条件	包装形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃/60%RH	二重の低密度ポリエチレン袋+アルミラミネート袋	24ヵ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH		6ヵ月	規格内
苛酷試験(光)	曝光	無包装	総照度120万lux・hr以上	不純物の増加が見られたが、規格内

試験項目:性状、類縁物質、水分、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

持効性懸濁注射液

(2) 製剤の外観及び性状

色・性状：白色の懸濁液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.5～7.5

浸透圧比：約1(生理食塩液に対する比)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

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

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

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、製剤由来分解生成物

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

試験名	保存条件	包装形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5℃	ガラスバイアル、 ブチルゴム製ゴム栓	36ヵ月	規格内
加速試験	25℃/60%RH		6ヵ月	粒度分布の変化及び放出性の低下が認められた
苛酷試験(光)	曝光		総照度120万lux・hr以上	規格内

試験項目:性状、粒度分布、含量、分解生成物、放出性、不溶性微粒子(長期保存試験及び加速試験のみ)、pH(長期保存試験及び加速試験のみ)、無菌(長期保存試験及び加速試験のみ)

7. 調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈リカムビス®水懸筋注600mg〉

2 mL[1バイアル]

〈リカムビス®水懸筋注900mg〉

3 mL[1バイアル]

(3) 予備容量

販売名	容量(mL)	予備容量(mL)	全満量(mL)
リカムビス®水懸筋注600mg	2.0	0.405	2.405
リカムビス®水懸筋注900mg	3.0	0.380	3.380

(4) 容器の材質

バイアル: ガラス

ゴム栓: ブチルゴム

キャップ: アルミ

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

HIV-1感染症

(解説)

RPVはNNRTIであり、既承認のエジュラント錠(RPV経口剤)25mg、オデフシイ配合錠及びジアルカ配合錠に含まれる有効成分である。これらの経口製剤の効能又は効果は「HIV-1感染症」、用法は「1日1回経口投与」である。本剤は、既承認薬剤の有効成分を含有し、経口剤から1ヵ月間隔又は2ヵ月間隔(初回投与1ヵ月後に2回目を投与し、以後は2ヵ月に1回)の投与へ切り替えて効果が持続するよう設計された注射剤である。

本剤の効能又は効果は、ウイルス学的に抑制されたHIV-1感染症患者を対象として実施した、本剤及びCAB注射剤の2剤併用療法と既存の抗レトロウイルス療法(CAR)の抗ウイルス活性及び安全性を比較する第Ⅲ相非劣性試験2試験[201584(FLAIR)試験及び201585(ATLAS)試験]に基づき設定した。

詳細は「V.5. 臨床成績」の項を参照のこと。

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 本剤は、ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前6ヵ月間以上においてウイルス学的抑制(ヒト免疫不全ウイルス[HIV]-1 RNA量が50 copies/mL未満)が得られており、リルピビリン及びカボテグラビルに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗HIV薬既治療患者に使用すること。[17.1.1-17.1.3参照]

5.2 本剤の投与の前にリルピビリン経口剤をカボテグラビル経口剤との併用により1ヵ月間(少なくとも28日間)を目安に経口投与し、リルピビリン及びカボテグラビルに対する忍容性が確認された患者を対象とすること。

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

(解説)

5.1 「V.1. 効能又は効果」の項参照。

5.2 RPV経口剤及びCAB経口剤において忍容性を確認してから、注射剤による治療を開始する。

5.3 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。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈1ヵ月間隔投与〉

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

〈2ヵ月間隔投与〉

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

(解説)

本剤の必要な投与量(3 mL又は2 mL)を考慮し、臀部筋肉内投与として開発された。本注射部位は「XⅢ.2. その他の関連資料」の取扱説明書を参照すること。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、1ヵ月間隔投与は第Ⅲ相非劣性試験2試験[201584(FLAIR)試験及び201585(ATLAS)試験]の結果、2ヵ月間隔投与は第Ⅲb相臨床試験[207966(ATLAS-2M)試験]の結果に基づき設定した。また、本剤の初回投与の用量は、投与開始初期に定常状態に近い血漿中RPV濃度を確保するために、母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションに基づき900 mgと設定した(「Ⅶ.3. 母集団(ポピュレーション)解析」の項参照)。

FLAIR試験、ATLAS試験及びATLAS-2M試験の4週間隔投与の併合解析の本剤+CAB注射剤群で、48週時点のRPVの投与間隔終了時における血漿中濃度(C_{tau})の幾何平均値(5%点、95%点)は85.8 ng/mL(49.6, 147)であり、経口投与による導入療法(RPV経口剤25 mg及びCAB経口剤30 mgを1日1回4週間以上継続)時の定常状態での C_{tau} の幾何平均値(5%点、95%点)[79.4 ng/mL(31.8, 177)]と同程度であった。FLAIR試験、ATLAS試験のそれぞれ、及び両試験の併合解析においても、主要評価項目である48週時点のウイルス学的治療失敗が認められた患者の割合は既存の抗レトロウイルス療法(CAR)群と比較して有意差はなく、本剤+CAB注射剤群の非劣性が示された。安全性においても、CAR群と比較して新たな懸念は認められなかった。

本剤+CAB注射剤の4週間隔投与に対する8週間隔投与の非劣性を検証したATLAS-2M試験では、48週時点でウイルス学的治療失敗が認められた患者の割合は、4週間隔投与群で1.0%(5/523例)、8週間隔投与群で1.7%(9/522例)であり、4週間隔投与に対する8週間隔投与の非劣性が示された[投与群間差(95%信頼区間):0.8%(-0.6~2.2)]。4週間隔投与群と同様に、8週間隔投与群の忍容性は良好であり、新たな安全性の懸念は認められなかった。ATLAS-2M試験では、48週時点のRPVの C_{tau} の幾何平均値(5%点、95%点)は、4週間隔投与群で97.5 ng/mL(93.3, 102)、8週間隔投与群で73.1 ng/mL(69.7, 76.6)であった。

FLAIR試験、ATLAS試験及びATLAS-2M試験の導入療法時の C_{tau} の幾何平均値(5%点、95%点)の併合解析結果は、79.4 ng/mL(31.8, 177)であった。8週間隔投与群のRPVの C_{tau} の幾何平均値は、導入療法時の併合解析と同程度であったが、ATLAS-2M試験の4週間隔投与群よりも低かった。しかし、ウイルス学的治療失敗が認められた患者の割合とRPV血漿中濃度との間に明確な関連性はみられなかった。

以上の臨床試験の結果に基づき、HIV-1感染症患者の来院頻度と注射時期の許容範囲(投与予定日±7日以内)を考慮の上、本剤の用法及び用量を設定した(「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)。

注)本剤の承認された用法及び用量は「(1ヵ月間隔投与)カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は600 mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。(2ヵ月間隔投与)カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に900 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は900 mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」である。

4. 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

〈共通〉

7.1 本剤の投与スケジュールを遵守すること。投与スケジュールを遵守できなかった場合は、本剤の継続の可否も含め、治療法を再考すること。

7.2 本剤の初回投与は、リルピビリン経口剤及びカボテグラビル経口剤の投与最終日と同日に行うこと。

7.3 本剤の用法及び用量は、患者の状態及びリスク・ベネフィットを考慮して、医師が慎重に選択すること。[17.1.3 参照]

〈1ヵ月間隔投与〉

7.4 本剤の2回目以降の投与は、投与予定日の前後7日以内に投与すること。投与予定日の7日後までに投与できない場合は、代替としてリルピビリン経口剤とカボテグラビル経口剤を1日1回併用経口投与すること。経口剤による代替期間が2ヵ月間を超える場合は、他の抗HIV薬へ切り替えることを考慮すること。

7.5 代替経口投与後、本剤の1ヵ月間隔投与を再開する場合は、本剤最終投与からの期間に基づき、下表に従い再開すること。なお、本剤の投与再開は、代替経口投与最終日と同日に行うこと。

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

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

〈2ヵ月間隔投与〉

7.7 本剤の2回目以降の投与は、投与予定日の前後7日以内に投与すること。投与予定日の7日後までに投与できない場合は、代替としてリルピビリン経口剤とカボテグラビル経口剤を1日1回併用経口投与すること。経口剤による代替期間が2ヵ月間を超える場合は、他の抗HIV薬へ切り替えることを考慮すること。

7.8 代替経口投与後、本剤の2ヵ月間隔投与を再開する場合は、本剤最終投与からの期間に基づき、下表に従い再開すること。なお、本剤の投与再開は、代替経口投与最終日と同日に行うこと。

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

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

(解説)

7.1 投与スケジュールを遵守する必要性と、スケジュール通りに投与できない場合の注意喚起を設定した。

7.2 RPV経口剤及びCAB経口剤投与から本剤投与へ移行するタイミングについて設定した。

7.3 投与間隔の選択はリスクベネフィットを考慮して医師が最終的に判断する旨を設定した。

7.4 1ヵ月間隔投与における本剤の投与タイミングと、スケジュール通りに投与できない場合の代替経口投与について設定した。

7.5 代替経口投与後に本剤の1ヵ月間隔投与を再開する場合の投与方法について設定した。

7.6 1ヵ月間隔投与から2ヵ月間隔投与に切り替える際の投与方法について設定した。

7.7 2ヵ月間隔投与における本剤の投与タイミングと、スケジュール通りに投与できない場合の代替経口投与について設定した。

7.8 代替経口投与後に本剤の2ヵ月間隔投与を再開する場合の投与方法について設定した。

7.9 2ヵ月間隔投与から1ヵ月間隔投与に切り替える場合の投与方法について設定した。

注)本剤の承認された用法及び用量は「〈1ヵ月間隔投与〉カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は600 mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。〈2ヵ月間隔投与〉カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に900 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は900 mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」である。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

Phase 試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
本剤単剤の試験					
海外第Ⅰ相 TMC278- LAHTX1001 ²⁾	外国人健康 成人(60例)	—	○	○	無作為化非盲検並行群間試験 RPV経口剤(錠剤)25 mgを単回投与後、異なる方法で保存(2～8℃で保存又は40℃で短期間保存後に2～8℃で保存)したRPV注射剤600 mgを筋肉内単回投与
海外第Ⅰ相 TMC278- LAHTX1002 ²⁾	外国人健康 成人(110例)	—	○	○	無作為化非盲検並行群間試験 RPV経口剤(経口懸濁液)25 mgを単回投与後、粒径分布の異なる5種類のRPV注射剤のうちの1つを無作為に600 mg筋肉内単回投与
海外第Ⅰ相 TMC278- TiDP15-C158 ^{3,4)}	外国人健康 成人(19例)	—	◎	◎	非盲検並行群間試験(パートⅠ)及び無作為化二重盲検プラセボ対照試験(パートⅡ) パートⅠ(11例): RPV注射剤300 mg(パネル1:6例)又は600 mg(パネル2:5例)を臀部筋肉内単回投与 パートⅡ(8例): RPV注射剤(投与1回目[day 1]1200 mg、2回目[day 29]600 mg及び3回目[day 57]600 mg)又は賦形剤を3回にわたり臀部筋肉内投与(パネル3:RPV注射剤投与6例、賦形剤投与2例) (注:パネル=集団)
海外第Ⅰ相 TMC278- TiDP15-C146 ⁵⁾	外国人健康 成人(60例)	—	◎	◎	無作為化二重盲検プラセボ対照試験 ・RPV注射剤200 mg、賦形剤又は生理食塩水を単回皮下投与(パネル1)又は臀部筋肉内投与(パネル4)(パネル1、4ともにRPV注射剤投与6例、賦形剤投与2例、生理食塩水投与2例:計10例) ・RPV注射剤400 mg、600 mg又は賦形剤を単回皮下投与(パネル2、3)又は臀部筋肉内投与(パネル5、6)(パネル2、3、5、6のRPV注射剤投与は6例[賦形剤投与2例、計8例]、パネル3のRPV注射剤投与は5例[賦形剤投与2例、計7例]) ・RPV注射剤400 mg又は生理食塩水を上腕三角筋肉内に単回投与(パネル7)(RPV注射剤投与6例、生理食塩水投与3例:計9例)
海外第Ⅰ相 TMC278- TiDP15-C150 ⁶⁾	外国人健康 成人(20例)	—	◎	◎	無作為化二重盲検プラセボ対照試験 パネル1(10例): RPV注射剤600 mg、賦形剤又は生理食塩水を臀部筋肉内投与後、1ヵ月ごとにRPV注射剤300 mg、賦形剤又は生理食塩水を3回にわたり投与(RPV注射剤投与6例、賦形剤投与2例、生理食塩水投与2例) パネル2(10例): RPV注射剤1200 mg、賦形剤又は生理食塩水を臀部筋肉内投与後、1ヵ月ごとにRPV注射剤600 mg、賦形剤又は生理食塩水を3回にわたり投与(RPV注射剤投与6例、賦形剤投与2例、生理食塩水投与2例)
本剤+CAB注射剤併用の試験					
海外第Ⅰ相 LAI115428 ^{7,8)}	外国人健康 成人(40例)	—	◎	◎	無作為化非盲検試験 導入療法期(21日間) CAB経口剤30 mgを14日間投与(40例) 各療法期 コホート1(10例): CAB注射剤800 mgを筋肉内投与後、CAB注射剤200 mgを1ヵ月ごと3回にわたり皮下投与 コホート2(10例): CAB注射剤800 mgを筋肉内投与後、CAB注射剤200 mgを1ヵ月ごと3回にわたり筋肉内投与。CAB注射剤投与の3ヵ月目及び4ヵ月目にRPV注射剤1200 mg及び900 mgを併用筋肉内投与 コホート3(10例): CAB注射剤800 mgを筋肉内投与後、CAB注射剤400 mgを1ヵ月ごと3回にわたり筋肉内投与。CAB注射剤投与の3ヵ月目及び4ヵ月目にRPV注射剤1200 mg及び600 mgを併用筋肉内投与 コホート4(10例): CAB注射剤800 mgを筋肉内投与後、3ヵ月後にCAB注射剤800 mgを筋肉内投与

海外第Ⅱb相 200056 (LATTE-2) ^{9～12)}	ART未治療の 外国成人 HIV-1 感染症 患者(286例)	◎	◎	—	非盲検、無作為化、並行群間比較、3パート、用量設定試験 導入療法期(20週間)(309例): CAB経口剤30mg+ABC/3TCを1日1回経口投与。最後の4週間は、RPV 経口剤25mgを追加で併用し、1日1回経口投与 維持療法期(96週間) ■RPV+CAB Q4W群(115例): RPV注射剤600mg+CAB注射剤800mgを初回筋肉内投与し、以降は4 週間隔でRPV注射剤600mg+CAB注射剤400mgを筋肉内投与 ■RPV+CAB Q8W群(115例): RPV注射剤900mg+CAB注射剤800mgを初回筋肉内投与し、4週後に CAB注射剤600mgを筋肉内投与し、その4週後にRPV注射剤900mg+ CAB注射剤600mgを筋肉内投与。以降は8週間隔でRPV注射剤900mg +CAB注射剤600mgを筋肉内投与 ■CAB+ABC/3TC群(56例): CAB経口剤30mg+ABC/3TCを1日1回経口投与 延長療法期以降(44例): RPV+CAB Q8W又はQ4Wを継続
国際共同※、第Ⅲ 相 201584 (FLAIR) ^{13～15)}	ART未治療の 成人HIV-1 感染症患者 (629例、日本 人患者20例 含む)	◎	◎	—	非盲検、無作為化、実薬対照、並行群間比較、非劣性検証試験 導入療法期(20週間) 629例、日本人患者20例含む DTG/ABC/3TC配合剤を1日1回経口投与 維持療法期(導入療法期終了から100週間) ■RPV+CAB群(283例): RPV経口剤25mg+CAB経口剤30mgを1日1回4～5週間経口投与後、 RPV注射剤900mg+CAB注射剤600mgを初回筋肉内投与。以降は RPV注射剤600mg+CAB注射剤400mg 4週間隔(Q4W)で筋肉内投与 ■CAR群(283例): DTG/ABC/3TC配合剤を継続投与 延長療法期(維持療法期終了後～) ■RPV+CAB群(243例): RPV+CAB Q4W投与を継続投与 ■延長療法期にRPV+CAB Q4Wに切り替えた群(232例): 維持療法期にCAR群で、RPV+CAB Q4W投与に切り替え
海外第Ⅲ相 201585 (ATLAS) ^{16～18)}	ART既治療 の外国成人 HIV-1 感染症 患者(616例)	◎	◎	—	非盲検、無作為化、実薬対照、並行群間比較、非劣性検証試験 維持療法期(52週間) ■RPV+CAB群(308例): RPV経口剤25mg+CAB経口剤30mgを1日1回4～5週間経口投与。その 後RPV注射剤900mg+CAB注射剤600mgを初回筋肉内投与し、以降 はQ4W(±7日間)でRPV注射剤600mg+CAB注射剤400mgを筋肉内 投与 ■CAR群(308例): 2種類のNRTI+INSTI、PI又はNNRTIを経口投与 維持療法期終了後、RPV+CAB 8週間隔(Q8W)投与をRPV+CAB Q4W投与と比較するATLAS-2M試験への移行、あるいは、ATLAS試験 の延長療法期内での投与継続を選択可能 延長療法期(維持療法期終了から44週間) ■RPV+CAB群(308例): 維持療法期にRPV+CAB群で、引き続きRPV+CAB Q4W投与 ■延長療法期にRPV+CAB Q4W投与に切り替えた群(173例): 維持療法期にCAR群で、RPV+CAB Q4W投与に切り替え

海外第Ⅲb相 207966(ATLAS-2M) ^{19～22)}	ART既治療外国成人HIV-1 感染症患者 (1045例)	◎	◎	◎	非盲検、無作為化、実薬対照、並行群間比較、非劣性検証試験 ATLAS試験の維持療法期以降を完了した患者を含む、安定したART療法を受けている下記2グループの患者を対象とし、RPV+CAB Q8W群又はRPV+CAB Q4W群に1:1の割合で無作為に割り付けた。 Group 1: ATLAS試験のCAR群の患者を含め、ART標準療法を受けていた患者(RPV経口剤25 mg+CAB経口剤30 mg 1日1回の28日間(±3日)経口投与を開始し、Q8W又はQ4Wに割り付け) Group 2: ATLAS試験からATLAS-2M試験に移行し、現在RPV+CAB Q4Wの筋肉内投与を受けている患者 維持療法期(100週間) ■RPV+CAB Q8W群(522例): Group 1はRPV注射剤900 mg+CAB注射剤600 mgを初回筋肉内投与し、4週後にRPV注射剤900 mg+CAB注射剤600 mgを筋肉内投与。以降は8週間隔でRPV注射剤900 mg+CAB注射剤600 mgを筋肉内投与。(Group1は注射剤として96週間投与。)Group 2は初回より8週間隔でRPV注射剤900 mg+CAB注射剤600 mgを筋肉内投与 ■RPV+CAB Q4W群(523例): Group 1はRPV注射剤900 mg+CAB注射剤600 mgを初回筋肉内投与し、以降はRPV注射剤600 mgとCAB注射剤400 mgを4週間隔で筋肉内に投与。(Group1は注射剤として96週間投与。)Group 2は初回より4週間隔でRPV注射剤600 mg+CAB注射剤400 mgを筋肉内投与 維持療法期を完了した患者は、割り付けられたRPV+CAB投与(Q4W又はQ8W)を引き続き受ける延長療法期への移行が選択可能であった。
--	-------------------------------------	---	---	---	--

評価資料:◎、参考資料:○、検討せず:—

※実施国又は実施地域:アメリカ、スペイン、ロシア、ドイツ、フランス、南アフリカ、イギリス、カナダ、イタリア、オランダ、日本

注)RPV経口剤の国内で承認されている剤形は、錠剤である。また、本剤の承認された用法及び用量は「〈1ヵ月間隔投与〉カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビルンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は600 mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。〈2ヵ月間隔投与〉カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビルンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に900 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は900 mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」である。

(2)臨床薬理試験

1) 単回投与/反復投与試験(海外第I相臨床試験[TMC278-TiDP15-C158試験])^{3,4)}

健康成人19例を対象にRPV注射剤300 mg(パネル1、n=6)又は600 mg(パネル2、n=5)を非盲検で臀部筋肉内単回投与したとき、並びに、二重盲検下でday 1に1200 mg(投与1回目)、day 29に600 mg(投与2回目)、day 57に600 mg(投与3回目)を臀部筋肉内反復投与(パネル3、RPV注射剤投与n=6、賦形剤投与n=2)したときの、安全性、忍容性、血漿中薬物動態を評価した。(注;パネル=集団)

RPV注射剤の300 mg及び600 mgの臀部筋肉内単回投与の忍容性は良好であった。その後のRPV注射剤4週に1回投与(1200/600/600 mg)でも忍容性は良好であった。少数の有害事象がみられ、最も多かったのは注射部位反応(パネル1:16.7%(1/6例)、パネル2:40%(2/5例)、パネル3:33.3%(2/6例))であった。

薬物動態については「Ⅶ.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

2) 反復投与試験(海外第I相臨床試験[LAI115428試験])^{7,8)}

健康成人40例を対象に無作為化非盲検試験を実施しRPV注射剤及びCAB注射剤を筋肉内投与(CAB注射剤のみ皮下投与したコホートもあり)したときの安全性、忍容性、薬物動態を評価した。患者を無作為にCAB注射剤筋肉内投与及び皮下投与(コホート1)、CAB注射剤単独筋肉内投与及びRPV注射剤併用筋肉内投与(コホート2及び3)、CAB注射剤単独筋肉内投与のみ(コホート4)の各群に10例ずつに割り付けた。コホート2及び3では患者はCAB注射剤の4週に1回投与を2回(1ヵ月目及び2ヵ月目)、その後RPV注射剤と併用して2回(3ヵ月目及び4ヵ月目)投与された。コホート2の3ヵ月目の投与量はRPV注射剤1200 mg(600 mgずつ2回に分けて投与し、1回目はCAB注射剤と同時に、2回目はその1時間後に投与)及びCAB注射剤200 mg、4ヵ月目の投与量はRPV注射剤900 mg及びCAB注射剤200 mg、コホート3の3ヵ月目の投与量はRPV注射剤1200 mg(600 mgずつ2回に分けて投与し、1回目はCAB注射剤と同時に、2回目はその1時間後に投与)及びCAB注射剤400 mg、4ヵ月目の投与量はRPV注射剤600 mg及びCAB注射剤400 mgとした。RPV注射剤とCAB注射剤の併用投与の忍容性は概ね良好であり、最も頻度の高い有害事象はGrade 1の注射部位反応であった。試験中止は3例(自己中止2例、皮疹1例)であり、Grade 3又はGrade 4の有害事象は認められなかった。薬剤に関連する重篤な有害事象も認められなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「〈1ヵ月間隔投与〉カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は600 mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。〈2ヵ月間隔投与〉カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に900 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は900 mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」である。

CAB注射剤の承認された用法は筋肉内投与であり、皮下投与は承認されていない。

(3) 用量反応探索試験

抗HIV薬による治療経験のない成人HIV-1感染症患者を対象とした非盲検並行群間比較試験(第Ⅱb相臨床試験[200056(LATTE-2)試験])^{9~12)}

試験デザイン	無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較、非盲検、用量設定試験
対象	抗HIV薬による治療経験のないHIV-1感染症患者286例
目的	CAB+ABC/3TCの経口投与を対照に、4週間隔投与、8週間隔投与のRPV注射剤+CAB注射剤の筋肉内投与の有効性、安全性及び忍容性を検討する。
投与方法	導入療法期(20週間) CAB経口剤30 mgとNRTI 2剤(ABC/3TC 600/300 mg)を1日1回20週間併用投与した。維持療法期開始4週前に、RPV経口剤25 mg 1日1回経口投与を追加した。 維持療法期(96週間) 導入療法期で血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満であった患者を、下記の投与群に2:2:1の割合で無作為に割り付けた。 ■Q8W群:RPV注射剤900 mg+CAB注射剤800 mgを初回筋肉内投与し、4週後にCAB注射剤600 mgを筋肉内投与し、その4週後にRPV注射剤900 mg+CAB注射剤600 mgを筋肉内投与。以降は8週間隔でRPV注射剤900 mg+CAB注射剤600 mgを96週間筋肉内投与 ■Q4W群:RPV注射剤600 mg+CAB注射剤800 mgを初回筋肉内投与し、以降は4週間隔でRPV注射剤600 mg+CAB注射剤400 mgを96週間筋肉内投与 ■CAB+ABC/3TC群:CAB経口剤30 mg+ABC/3TC 600 mg/300 mgを96週間1日1回投与 延長療法期(維持療法期終了後～) 維持療法期投与96週後までQ8W群又はQ4W群で治療効果が十分な患者には256週後まで継続した。維持療法期にCAB+ABC/3TC群に割り付けられた患者に対しては、延長療法期(維持療法期開始から100週後)に注射剤投与レジメン(Q8W又はQ4W)に治療を切り替え、256週後まで継続した。 LATTE-2試験
主な登録基準	- 成人(18歳以上)HIV-1感染症患者 - CD4陽性リンパ球数が200 cells/μL以上である患者 - スクリーニング時の血漿中HIV-1 RNA量が1,000 copies/mL以上である患者 - 抗レトロウイルス薬の投与歴がない(HIV-1感染症の診断後の過去の治療における抗レトロウイルス薬の投与期間が10日以下であることと定義)患者
主な除外基準	- 妊娠又は授乳中の女性、治験期間中に妊娠又は授乳の予定がある女性 - 薬剤耐性関連変異を有している患者 - 中等度又は重度の肝機能障害患者。HBVウイルス感染による慢性肝炎を含め投与前6ヵ月間での臨床症状のある肝炎の既往を有する患者。肝炎ウイルス感染の有無に関わらず、肝硬変の既往がある患者 - 抗凝固剤を慢性的に使用している又は使用する可能性のある患者 - クレアチニンクリアランスが50 mL/分未満(Cockcroft-Gault式による)の患者 - HLA-B*5701アレル陽性かつNRTIをABC以外の併用療法に変更できない患者 - 臨床的に意義のある臨床検査値異常のある患者
主要評価項目	ITT-ME集団において、Snapshotアルゴリズムによる維持療法期投与32週時の血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満であった患者の割合

主な副次評価項目	・全来院期間で血漿中HIV-1 RNA量が 50 copies/mL未満であった患者の割合 ・全来院毎の血漿中HIV-1 RNA量、CD4陽性リンパ球数の絶対値及びベースライン時からの変化量 ・プロトコルで規定されたウイルス学的治療失敗(PDVF)が認められた患者におけるRPV、CAB及び試験で使用する他の抗HIV薬に対するウイルス耐性出現の評価 PDVFの定義: ・ウイルス学的ノンレスポンス:投与4週までに血漿中HIV-1 RNA量の低下が$1.0 \log_{10}$ copies/mL未満、又は投与16週後に血漿中HIV-1 RNA量≥ 200 copies/mLが2回連続して検出された場合 ・ウイルス学的リバウンド:HIV-1 RNA量< 200 copies/mLに至った後、≥ 200 copies/mLが2回連続して確認された場合、又はHIV-1 RNA量が最低値(≥ 200 copies/mL)から、$> 0.5 \log_{10}$ copies/mLの増加が2回連続して検出された場合 ・有害事象及び臨床検査値異常の発現頻度及び重症度 ・48週時及び96週時におけるRPV及びCABの薬物動態解析																																																															
解析計画	主要有効性解析にはベイズ確率モデルを用い、奏効率の事後確率が90%以上である場合に統計学的に肯定的な結果が得られるものとした。非劣性マージンを-10%とし、CAB+ABC/3TCの経口投与に対するRPV注射剤+CAB注射剤筋肉内投与の非劣性を検討した。 主要有効性解析は、維持療法期中に治験薬を1回以上投与されたすべての患者から構成されたITT-ME集団を対象に、FDA Snapshotアルゴリズムに基づいて維持療法期32週の血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満であった患者の割合を算出した。																																																															
結果	288例の患者が導入療法期を完了し、ITT-ME集団として解析した。286例の患者が維持療法期へ移行し、Q8W群115例、Q4W群115例、CAB+ABC/3TC群56例に割り付けられた。 導入療法期の20週間で血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満となった患者の割合は91%(282例)で、最初の8週間の治療で血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満を達成した患者の割合は90%(279例)であった。PDVFが1例に認められた。 患者背景[LATTE-2試験、ベースライン時、ITT-ME集団] <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">患者背景</th><th>Q8W (115例)</th><th>Q4W (115例)</th><th>CAB+ABC/3TC (56例)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">年齢</td><td>中央値</td><td>35.0歳</td><td>36.0歳</td><td>35.0歳</td></tr> <tr> <td>範囲</td><td>20-64歳</td><td>19-62歳</td><td>19-57歳</td></tr> <tr> <td colspan="2">性別:男性の数(%)</td><td>107(93)</td><td>109(95)</td><td>46(82)</td></tr> <tr> <td colspan="2">人種:白人の数(%)</td><td>93(81)</td><td>94(82)</td><td>39(70)</td></tr> <tr> <td rowspan="3">CD4陽性リンパ球数</td><td>< 200 cells/μLの患者数(%)</td><td>3(3)</td><td>2(2)</td><td>0</td></tr> <tr> <td>200 to 350 cells/μLの患者数(%)</td><td>30(26)</td><td>23(20)</td><td>8(14)</td></tr> <tr> <td>≥ 350 cells/μLの患者数(%)</td><td>82(71)</td><td>90(78)</td><td>48(86)</td></tr> <tr> <td colspan="2">B型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数(%)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr> <td colspan="2">C型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数(%)</td><td>3(3)</td><td>5(4)</td><td>2(4)</td></tr> <tr> <td rowspan="3">CDCカテゴリー</td><td>A:無症候性、リンパ節腫脹又は急性HIVの患者数(%)</td><td>109(95)</td><td>105(91)</td><td>51(91)</td></tr> <tr> <td>B:症候性、非AIDSの患者数(%)</td><td>5(4)</td><td>8(7)</td><td>5(9)</td></tr> <tr> <td>C:AIDSの患者数(%)</td><td>1(<1)</td><td>2(2)</td><td>0</td></tr> </tbody> </table> 有効性: ・32週時に血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満であった患者の割合[LATTE-2試験、32週時(維持療法期)、ITT-ME集団][主要評価項目] 維持療法期投与32週時に血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満であった患者の割合はQ8W群109/115例(95%)、Q4W群108/115例(94%)、CAB+ABC/3TC群51/56例(91%)であった。Q8W群及びQ4W群は、CAB+ABC/3TC群に対する非劣性を検討するための事前に規定された有効性の基準を満たしていた(事後確率$> 90\%$;ベイズ解析)。投与32週後におけるCAB+ABC/3TC群との差は、Q8W群で3.7%(95%信頼区間:-4.8%~12.2%)、Q4W群で2.8%(95%信頼区間:-5.8%~11.5%)であった。				患者背景		Q8W (115例)	Q4W (115例)	CAB+ABC/3TC (56例)	年齢	中央値	35.0歳	36.0歳	35.0歳	範囲	20-64歳	19-62歳	19-57歳	性別:男性の数(%)		107(93)	109(95)	46(82)	人種:白人の数(%)		93(81)	94(82)	39(70)	CD4陽性リンパ球数	< 200 cells/ μ Lの患者数(%)	3(3)	2(2)	0	200 to 350 cells/ μ Lの患者数(%)	30(26)	23(20)	8(14)	≥ 350 cells/ μ Lの患者数(%)	82(71)	90(78)	48(86)	B型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数(%)		0	0	0	C型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数(%)		3(3)	5(4)	2(4)	CDCカテゴリー	A:無症候性、リンパ節腫脹又は急性HIVの患者数(%)	109(95)	105(91)	51(91)	B:症候性、非AIDSの患者数(%)	5(4)	8(7)	5(9)	C:AIDSの患者数(%)	1(<1)	2(2)	0
患者背景		Q8W (115例)	Q4W (115例)	CAB+ABC/3TC (56例)																																																												
年齢	中央値	35.0歳	36.0歳	35.0歳																																																												
	範囲	20-64歳	19-62歳	19-57歳																																																												
性別:男性の数(%)		107(93)	109(95)	46(82)																																																												
人種:白人の数(%)		93(81)	94(82)	39(70)																																																												
CD4陽性リンパ球数	< 200 cells/ μ Lの患者数(%)	3(3)	2(2)	0																																																												
	200 to 350 cells/ μ Lの患者数(%)	30(26)	23(20)	8(14)																																																												
	≥ 350 cells/ μ Lの患者数(%)	82(71)	90(78)	48(86)																																																												
B型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数(%)		0	0	0																																																												
C型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数(%)		3(3)	5(4)	2(4)																																																												
CDCカテゴリー	A:無症候性、リンパ節腫脹又は急性HIVの患者数(%)	109(95)	105(91)	51(91)																																																												
	B:症候性、非AIDSの患者数(%)	5(4)	8(7)	5(9)																																																												
	C:AIDSの患者数(%)	1(<1)	2(2)	0																																																												

結果
(つづき)

・血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満であった患者の割合[LATTE-2試験、48週時、96週時(維持療法期)、256週時(延長療法期)、ITT-ME集団][副次評価項目]

維持療法期投与48週時に血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満であった患者の割合はQ8W群106/115例(92%)、Q4W群105/115例(91%)、CAB+ABC/3TC群50/56例(89%)であった。

維持療法期投与96週時に血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満であった患者の割合はQ8W群108/115例(94%)、Q4W群100/115例(87%)、CAB+ABC/3TC群47/56例(84%)であった。

延長療法期256週時に血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満であった患者の割合はQ8W群101/115例(88%)、Q4W群85/115例(74%)であった。

血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満であった患者の割合
[LATTE-2試験、32週時、48週時、96週時(維持療法期)、256週時(延長療法期)、ITT-ME集団](Snapshot解析)

	アウトカム	Q8W (115例)	Q4W (115例)	CAB+ ABC/3TC (56例)
32週時	HIV-1 RNA量が50 copies/ mL未満の患者数(%)	109(95)	108(94)	51 (91)
	差(95%信頼区間) ^{注)}	3.7% (-4.8, 12.2)	2.8% (-5.8, 11.5)	NA
48週時	HIV-1 RNA量が50 copies/ mL未満の患者数(%)	106 (92)	105 (91)	50(89)
	差(95%信頼区間) ^{注)}	2.9% (-6.6, 12.4)	2.0% (-7.6, 11.6)	NA
96週時	HIV-1 RNA量が50 copies/ mL未満の患者数(%)	108 (94)	100 (87)	47 (84)
	差(95%信頼区間) ^{注)}	10% (-0.6, 20.5)	3.0% (-8.4, 14.4)	NA
256週時	HIV-1 RNA量が50 copies/ mL未満の患者数(%)	101 (88)	85 (74)	—

注) CAB+ABC/3TCとの差

・ベースラインからの血漿中CD4陽性リンパ球数の変化量[LATTE-2試験、48週時、96週時(維持療法期)、256週時(延長療法期)、ITT-ME集団][副次評価項目]

		Q8W (115例)	Q4W (115例)	CAB+ ABC/3TC (56例)
48週時	例数	112	104	50
	平均値(標準偏差) (/μL)	285.8 (232.20)	266.3 (230.54)	388.7 (239.96)
	中央値(四分位範囲) (/μL)	248.0 (151.5, 346.5)	258.0 (132.5, 355.0)	307.0 (199.0, 566.0)
96週時	例数	109	100	47
	平均値(標準偏差) (/μL)	257.5 (192.25)	270.6 (210.99)	369.9 (226.60)
	中央値(四分位範囲) (/μL)	239.0 (111.0, 359.0)	225.5 (144.5, 393.0)	317.0 (214.0, 505.0)
256週時	例数	102	85	—
	平均値(標準偏差) (/μL)	326.3 (218.24)	396.3 (294.27)	—
	中央値(四分位範囲) (/μL)	311.0 (168.0, 430.0)	364.0 (206.0, 523.0)	—

結果
(つづき)

・ウイルス学的治療アウトカム [LATTE-2試験、32週時、48週時、96週時(維持療法期)、256週時(延長療法期)、ITT-ME集団](Snapshot解析)[副次評価項目]

アウトカム		Q8W (115例)	Q4W (115例)	CAB+ABC/3TC (56例)	注射剤群 (Q4W+Q8W) 併合 (230例)
	週 数	例数(%)			
HIV-1 RNA量が 50 copies/mL 未満の患者数(%)	32	109(95)	108(94)	51(91)	
	48	106(92)	105(91)	50(89)	
	96	108(94)	100(87)	47(84)	208(90)
	256	101(88)	85(74)		186(81)
HIV-1 RNA量が 50 copies/mL以 上の患者数(%)	32	5(4)	1(<1)	2(4)	
	48	8(7)	1(<1)	1(2)	
	96	5(4)	0	1(2)	5(2)
	256	4(3)	0		4(2)
HIV-1 RNA量 が<50 copies/ mL未達成で あった症例(%)	32	3(3)	1(<1)	1(2)	
	48	6(5)	1(<1)	0	
	96	2(2)	0	0	2(<1)
	256				
ウイルス学的 効果が不十分 で中止した症 例(%)	32	1(<1)	0	1(2)	
	48	1(<1)	0	1(2)	
	96	1(<1)	0	1(2)	1(<1)
	256	1(<1)	0		1(<1)
HIV-1 RNA量が <50 copies/mL 未達成であつた が他の理由で中 止した症例(%)	32	1(<1)	0	0	
	48	1(<1)	0	0	
	96	2(2)	0	0	2(<1)
	256	3(3)	0		3(1)
ウイルス学的 データ欠測例 (%)	32	1(<1)	6(5)	3(5)	
	48	1(<1)	9(8)	5(9)	
	96	2(2)	15(13)	8(14)	17(7)
	256	10(9)	30(26)		40(17)
有害事象/死 亡により中止し た症例(%)	32	0	4(3)	1(2)	
	48	0	6(5)	2(4)	
	96	1(<1)	9(8)	2(4)	10(4)
	256	2(2)	18(16)		20(9)
他の理由によ り中止した症例 (%)	32	1(<1)	2(2)	2(4)	
	48	1(<1)	3(3)	3(5)	
	96	1(<1)	5(4)	6(11)	6(3)
	256	8(7)	11(10)		19(8)

・256週時までにプロトコールで規定されたウイルス学的治療失敗(PDVF)が認められた患者におけるRPV、CAB及び試験で使用する他の抗HIV薬に対するウイルス耐性出現の評価 [LATTE-2試験、256週時(延長療法期)、ITT-ME集団](Snapshot解析)[副次評価項目]

導入療法期及び投与256週時(延長療法期)までのPDVFは、Q8W群に2例(投与4及び48週時)、経口CAB群1例(投与8週時)に認められた。Q8W群のうち投与48週時に認められた1例に、NNRTI耐性K103N、E138G及びRPV(3.34 Fold Change (FC))に対する表現型耐性を有するK238Tが認められた。エトラビルンに対するFC値(1.91)はカットオフ値未満であった。維持療法期投与48週時のインテグラーゼ遺伝子型では、治療薬投与後の耐性関連変異Q148Rが認められ、CAB(5.06 FC)に対しても耐性を示した。維持療法期投与48週時、延長療法期の投与160週時までにPDVFが認められた患者はいなかった。

安全性:

<副作用(導入療法期及び維持療法期投与96週時)>

副作用は、Q8W群で110/115例(96%)、Q4W群で113/115例(98%)、CAB+ABC/3TC群で21/56例(38%)に認められた。

注射剤群(Q8W群、Q4W群)では、注射部位反応(ISR)として、注射部位疼痛221/230例(96%)、注射部位結節64/230例(28%)及び注射部位腫脹63/230例(27%)が認められた。ISRのグレードはグレード1が84%、グレード2は15%であり、症状持続の中央値は3日間であった。ISR以外の主な副作用は、悪心20/230例(9%)、頭痛13/230例(6%)、発熱12/230例(5%)、疲労10/230例(4%)であった。

CAB+ABC/3TC群では、主な副作用は悪心5/56例(9%)、頭痛4/56例(7%)、無力症3/56例(5%)、疲労及び下痢それぞれ2/56例(4%)であった。

結果 (つづき)	＜副作用(延長療法期投与256週時)＞ 主なISRとして、Q8W群及びQ4W群でそれぞれ注射部位疼痛が96%(110/115例)及び100%(115/115例)、注射部位結節が35%(40/115例)及び43%(49/115例)、注射部位腫脹が34%(39/115例)及び34%(39/115例)、注射部位そう痒感が30%(35/115例)及び33%(38/115例)、注射部位硬結が26%(30/115例)及び29%(33/115例)、注射部位熱感が26%(30/115例)及び24%(28/115例)に認められた。ISR以外の主な副作用として、Q8W群及びQ4W群でそれぞれ発熱が6%(7/115例)及び9%(10/115例)、背部痛が3%(3/115例)及び3%(4/115例)、疲労が2%(2/115例)及び4%(5/115例)、頭痛が3%(4/115例)及び3%(3/115例)、熱感が3%(3/115例)及び3%(3/115例)、インフルエンザ様疾患が3%(3/115例)及び3%(3/115例)、浮動性めまいが2%(2/115例)及び3%(3/115例)、潮紅、インフルエンザ、四肢痛、発疹がそれぞれ<1%(1/115例)及び3%(3/115例)に認められた。 延長療法期にCAB+ABC/3TC群からRPV+CAB Q8W又はQ4Wに治療を切り替えた患者における副作用は、それぞれ94%(32/34例)及び80%(8/10例)に認められた。ISRとして、RPV+CAB Q8W又はQ4Wに切り替えた群で注射部位疼痛がそれぞれ88%(30/34例)及び80%(8/10例)、注射部位結節が35%(12/34例)及び40%(4/10例)、注射部位腫脹が18%(6/34例)及び20%(2/10例)に認められた。 ISR以外の副作用は、RPV+CAB Q8Wに切り替えた群で腹痛、背部痛、血中クレアチニン増加、結膜充血、咳嗽、不快感、浮動性めまい、紅斑、疲労、熱感、潮紅、インフルエンザが3%(各1例)、RPV+CAB Q4Wに切り替えた群で無力症、循環虚脱が10%(各1例)にそれぞれ認められた。 試験全体を通して重度に分類されたISRは1%未満であった。 ＜死亡を含む重篤な有害事象(導入療法期、維持療法期及び延長療法期)＞ 導入療法期及び維持療法期投与96週時までに於いて、死亡が2例に認められた。導入療法期の1例は交通事故死で治験薬との因果関係は否定された。Q4W群の1例は、CAB投与後48週間、RPV投与後32週間で急性てんかん重積状態を発症し、難治性てんかんによる脳浮腫による死亡とされたが、治験薬との因果関係は否定されなかった。延長療法期139週には、Q4W群の1例に心筋梗塞による死亡が認められ、心筋梗塞の事象と治験薬との因果関係は否定されなかった。 導入療法期及び維持療法期投与96週時までに於いて、重篤な有害事象はQ8W群で13/115例(11%)、Q4W群で13/115例(11%)、CAB経口剤群で9/56例(16%)に認められた。このうち、治験薬と関連が否定できない事象として、Q8W群の1例に片頭痛が認められたが、導入療法期での発現で、維持期にQ8W群へ組み入れられた。維持期及び延長療法期256週までに於いて治験薬と関連が否定できない重篤な有害事象は、Q8Wで2件(妄想、うつ病)、Q4Wで5件(腹痛、胸痛、呼吸困難、潮紅、心筋梗塞)認められた。 臨床検査値異常の有害事象は、グレード1から4のAST、クレアチンキナーゼ、リパーゼ上昇が注射剤群(Q8W群、Q4W群)で20%以上の頻度で認められた。 ＜投与中止に至った有害事象＞ 維持療法期及び延長療法期において、治験薬の中止に至った有害事象はQ8W群(3/115例[3%])よりQ4W群(20/115例[17%])でより多かった。最も多かった治験薬中止に至った有害事象は注射部位疼痛(Q8W群で2例[2%]、Q4W群で1例[<1%])であり、その他の有害事象は1例で報告された。 薬物動態 48週時、96週時(維持療法期): 維持療法期投与48週時におけるRPVのトラフ濃度(C₀)の幾何平均値(95%信頼区間)は、Q8W群で64.48 ng/mL(60.0～69.3)、Q4W群で94.64 ng/mL(86.6～103.4)であり、<i>in vitro</i>でのPA-IC₉₀(蛋白結合調節後90%阻害濃度:12 ng/mL)と比較して、それぞれ5倍及び8倍であった。維持療法期投与96週時におけるRPVの患者別の幾何平均C₀(95%信頼区間)は、Q8W群で76.0 ng/mL(69.3～83.4)、Q4W群で104 ng/mL(94.7～114)であった。 維持療法期投与48週時におけるCABの患者別の幾何平均C₀(95%信頼区間)は、Q8W群で1.46 µg/mL(1.3～1.6)、Q4W群で2.58 µg/mL(2.4～2.8)、CAB+ABC/3TC群4.47 µg/mL(3.9～5.2)であり、<i>in vitro</i>でのPA-IC₉₀(蛋白結合調節後90%阻害濃度:0.166 µg/mL)と比較して、それぞれ9倍、16倍、及び27倍であった。維持療法期投与96週時におけるCABの患者別の幾何平均C₀(95%信頼区間)は、Q8W群で1.89 µg/mL(1.73～2.08)、Q4W群で2.95 µg/mL(2.67～3.26)であった。 48週時にウイルス学的効果不十分であったQ8W群の患者9例のうち7例では、48週時(又は48週時より前の最後に利用可能であったC₀)のRPV C₀は全RPVサンプル中で最も低い4分位範囲に含まれていた。維持療法期の48週目までにPDVFを認めたQ8W群の2例のうち1例は、試験薬投与中の耐性は認めなかったが、注射後4週時点のRPV濃度が定量限界未満であった;他の患者ではRPV及びCABの血中濃度とウイルス活性化に明らかな関連性は認めなかった。
---------------------	---

注)本剤の承認された用法及び用量は「1ヵ月間隔投与」カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビルンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は600 mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。〈2ヵ月間隔投与〉カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビルンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に900 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は900 mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

＜国際共同(日本を含む)第Ⅲ相臨床試験＞

1. 抗HIV薬による治療経験のない成人HIV-1感染症患者を対象とした非劣性試験[201584(FLAIR)試験]^{13～15)}

試験デザイン	無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較、非盲検、非劣性検証試験
対象	抗HIV薬による治療経験のない成人HIV-1感染症患者 629例(日本人患者20例を含む)
目的	経口ARTによるウイルス学的抑制が得られた後、経口ARTの継続群に対するRPV注射剤+CAB注射剤の4週間隔筋肉内投与へ切り替えた群の非劣性を検証し、安全性、忍容性を検討する。
投与方法	導入療法期(20週間) ドルテグラビル/アバカビル/ラミブジン(DTG/ABC/3TC)配合剤[HLA-B*5701陽性患者では、ドルテグラビルとアバカビル以外の核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)2剤]を1日1回、20週間経口投与した。

投与方法 (つづき)	維持療法期(100週間) 導入療法期16週時(もしくは「維持療法期開始4週前」)にHIV-1 RNA量が50 copies/mL未満であった患者で、維持療法期のDay 1にHIV-1 RNA量が50 copies/mL未満であった患者566例(日本人患者20例を含む)のうち、283例をRPVとCABの併用投与群(RPV+CAB群)に、283例をDTG/ABC/3TC配合剤を継続する群(CAR群)に1:1で無作為に割り付けた。 ■RPV+CAB群:RPV注射剤+CAB注射剤の投与前に患者の安全及び忍容性を確認するため、RPV経口剤25 mgとCAB経口剤30 mgを1日1回、少なくとも4週間併用経口投与した後、RPV注射剤900 mg+CAB注射剤600 mgを初回臀部筋肉内投与。以降はRPV注射剤600 mgとCAB注射剤400 mgを4週間隔(Q4W)で96週間臀部筋肉内に併用投与した。 ■CAR群:DTG/ABC/3TC配合剤を継続投与した。 延長療法期(維持療法期終了後～) 維持療法期にRPV+CAB群の患者で、100週の投与を完了した患者は、引き続きRPV+CAB Q4W投与を継続する延長療法期へ移行が可能であった(RPV+CAB群)。なお、少なくとも1回はRPV+CAB投与を受け、維持療法を中止した患者は、52週間の長期追跡調査を受けた。 維持療法期にCAR群で、100週の投与を完了した患者は、RPV+CAB Q4W投与を受ける延長療法期へ移行するか、FLAIR試験を終了するか選択できた。 ■RPV+CAB群(243例):維持療法期にRPV+CAB群で、延長療法期もRPV+CAB Q4W投与を継続した。 ■延長療法期にRPV+CAB Q4W投与に切り替えた群(232例):維持療法期にCAR群で、延長療法期にRPV+CAB Q4W投与に切り替えた。Q4W投与に切り替える前にRPV経口剤25 mgとCAB経口剤30 mgを1日1回、少なくとも4週間併用経口投与するか(oral lead in;OLI群)/しないか(direct to injection;DTI群)を治験責任医師と相談の上、患者が選択した。Q4W投与は、RPV注射剤900 mg+CAB注射剤600 mgを初回臀部筋肉内投与し、以降はRPV注射剤600 mg+CAB注射剤400 mgを4週間隔(Q4W)で臀部筋肉内に併用投与した。 FLAIR試験 主な登録基準 18歳以上の抗HIV薬の治療経験がない HIV-1感染症患者 - CD4陽性リンパ球数は問わない - HIV-1 RNA量が$\geq 1,000$ copies/mL - HBs抗原陰性 - NNRTI薬剤耐性関連変異 (K103Nを除く)を有していない
主な登録基準	- 成人(18歳以上)HIV-1感染症患者 - スクリーニング時の血漿中HIV-1 RNA量が1,000 copies/mL以上である患者 - 抗レトロウイルス薬の投与歴がない(HIV-1感染症の診断後の過去の治療における抗レトロウイルス薬の投与期間が10日以下であることと定義)患者
主な除外基準	- 治療期間中に妊娠又は授乳の予定がある女性 - 中等度又は重度の肝障害を有する患者 - 重大な自殺傾向のリスクがあると治験責任医師が判断した患者 - スクリーニング時のHBV HBs抗原、抗HBc抗体、抗HBs抗体、及びHBV DNAの検査結果に基づくHBV感染症の証拠のある患者 - HBs抗原陽性の患者 - 抗HBs抗体陰性で抗HBc抗体陽性(HBs抗原陰性)及びHBV DNA陽性の患者(抗HBc抗体陽性(HBs抗原陰性)かつ抗HBs抗体陽性の患者は除外しない) - 維持療法期の48週目以前にHCV治療の必要性が予想される患者 - 既知の主要なINSTI又はNNRTI耐性関連変異(K103Nを除く)の存在に基づき一次耐性のエビデンスが認められたHIV-1感染症患者 - クレアチニンクリアランスが50 mL/分/1.73 m²未満(CKD-EPI式による)の患者
主要評価項目	ITT-E集団において、Snapshotアルゴリズムによる維持療法期48週時の血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上(ウイルス学的治療失敗)の患者の割合
主な副次評価項目	48週時及び96週時の血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満であった患者の割合(Snapshotアルゴリズム) - ベースラインからのHIV-1 RNA量の変化量 - ウイルス学的治療アウトカム 48週時点でウイルス学的治療失敗(CVF: 血漿中HIV-1 RNA量<200 copies/mLに抑制された後、血漿中HIV-1 RNA量≥ 200 copies/mLが2回連続して検出された場合と定義)が認められた患者の割合 48週時、96週時及び124週時を含む経時的なCD4陽性細胞数の絶対値及びベースラインからの変化量 - また、関連するグローバルヘルスアウトカム(GHO)の副次評価項目は以下のとおりであった。 24週時、44週時及び96週時点のHIV治療満足度質問票(状況版)(HIVTSQs)の総「治療満足度」スコア及び各項目スコアにおけるベースラインからの変化量

副次評価項目 (つづき)	・48週時点(又は中止時)の治療満足度の経時的変化[HIV治療満足度質問票(変化版)(HIVTSQc)を使用] ・Chronic Treatment Acceptance(ACCEPT)質問票の「General acceptance(全般的受容性)」項目を用いた、8週、24週、48週及び96週時点での治療受容性のベースラインからの変化量 ・安全性																																																																																																													
探索的評価項目	・サブグループ解析 48週時及び96週時の血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上の患者(年齢、出生時の性別、BMI等) ・48週時の治療薬に関する選好性の調査																																																																																																													
解析計画	主要有効性解析は、非劣性マージンを6%未満とし、CAR群に対するRPV+CAB群の非劣性を検証した。主要解析は、すべての患者が48週時の来院を完了するか、治験を早期に中止した後に実施した。導入療法期のベースライン(Week-20)は、患者がCAR(DTG/ABC/3TC配合剤)投与を受ける以前に実施した評価を指す。 ベースラインは無作為割り付け時又はそれより前、又はDay 1に実施された評価を指す。主要解析は、無作為化層別因子(出生時の性別[男性vs.女性]、導入療法期ベースライン[Week-20]のHIV-1 RNA量[100,000 copies/mL未満vs.100,000 copies/mL以上])の組み合わせによって形成される層に従って層別化した。 全層に共通する反応率の差のCMH推定値は、2群間の反応率の差の層別推定値を加重平均することにより算出した。 主要比較の解析はPP集団でも実施し、結果をITT-E集団の結果と比較して整合性を調べた。差の95%信頼区間は、2つの逆片側検定を用いた無条件な正確法により別途算出した。																																																																																																													
結果	患者背景[FLAIR試験、導入療法期ベースライン、維持療法期開始20週前(Week-20)、維持療法期Day 1、ITT-E集団] <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">患 者 背 景</th><th>RPV+CAB群 (283例)</th><th>CAR群 (283例)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">年齢</td><td>中央値</td><td>34.0歳</td><td>34.0歳</td></tr> <tr> <td>範囲</td><td>19-68歳</td><td>18-68歳</td></tr> <tr> <td><35歳(%)</td><td>143(51)</td><td>145(51)</td></tr> <tr> <td>35-49歳(%)</td><td>107(38)</td><td>109(39)</td></tr> <tr> <td>≥50歳(%)</td><td>33(12)</td><td>29(10)</td></tr> <tr> <td>性別</td><td>男性の数(%)</td><td>220(78)</td><td>219(77)</td></tr> <tr> <td colspan="2">人種:白人の数(%)</td><td>216(76)</td><td>201(71)</td></tr> <tr> <td colspan="2">人種:日本人の数(%)</td><td>8(3)</td><td>12(4)</td></tr> <tr> <td rowspan="2">BMI (kg/m²)*</td><td>中央値</td><td>24.100</td><td>24.000</td></tr> <tr> <td>範囲</td><td>17.30-44.90</td><td>12.60-47.40</td></tr> <tr> <td rowspan="6">血漿中HIV-1 RNA量*</td><td><1,000 copies/mL の患者数(%)</td><td>9(3)</td><td>5(2)</td></tr> <tr> <td>1000 to <10,000 copies/mL の患者数(%)</td><td>64(23)</td><td>71(25)</td></tr> <tr> <td>10,000 to <50,000 copies/mL の患者数(%)</td><td>95(34)</td><td>113(40)</td></tr> <tr> <td>50,000 to <100,000 copies/mL の患者数(%)</td><td>59(21)</td><td>38(13)</td></tr> <tr> <td>100,000 to <200,000 copies/mL の患者数(%)</td><td>30(11)</td><td>33(12)</td></tr> <tr> <td>≥200,000 copies/mL の患者数(%)</td><td>26(9)</td><td>23(8)</td></tr> <tr> <td rowspan="4">CD4陽性リンパ 球数*</td><td><200 cells/μLの患者数(%)</td><td>16(6)</td><td>23(8)</td></tr> <tr> <td>200 to <350 cells/μL の患者数(%)</td><td>71(25)</td><td>64(23)</td></tr> <tr> <td>350 to <500 cells/μL の患者数(%)</td><td>88(31)</td><td>88(31)</td></tr> <tr> <td>≥500 cells/μLの患者数(%)</td><td>108(38)</td><td>108(38)</td></tr> <tr> <td colspan="2">B型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数(%)</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr> <td colspan="2">C型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数(%)</td><td>18(6)</td><td>9(3)</td></tr> <tr> <td colspan="2">B型及びC型肝炎ウイルスに陽性の患者数(%)</td><td>1(<1)</td><td>0</td></tr> <tr> <td colspan="2">B型及びC型肝炎ウイルスに陰性の患者数(%)</td><td>264(93)</td><td>274(97)</td></tr> <tr> <td rowspan="3">HIVサブタイプ*</td><td>Aの患者数(%)</td><td>46(16)</td><td>36(13)</td></tr> <tr> <td>Bの患者数(%)</td><td>174(61)</td><td>174(61)</td></tr> <tr> <td>Cの患者数(%)</td><td>18(6)</td><td>20(7)</td></tr> <tr> <td rowspan="3">CDC カテゴリー*,注)</td><td>HIV infection stage 1の 患者数(%)</td><td>200(71)</td><td>196(69)</td></tr> <tr> <td>HIV infection stage 2の 患者数(%)</td><td>78(28)</td><td>82(29)</td></tr> <tr> <td>HIV infection stage 3の 患者数(%)</td><td>5(2)</td><td>5(2)</td></tr> </tbody> </table> *Week-20(CDCカテゴリーのみDay 1) 注)HIV infection stage 1:HIV感染検査陽性でAIDSと定義される状態ではなくCD4+Tリンパ球数≥500 cells/μL又はCD4+Tリンパ球数が全リンパ球数の≥26%の場合、HIV infection stage 2:HIV感染検査陽性でAIDSと定義される状態ではなくCD4+Tリンパ球数200~499 cells/μL又はCD4+Tリンパ球数が全リンパ球数の14%~25%の場合、HIV infection stage 3:HIV感染検査陽性でCD4+Tリンパ球数が<200 cells/μL又はCD4+Tリンパ球数が全リンパ球数の<14%又はAIDSと定義される状態の場合			患 者 背 景		RPV+CAB群 (283例)	CAR群 (283例)	年齢	中央値	34.0歳	34.0歳	範囲	19-68歳	18-68歳	<35歳(%)	143(51)	145(51)	35-49歳(%)	107(38)	109(39)	≥50歳(%)	33(12)	29(10)	性別	男性の数(%)	220(78)	219(77)	人種:白人の数(%)		216(76)	201(71)	人種:日本人の数(%)		8(3)	12(4)	BMI (kg/m ²)*	中央値	24.100	24.000	範囲	17.30-44.90	12.60-47.40	血漿中HIV-1 RNA量*	<1,000 copies/mL の患者数(%)	9(3)	5(2)	1000 to <10,000 copies/mL の患者数(%)	64(23)	71(25)	10,000 to <50,000 copies/mL の患者数(%)	95(34)	113(40)	50,000 to <100,000 copies/mL の患者数(%)	59(21)	38(13)	100,000 to <200,000 copies/mL の患者数(%)	30(11)	33(12)	≥200,000 copies/mL の患者数(%)	26(9)	23(8)	CD4陽性リンパ 球数*	<200 cells/μLの患者数(%)	16(6)	23(8)	200 to <350 cells/μL の患者数(%)	71(25)	64(23)	350 to <500 cells/μL の患者数(%)	88(31)	88(31)	≥500 cells/μLの患者数(%)	108(38)	108(38)	B型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数(%)		0	0	C型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数(%)		18(6)	9(3)	B型及びC型肝炎ウイルスに陽性の患者数(%)		1(<1)	0	B型及びC型肝炎ウイルスに陰性の患者数(%)		264(93)	274(97)	HIVサブタイプ*	Aの患者数(%)	46(16)	36(13)	Bの患者数(%)	174(61)	174(61)	Cの患者数(%)	18(6)	20(7)	CDC カテゴリー*,注)	HIV infection stage 1の 患者数(%)	200(71)	196(69)	HIV infection stage 2の 患者数(%)	78(28)	82(29)	HIV infection stage 3の 患者数(%)	5(2)	5(2)
患 者 背 景		RPV+CAB群 (283例)	CAR群 (283例)																																																																																																											
年齢	中央値	34.0歳	34.0歳																																																																																																											
	範囲	19-68歳	18-68歳																																																																																																											
	<35歳(%)	143(51)	145(51)																																																																																																											
	35-49歳(%)	107(38)	109(39)																																																																																																											
	≥50歳(%)	33(12)	29(10)																																																																																																											
性別	男性の数(%)	220(78)	219(77)																																																																																																											
人種:白人の数(%)		216(76)	201(71)																																																																																																											
人種:日本人の数(%)		8(3)	12(4)																																																																																																											
BMI (kg/m ²)*	中央値	24.100	24.000																																																																																																											
	範囲	17.30-44.90	12.60-47.40																																																																																																											
血漿中HIV-1 RNA量*	<1,000 copies/mL の患者数(%)	9(3)	5(2)																																																																																																											
	1000 to <10,000 copies/mL の患者数(%)	64(23)	71(25)																																																																																																											
	10,000 to <50,000 copies/mL の患者数(%)	95(34)	113(40)																																																																																																											
	50,000 to <100,000 copies/mL の患者数(%)	59(21)	38(13)																																																																																																											
	100,000 to <200,000 copies/mL の患者数(%)	30(11)	33(12)																																																																																																											
	≥200,000 copies/mL の患者数(%)	26(9)	23(8)																																																																																																											
CD4陽性リンパ 球数*	<200 cells/μLの患者数(%)	16(6)	23(8)																																																																																																											
	200 to <350 cells/μL の患者数(%)	71(25)	64(23)																																																																																																											
	350 to <500 cells/μL の患者数(%)	88(31)	88(31)																																																																																																											
	≥500 cells/μLの患者数(%)	108(38)	108(38)																																																																																																											
B型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数(%)		0	0																																																																																																											
C型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数(%)		18(6)	9(3)																																																																																																											
B型及びC型肝炎ウイルスに陽性の患者数(%)		1(<1)	0																																																																																																											
B型及びC型肝炎ウイルスに陰性の患者数(%)		264(93)	274(97)																																																																																																											
HIVサブタイプ*	Aの患者数(%)	46(16)	36(13)																																																																																																											
	Bの患者数(%)	174(61)	174(61)																																																																																																											
	Cの患者数(%)	18(6)	20(7)																																																																																																											
CDC カテゴリー*,注)	HIV infection stage 1の 患者数(%)	200(71)	196(69)																																																																																																											
	HIV infection stage 2の 患者数(%)	78(28)	82(29)																																																																																																											
	HIV infection stage 3の 患者数(%)	5(2)	5(2)																																																																																																											

結果
(つづき)

有効性:

・血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上あるいは50 copies/mL未満であった患者の割合[FLAIR試験、48週時、96週時(維持療法期)、124週時(延長療法期)、ITT-E集団][主要評価項目(48週時、血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上であった患者の割合)、副次評価項目(その他)]

ITT-E集団において、RPV+CAB群の患者の2.1%及びCAR群の患者の2.5%が、48週時の血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上(Snapshotアルゴリズム)とされる、主要評価項目の「ウイルス学的治療失敗」に該当した。6%の非劣性マージンに基づき、有効性解析では、調整済みの両群間の差[95%信頼区間](-0.4%[-2.8%~2.1%])の95%信頼区間上限が6%未満であることから、48週時点でRPV+CAB Q4W投与はCARに対して非劣性であることが示された。

維持療法期96週時に血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上であった患者の割合は、各投与群3.2%(ITT-E集団及びPP集団)であった。RPV+CAB投与とCAR投与の調整済み両群間の差[95%信頼区間](0.0%[-2.9%~2.9%])の95%信頼区間上限は、事前に規定した非劣性マージン(6%)未満であることから、96週時点で、RPV+CAB投与はCAR投与に対して非劣性であることが示された。

血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上であった患者の割合
[FLAIR試験、48週時、96週時(維持療法期)、ITT-E集団及びPP集団](Snapshot解析)

		N	HIV-1 RNA量が 50 copies/mL以上/N(%)	調整済み両群間の差 ^(注) (95%信頼区間)
48週時	ITT-E集団			
	RPV+CAB群	283	6/283(2.1)	-0.4(-2.8, 2.1)
	CAR群	283	7/283(2.5)	
	PP集団			
	RPV+CAB群	278	6/278(2.2)	-0.3(-2.8, 2.2)
	CAR群	282	7/282(2.5)	
96週時	ITT-E集団			
	RPV+CAB群	283	9/283(3.2)	0.0(-2.9, 2.9)
	CAR群	283	9/283(3.2)	
	PP集団			
	RPV+CAB群	278	9/278(3.2)	0.0(-2.9, 2.9)
	CAR群	281	9/281(3.2)	

注)CMH層別解析法に基づいて、ベースライン時の層別因子[出生時の性別(男性vs.女性)、導入療法期ベースライン(Week-20)のHIV-1 RNA量(100,000 copies/mL未満vs.100,000 copies/mL以上)]で調整した。

延長療法期124週時に血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上であった患者の割合(95%信頼区間)は、DTI群及びOLI群で、それぞれ0.9%(1/111例)(0, 2.7)及び0.8%(1/121例)(0, 2.4)であり、維持療法期にRPV+CAB群で延長療法期もRPV+CAB Q4W投与を継続した群では4.9%(14/283例)(2.4, 7.5)であった。

HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満であった患者の割合
[FLAIR試験、48週時、96週時(維持療法期)、ITT-E集団及びPP集団](Snapshot解析)

		N	HIV-1 RNA量が 50 copies/mL未満/N(%)	調整済み両群間の差 ^(注) (95%信頼区間)
48週時	ITT-E集団			
	RPV+CAB群	283	265/283(94)	0.4(-3.7, 4.5)
	CAR群	283	264/283(93)	
	PP集団			
	RPV+CAB群	278	260/278(94)	0.3(-3.8, 4.4)
	CAR群	282	263/282(93)	
96週時	ITT-E集団			
	RPV+CAB群	283	245/283(87)	-2.8(-8.2, 2.5)
	CAR群	283	253/283(89)	
	PP集団			
	RPV+CAB群	278	241/278(87)	-3.0(-8.3, 2.4)
	CAR群	281	252/281(90)	

注)CMH層別解析法に基づいて、ベースライン時の層別因子[出生時の性別(男性vs.女性)、導入療法期ベースライン(Week-20)のHIV-1 RNA量(100,000 copies/mL未満vs.100,000 copies/mL以上)]で調整した。

延長療法期124週時に血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満であった患者の割合は、DTI群及びOLI群で、それぞれ>99%(110/111例)(97, 100)及び93%(113/121例)(89, 98)であり、維持療法期にRPV+CAB群で延長療法期もRPV+CAB Q4W投与を継続した群では80%(227/283例)(76, 85)であった。

結果
(つづき)

・ベースラインからの血漿中CD4陽性リンパ球数の変化量[FLAIR試験、48週時、96週時(維持療法期)、124週時(延長療法期)、ITT-E集団][副次評価項目]

維持療法期Day 1ベースラインからの血漿中CD4陽性リンパ球数の変化量
[FLAIR試験、48週時、96週時(維持療法期)、ITT-E集団]

	RPV+CAB群 (283例)	CAR群 (283例)
投与48週時 例数	246	263
平均値(標準偏差)(/μL)	40.2(195.17)	79.9(194.55)
中央値(四分位範囲)(/μL)	45.5(-60.0, 141.0)	80.0(-32.0, 193.0)
投与96週時 例数	246	254
平均値(標準偏差)(/μL)	64.3(180.33)	114.1(205.23)
中央値(四分位範囲)(/μL)	57.0(-43.0, 181.0)	109.5(18.0, 228.0)

延長療法期100週時ベースラインからの血漿中CD4陽性リンパ球数の変化量
[FLAIR試験、124週時(延長療法期)]

	DTI群 (110例)	OLI群 (121例)
投与124週時 例数	108	114
平均値(標準偏差)(/μL)	18.9(230.73)	16.9(179.84)
中央値(四分位範囲)(/μL)	11.0(-108.5, 126.0)	10.0(-75.0, 122.0)

維持療法期にRPV+CAB群で延長療法期もRPV+CAB Q4Wを継続した群において、124週時の維持療法期Day 1ベースラインからのCD4陽性リンパ球数の変化量平均値(標準偏差)及び中央値(四分位範囲)は、それぞれ105.9(217.31)及び103.0(-49.0, 235.0)であった。

・ベースラインからの血漿中HIV-1 RNA量の変化量[FLAIR試験、48週時、96週時(維持療法期Day 1)、ITT-E集団][副次評価項目]

	RPV+CAB群 (283例)	CAR群 (283例)
投与48週時 例数	248	263
平均値(標準偏差)(log ₁₀ copies/mL)	-0.006(0.1026)	0.001(0.1435)
中央値(四分位範囲)(log ₁₀ copies/mL)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)
投与96週時 例数	185	253
平均値(標準偏差)(log ₁₀ copies/mL)	-0.012(0.1173)	-0.001(0.1200)
中央値(四分位範囲)(log ₁₀ copies/mL)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)

・ウイルス学的治療アウトカム[FLAIR試験、48週時、96週時(維持療法期)、124週時(延長療法期)、ITT-E集団](Snapshot解析)[副次評価項目]

ウイルス学的治療アウトカム(HIV-1 RNA量50 copies/mLカットオフ)の概要
[FLAIR試験、48週時、96週時(維持療法期)、ITT-E集団](Snapshot解析)

アウトカム	週数	RPV+CAB群 (283例)	CAR群 (283例)
HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満の患者数(%)	48	265(93.6)	264(93.3)
	96	245(86.6)	253(89.4)
HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上の患者数(%)	48	6(2.1)	7(2.5)
	96	9(3.2)	9(3.2)
HIV-1 RNA量が<50 copies/mL未達成であった症例(%)	48	2(0.7)	2(0.7)
	96	3(1.1)	2(0.7)
ウイルス学的効果が不十分で中止した症例(%)	48	4(1.4)	3(1.1)
	96	6(2.1)	5(1.8)
HIV-1 RNA量が<50 copies/mL未達成であったが他の理由で中止した症例(%)	48	0	2(0.7)
	96	0	2(0.7)
抗レトロウイルス療法を変更した症例(%)	48	0	0
	96	0	0
ウイルス学的データ欠測の患者数(%)	48	12(4.2)	12(4.2)
	96	29(10.2)	21(7.4)
有害事象/死亡により中止した症例(%)*	48	8(2.8)	2(0.7)
	96	12(4.2)	4(1.4)
他の理由により中止した症例(%)	48	4(1.4)	10(3.5)
	96	16(5.7)	17(6.0)
データ欠損(%)	48	0	0
	96	1(0.4)	0

*維持療法期では死亡例はなし

結果
(つづき)

ウイルス学的治療アウトカム(HIV-1 RNA量50 copies/mLカットオフ)の概要[FLAIR試験、124週時(延長療法期)](Snapshot解析)

アウトカム		DTI群 (111例)	OLI群 (121例)
HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満の患者数(%)		(110)99.1	113(93.4)
HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上の患者数(%)		1(0.9)	1(0.8)
HIV-1 RNA量が<50 copies/mL未達成であった症例(%)		0	1(0.8)
ウイルス学的効果が不十分で中止した症例(%)		1(0.9)	0
HIV-1 RNA量が<50 copies/mL未達成であったが他の理由で中止した症例(%)		0	0
抗レトロウイルス療法を変更した症例(%)		0	0
ウイルス学的データ欠測の患者数(%)		0	7(5.8)
有害事象/死亡により中止した症例(%)		0	2(1.7)
他の理由により中止した症例(%)		0	5(4.1)
データ欠損(%)		0	0

・ウイルス学的治療失敗(CVF)が認められた患者の割合[FLAIR試験、48週時、96週時(維持療法期)、124週時(延長療法期)、ITT-E集団](Snapshot解析)[副次評価項目]

CVFは、HIV-1 RNA量200 copies/mL未満に抑制された後に連続2回の検査で200 copies/mL以上であることと定義した。48週時の解析では、CVFはRPV+CAB群で4例(1.4%)及びCAR群で3例(1.1%)に認められた。RPV+CAB群の4例のうち3例は、サブタイプA1であり、残りの1例はRPV+CABの併用投与を受けていなかった。RPV+CAB群では、48週から96週の間にCVFは発生しなかった。CAR群では、64週時に更に1例のCVFが発生した。96週時の解析では、CVFはRPV+CAB群で4例(1.4%)及びCAR群で4例(1.4%)に認められた。延長療法期では、108週時にRPV+CAB群で1例(0.4%)にCVFが認められた。維持療法期及び延長療法期にRPV+CAB群でCVFが認められた計5例のうち、4例にリルピビルンに対する耐性関連突然変異(RAM)が認められた。

延長療法期124週時にCVFは、DTI群で1例(0.4%)、OLI群で0例に認められた。維持療法期にRPV+CAB群で延長療法期もRPV+CAB Q4W投与を継続した群では1例(0.4%)に認められた。

・48週時及び96週時の血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上の患者(患者背景別)[探索的評価項目、サブグループ解析]

層別因子別(ベースラインのHIV-1 RNA量及び出生時の性別)及びその他のサブグループ解析(年齢、人種、ベースラインのCD4陽性細胞数及びベースラインのCDC病期)における両群間の差は、主要評価項目(維持療法期48週時のHIV-1 RNA量50 copies/mL以上)の全体集団の解析で認められた非劣性の結果と一致していた。

血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上であった患者の割合(患者背景別)
[FLAIR試験、48週時、96週時(維持療法期)、ITT-E集団](Snapshot解析)

層別解析		週数	投与群	N	HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上/N(%)	両群間の差 ^{注)} (95%信頼区間)
出生時の性別	女性(%)	48	RPV+CAB群	63	3/63(4.8)	3.2(-4.3, 12.0)
			CAR群	64	1/64(1.6)	
		96	RPV+CAB群	63	4/63(6.3)	1.66(-7.93, 11.36)
			CAR群	64	3/64(4.7)	
	男性(%)	48	RPV+CAB群	220	3/220(1.4)	-1.4(-4.7, 1.6)
			CAR群	219	6/219(2.7)	
		96	RPV+CAB群	220	5/220(2.3)	-0.47(-3.89, 2.88)
			CAR群	219	6/219(2.7)	
年齢	<35歳(%)	48	RPV+CAB群	143	3/143(2.1)	-1.4(-6.1, 3.0)
			CAR群	145	5/145(3.4)	
		96	RPV+CAB群	143	4/143(2.8)	-0.65(-5.49, 4.05)
			CAR群	145	5/145(3.4)	
	35-49歳(%)	48	RPV+CAB群	107	2/107(1.9)	1.0(-3.5, 5.8)
			CAR群	109	1/109(0.9)	
		96	RPV+CAB群	107	4/107(3.7)	0.99(-4.59, 6.93)
			CAR群	109	3/109(2.8)	

結果 (つづき)	層別解析		週 数	投与群	N	HIV-1 RNA量が 50 copies/mL以上/N(%)	両群間の差 ^{注)} (95%信頼区間)	
	年 齢	≧50歳 (%)	48	RPV+CAB群	33	1/33(3.0)	-0.4(-14.6, 12.7)	
				CAR群	29	1/29(3.4)		
			96	RPV+CAB群	33	1/33(3.0)	-0.42(-14.62, 12.73)	
					CAR群	29		1/29(3.4)
	人 種 or 国	白人 (%)	48	RPV+CAB群	216	6/216(2.8)	0.3(-3.3, 3.8)	
					CAR群	201		5/201(2.5)
		日本 (%)		RPV+CAB群	8	0/8	0.0(-, -)	
					CAR群	12		0/12
	地 域	西ヨー ロッパ、 北アメリ カ(%)	96	RPV+CAB群	206	3/206(1.5)	-1.33(-4.72, 1.76)	
					CAR群	215		6/215(2.8)
		日本 (%)		RPV+CAB群	8	0/8	0.0(-, -)	
					CAR群	12		0/12
	CD4陽性 リンパ球数 (/μL)*	<200 (%)	48	RPV+CAB群	16	1/16(6.3)	-2.4(-22.7, 22.6)	
					CAR群	23		2/23(8.7)
			96	RPV+CAB群	16	1/16(6.3)	-6.79(-28.68, 18.85)	
					CAR群	23		3/23(13.0)
			200 to <350 (%)	48	RPV+CAB群	71	2/71(2.8)	1.3(-5.9, 8.7)
						CAR群	64	
				96	RPV+CAB群	71	4/71(5.6)	2.51(-5.88, 11.23)
					CAR群	64	2/64(3.1)	
350 to <500 (%)		48	RPV+CAB群	88	3/88(3.4)	3.4(-0.9, 9.6)		
				CAR群	88		0/88	
		96	RPV+CAB群	88	3/88(3.4)	3.41(-0.92, 9.64)		
				CAR群	88		0/88	
≧500 (%)		48	RPV+CAB群	108	0/108	-3.7(-9.2, -0.1)		
				CAR群	108		4/108(3.7)	
		96	RPV+CAB群	108	1/108(<1.0)	-2.78(-8.40, 1.81)		
				CAR群	108		4/108(3.7)	
HIV-1 RNA量 (copies/ mL)*	< 100,000 (%)	48	RPV+CAB群	227	4/227(1.8)	-0.4 (-3.6, 2.5)		
				CAR群	227		5/227(2.2)	
		96	RPV+CAB群	227	5/227(2.2)	-0.44(-3.74, 2.81)		
				CAR群	227		6/227(2.6)	
	≧ 100,000 (%)	48	RPV+CAB群	56	2/56(3.6)	0.0(-9.2, 9.2)		
				CAR群	56		2/56(3.6)	
		96	RPV+CAB群	56	4/56(7.1)	1.79(-8.66, 12.53)		
				CAR群	56		3/56(5.4)	
BMI (kg/m ²)*	<30 (%)	48	RPV+CAB群	243	3/243(1.2)	-1.6(-4.7, 1.1)		
				CAR群	246		7/246(2.8)	
		96	RPV+CAB群	243	6/243(2.5)	-0.78(-4.16, 2.47)		
				CAR群	246		8/246(3.3)	
	≧30 (%)	48	RPV+CAB群	40	3/40(7.5)	7.5(-2.6, 20.4)		
				CAR群	37		0/37	
		96	RPV+CAB群	40	3/40(7.5)	4.80(-7.48, 17.94)		
				CAR群	37		1/37(2.7)	
HIV サブ タイプ	A(%)	48	RPV+CAB群	46	0/46	0.0(-, -)		
				CAR群	36		0/36	
		96	RPV+CAB群	46	2/46(4.3)	4.35(-6.05, 15.17)		
				CAR群	35		0/35	
	A1(%)	48	RPV+CAB群	8	3/8(37.5)	12.5(-50.0, 61.6)		
				CAR群	4		1/4(25.0)	
		96	RPV+CAB群	8	3/8(37.5)	12.50(-49.98, 61.56)		
				CAR群	4		1/4(25.0)	

結果
(つづき)

層別解析		週数	投与群	N	HIV-1 RNA量が 50 copies/mL以上/N(%)	両群間の差 ^{注)} (95%信頼区間)
HIV サブ タイプ	AE (%)	48	RPV+CAB群	1	0/1	0.0(-, -)
			CAR群	6	0/6	
		96	RPV+CAB群	1	0/1	0.0(-, -)
			CAR群	6	0/6	
	AG (%)	48	RPV+CAB群	10	1/10(10.0)	10.0(-12.1, 44.5)
			CAR群	16	0/16	
		96	RPV+CAB群	10	1/10(10.0)	10.00(-12.11, 44.50)
			CAR群	16	0/16	
	B(%)	48	RPV+CAB群	174	2/174(1.1)	-2.3(-6.4, 1.1)
			CAR群	174	6/174(3.4)	
		96	RPV+CAB群	174	3/174(1.7)	-1.72(-5.86, 2.00)
			CAR群	174	6/174(3.4)	
	C(%)	48	RPV+CAB群	18	0/18	0.0(-, -)
			CAR群	20	0/20	
		96	RPV+CAB群	18	0/18	-5.00(-24.87, 13.66)
			CAR群	20	1/20(5.0)	
	Other (%)	48	RPV+CAB群	19	0/19	0.0(-, -)
			CAR群	21	0/21	
		96	RPV+CAB群	19	0/19	-4.55(-22.84, 12.90)
			CAR群	22	1/22(4.5)	
K103N 変異*	Yes (%)	48	RPV+CAB群	2	0/2	0.0(-, -)
			CAR群	3	0/3	
	No (%)		RPV+CAB群	281	6/281(2.1)	-0.4(-3.3, 2.4)
			CAR群	280	7/280(2.5)	
L74I 変異*	Yes (%)	96	RPV+CAB群	56	5/56(8.9)	4.93(-5.85, 16.31)
			CAR群	50	2/50(4.0)	
	No (%)		RPV+CAB群	205	4/205(2.0)	-1.37(-5.07, 2.05)
			CAR群	211	7/211(3.3)	

注)両群間の差:RPV+CAB群-CAR群(未調整)。95%信頼区間は2つの逆片側検定を用いた無条件な正確法により算出した。

*Week-20

グローバルヘルスアウトカム:

・HIVTSQsスコアのベースライン時からの変化量[FLAIR試験(維持療法期)、調整済みLOCF、ITT-E集団][副次評価項目、参考情報]

RPV+CAB群においてCAR群と比較して総治療満足度が上昇した。

HIVTSQsスコアのベースライン時からの変化量[FLAIR試験(維持療法期)、調整済みLOCF、ITT-E集団]

		N	n	調整済み平均値 ^{注)} (95%信頼区間)	調整済み両群間の差 (95%信頼区間)	p値 ^{注)}
24週時	RPV+CAB群	283	257	1.6(0.8, 2.5)	2.1(0.9, 3.3)	<0.001
	CAR群	283	255	-0.5(-1.3, 0.4)		
44週時	RPV+CAB群	283	257	1.3(0.4, 2.1)	0.7(-0.4, 1.9)	0.213
	CAR群	283	258	0.5(-0.3, 1.4)		
96週時	RPV+CAB群	283	257	1.8(0.9, 2.6)	2.3(1.1, 3.5)	<0.001
	CAR群	283	259	-0.5(-1.4, 0.4)		

N=登録症例数、n=解析対象症例数

注) ベースラインからのHIVTSQsスコアの変化量の調整済み平均値は、導入療法期ベースライン(Week-20)のHIV-1 RNA量(100,000 copies/mL未満vs.100,000 copies/mL以上)、出生時の性別(男性vs.女性)、年齢(<50歳vs.≥50歳)、人種(白人vs.非白人)、治療(RPV+CAB vs.CAR)を共変量としたANCOVAモデルにより算出、推定された。

・ACCEPTスコアのベースライン時からの変化量[FLAIR試験(維持療法期)、調整済みLOCF、ITT-E集団][副次評価項目、参考情報]

薬物治療受容性の概念を測定するため、ACCEPT質問票のGeneral Acceptanceドメインを取り入れた。この指標は、患者に治療の利点と欠点を比較検討するよう求めるものであり、将来のアドヒアランスの予測因子となる可能性がある。

結果 (つづき)	ACCEPTスコアのベースライン時からの変化量[FLAIR試験(維持療法期)、調整済みLOCF、ITT-E集団]						
			N	n	調整済み平均値 ^{注)} (95%信頼区間)	調整済み両群間の差 (95%信頼区間)	p値 ^{注)}
	8週時	RPV+CAB群	283	253	3.3(0.8, 5.8)	2.2(-1.4, 5.7)	0.232
		CAR群	283	256	1.2(-1.3, 3.6)		
	24週時	RPV+CAB群	283	255	3.7(1.1, 6.4)	2.7(-1.0, 6.4)	0.154
		CAR群	283	261	1.1(-1.5, 3.7)		
	48週時	RPV+CAB群	283	255	3.0(0.4, 5.6)	2.2(-1.4, 5.8)	0.236
		CAR群	283	262	0.8(-1.7, 3.4)		
	96週時	RPV+CAB群	283	255	1.9(-1.0, 4.9)	1.9(-2.2, 6.0)	0.365
		CAR群	283	264	0.0(-2.8, 2.9)		
N=登録症例数、n=解析対象症例数							
注) ベースラインからのACCEPTスコアの変化量の調整済み平均値は、ベースライン時のACCEPTスコア、導入療法期ベースライン(Week-20)のHIV-1 RNA量(100,000 copies/mL未満vs.100,000 copies/mL以上)、出生時の性別(男性vs.女性)、年齢(<50歳vs.≥50歳)、人種(白人vs.非白人)、治療(RPV+CABvs.CAR)を共変量としたANCOVAモデルにより算出、推定された。							
・48週時の選好性の調査[FLAIR試験、ITT-E集団][探索的評価項目、参考情報]							
48週時のRPV+CAB群283例のうち、調査に応じた患者90.8%(257/283例)が月1回投与を好み、0.7%(2/283例)がRPV+CAB経口投与を好んだ。							
安全性:							
<副作用(導入療法期及び維持療法期投与100週時)>							
維持療法期投与48週時における副作用発現頻度は、RPV+CAB群で83%(236/283例)であった。主な副作用は、注射部位疼痛78%(221/283例)、注射部位結節15%(43/283例)、注射部位硬結13%(37/283例)、注射部位腫脹8%(22/283例)、注射部位そう痒感6%(16/283例)、頭痛5%(14/283例)、発熱5%(13/283例)、注射部位紅斑4%(12/283例)、注射部位熱感3%(8/283例)、体温上昇3%(8/283例)であった。日本人集団において2例以上にみられた副作用は、注射部位疼痛88%(7/8例)、倦怠感38%(3/8例)であった。							
維持療法期投与100週時における副作用発現頻度は、RPV+CAB群で87%(246/283例)、CAR群で12%(33/283例)であった。RPV+CAB群の主な副作用は、注射部位疼痛82%(232/283例)、注射部位結節20%(57/283例)、注射部位硬結15%(43/283例)、注射部位腫脹10%(28/283例)、注射部位そう痒感9%(26/283例)、発熱6%(17/283例)、注射部位紅斑6%(16/283例)、頭痛5%(15/283例)、注射部位熱感3%(9/283例)及び無力症3%(8/283例)であった。							
<死亡を含む重篤な有害事象(導入療法期、維持療法期及び延長療法期)>							
導入療法期に、CAR群の1例に死亡が報告されたが、死因は殺害の可能性があるため治験薬との因果関係なしと判断された。維持療法期を通して、両群に死亡は認められなかった。延長療法期においても死亡は認められなかった。							
維持療法期中、非致死的重篤な有害事象はRPV+CAB群の8%(24例)、CAR群の8%(22例)に発現した。非致死的重篤な有害事象は、RPV+CAB Q4W群の1例に発現し、右膝関節の単関節炎であった。関節炎の既往はなく、右膝の急性の疼痛及び腫脹のため来院したが、他の関節に異常はなく発熱も認められなかった。関節吸引では白血球増加が認められたが、培養では微生物は検出されなかった。微結晶は認められず、自己免疫スクリーニングは陰性であった。抗菌薬、コルヒチン及び、右膝へのバタメタゾンの注入による治療が行われた。RPV+CABのQ4W投与は継続され、本事象は102日後に回復した。治験責任医師は、本事象とRPV+CABとの因果関係を否定することができなかった。							
延長療法期にはDTI群、OLI群ともに4%(それぞれ4例及び5例)の死亡以外の重篤な有害事象が発現した。維持療法期にRPV+CAB群で延長療法期もRPV+CAB Q4W投与を継続した群では、延長療法期96週以降に9例の死亡以外の重篤な有害事象が発現した。							
RPV+CAB投与の約7ヵ月後の延長療法期のDTI群で、混合細胞型ホジキン病の1件が重篤な有害事象として報告された。治験責任医師は治験薬がホジキン病と関連する可能性を否定できなかったが、治験依頼者は本事象を治験薬と関連なしと評価した。							
<投与中止に至った有害事象(導入療法期、維持療法期及び延長療法期)>							
維持療法期間中、RPV+CAB群の14例(5%)、CAR群の4例(1%)に試験中止／治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。							
RPV+CAB群の5例(2%)に、試験中止／治験薬の投与中止に至った、治験薬と因果関係ありと判断された有害事象が発現した。その内訳は、不快感、注射部位疼痛、嘔吐、下痢(Grade 2)の1例、注射部位疼痛(Grade 2とGrade 3)の2例及びうつ病(Grade 1とGrade 2)の2例であった。							
CAR群の3例(1%)に、試験中止／治験薬の投与中止に至った、治験薬と因果関係ありと判断された有害事象が発現した。その内訳は、注意力障害、構語障害、健忘(全てGrade 2)の1例、腎不全(Grade 2)の1例、浮動性めまい(Grade 1)、疲労(Grade 1)、及び悪心(Grade 2)の1例であった。							
延長療法期にCAB+RPV Q4W投与に切り替えた群(DTI群、OLI群)の3例に試験中止／治験薬の投与中止に至った有害事象が発現し、その全てが治験薬と因果関係ありと判断された。DTI群の1例が重篤な有害事象である混合細胞型ホジキン病を発現し治験薬の投与を中止した。OLI群の1例が2件の注射部位疼痛を、1例が体重増加を発現し、どちらも治験薬の投与を中止した。							
(有害事象グレード分類:Division Of AIDS Table For Grading The Severity Of Adult And Pediatric Averse Events (DAIDS) Version 2.0)							

注)本剤の承認された用法及び用量は「(1ヵ月間隔投与)カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビルンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は600 mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。(2ヵ月間隔投与)カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビルンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に900 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は900 mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」である。

＜海外第Ⅲ相臨床試験＞

1. 抗HIV薬による治療経験のある成人HIV-1感染症患者を対象とした非劣性試験[201585(ATLAS)試験]^{16～18)}

試験デザイン	無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較、非盲検、非劣性検証試験
対象	抗HIV薬治療により少なくとも6ヵ月間ウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染症患者 616例
目的	経口ARTから4週間隔のRPV注射剤+CAB注射剤の筋肉内投与へ切り替えた群の、従来の経口ARTを継続した群に対する非劣性を検証し、安全性及び忍容性を検討する。
投与方法	維持療法期(52週間) ■RPV+CAB群(308例):RPV経口剤25 mgとCAB経口剤30 mgを1日1回、少なくとも4週間併用経口投与した後、RPV注射剤900 mg+CAB注射剤600 mgを初回臀部筋肉内投与。以降はRPV注射剤600 mgとCAB注射剤400 mgを4週間隔(Q4W)で44週間臀部筋肉内に併用投与した。 ■CAR群(308例):現行のCARレジメン(NRTI 2剤+INSTI、NNRTI、又はPI)を1日1回経口投与した。52週の来院終了後、患者は、RPV+CAB 8週間隔(Q8W)投与をRPV+CAB 4週間隔(Q4W)投与と比較するATLAS-2M試験に移行するか、又はATLAS試験の延長療法期内で投与を継続するかを選択できた。 延長療法期(維持療法期終了から44週間) ■RPV+CAB群(253例): 維持療法期にRPV+CAB群で、引き続きRPV+CAB Q4Wを投与した。 ■延長療法期にRPV+CAB Q4W投与に切り替えた群(251例): 維持療法期にCAR群で、延長療法期にRPV+CAB Q4W投与に切り替えた。Q4W投与に切り替える前にRPV経口剤25 mgとCAB経口剤30 mgを1日1回、少なくとも4週間併用経口投与した。Q4W投与は、RPV注射剤900 mg+CAB注射剤600 mgを初回臀部筋肉内投与し、以降はRPV注射剤600 mg+CAB注射剤400 mgを4週間隔(Q4W)で臀部筋肉内に併用投与した。 維持療法期完了以降、患者の過半数はATLAS-2M試験に移行した。RPV+CAB群の23例及び延長療法期に切り替えた群の28例はATLAS試験の延長療法期を96週まで継続した。 ATLAS試験 主な登録基準 18歳以上のHIV-1感染症患者 6ヵ月以上ウイルス学的抑制 - INSTIおよびNNRTI薬剤耐性関連変異(K103Nを除く)を有していない INSTI、NNRTI又はPI + 2NRTI 毎日経口投与 (n=308) RPV経口剤25mg+ CAB経口剤30mg PO QD (n=308) 1回目 RPV注射剤900mg+CAB注射剤600mg 2回目以降 RPV注射剤600mg+CAB注射剤400mg Q4W (n=303) RPV経口剤25mg+ CAB経口剤30mg PO QD 4週間投与後移行 経口ARTからの移行の場合 1回目 RPV注射剤900mg + CAB注射剤600mg RPV注射剤600mg + CAB注射剤400mg Q4W 又はATLAS-2M試験に移行 スクリーニング 無作為化(1日目) (4週) 維持療法期(52週) 主要評価(52週) 延長療法期 評価(96週)
主な登録基準	- 成人(18歳以上[現地規制当局が求める場合は19歳以上])HIV-1感染症患者 - スクリーニング前6ヵ月以上、ART^{*1}(第1又は第2のCARレジメン^{*2})を継続 *1:組み入れ時の抗HIV薬:NRTI 2剤+DTG/ABC/3TCを除くINSTI/NNRTI/ブーストされたPI(又はブーストされていないアタザナビル) *2:第2治療レジメンへの変更:忍容性、安全性への懸念、レジメンの簡便性/簡素化のために、1剤又は複数の薬剤を同時に変更した場合 - スクリーニング前12ヵ月以内に少なくとも2回の血漿HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満:スクリーニング前6～12ヵ月で1回、及び6ヵ月以内で1回 - スクリーニング時の血漿中HIV-1 RNA量50 copies/mL未満
主な除外基準	- スクリーニング前6ヵ月以内の間に、血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満になった後に50 copies/mL以上となった患者 - スクリーニング前12ヵ月からスクリーニング前6ヵ月の間に、血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満になった後に200 copies/mL超となった患者 - スクリーニング前12ヵ月からスクリーニング前6ヵ月の間に、血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満になった後に2回以上50 copies/mL以上となった患者 - ウイルス学的治療失敗(HIV-1 RNA量<50 copies/mLへ抑制後、≥ 400 copies/mLとなった場合と定義)により第2治療レジメンへ切り替えを行った患者 - 抗レトロウイルス併用療法開始前のNNRTI単独療法あるいは1剤又は2剤のNRTI療法の治療歴 - 妊娠又は授乳中の女性、治験期間中に妊娠又は授乳の予定がある女性 - CDCカテゴリーStage 3の患者(全身療法を必要としないカポジ肉腫患者及びCD4陽性リンパ球数が200 cells/μL未満となった経験のある患者は除く) - スクリーニング時のHBV HBs抗原、抗HBc抗体、抗HBs抗体、及びHBV DNAの検査結果に基づくHBV感染症の証拠 - 抗HBs抗原陽性の患者 - 抗HBs抗体陰性で抗HBc抗体陽性(HBs抗原陰性)及びHBV DNA陽性の患者(抗HBc抗体陽性(HBs抗原陰性)かつ抗HBs抗体陽性の患者は除外しない) - 既知の主要なINSTI又はNNRTI耐性関連変異(K103Nを除く)の存在に基づき一次耐性のエビデンスが認められたHIV-1感染症患者 - クレアチニンクリアランスが50 mL/分/1.73 m²未満(CKD-EPI式による)の患者 - ALT$\geq 3 \times$ ULN

主要評価項目	ITT-E集団において、Snapshotアルゴリズムによる維持療法期48週時の血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上(ウイルス学的治療失敗)の患者の割合		
主な副次評価項目	維持療法期の48週間に関連する副次有効性評価項目は、以下のとおりであった。 ・48週時の血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満であった患者の割合(FDA Snapshotアルゴリズム) ・48週時点でウイルス学的治療失敗(CVF:血漿中HIV-1 RNA量<200 copies/mLへ抑制後、≥ 200 copies/mLが2回連続して検出された場合と定義)が認められた患者の割合 ・ベースラインからのHIV-1 RNA量の変化量 ・ウイルス学的治療アウトカム ・48週時を含む経時的なCD4陽性リンパ球数の絶対値及びベースラインからの変化量 また、関連するグローバルヘルスアウトカム(GHO)の副次評価項目は以下のとおりであった。 ・24週及び44週時点のHIV治療満足度質問票(状況版)(HIVTSQs)の総「治療満足度」スコア及び各項目スコアにおけるベースラインからの変化量 ・48週時点(又は中止時)の治療満足度の経時変化[HIV治療満足度質問票(変化版)(HIVTSQc)を使用] ・Chronic Treatment Acceptance(ACCEPT)質問票の「General acceptance(全般的受容性)」項目を用いた、8週、24週、及び48週時点での治療受容性のベースラインからの変化量 ・安全性		
探索的評価項目	・サブグループ解析 48週時の血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上の患者(年齢、出生時の性別、BMI等) ・48週時の治療薬に関する選好性の調査		
解析計画	・主要有効性解析は、非劣性マージンを6%未満とし、CAR群に対するRPV+CAB群の非劣性を検証した。 ・主要解析は、すべての患者が48週時の来院を完了するか、治験を早期に中止した後に実施した。ベースラインは無作為割り付け時又はそれより前、又はDay 1に実施された評価を指す。主要解析は、無作為化層別因子(ベースライン時に服用しているキードラッグ(PI、INSTI又はNNRTI)及び出生時の性別[男性vs.女性])の組み合わせによって形成される層に従って層別化した。全層に共通する反応率の差のCMH推定値は、2群間の反応率の差の層別推定値を加重平均することにより算出した。 ・主要比較の解析はPP集団でも実施し、結果をITT-E集団の結果と比較して整合性を調べた。		
結果	患者背景[ATLAS試験、ベースライン時、ITT-E集団]		
	患者背景	RPV+CAB群 (308例)	CAR群 (308例)
年齢	中央値	40.0歳	43.0歳
	範囲	21-74歳	18-82歳
	<35歳(%)	80(26)	80(26)
	35-49歳(%)	162(53)	132(43)
	≥ 50 歳(%)	66(21)	96(31)
性別	男性の数(%)	209(68)	204(66)
	人種:白人の数(%)	214 (69)	207 (67)
	人種:黒人(%)	62(20)	77(25)
	人種:アジア人の数(%)	22(7)	13(4)
	人種:その他の数(%)	10(3)	11(4)
BMI (kg/m ²)	中央値	25.500	25.500
	範囲	15.30-50.90	17.80-57.70
キードラッグ	NNRTI(%)	155(50)	155(50)
	INSTI(%)	102(33)	99(32)
	PI(%)	51(17)	54(18)
CD4陽性リンパ球数	<350 cells/ μ Lの患者数(%)	23(7)	27(9)
	350 to <500 cells/ μ Lの患者数(%)	56(18)	57(19)
	≥ 500 cells/ μ Lの患者数(%)	229(74)	224(73)
	B型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数(%)	0	0
	C型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数(%)	23(7)	31(10)
	B型及びC型肝炎ウイルスに陽性の患者数(%)	0	0
	B型及びC型肝炎ウイルスに陰性の患者数(%)	285(93)	277(90)
CDC カテゴリー ^{注)}	HIV infection stage 1の患者数(%)	229(74)	224(73)
	HIV infection stage 2の患者数(%)	78(25)	83(27)
	HIV infection stage 3の患者数(%)	1(<1)	1(<1)
注)HIV infection stage 1:HIV感染検査陽性でAIDSと定義される状態ではなくCD4+Tリンパ球数≥ 500 cells/μL又はCD4+Tリンパ球数が全リンパ球数の$\geq 26\%$の場合、HIV infection stage 2:HIV感染検査陽性でAIDSと定義される状態ではなくCD4+Tリンパ球数200~499 cells/μL又はCD4+Tリンパ球数が全リンパ球数の14%~25%の場合、HIV infection stage 3:HIV感染検査陽性でCD4+Tリンパ球数が<200 cells/μL又はCD4+Tリンパ球数が全リンパ球数の<14%又はAIDSと定義される状態の場合			

結果
(つづき)

有効性:

・48週時に血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上あるいは50 copies/mL未満であった患者の割合 [ATLAS試験、48週時(維持療法期)、ITT-E集団][主要評価項目(48週時、血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上であった患者の割合)、副次評価項目(48週時、血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満であった患者の割合)]

ITT-E集団において、RPV+CAB群の患者の1.6%及びCAR群の患者の1.0%が、48週時の血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上(Snapshotアルゴリズム)とされる主要評価項目の「ウイルス学的治療失敗」に該当した。6%の非劣性マージンに基づき、有効性解析では、調整投与群間差[95%信頼区間](0.6% [-1.2%~2.5%])の95%信頼区間上限が6%未満であることから、48週時点でRPV+CAB Q4W投与はCAR投与に対して非劣性であることが示された。

血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上であった患者の割合
[ATLAS試験、48週時(維持療法期)、ITT-E集団及びPP集団](Snapshot解析)

	N	HIV-1 RNA量が 50 copies/mL以上/N(%)	調整済み両群間の差 ^(注) (95%信頼区間)
ITT-E集団			
RPV+CAB群	308	5/308(1.6)	0.6(-1.2, 2.5)
CAR群	308	3/308(1.0)	
PP集団			
RPV+CAB群	294	4/294(1.4)	0.3(-1.4, 2.1)
CAR群	292	3/292(1.0)	

注)CMH層別解析法に基づいて、ベースライン時の層別因子[ベースライン時に服用しているキードラッグ(PI、INSTI又はNNRTI)及び出生時の性別(男性vs.女性)]で調整した。

血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満であった患者の割合
[ATLAS試験、48週時(維持療法期)、ITT-E集団及びPP集団](Snapshot解析)

	N	HIV-1 RNA量が 50 copies/mL未満/N(%)	調整済み両群間の差 ^(注) (95%信頼区間)
ITT-E集団			
RPV+CAB群	308	285/308(93)	-3.0(-6.7, 0.7)
CAR群	308	294/308(95)	
PP集団			
RPV+CAB群	294	276/294(94)	-2.0(-5.6, 1.5)
CAR群	292	280/292(96)	

注)CMH層別解析法に基づいて、ベースライン時の層別因子[ベースライン時に服用しているキードラッグ(PI、INSTI又はNNRTI)及び出生時の性別(男性vs.女性)]で調整した。

・ベースラインからの血漿中CD4陽性リンパ球数の変化量[ATLAS試験、48週時、ITT-E集団][副次評価項目]

	RPV+CAB群 (308例)	CAR群 (308例)
投与48週時 例数	263	290
平均値(標準偏差)(/μL)	9.9(187.24)	19.4(168.80)
中央値(四分位範囲)(/μL)	4.0(-89.0, 114.0)	13.5(-70.0, 107.0)

・ウイルス学的治療アウトカム[ATLAS試験、48週時(維持療法期)、ITT-E集団](Snapshot解析)[主要評価項目、副次評価項目]

アウトカム	RPV+CAB群 (308例)	CAR群 (308例)
HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満の患者数(%)	285(92.5)	294(95.5)
HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上の患者数(%)	5(1.6)	3(1.0)
HIV-1 RNA量が<50 copies/mL未達成であった症例(%)	1(0.3)	1(0.3)
ウイルス学的効果が不十分で中止した症例(%)	3(1.0)	2(0.6)
HIV-1 RNA量が<50 copies/mL未達成であったが他の理由で中止した症例(%)	1(0.3)	0
抗レトロウイルス療法を変更した症例(%)	0	0
ウイルス学的データ欠測の患者数(%)	18(5.8)	11(3.6)
有害事象/死亡により中止した症例(%)	11(3.6)	5(1.6)
他の理由により中止した症例(%)	7(2.3)	6(1.9)
データ欠損(%)	0	0

結果
(つづき)

・48週時までにはウイルス学的治療失敗(CVF)が認められた患者の割合[ATLAS試験、維持療法期、ITT-E集団][副次評価項目]

CVFの定義は、HIV-1 RNA量が200 copies/mL未満へ抑制後、200 copies/mL以上が2回連続して検出された場合とした。ATLAS試験の48週時までにはCVFに該当した患者はRPV+CAB群で3例(1%)、CAR群で4例(1.3%)であった。

CVFが認められた患者のウイルス学的特性[ATLAS試験、48週時(維持療法期)]

群	サブタイプ	SVF ^{注)} に至った週	ベースライン時の耐性変異		SVF時の耐性変異		薬剤に対する感受性 Fold Change	
			RT	INSTI	RT	INSTI	RT	INSTI
RPV+CAB	A/A1	8	E138E/A	L74I	E138A	L74I	RPV (2.4)	None
RPV+CAB	AG	12	V108V/I, E138K	None	V108I, E138K	None	RPV (3.7)	None
RPV+CAB	A1/A	24	None	L74I	E138E/K	N155H, L74I	RPV (6.5)	CAB (2.7)
CAR (EFV+3TC+AZT)	COMPLEX /A1	20	M184M/I	L74I	M184V, G190S	L74I	Phenotypic assay failed for RT/PR	None
CAR (EVG/c+FTC+TAF)	B	20	None	None	None	None	None	None
CAR (EVG/c+FTC+TDF)	B	32	None	None	M184I	None	FTC(>97.2)	None
CAR (EVG/c+FTC+TDF)	B	40	None	None	M230M/I	None	None	None

注)SVF:HIV-1 RNA量がウイルス学的失敗の定義と一致し、治験責任医師によりHIV-1 RNAの再検査が必要であると判断された場合

・48週時の血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上の患者(患者背景別)[探索的評価項目、サブグループ解析]

層別因子別(ベースライン時に服用しているキードラッグの薬剤のクラス及び出生時の性別)及びその他のサブグループ解析(年齢、人種、国、ベースラインのウイルス量、ベースラインのCD4陽性細胞数及びベースラインのCDC病期)における投与群間差は、主要評価項目(48週時のHIV-1 RNA量50 copies/mL以上)の全体集団の解析で認められた非劣性の結果と一致していた。

血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上であった患者の割合(患者背景別)
[ATLAS試験、48週時(維持療法期)、ITT-E集団](Snapshot解析)

層別解析		投与群	N	HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上/N(%)	両群間の差 ^{注1)} (95%信頼区間)
出生時の性別	女性(%)	RPV+CAB群	99	2/99(2.0)	2.0(-1.7, 7.1)
		CAR群	104	0/104	
	男性(%)	RPV+CAB群	209	3/209(1.4)	0.0(-3.0, 2.9)
		CAR群	204	3/204(1.5)	
年齢	<35歳(%)	RPV+CAB群	80	0/80	-1.3(-6.9, 3.6)
		CAR群	80	1/80(1.3)	
	35-49歳(%)	RPV+CAB群	162	4/162(2.5)	1.7(-2.0, 5.6)
		CAR群	132	1/132(0.8)	
	≥50歳(%)	RPV+CAB群	66	1/66(1.5)	0.5(-4.6, 7.4)
		CAR群	96	1/96(1.0)	
人種	白人(%)	RPV+CAB群	214	3/214(1.4)	0.4(-2.2, 3.2)
		CAR群	207	2/207(1.0)	
	非白人(%)	RPV+CAB群	94	2/94(2.1)	1.1(-3.6, 6.7)
		CAR群	101	1/101(1.0)	
CD4陽性リンパ球数(/μL)	<350(%)	RPV+CAB群	23	0/23	-3.7(-19.0, 11.4)
		CAR群	27	1/27(3.7)	
	350 to <500(%)	RPV+CAB群	56	2/56(3.6)	3.6(-2.9, 12.4)
		CAR群	57	0/57	
	≥500(%)	RPV+CAB群	229	3/229(1.3)	0.4(-2.1, 3.1)
		CAR群	224	2/224(0.9)	
導入療法期ベースラインHIV-1 RNA量(copies/mL)	<50(%)	RPV+CAB群	305	5/305(1.6)	0.7(-1.4, 2.9)
		CAR群	305	3/305(1.0)	
	≥50(%)	RPV+CAB群	3	0/3	0.0(-, -)
		CAR群	3	0/3	

結果
(つづき)

層別解析		投与群		N	HIV-1 RNA量が 50 copies/mL以上/N(%)	両群間の差 ^{注)} (95%信頼区間)
ベースライン時に服用していたキードラッグ	PI (%)	RPV+CAB群	51	1/51(2.0)		2.0(-5.0, 10.6)
		CAR群	54	0/54		
	INSTI (%)	RPV+CAB群	102	0/102		-2.0(-7.1, 1.8)
		CAR群	99	2/99(2.0)		
	NNRTI (%)	RPV+CAB群	155	4/155(2.6)		1.9(-1.3, 5.9)
		CAR群	155	1/155(0.6)		
CDC カテゴリー ^{注2)}	HIV infection stage 1の患者数 (%)	RPV+CAB群	229	3/229(1.3)		0.4(-2.1, 3.1)
		CAR群	224	2/224(0.9)		
	HIV infection stage 2の患者数 (%)	RPV+CAB群	78	2/78(2.6)		1.4(-4.6, 8.1)
		CAR群	83	1/83(1.2)		
	HIV infection stage 3の患者数 (%)	RPV+CAB群	1	0/1		0.0(-, -)
		CAR群	1	0/1		

注1)両群間の差:RPV+CAB群-CAR群(未調整)。95%信頼区間は2つの逆片側検定を用いた無条件な正確法により別途算出した。

注2)HIV infection stage 1:HIV感染検査陽性でAIDSと定義される状態ではなくCD4+Tリンパ球数≥500 cells/μL又はCD4+Tリンパ球数が全リンパ球数の≥26%の場合、HIV infection stage 2:HIV感染検査陽性でAIDSと定義される状態ではなくCD4+Tリンパ球数200～499 cells/μL又はCD4+Tリンパ球数が全リンパ球数の14%～25%の場合、HIV infection stage 3:HIV感染検査陽性でCD4+Tリンパ球数が<200 cells/μL又はCD4+Tリンパ球数が全リンパ球数の<14%又はAIDSと定義される状態の場合

グローバルヘルスアウトカム:

・HIVTSQsスコアのベースライン時からの変化量[ATLAS試験、LOCF(維持療法期)、ITT-E集団][副次評価項目、参考情報]

RPV+CAB群においてCAR群と比較して総治療満足度が上昇した。

HIVTSQsスコアのベースライン時からの変化量[ATLAS試験、LOCF(維持療法期)、ITT-E集団]

		N	n	調整済み平均値 ^{注)} (95%信頼区間)	調整済み両群間の差 (95%信頼区間)	p値 ^{注)}
24週時	RPV+CAB群	308	300	6.43(5.59, 7.28)	5.39(4.17, 6.60)	<0.001
	CAR群	308	288	1.05(0.18, 1.91)		
44週時	RPV+CAB群	308	300	6.12(5.21, 7.03)	5.68(4.37, 6.98)	<0.001
	CAR群	308	294	0.44(-0.48, 1.37)		

N＝登録症例数、n＝解析対象症例数

注)ベースラインからのHIVTSQsスコアの変化量の調整済み平均値は、ベースライン時のスコア、出生時の性別、年齢、人種(白人vs.非白人)、ベースライン時に服用しているキードラッグ(PI、INSTI又はNNRTI)を共変量としたANCOVAモデルにより算出、推定された。

・ACCEPTスコアのベースライン時からの変化量[ATLAS試験、48週時(維持療法期)、LOCF][副次評価項目、参考情報]

ATLAS試験では、RPV+CAB群においてベースラインから48週時までに、CAR群と比較して、HIV治療の受容性が増加した。

ACCEPTスコアのベースライン時からの変化量[ATLAS試験、48週時(維持療法期)、LOCF]

		N	n	調整済み平均値 ^{注)} (95%信頼区間)	調整済み両群間の差 (95%信頼区間)	p値 ^{注)}
8週時	RPV+CAB群	308	302	8.9(6.3, 11.6)	7.9(4.1, 11.7)	<0.001
	CAR群	308	287	1.0(-1.7, 3.8)		
24週時	RPV+CAB群	308	303	12.3(9.9, 14.8)	6.9(3.3, 10.4)	<0.001
	CAR群	308	295	5.5(3.0, 8.0)		
48週時	RPV+CAB群	308	302	13.7(11.2, 16.3)	10.7(7.1, 14.4)	<0.001
	CAR群	308	298	3.0(0.4, 5.6)		

N＝登録症例数、n＝解析対象症例数

注)ベースラインからのACCEPTスコアの変化量の調整済み平均値は、ベースライン時のスコア、出生時の性別、年齢、人種(白人vs.非白人)、ベースライン時に服用しているキードラッグ(PI、INSTI又はNNRTI)を共変量としたANCOVAモデルにより算出、推定された。

結果 (つづき)	・48週時の治療法の選好性の調査[ATLAS試験、ITT-E集団][探索的評価項目、参考情報] 48週時のRPV+CAB群の308例のうち、調査に応じた患者86%(266/308例)が月1回投与を好み、2%(7/308例)がRPV+CAB経口投与を好んだ。 安全性: 一部の安全性データを、維持療法期と延長療法期を併せた(最長96週間)安全性解析対象集団に加え、延長療法期にRPV+CAB Q4W投与に切り替えた群についても記載した。延長療法期にRPV+CAB Q4W投与に切り替えた群は、CAR群に無作為割り付けされ、その後延長療法期にRPV及び／又はCABが1回以上投与されたすべての患者で構成された。 ATLAS試験では、96週時点で51例が延長療法期にて試験を継続していた。 <副作用(維持療法期投与48週時及び延長療法期投与96週時)> 維持療法期の副作用は、RPV+CAB群で83%(255/308例)、CAR群で3%(8/308例)に認められた。注射部位反応(ISR)以外の副作用の発現頻度はRPV+CAB群で29%(88/308例)、CAR群で3%(8/308例)であった。RPV+CAB群の主な副作用は、注射部位疼痛74%(227/308例)、注射部位結節12%(36/308例)、注射部位硬結9%(29/308例)、注射部位腫脹7%(22/308例)、注射部位紅斑4%(12/308例)、疲労4%(11/308例)、発熱4%(11/308例)、悪心4%(11/308例)、頭痛4%(11/308例)、注射部位内出血3%(10/308例)及び不眠症3%(8/308例)であった。 延長療法期中、RPV+CAB群に新たな副作用を発現した患者はいなかった。 <死亡を含む重篤な有害事象(維持療法期投与48週時及び延長療法期投与96週時)> 維持療法期にRPV+CAB群で死亡例は認められなかった。CAR群1例で死亡が報告されたが、治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された。 48週時の解析時、CAR群1例で、治験薬(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 fumarate)との因果関係ありと判断された重篤な有害事象(自殺念慮)が認められた。 延長療法期のRPV+CAB群で、重篤な有害事象2件(Grade 3の急性B型肝炎、Grade 3の高血圧)が報告されたが、いずれも致死的な事象ではなく、治験薬との因果関係は認められなかった。 延長療法期にRPV+CAB Q4W投与に切り替えた群の2例(1%)に、重篤な有害事象である、Grade 3の大腿骨骨折、Grade 2の出血性卒中がそれぞれ発現したが、いずれも致死的な事象ではなく、治験薬との因果関係は認められなかった。 <投与中止に至った有害事象(維持療法期投与48週時及び延長療法期投与96週時)> 維持療法期に試験中止／治験薬の投与中止に至った有害事象は、RPV+CAB群13例(4%)、CAR群5例(2%)に認められた。RPV+CAB群の4例(1%)はISRに関連した有害事象、3例は急性ウイルス性肝炎(2例(<1%)はA型肝炎、1例(<1%)は急性B型肝炎)、6例は他の有害事象(頭痛、希死念慮を有するうつ病、下痢、悪心、無力症、筋肉痛、不安)で治験薬と因果関係ありと判断され、1件は治験薬と因果関係があるかは不明と判断された有害事象(記憶障害1例(<1%))により、試験中止／治験薬の投与中止に至った。 延長療法期のRPV+CAB群で、2例(<1%)に治験薬の投与中止に至った有害事象(B型肝炎[重篤、Grade 3、治験薬との因果関係なし]及び恐怖[非重篤、Grade 1、治験薬との因果関係あり])が発現した。 延長療法期にRPV+CAB Q4W投与に切り替えた群では、患者1例(<1%)に治験薬の投与中止に至った有害事象1件(注射部位疼痛)が発現した。 (有害事象グレード分類: Division Of AIDS Table For Grading The Severity Of Adult And Pediatric Adverse Events (DAIDS) Version 2.0)
---------------------	--

注) 本剤の承認された用法及び用量は「(1ヵ月間隔投与)カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビルンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は600 mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。(2ヵ月間隔投与)カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビルンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に900 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は900 mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」である。

<海外第Ⅲb相臨床試験>

1. 抗HIV薬による治療経験のある成人HIV-1感染症患者を対象とした非劣性試験[207966(ATLAS-2M)試験]^{19~22)}

試験デザイン	無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較、非盲検、非劣性検証試験
対象	抗HIV薬治療によりウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染症患者 1045例
目的	RPV注射剤+CAB注射剤の抗ウイルス効果及び安全性について、8週間隔投与(Q8W)の4週間隔投与(Q4W)に対する非劣性を検証する。
投与方法	ATLAS-2M試験には、ウイルス学的に抑制されているHIV-1感染症患者(スクリーニング前の6ヵ月以上)で、ATLAS試験の維持療法期を完了した患者を含む、安定したART療法を受けている患者を登録した。無作為割り付けは、事前のRPV+CAB曝露期間(0週間、1~24週間、24週間超)で層別化した。次の2つのグループの患者を登録し、RPV+CAB Q8W群又はRPV+CAB Q4W群に1:1の割合で無作為に割り付けた。 Group 1: ATLAS試験でCAR群に組み入れられ最低でも52週の来院を完了した患者及びATLAS試験以外でART標準療法を受けていた患者。(RPV経口剤25mg+CAB経口剤30mg 1日1回の28日間(±3日)経口投与を行った上でRPV+CAB Q8W群又はRPV+CAB Q4W群に無作為に割り付けた。) Group 2: ATLAS試験からATLAS-2M試験に移行し、現在RPV+CAB Q4Wの筋肉内投与を受けている患者。(ATLAS試験の維持療法期におけるRPV+CAB Q4Wの投与に当初無作為割り付けされた患者、及びATLAS試験の延長療法期に標準療法からRPV+CAB Q4Wのレジメンに移行した患者を含む。) 維持療法期(100週間) ■RPV+CAB Q8W群:(522例) Group 1の患者に対しては、RPV注射剤900 mg+CAB注射剤600 mgを初回臀部筋肉内投与し、4週後にRPV注射剤900 mg+CAB注射剤600 mgを臀部筋肉内に併用投与。以降は8週間隔(Q8W)でRPV注射剤900 mg+CAB注射剤600 mgを臀部筋肉内に併用投与した。(Group1の患者には注射剤として96週間投与。)Group 2の患者に対しては初回より8週間隔(Q8W)でRPV注射剤900 mg+CAB注射剤600 mgを臀部筋肉内に併用投与した。 ■RPV+CAB Q4W群:(523例) Group 1の患者に対しては、RPV注射剤900 mg+CAB注射剤600 mgを初回臀部筋肉内投与し、以降はRPV注射剤600 mgとCAB注射剤400 mgを4週間隔(Q4W)で臀部筋肉内に併用投与した。(Group1の患者には注射剤として96週間投与。)Group 2の患者に対しては初回より4週間隔(Q4W)でRPV注射剤600 mg+CAB注射剤400 mgを臀部筋肉内に併用投与した。 維持療法期を完了した患者は、割り付けられたRPV+CAB(Q4W又はQ8W)投与を引き続き受ける延長療法期への移行が可能であった。 ATLAS-2M試験 経口剤ART投与中 ※ATLAS試験からの移行を含む (n=654) RPV注射剤+CAB注射剤 Q4W投与中 ※ATLAS試験からの移行 (n=391) ・成人HIV-1感染症患者 ・6ヵ月以上ウイルス学的抑制 ・INSTIおよびNNRTI薬剤耐性関連変異 (K103Nを除く)を有していない スクリーニング 無作為化 (1日目) (4週) 主要評価 (48週) 評価 (100週) スクリーニング期間 維持療法期 延長療法期 Q4W群 RPV注射剤600mg+CAB注射剤400mg Q4W (n=523) ↑経口ARTを投与中の場合、初回用量としてRPV注射剤900mg+CAB注射剤600mg Q8W群 RPV注射剤900mg+CAB注射剤600mg Q8W (n=522) ↑経口ARTを投与中の場合、4週及び8週に投与後、8週間隔で投与 RPV注射剤+CAB注射剤 維持療法期の治療 (Q4WまたはQ8W)の継続
主な登録基準	すべての患者 ・成人(18歳以上[現地規制当局が求める場合は19歳以上])HIV-1感染症患者 ・ART標準療法を受けていた患者(ATLAS試験からATLAS-2M試験に移行した患者を除く) ・スクリーニング前6ヵ月以上、抗レトロウイルス療法^{*1}(初回又は第2治療レジメン^{*2})を継続 *1:組み入れ時の抗HIV薬:NRTI 2剤+INSTI/NNRTI/ブーストされたPI(又はブーストされていないアザナビル) *2:第2治療レジメンへの変更:忍容性、安全性への懸念、レジメンの簡便性/簡素化のために、1剤又は複数の薬剤を同時に変更した場合 ・スクリーニング前12ヵ月以内に少なくとも2回の血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満:スクリーニング前6~12ヵ月で1回、及び6ヵ月以内に1回 ・スクリーニング時の血漿中HIV-1 RNA量50 copies/mL未満 ATLAS試験からATLAS-2M試験に移行した患者 ・ATLAS試験でRPV注射剤600mg+CAB注射剤400mg Q4W投与、あるいは、CARを最低52週間受けた患者 ・スクリーニング時の血漿中HIV-1 RNA量50 copies/mL未満

主な除外基準	すべての患者 ・妊娠又は授乳中の女性、治験期間中に妊娠又は授乳の予定がある女性 ・CDCカテゴリーStage 3の患者(全身療法を必要としないカポジ肉腫患者及びCD4陽性リンパ球数が200 cells/μL未満となった経験のある患者は除く) ・スクリーニング時のHBV HBs抗原、抗HBc抗体、抗HBs抗体、及びHBV DNAの検査結果に基づくHBV感染症の証拠 ・HBs抗原陽性の患者 ・抗HBs抗体陰性で抗HBc抗体陽性(HBs抗原陰性)及びHBV DNA陽性の者(抗HBc抗体陽性(HBs抗原陰性)かつ抗HBs抗体陽性の患者は除外しない) ・既知の主要なINSTI又はNNRTI耐性関連変異(K103Nを除く)の存在に基づき一次耐性のエビデンスが認められたHIV-1感染症患者 ・クレアチニンクリアランスが50mL/分/1.73m²未満(CKD-EPI式による) ・ALT$\geq$3$\times$ULN ART標準療法を受けていた患者(ATLAS試験からATLAS-2M試験に移行した患者を除く) ・スクリーニング前6ヵ月以内の間に、血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満になった後に50 copies/mL以上となった患者 ・スクリーニング前12ヵ月からスクリーニング前6ヵ月の間に血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満になった後に200 copies/mL以上となった患者 ・スクリーニング前12ヵ月からスクリーニング前6ヵ月の間に血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満になった後に2回以上50 copies/mL以上となった患者 ・ウイルス学的治療失敗(血漿中HIV-1 RNA量<50 copies/mLへ抑制後、$\geq$200 copies/mLとなった場合と定義)により第2治療レジメンへ切り替えを行った患者 ・単剤又は併用でのHIV-1治療レジメンの使用歴(周産期のみ)の治療であっても) ATLAS試験からATLAS-2M試験に移行した患者 ・ATLAS試験中、2回又はそれ以上連続して血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上となった患者 ・ATLAS試験中、一度でも血漿中HIV-1 RNA量が200 copies/mLとなった患者
主要評価項目	ITT-E集団において、Snapshotアルゴリズムによる48週時の血漿中HIV-RNA量が50 copies/mL以上(ウイルス学的治療失敗)の患者の割合
主な副次評価項目	その他の関連する有効性評価項目は以下のとおりであった。 ・Snapshotアルゴリズムによる48週時及び96週時の血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満である患者の割合(ITT-E集団) ・96週時までにウイルス学的治療失敗(CVF:血漿中HIV-1 RNA量<200 copies/mLへ抑制後、$\geq$200 copies/mLが2回連続して検出された場合と定義)の確定が認められた患者の割合 ・48週及び96週時を含む経時的なウイルス量及びCD4陽性細胞数の絶対値及びベースラインからの変化量 ・ウイルス学的治療アウトカム また、関連するグローバルヘルスアウトカム(GHO)の副次評価項目は以下のとおりであった。 ・24週及び48週時(又は中止時)のHIV治療満足度質問票(状況版)(HIVTSQs)の総「治療満足度」スコア及び各項目スコアにおけるベースライン(Day 1)からの変化量 ・48週時(又は中止時)の治療満足度の経時的変化(HIV治療満足度質問票(変化版)(HIVTSQc)を使用) ・Chronic Treatment Acceptance(ACCEPT)質問票の「General acceptance(全般的受容性)」項目を用いた、24週、及び48週時点での治療受容性のベースラインからの変化量 ・48週時(又は中止時)に選好質問票を用いて評価した、ARV経口剤投与と比較したRPV注射剤+CAB注射剤Q8W投与又はRPV注射剤+CAB注射剤Q4W投与への選好性、及びRPV注射剤+CAB注射剤Q4W投与と比較したRPV注射剤+CAB注射剤Q8W投与への選好性 ・安全性
探索的評価項目	・サブグループ解析 48週時の血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上の患者(年齢、出生時の性別、BMI等) ・経時的にウイルス学的治療失敗の確定(CVF)とされた患者の割合 ・48週及び96週時におけるサブグループ別のCD4陽性細胞数のベースラインからの変化量
解析計画	ATLAS-2M試験は、ART既治療の成人HIV-1感染症患者を対象とした第Ⅲb相試験であり、RPV+CAB Q8W投与の抗ウイルス活性がRPV+CAB Q4W投与と比較して非劣性であることを検証するようデザインされた。ATLAS-2M試験の主要解析では非劣性マージンを4%と設定した。 主要解析は、すべての患者が48週時の来院を完了するか、治験を早期に中止した後に実施した。 主な副次解析では、ITT-E集団を対象に、48週時の血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満であった患者の割合(Snapshotアルゴリズムに基づく)を評価した。 主要有効性解析では、ITT-E集団の各患者のウイルス学的転帰を、FDA Snapshotアルゴリズムに従って算出した。48週時の主要解析は、最終患者の48週時のウイルス量評価(必要に応じて再検査を含む)後に実施した。 主要有効性解析に関しては、48週時のHIV-1 RNA量が50 copies/mL以上(FDA Snapshotアルゴリズム)の患者の割合について、無作為割り付けされた群に対して調整した群間差及びその信頼区間を、CMHの重みを用いた層別解析により算出した。本解析では、RPV+CABに対する事前の曝露(0週間、1～24週間、24週間超)に従って各層(層別化のエラーを修正するため、解析用に再度生成)を調整した。全層に共通する割合の差のCMH推定値は、2群間の割合の差の層別推定値を加重平均することにより算出した。

結果

合計1049例が無作為に割り付けられ(1:1)、RPV+CAB Q8W投与(n=522)又はRPV+CAB Q4W投与(n=523)を受けた。4例は無作為に割り付けされたが、治験薬の投与を受けなかった。投与を受けた1045例のうち、RPV+CAB Q8W群の522例中443例(85%)及びRPV+CAB Q4W群の523例中480例(92%)は曝露期間が52週間以上であった。

患者背景[ATLAS-2M試験、ベースライン時、ITT-E集団]

患者背景		RPV+CAB Q8W群(522例)	RPV+CAB Q4W群(523例)
年齢	中央値	42.0歳	42.0歳
	範囲	20-83歳	19-75歳
	<35歳(%)	137(26)	145(28)
	35-49歳(%)	242(46)	239(46)
	≥50歳(%)	143(27)	139(27)
性別:男性の数(%)		385(74)	380(73)
人種:白人の数(%)		370(71)	393(75)
人種:アジア人(日本人に起源をもつ)の数(%)		0	2(<1)
BMI(kg/m ²)	中央値	25.724	25.923
	範囲	17.75-48.27	16.57-77.52
CD4陽性リンパ球数	<350 cells/μLの患者数(%)	35(7)	27(5)
	350 to <500 cells/μLの患者数(%)	96(18)	89(17)
	≥500 cells/μLの患者数(%)	391(75)	407(78)
B型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数(%)		2(<1)	1(<1)
C型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数(%)		5(<1)	6(1)
B型及びC型肝炎ウイルスに陽性の患者数(%)		0	0
B型及びC型肝炎ウイルスに陰性の患者数(%)		515(99)	515(99)
CDC カテゴリー ^{注)}	HIV infection stage 1の患者数(%)	391(75)	407(78)
	HIV infection stage 2の患者数(%)	129(25)	113(22)
	HIV infection stage 3の患者数(%)	2(<1)	3(<1)
ベースライン時の キードラッグ	NNRTI(%)	368(70)	382(73)
	INSTI(%)	334(64)	341(65)
	PI(%)	116(22)	111(21)

注)HIV infection stage 1:HIV感染検査陽性でAIDSと定義される状態ではなくCD4+Tリンパ球数≥500 cells/μL又はCD4+Tリンパ球数が全リンパ球数の≥26%の場合、HIV infection stage 2:HIV感染検査陽性でAIDSと定義される状態ではなくCD4+Tリンパ球数200～499 cells/μL又はCD4+Tリンパ球数が全リンパ球数の14%～25%の場合、HIV infection stage 3:HIV感染検査陽性でCD4+Tリンパ球数が<200 cells/μL又はCD4+Tリンパ球数が全リンパ球数の<14%又はAIDSと定義される状態の場合

有効性:

・48週時、96週時に血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上あるいは50 copies/mL未満であった患者の割合[ATLAS-2M試験、48週時、96週時(維持療法期)、ITT-E集団][主要評価項目(48週時、血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上であった患者の割合)、副次評価項目(その他)]

ITT-E集団において、RPV+CAB Q8W群の患者の1.7%及びRPV+CAB Q4W群の患者の1.0%が、主要有効性評価項目である48週時の血漿中HIV-1 RNA量50 copies/mL以上に該当した。4%の非劣性マージンに基づき、調整投与群間差[95%信頼区間](0.8%[-0.6%～2.2%])の95%信頼区間上限が4%未満であることから、48週時点でRPV+CAB Q8WはRPV+CAB Q4Wに対して非劣性であった。PP集団の結果は、ITT-E集団(主要解析対象集団)の結果と一致した。

血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上であった患者の割合

[ATLAS-2M試験、48週、96週時(維持療法期)、ITT-E集団及びPP集団](Snapshot解析)

		N	HIV-1 RNA量が 50 copies/mL以上/N(%)	調整済み両群間の差 ^{注)} (95%信頼区間)
48週時	ITT-E集団			
	RPV+CAB Q8W群	522	9/522(1.7)	0.8(-0.6, 2.2)
	RPV+CAB Q4W群	523	5/523(1.0)	
	PP集団			
	RPV+CAB Q8W群	516	7/516(1.4)	0.4(-0.9, 1.7)
	RPV+CAB Q4W群	514	5/514(1.0)	
96週時	ITT-E集団			
	RPV+CAB Q8W群	522	11/522(2.1)	1.0(-0.6, 2.5)
	RPV+CAB Q4W群	523	6/523(1.1)	
	PP集団			
	RPV+CAB Q8W群	516	10/516(1.9)	0.8(-0.7, 2.3)
	RPV+CAB Q4W群	514	6/514(1.2)	

注)CMH層別解析法に基づいて、ベースライン時の層別因子[RPV+CABに対する事前の曝露(0週間、1～24週間、24週間超)]で調整した。

結果
(つづき)

血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満であった患者の割合
[ATLAS-2M試験、48週、96週時(維持療法期)、ITT-E集団及びPP集団](Snapshot解析)

		N	HIV-1 RNA量が 50 copies/mL未満/N(%)	調整済み両群間の差 ^(注) (95%信頼区間)
48週時	ITT-E集団			
	RPV+CAB Q8W群	522	492/522(94)	0.8(-2.1, 3.7)
	RPV+CAB Q4W群	523	489/523(93)	
	PP集団			
	RPV+CAB Q8W群	516	491/516(95)	1.0(-1.7, 3.7)
	RPV+CAB Q4W群	514	484/514(94)	
96週時	ITT-E集団			
	RPV+CAB Q8W群	522	475/522(91)	0.8(-2.8, 4.3)
	RPV+CAB Q4W群	523	472/523(90)	
	PP集団			
	RPV+CAB Q8W群	516	474/516(92)	0.8(-2.6, 4.2)
	RPV+CAB Q4W群	514	468/514(91)	

注)CMH層別解析法に基づいて、ベースライン時の層別因子[RPV+CABに対する事前の曝露(0週間、1～24週間、24週間超)]で調整した。

・ベースラインからの血漿中CD4陽性リンパ球数の変化量[ATLAS-2M試験、48週時、96週時(維持療法期)、ITT-E集団][副次評価項目]

	RPV+CAB Q8W群(522例)	RPV+CAB Q4W群(523例)
投与48週時 例数	493	486
平均値(標準偏差)(/μL)	5.3(168.62)	-24.6(199.02)
中央値(四分位範囲)(/μL)	5.0(-74.0, 91.0)	-8.0(-114.0, 62.0)
投与96週時 例数	458	458
平均値(標準偏差)(/μL)	23.0(168.47)	-4.3(191.30)
中央値(四分位範囲)(/μL)	20.5(-71.0, 109.0)	12.5(-93.0, 102.0)

・ウイルス学的治療アウトカム[ATLAS-2M試験、48週時、96週時(維持療法期)、ITT-E集団](Snapshot解析)[主要評価項目、副次評価項目]

アウトカム	週数	RPV+CAB Q8W群(522例)	RPV+CAB Q4W群(523例)
HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満の患者数(%)	48	492(94.3)	489(93.5)
	96	475(91.0)	472(90.2)
HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上の患者数(%)	48	9(1.7)	5(1.0)
	96	11(2.1)	6(1.1)
HIV-1 RNA量が<50 copies/mL未達成であった症例(%)	48	3(0.6)	2(0.4)
	96	2(0.4)	2(0.4)
ウイルス学的効果が不十分で中止した症例(%)	48	6(1.1)	2(0.4)
	96	8(1.5)	3(0.6)
HIV-1 RNA量が<50 copies/mL未達成であったが他の理由で中止した症例(%)	48	0	1(0.2)
	96	1(0.2)	1(0.2)
抗レトロウイルス療法を変更した症例(%)	48	0	0
	96	0	0
ウイルス学的データ欠測の患者数(%)	48	21(4.0)	29(5.5)
	96	36(6.9)	45(8.6)
有害事象/死亡により中止した症例(%)	48	9(1.7)	13(2.5)
	96	17(3.3)	17(3.3)
他の理由により中止した症例(%)	48	12(2.3)	16(3.1)
	96	16(3.1)	27(5.2)
データ欠損(%)	48	0	0
	96	3(0.6)	1(0.2)

結果
(つづき)

・96週時までにウイルス学的治療失敗(CVF)が認められた患者の割合[ATLAS-2M試験、96週時(維持療法期)、ITT-E集団](Snapshot解析)[副次評価項目]

RPV+CAB投与を受けた患者におけるCVF(血漿中HIV-1 RNA量<200 copies/mLへ抑制後、 $\geq$ 200 copies/mLとなった場合と定義)率は、Q8W群で522例中9例(1.7%)、Q4W群で523例中2例(0.4%)であった。

CVFが認められた患者は、48週時にはRPV+CAB Q8W群で522例中8例(1.5%)、RPV+CAB Q4W群で523例中2例(0.4%)であった。このうち8例は24週時又はそれより前にCVF基準を満たした。RPV耐性関連変異が、ベースライン時の末梢血単核球でRPV+CAB Q8W群の8例中5例に認められたが、RPV+CAB Q4W群では認められなかった。RPV+CAB Q8W群の1例では、ベースライン時にINSTI変異G140G/Rが認められた。CVFが認められたRPV+CAB Q8W群の8例中6例及びRPV+CAB Q4W群の2例中1例において、ウイルス学的治療失敗の疑い(suspected virologic failure[SVF]:血漿中HIV-1 RNA量がウイルス学的治療失敗の定義と一致し、治験責任医師によりHIV-1 RNAの再検査が必要であると判断された場合)が認められた時点でRPV耐性関連変異が認められた。3例にNNRTI使用歴があった。耐性変異が認められた時点で、CVFとなったRPV+CAB Q8W群の7例(1例はデータなし)のうち5例及びRPV+CAB Q4W群の両2例にINSTI耐性関連変異が認められた。2例(各群1例)にRAL使用歴があった。CVFが認められたRPV+CAB Q8W群の8例中5例において、ベースライン時にINSTI多型であるL74Iが認められたが、RPV+CAB Q4W群では認められなかった。耐性関連変異が認められた時点で、CVFが認められたRPV+CAB Q8W群の7例(1例はデータなし)のうち4例にL74Iが認められたが、RPV+CAB Q4W群ではL74Iは認められなかった。

48週時以降96週時までに、RPV+CAB Q8W群の1例で新たに88週時にCVFが認められた。ベースラインのプロウイルスDNAにNNRTI耐性関連変異(Lys103Asn及びRPV耐性関連変異Tyr181Cys)が存在し、SVF時にも保持されていた。インテグラーゼ多型(Leu74Leu/Ile)もベースラインに存在したが、INSTI耐性関連変異は、SVF時には観察されなかった。BMIは30kg/m²未満で、HIV-1サブタイプBに感染しており、ART治療歴があった。SVF時、RPVに対する表現型感受性が5.17倍低下し、CABに対する表現型感受性が低下した。SVF時の血漿中濃度は、RPV 118ng/mL、CAB 1.07 μ g/mLであった。

CVFが認められた患者のウイルス学的特性[ATLAS-2M試験、96週時(維持療法期)]

群	サブタイプ	SVFに至った週	ベースライン時の耐性変異		SVF時の耐性変異		薬剤に対する感受性 Fold Change	
			RT	INSTI	RT	INSTI	RT	INSTI
Q8W	C	8	V108V/I, Y181Y/C, H221H/Y	None	K103N	None	RPV (2.43)	CAB (1.07)
Q8W	COMPLEX /A1	16	None	L74I	K101E	Q148R, L74I	RPV (4.72)	CAB (9.1)
Q8W	C	16	Y188Y/F/ H/L	G140G/ R	Y188L	N155N/H, Q148Q/R, L74I	RPV (6.77)	CAB (2.63)
Q8W	B	16	None	None	None	None	RPV(1.43)	CAB (0.63)
Q8W	A1	24	Y188L, P225H	L74I	Y188L, P225H	None	RPV(15)	Not available
Q8W	A	24	E138E/A	T97T/A, L74I	K101E, E138A	T97A, N155H, L74I	RPV (2.64)	CAB (6.98)
Q8W	B	24	E138A, K103N, V108V/I	None	E138A, K103N	N155H	RPV (7.25)	CAB (1.8)
Q8W	A/A1	48	None	G163G/R, L74I	E138E/K	Q148Q/R, N155N/H, L74I	RPV (4.25)	No CAB resistance data available
Q4W	B	16	None	None	None	N155N/H	RPV(> 119.16)	CAB (1.77)
Q4W	B	32	None	None	K101E, M230L	E138E/K, Q148R	RPV(17)	CAB (4.56)

結果
(つづき)

・48週時の血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上の患者(患者背景別)[探索的評価項目、サブグループ解析]

層別因子別[事前のRPV+CAB曝露(0週間、1〜24週間、24週間超)]及びその他のサブグループ解析(年齢、人種、ベースラインのウイルス量、ベースラインのCD4陽性、ベースラインのCDC病期、参加国、及びベースライン時の経口療法の種類[NNRTI、PI又はINSTI])における投与群間差は、主要評価項目(48週時のHIV-1 RNA量50 copies/mL以上)の全体集団の解析で認められた非劣性の結果と一致していた。

血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上であった患者の割合の概要(患者背景別)
[ATLAS-2M試験、48週時(維持療法期)、ITT-E集団](Snapshot解析)

		RPV+CAB Q8W群 n/N(%)	RPV+CAB Q4W群 n/N(%)
全症例		9/522(1.7)	5/523(1.0)
性別	女性の数(%)	5/137(3.6)	0/143
	男性の数(%)	4/385(1.0)	5/380(1.3)
年齢	<35歳(%)	4/137(2.9)	1/145(0.7)
	35-49歳(%)	3/242(1.2)	2/239(0.8)
	≥50歳(%)	2/143(1.4)	2/139(1.4)
人種	白人の数(%)	5/370(1.4)	5/393(1.3)
	非白人の数(%)	4/152(2.6)	0/130
	黒人/アフリカ系 アメリカ人の数(%)	4/101(4.0)	0/90
	非黒人/アフリカ系 アメリカ人の数(%)	5/421(1.2)	5/433(1.2)
領域	アルゼンチン(%)	0/12	0/17
	オーストラリア(%)	0/8	0/15
	カナダ(%)	1/35(2.9)	0/41
	フランス(%)	0/26	1/28(3.6)
	ドイツ(%)	0/48	0/36
	イタリア(%)	0/26	0/23
	韓国(%)	0/18	0/9
	メキシコ(%)	0/10	0/6
	ロシア連邦(%)	3/69(4.3)	0/69
	南アフリカ(%)	2/40(5.0)	0/42
	スペイン(%)	0/77	1/81(1.2)
	スウェーデン(%)	0/13	0/8
	アメリカ合衆国(%)	3/140(2.1)	3/148(2.0)
CD4陽性 リンパ球数	<350/μL(%)	1/35(2.9)	1/27(3.7)
	350 to <500/μL(%)	1/96(1.0)	0/89
	≥500/μL(%)	7/391(1.8)	4/407(1.0)
HIV-1 RNA量	<50 copies/mL(%)	9/519(1.7)	5/513(1.0)
	≥50 copies/mL(%)	0/3	0/10
RPV+CAB の投与歴 ^(注1)	0週(%)	5/327(1.5)	5/327(1.5)
	≥1週(%)	4/195(2.1)	0/196
BMI	<30kg/m ² (%)	3/409(0.7)	3/425(0.7)
	≥30kg/m ² (%)	6/113(5.3)	2/98(2.0)
キードラッグ	RPV+CAB(%)	4/195(2.1)	0/196
	NNRTI(%)	1/151(0.7)	2/156(1.3)
	INSTI(%)	3/136(2.2)	2/141(1.4)
	PI(%)	1/40(2.5)	1/30(3.3)
RPV+CAB に対する事前 の曝露 ^(注2)	0週間(%)	5/327(1.5)	5/327(1.5)
	1〜24週間(%)	3/69(4.3)	0/68
	24週間超(%)	1/126(0.8)	0/128

注1)RPV+CABの投与歴が1週間以上の患者における、CMH層別解析法で調整されたRPV+CAB Q8W群とRPV+CAB Q4W群の群間差(95%信頼区間)は2.0(0.1, 4.0)であった。RPV+CABに対する事前の曝露が1〜24週間と24週間超の群間差の均質性試験におけるp値は0.250であった。

注2)RPV+CAB Q8W群とRPV+CAB Q4W群(未調整)の群間差(95%信頼区間)は、0週間、1〜24週間及び24週間超でそれぞれ、0.0(-2.2, 2.2)、4.3(-1.3, 12.3)及び-0.8(-2.2, 4.4)であった。RPV+CAB Q8W群とRPV+CAB Q4W群の群間差の均質性試験におけるp値は0.346であった。

結果
(つづき)

グローバルヘルスアウトカム

・HIVTSQsスコアのベースライン時からの変化量[ATLAS-2M試験、24週時、48週時(維持療法期)、LOCF、ITT-E集団][副次評価項目、参考情報]

RPV+CAB投与歴のない(0週間)患者では、ベースラインのHIVTSQs平均総[SD]スコアはRPV+CAB Q8W群で57.73[9.21]ポイント、RPV+CAB Q4W群で56.72[9.34]ポイントであった。HIVTSQsの総スコアは、ベースラインのスコア、出生時の性別、年齢、人種(白人、非白人)及びキードラッグ(INSTI、PI、NNRTI)で調整後、いずれの投与群でもベースラインから24週及び48週時において上昇した。

RPV+CAB投与歴のない(0週間)患者のHIVTSQsスコアのベースライン時からの変化量
[ATLAS-2M試験、24週時、48週時(維持療法期)、LOCF、ITT-E集団]

		N	n	調整済み平均値 ^{注)} (95%信頼区間)	調整済み両群間の 差(95%信頼区間)	p値 ^{注)}
24週時	RPV+CAB Q8W群	327	319	5.07(4.36, 5.78)	1.07(0.07, 2.07)	0.036
	RPV+CAB Q4W群	327	323	4.00(3.29, 4.70)		
48週時	RPV+CAB Q8W群	327	319	4.86(4.02, 5.69)	1.74(0.56, 2.91)	0.004
	RPV+CAB Q4W群	327	323	3.12(2.29, 3.95)		

N=登録症例数、n=解析対象症例数

注)ベースラインからのHIVTSQsスコアの変化量の調整済み平均値は、ベースライン時のHIVTSQsスコア、出生時の性別(男性vs.女性)、年齢(<50歳vs.≥50歳)、人種(白人vs.非白人)を共変量としたANCOVAモデルにより算出、推定された。

RPV+CAB投与歴(1週間以上)のある患者では、ベースラインのHIVTSQs平均総[SD]スコアは、RPV+CAB Q8W群で62.22[5.41]ポイント、RPV+CAB Q4W群で61.98[6.72]ポイントであった。ベースラインのスコア、出生時の性別(女性、男性)、年齢(50歳未満、50歳以上)、人種(白人、非白人)及びRPV+CAB投与歴(1~24週間、24週間超)で調整後のベースライン時からの変化量は以下のとおりであり、2つの投与群間に有意差はなかった。

RPV+CAB投与歴(1週間以上)のある患者のHIVTSQsスコアのベースライン時からの変化量
[ATLAS-2M試験、24週時、48週時(維持療法期)、LOCF、ITT-E集団]

		N	n	調整済み平均値 ^{注)} (95%信頼区間)	調整済み両群間の 差(95%信頼区間)	p値 ^{注)}
24週時	RPV+CAB Q8W群	195	191	0.59(-0.03, 1.21)	0.07(-0.81, 0.95)	0.871
	RPV+CAB Q4W群	196	193	0.52(-0.10, 1.14)		
48週時	RPV+CAB Q8W群	195	191	0.44(-0.27, 1.15)	0.48(-0.52, 1.48)	0.344
	RPV+CAB Q4W群	196	194	-0.05(-0.75, 0.66)		

N=登録症例数、n=解析対象症例数

注)ベースラインからのHIVTSQsスコアの変化量の調整済み平均値は、ベースライン時のHIVTSQsスコア、出生時の性別(男性vs.女性)、年齢(<50歳vs.≥50歳)、人種(白人vs.非白人)、RPV+CABに対する事前の曝露(1~24週vs.24週間超)を共変量としたANCOVAモデルにより算出、推定された。

事前のRPV+CAB投与歴のない患者では、HIVTSQs総スコアのベースラインからの変化を左右する主な要因は、項目6(最近のHIV治療の柔軟性)、項目5(HIV治療に関連する利便性)及び項目10(現在のHIV治療の継続に対する満足度)であった。

・ACCEPTスコアのベースライン時からの変化量[ATLAS-2M試験、24週時、48週時(維持療法期)、LOCF、ITT-E集団][副次評価項目、参考情報]

ATLAS-2M試験において、事前のRPV+CAB投与歴のない(0週間)患者のベースライン時General Acceptance平均(SD)スコアは、RPV+CAB Q8W群で81.5(25.23)ポイント、RPV+CAB Q4W群で81.8(25.98)ポイントであった。General Acceptanceスコアは、ベースラインスコア、出生時の性別、年齢、人種(白人、非白人)による調整後、両投与群でベースラインから24週及び48週時までに増加した。

RPV+CAB投与歴のない(0週間)患者のACCEPTスコアのベースライン時からの変化量
[ATLAS-2M試験、24週時、48週時(維持療法期)、LOCF、ITT-E集団]

		N	n	調整済み平均値 ^{注)} (95%信頼区間)	調整済み両群間の 差(95%信頼区間)	p値 ^{注)}
24週時	RPV+CAB Q8W群	327	319	5.8(3.2, 8.5)	1.7(-2.1, 5.4)	0.379
	RPV+CAB Q4W群	327	323	4.2(1.5, 6.8)		
48週時	RPV+CAB Q8W群	327	319	6.8(4.3, 9.3)	1.1(-2.4, 4.6)	0.525
	RPV+CAB Q4W群	327	324	5.7(3.2, 8.1)		

N=登録症例数、n=解析対象症例数

注)ベースラインからのACCEPTスコアの変化量の調整済み平均値は、ベースライン時のACCEPTスコア、出生時の性別(男性vs.女性)、年齢(<50歳vs.≥50歳)、人種(白人vs.非白人)を共変量としたANCOVAモデルにより算出、推定された。

結果
(つづき)

RPV+CAB投与歴(1週間以上)のある患者のGeneral Acceptance平均(SD)スコアは、ベースライン時にRPV+CAB Q8W群で89.3[20.03]ポイント、RPV+CAB Q4W群で91.2[16.74]ポイントであり、ベースラインスコア、出生時の性別(女性、男性)、年齢(50歳未満、50歳以上)、人種(白人、非白人)、及びRPV+CAB投与歴(1~24週間、24週間超)で調整後のベースライン時からの変化量は以下のとおりであった。

RPV+CAB投与歴(1週間以上)のある患者のACCEPTスコアのベースライン時からの変化量
[ATLAS-2M試験、24週時、48週時(維持療法期)、LOCF、ITT-E集団]

		N	n	調整済み平均値 ^{注)} (95%信頼区間)	調整済み両群間の 差(95%信頼区間)	p値 ^{注)}
24週時	RPV+CAB Q8W群	195	192	-0.4(-3.0, 2.2)	0.5(-3.1, 4.2)	0.772
	RPV+CAB Q4W群	196	194	-1.0(-3.5, 1.6)		
48週時	RPV+CAB Q8W群	195	192	-1.0(-3.9, 2.0)	0.9(-3.2, 5.1)	0.659
	RPV+CAB Q4W群	196	194	-1.9(-4.8, 1.1)		

N=登録症例数、n=解析対象症例数

注)ベースラインからのACCEPTスコアの変化量の調整済み平均値は、ベースライン時のACCEPTスコア、出生時の性別(男性vs.女性)、年齢(<50歳vs.≥50歳)、人種(白人vs.非白人)、RPV+CABに対する事前の曝露(1~24週vs.24週間超)を共変量としたANCOVAモデルにより算出、推定された。

・48週時の治療法の選好性の調査[ATLAS-2M試験、ITT-E集団][副次評価項目、参考情報]

48週時のRPV+CABのQ4W投与群523例のうち、調査に応じた患者の94%(468/497例)がQ4W投与を好み、3%(16/497例)がRPV+CAB経口投与を好んだ。残りの3%(13/497例)は特に好みを示さなかった。RPV+CAB Q8W群で事前のRPV+CAB投与歴のない患者327例のうち、調査に応じた患者の98%(300/306例)がQ8W投与を好み、1%(4/306例)がRPV+CAB経口投与を好んだ。残りの<1%(2/306例)は特に好みを示さなかった。

RPV+CAB Q8W群で事前のRPV+CAB投与歴がある患者195例のうち、調査に応じた患者の94%(179/191例)がQ8W投与を好み、3%(6/191例)がQ4W投与を、2%(4/191例)がRPV+CAB経口投与を好んだ。残りの1%(2/191例)は特に好みを示さなかった。

安全性:

ATLAS-2M試験の安全性の結果を解釈する際に考慮すべき重要な点は、この試験のベースラインの評価には、ATLAS試験においてRPV+CABのQ4W投与を受けていた、3分の1を超える患者のデータが含まれていたことである。ATLAS-2M試験の48週時点の解析では、ATLAS試験の(RPV+CABのQ4W投与を受けた)患者253例が移行し、RPV+CAB注射剤のQ4W投与を96週間以上受けていた。RPV+CAB Q4Wへの事前の曝露の点で投与群間のバランスはとれていた。

<副作用(維持療法期投与48週時及び96週時)>

維持療法期投与48週時の副作用発現頻度は、RPV+CAB 8W群で77%(400/522例)、RPV+CAB 4W群で76%(399/523例)であった。RPV+CAB 8W群の主な副作用は、注射部位疼痛70%(364/522例)、注射部位結節10%(54/522例)、注射部位 硬結8%(40/522例)、注射部位不快感7%(34/522例)、注射部位腫脹6%(32/522例)、注射部位そう痒感5%(26/522例)、発熱4%(19/522例)であった。RPV+CAB 4W群の主な副作用は、注射部位疼痛68%(358/523例)、注射部位結節17%(87/523例)、注射部位不快感8%(40/523例)、注射部位硬結7%(37/523例)、注射部位腫脹5%(26/523例)、発熱5%(25/523例)、注射部位そう痒感5%(24/523例)、疲労4%(19/523例)、注射部位紅斑3%(15/523例)、注射部位血腫3%(14/523例)であった。

維持療法期投与96週時の副作用発現頻度は、RPV+CAB Q8W群で80%(415/522例)、RPV+CAB Q4W群で79%(413/523例)であった。RPV+CAB Q8W群の主な副作用は、注射部位疼痛73%(382/522例)、注射部位結節13%(69/522例)、注射部位硬結9%(46/522例)、注射部位腫脹7%(38/522例)、注射部位不快感7%(37/522例)、注射部位そう痒感6%(31/522例)及び発熱4%(20/522例)であり、RPV+CAB Q4W群の主な副作用は、注射部位疼痛71%(372/523例)、注射部位結節21%(109/523例)、注射部位硬結10%(50/523例)、注射部位不快感9%(47/523例)、注射部位そう痒感7%(36/523例)、注射部位腫脹6%(33/523例)、発熱5%(25/523例)、疲労4%(21/523例)であった。

副作用のうち、Grade 3の副作用はRPV+CAB Q8W群で21例(4%)、RPV+CAB Q4W群で32例(6%)、Grade 4の副作用はRPV+CAB Q8W群で1例(<1%)、RPV+CAB Q4W群で1例(<1%)発現し、Grade 5の副作用は発現しなかった。

<死亡を含む重篤な有害事象(維持療法期投与96週時)>

RPV+CAB Q8W群の1例(<1%)は、急性膵炎の合併症である敗血症により死亡した。治験責任医師は、急性膵炎は治験薬との因果関係があると判断した。この患者は過去にATLAS試験に参加し、この重篤な有害事象発現前の17ヵ月にわたりRPV注射剤とCAB注射剤の併用投与を受けていた。ATLAS-2M試験の16週時来院の2週間後、患者は重度の急性膵炎のため来院し、入院2日後に心肺停止を起こした。重篤な合併症を複数発現し、最終的には敗血症により死亡した。死亡は、RPV+CABの初回投与の522日後、治験薬の最終投与の98日後であった。

結果 (つづき)	RPV+CAB Q4W群の1例(<1%)は、自殺により死亡したが、治験責任医師により、自殺は治験薬との因果関係がないと判断された。 RPV+CAB Q8W群の4例(<1%)に4件、RPV+CAB Q4W群の3例(<1%)に3件の治験薬との因果関係がある重篤な有害事象が発現した。治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、RPV+CAB Q8W群では急性膵炎、注射部位膿瘍、失神寸前の状態、骨壊死、RPV+CAB Q4W群では過敏症、薬物過敏症、心筋梗塞であった。 <投与中止に至った有害事象(維持療法期投与96週時)> 治験薬の投与中止に至った有害事象は、RPV+CAB Q8W群では18例(3%)、RPV+CAB Q4W群では19例(4%)に認められた。各群で2件以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、Q8W群では頭痛(2件)、注射部位疼痛(2件)、Q4W群では注射部位疼痛(4件)、疲労、多汗症、異常夢、注意力障害、睡眠障害、悪心及び筋肉痛(各2件)であった。 RPV+CAB Q8W群の8例(2%)、RPV+CAB Q4W群の12例(2%)に投与中止に至ったISR以外の治験薬との因果関係がある有害事象が発現した。試験中止に至ったGrade 3又はGrade 4、又は治験薬との因果関係がある有害事象は、RPV+CAB Q8W群で骨壊死、RPV+CAB Q4W群で注意力障害、薬物過敏症及び心筋梗塞が認められた。 (有害事象グレード分類:Division Of AIDS Table For Grading The Severity Of Adult And Pediatric Averse Events (DAIDS) Version 2.0)
-------------	--

注)本剤の承認された用法及び用量は「〈1ヵ月間隔投与〉カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビルンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は600 mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。〈2ヵ月間隔投与〉カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビルンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に900 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は900 mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療の使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「I.5.(1) 承認条件」の項を参照すること。

(7) その他

<外国人における成績>(第Ⅲ相試験の併合解析)

抗HIV薬による治療経験のない成人HIV-1感染症患者を対象としたFLAIR試験と抗HIV薬による治療経験のある成人HIV-1感染症患者を対象としたATLAS試験の併合解析^{23~25)}

試験デザイン	無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較、非盲検、非劣性検証試験
対象	HIV-1感染症患者1182例(RPV+CAB群:591例、CAR群:591例)
目的	目的、投与方法、主な登録基準、主な除外基準、主要有効性評価項目、副次評価項目及び安全性評価項目については、「(4)検証的試験 1)有効性検証試験<国際共同(日本を含む)第Ⅲ相臨床試験>1. 抗HIV薬による治療経験のない成人HIV-1感染症患者を対象とした非劣性試験[201584(FLAIR)試験]、<海外第Ⅲ相臨床試験>1. 抗HIV薬による治療経験のある成人HIV-1感染症患者を対象とした非劣性試験[201585(ATLAS)試験]」参照。
投与方法	
主な登録基準	
主な除外基準	
主要有効性評価項目	
主な副次評価項目	
結果	FLAIR試験とATLAS試験の投与48週の併合解析の結果を記載した。各試験の結果については、「(4)検証的試験 1)有効性検証試験<国際共同(日本を含む)第Ⅲ相臨床試験>1. 抗HIV薬による治療経験のない成人HIV-1感染症患者を対象とした非劣性試験[201584(FLAIR)試験]、<海外第Ⅲ相臨床試験>1. 抗HIV薬による治療経験のある成人HIV-1感染症患者を対象とした非劣性試験[201585(ATLAS)試験]」参照。 両試験の併合解析で、両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられずRPV+CAB群591例の年齢中央値は38.0歳(範囲19-74)、女性27%、人種は白人73%、黒人又はアフリカ系アメリカ人18%、アジア人6%、その他が3%であった。ベースラインのCD4陽性リンパ球数350 cells/μL未満は7%であった。

結果
(つづき)

患者背景[FLAIR試験とATLAS試験の48週時の併合解析、ベースライン時、ITT-E集団]

患 者 背 景		FLAIR試験とATLAS試験の併合解析	
		RPV+CAB群 (591例)	CAR群 (591例)
年齢	中央値	38.0歳	38.0歳
	範囲	19-74歳	18-82歳
性別	男性の数(%)	429(73)	423(72)
	女性の数(%)	162(27)	168(28)
人種	白人の数(%)	430(73)	408(69)
	黒人/アフリカ系アメリカ人の数(%)	109(18)	133(23)
	アジア人(%)	34(6)	28(5)
	その他(%)	18(3)	20(3)
CD4陽性リンパ球数	ベースライン時、 <350 cells/ μ Lの患者数(%)	42(7)	54(9)
	ベースライン時、 350 to <500 cells/ μ Lの患者数(%)	120(20)	117(20)
	ベースライン時、 ≥ 500 cells/ μ Lの患者数(%)	429(73)	420(71)
CDC カテゴリー ^{注)}	HIV infection stage 1の患者数(%)	429(73)	420(71)
	HIV infection stage 2の患者数(%)	156(26)	165(28)
	HIV infection stage 3の患者数(%)	6(1)	6(1)

注)HIV infection stage 1:HIV感染検査陽性でAIDSと定義される状態ではなくCD4+Tリンパ球数 ≥ 500 cells/ μ L又はCD4+Tリンパ球数が全リンパ球数の $\geq 26\%$ の場合、HIV infection stage 2:HIV感染検査陽性でAIDSと定義される状態ではなくCD4+Tリンパ球数 $200 \sim 499$ cells/ μ L又はCD4+Tリンパ球数が全リンパ球数の $14\% \sim 25\%$ の場合、HIV infection stage 3:HIV感染検査陽性でCD4+Tリンパ球数が < 200 cells/ μ L又はCD4+Tリンパ球数が全リンパ球数の $< 14\%$ 又はAIDSと定義される状態の場合

有効性:

・48週時に血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上あるいは50 copies/mL未満であった患者の割合 [FLAIR試験とATLAS試験の併合解析、48週時(維持療法期)、ITT-E集団]

48週時の血漿中HIV-1 RNA量 ≥ 50 copies/mLであった患者の割合は、RPV+CAB群及びCAR群でそれぞれ1.9%及び1.7%であり(0.2[-1.4, 1.7])、RPV+CAB群のCAR群に対する非劣性が示された(併合解析では、調整投与群間差の95%信頼区間の上限は4%未満)。
また、48週時の血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満であった患者の割合は、それぞれ93.1%及び94.4%であった(-1.4[4.1, 1.4])。

・48週時に血漿中HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上あるいは50 copies/mL未満であった患者の割合 [FLAIR試験とATLAS試験の併合解析、48週時(維持療法期)、ITT-E集団]

	FLAIR試験とATLAS試験の併合解析	
	RPV+CAB群 (591例)	CAR群 (591例)
HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上(%)	11(1.9)	10(1.7)
両群間の差(95%信頼区間) ^{注1,2)}	0.2(-1.4, 1.7)	
HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満(%)	550(93.1)	558(94.4)
両群間の差 ^{注1,2)} (95%信頼区間)	-1.4(-4.1, 1.4)	
併合解析における両群の均質性 ^{注3)}	P=0.765	

注1)両群間の差:RPV+CAB群(Q4W、筋肉内投与)での割合ー対照群(未調整)での割合

注2)CMH層別解析法に基づいて、ベースライン時の層別因子[併合解析では各試験内の無作為化層別因子(FLAIR試験の4つの層別因子及びATLAS試験の6つの層別因子)の組み合わせによって形成される10の層]で調整した。

注3)併合解析の10の層で調整した、加重最小二乗法で算出したp値(片側)

・ウイルス学的治療アウトカム[FLAIR試験とATLAS試験の投与48週の併合解析、ITT-E集団](Snapshot解析)

アウトカム	FLAIR試験とATLAS試験の併合解析	
	RPV+CAB群 (591例)	CAR群 (591例)
HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満の患者数(%)	550(93.1)	558(94.4)
HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上の患者数(%)	11(1.9)	10(1.7)
HIV-1 RNA量 < 50 copies/mL未達成であった症例(%)	3(0.5)	3(0.5)
ウイルス学的効果が不十分で中止した症例(%)	7(1.2)	5(0.8)
HIV-1 RNA量 < 50 copies/mL未達成であったが他の理由で中止した症例(%)	1(0.2)	2(0.3)
抗レトロウイルス療法を変更した症例(%)	0	0
ウイルス学的データ欠測の患者数(%)	30(5.1)	23(3.9)
有害事象/死亡により中止した症例(%)	19(3.2)	7(1.2)
他の理由により中止した症例(%)	11(1.9)	16(2.7)
データ欠損(%)	0	0

結果 (つづき)	・48週時までにはウイルス学的治療失敗(CVF)が認められた患者の割合[FLAIR試験とATLAS試験の48週時の併合解析、ITT-E集団] 併合解析では、48週時までにはCVF(血漿中HIV-1 RNA量<200 copies/mLへ抑制後、≥ 200 copies/mLが2回連続して検出された場合と定義)の基準に合致した患者の割合は、RPV+CAB群及びCAR群いずれも591例中7例(1.2%)であった。 グローバルヘルスアウトカム: ・HIVTSQsスコアのベースライン時からの変化量[FLAIR試験とATLAS試験の併合解析、24週時、44週時(維持療法期)、LOCF、ITT-E集団] 24週時(p<0.001)及び44週時(p<0.001)の併合解析において、投与群とHIVTSQsスコアのベースライン時からの変化量に有意な交互作用が認められた。 HIVTSQsスコアのベースライン時からの変化量 [FLAIR試験とATLAS試験の併合解析、24週時、44週時(維持療法期)、LOCF、ITT-E集団] <table> <tr> <th colspan="2">FLAIR試験とATLAS試験の併合解析</th><th>N</th><th>n</th><th>調整済み平均値^(注) (95%信頼区間)</th><th>調整済み両群間の差(95%信頼区間)</th><th>p値^(注)</th></tr> <tr> <td rowspan="2">24週時</td><td>RPV+CAB群</td><td>591</td><td>557</td><td>4.2(3.6, 4.8)</td><td rowspan="2">3.9(3.0, 4.8)</td><td rowspan="2"><0.001</td></tr> <tr> <td>CAR群</td><td>591</td><td>543</td><td>0.3(-0.3, 0.9)</td></tr> <tr> <td rowspan="2">44週時</td><td>RPV+CAB群</td><td>591</td><td>557</td><td>3.9(3.2, 4.5)</td><td rowspan="2">3.4(2.5, 4.3)</td><td rowspan="2"><0.001</td></tr> <tr> <td>CAR群</td><td>591</td><td>552</td><td>0.5(-0.1, 1.2)</td></tr> </table> N=登録症例数、n=解析対象症例数 注) ベースラインからのHIVTSQsスコアの変化量の調整済み平均値は、ベースライン時のHIVTSQsスコア、出生時の性別(男性vs.女性)、年齢(<50歳vs.≥ 50歳)、人種(白人vs.非白人)を共変量としたANCOVAモデルにより算出、推定された。 ・ACCEPTスコアのベースライン時からの変化量[FLAIR試験とATLAS試験の併合解析、維持療法期、調整済みLOCF] ACCEPTスコアのベースライン時からの変化量 [FLAIR試験とATLAS試験の併合解析、8週時、24週時、44週時(維持療法期)、LOCF] <table> <tr> <th colspan="2">FLAIR試験とATLAS試験の併合解析</th><th>N</th><th>n</th><th>調整済み平均値^(注) (95%信頼区間)</th><th>調整済み両群間の差(95%信頼区間)</th><th>p値^(注)</th></tr> <tr> <td rowspan="2">8週時</td><td>RPV+CAB群</td><td>591</td><td>555</td><td>6.3(4.4, 8.1)</td><td rowspan="2">5.0(2.4, 7.7)</td><td rowspan="2"><0.001</td></tr> <tr> <td>CAR群</td><td>591</td><td>545</td><td>1.2(-0.7, 3.1)</td></tr> <tr> <td rowspan="2">24週時</td><td>RPV+CAB群</td><td>591</td><td>558</td><td>8.4(6.6, 10.2)</td><td rowspan="2">5.0(2.4, 7.5)</td><td rowspan="2"><0.001</td></tr> <tr> <td>CAR群</td><td>591</td><td>558</td><td>3.4(1.6, 5.2)</td></tr> <tr> <td rowspan="2">48週時</td><td>RPV+CAB群</td><td>591</td><td>557</td><td>8.8(7.0, 10.6)</td><td rowspan="2">6.8(4.2, 9.4)</td><td rowspan="2"><0.001</td></tr> <tr> <td>CAR群</td><td>591</td><td>562</td><td>2.0(0.2, 3.8)</td></tr> </table> N=登録症例数、n=解析対象症例数 注) ベースラインからのACCEPTスコアの変化量の調整済み平均値は、ベースライン時のACCEPTスコア、出生時の性別(男性vs.女性)、年齢(<50歳vs.≥ 50歳)、人種(白人vs.非白人)を共変量としたANCOVAモデルにより算出、推定された。 ・治療法の選好性の調査 調査に応じた患者のうち98%(523例/532例)の患者は、RPV+CABを好むと回答した。 安全性: <副作用> RPV+CAB群で83%(491/591例)、CAR群で6%(36/591例)であった。いずれかの群で10例を超える患者で報告されたISR以外の副作用は、頭痛(RPV+CAB群:25例[4%]、CAR群:4例[<1%])、発熱(RPV+CAB群:24例[4%]、CAR群:0例)、悪心(RPV+CAB群:15例[3%]、CAR群:6例[1%])、疲労(RPV+CAB群:15例[3%]、CAR群:5例[<1%])、無力症(RPV+CAB群:13例[2%]、CAR群:0例)、体温上昇(RPV+CAB群:12例[2%]、CAR群:0例)であった。 <投与中止に至った有害事象> FLAIR試験とATLAS試験の併合データでは、48週時点で試験を中止していた患者の割合は各投与群で同程度(RPV+CAB群51例[9%]、CAR群40例[7%])であったが、有害事象のため試験を中止した患者はRPV+CAB群22例[4%]、CAR群9例[2%]であった。 <死亡を含む重篤な有害事象> FLAIR試験とATLAS試験の併合データでは、維持療法期中(48週時の解析)、RPV+CAB群の患者31例(5%)に計37件、CAR群の患者26例(4%)に計33件の重篤な有害事象が発現した。発現頻度の高い重篤な有害事象は、A型肝炎(RPV+CAB群4例[<1%]、CAR群2例[<1%])、大腸炎(RPV+CAB群1例[<1%]、CAR群2例[<1%])、肛門膿瘍(RPV+CAB群0例、CAR群2例[<1%])、及び肛門生殖疣贅(RPV+CAB群1例[<1%]、CAR群2例[<1%])であった。その他の重篤な有害事象の報告例数は、投与群当たり1例以下であった。						FLAIR試験とATLAS試験の併合解析		N	n	調整済み平均値 ^(注) (95%信頼区間)	調整済み両群間の差(95%信頼区間)	p値 ^(注)	24週時	RPV+CAB群	591	557	4.2(3.6, 4.8)	3.9(3.0, 4.8)	<0.001	CAR群	591	543	0.3(-0.3, 0.9)	44週時	RPV+CAB群	591	557	3.9(3.2, 4.5)	3.4(2.5, 4.3)	<0.001	CAR群	591	552	0.5(-0.1, 1.2)	FLAIR試験とATLAS試験の併合解析		N	n	調整済み平均値 ^(注) (95%信頼区間)	調整済み両群間の差(95%信頼区間)	p値 ^(注)	8週時	RPV+CAB群	591	555	6.3(4.4, 8.1)	5.0(2.4, 7.7)	<0.001	CAR群	591	545	1.2(-0.7, 3.1)	24週時	RPV+CAB群	591	558	8.4(6.6, 10.2)	5.0(2.4, 7.5)	<0.001	CAR群	591	558	3.4(1.6, 5.2)	48週時	RPV+CAB群	591	557	8.8(7.0, 10.6)	6.8(4.2, 9.4)	<0.001	CAR群	591	562	2.0(0.2, 3.8)
FLAIR試験とATLAS試験の併合解析		N	n	調整済み平均値 ^(注) (95%信頼区間)	調整済み両群間の差(95%信頼区間)	p値 ^(注)																																																																					
24週時	RPV+CAB群	591	557	4.2(3.6, 4.8)	3.9(3.0, 4.8)	<0.001																																																																					
	CAR群	591	543	0.3(-0.3, 0.9)																																																																							
44週時	RPV+CAB群	591	557	3.9(3.2, 4.5)	3.4(2.5, 4.3)	<0.001																																																																					
	CAR群	591	552	0.5(-0.1, 1.2)																																																																							
FLAIR試験とATLAS試験の併合解析		N	n	調整済み平均値 ^(注) (95%信頼区間)	調整済み両群間の差(95%信頼区間)	p値 ^(注)																																																																					
8週時	RPV+CAB群	591	555	6.3(4.4, 8.1)	5.0(2.4, 7.7)	<0.001																																																																					
	CAR群	591	545	1.2(-0.7, 3.1)																																																																							
24週時	RPV+CAB群	591	558	8.4(6.6, 10.2)	5.0(2.4, 7.5)	<0.001																																																																					
	CAR群	591	558	3.4(1.6, 5.2)																																																																							
48週時	RPV+CAB群	591	557	8.8(7.0, 10.6)	6.8(4.2, 9.4)	<0.001																																																																					
	CAR群	591	562	2.0(0.2, 3.8)																																																																							

注) 本剤の承認された用法及び用量は「(1ヵ月間隔投与)カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビルンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は600 mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。(2ヵ月間隔投与)カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビルンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に900 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は900 mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」である。

QT間隔に対する影響(参考:RPV経口剤の成績)

RPV経口剤25 mg 1日1回投与と本剤の推奨用量600 mgを1ヵ月(4週)間隔又は900 mgを2ヵ月(8週)間隔(初回投与の1ヵ月[4週]後に2回目を投与し、以後は2ヵ月[8週]に1回)で投与した際の血漿中RPV濃度はいずれも同程度である。健康成人60例を対象としたランダム化、プラセボ及び実薬対照のクロスオーバー試験でRPV経口剤25 mg 1日1回投与したときに、QTcF間隔に対して臨床的に意味のある影響は認められなかった^{26,27)}。

なお、健康成人を対象としたQT/QTc評価試験において、高用量RPV経口剤(75 mg及び300 mg)^{注)}を1日1回反復経口投与したとき、QTcF間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差の平均値(95%信頼区間の上限)は、それぞれ10.7(15.3) ms及び23.3(28.4) msであった^{27,28)}。

RPV経口剤75 mg及び300 mgを1日1回投与したときの定常状態における C_{max} の平均値(635.7 ng/mL及び1665 ng/mL)は、本剤の推奨用量である900 mgを2ヵ月(8週)間隔(初回投与の1ヵ月[4週]後に2回目を投与し、以後は2ヵ月[8週]に1回)で投与したときに観察された C_{max} の平均値(155 ng/mL)よりもそれぞれ約4.1倍及び10.7倍高かった²⁹⁾。(外国人データ)

注)RPV経口剤の承認された1日用量は25mgである。また、本剤の承認された用法及び用量は「〈1ヵ月間隔投与〉カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は600 mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。〈2ヵ月間隔投与〉カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に900 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は900 mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」である。

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

エトラビルン、エファビレンツ、ネビラピン、ドラビルン

注意: 関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

RPVはジアリルピリミジン骨格を有し、HIV-1に作用するNNRTIである。RPVは、HIV-1逆転写酵素(RT)を非競合的に阻害し、ヒトDNAポリメラーゼ α 、 β 及び γ を阻害しない^{30,31)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用³⁰⁾

T細胞株に急性感染させた野生型(WT)HIV-1実験室株のⅢBに対するRPVの50%有効濃度(EC₅₀)の中央値は、0.73nmol/L(0.27ng/mL)であった。

RPVはHIV-1臨床分離株のgroup Mに対して0.07~1.01nmol/L(0.03~0.37ng/mL)、group Oに対して2.88~8.45nmol/L(1.06~3.10ng/mL)のEC₅₀値を示した。

RPVのEC₅₀値

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

試験方法: cell-based assayにおいて、HIV-1(ⅢB)、HIV-2(ROD)、SIV/mac251をMT-4細胞に急性感染させ、RPVを添加し、RPVの抗ウイルス活性を測定した。

HIV-1初代分離株に対するRPVの抗ウイルス活性(*in vitro*)

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

試験方法: cell-based assayにおいて、21種類のHIV-1臨床分離株[Group M(サブタイプA、B、C、D、E、F、G;それぞれ3種類ずつ)及びGroup O;3種類]を用いて、RPVの抗ウイルス活性を測定した。

2) 相加及び相乗作用³²⁾

RPVとCABの併用時における*in vitro*での抗HIV-1活性を、HIV-1ⅢB株を有するMT-4細胞を用いてチェッカーボード法で検討した。RPVとCABの併用によるHIV-1ⅢBの阻害作用に、併用による相加作用が認められた。

3) 薬剤耐性^{13,16,30,33,34)}

*In vitro*及び*in vivo*(抗HIV薬の使用経験のないHIV-1感染症患者に対してRPV経口剤を投与した臨床試験)での検討結果から、ベースライン時にK101E、K101P、E138A、E138G、E138K、E138R、E138Q、V179L、Y181C、Y181I、Y181V、Y188L、H221Y、F227C、M230I、M230L及びK103N+L100Iのアミノ酸変異を有する株は、RPVの抗ウイルス効果に影響を及ぼす可能性があると考えられた^{30,33)}。

201584 (FLAIR) 試験の本剤＋CAB群において、耐性データの得られたウイルス学的失敗 (CVF) 例3例中2例では、治療中にINSTI耐性関連Q148R変異を生じており、1例ではCABに対する感受性低下を示すG140R変異が生じた。また、3例すべての被験者で1種類のRPV耐性関連変異 (K101E、E138E/A/K/T又はE138K) を生じており、3例中2例でRPVに対する感受性の低下を示した¹³⁾。

201585 (ATLAS) 試験のCVFの3例中1例ではウイルス学的失敗の疑い (SVF) 時にINSTI耐性関連N155H変異が検出された。また、3例すべての被験者で治療中にRPV耐性関連変異 (E138A、E138E/K又はE138K) を生じており、RPVに対する感受性の低下を示し、3例中1例はCABに対する感受性の低下を示した。CABに対する耐性関連変異は、G140R (1例)、Q148R (2例) 及びN155H (1例) であった¹⁶⁾。

207966 (ATLAS-2M) 試験において、4週間隔投与群のCVF (2例) では、いずれの被験者もベースライン時にRPV又はINSTI耐性関連変異を有していなかった。1例でNNRTI関連変異 (G190Q) とNNRTI多型 (V189I) が同時に検出された。SVF時に1例で治療中にRPV耐性関連変異 (K101E＋M230L) が検出され、別の被験者ではNNRTI関連変異 (G190Q＋V189I) にV179V/Iが追加されていた。いずれの被験者においてもRPVに対する感受性の低下を示した。また、いずれの被験者もSVF時にINSTI耐性関連変異 (Q148R＋E138E/K又はN155N/H) を有しており、1例ではCABに対する感受性の低下を示した。いずれもINSTI関連変異であるL74Iは有しておらず、これらの被験者におけるCABの感受性変化度 (FC) は1.8～4.6であった³⁴⁾。

8週間隔 (初回投与4週間後に2回目を投与し、以後は8週間に1回) 投与群のCVF (8例) において、ベースライン時に5例がRPV耐性関連変異 (Y181Y/C＋H221H/Y、Y188Y/F/H/L、Y188L、E138A又はE138E/A) を有し、1例がCAB耐性関連変異 (G140G/R) を有していた (RPV耐性関連変異Y181Y/F/H/Lを有していた症例と同一)。SVF時に6例がRPV耐性関連変異を有しており、うち2例でK101E、1例でE138E/Kがベースライン時から追加されていた。RPVのFCは7例の被験者で生物学的カットオフ値を上回っていた (範囲: 2.4～15)。RPV耐性関連変異を有していた6例中5例がINSTI耐性関連変異 (N155H [2例]、Q148R [1例] 及びQ148Q/R＋N155N/H [2例]) を有していた。INSTI耐性関連変異であるL74Iが7例中4例の被験者でみられた。1例の被験者は、インテグラーゼ遺伝子型及び表現型アッセイの結果が得られず、他の1例ではCAB表現型の結果が得られなかった。これらの被験者におけるCABのFCの範囲は0.6～9.1であった³⁴⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「〈1ヵ月間隔投与〉カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビルンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は600 mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。〈2ヵ月間隔投与〉カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビルンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に900 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は900 mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」である。

交差耐性^{13,16,30,35)}

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³⁰⁾。

エファビレンツ及びネビラピンのどちらか一方若しくは両方に耐性を示す4786株のHIV-1組換え型臨床分離株のうち62%の株は、RPVに対して感受性を維持 (FC値 $\leq$ BCO) していた³⁵⁾。

ウイルス学的に抑制されたHIV-1感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (ATLAS及びFLAIR試験) の48週時併合解析において、CVF7例中5例で表現型耐性検査にて本剤に対する感受性が低下していた。これらのうち4例はエファビレンツ、3例はエトラビルン、4例はネビラピンへの耐性を示した^{13,16)}。

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

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

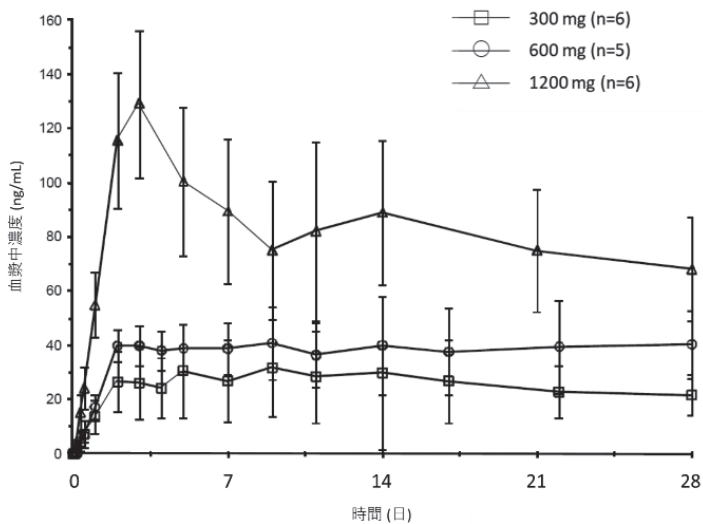
〈外国人における成績〉

1) 単回投与(海外第Ⅰ相臨床試験[TMC278-TiDP15-C158試験])³⁶⁾

健康成人に本剤300 mg、600 mg、1200 mgを単回筋肉内投与したとき、血漿中RPV濃度は投与後3日から11.5日(中央値)に最高血漿中濃度に達し、44.29日から60.67日(平均値)の消失半減期で消失した。薬物動態パラメータを以下に示す。

注)本剤の承認された用量は600 mg又は900 mgであり、300 mg及び1200 mgは承認されていない。

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



外国人健康成人に本剤300 mg、600 mg、1200 mgを単回筋肉内投与したときの血漿中RPVの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	平均値(標準偏差)、t _{max} :中央値(範囲)		
	300 mg	600 mg	1200 mg
	n=6	n=5	n=6
t _{max} (日)	11.5 (2.0-22.0)	9.0 (5.0-28.0)	3.0 (2.0-5.0)
C _{max} (ng/mL)	38.58 (25.16)	47.56 (12.98)	139.5 (16.10)
AUC _{28day} (ng・h/mL)	17,090 (8,907)	25,240 (8,184)	55,350 (13,550)
AUC _∞ (ng・h/mL)	48,680 (19,620)	106,400 (35,570)	—
t _{1/2} (日)	44.29 (23.55)	60.67 (19.55)	—

未算出: —

2) 反復投与(国際共同第Ⅲ相試験(201584[FLAIR]試験、201585[ATLAS]試験及び207966[ATLAS-2M]試験))³⁷⁾

母集団薬物動態モデルを用いた、HIV-1感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(201584試験、201585試験及び207966試験)における、本剤+カボテグラビル注射剤投与時のリルピビリン薬物動態パラメータ($AUC_{0-\tau}$ 、 C_{max} 及び C_{τ})のベイズ推定値の要約統計量を日本人及び外国人集団別に以下に示す。

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

用法及び用量		被験者集団	例数	血漿リルピビリン薬物動態パラメータ		
				$AUC_{(0-\tau)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{τ} (ng/mL)
本剤初回投与時 ^{a)}	本剤900 mg 初回投与	日本人 ^{c)}	8	52705 (38296-72217)	154 (115-194)	47.7 (38.2-62.1)
		外国人	1351	44799 (21698-87590)	144 (93.8-221)	41.9 (21.7-79.1)
4週間隔投与時 ^{b)}	本剤600 mg 4週間隔投与	日本人 ^{c)}	8	79447 (67094-95430)	143 (119-171)	96.3 (82.7-118)
		外国人	961	68239 (39032-118407)	120 (68.1-211)	85.8 (49.5-147)
8週間隔投与時 ^{b)}	本剤900 mg 8週間隔投与	日本人 ^{c)}	0	NA	NA	NA
		外国人	390	132450 (76638-221783)	138 (80.6-228)	68.9 (38.0-119)

NA: 該当なし

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

b) 本剤4週間隔投与及び8週間隔投与の薬物動態パラメータは、本剤投与開始後48週時の値を示した。

c) 201584試験で、本剤+カボテグラビル注射剤を4週間隔で投与された日本人患者は8例であった。8週間隔で本剤+カボテグラビル注射剤を投与された日本人患者はいなかったため、8週間隔投与における薬物動態パラメータの事後推定値は外国人集団でのみ算出された。

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

注) 本剤の承認された用法及び用量は「〈1ヵ月間隔投与〉カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は600 mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。〈2ヵ月間隔投与〉カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に900 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は900 mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」である。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

該当資料なし

＜参考：RPV経口剤の成績＞

RPV経口剤と主な薬剤の併用による薬物動態への影響を下表に示す。

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

併用薬投与時のRPV経口剤(150 mg 1日1回)の薬物動態パラメータの比(外国人データ)

併用薬	併用薬の用量	例数	RPVの薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時(%) (90%信頼区間)		
			C _{max}	AUC	C _{min}
ジダノシン ³⁸⁾ ※	400 mg 1日1回	13～21	100 (90-110)	100 (95-106)	100 (92-109)
テノホビル ³⁹⁾	300 mg 1日1回	15～16	96 (81-113)	101 (87-118)	99 (83-116)
ダルナビル/リトナビル ⁴⁰⁾	800 mg/100 mg 1日1回	14～15	179 (156-206)	230 (198-267)	278 (239-324)
ロピナビル・リトナビル配合剤 ⁴¹⁾	400・100 mg 1日2回	15	129 (118-140)	152 (136-170)	174 (146-208)
ラルテグラビル ⁴²⁾	400 mg 1日2回	24	112 (104-120)	112 (105-119)	103 (96-112)
リファブチン ⁴³⁾	300 mg 1日1回	14～17	65 (58-74)	54 (50-58)	51 (48-54)
リファブチン ^{a) 44)}	300 mg 1日1回	10～18	69 (62-76)	58 (52-65)	52 (46-59)
リファブチン ^{b) 44)}	300 mg 1日1回	17～18	143 (130-156) ^{c)}	116 (106-126) ^{c)}	93 (85-101) ^{c)}
ファモチジン ⁴⁵⁾	RPV経口剤投与12時間前 40 mg 1回	22～24	99 (84-116)	91 (78-107)	—
ファモチジン ⁴⁵⁾	RPV経口剤投与2時間前 40 mg 1回	22～24	15 (12-19)	24 (20-28)	—
ファモチジン ⁴⁵⁾	RPV経口剤投与4時間後 40 mg 1回	22～24	121 (106-139)	113 (101-127)	—
リファンピシン ⁴⁶⁾	600 mg 1日1回	15～16	31 (27-36)	20 (18-23)	11 (10-13)
ケトコナゾール ⁴⁷⁾ §	400 mg 1日1回	14～15	130 (113-148)	149 (131-170)	176 (157-197)
オメプラゾール ⁴⁸⁾	20 mg 1日1回	15～16	60 (48-73)	60 (51-71)	67 (58-78)
アセトアミノフェン ⁴⁹⁾	500 mg 1回	16	109 (101-118)	116 (110-122)	126 (116-138)
アトルバスタチン ⁵⁰⁾	40 mg 1日1回	16	91 (79-106)	90 (81-99)	90 (84-96)
クロルゾキサゾン ⁵¹⁾ ※	500 mg 1回	16	117 (108-127)	125 (116-135)	118 (109-128)
シルデナフィル ^{d) 52)}	50 mg 1回	15～16	92 (85-99)	98 (92-105)	104 (98-109)
シメプレビル ^{a)}	150 mg ^{注)} 1日1回	21	104 (95-113)	112 (105-119)	125 (116-135)
カボテグラビル ^{a) 53)}	30 mg 1日1回	11	96 (85-109)	99 (89-109)	92 (79-107)

未算出:—

※:発売中止

§:国内では外用剤のみ販売

a) RPV経口剤25 mg 1日1回投与時

b) RPV経口剤50 mg 1日1回投与時

c) RPV経口剤25 mgを単剤として投与したときとの比較

d) RPV経口剤75 mg 1日1回投与時

注) シメプレビルの承認された用法・用量は「通常、成人にはシメプレビルとして100mgを1日1回経口投与し、投与期間は12週間とする。(以下略)」である。

RPV経口剤(150 mg 1日1回)投与時の併用薬の薬物動態パラメータの比(外国人データ)

併用薬	併用薬の用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時(%) (90%信頼区間)		
			C _{max}	AUC	C _{min}
ジダノシン ³⁸⁾ ※	400 mg 1日1回	13～21	96 (80-114)	112 (99-127)	—
テノホビル ³⁹⁾	300 mg 1日1回	15～16	119 (106-134)	123 (116-131)	124 (110-138)
ダルナビル ⁴⁰⁾	ダルナビル/リトナビル 800 mg/100 mg 1日1回	14～15	90 (81-100)	89 (81-99)	89 (68-116)
ロピナビル ⁴¹⁾	ロピナビル・リトナビル配合 剤400・100 mg 1日2回	15	96 (88-105)	99 (89-110)	89 (73-108)
ラルテグラビル ^{b) 42)}	400 mg 1日2回	24	110 (77-158)	109 (81-147)	127 (101-160)
リファブチン ⁴³⁾	300 mg 1日1回	14～17	103 (93-114)	103 (97-109)	101 (94-109)
リファンピシム ⁴⁶⁾	600 mg 1日1回	15～16	102 (93-112)	99 (92-107)	—
ケトコナゾール ⁴⁷⁾ §	400 mg 1日1回	14～15	85 (80-90)	76 (70-82)	34 (25-46)
オメプラゾール ⁴⁸⁾	20 mg 1日1回	15～16	86 (68-109)	86 (76-97)	—
アセトアミノフェン ⁴⁹⁾	500 mg 1回	16	97 (86-110)	92 (85-99)	—
エチニルエストラジオール ^{b) 54)}	エチニルエストラジオール・ ノルエチステロン配合剤 0.035・1 mg 1日1回	14～17	117 (106-130)	114 (110-119)	109 (103-116)
ノルエチステロン ^{b) 54)}	エチニルエストラジオール・ ノルエチステロン配合剤 0.035・1 mg 1日1回	14～17	94 (83-106)	89 (84-94)	99 (90-108)
アトルバスタチン ⁵⁰⁾	40 mg 1日1回	16	135 (108-168)	104 (97-112)	85 (69-103)
クロルゾキサゾン ⁵¹⁾ ※	500 mg 1回	16	98 (85-113)	103 (95-113)	—
シルデナフィル ^{a) 52)}	50 mg 1回	15～16	93 (80-108)	97 (87-108)	—
R(-)メサドン ^{b) 55)}	メサドン ^{注1)} 60～100 mg 1日1回	12～13	86 (78-95)	84 (74-95)	78 (67-91)
S(+)-メサドン ^{b) 55)}	メサドン ^{注1)} 60～100 mg 1日1回	12～13	87 (78-97)	84 (74-96)	79 (67-92)
メトホルミン ^{b) 56)}	850 mg ^{注2)} 1回	20	102 (95-110)	99 (94-104)	—
シメプレビル ^{b)}	150 mg ^{注3)} 1日1回	21	110 (97-126)	106 (94-119)	96 (83-111)
ジゴキシム ^{b) 57)}	0.5 mg 1回	22	106 (97-117)	98 (93-104)	—
カボテグラビル ^{b) 53)}	30 mg 1日1回	11	105 (96-115)	112 (105-119)	114 (104-124)

算出不能:—

※:発売中止

§:国内では外用剤のみ発売

a) RPV経口剤75 mg 1日1回投与時

b) RPV経口剤25 mg 1日1回投与時

注1)メサドンの承認された用法・用量は「通常、成人に対し初回投与量は本剤投与前に使用していた強オピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、メサドン塩酸塩として1回5～15mgを1日3回経口投与する。」である。

注2)メトホルミンの承認された用法・用量は「通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日量500mgより開始し、1日2～3回食後に分割経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、1日最高投与量は750mgとする。」である。

注3)シメプレビルの承認された用法・用量は「通常、成人にはシメプレビルとして100mgを1日1回経口投与し、投与期間は12週間とする。」である。

「Ⅷ.7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス⁵⁸⁾

母集団(ポピュレーション)解析によって推定された見かけのクリアランス(CL/F)は5.08 L/hである(「VII.3. 母集団(ポピュレーション)解析」参照)。

(5)分布容積

該当資料なし

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1)解析方法⁵⁸⁾

臨床試験7試験^{註)}の結果を併合して母集団薬物動態解析を行った。解析方法には非線形混合効果モデルを採用した。筋肉注射後に吸収されるRPV体内動態は、2つの吸収経路(早い吸収経路及び遅い吸収経路)を伴った線形1-コンパートメントオープンモデルで表された。

註)「V.5.(1)臨床データパッケージ」に記載の5試験[TMC278-C158試験、LAI115428、200056(LATTE-2)試験、201585(ATLAS)試験、201584(FLAIR)試験]及び第I相臨床試験2試験(TMC278LAHTX1001試験、TMC278LAHTX1002試験)の結果を併合した。TMC278LAHTX1001試験及びTMC278LAHTX1002試験からは健康成人29例及び66例が併合された。

RPV注射剤を筋肉内投与したときの母集団解析推定パラメータ[相対的標準誤差(RSE)、%]

構造モデルパラメータ		個体間変動(CV%)	
パラメータ	推定値(RSE%)	パラメータ	推定値(RSE%)
KA1 (1/d)	0.00346 (5.25)		
KA2 (1/d)	0.0322 (2.55)	ω KA2	36.6 (17.2)
K (1/d)	0.922 (3.75)		
Kel (1/d) ^a	0.924	ω Kel	25.2 (17.0)
Vc/F (L)	132 (3.76)		

遅い吸収における吸収速度定数はKA1、早い吸収における吸収速度定数はKA2とした。

a. Kel=KA1+K with K0

(2)パラメータ変動要因⁵⁸⁾

臨床的に重大な影響を及ぼすパラメータ変動要因は認められず、変動要因によるRPV注射剤投与量の調整を考慮する必要はない。

4. 吸収⁵⁹⁾

RPV注射剤を中殿筋に筋肉内注射後、RPVは徐々に全身循環へと吸収される。最大血漿中RPV濃度に到達するまでの期間は中央値で投与後約3-4日であった。薬剤の放出は投与初日から始まり、1年以上続く可能性がある。筋肉内注射後のRPV薬物動態プロファイルは、吸収速度が律速となる排泄(すなわち、フリップーフロップ型薬物動態)に特徴づけられ、見かけの終末相半減期は遷延する。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット、RPV経口剤の成績＞⁶⁰⁾

雄有色ラットに¹⁴C-リルピビリン遊離塩基40 mg/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（脳/血液比、投与後1時間 0.715、投与後4時間 0.643）を示した。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット、RPV経口剤の成績＞⁶⁰⁾

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

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット、RPV経口剤の成績＞⁶⁰⁾

授乳期の雌ラットにRPV 40、120、400 mg/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。

(4) 髄液への移行性⁶¹⁾

RPVは脳脊髄液中に分布する。

＜外国人における成績＞（海外第Ⅱb相臨床試験[20056(LATTE-2)試験]）

HIV-1感染症患者に本剤 600 mgをCAB注射剤400 mgとの併用で4週間隔、あるいは本剤900 mgをCAB注射剤600 mgとの併用で8週間隔で筋肉内投与したとき、定常状態における投与1週間後のRPVの脳脊髄液(CSF)中濃度と血漿中濃度との比(中央値)はいずれも0.01であった。

RPV注射剤投与1週間後のRPV血漿中及び脳脊髄液中濃度

	本剤900 mg 8週間隔 投与群(Q8W) (15例)	本剤600 mg 4週間隔 投与群(Q4W) (3例)
	中央値(範囲)	中央値(範囲)
血漿中濃度(μg/mL)	192 (91.7, 378)	134 (83.0, 187)
CSF中濃度(μg/mL)	1.84 (0.0, 2.90) ^{a, b}	1.67 (1.40, 2.47)
CSF中濃度/血漿中濃度比(%)	0.01 (0.0, 0.01)	0.01 (0.01, 0.02)

a. n=13; 2例は腰椎穿刺によるCSFサンプル採集に失敗した。

b. 1例ではRPV濃度を定量できず、0として計算した。

注)本剤の承認された用法及び用量は「〈1ヵ月間隔投与〉カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は600 mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。〈2ヵ月間隔投与〉カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に900 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は900 mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」である。

(5)その他の組織への移行性

血球移行性：該当資料なし

＜参考：RPV経口剤の成績＞⁶²⁾

ヒトでの血液/血漿比(平均値)はRPV濃度100 ng/mLのとき0.67、1000 ng/mLのとき0.66であった。

組織内分布⁶¹⁾

本剤は男性及び女性の生殖器に分布する。健康成人に本剤600 mg、1200 mgを単回筋肉内投与したとき、子宮頸部及び膣組織：血漿比の中央値は0.42～0.77、直腸組織：血漿比の中央値は1.10～1.22であった(外国人データ)⁶³⁾。

＜参考：ラット、RPV経口剤の成績＞⁶⁰⁾

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

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

¹⁴C-リルピピリン遊離塩基40 mg/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(0.207 μg 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

(6) 血漿蛋白結合率

*In vitro*における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⁶²⁾。(平衡透析法)

6. 代謝

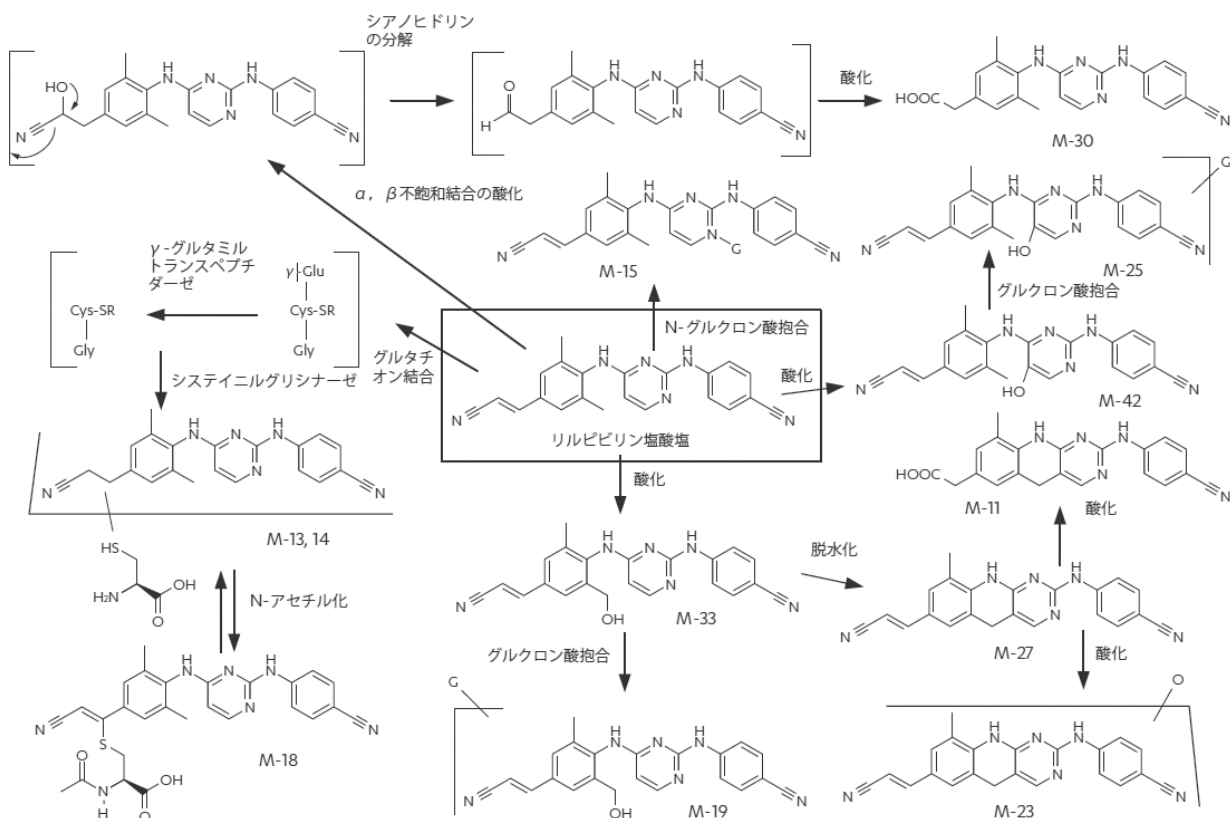
(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

＜参考：RPV経口剤の成績＞⁶⁴⁾

RPVは主に肝臓においてCYP3Aにより代謝される。

リルピビリン塩酸塩の代謝経路



(2)代謝に關与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソーム及びヒトCYP発現系ミクロソームを用いた*in vitro*試験で、RPVは主にCYP3Aにより代謝された⁶⁴⁾。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路⁶⁵⁾

糞中及び尿中

(2)排泄率

該当資料なし

<参考：RPV経口剤の成績>⁶⁵⁾

健康成人6例に¹⁴C-リルピビルン(液剤)150 mgを単回経口投与したとき、投与した総放射能の85%(平均値)が糞中、6.1%(平均値)が尿中から回収された。糞中及び尿中の未変化体の割合は、それぞれ投与量の25%(平均値)及び1%未満であった(外国人データ)。

注)RPV経口剤の国内で承認されている剤形は、錠剤である。また、RPV経口剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはリルピビルンとして1回25 mgを1日1回食事中又は食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。」である。

(3)排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報⁶⁶⁾

*In vitro*において、RPVのP-gpに対する見かけのIC₅₀値は9.2 μ M(3.4 μ g/mL)、OCT2に対するIC₅₀値は5.46 μ M(2.0 μ g/mL)、MATE-1に対するIC₅₀値は7.51 μ M(2.75 μ g/mL)、MATE-2Kに対するIC₅₀値は<0.05 μ M(<0.018 μ g/mL)であった。

9. 透析等による除去率

腹膜透析：該当資料なし

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⁶²⁾。

血液透析：該当資料なし

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⁶²⁾。

直接血液灌流：該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1)肝機能障害患者

該当資料なし

<参考：RPV経口剤の成績>

軽度肝機能障害(Child-PughスコアA、8例)及び中等度肝機能障害(Child-PughスコアB、8例)患者にRPV経口剤25 mgを1日1回反復経口投与したときの血漿中RPVのAUC_{24h}は、健康成人と比較してそれぞれ47%及び5%高かった。重度肝機能障害患者(Child-PughスコアC)を対象とした試験は実施していない(外国人データ)⁶⁷⁾。軽度肝機能障害及び中等度肝機能障害患者に本剤を投与するとき、用量を調節する必要はない。

健康成人及び肝機能障害患者にRPV経口剤25 mgを反復経口投与したときの血漿中RPVの薬物動態パラメータ(外国人データ)

薬物動態パラメータ	健康成人	肝機能障害患者	最小二乗平均の比[90%信頼区間]
軽度肝機能障害患者			
n	8	8	—
C _{max} (ng/mL)	144.3(35.70)	187.0(66.31)	1.268[0.9804~1.641]
t _{max} (hr)	5.0[3.0~12.0]	5.0[2.0~24.0]	—
AUC _{24h} (ng•hr/mL)	2152(538.1)	3206(1080)	1.467[1.144~1.881]
t _{1/2} (hr)	60.59(20.03)	80.82(33.17) ^{注1)}	—
中等度肝機能障害患者			
n	8	8	—
C _{max} (ng/mL)	146.8(30.21)	143.5(49.69)	0.9496[0.7514~1.200]
t _{max} (hr)	5.0[3.0~5.0]	20.0[2.0~24.0]	—
AUC _{24h} (ng•hr/mL)	2318(385.9)	2525(851.2)	1.052[0.8379~1.320]
t _{1/2} (hr)	56.01(21.31)	90.56(37.04) ^{注2)}	—

注1): n=7、注2): n=5

平均値(標準偏差)、t_{max}: 中央値[範囲]

(2) B型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者

C型肝炎ウイルスとHIV-1の重複感染患者23例に、CAB注射剤併用下でRPV注射剤を反復筋肉内投与した結果、RPVの曝露量に臨床問題となる重複感染の影響は認められなかった⁶⁸⁾。

＜参考：RPV経口剤の成績＞⁶⁹⁾

母集団薬物動態解析の結果、RPV経口剤投与後のB型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルスとHIV-1の重複感染患者の血漿中RPVのAUC_{24h}及びC₀に、臨床問題となる影響はなかった(外国人データ)。

(3) 腎機能障害患者

該当資料なし

＜参考：RPV経口剤の成績＞

腎機能障害患者を対象とした試験は実施していない。RPVの腎排泄は限定的であるため(RPV経口剤単回投与7日後までの平均累積尿中排泄率は6.1%、外国人データ)、腎機能障害によりRPVの排泄にほとんど影響を及ぼさないと推察される⁶⁵⁾。RPVは血漿蛋白結合率が平均99.7%(健康成人血漿を用いてリルピビリン10～3,000 ng/mLを投与した際の平均、外国人データ)と高いことから、血液透析や腹膜透析により除去される可能性は低い⁶²⁾。

(4) 妊婦、産婦への投与

該当資料なし

＜参考：RPV経口剤の成績＞⁷⁰⁾

妊娠中期のHIV-1感染症患者(15例)に、RPV経口剤25 mgを1日1回経口投与したとき、RPVのC_{max}、AUC_{24h}及びC_{min}の最小二乗平均値は、出産後(6～12週;11例。それぞれ141 ng/mL、2,295 ng/h/mL及び84.1 ng/mL)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(外国人データ)(「Ⅷ.6.(5) 妊婦」の項参照)。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、デキサメタゾン(全身投与)(単回投与を除く)、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品を投与中の患者[10.1参照]

(解説)

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の投与により過敏症を起こす可能性があるため、投与しないこと。

2.2 「VIII.7. 相互作用」の項参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」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. 4. 用法及び用量に関連する注意」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 本剤による治療は、抗HIV療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。

8.2 本剤は投与スケジュールが遵守されない場合、ウイルスの再増殖及び薬剤耐性リスクのおそれがあるため、投与スケジュールを遵守するよう患者に指導すること。

8.3 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。

8.3.1 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。

8.3.2 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。

8.3.3 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること。
また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。

8.4 本剤の投与を中止する場合は、以下の点に留意すること。

・本剤は投与後に長期間(12ヵ月以上)にわたって血中に残留する可能性があるため、本剤の長期作用に注意すること。[9.5.1、9.6、10.参照]

・ウイルス耐性の発現リスクを最小限に抑えるため、本剤を1ヵ月間隔で投与していた場合は最終投与後1ヵ月以内に、本剤を2ヵ月間隔で投与していた場合は最終投与後2ヵ月以内に、他の抗レトロウイルス療法を開始すること。

8.5 臨床試験において、本剤投与後数分以内に重篤な注射後反応が報告されており、これは偶発的な静脈内投与に関連している可能性がある。これらの事象には、呼吸困難、気管支痙攣、激越、腹部痙攣、発疹・蕁麻疹、浮動性めまい、潮紅、発汗、口腔内しびれ感、血圧の変化及び疼痛(背 中や 胸部など)のような症状が含まれた。

本剤を誤って静脈内に投与しないよう注意すること。本剤投与後患者の状態を十分に観察すること。

(解説)

8.1 HIV感染症の治療開始にあたっては、適切な治療開始時期及び適切な薬剤の組み合わせを決定する必要がある。また、治療中には、抗HIV療法による様々な副作用や相互作用が発現するおそれがある。さらに、CD4陽性リンパ球の減少に伴う様々な合併症が発現するおそれがある。したがって、本剤の投与は抗HIV療法に関する十分な知識と経験を持つ医師のもとで行うこと。

- 8.2、8.3 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、正しく治療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すること。治療の中断により治療効果が低下し、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。
- 8.3.1 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。
- 8.3.2 本剤の承認審査では、主に投与44週までを中心とした併合中間解析により有効性及び安全性が評価されており、長期投与例の安全性データは限られたものである。抗HIV療法では、一般的には長期にわたり薬剤を使用するため、本剤使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。
- 8.3.3 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、本剤使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」の項参照)。
- 8.4 本剤は長期間作用型の製剤であるため、投与中止後も体内に長期間残存する可能性がある。本剤を中止する場合には、ウイルス耐性の発現リスクを抑えるため、別の抗レトロウイルス療法や代替レジメンを開始すること。
- 8.5 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で注射後反応が報告されたため設定した。注射後反応は注射後数分で症状が発現し、数分で回復が認められたことより、本剤投与後は患者の状態を十分に観察すること。注射後異常が認められた場合はモニタリングを行い、必要であれば治療すること。
- また、薬剤が承認された投与経路である筋肉内ではなく静脈内に誤って注射投与された場合、通常の全身薬物濃度より高濃度の急性曝露が生じ、その直後に薬物の最高血中濃度が増加するおそれがある。投与方法については、「Ⅷ.11. 適用上の注意」及び「ⅩⅢ.2. その他の関連資料」を参照すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 不整脈を起こしやすい患者

低カリウム血症、著しい徐脈、急性心筋虚血、うっ血性心不全、先天性QT延長症候群等の患者では、QT延長により不整脈が発現するおそれがある。リルピビルン経口剤75 mg及び300 mg投与時にQT延長が認められている。[10.2、17.3.1参照]

9.1.2 B型及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者

定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。リルピビルン経口剤における海外第Ⅲ相試験において、これらの患者では、肝臓関連有害事象(臨床検査値異常を含む)の発現頻度が非重複感染患者より高かった[重複感染患者33.3%(18/54例)、非重複感染患者4.9%(31/632例)]。

(解説)

- 9.1.1 RPV経口剤75 mg及び300 mg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」の項参照)。
- 9.1.2 RPV経口剤投与時にB型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者では、肝臓関連有害事象の発現率が、非重複感染患者(4.9%)に比べ重複感染患者(33.3%)で高い傾向が認められた。主な有害事象は、AST(GOT)増加又はALT(GPT)増加であった。
- 慢性活動性肝炎など本剤投与前から肝機能異常が認められる患者では、肝機能を悪化させる可能性があるため、定期的に肝機能検査を実施するなど患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。
- RPV経口剤投与時の外国臨床試験における肝臓関連有害事象発現状況を以下に示す。

＜参考：RPV経口剤の成績＞

外国臨床試験2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経口剤群(RPV+BR) (N=686)		対照群(EFV+BR) (N=682)	
	重複感染 (N=54)	非重複感染 (N=632)	重複感染 (N=66)	非重複感染 (N=616)
肝臓関連有害事象発現例数(%)	18(33.3)	31(4.9)	20(30.3)	36(5.8)
臨床検査	10(18.5)	23(3.6)	10(15.2)	27(4.4)
AST(GOT)増加	7(13.0)	10(1.6)	6(9.1)	16(2.6)
ALT(GPT)増加	6(11.1)	8(1.3)	9(13.6)	16(2.6)
ALT(GPT)異常	1(1.9)	1(0.2)	0	0
肝酵素上昇	1(1.9)	0	1(1.5)	1(0.2)
トランスアミナーゼ上昇	1(1.9)	1(0.2)	0	5(0.8)
血中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)
感染症及び寄生虫症	4(7.4)	0	5(7.6)	0
B型肝炎	2(3.7)	0	1(1.5)	0
C型肝炎	2(3.7)	0	4(6.1)	0

なお、B型肝炎ウイルス重複感染患者を対象とした本剤の臨床試験は実施していない。B型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス活性を有するNRTI(テノホビル アラフェナミドフマル酸塩、ラミブジン等)を含むHIV治療レジメンから本剤+CAB注射剤投与に切り替える場合には、B型肝炎ウイルスの感染の有無を確認するなどし、切り替えが適切な患者かどうかを確認すること。

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

設定されていない

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

9.5.2 妊娠中期及び妊娠後期の妊婦にリルピビリン経口剤を投与したとき、出産後と比較し、リルピビリンの血中濃度低下が認められている。[16.6.4参照]

(解説)

9.5.1 動物実験(ラット及びウサギ)で催奇形性は認められていないが、ヒトにおける妊婦への投与に関する安全性については検討されていないことから、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.2 妊婦における薬物動態試験の結果、妊娠中にRPV経口剤を投与したときRPVの血中濃度低下が認められた(「VII.10.(4) 妊婦、産婦への投与」の項参照)。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。一般に、乳児へのHIV感染を防ぐため、あらゆる状況下においてHIVに感染した女性は授乳をすべきでない。リルピビリンは、動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されているが、ヒトにおける乳汁への移行は不明である。リルピビリンは、本剤投与中止後12ヵ月以上にわたり全身循環血中に検出されていることから、この期間中はヒト乳汁中に残留する可能性がある。[8.4参照]

(解説)

本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、ラットにおいてRPV経口投与時に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⁶⁰⁾。なお、HIVは乳汁へ移行し、乳児に感染することが報告されているため、HIVに感染している母親は授乳しないことが推奨される。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児を対象とした臨床試験は実施されておらず、推奨用量が確立していない。

(8)高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤は主として肝臓で代謝されるが、一般に肝機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。

(解説)

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

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。[8.4、16.4参照]

(解説)

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

副作用の発現や効果減弱の危険性を回避するため、服用している薬剤についてすべて担当医に伝えるよう指導すること。また、本剤使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 ⁴⁶⁾ リファジン [2.2、16.7参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
リファブチン ⁴³⁾ ミコブチン [2.2、16.7参照]		
カルバマゼピン テグレトール フェノバルビタール フェノバル フェニトイン アレビアチン ホスフェニトイン ホストイン [2.2参照]		
デキサメタゾン(全身投与)(単回投与を除く) デカドロン [2.2参照]		
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 [2.2参照]		

(解説)

《リファンピシン》

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

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

<参考：RPV経口剤の成績>⁴⁶⁾

RPV経口剤とリファンピシンを併用投与したときの薬物動態パラメータの変化

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

《リファブチン》

リファブチンは肝代謝酵素誘導作用を有するため、本剤と併用したとき、本剤の代謝が促進されて血中濃度が低下し効果が減弱する可能性がある。RPV経口剤の添付文書ではリファブチンとの併用については併用注意としているが、本剤は注射剤であり増量が難しいため、併用禁忌とした。

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

＜参考：RPV経口剤の成績＞⁴³⁾

RPV経口剤とリファブチンを併用投与したときの薬物動態パラメータの変化

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

《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含有食品》

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

なお、本剤とこれらの薬剤との併用における薬物動態試験結果は得られていない。

(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
クラリスロマイシン エリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。代替としてアジスロマイシン等を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
メサドン ⁵⁴⁾ [16.7参照]	メサドンの血中濃度が低下することがある。	機序不明
QT延長を起こすことが知られている薬剤 アミオダロン ソタロール等 [9.1.1、17.3.1参照]	QT延長、心室性頻拍(Torsade de Pointesを含む)が発現するおそれがある。	リルピビリン経口剤75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている。

(解説)

《クラリスロマイシン、エリスロマイシン》

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

なお、本剤とこれらの薬剤との併用における薬物動態試験結果は得られていない。

《メサドン》

メサドンの維持療法を受けている患者にRPV経口剤を併用投与したとき、メサドンのC_{min}、C_{max}及びAUC_{24h}が減少した(「VII.1.(4) 食事・併用薬の影響」の項参照)⁵⁵⁾。

《QT延長を起こすことが知られている薬剤》

RPV経口剤75 mg及び300 mg投与時にQT延長が認められている(「V.5.(7) その他」の項参照)。したがって、QT延長を起こすことが知られている薬剤と本剤を併用したとき、相加的に作用が増強され、QT延長、心室性頻拍(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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
免疫系障害				免疫再構築症候群
代謝及び栄養障害				食欲減退、体脂肪の再分布/蓄積
精神障害		不安、異常な夢、不眠症	うつ病	睡眠障害、抑うつ気分
神経系障害		頭痛、浮動性めまい	傾眠	血管迷走神経性反応
胃腸障害		悪心、下痢	嘔吐、腹痛、鼓腸	腹部不快感、口内乾燥
肝胆道系障害				肝毒性
皮膚及び皮下組織障害		発疹		
骨格筋及び結合組織障害		筋肉痛		
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応(疼痛、結節、硬結)	注射部位反応(不快感、腫脹、紅斑、そう痒感、内出血、熱感、血腫、知覚消失)、発熱、疲労、無力症、倦怠感	注射部位反応(蜂巣炎、膿瘍、出血、変色)	
臨床検査			体重増加、トランスアミナーゼ上昇、リパーゼ増加	総ビリルビン上昇、低リン酸血症、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症、白血球数減少、総コレステロール増加、低血糖、高血糖、LDLコレステロール増加、腓型アミラーゼ増加、ALP増加、ヘモグロビン減少、トリグリセリド増加

カボテグラビル製剤併用時の経口剤及び注射剤における発現頻度

注) リルピビリン経口剤のみで認められている副作用も含む

(解説)

第Ⅲ相臨床試験[201584(FLAIR)試験及び201585(ATLAS)試験]及び第Ⅲb相臨床試験[207966(ATLAS-2M)試験]の48週までの副作用発現状況に準じて設定した。なお上記試験では認められず、RPV経口剤で認められた副作用を頻度不明欄に記載した。

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

抗HIV薬による治療経験のない成人HIV-1感染症患者を対象とした非盲検並行群間比較試験(200056(LATTE-2)試験)(第Ⅱb相試験)^{9～12)}

副作用発現率(96週時、安全性解析対象集団)

	RPV+CAB Q8W群 (115例)	RPV+CAB Q4W群 (115例)	CAB+ABC/3TC (56例)
計	110(96)	113(98)	21(38)
注射部位疼痛	109(95)	112(97)	0
注射部位結節	29(25)	35(30)	0
注射部位腫脹	29(25)	34(30)	0
注射部位そう痒感	24(21)	33(29)	0
注射部位硬結	28(24)	25(22)	0
注射部位熱感	22(19)	21(18)	0
注射部位内出血	19(17)	14(12)	0
注射部位紅斑	12(10)	19(17)	0
悪心	8(7)	12(10)	5(9)
頭痛	6(5)	7(6)	4(7)
発熱	5(4)	7(6)	0
注射部位変色	3(3)	6(5)	0
消化不良	1(<1)	6(5)	1(2)
無力症	2(2)	3(3)	3(5)

発現症例数(発現率%)

(承認時)

MedDRA/J ver.21.1

注)本剤の承認された用法及び用量は「〈1ヵ月間隔投与〉カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は600 mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。〈2ヵ月間隔投与〉カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に900 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は900 mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」である。

抗HIV薬による治療経験のない成人HIV-1感染症患者を対象とした非劣性試験(201584(FLAIR)試験)^{13～15)}

副作用発現率(いずれかの群における発現率≥1%)(維持療法期100週時、安全性解析対象集団)

	RPV+CAB群 (283例)	CAR群 (283例)
計	246(87)	33(12)
注射部位疼痛	232(82)	0
注射部位結節	57(20)	0
注射部位硬結	43(15)	0
注射部位腫脹	28(10)	0
注射部位そう痒感	26(9)	0
発熱	17(6)	0
注射部位紅斑	16(6)	0
頭痛	15(5)	4(1)
注射部位熱感	9(3)	0
無力症	8(3)	0
注射部位内出血	8(3)	0
体温上昇	8(3)	0
疲労	7(2)	5(2)
注射部位血腫	7(2)	0
浮動性めまい	6(2)	1(<1)
悪心	5(2)	7(2)

	RPV+CAB群 (283例)	CAR群 (283例)
下痢	5(2)	2(<1)
不安	5(2)	1(<1)
筋肉痛	5(2)	1(<1)
倦怠感	5(2)	0
ビタミンD欠乏	4(1)	1(<1)
異常な夢	4(1)	1(<1)
うつ病	4(1)	0
抑うつ気分	3(1)	0
注射部位不快感	3(1)	0
注射部位変色	3(1)	0

発現症例数(発現率%)

(承認時)

MedDRA/J ver.21.1

抗HIV薬による治療経験のある成人HIV-1感染症患者を対象とした非劣性試験(201585(ATLAS)試験)^{16~18)}

副作用発現率(維持療法期48週時、安全性解析対象集団)

	RPV+CAB群 (308例)	CAR群 (308例)
計	255(83)	8(3)
注射部位疼痛	227(74)	0
注射部位結節	36(12)	0
注射部位硬結	29(9)	0
注射部位腫脹	22(7)	0
注射部位紅斑	12(4)	0
疲労	11(4)	0
発熱	11(4)	0
注射部位内出血	10(3)	0
注射部位そう痒感	7(2)	0
無力症	6(2)	0
注射部位血腫	6(2)	0
注射部位熱感	6(2)	0
インフルエンザ様疾患	5(2)	0
悪寒	4(1)	0
疼痛	4(1)	0
注射部位反応	3(<1)	0
倦怠感	2(<1)	0
熱感	1(<1)	0
注射部位知覚消失	1(<1)	0
注射部位変色	1(<1)	0
注射部位不快感	1(<1)	0
悪心	11(4)	0
便秘	2(<1)	0
下痢	2(<1)	0
鼓腸	2(<1)	0
腹痛	1(<1)	0
消化不良	1(<1)	0
口唇腫脹	1(<1)	0
嘔吐	1(<1)	0
頭痛	11(4)	0

	RPV+CAB群 (308例)	CAR群 (308例)
浮動性めまい	5(2)	0
認知障害	1(<1)	0
注意力障害	1(<1)	0
記憶障害	1(<1)	0
傾眠	1(<1)	0
不眠症	8(3)	1(<1)
異常な夢	3(<1)	2(<1)
不安	4(1)	0
不安障害	0	1(<1)
抑うつ気分	1(<1)	0
うつ病	0	1(<1)
希死念慮を有するうつ病	1(<1)	0
易刺激性	1(<1)	0
気分変化	1(<1)	0
気分動揺	1(<1)	0
自殺念慮	0	1(<1)
思考異常	0	1(<1)
体温上昇	4(1)	0
血中コレステロール増加	0	2(<1)
腎クレアチニン・クリアランス減少	2(<1)	0
心電図QT延長	2(<1)	0
低比重リポ蛋白増加	0	2(<1)
血中クレアチニン減少	0	1(<1)
血中トリグリセリド増加	0	1(<1)
リパーゼ増加	1(<1)	0
体重増加	1(<1)	0
筋肉痛	6(2)	0
背部痛	2(<1)	0
筋痙攣	1(<1)	0
筋骨格痛	1(<1)	0
筋炎	1(<1)	0
四肢痛	1(<1)	0
注射部位膿瘍	3(<1)	0
帯状疱疹	2(<1)	0
膀胱炎	1(<1)	0
ウイルス性胃腸炎	1(<1)	0
注射部位蜂巣炎	1(<1)	0
上咽頭炎	0	1(<1)
クラミジア性尿道炎	0	1(<1)
発疹	3(<1)	0
ざ瘡	1(<1)	0
脱毛症	1(<1)	0
ざ瘡様皮膚炎	1(<1)	0
そう痒症	1(<1)	0
紫斑	1(<1)	0
紅斑性皮疹	1(<1)	0
全身性皮疹	1(<1)	0

	RPV+CAB群 (308例)	CAR群 (308例)
脂漏性皮膚炎	1(<1)	0
食欲亢進	2(<1)	0
低リン血症	1(<1)	0
ほてり	1(<1)	0
高血圧	1(<1)	0
回転性めまい	1(<1)	0
皮膚損傷	1(<1)	0
蛋白尿	0	1(<1)

発現症例数(発現率%)

(承認時)

MedDRA/J ver.21.1

抗HIV薬による治療経験のある成人HIV-1感染症患者を対象とした非劣性試験(207966(ATLAS-2M)試験)^{19~22)}

副作用発現率(いずれかの群における発現率 $\geq$ 1%)(維持療法期96週時、安全性解析対象集団)

	RPV+CAB Q8W群 (N=522)	RPV+CAB Q4W群 (N=523)
計	415(80)	413(79)
注射部位疼痛	382(73)	372(71)
注射部位結節	69(13)	109(21)
注射部位硬結	46(9)	50(10)
注射部位不快感	37(7)	47(9)
注射部位腫脹	38(7)	33(6)
注射部位そう痒感	31(6)	36(7)
発熱	20(4)	25(5)
注射部位紅斑	15(3)	17(3)
疲労	11(2)	21(4)
注射部位内出血	16(3)	15(3)
注射部位熱感	12(2)	9(2)
頭痛	10(2)	11(2)
注射部位血腫	3(<1)	17(3)
無力症	12(2)	7(1)
悪心	5(<1)	13(2)
疼痛	8(2)	10(2)
浮動性めまい	11(2)	6(1)
悪寒	11(2)	6(1)
倦怠感	8(2)	9(2)
体温上昇	7(1)	9(2)
インフルエンザ様疾患	7(1)	9(2)
下痢	8(2)	4(<1)
背部痛	3(<1)	8(2)
注射部位知覚消失	7(1)	1(<1)
不眠症	2(<1)	6(1)

発現症例数(発現率%)

(承認時)

MedDRA/J ver.21.1

注)本剤の承認された用法及び用量は「〈1ヵ月間隔投与〉カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は600 mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。〈2ヵ月間隔投与〉カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に900 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は900 mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」である。

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

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 投与前に薬剤を常温(25℃以下)に戻し、6時間以内に使用すること。

14.1.2 バイアル内の懸濁液が均一になるまで約10秒間激しく振とうする。小さな気泡が見えることがあるが問題ない。

14.1.3 シリンジに採取後、ただちに使用しない場合は、25℃以下で保存し、2時間以内に使用すること。2時間を超えて放置した場合は、廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射部位は、臀部の外側上部とすること。筋肉内のみ投与し、静脈内には投与しないこと。

14.2.2 本剤とカボテグラビル注射剤は、同日に臀部の筋肉の異なる部位(左右異なる側又は2 cm以上間隔をあける)に投与すること。

14.2.3 本剤を投与する場合、21～23ゲージの注射針が推奨される。なお、注射針の長さは、BMIを考慮し、臀部の筋肉に到達するものを用いること。

14.2.4 注射部位での薬物漏出を最小限に抑えるため、Z-track法を用いて投与する。皮膚を一方向へ約2.5cm強く引いて保持し、針を筋肉に達するまで深く刺入して投与し、抜針後、速やかに引いていた皮膚を戻すこと。なお、注射部位を圧迫するが、もまないこと。

(解説)

臨床試験で用いられた手順を元に設定した。本文の記載に従い適切に本剤の調製及び投与を行うこと。投与時には「XⅢ.2. その他の関連資料」の取扱説明書も参照すること。

14.2.3 国内で流通している主な注射針を元に、推奨ゲージを設定した。

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁷⁴⁾

＜参考：RPV経口剤の成績＞

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

(3) 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⁷⁵⁾

動物種	投与経路	概略の致死量
イヌ	筋肉内	>1200 mg/animal
ミニプタ	筋肉内	>600 mg/animal

(2) 反復投与毒性試験⁷⁵⁾

動物種	投与期間 投与経路	動物数/群	RPV投与量 (mg/animal)	無毒性量 (mg/animal)	主な所見
イヌ	4週間 筋肉内	雄3、雌3	150, 1200 (2週間に1回投与)	1200	≥150:投与部位:腫脹/浮腫、白色沈着物、非結晶好酸性沈着物、マクロファージ集簇、単核細胞性炎症、 <u>リンパ節</u> :退色化、マクロファージ集簇 1200:好酸球増加、フィブリノーゲン増加、プロジェステロン増加、17α-(OH)プロジェステロン増加、肝臓重量増加、前立腺重量増加、好中球性炎症
ミニプタ	9ヵ月間 筋肉内	雄3、雌3	600 (1ヵ月に1回投与)	-	600:紅斑/発赤、白血球(リンパ球、単球、好酸球、好塩基球)増加、フィブリノーゲン増加、C-反応性蛋白質増加傾向、 <u>投与部位</u> :白色沈着物、好酸性沈着物、マクロファージ浸潤、 <u>リンパ節</u> :腫脹、退色化、マクロファージ浸潤

-: 算定できず

(3) 遺伝毒性試験⁷⁶⁾

＜参考：RPV経口剤の成績＞

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

(4)がん原性試験⁷⁶⁾

＜参考：RPV経口剤の成績＞

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。

(5)生殖発生毒性試験⁷⁶⁾

＜参考：RPV経口剤の成績＞

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RPV 100、400、1600 mg/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RPV 40、120、400 mg/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400 mg/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1600 mg/kg/日、雌動物で400 mg/kg/日と考えられた。

2) 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RPV 40、120、400 mg/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40 mg/kg/日と考えられた。

雌ウサギに妊娠6日目から19日目までRPV 5、10、20 mg/kg/日を1日1回経口投与した。高用量群の胎児で左鎖骨下動脈の分枝、頭頂間骨の低形成の増加が認められたがそれぞれ、生物学的意義及び毒性学的意義はない。母動物では20 mg/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20 mg/kg/日、胚・胎児に対する無毒性量は10 mg/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RPV 40、120、400 mg/kg/日を1日1回経口投与した。400 mg/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400 mg/kg/日と考えられた。

(6)局所刺激性試験⁷⁵⁾

ミニブタ(雌雄各3例)に本剤600 mg(2 mL)を1ヵ月に1回、9ヵ月間筋肉内投与した結果、初回投与後に軽度の紅斑(<2 cm)が、雄2例、雌1例で認められた。

(7)その他の特殊毒性

該当資料なし

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：リルピピリン：劇薬

2. 有効期間

有効期間：36ヵ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃（凍結を避けること）

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり（日本語版）：有

くすりのしおり（英語版）：有

6. 同一成分・同効薬

同一成分：エジュラント®錠25mg

同 効 薬：オデフシイ®配合錠

ジャルカ配合錠

7. 国際誕生年月日

2020年3月18日（カナダ）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
リカムビス®水懸筋注600mg	2022年5月31日	30400AMX00197000	2022年6月8日	2022年6月27日
リカムビス®水懸筋注900mg	2022年5月31日	30400AMX00198000	2022年6月8日	2022年6月27日

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

10年間：2022年5月31日～2032年5月30日（希少疾病医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名		リカムビス®水懸筋注600mg	リカムビス®水懸筋注900mg
包装		2 mL[1バイアル]	3 mL[1バイアル]
HOT(9桁)番号		129109401	129110001
個別医薬品コード(YJコード)		6250409A1022	6250409A2029
厚生労働省薬価基準収載医薬品コード		6250409A1022	6250409A2029
レセプト電算処理システム用コード		622910901	622911001
GS1コード	販売包装単位コード	 (01)14987246787021	 (01)14987246787014

14. 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)
- ・ 使用薬剤の薬価基準の一部改正に伴う留意事項について(令和4年6月7日 保医発0607第1号)抜粋
本剤剤の特殊性に鑑み、本剤剤を使用した患者に係る診療報酬明細書等の取扱いにおいては、当該患者の秘密の保護に十分配慮すること。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料:リルピビリン注射剤の成分・製剤の安定性 (J901408)
- 2) 社内資料:外国人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験[TMC278LAHTX1001試験・1002試験] (J901424)
- 3) Verloes R, et al.: HIV Med. 2015 Sep;16(8):477-84.(PMID: 25988676) (J103450)
- 4) 社内資料:外国人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験[TMC278-TiDP15-C158試験] (J901402)
- 5) 社内資料:外国人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相TMC278-TiDP15-C146試験 (J901403)
- 6) 社内資料:外国人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相TMC278TiDP15-C150試験 (J901404)
- 7) Spreen W, et al.: J Acquir Immune Defic Syndr. 2014 Dec 15;67(5):487-492.(PMID: 25473882) (J103184)
- 8) 社内資料:外国人健康成人を対象とした反復投与試験(海外第Ⅰ相臨床試験[LAI115428試験]) (J901405)
- 9) Murray M, et al.: HIV Res Clin Pract. Aug-Oct 2019;20(4-5):111-122.(PMID:31533539) (J112750)
- 10) Margolis, DA, et al.: Lancet. 2017 Sep 23;390(10101):1499-1510.(PMID:28750935) (J108151)
- 11) Smith GHR, et al.: Open Forum Infect Dis. 2021 Aug 25; 8(9): ofab439.(PMID:34557563) (J112916)
- 12) 社内資料:抗HIV薬による治療経験のない成人HIV感染症患者を対象とした非盲検並行群間比較試験(第Ⅱb相臨床試験[200056(LATTE-2)試験]) (J901406)
- 13) Orkin C, et al.: N Engl J Med. 2020; 382 (12): 1124-1135.(PMID:32130806) (J112752)
- 14) Orkin C, et al.: Lancet HIV. 2021 Apr; 8(4): e185-e196.(PMID:33794181) (J112917)
- 15) 社内資料:既存の抗レトロウイルス療法に対するリルピビリン注射剤とカボテグラビル注射剤の2剤併用療法の非劣性を検討した国際共同第Ⅲ相試験の臨床成績[201584試験(FLAIR試験)] (J901331)
- 16) Swindells S, et al.: N Engl J Med. 2020; 382 (12):1112-1123.(PMID:32130809) (J112751)
- 17) Swindells S, et al.: AIDS. 2022 Feb 1;36(2):185-194.(PMID:34261093) (J112918)
- 18) 社内資料:既存の抗レトロウイルス療法に対するリルピビリン注射剤とカボテグラビル注射剤の2剤併用療法の非劣性を検討した国際共同第Ⅲ相試験の臨床成績[201585 試験(ATLAS試験)] (J901332)
- 19) Overton ET, et al.: Lancet. 2020 Dec 19;396(10267):1994-2005.(PMID:33308425) (J112753)
- 20) Jaeger G, et al.: Lancet HIV. 2021 Nov;8(11):e679-e689.(PMID:34648734) (J112755)
- 21) Chounta V, et al.: Patient. 2021 Nov;14(6):849-862.(PMID:34056699) (J112919)
- 22) 社内資料:リルピビリン注射剤とカボテグラビル注射剤の2剤併用療法について1ヵ月間隔投与と2ヵ月間隔投与の非劣性を検討した国際共同第Ⅲb相試験の臨床成績[207966試験(ATLAS-2M試験)] (J901333)
- 23) Rizzardini G, et al.: J Acquir Immune Defic Syndr. 2020 Dec 1;85(4):498-506. (PMID:33136751) (J113039)
- 24) Murray M, et al.: AIDS Behav. 2020 Dec;24(12):3533-3544.(PMID:32447500) (J112920)
- 25) 社内資料:既存の抗レトロウイルス療法に対するリルピビリン注射剤とカボテグラビル注射剤の2剤併用療法の非劣性を検討した国際共同第Ⅲ相試験の臨床成績の併合解析([201584試験(FLAIR試験)]と[201585(ATLAS)試験]) (J901410)
- 26) 社内資料:リルピビリンの母集団薬物動態解析 (J901334)
- 27) 社内資料:リルピビリンのQT間隔に対する作用[TMC278-C152] (J900638)
- 28) 社内資料:リルピビリンのQT間隔に対する作用[TMC278-C131] (J900639)
- 29) 社内資料:リルピビリンのQT 間隔に対する作用 (J901335)
- 30) Azijn H, et al.:Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54: 718-727.(PMID:19933797) (J078934)
- 31) 社内資料:リルピビリンの作用機序[TMC278-1646-0005343] (J900631)
- 32) 社内資料:リルピビリンとカボテグラビル併用による相加作用 (J901417)
- 33) Mojgan H, et al.:19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. 2012; March 5-8. (J900935)
- 34) 社内資料:リルピビリン注射剤とカボテグラビル注射剤の2剤併用療法について1ヵ月間隔投与と2ヵ月間隔投与の非劣性を検討した国際共同第Ⅲb相試験の耐性解析[207966試験(ATLAS-2M試験)](2022年5月31日承認、CTD 2.7.2.4) (J901439)
- 35) 社内資料:リルピビリンの抗ウイルス作用[TMC278-IV2-AVMR] (J900633)
- 36) 社内資料:リルピビリンの薬物動態の検討[TMC278-C158] (J901328)
- 37) 社内資料:リルピビリンの母集団薬物動態解析[国際共同第Ⅲ相試験(201584試験、201585試験及び207966試験)] (J901407)

- 38) 社内資料:ジダノシンとリルピビリンの相互作用[TMC278-C106](2012年5月18日承認、CTD2.7.6) (J900654)
- 39) 社内資料:テノホビルとリルピビリンの相互作用[TMC278-C104](2012年5月18日承認、CTD2.7.6) (J900655)
- 40) 社内資料:ダルナビル/リトナビルとリルピビリンの相互作用[TMC278-C112](2012年5月18日承認、CTD2.7.6) (J900656)
- 41) 社内資料:ロピナビル/リトナビルとリルピビリンの相互作用[TMC278-C105](2012年5月18日承認、CTD2.7.6) (J900657)
- 42) 社内資料:ラルテグラビルとリルピビリンの相互作用[TMC278-C153] (J900932)
- 43) 社内資料:リファブチンとリルピビリンの相互作用[TMC278-C125](2012年5月18日承認、CTD2.7.6) (J900650)
- 44) 社内資料:リファブチンとリルピビリンの相互作用[TMC278IFD1003] (J900897)
- 45) 社内資料:ファモチジンとリルピビリンの相互作用[TMC278-C140](2012年5月18日承認、CTD2.7.6) (J900653)
- 46) 社内資料:リファンピシンとリルピビリンの相互作用[TMC278-C108](2012年5月18日承認、CTD2.7.6) (J900651)
- 47) 社内資料:ケトコナゾールとリルピビリンの相互作用[TMC278-C127](2012年5月18日承認、CTD2.7.6) (J900640)
- 48) 社内資料:オメプラゾールとリルピビリンの相互作用[TMC278-C114](2012年5月18日承認、CTD2.7.6) (J900652)
- 49) 社内資料:アセトアミノフェンとリルピビリンの相互作用[TMC278-C109](2012年5月18日承認、CTD2.7.6) (J900641)
- 50) 社内資料:アトルバスタチンとリルピビリンの相互作用[TMC278-C116](2012年5月18日承認、CTD2.7.6) (J900643)
- 51) 社内資料:クロルゾキサゾンとリルピビリンの相互作用[TMC278-C139](2012年5月18日承認、CTD2.7.6) (J900644)
- 52) 社内資料:シルデナフィルとリルピビリンの相互作用[TMC278-C123](2012年5月18日承認、CTD2.7.6) (J900645)
- 53) 社内資料:カボテグラビルとリルピビリンの相互作用[LAI116181] (J901438)
- 54) 社内資料:エチニルエストラジオール/ノルエチステロンとリルピビリンの相互作用[TMC278-C136](2012年5月18日承認、CTD2.7.6) (J900642)
- 55) 社内資料:メサドンとリルピビリンの相互作用[TMC278-C121](2012年5月18日承認、CTD2.7.6) (J900646)
- 56) 社内資料:メホルミンとリルピビリンの相互作用[TMC278IFD1004] (J900933)
- 57) 社内資料:ジゴキシンとリルピビリンの相互作用[TMC278IFD1001] (J900934)
- 58) 社内資料:リルピビリン注射剤の母集団薬物動態解析 (J901418)
- 59) 社内資料:リルピビリン注射剤の吸収 (J901419)
- 60) 社内資料:リルピビリン組織内分布 (2012年5月18日承認、CTD2.6.4) (J900648)
- 61) 社内資料:リルピビリン注射剤の組織内分布 (J901420)
- 62) 社内資料:リルピビリンの蛋白結合に関する検討[TMC278-NC112] (J900636)
- 63) McGowan I, Dezzutti CS, Siegel A, et al. Lancet HIV. 2016;3(12):e569-e578. (PMID:27658864) (J112754)
- 64) 社内資料:リルピビリンの代謝に関する検討[TMC278-NC141] (J900649)
- 65) 社内資料:リルピビリンの薬物動態の検討[TMC278-C119](2012年5月18日承認、CTD2.7.6) (J900637)
- 66) 社内資料:リルピビリンとトランスポーター (J901422)
- 67) 社内資料:リルピビリンの薬物動態の検討[TMC278-C130] (J900635)
- 68) 社内資料:リルピビリンとカボテグラビルのウイルス学的に抑制されたHIV-1感染患者に対する臨床成績 [201585] (J901330)
- 69) 社内資料:リルピビリン経口剤の母集団薬物動態解析 (J901409)
- 70) 社内資料:リルピビリンの薬物動態の検討(TMC114HIV3015) (J901421)
- 71) Cohen MS, et al.:N Engl J Med. 2016; 375: 830-839. (PMID:27424812) (J112533)
- 72) Rodger AJ, et al.:JAMA. 2016; 316: 171-181.(PMID:27404185) (J112534)
- 73) Bavinton BR, et al.:Lancet HIV 2018; 5: e438-447.(PMID:30025681) (J112535)
- 74) 社内資料:リルピビリン安全性薬理試験(2012年5月18日承認、CTD2.6.2) (J900658)
- 75) 社内資料:リルピビリン注射剤の毒性試験 (J901423)
- 76) 社内資料:リルピビリンの毒性試験 (J900659)

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

本剤は2020年3月にカナダでHIV-1感染症の適応で承認された後、同年12月に欧州で承認された。また、2021年1月にはカボテグラビル注射剤との同梱製剤として米国で承認された。なお、2021年1月の承認時点では米国での承認は1ヵ月間隔投与に限定されていたが、同年2月に2ヵ月間隔投与に係る承認申請を行い、2022年1月31日に承認を受けた。(2023年8月時点)

国内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、外国における承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

HIV-1感染症

6. 用法及び用量

〈1ヵ月間隔投与〉

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

〈2ヵ月間隔投与〉

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

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1日アクセス)

米国:<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=212888>

欧州:<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rekambys>

海外での承認状況(2023年8月時点)

国名	米国
会社名	ViiV Healthcare Company
販売名	CABENUVA (cabotegravir extended-release injectable suspension; rilpivirine extended-release injectable suspension), co-packaged for intramuscular use
剤形・規格	1バイアル中リルピビリン600mg含有、1バイアル中リルピビリン900mg含有
発売年月	2021年1月
効能又は効果	効能又は効果: CABENUVA is indicated as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in adults and adolescents 12 years of age and older and weighing at least 35 kg to replace the current antiretroviral regimen in those who are virologically suppressed (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) on a stable antiretroviral regimen with no history of treatment failure and with no known or suspected resistance to either cabotegravir or rilpivirine.
用法及び用量	用法及び用量: <i>Optional Oral Lead-in Dosing to Assess Tolerability of CABENUVA in Adults and Adolescents 12 Years of Age and Older and Weighing at Least 35 kg</i> The healthcare provider and patient may decide to use an oral lead-in with oral cabotegravir and oral rilpivirine prior to the initiation of CABENUVA to assess the tolerability of cabotegravir and rilpivirine, or the healthcare provider and patient may proceed directly to injection of CABENUVA without the use of an oral lead-in. If oral lead-in is used, the recommended oral lead-in daily dose is one 30-mg tablet of VOCABRIA (cabotegravir) and one 25-mg tablet of EDURANT (rilpivirine) taken with a meal for approximately 1 month (at least 28 days), followed by intramuscular initiation injections of CABENUVA. See Tables 1 and 2 for recommended oral lead-in and monthly or every-2-month intramuscular injection dosing schedule for CABENUVA. <i>Recommended Monthly Gluteal Intramuscular Injection Dosing with CABENUVA in Adults and Adolescents 12 Years of Age and Older and Weighing at Least 35 kg</i> <u>Initiation Injections (CABENUVA 600-mg/900-mg Kit)</u> Initiate injections on the last day of current antiretroviral therapy or oral lead-in, if used. The recommended initiation injection doses of CABENUVA are a single 600-mg (3-mL) intramuscular injection of cabotegravir and a single 900-mg (3-mL) intramuscular injection of rilpivirine. Administer cabotegravir and rilpivirine at separate gluteal injection sites (on opposite sides or at least 2 cm apart) during the same visit. Continuation injections should be initiated a month after the initiation injections.

用法及び用量

Continuation Injections (CABENUVA 400-mg/600-mg Kit)

After the initiation injections, the recommended monthly continuation injection doses of CABENUVA are a single 400-mg (2-mL) intramuscular injection of cabotegravir and a single 600-mg (2-mL) intramuscular injection of rilpivirine at each visit (Table 1). Administer cabotegravir and rilpivirine at separate gluteal injection sites (on opposite sides or at least 2 cm apart) during the same visit. Patients may be given CABENUVA up to 7 days before or after the date the patient is scheduled to receive monthly injections.

Table 1. Recommended Dosing Schedule with Optional Oral Lead-in or Direct to Injection for Monthly Injection

Drug	Optional Oral Lead-in ^a (at Least 28 Days)	Intramuscular (Gluteal) Initiation Injections (One-Time Dosing)	Intramuscular (Gluteal) Continuation Injections (Once-Monthly Dosing)
	Month (at Least 28 Days) Prior to Starting Injections	Initiate Injections at Month 1 ^b	One Month after Initiation Injection and Monthly Onwards
Cabotegravir	30 mg once daily with a meal	600 mg(3 mL)	400 mg(2 mL)
Rilpivirine	25 mg once daily with a meal	900 mg(3 mL)	600 mg(2 mL)

a The optional oral therapy should be continued until the day the first injection is administered.
b Given on the last day of current antiretroviral therapy or oral lead-in if used.

Recommended Every-2-Month Gluteal Intramuscular Injection Dosing with CABENUVA in Adults and Adolescents 12 Years of Age and Older and Weighing at Least 35 kg

Initiation Injections (CABENUVA 600-mg/900-mg Kit)

Initiate injections on the last day of current antiretroviral therapy or oral lead-in, if used. The recommended initiation injection doses of CABENUVA are a single 600-mg (3-mL) intramuscular injection of cabotegravir and a single 900-mg (3-mL) intramuscular injection of rilpivirine 1 month apart for 2 consecutive months (Table 2). Administer cabotegravir and rilpivirine at separate gluteal injection sites (on opposite sides or at least 2 cm apart) during the same visit. Patients may be given CABENUVA up to 7 days before or after the date the patient is scheduled to receive the second initiation injections.

Continuation Injections (CABENUVA 600-mg/900-mg Kit)

After the 2 initiation doses given consecutively 1 month apart (Months 1 and 2), the recommended continuation injection doses (Month 4 onwards) of CABENUVA are a single 600-mg (3-mL) intramuscular injection of cabotegravir and a single 900-mg (3-mL) intramuscular injection of rilpivirine administered every 2 months (Table 2). Administer cabotegravir and rilpivirine at separate gluteal injection sites (on opposite sides or at least 2 cm apart) during the same visit. Patients may be given CABENUVA up to 7 days before or after the date the patient is scheduled to receive the injections.

Table 2. Recommended Dosing Schedule with Optional Oral Lead-in or Direct to Injection for Every-2-Month Injection

Drug	Optional Oral Lead-in ^a (at Least 28 Days)	Intramuscular (Gluteal) Injections ^b
	Month (at Least 28 Days) Prior to Starting Injections	Initiate Injections ^c at Month 1, Month 2, and then Every 2 Months Onwards (Starting at Month 4)
Cabotegravir	30 mg once daily with a meal	600 mg(3 mL)
Rilpivirine	25 mg once daily with a meal	900 mg(3 mL)

a The optional oral therapy should be continued until the day the first injection is administered.
b For the every-2-month injection dosing schedule in adults, Initiation Injections are injections administered at Month 1 and Month 2 and Continuation Injections are injections administered every 2 months onwards (starting Month 4).
c Given on the last day of current antiretroviral therapy or oral lead-in if used.

国名	欧州
会社名	Janssen-Cilag International NV
販売名	REKAMBYS 600 mg prolonged-release suspension for injection REKAMBYS 900 mg prolonged-release suspension for injection
剤形・規格	1バイアル中リルピビリン600 mg含有、1バイアル中リルピビリン900 mg含有
発売年月	2021年4月(スウェーデン他)
効能又は効果	効能又は効果: REKAMBYS is indicated, in combination with cabotegravir injection, for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults who are virologically suppressed (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) on a stable antiretroviral regimen without present or past evidence of viral resistance to, and no prior virological failure with, agents of the NNRTI and INI class.

用法及び用量

用法及び用量：
Therapy should be prescribed by a physician experienced in the management of HIV infection. Each injection should be administered by a healthcare professional.

Prior to starting REKAMBYS, the healthcare professional should carefully select patients who agree to the required injection schedule and counsel patients about the importance of adherence to scheduled dosing visits to help maintain viral suppression and reduce the risk of viral rebound and potential development of resistance associated with missed doses.

Following discontinuation of REKAMBYS in combination with cabotegravir injection, it is essential to adopt an alternative, fully suppressive antiretroviral regimen no later than one month after the last every 1 month injection of REKAMBYS or two months after the last every 2 months injection of REKAMBYS.

The prescribing information for cabotegravir injection should be consulted for recommended dosing.

Posology

REKAMBYS may be initiated with oral lead-in or without (direct to injection).

The healthcare professional and patient may decide to use rilpivirine tablets as an oral lead-in prior to the initiation of REKAMBYS injections to assess tolerability (see Table 1), or proceed directly to REKAMBYS therapy (see Tables 2 and 3, for monthly and every 2 months dosing recommendations, respectively).

Oral lead-in

When used for oral lead-in prior to the initiation of REKAMBYS, rilpivirine oral tablets, together with cabotegravir oral tablets, should be taken for approximately 1 month (at least 28 days) to assess tolerability to rilpivirine and cabotegravir. One rilpivirine 25-mg tablet should be taken with a meal with one cabotegravir 30-mg tablet once daily (see table 1).

Table 1 Oral Lead-in Dosing Schedule in Adults

	Oral Lead-In
Drug	For 1 month (at least 28 days), followed by the Initiation Injection ^a
Rilpivirine	25 mg once daily with a meal
Cabotegravir	30 mg once daily

^a see Table 2 for monthly injection dosing schedule and Table 3 for every 2 months injection dosing schedule.

Every 1 month dosing

Initiation injection (900 mg corresponding to 3 mL)

On the final day of current antiretroviral therapy or oral lead-in, the recommended initiation injection dose of rilpivirine in adults is a single 900 mg intramuscular injection.

Continuation injection (600 mg corresponding to 2 mL)

After the initiation injection, the recommended continuation injection dose of rilpivirine in adults is a single 600 mg monthly intramuscular injection. Patients may be given injections up to 7 days before or after the date of the monthly injection schedule.

Table 2 Recommended monthly intramuscular injection dosing schedule in adult patients

Medicinal Product	Initiation injection	Continuation injections
	Initiate injection on the last day of either current ART therapy or oral lead-in (if used)	One month after initiation injection and monthly onwards
Rilpivirine	900 mg	600 mg
Cabotegravir	600 mg	400 mg

Every 2 months dosing

Initiation Injections -1 month apart (900 mg corresponding to 3 mL)

On the final day of current antiretroviral therapy or oral lead-in, the recommended initial rilpivirine injection dose in adults is a single 900 mg intramuscular injection.

One month later, a second 900 mg intramuscular injection should be administered. Patients may be given the second 900 mg injection up to 7 days before or after the scheduled dosing date.

Continuation Injections - 2 months apart (900 mg corresponding to 3 mL)

After the initiation injections, the recommended rilpivirine continuation injection dose in adults is a single 900 mg intramuscular injection administered every 2 months. Patients may be given injections up to 7 days before or after the date of the every 2 months injection schedule.

Table 3 Recommended every 2 months intramuscular injection dosing schedule in adult patients

Medicinal Product	Initiation injections	Continuation injections
	Initiate injection on the last day of either current ART therapy or oral lead-in (if used). One month later, a second initiation injection should be administered.	Two months after last initiation injection and every 2 months onwards
Rilpivirine	900 mg	900 mg
Cabotegravir	600 mg	600 mg

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する海外情報

国内における添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書の記載、欧州のSUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SPC)の記載及びオーストラリアの分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は投与後に長期間(12ヵ月以上)にわたって残留する可能性があるため、妊娠した場合に胎児が本剤に曝露される可能性がある。[8.4参照]

9.5.2 妊娠中期及び妊娠後期の妊婦にリルピビリン経口剤を投与したとき、出産後と比較し、リルピビリンの血中濃度低下が認められている。[16.6.4参照]

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。一般に、乳児へのHIV感染を防ぐため、あらゆる状況下においてHIVに感染した女性には授乳をすべきでない。リルピビリンは、動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されているが、ヒトにおける乳汁への移行は不明である。リルピビリンは、本剤投与中止後12ヵ月以上にわたり全身循環血中に検出されていることから、この期間中はヒト乳汁中に残留する可能性がある。[8.4参照]

<米国の添付文書(2023年8月時点)>

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to CABENUVA during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) at 1-800-258-4263.

Risk Summary

There are insufficient human data on the use of CABENUVA during pregnancy to adequately assess a drug-associated risk of birth defects and miscarriage. While there are insufficient human data to assess the risk of neural tube defects (NTDs) with exposure to CABENUVA during pregnancy, NTDs were associated with dolutegravir, another integrase inhibitor. Discuss the benefit-risk of using CABENUVA with individuals of childbearing potential or during pregnancy.

Cabotegravir and rilpivirine are detected in systemic circulation for up to 12 months or longer after discontinuing injections of CABENUVA; therefore, consideration should be given to the potential for fetal exposure during pregnancy. Cabotegravir use in pregnant women has not been evaluated. Available data from the APR show no difference in the overall risk of birth defects for rilpivirine compared with the background rate for major birth defects of 2.7% in a United States (U.S.) reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) (*see Data*).

The rate of miscarriage is not reported in the APR. The background risk for major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. The background rate for major birth defects in a U.S. reference population of the MACDP is 2.7%. The estimated background rate of miscarriage in clinically recognized pregnancies in the U.S. general population is 15% to 20%. The APR uses the MACDP as the U.S. reference population for birth defects in the general population. The MACDP evaluates women and infants from a limited geographic area and does not include outcomes for births that occurred at < 20 weeks' gestation.

In animal reproduction studies with oral cabotegravir, a delay in the onset of parturition and increased stillbirths and neonatal deaths were observed in a rat pre- and postnatal development study at > 28 times the exposure at the recommended human dose (RHD). No evidence of adverse developmental outcomes was observed with oral cabotegravir in rats or rabbits (> 28 times or similar to the exposure at the RHD, respectively) given during organogenesis (*see Data*).

No adverse developmental outcomes were observed when rilpivirine was administered orally at exposures 15 (rats) and 70 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD (*see Data*).

Clinical Considerations

Lower exposures with oral rilpivirine were observed during pregnancy. Viral load should be monitored closely if the patient remains on CABENUVA during pregnancy. Cabotegravir and rilpivirine are detected in systemic circulation for up to 12 months or longer after discontinuing injections of CABENUVA; therefore, consideration should be given to the potential for fetal exposure during pregnancy.

Data

Human Data:

Cabotegravir: Data from a birth outcome surveillance study in Botswana showed that dolutegravir, another integrase inhibitor, was associated with increased risk of NTDs when administered at the time of conception and in early pregnancy. Data from clinical trials are insufficient to address this risk with cabotegravir.

Rilpivirine: Based on prospective reports to the APR of over 580 exposures to oral rilpivirine-containing regimens during the first trimester of pregnancy and over 200 during second/third trimester of pregnancy, the prevalence of birth defects in live births was 1.5% (95% CI: 0.7% to 2.9%) and 1.5% (95% CI: 0.3% to 4.2%) following first and second/third trimester exposures, respectively, compared with the background birth defect rate of 2.7% in the U.S. reference population of the MACDP. In a clinical trial, total oral rilpivirine exposures were

generally lower during pregnancy compared with the postpartum period. Refer to the prescribing information for EDURANT (rilpivirine) for additional information on rilpivirine.

Animal Data:

Cabotegravir: Cabotegravir was administered orally to pregnant rats at 0, 0.5, 5, or 1,000 mg/kg/day from 15 days before cohabitation, during cohabitation, and from Gestation Days 0 to 17. There were no effects on fetal viability when fetuses were delivered by caesarean, although a minor decrease in fetal body weight was observed at 1,000 mg/kg/day (> 28 times the exposure in humans at the RHD). No drug-related fetal toxicities were observed at 5 mg/kg/day (approximately 13 times the exposure in humans at the RHD), and no drug-related fetal malformations were observed at any dose.

Cabotegravir was administered orally to pregnant rabbits at 0, 30, 500, or 2,000 mg/kg/day from Gestation Days 7 to 19. No drug-related fetal toxicities were observed at 2,000 mg/kg/day (approximately 0.7 times the exposure in humans at the RHD).

In a rat pre- and postnatal development study, cabotegravir was administered orally to pregnant rats at 0, 0.5, 5, or 1,000 mg/kg/day from Gestation Day 6 to Lactation Day 21. A delay in the onset of parturition and increases in the number of stillbirths and neonatal deaths by Lactation Day 4 were observed at 1,000 mg/kg/day (> 28 times the exposure in humans at the RHD); there were no alterations to growth and development of surviving offspring. In a cross-fostering study, similar incidences of stillbirths and early postnatal deaths were observed when rat pups born to cabotegravir-treated mothers were nursed from birth by control mothers. There was no effect on neonatal survival of control pups nursed from birth by cabotegravir-treated mothers. A lower dose of 5 mg/kg/day (13 times the exposure at the RHD) was not associated with delayed parturition or neonatal mortality in rats. Studies in pregnant rats showed that cabotegravir crosses the placenta and can be detected in fetal tissue.

Rilpivirine: Rilpivirine was administered orally to pregnant rats (40, 120, or 400 mg/kg/day) and rabbits (5, 10, or 20 mg/kg/day) through organogenesis (on Gestation Days 6 through 17, and 6 through 19, respectively). No significant toxicological effects were observed in embryo-fetal toxicity studies performed with rilpivirine in rats and rabbits at exposures 15 (rats) and 70 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD. In a pre- and postnatal development study, rilpivirine was administered orally up to 400 mg/kg/day through lactation. No adverse effects were noted in the offspring at maternal exposures up to 63 times the exposure in humans at the RHD.

8.2 Lactation

Risk Summary

The Centers for Disease Control and Prevention recommends that HIV-1-infected mothers in the U.S. not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1 infection.

It is not known if the components of CABENUVA are present in human breast milk, affect human milk production, or have effects on the breastfed infant. When administered to lactating rats, cabotegravir and rilpivirine were present in milk (*see Data*). If cabotegravir and/or rilpivirine are present in human milk, residual exposures may remain for 12 months or longer after the last injections have been administered.

Because of the potential for (1) HIV-1 transmission (in HIV-1-negative infants), (2) developing viral resistance (in HIV-1-positive infants), (3) adverse reactions in a breastfed infant similar to those seen in adults, and (4) detectable cabotegravir and rilpivirine concentrations in systemic circulation for up to 12 months or longer after discontinuing injections of CABENUVA, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving CABENUVA.

Data

Animal Data:

Cabotegravir: Animal lactation studies with cabotegravir have not been conducted. However, cabotegravir was detected in the plasma of nursing pups on Lactation Day 10 in the rat pre- and postnatal development study.

Rilpivirine: Animal lactation studies with rilpivirine have not been conducted. However, rilpivirine was detected in the plasma of nursing pups on Lactation Day 7 in the rat pre- and postnatal development study.

<欧州のSPC(2023年8月時点)>

4.4 Special warnings and precautions for use

Pregnancy

There are limited data of REKAMBYS in pregnant women. REKAMBYS is not recommended during pregnancy unless the expected benefit justifies the potential risk. Lower exposures of oral rilpivirine were observed when rilpivirine 25 mg once daily was taken during pregnancy. In the Phase 3 studies with oral rilpivirine, lower rilpivirine exposure, similar to that seen during pregnancy, has been associated with an increased risk of virological failure, therefore viral load should be monitored closely. Alternatively, switching to another ART regimen could be considered.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

The effect of REKAMBYS on human pregnancy is unknown.

A moderate amount of data with oral rilpivirine in pregnant women (between 300–1000 pregnancy outcomes) indicate no malformative or foetal/neonatal toxicity of rilpivirine.

A study of 19 pregnant women treated with oral rilpivirine in combination with a background regimen during the second and third trimesters, and postpartum, showed lower exposures of oral rilpivirine during pregnancy, therefore viral load should be monitored closely if REKAMBYS is used during pregnancy.

Animal studies do not indicate reproductive toxicity.

REKAMBYS is not recommended during pregnancy unless the expected benefit justifies the potential risk.

An alternative oral regimen should be considered in line with current treatment guidelines. After discontinuation of REKAMBYS, rilpivirine may remain in systemic circulation for up to 4 years in some patients.

Breast-feeding

It is expected that rilpivirine will be secreted into human milk based on animal data, although this has not been confirmed in humans. Rilpivirine may be present in human milk for up to 4 years in some patients after discontinuation of REKAMBYS.

In order to avoid transmission of HIV to the infant it is recommended that women living with HIV do not breast-feed.

Fertility

No human data on the effect of rilpivirine on fertility are available. No clinically relevant effects on fertility were seen in animal studies.

＜オーストラリア分類(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)(2023年8月時点)B1＞

	分類
オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B1

参考:

オーストラリア分類(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

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

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

(2)小児等への投与に関する海外情報

国内における添付文書の「9.7 小児等」の項、米国の添付文書及び欧州SPCの記載は以下の通りである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

＜米国の添付文書(2023年8月時点)＞

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of CABENUVA have been established in adolescents aged 12 to younger than 18 years and weighing at least 35 kg.

＜欧州のSPC(2023年8月時点)＞

Paediatric population

The safety and efficacy of REKAMBYS in children and adolescents aged < 18 years have not been established. No data are available.

XIII. 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

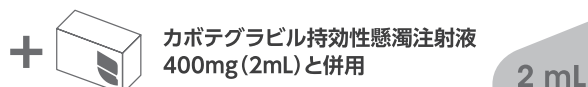
(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

臀部筋肉内投与 取扱説明書



概要

各来院毎に、リルピピリン注射剤(リカムビス)およびカボテグラビル注射剤の両剤の注射が必要です。
リルピピリン注射剤およびカボテグラビル注射剤は懸濁液であり、さらなる希釈や溶解は不要です。両剤の調製手順は同一です。
リルピピリン注射剤およびカボテグラビル注射剤は筋肉内注射のみに使用してください。いずれの注射も臀部に投与してください。投与順序は問いません。

注：腹側臀部が推奨されます。

保存情報

- 2～8℃の冷蔵庫で保存してください。
- 凍結を避けてください。

薬剤調製に必要なもの

- シリンジ (5mL、用意できる場合にはルアーロック) 1本
- 注射針 (懸濁液吸引用、用意できる場合にはルアーロック) 1本

その他に必要なもの

- 手袋(非滅菌可)
- アルコール綿 2枚
- ガーゼパッド 2枚
- 医療用廃棄物回収容器
- カボテグラビル 2mL 1バイアル

包装

- リルピピリン 2mL 1バイアル

薬剤注射に必要なもの

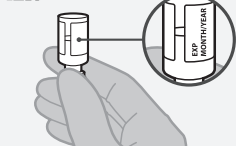
- 21～23ゲージの注射針 (用意できる場合にはルアーロック、セーフティニードル) 1本
注射針の長さは、肥満度(BMI)を考慮し、臀部の筋肉に到達するものを用いてください。

投与開始前に必ずカボテグラビル 2mLを近くに準備してください。

準備

1. バイアルを確認します

使用期限と薬剤を確認してください



15分間待ちます

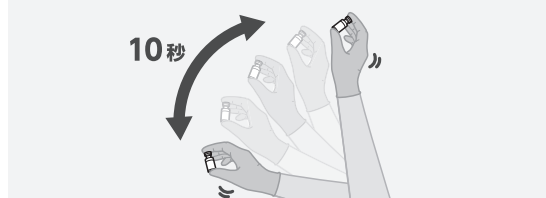


- 使用期限が過ぎていないことを確認します。
- バイアルを目視により確認します。異物が見える場合は使用しないでください。
- 薬剤を冷蔵庫から取り出し、薬剤が常温(25℃以下)になるように、少なくとも15分間待ちます。

注：使用期限が過ぎた場合は使用しないでください。

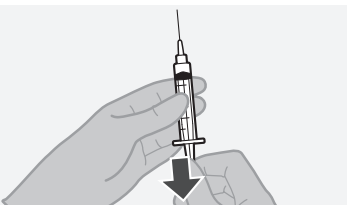
2. しっかりと振とうします

10秒



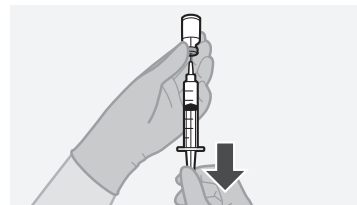
- バイアルをしっかりと持ち、図のように約10秒間しっかりと振とうします。
- バイアルを逆さにして、均一に懸濁されたことを確認します。
- 均一でない場合、再びバイアルを振とうします。
- 小さな気泡が見えることがありますが、問題ありません。
- バイアルのキャップをはずします。
- ゴム栓をアルコール綿で清拭し、十分に乾燥させます。

3. シリンジと注射針を準備します



- シリンジに、吸引用注射針を取り付けます。
- 必要量を引き出すために、バイアルに空気を1mL注入することが推奨されます。

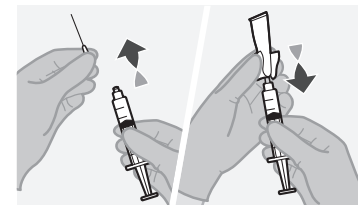
4. 薬液をゆっくり吸引します



- シリンジとバイアルを反転させ、ゆっくりと、できるだけ多くの薬液をシリンジに吸引します。投与量よりも多くの液量が取れることがあります。

注：懸濁液が均一で白色からオフホワイトであることを確認してください。

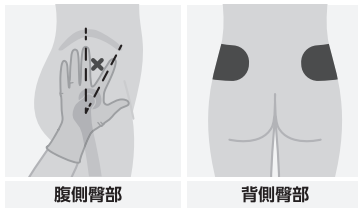
5. 投与用注射針を取り付けます



- 吸引用注射針を抜きます。
- 投与用注射針を取り付けます。

注射

6. 注射部位を確認します

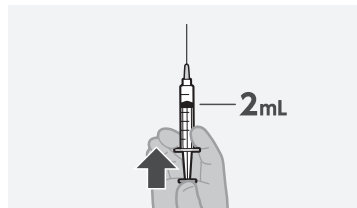


注射は臀部に投与しなければなりません。
以下の注射部位から選択してください：

- ・腹側臀部 (推奨)
- ・背側臀部 (臀部の上下外側4分の1の領域)

注：臀部筋肉内だけに使用してください。
静脈内に注射しないでください。

7. 余分な薬液を除きます



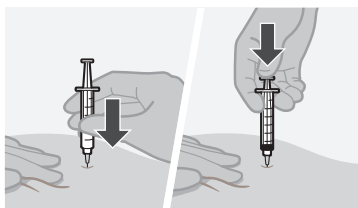
- ・注射針のキャップを引き抜きます。
- ・注射針を上に向けて、シリンジを保持します。
プランジャーを投与量である2mLまで押して余分な液体や気泡を取り除きます。

8. 皮膚を伸ばします



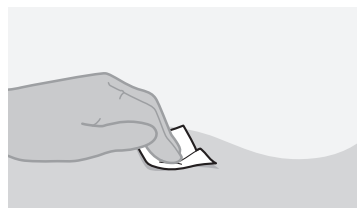
注射部位をアルコール綿で消毒し、皮膚を十分に乾燥させます。
注射部位での薬液の漏出を最小限に抑えるため、Z-track法を用いて投与します。
・皮膚を注射部位から一定方向に約2.5cm強く引いて保持します。

9. 薬液を注入します



- ・針を筋肉に達するまで深く刺入します。
- ・皮膚を伸ばしたまま、プランジャーをゆっくり押し切ります。
- ・シリンジが空になっていることを確認します。
- ・針を抜き、速やかに引いていた皮膚を戻します。

10. 注射部位を確認します



- ・ガーゼパッドの上から注射部位を押さえます。
- ・少量の出血や薬液が認められる場合は、ガーゼパッドでしばらく押さえておき、小さな絆創膏を使用してください。
- ・注射部位の皮膚の変化やしびれ、激しい痛みがないか確認してください。
- ・使用済みの注射針、シリンジ、バイアルを、適切に処理してください。

注射部位を揉まないでください。

カボテグラビル注射剤でも 同手順を繰り返します



カボテグラビル注射剤でも
全ての手順を繰り返します

カボテグラビル注射剤をまだ注射していない場合は、カボテグラビル注射剤の取扱説明書の調製および注射の手順に従います。
カボテグラビル注射剤を反対側の腹側臀部に注射するか、リルピビルン注射部位から少なくとも2cm離して注射します。

質問と回答

1. バイアルを冷蔵庫から取り出した後、直ちに使用しない場合は、どの程度保存できますか。

冷蔵庫から取り出した後、直ちに使用しない場合は、内装箱に入れた状態で常温(25℃以下)で保存し、6時間以内に使用してください。6時間以内に使用しなかった場合は、廃棄してください。

2. 薬剤をシリンジに吸引後、直ちに使用しない場合は、どの程度保存できますか。

シリンジに吸引後、直ちに使用しない場合は、常温(25℃以下)で保存し、2時間以内に使用してください。2時間以内に使用しなかった場合は、廃棄してください。

3. なぜ、バイアルに空気を注入する必要があるのですか。

バイアルに1mLの空気を注入すると、シリンジに投与量を吸い上げやすくなるためです。空気を注入しなかった場合、薬液がバイアルに逆流し、シリンジに投与量よりも少ない量しか吸引できないことがあります。

4. リルピビルン注射剤とカボテグラビル注射剤を投与する順番は決まっていますか。

いいえ、順番は問いません。

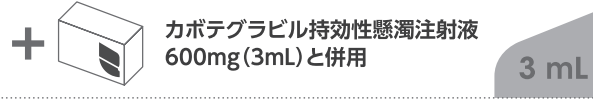
5. 冷蔵庫に保管されていたバイアルを、早く常温(25℃以下)まで戻すためにバイアルを温めることは可能ですか。

バイアルが自然に常温(25℃以下)に戻るようになしてください。しかし、早く温めるために手に持って温めることは可能です。ただし、バイアルが25℃を超えないようになしてください。他の加熱方法で温めないでください。

6. なぜ腹側臀部への投与が推奨されるのですか。

腹側臀部の中臀筋への投与は、主要な神経や血管から離れた位置にあるため推奨されます。医療従事者が望む場合は、背側臀部の大臀筋への投与が可能です。腹側臀部・背側臀部以外の部位には投与しないでください。

臀部筋肉内投与 取扱説明書



概要

各来院毎に、リルピピリン注射剤(リカムビス)およびカボテグラビル注射剤の両剤の注射が必要です。
リルピピリン注射剤およびカボテグラビル注射剤は懸濁液であり、さらなる希釈や溶解は不要です。両剤の調製手順は同一です。
リルピピリン注射剤およびカボテグラビル注射剤は筋肉内注射のみに使用してください。いずれの注射も臀部に投与してください。投与順序は問いません。

注：腹側臀部が推奨されます。

保存情報

- 2～8℃の冷蔵庫で保存してください。
- 凍結を避けてください。

薬剤調製に必要なもの

- シリンジ (5mL、用意できる場合にはルアーロック) 1本
- 注射針 (懸濁液吸引用、用意できる場合にはルアーロック) 1本

その他に必要なもの

- 手袋(非滅菌可)
- アルコール綿 2枚
- ガーゼパッド 2枚
- 医療用廃棄物回収容器
- カボテグラビル 3mL 1バイアル

投与開始前に必ずカボテグラビル 3mLを近くに準備してください。

包装

- リルピピリン 3mL 1バイアル

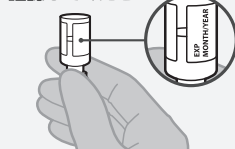
薬剤注射に必要なもの

- 21～23ゲージの注射針 (用意できる場合にはルアーロック、セーフティニードル) 1本
注射針の長さは、肥満度(BMI)を考慮し、臀部の筋肉に到達するものを用いてください。

準備

1. バイアルを確認します

使用期限と薬剤を確認してください



15分間待ちます

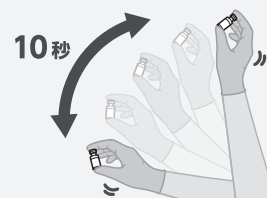


- 使用期限が過ぎていないことを確認します。
- バイアルを目視により確認します。異物が見える場合は使用しないでください。
- 薬剤を冷蔵庫から取り出し、薬剤が常温(25℃以下)になるように、少なくとも15分間待ちます。

注：使用期限が過ぎた場合は使用しないでください。

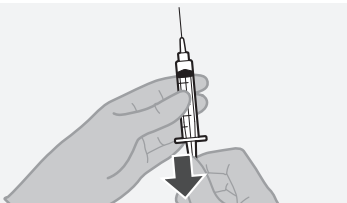
2. しっかりと振とうします

10秒



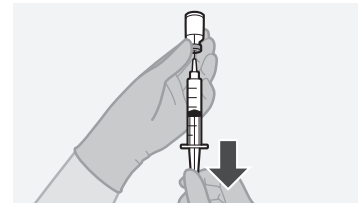
- バイアルをしっかりと持ち、図のように約10秒間しっかりと振とうします。
- バイアルを逆さにして、均一に懸濁されたことを確認します。
- 均一でない場合、再びバイアルを振とうします。
- 小さな気泡が見えることがありますが、問題ありません。
- バイアルのキャップをはずします。
- ゴム栓をアルコール綿で清拭し、十分に乾燥させます。

3. シリンジと注射針を準備します



- シリンジに、吸引用注射針を取り付けます。
- 必要量を引き出すために、バイアルに空気を1mL注入することが推奨されます。

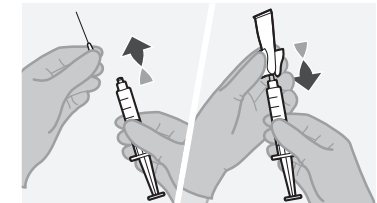
4. 薬液をゆっくり吸引します



- シリンジとバイアルを反転させ、ゆっくりと、できるだけ多くの薬液をシリンジに吸引します。投与量よりも多くの液量が取れることがあります。

注：懸濁液が均一で白色からオフホワイトであることを確認してください。

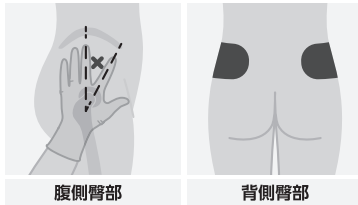
5. 投与用注射針を取り付けます



- 吸引用注射針を抜きます。
- 投与用注射針を取り付けます。

注射

6. 注射部位を確認します

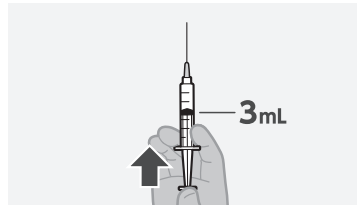


注射は臀部に投与しなければなりません。
以下の注射部位から選択してください：

- ・腹側臀部 (推奨)
- ・背側臀部 (臀部の上下外側4分の1の領域)

注：臀部筋肉内のみ使用してください。
静脈内に注射しないでください。

7. 余分な薬液を除きます



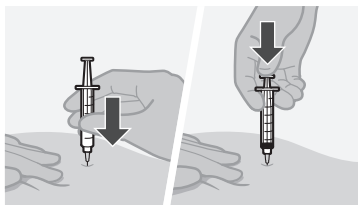
- ・注射針のキャップを引き抜きます。
- ・注射針を上に向けて、シリンジを保持します。
プランジャーを投与量である3mLまで押して余分な液体や気泡を取り除きます。

8. 皮膚を伸ばします



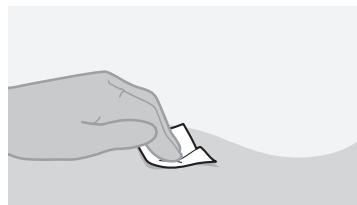
注射部位をアルコール綿で消毒し、皮膚を十分に乾燥させます。
注射部位での薬液の漏出を最小限に抑えるため、Z-track法を用いて投与します。
・皮膚を注射部位から一定方向に約2.5cm強く引いて保持します。

9. 薬液を注入します



- ・針を筋肉に達するまで深く刺入します。
- ・皮膚を伸ばしたまま、プランジャーをゆっくり押し切ります。
- ・シリンジが空になっていることを確認します。
- ・針を抜き、速やかに引いていた皮膚を戻します。

10. 注射部位を確認します



- ・ガーゼパッドの上から注射部位を押さえます。
- ・少量の出血や薬液が認められる場合は、ガーゼパッドでしばらく押さえておき、小さな絆創膏を使用してください。
- ・注射部位の皮膚の変化やしびれ、激しい痛みがないか確認してください。
- ・使用済みの注射針、シリンジ、バイアルを、適切に処理してください。

注射部位を揉まないでください。

カボテグラビル注射剤でも 同手順を繰り返します



カボテグラビル注射剤でも
全ての手順を繰り返します

カボテグラビル注射剤をまだ注射していない場合は、カボテグラビル注射剤の取扱説明書の調製および注射の手順に従います。
カボテグラビル注射剤を反対側の腹側臀部に注射するか、リルピビルン注射部位から少なくとも2cm離して注射します。

質問と回答

1. バイアルを冷蔵庫から取り出した後、直ちに使用しない場合は、どの程度保存できますか。

冷蔵庫から取り出した後、直ちに使用しない場合は、内装箱に入れた状態で常温(25℃以下)で保存し、6時間以内に使用してください。6時間以内に使用しなかった場合は、廃棄してください。

2. 薬剤をシリンジに吸引後、直ちに使用しない場合は、どの程度保存できますか。

シリンジに吸引後、直ちに使用しない場合は、常温(25℃以下)で保存し、2時間以内に使用してください。2時間以内に使用しなかった場合は、廃棄してください。

3. なぜ、バイアルに空気を注入する必要があるのですか。

バイアルに1mLの空気を注入すると、シリンジに投与量を吸い上げやすくなるためです。空気を注入しなかった場合、薬液がバイアルに逆流し、シリンジに投与量よりも少ない量が吸引できないことがあります。

4. リルピビルン注射剤とカボテグラビル注射剤を投与する順番は決まっていますか。

いいえ、順番は問いません。

5. 冷蔵庫に保管されていたバイアルを、早く常温(25℃以下)まで戻すためにバイアルを温めることは可能ですか。

バイアルが自然に常温(25℃以下)に戻るようになしてください。しかし、早く温めるために手に持って温めることは可能です。ただし、バイアルが25℃を超えないようになしてください。他の加熱方法で温めないでください。

6. なぜ腹側臀部への投与が推奨されるのですか。

腹側臀部の中臀筋への投与は、主要な神経や血管から離れた位置にあるため推奨されます。医療従事者が望む場合は、背側臀部の大臀筋への投与が可能です。腹側臀部・背側臀部以外の部位には投与しないでください。

【文献請求先及び問い合わせ先】

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

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス

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

FAX：0120-128-525(24 時間受付)

＜併用療法に関連しない本剤に関するお問い合わせ＞

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-183-275

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

<https://www.janssen.com/japan/>

販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1

提携先

ヴィーブヘルスケア株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1

提携先プロモーション提携

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町 3-1-8