

rilpivirine hydrochloride・
tenofovir alafenamide fumarate・emtricitabine
リルピビリン塩酸塩・
テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・
エムトリシタビン
抗ウイルス化学療法剤

625

【基本電子添文】 オデフシ配合錠2024年9月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《オデフシ配合錠 2018.08.21 承認》
オデフシ Odefsey 配合錠（ヤンセン）

【組成】 [錠剤]：1錠中リルピビリン塩酸塩27.5mg（リルピビリンとして25mg）、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩28mg（テノホビル アラフェナミドとして25mg）、エムトリシタビン200mg

【効能・効果】 HIV-1感染症

効能関連注意 ①次のいずれかのHIV-1感染患者に使用する（臨床成績①③④参照） ①抗HIV薬の治療経験がなく、HIV-1 RNA量100,000copies/mL以下である患者 ②ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前6ヵ月間以上においてウイルス学的抑制（HIV-1 RNA量が50copies/mL未満）が得られており、リルピビリン、テノホビル又はエムトリシタビンに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗HIV薬既治療患者 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 ④未治療のHIV-1感染患者を対象としたリルピビリンの海外臨床第Ⅲ相試験において、次の結果が得られていることから、本剤による治療開始時には、これらの情報について考慮する ⑤ウイルス学的失敗例で、背景治療であるラミブジン/エムトリシタビン関連耐性の発現割合は、エファビレンツ群（対照薬群）よりもリルピビリン群で高かった（薬効薬理③⑥参照） ⑥ベースラインCD4陽性リンパ球数が200cells/ μ L未満の被験者では、200cells/ μ L以上の被験者と比べて、ウイルス学的失敗例の割合が高かった（臨床成績①③④参照）

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

用法関連注意 ①本剤は、HIV-1感染症に対して1剤で治療を行うものであるため、他の抗HIV薬と併用しない。また、エムトリシタビンと類似の薬剤耐性、ウイルス学的特性を有しているラミブジンを含む製剤と併用しない ②本剤はリルピビリン塩酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩及びエムトリシタビンを含有する配合剤である。これらの成分又はテノホビルジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤と併用しない ③投与後、クレアチニンクリアランスが30mL/min未満に低下した場合

合は、中止を考慮する（重要な基本的注意②、薬物動態⑥⑦参照）

【警告】 B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、投与を中断する場合には十分注意する。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意する（特定背景関連注意①③参照）

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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、フェニトイン・フェノバルビタール、ホスフェニトイン、デキサメタゾン（全身投与）（単回投与を除く）、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、プロトンポンプ阻害剤（オメプラゾール、ランソプラゾール、アスピリン・ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール、ボノプラザンフマル酸塩、アスピリン・ボノプラザンフマル酸塩）を投与中の患者（相互作用②参照）

【重要な基本的注意】 ①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 ②HIV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、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 ③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 ④処方どおりに毎日服用する。また、担当医の指示なしに用量を変更したり、中止したりしない ⑤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。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 ⑥本剤投与前は、クレアチニンクリアランス等の腎機能検査を実施し、腎機能障害の有無を確認する。投与開始時に、クレアチニンクリアランスが30mL/min以上であることを確認する。また、投与後も定期的な検査等により、患者の状態を注意深く観察する（用法関連注意③、特定背景関連注意①③、相互作用③、薬物動態⑥⑦参照） ⑦抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮する ⑧エムトリシタビン製剤の試験において皮膚変色が発現し、その発現頻度は有色人種に高いことが示唆されている **【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴等のある患者 ②不整脈を起こしやすい患者：低カリウム血症、著しい徐脈、急性心筋虚血、うっ血性心不全、先天性QT延長症候群等の患者では、QT延長により不整脈が発現するおそれがある。リルピビリン75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている（相互作用③、臨床成績②参照） ③腎機能障害のリスクを有する患者：クレアチニンクリアランス及び血清リンの検査

を実施する（重要な基本的注意②参照）

③B型肝炎ウイルス（HBV）感染を合併している患者 ⑦投与を中断する場合には十分注意する。B型慢性肝炎を合併している患者では、投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがある。特に非代償性の場合、重症化するおそれがある ④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、中止するなど適切な処置を行う。リルビピリン製剤の海外臨床第Ⅲ相試験において、これらの患者では、肝臓関連有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現頻度が非重複感染患者より高かった〔重複感染患者33.3%（18/54例）、非重複感染患者4.9%（31/632例）〕（警告参照） ⑧中止後数ヵ月間は、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行う。中止後に肝炎が悪化した場合、非代償性の肝不全となる可能性があるため、必要に応じて抗HBV薬の投与を考慮する。中止により、急激な肝炎の悪化がみられるおそれがある（警告参照）

④C型肝炎ウイルス感染を合併している患者：定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行う。リルビピリン製剤の海外臨床第Ⅲ相試験において、これらの患者では、肝臓関連有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現頻度が非重複感染患者より高かった〔重複感染患者33.3%（18/54例）、非重複感染患者4.9%（31/632例）〕

⑤病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患を有する患者：観察を十分に行い、異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行う。テノホビルアラフェナミドフマル酸塩を含有する製剤の非臨床試験及び臨床試験において、骨密度の低下と骨代謝の生化学マーカーの上昇が認められ、骨代謝の亢進が示唆された。また、抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染患者に対し、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩を含有する製剤が投与された臨床試験において、骨密度が低下した症例が認められた

②腎機能障害患者 重度の腎機能障害のある患者：エムトリシタビンの血中濃度が上昇する（薬物動態⑥③参照）

③妊婦 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。動物試験（サル）においてテノホビルの胎児への移行が報告されている ②妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤を投与したとき、出産後と比較し、リルビピリンの血中濃度低下が認められている（薬物動態⑥④参照）

④授乳婦：授乳を避けさせる。なお、HIV感染女性患者は、乳児のHIV感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。テノホビル及びエムトリシタビンのヒト乳汁への移行が報告されているが、テノホビルアラフェナミドのヒト乳汁への移行は不明である。また、リルビピリンは、動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されているが、ヒト乳汁への移行は不明である

⑤小児等：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満又は体重35kg未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない

⑥高齢者：患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に肝、腎及び心機能が低下していることが多い

【相互作用】 ①③リルビピリンは、主にCYP3Aにより代謝される ②テノホビル及びエムトリシタピンは、糸球体ろ過と能動的な尿細管分泌により腎排泄される ③テノホビルアラフェナミドは、カテプシンA、CYP3A及びP糖蛋白の基質である

②併用禁忌

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（リファジン）	リルビピリン及びテノホビルアラフェナミドの血中濃度が低下し、本剤の	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、リルビピリンの代謝が促進
リファブチン（ミコブテ		

イン） （禁忌②、薬物動態⑦⑤参照）	効果が減弱するおそれがある	される。これらの薬剤のP糖蛋白誘導作用により、テノホビルアラフェナミドの血漿中濃度が低下するおそれがある
カルバマゼピン（テグレトール） フェノバルビタール（フェノバル等） フェニトイン（アレビアチン、ヒダントール） フェニトイン・フェノバルビタール（ヒダントールD/E/F、複合アレビアチン） ホスフェニトイン（ホストイン） （禁忌②参照）	リルビピリン及びテノホビルアラフェナミドの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある	
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 （禁忌②参照）		
デキサメタゾン（全身投与）（単回投与を除く） （デカドロン等） （禁忌②参照）	リルビピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、リルビピリンの代謝が促進される
プロトンポンプ阻害剤・オメプラゾール（オメプラール、オメプラゾン） ・ランソプラゾール（タケブロン） ・アスピリン・ランソプラゾール（タケルダ） ・ラベプラゾール（パリエット） ・エソメプラゾール（ネキシウム） ・ボノブラザンフマル酸塩（タケキャブ） ・アスピリン・ボノブラザンフマル酸塩（キャブピリン） （禁忌②、薬物動態⑦⑤参照）	リルビピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある	胃内のpH上昇により、リルビピリンの吸収が低下する

③併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
H ₂ -遮断剤 ・ファモチジン ・シメチジン ・ニザチジン ・ラニチジン （薬物動態⑦⑤参照）	リルビピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。これらの薬剤は、本剤投与の12時間以上前又は4時間以上後に投与する	胃内のpH上昇により、リルビピリンの吸収が低下する
制酸剤 ・乾燥水酸化アルミニウムゲル ・沈降炭酸カルシウム等	リルビピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。これらの薬剤は、本剤投与の2時間以上前又は4時間以上後に投与する	
クラリスロマイシン エリスロマイシン	リルビピリンの血中濃度が上昇する可能性がある。代替としてアジスロマイシン等を考慮する	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、リルビピリンの代謝が阻害される
メサドン （薬物動態⑦⑤参照）	メサドンの血中濃度が低下することがある	機序不明
アシクロビル バラシクロビル ガンシクロビル バルガンシクロビル等	これらの薬剤、テノホビル又はエムトリシタピンの血中濃度が上昇し、有害事象を増強するおそれがある	尿細管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合、排泄経路の競合により排泄が遅延する

QT延長を起こすことが知られている薬剤 ・アミオダロン ・ソタロール等 (特定背景関連注意 ①③、臨床成績②参照)	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	リルビリン75mg及び 300mg投与時にQT延長 が認められている
腎毒性を有する薬剤 (重要な基本的注意②、 重大な副作用③参照)	これらの薬剤との併用は 避けることが望ましい	これらの薬剤との併用 により血漿中濃度が上 昇するおそれがある

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行
う

①**重大な副作用** ④**重度の腎機能障害** (頻度不明)：急性腎障
害、腎不全、腎尿細管壊死、ファンコニー症候群、近位尿細
管腎症、間質性腎炎 (急性を含む)、腎性尿崩症等の重度の腎
機能障害が現れることがある。臨床検査値に異常が認められ
た場合には、中止するなど適切な処置を行う。特に腎機能障
害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患
者では注意する (相互作用③参照) ⑤**乳酸アシドーシス及び
脂肪沈着による重度の肝腫大 (脂肪肝)** (頻度不明)：乳酸ア
シドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異
常 (アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等) が認められ
た場合には、一時中止する。特に肝疾患の危険因子を有する
患者においては注意する。テノホビル又はエムトリシタビン
を含む核酸系逆転写酵素阻害剤の単独投与又はこれらの併用療
法により、重篤な乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度
の肝腫大 (脂肪肝) が、女性に多く報告されている

②その他の副作用

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
免疫系障害			免疫再構築症候群
代謝及び栄養障害		食欲減退	体重増加、体脂 肪の再分布/蓄積
精神障害	不眠症、異常な夢	うつ病、睡眠障害	抑うつ気分
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、傾 眠	
胃腸障害	下痢、鼓腸、悪心	腹痛、嘔吐、腹部 不快感、消化不良	
肝胆道系障害			トランスアミナ ーゼ上昇
皮膚及び皮下組織 障害		発疹	血管性浮腫、蕁 麻疹
一般・全身障害及 び投与部位の状態		疲労	

【過量投与】 処置：エムトリシタビン及びテノホビルは血液透
析により一部除去される 【取扱い上の注意】 ①開栓後は、湿
気を避けて保管する ②小児の手の届かない所に保管する

【保存等】 室温保存。有効期間：36ヵ月 【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 ②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 ③海外にお
いて現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速や
かに試験成績及び解析結果を提出する 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、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

【薬物動態】 ①血中濃度 ④日本人における成績：健康成人
(8例) に本剤を食後単回経口投与時の各成分の薬物動態パラメ
ータ [平均値 (CV%), t_{max} , $t_{1/2}$: 中央値 [範囲]] を次
表に示す

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng · h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
リルビリン	153 (28.4)	3,880 (22.4)	3.50 [2.00, 6.00]	30.3 [16.7, 60.2]
テノホビル アラフェナミ ド	222 (48.0)	204 (48.3)	1.50 [0.75, 3.00]	0.330 [0.288, 0.438]
エムトリシタ ビン	2,960 (20.6)	12,000 (15.4)	2.00 [0.75, 3.50]	10.6 [6.18, 26.7]

⑤単回投与：外国人健康成人 (95例) に本剤を標準食
(600kcal, 脂質27%) とともに食後単回経口投与時の各成分の
薬物動態パラメータ [平均値 (CV%), t_{max} , $t_{1/2}$: 中央
値 (四分位値)] を次表に示す

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng · h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
リルビリン	121.4 (26.1)	3,843.1 (36.2)	4.00 (4.00, 5.00)	51.65 (36.83, 66.88)
テノホビル アラフェナミ ド	198.0 (57.7)	263.6 (42.0)	1.50 (1.00, 2.00)	0.42 (0.39, 0.49)
エムトリシタ ビン	1,608.6 (26.5)	9,603.2 (21.6)	2.00 (1.50, 3.00)	18.71 (15.05, 25.27)

⑥HIV-1感染患者 (外国人データ) ⑦リルビリン (1)抗
HIV薬による治療経験のない成人HIV-1感染患者679例に、リ
ルビリン製剤25mgを1日1回反復経口投与時の成績を用いた母
集団薬物動態解析より得た血漿中リルビリンの薬物動態パラ
メータ推定値 [第Ⅲ相試験 (C209及びC215試験) の96週時併
合解析] を次表に示す。HIV-1感染患者における血漿中リルビ
リンの曝露量は健康成人より低値であった

	AUC_{24} (ng · h/mL)	C_0 (ng/mL)
平均値 (標準偏差)	2,235 (851)	78 (35)
中央値 [範囲]	2,096 [198~7,307]	73 [2~288]

(2)12歳以上18歳未満の小児HIV-1感染患者23例にリルビリン
25mgを1日1回反復投与時、血漿中リルビリンの薬物動態パ
ラメータ (C213試験) [平均値 (標準偏差)] は、 AUC_{24}
1,872 (717) ng · h/mL, C_0 80.8 (40.4) ng/mL ④テノホビ
ルアラフェナミド・エムトリシタビン：12歳から82歳のHIV-1
感染患者を対象としたエルビテグラビル・コビススタット・テ
ノホビルアラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタビン配合剤
(150 · 150 · 11.2 · 200mg) の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験から得ら
れたテノホビルアラフェナミドの薬物動態パラメータ (母集団
薬物動態解析による推定値) 及びエムトリシタビンの薬物動態
パラメータを次表に示す

《外国人HIV-1感染患者における血漿中テノホビルアラフェナ
ミドの薬物動態パラメータ推定値 [母集団平均 (CV%)]》

	AUC_{last} (ng · h/mL)	C_{max} (ng/mL)
--	-----------------------------	-------------------

成人（18歳以上）HIV-1感染患者（539例）	206.4（71.8）	162.2（51.1）
小児（12歳以上18歳未満）HIV-1感染患者（23例）	242.8（57.8）	121.7（46.2）

《外国人HIV-1感染患者における血漿中エムトリシタビンの薬物動態パラメータ〔平均値（CV％）〕》

	AUC ₂₋₄ （ng・h/mL）	C _{max} （ng/mL）
成人（18歳以上）HIV-1感染患者（19例）	11,714.1（16.6）	2,056.3（20.2）
小児（12歳以上18歳未満）HIV-1感染患者（24例）	14,424.4（23.9）	2,265.0（22.5）

②吸収 食事の影響：外国人健康成人（30例）に本剤を標準食（600kcal、脂質27％）又は高脂肪食（800-1,000kcal、脂質50％）とともに食後単回経口投与時の各成分の血漿中曝露量を、空腹時単回経口投与時の曝露量と比較した結果〔薬物動態パラメータの比（％）（90％信頼区間）〕を次表に示す

	リルピビルン	テノホビル アラフェナミド	エムトリシタビン
標準食時/空腹時：C _{max}	139（124-156）	77（66-92）	76（70-82）
標準食時/空腹時：AUC _{inf}	112（103-123）	145※（133-158）	91（89-93）
高脂肪食時/空腹時：C _{max}	207（179-239）	69（57-84）	74（70-80）
高脂肪食時/空腹時：AUC _{inf}	172（149-199）	153※（139-169）	88（85-90）

※：AUC_{last}

③分布 ①リルピビルン：血漿蛋白結合率は約99.7％であり、主にアルブミンに結合（*in vitro*、平衡透析法） ②テノホビルアラフェナミド：テノホビルのヒト血漿蛋白結合率（*in vitro*）は、0.01～25μg/mLの範囲で0.7％未満。テノホビルアラフェナミドのヒト血漿蛋白結合率（*ex vivo*）は、約80％ ③エムトリシタビン：ヒト血漿蛋白結合率（*in vitro*）は、0.02～200μg/mLの範囲で4％未満 ④代謝 ①リルピビルン：*in vitro*試験で、主にCYP3Aにより代謝（薬物動態⑦①参照） ②テノホビルアラフェナミド：経口投与後、末梢血単核球及びマクロファージのカテプシンA及び肝細胞のカルボキシルエステラーゼ1によりテノホビルに代謝され、その後、テノホビルニリン酸に代謝。CYP分子種発現系酵素を用いた検討において、テノホビルアラフェナミドはCYP3Aでわずかに代謝（薬物動態⑦①参照） ③エムトリシタビン：主に尿中に排泄され、代謝の影響をほとんど受けない ⑤排泄（外国人データ） ①リルピビルン：健康成人に¹⁴C-リルピビルン（液剤）150mgを単回経口投与時、85％（平均値）が糞中、6.1％（平均値）が尿中から回収。糞中及び尿中の未変化体の排泄率は、それぞれ投与量の25％（平均値）及び1％未満 ②テノホビルアラフェナミド：健康成人に¹⁴C-テノホビルアラフェナミドフマル酸塩を単回投与時、投与量の47.2％が糞中に、36.2％が尿中に排泄。その主成分はテノホビルであり、糞中の99％、尿中の86％を占めた。また、投与量の1.4％がテノホビルアラフェナミドとして尿中に排泄。テノホビルは腎臓での糸球体ろ過と尿細管への能動輸送の両方により排泄 ③エムトリシタビン：健康成人に¹⁴C-エムトリシタビンを投与時、投与量の約86％は尿中から回収され、13％は代謝物として回収。エムトリシタビンの代謝物は、3'-スルホキシドジアステレオマーとグルクロン酸抱合体。糸球体ろ

過と尿細管への能動輸送の両方により腎排泄されることが示唆されている ⑥特定の背景を有する患者 ①肝機能障害患者（外国人データ） ②リルピビルン：軽度肝機能障害患者（Child-PughスコアA、8例）にリルピビルン25mgを1日1回反復投与時のリルピビルンのC_{max}及びAUC₂₋₄は、肝機能正常被験者と比較してそれぞれ27％及び47％高かった。中等度肝機能障害患者（Child-PughスコアB、8例）にリルピビルン25mgを1日1回反復投与時、肝機能正常被験者と比較してリルピビルンのC_{max}は5％低く、AUC₂₋₄は5％高かった ③テノホビルアラフェナミド：軽度肝機能障害（Child-PughスコアA）患者における、テノホビルアラフェナミド25mg単回投与時のテノホビルアラフェナミドのC_{max}及びAUCは、肝機能正常被験者に対し、それぞれ11％及び8％低下し、テノホビルのC_{max}及びAUCは、それぞれ3％及び11％低下。また、中等度肝機能障害（Child-PughスコアB）患者における、テノホビルアラフェナミド25mg単回投与時のテノホビルアラフェナミドのC_{max}及びAUCは、肝機能正常被験者に対し、それぞれ19％及び13％上昇し、テノホビルのC_{max}及びAUCは、それぞれ12％及び3％低下。重度肝機能障害（Child-PughスコアC）患者における、テノホビルアラフェナミド25mg単回投与時のテノホビルアラフェナミドのC_{max}及びAUCは、肝機能正常被験者に対し、それぞれ55％及び46％低下し、テノホビルのC_{max}及びAUCは、それぞれ10％及び37％低下。蛋白結合率で補正時（重度肝機能障害患者及び肝機能正常被験者ではそれぞれ38％及び20％）、重度肝機能障害患者の遊離型（非結合型）テノホビルアラフェナミドのC_{max}及びAUCは、肝機能正常被験者に対し、それぞれ18％及び6％低下 ④エムトリシタビン：代謝の影響をほとんど受けないため、肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない ⑤B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（外国人データ） リルピビルン：母集団薬物動態解析の結果、B型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルスとHIV-1の重複感染患者の血漿中リルピビルンのAUC₂₋₄及びC₀に、臨床的に問題となる影響はなかった ⑥腎機能障害患者 ②リルピビルン：腎排泄は限定的であるため、腎機能障害患者を対象とした試験は実施していない。血漿蛋白結合率が高いことから、血液透析や腹膜透析により除去される可能性は低い ③テノホビルアラフェナミド（外国人データ）：重度腎機能障害患者〔クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）が15mL/min以上30mL/min未満、透析未施行〕及び腎機能正常被験者（CL_{cr} 90mL/min以上）にテノホビルアラフェナミド25mgを単回投与時のテノホビルアラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータ〔平均値（CV％）〕を次表に示す（用法関連注意③、重要な基本的注意②参照）

	健康成人 （13例）	腎機能障害患者 （14例）	最小二乗平均 の比（％） （90％信頼区 間）
C _{max} （ng/mL）	198.8（62.1）	363.7（65.7）	179.43 （123.73, 260.20）
AUC _∞ （ng・h/mL）	267.3（49.2）	513.2（47.3）	191.89 （137.81, 267.18）
t _{1/2} （h）	0.53（22.8）	0.75（51.8）	未算出

《テノホビル》

	健康成人 (13例)	腎機能障害患者 (14例)	最小二乗平均 の比(%) (90%信頼区 間)
C _{max} (ng/mL)	9.5 (36.5)	26.4 (32.4)	279.31 (231.48, 337.02)
AUC _∞ (ng・h/mL)	342.6 (27.2)	2,073.8 (47.1)	573.76 (457.21, 720.01)
t _{1/2} (h)	51.28 (12.2)	56.53 (19.6)	未算出

㊦エムトリシタビン（外国人データ）：腎機能障害患者にエムトリシタビン200mgを単回投与時の薬物動態パラメータを次表に示す。なお、投与1.5時間以内に開始した3時間の血液透析（血液流量400mL/min、透析液流量600mL/min）により投与量の約30%が除去された（用法関連注意③、重要な基本的注意②、特定背景関連注意②参照）

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

㊦妊婦、産婦への投与：妊娠中期のHIV-1感染患者（15例）に、リルピビリン25mgを1日1回投与時、リルピビリンのC_{max}、AUC_{24h}及びC_{min}は、出産後（6～12週；11例）と比較してそれぞれ21%、29%及び35%減少し、妊娠後期（13例）では、それぞれ20%、31%及び42%減少（特定背景関連注意③⑤参照） ㉑薬物相互作用 ㉒*in vitro*試験成績 ㉓リルピビリン：MATE-2Kに対する阻害作用（IC₅₀値：0.05μmol/L未満）を示した（薬物動態④③参照） ㉔テノホビルアラフェナミド：P-gp、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質である。また、テノホビルはOAT1、OAT3及びMRP4の基質であり、OAT1に対する弱い阻害作用（IC₅₀値：29.3μmol/L）を示した（薬物動態④⑥参照） ㉕臨床成績：本剤の有効成分を含有する製剤と併用薬を投与時の、本剤の有効成分又は併用薬の薬物動態への影響を次表に示す（相互作用②③参照）

《併用薬投与時のリルピビリン（リルピビリン製剤150mg 1日1回投与）の薬物動態パラメータの比〔併用時/単独投与時（%）（90%信頼区間）〕》

併用薬	併用薬の用量	C _{max}	AUC	C _{min}
ジダノシン (14～21例)	400mg 1日1回	100 (90-110)	100 (95-106)	100 (92-109)
テノホビル ジソプロキシル フマル酸塩 (15～16例)	300mg 1日1回	96 (81-113)	101 (87-118)	99 (83-116)
ダルナビル/リ トナビル (14例)	800mg/100mg 1日1回	179 (156-206)	230 (198-267)	278 (239-324)

ロビナビル・ リトナビル配 合剤（15例）	400mg・ 100mg 1日2回	129 (118-140)	152 (136-170)	174 (146-208)
ラルテグラビル ※1（23例）	400mg 1日2回	112 (104-120)	112 (105-119)	103 (96-112)
リファブチン (14～16例)	300mg 1日1回	65 (58-74)	54 (50-58)	51 (48-54)
リファブチン ※1 (10～18例)	300mg 1日1回	69 (62-76)	58 (52-65)	52 (46-59)
リファブチン ※2 (17～18例)	300mg 1日1回	143 (130-156) ※3	116 (106-126) ※3	93 (85-101)
ファモチジン (23～24例)	リルピビリン 製剤 投与12時間前 40mg 1回	99 (84-116)	91 (78-107)	未算出
ファモチジン (22～23例)	リルピビリン 製剤 投与2時間前 40mg 1回	15 (12-19)	24 (20-28)	未算出
ファモチジン (23～24例)	リルピビリン 製剤 投与4時間後 40mg 1回	121 (106-139)	113 (101-127)	未算出
リファンビシ ン（15～16例）	600mg 1日1回	31 (27-36)	20 (18-23)	11 (10-13)
ケトコナゾール (14～15例)	400mg 1日1回	130 (113-148)	149 (131-170)	176 (157-197)
オメプラゾール (15～16例)	20mg 1日1回	60 (48-73)	60 (51-71)	67 (58-78)
アセトアミノ フェン（16例）	500mg 1回	109 (101-118)	116 (110-122)	126 (116-138)
アトルバスタ チン（16例）	40mg 1日1回	91 (79-106)	90 (81-99)	90 (84-96)
クロルギキサゾ ン（16例）	500mg 1回	117 (108-127)	125 (116-135)	118 (109-128)
シルデナフィ ル※4（16例）	50mg 1回	92 (85-99)	98 (92-105)	104 (98-109)
シメプレビル ※1 (21～23例)	150mg 1日1回	104 (95-113)	112 (105-119)	125 (116-135)
レジバスビル ・ソホスブビル 配合剤※5 (14例)	90・400mg 1日1回	97 (88-107)	102 (94-111)	112 (103-121)
ソホスブビル ※1（17例）	400mg 1日1回	105 (97-115)	106 (102-109)	99 (94-104)

※1：リルピビリン製剤25mg 1日1回投与時。※2：リルピビリン製剤50mg 1日1回投与時。※3：リルピビリン製剤25mgを単剤として投与時との比較。※4：リルピビリン製剤75mg 1日1回投与時。※5：リルピビリン塩酸塩・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩・エムトリシタビン配合剤（25・300・200mg）1日1回投与時

《リルピビリン製剤（150mg 1日1回）投与時の併用薬の薬物動態パラメータの比〔併用時/単独投与時（%）（90%信頼区間）〕》

併用薬	併用薬の用量	C _{max}	AUC	C _{min}
ジダノシン (13例)	400mg 1日1回	96 (80-114)	112 (99-127)	未算出
テノホビル ジソプロキシル	300mg 1日1回	119 (106-134)	123 (116-131)	124 (110-138)

フマル酸塩 (15～16例)				
ダルナビル (14～15例)	ダルナビル/ リトナビル 800mg/100mg 1日1回	90 (81-100)	89 (81-99)	89 (68-116)
ロビナビル (15例)	ロビナビル・ リトナビル配 合剤 400mg・ 100mg 1日2回	96 (88-105)	99 (89-110)	89 (73-108)
ラルテグラビル ※2 (23例)	400mg 1日2回	110 (77-158)	109 (81-147)	127 (101-160)
リファブチン (16～17例)	300mg 1日1回	103 (93-114)	103 (97-109)	101 (94-109)
リファンビシ ン (15～16例)	600mg 1日1回	102 (93-112)	99 (92-107)	未算出
ケトコナゾール (14例)	400mg 1日1回	85 (80-90)	76 (70-82)	34 (25-46)
オメプラゾール (15例)	20mg 1日1回	86 (68-109)	86 (76-97)	未算出
アセトアミノ フェン (16例)	500mg 1回	97 (86-110)	92 (85-99)	未算出
エチニルエス トラジオール ※2 (14～17例)	エチニルエス トラジオール ・ノルエチス テロン配合剤 0.035mg・1mg 1日1回	117 (106-130)	114 (110-119)	109 (103-116)
ノルエチステ ロン※2 (14～17例)	エチニルエス トラジオール ・ノルエチス テロン配合剤 0.035mg・1mg 1日1回	94 (83-106)	89 (84-94)	99 (90-108)
アトルバスタ チン (16例)	40mg 1日1回	135 (108-168)	104 (97-112)	85 (69-103)
クロルゾキサゾ ン (16例)	500mg 1回	98 (85-113)	103 (95-113)	未算出
シルデナフィ ル※1 (15～16例)	50mg 1回	93 (80-108)	97 (87-108)	未算出
R (-) メサド ン※2 (12～13例)	メサドン 60～100mg 1日1回	86 (78-95)	84 (74-95)	78 (67-91)
S (+) メサド ン※2 (12～13例)	メサドン 60～100mg 1日1回	87 (78-97)	84 (74-96)	79 (67-92)
メトホルミン ※2 (20例)	850mg 1回	102 (95-110)	99 (94-104)	未算出
シメプレビル ※2 (20～21例)	150mg 1日1回	110 (97-126)	106 (94-119)	96 (83-111)
レジパスビル ※3 (15例)	レジパスビル ・ソホスブビル 配合剤 90・400mg 1日1回	101 (95-107)	108 (102-115)	116 (108-125) ※4
ソホスブビル ※3 (15例)		105 (93-120)	110 (101-121)	未算出
ソホスブビル の主代謝物※3 (15例)		106 (101-111)	115 (111-119)	118 (113-124)
ソホスブビル ※2 (17例)	ソホスブビル 400mg 1日1回	121 (90-162)	109 (94-127)	未算出

ソホスブビル の主代謝物※3 (17例)		106 (99-114)	101 (97-104)	未算出
ジゴキシン※2 (21～22例)	0.5mg 1回	106 (97-117)	98 (93-104)	未算出

※1：リルピビリン製剤75mg 1日1回投与時。※2：リルピビリン製剤25mg 1日1回投与時。※3：リルピビリン塩酸塩・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩・エムトリシタビン配合剤（25・300・200mg）1日1回投与時。※4：C_{24h}

《併用薬投与時のテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータの比〔併用時/単独投与時（％）（90％信頼区間）〕》

併用薬	併用薬 の用量	テノホビル アラフェナ ミド の用量	C _{max}	AUC	C _{min}
カルバマゼ ピン (26 例)	300mg 1日2回	25mg 1回	43 (36-51)	45 (40-51)	未算出
アタザナビ ル (10例)	アタザナビ ル/リトナビ ル 300mg/100 mg 1日1回	10mg 1回	177 (128-244)	191 (155-235)	未算出
コビシスタ ット (12 例)	150mg 1日1回	8mg 1日1回	283 (220-365)	265 (229-307)	未算出
ダルナビル (11例)	ダルナビ ル・コビシ スタット配 合剤 800mg・ 150mg 1日1回	25mg 1日1回※1	93 (72-121)	98 (80-119)	未算出
ダルナビル (10例)	ダルナビル/ リトナビル 800mg/100 mg 1日1回	10mg 1回	142 (96-209)	106 (84-135)	未算出
ドルテグラ ビル (10 例)	50mg 1日1回	10mg 1回	124 (88-174)	119 (96-148)	未算出
エファビレ ンツ (11 例)	600mg 1日1回	40mg 1日1回	78 (58-105)	86 (72-102)	未算出
ロビナビル ・リトナビ ル配合剤 (10例)	800mg・ 200mg 1日1回	10mg 1回	219 (172-279)	147 (117-185)	未算出
リルピビリ ン (32例)	25mg 1日1回	25mg 1日1回	101 (84-122)	101 (94-110)	未算出
セルトラリ ン (19例)	50mg 単回	10mg 1日1回※2	100 (86-116)	96 (89-103)	未算出
ソホスブビ ル・ベルバ タスビル配 合剤 (24 例)	400mg・ 100mg 1日1回	10mg 1日1回※2	80 (68-94)	87 (81-94)	未算出

※1：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタビン配合剤（28・200mg）を用いた検討。※2：エルビテグラビル・コビシスタット・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタビン配合剤（150・150・11.2・200mg）を用いた検討《テノホビル アラフェナミドフマル酸塩製剤，エルビテグラビル・コビシスタット・テノホビル アラフェナミド・エムトリシ

タビン配合錠又はテノホビル アラフェナミド・エムトリシタビン配合錠投与時の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）〕》

併用薬	併用薬の用量	テノホビル アラフェナミド の用量	C _{max}	AUC	C _{min}
カルバマゼピン（26例）	300mg 1日2回	25mg 1回	70 (65-74)	77 (74-81)	未算出
アタザナビル（10例）	アタザナビル/リトナビル 300mg/100mg 1日1回	10mg 1回	98 (89-107)	99 (96-101)	100 (96-104)
コビシスタット（14例）	150mg 1日1回	25mg 1日1回※1	106 (100-112)	109 (103-115)	111 (98-125)
ダルナビル（14例）	ダルナビル・コビシスタット配合剤 800mg・150mg 1日1回	25mg 1日1回※1	102 (96-109)	99 (92-107)	97 (82-115)
ダルナビル（10例）	ダルナビル/リトナビル 800mg/100mg 1日1回	10mg 1回	99 (91-108)	101 (96-106)	113 (95-134)
ドルテグラビル（10例）	50mg 1日1回	10mg 1回	87 (79-96)	98 (93-103)	95 (88-103)
ロビナビル（10例）	ロビナビル・リトナビル配合剤 800mg・200mg 1日1回	10mg 1回	100 (95-106)	100 (92-109)	98 (85-112)
ミダゾラム（18例）	2.5mg 1回経口	25mg 1日1回	102 (92-113)	112 (103-122)	未算出
	1mg 1回静脈内	25mg 1日1回	99 (89-111)	108 (104-114)	未算出
リルビピリン（32例）	25mg 1日1回	25mg 1日1回	93 (87-99)	101 (96-106)	113 (104-123)
セルトラリン（20例）	50mg 1回	10mg 1日1回※2	114 (94-138)	109 (90-132)	未算出
Velpatasvir（国内未承認）（24例）	100mg 1日1回	10mg 1日1回※2	130 (117-145)	150 (135-166)	160 (144-178)
ソホスブビル（24例）	400mg 1日1回		123 (107-142)	137 (124-152)	未算出
ソホスブビルの主代謝物（24例）			129 (125-133)	148 (143-153)	158 (152-165)

※1：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタビン配合剤（28・200mg）を用いた検討。※2：エルビテグラビル・コビシスタット・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタビン配合剤（150・150・11.2・200mg）を用いた検討《併用薬投与時のエムトリシタビンの薬物動態パラメータの比〔併用時/単独投与時（％）（90％信頼区間）〕》

併用薬	併用薬の用量	エムトリシタビンの用量	C _{max}	AUC	C _{min}
-----	--------	-------------	------------------	-----	------------------

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（17例）	300mg 1日1回 7日間	200mg 1日1回 7日間	96 (87-106)	107 (100-114)	120 (112-129)
インジナビル（12例）	800mg 1回	200mg 1回	92 (82-104)	101 (94-109)	未算出
サニルブジン（6例）	40mg 1回	200mg 1回	104 (94-116)	102 (94-111)	未算出
ジドブジン（27例）	300mg 1日2回 7日間	200mg 1日1回 7日間	97 (90-104)	97 (93-101)	96 (88-104)
ダルナビル（11例）	ダルナビル・コビシスタット配合剤 800mg・150mg 1日1回	200mg 1日1回※1	113 (102-124)	124 (117-131)	131 (124-138)
エファビレンツ（11例）	600mg 1日1回	200mg 1日1回	90 (81-99)	92 (87-96)	92 (86-98)
セルトラリン（19例）	50mg 1回	200mg 1日1回※2	90 (82-98)	84 (81-88)	94 (90-99)
ソホスブビル/ベルパタスビル（24例）	400mg・100mg 1日1回	200mg 1日1回※2	102 (97-106)	101 (98-104)	102 (97-107)
タクロリムス（21例）	0.05mg/kg 1日2回	200mg 1日1回※3	89 (83-95)	95 (91-99)	103 (96-110)
ファムシクロビル（12例）	500mg 1回	200mg 単回	90 (80-101)	93 (87-99)	未算出

※1：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタビン配合剤（28・200mg）を用いた検討。※2：エルビテグラビル・コビシスタット・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタビン配合剤（150・150・11.2・200mg）を用いた検討。※3：エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合剤（200・300mg）を用いた検討

《エムトリシタビン製剤投与時の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）〕》

併用薬	併用薬の用量	エムトリシタビンの用量	C _{max}	AUC	C _{min}
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（17例）	300mg 1日1回 7日間	200mg 1日1回 7日間	103 (95-111)	100 (92-109)	102 (92-113)
インジナビル（12例）	800mg 1回	200mg 1回	98 (84-113)	102 (89-117)	未算出
サニルブジン（6例）	40mg 1回	200mg 1回	105 (95-116)	109 (83-144)	未算出
ジドブジン（27例）	300mg 1日2回 7日間	200mg 1日1回 7日間	117 (100-138)	113 (105-120)	98 (89-109)

【臨床成績】①有効性及び安全性に関する試験 ③抗HIV薬による治療経験があり、試験開始前6ヵ月以上ウイルス学的に抑制され、かつ本剤の有効成分に対する耐性がないHIV-1感染患者を対象とした海外臨床試験（第Ⅲb相試験）：GS-US-366-1216試験 ⑦リルビピリン（RPV）・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（TDF）・エムトリシタビン（FTC）配合剤による抗HIV薬により6ヵ月以上持続してウイルス学的に抑制され、かつ本剤の有効成分に対する耐性がないHIV-1感染患者を対象

とし、本剤に切り替えた際の有効性及び安全性を検討するために、RPV・TDF・FTC配合剤の継続投与（継続投与群）を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施。48週時の臨床成績は次表のとおりであり、継続投与に対する本剤の非劣性が検証された〔群間差（95.001%CI）：-0.3（-4.2－3.7）%〕

	本剤群（316例）	継続投与群（313例）
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量< 50copies/mL	296例（93.7%）	294例（93.9%）
ウイルス学的失敗※	2例（0.6%）	0

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

④316例中20例（6.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢3例（0.9%）、悪心2例（0.6%） ⑥抗HIV薬による治療経験があり、試験開始前6ヵ月以上ウイルス学的に抑制され、かつ本剤の有効成分に対する耐性がないHIV-1感染患者を対象とした海外臨床試験（第Ⅲb相試験）：GS-US-366-1160試験 ⑦エファビレンツ（EFV）・TDF・FTC配合剤（国内未承認）による抗HIV薬により6ヵ月以上持続してウイルス学的に抑制され、かつ本剤の有効成分に対する耐性がないHIV-1感染患者を対象とし、本剤に切り替えた際の有効性及び安全性を検討するために、EFV・TDF・FTC配合剤の継続投与（継続投与群）を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施。48週時の臨床成績は次表のとおりであり、継続投与に対する本剤の非劣性が検証された〔群間差（95.001%CI）：-2.0（-5.9－1.8）%〕

	本剤群（438例）	継続投与群（437例）
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量< 50copies/mL	394例（90.0%）	402例（92.0%）
ウイルス学的失敗※	5例（1.1%）	4例（0.9%）

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

④438例中56例（12.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛7例（1.6%）、鼓腸6例（1.4%）、不眠症5例（1.1%）、下痢4例（0.9%）、異常な夢4例（0.9%） ⑥抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染患者を対象としたRPV含有製剤の海外臨床試験（第Ⅲ相試験）：C209試験（ECHO試験）及びC215試験（THRIVE試験） ⑦抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染患者を対象とし、RPV 25mg及び背景治療（BR）の1日1回投与の有効性及び安全性を検討するために、EFV 600mg及びBRの1日1回投与を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を2試験実施。各試験のBRは、ECHO試験はTDF/FTC、THRIVE試験はTDF/FTC、ABC/3TC又はAZT/3TCとした。48週時の臨床成績は次表のとおりであり、両試験とも、EFV＋BRに対するRPV＋BRの非劣性が検証された〔群間差（95%CI）：ECHO試験；0.1（-5.5－5.7）%、THRIVE試験；3.9（-1.6－9.5）%〕（効能関連注意①③⑤参照）

	ウイルス学的効果※1 HIV-1 RNA量	ウイルス学的失敗※2
--	--------------------------	------------

	<50copies/mL	
ECHO試験： RPV＋TDF/FTC群 （346例） EFV＋TDF/FTC群 （344例）	287例（82.9%） 285例（82.8%）	38例（11.0%） 15例（4.4%）
THRIVE試験： RPV＋BR群（340例） EFV＋BR群（338例）	291例（85.6%） 276例（81.7%）	24例（7.1%） 18例（5.3%）

※1：TLOVR；HIV-1 RNA量<50copies/mLが2回連続して認められ48週時まで持続。 ※2：ウイルス学的再燃例（2回連続でHIV-1 RNA量<50copies/mLが認められ、その後48週までに2回連続でHIV-1 RNA量≥50copies/mLが認められた患者）又はウイルス学的非抑制例（48週までに2回連続したHIV-1 RNA量<50copies/mLが認められなかった患者）を含む

④また、部分集団における結果（ECHO試験及びTHRIVE試験の併合解析）を次表に示す（効能関連注意①③⑤参照）

《ベースラインHIV-1 RNA量別、ベースラインCD4陽性リンパ球数別、48週時のウイルス学的効果※1（HIV-1 RNA量<50copies/mL）及びウイルス学的失敗例※2》

(1)ベースラインHIV-1 RNA量（copies/mL）別ウイルス学的効果

	RPV＋BR群（686例）	EFV＋BR群（682例）
≤100,000	90.2%（332/368例）	83.6%（276/330例）
>100,000	77.4%（246/318例）	81.0%（285/352例）

(2)ベースラインHIV-1 RNA量（copies/mL）別ウイルス学的失敗

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

(3)ベースラインCD4陽性リンパ球数（cells/μL）別ウイルス学的効果

	RPV＋BR群（686例）	EFV＋BR群（682例）
<50	58.8%（20/34例）	80.6%（29/36例）
≥50，<200	80.4%（156/194例）	81.7%（143/175例）
≥200，<350	86.9%（272/313例）	82.4%（253/307例）
≥350	90.3%（130/144例）	82.9%（136/164例）

(4)ベースラインCD4陽性リンパ球数（cells/μL）別ウイルス学的失敗

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

※1：TLOVR；HIV-1 RNA量<50copies/mLが2回連続して認められ48週時まで持続。 ※2：ウイルス学的再燃例（2回連続でHIV-1 RNA量<50copies/mLが認められ、その後48週までに2回連続でHIV-1 RNA量≥50copies/mLが認められた患者）又はウイルス学的非抑制例（48週までに2回連続したHIV-1 RNA量<50copies/mLが認められなかった患者）を含む

④抗HIV薬による治療経験があり、試験開始前6ヵ月以上ウイルス学的に抑制され、かつ非核酸系逆転写酵素阻害剤による治療歴がないHIV-1感染患者を対象としたRPV含有製剤の海外臨床試験（第Ⅲ相試験）：GS-US-264-0106試験 プロテアーゼ阻害剤、リトナビル及び2剤の核酸系逆転写酵素阻害剤併用投与による抗HIV療法により6ヵ月以上持続してウイルス学的に抑制され、かつ非核酸系逆転写酵素阻害剤による治療歴がないHIV-1感染患者を対象とし、RPV・TDF・FTC配合剤に切り替えた際

の有効性及び安全性を比較するために、プロテアーゼ阻害剤、リトナビル及び2剤の核酸系逆転写酵素阻害剤の継続投与（継続投与群）を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験を実施。24週時の臨床成績は次表のとおりであり、継続投与に対するRPV・TDF・FTC配合剤の非劣性が検証された〔群間差（95%CI）：3.8（-1.6-9.1）%〕（効能関連注意①③⑥参照）

	RPV/TDF/FTC群 (317例)	継続投与群 (159例)
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量< 50copies/mL	297例 (93.7%)	143例 (89.9%)
ウイルス学的失敗※	3例 (0.9%)	8例 (5.0%)

※：24週時にHIV-1 RNA量が50copies/mL以上の症例、治療効果の欠如により試験を中止した症例、治療効果の欠如以外の理由で試験を中止した症例のうち、中止時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった症例

⑥抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染患者を対象としたFTC/TAF含有製剤の海外臨床試験（第Ⅲ相試験）：GS-US-292-0104試験 ⑦抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染患者を対象とし、エルビテグラビル（E）・コビスタット（C）・FTC（F）・TAF配合剤の有効性及び安全性を検討するために、E・C・F・TDF配合剤を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施。48週時の臨床成績は次表のとおりであり、E/C/F/TDFに対するE/C/F/TAFの非劣性が検証された〔群間差（95.002%CI）：1.0（-2.6-4.5）%〕

	E/C/F/TAF群 (435例)	E/C/F/TDF群 (432例)
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量< 50copies/mL	405例 (93.1%)	399例 (92.4%)
ウイルス学的失敗※	13例 (3.0%)	11例 (2.5%)

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

④E/C/F/TAF群において435例中182例（41.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心49例（11.3%）、下痢37例（8.5%）、頭痛28例（6.4%）、疲労24例（5.5%）、浮動性めまい14例（3.2%） ④抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染患者を対象としたFTC/TAF含有製剤の海外臨床試験（第Ⅲ相試験）：GS-US-292-0111試験 ⑦抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染患者を対象とし、E・C・F・TAF配合剤の有効性及び安全性を検討するために、E・C・F・TDF配合剤を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施。48週時の臨床成績は次表のとおりであり、E/C/F/TDFに対するE/C/F/TAFの非劣性が検証された〔群間差（95.002%CI）：3.1（-1.0-7.1）%〕

	E/C/F/TAF群 (431例)	E/C/F/TDF群 (435例)
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量< 50copies/mL	395例 (91.6%)	385例 (88.5%)
ウイルス学的失敗※	18例 (4.2%)	24例 (5.5%)

※：48週時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上の症例、治療効果の欠如又は減弱により早期に中止した症例、有害事象、死亡、治療効果の欠如又は減弱以外の理由で中止した症例

のうち、中止時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった症例

④E/C/F/TAF群において438例中56例（12.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心41例（9.5%）、下痢25例（5.8%）、頭痛24例（5.6%）、疲労19例（4.4%）、浮動性めまい12例（2.8%） ⑧抗HIV薬による治療経験があり、試験開始前6ヵ月以上ウイルス学的に抑制されているHIV-1感染患者を対象としたFTC/TAF含有製剤の海外臨床試験（第Ⅲ相試験）：GS-US-292-0109試験 TDFを含む抗HIV薬により6ヵ月以上持続してウイルス学的に抑制されているHIV-1感染患者を対象とし、E・C・F・TAF配合剤に切り替えた際の有効性及び安全性を検討するために、TDFを含む抗HIV薬の継続投与（継続投与群）を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験を実施。48週時の臨床成績は次表のとおりであり、継続投与に対するE・C・F・TAF配合剤の非劣性が検証された〔群間差（95%CI）：4.1（1.6-6.7）%〕

	E/C/F/TAF群 (959例)	継続投与群 (477例)
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量< 50copies/mL	932例 (97.2%)	444例 (93.1%)
ウイルス学的失敗※	10例 (1.0%)	6例 (1.3%)

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

②その他 QT間隔に対する影響 ④リルピビリン：QT/QTc間隔の延長は認められなかった。なお、リルピビリン75mg及び300mg（本剤の用法・用量における1日量は25mg）を1日1回反復投与時、QT/QTc間隔の延長が認められた〔ベースラインからの変化量のプラセボとの差の平均値（95%信頼区間の上限）はそれぞれ10.7（15.3）ms及び23.3（28.4）ms〕（特定背景関連注意①④a、相互作用③参照） ⑥テノホビルアラフェナミド（外国人データ）：健康成人48例を対象に、テノホビルアラフェナミド125mg（本剤の用法・用量における1日量は25mg）を1日1回反復投与時、QT/QTc間隔及びPR間隔の延長は認められなかった 【薬効薬理】 ①作用機序 ④リルピビリン

（RPV）：非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）であり、HIV-1逆転写酵素を非競合的に阻害する ⑥テノホビルアラフェナミド（TAF）：核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）であり、テノホビルのプロドラッグである。末梢血単核球及びマクロファージ中のカテプシンAにより加水分解を受け、テノホビルとなり、細胞内でリン酸化を受け、テノホビル二リン酸（活性代謝物）となる。テノホビル二リン酸は、HIV-1逆転写酵素の基質であるデオキシシチジン5'-三リン酸と競合すること、及びDNAに取り込まれた後に、DNA鎖伸長を停止させることにより、HIV-1逆転写酵素の活性を阻害する ⑥エムトリシタビン

（FTC）：NRTIであり、細胞内酵素によりリン酸化されエムトリシタビン5'-三リン酸（活性代謝物）となる。エムトリシタビン5'-三リン酸はHIV-1逆転写酵素の基質であるデオキシシチジン5'-三リン酸と競合すること、及び新生ウイルスDNAへ取り込まれた後に、DNA鎖伸長を停止させることにより、HIV-1逆転写酵素の活性を阻害する ②抗ウイルス作用（*in vitro*）：

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

れた ④RPV：T細胞株に急性感染させたHIV-1実験室株のIII B に対するRPVの50%有効濃度（EC₅₀）（中央値）は、0.73nmol/L ⑥TAF：リンパ芽球様細胞株、末梢血単核球、初代培養単球/マクロファージ及びCD4陽性Tリンパ球に感染させたHIV-1の実験室株及び臨床分離株に対するTAFのEC₅₀（範囲）は、0.1～15.7nmol/L ⑦FTC：リンパ芽球様細胞株、MAGI-CCR5細胞株及び末梢血単核細胞に感染させたHIV-1の実験室株及び臨床分離株に対するFTCのEC₅₀（範囲）は、0.0013～0.64 μmol/L ③薬剤耐性 ①*in vitro*試験 ⑦RPV：異なる由来及びサブタイプの野生型又はNNRTI耐性HIV-1株を用いた*in vitro*耐性獲得試験において認められたRPV耐性関連変異は、L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C, M230I ④TAF：TAFに対する感受性が低下したHIV-1分離株では、K65R変異が発現しており、K70E変異も一過性に認められた ⑤FTC：FTCに対する感受性低下は、逆転写酵素領域のM184V/I変異と関連が認められた ⑥臨床試験（抗HIV薬の治療経験のないHIV-1感染患者） ⑦RPV：C209試験及びC215試験で、RPV及びTDF/FTCを投与された患者を対象とした96週時の耐性解析において、解析結果が得られた71例のうち39例にNNRTI耐性関連変異（V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y, F227C）、41例にNRTI耐性関連変異（K65R, K70E, M184V/I, K219E）が認められた。なお、ウイルス学的失敗例で、背景治療であるラミブジン/FTC関連耐性の発現割合は、EFV群よりもRPV群で高かった（効能関連注意③④参照） ④TAF+FTC：GS-US-292-0104試験及びGS-US-292-0111試験で、ウイルス学的失敗と判定された被験者のうち、投与後144週時又は早期中止となった時点の血漿中HIV-1 RNA量が400copies/mLを超えた被験者を対象に耐性解析を実施。解析結果が得られたエルビテグラビル（EVG）・コビススタット（COBI）・FTC・TAF配合剤群22例のうち、12例にFTC、TAF又はEVGの主要耐性関連変異が一つ以上認められた。認められた耐性関連変異は、逆転写酵素領域のM184V/I及びK65R/N、インテグラーゼ領域のT66A/I/V, E92Q, Q148Q/R及びN155H。インテグラーゼ領域にEVG耐性関連変異が認められた患者の大部分は、逆転写酵素領域にFTC耐性関連変異が認められた ⑤臨床試験（ウイルス学的に抑制されているHIV-1感染患者） 本剤：GS-US-366-1216試験及びGS-US-366-1160試験において、投与期間中に血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mLを超え、その後400copies/mLを超えウイルス学的再燃と判定された被験者、並びに投与48週又は早期中止時点の血漿中HIV-1 RNA量が400copies/mLを超えたがウイルス学的再燃の基準には該当しなかった被験者を対象に耐性解析を実施。解析結果が得られた本剤群7例のうち、3例に逆転写酵素領域の耐性関連変異（K103K/N, P225P/H, V90V/I,

E138E/A, M41M/L, E44E/D, D67D/N, T69T/N, K70K/E/G/R, K219K/E, V118I, L210L/W及びT215Y）が認められたが、本剤投与開始時点から認められた変異であった ④交差耐性 ①RPV：RTにK103N及びY181C等のNNRTI耐性関連アミノ酸変異を1個導入したHIV-1実験室株67株のうち64株（96%）に抗ウイルス作用を示した。RPVへの感受性の低下をもたらした単一のアミノ酸変異はK101P, Y181I及びY181V。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。Y188L変異により、RPVに対する感受性が臨床分離株と比べて9倍、部位特異的変異株に比べて6倍低下。ウイルス学的に抑制されている既治療HIV-1感染患者を対象としたRPV製剤の臨床試験（GS-US-264-0106試験）で、RPVに耐性を示した患者では、他のNNRTI（EFV、ネビラビン及びdelavirdine）に対して交差耐性を示したが、エトラビリン（ETR）に対しては2例中1例で感受性が維持された ⑥TAF：K65R, K70E変異によりアバカビル、ジダノシン、ラミブジン、FTC、テノホビルに対する感受性が低下するが、ジドブジンに対する感受性は維持。T69S二重挿入変異、又はK65Rを含むQ151M複合変異を持ち、核酸系逆転写酵素阻害剤に多剤耐性を持つHIV-1は、TAFに対する感受性の低下を示した。K103N又はY181CのNNRTI関連変異を有するHIV-1は、TAFに対して感受性を示した。M46I, I54V, V82F/T及びL90M等のプロテアーゼ関連変異を有するHIV-1はTAFに対して感受性を示した ⑦FTC：FTC耐性株（M184V/I）はラミブジンに対して交差耐性を示したが、ジダノシン、サニルブジン、テノホビル、ジドブジンに対しては*in vitro*で感受性を維持。サニルブジンに対する感受性低下をもたらす変異、ジドブジン関連変異（M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E）又はジダノシン関連変異（L74V）を有するウイルスは、FTCに対する感受性を維持。NNRTI耐性と関連づけられるK103N又は他の変異を有するHIV-1は、FTCに対して感受性を示した

【性状】 リルビピリン塩酸塩（JAN）は白色の粉末。溶解性：メタノール 5.8mg/mL, エタノール 0.67mg/mL, 水 0.01mg/mL。融点：約250℃（分解）

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩（JAN）は白色～灰白色又は白色～くすんだ黄赤色の粉末。溶解性：メタノール 189mg/mL, エタノール 69.6mg/mL, イソプロパノール 27.7mg/mL, アセトン 9.16mg/mL, アセトニトリル 2.30mg/mL, トルエン 0.14mg/mL。融点：約132℃

エムトリシタビン（JAN）は白色～オフホワイトの粉末。溶解性：水 112mg/mL, アセトニトリル 4mg/mL, 酢酸イソプロピル 0.3mg/mL。融点：約155℃

【備考】 再審査期間中（2026年6月16日まで）