

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

電子添文改訂のお知らせ

2025年3月

ギリアド・サイエンシズ株式会社

抗ウイルス化学療法剤（HIVカプシド阻害剤）

シュンレンカ[®]皮下注463.5mg

SUNLENCA[®] Subcutaneous Injection 463.5mg

シュンレンカ[®]錠300mg

SUNLENCA[®] Tablets 300mg

（レナカパビルナトリウム皮下注 及び 同錠）

この度、標記製品の電子添文を自主改訂いたしましたので、ご案内申し上げます。今後のご使用に際しましては、最新の電子添文並びに本書を適正使用情報としてご参照くださいますようお願い申し上げます。

1. 主な改訂の概要

（皮下注・錠 共通）

10. 相互作用

- ・ 10. 相互作用及び10.2 併用注意（直接経口抗凝固薬）において、薬物相互作用試験（GS-US-200-4333試験）の結果を踏まえ、レナカパビルがP-gp阻害薬である旨の注意喚起を追加しました。
- ・ 10.1 併用禁忌及び10.2 併用注意において、「機序・危険因子」の記載を整備しました。
- ・ 10.2 併用注意（コルチコステロイド）において、デキサメタゾンのCYP3A誘導作用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性があるため、特に長期間投与する場合の措置方法についての記載を追加しました。

18.3 薬剤耐性

GS-US-200-4625試験の結果を踏まえ、薬剤耐性に関する内容を更新しました。

（皮下注のみ）

14.2 薬剤投与時の注意

意図しない投与方法（皮内注）による有害事象が海外市販後及び海外臨床試験において報告されていることを踏まえ、皮下投与であることを強調し、皮内投与しないよう注意喚起を追加しました。



巻末 シュンレンカ皮下注 463.5mgの投与方法

意図しない投与（皮内注）によるリスクを軽減するためのイラストによるインストラクションを更新し、さらに適切な使用を補助するための説明を追加しました。

全ての改訂内容及び改訂理由については別添にて一覧としておりますのでご参照ください。

2. その他

- 最新電子添文は医薬品医療機器総合機構ホームページ (<https://www.pmda.go.jp/>) にてご覧いただけます。添付文書閲覧アプリ「添文ナビ」を用いて、以下のGS1バーコードを読み取ることで、同ホームページ上の最新の電子添文等をご覧いただけます。

GS1バーコード	
シュンレンカ®皮下注463.5mg	シュンレンカ®錠300mg
 (01)14987884000506	 (01)14987884000520

- 本お知らせ文書及び最新電子添文は弊社製品ホームページ (<https://www.g-station-plus.com/>) にてご覧いただけます。
- 本改訂内容は医薬品安全対策情報 (Drug Safety Update) No.335号に掲載される予定です。

以上

ギリアド・サイエンシズ株式会社

〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号

グラントウキョウサウスタワー

メディカルサポートセンター

フリーダイヤル 0120-506-295

FAX 03-5958-2959

受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

別添 電子添文の改訂箇所と改訂理由

シュンレンカ®皮下注 463.5mg

下線は変更箇所

u003c/divu003e


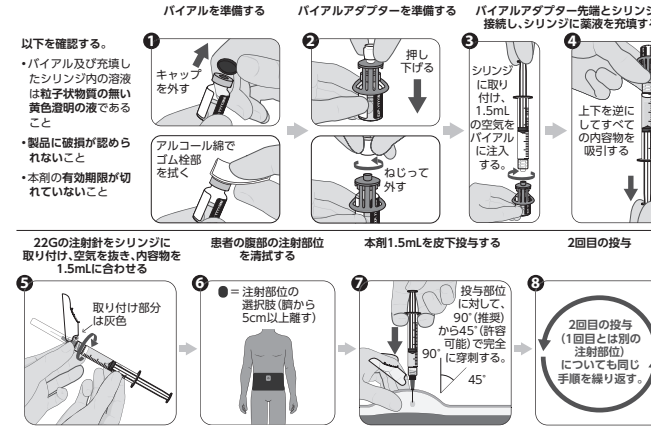

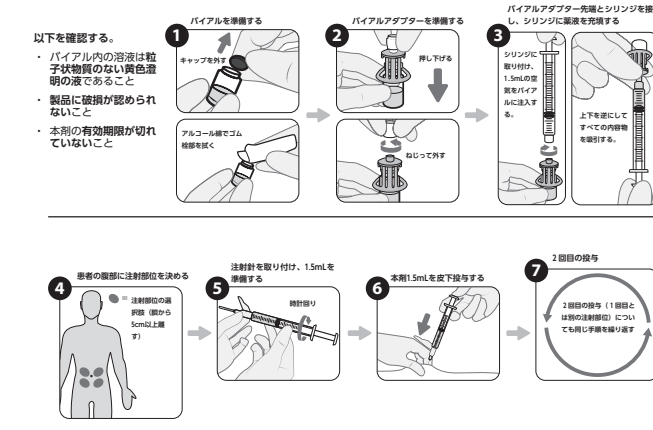
該当箇所	改訂後	改訂前	改訂理由												
10. 相互作用	10. 相互作用 レナカパビルは CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 の基質であり、CYP3A の中程度の阻害薬及び <u>P-gp の阻害薬</u> である。 [8.3.1、8.4.3 参照]	10. 相互作用 レナカパビルは CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 の基質であり、CYP3A の中程度の阻害薬である。 [8.3.1、8.4.3 参照]	レナカパビルと P-gp 基質であるテノホビルアラフェナミドによる薬物相互作用試験 (GS-US-200-4333 試験) より、本剤と P-gp 基質を併用投与した場合、レナカパビルの P-gp 阻害作用により P-gp 基質の血漿中濃度が上昇する可能性があるため、レナカパビルが P-gp 阻害薬である旨の注意喚起を追加した。												
	10.1 併用禁忌 (併用しないこと) <table border="1" data-bbox="331 695 905 1198"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 695 575 743">薬剤名等</th> <th data-bbox="575 695 703 743">臨床症状・措置方法 (省略)</th> <th data-bbox="703 695 905 743">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 743 575 1198"> リファンピシン (リファジン) フェニトイン (アレビアチン) フェニトイン・フェノバルピタール (ヒダントール D/E/F) ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) カルバマゼピン (テグレートール) アバルタミド (アーリーダ) エンザルタミド (イクスタンジ) ミトタン (オペプリム) [2.2、16.7.2 参照] </td> <td data-bbox="575 743 703 1198"></td> <td data-bbox="703 743 905 1198"> これら薬剤の強い CYP3A、P-gp 又は UGT1A1 の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。 </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法 (省略)	機序・危険因子	リファンピシン (リファジン) フェニトイン (アレビアチン) フェニトイン・フェノバルピタール (ヒダントール D/E/F) ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) カルバマゼピン (テグレートール) アバルタミド (アーリーダ) エンザルタミド (イクスタンジ) ミトタン (オペプリム) [2.2、16.7.2 参照]		これら薬剤の強い CYP3A、P-gp 又は UGT1A1 の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	10.1 併用禁忌 (併用しないこと) <table border="1" data-bbox="957 695 1530 1198"> <thead> <tr> <th data-bbox="957 695 1201 743">薬剤名等</th> <th data-bbox="1201 695 1329 743">臨床症状・措置方法 (省略)</th> <th data-bbox="1329 695 1530 743">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="957 743 1201 1198"> リファンピシン (リファジン) フェニトイン (アレビアチン) フェニトイン・フェノバルピタール (ヒダントール D/E/F) ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) カルバマゼピン (テグレートール) アバルタミド (アーリーダ) エンザルタミド (イクスタンジ) ミトタン (オペプリム) [2.2、16.7.2 参照] </td> <td data-bbox="1201 743 1329 1198"></td> <td data-bbox="1329 743 1530 1198"> これら薬剤の強い CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。 </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法 (省略)	機序・危険因子	リファンピシン (リファジン) フェニトイン (アレビアチン) フェニトイン・フェノバルピタール (ヒダントール D/E/F) ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) カルバマゼピン (テグレートール) アバルタミド (アーリーダ) エンザルタミド (イクスタンジ) ミトタン (オペプリム) [2.2、16.7.2 参照]		これら薬剤の強い CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	アバルタミドによる UGT1A1 誘導作用、ミトタンによる P-gp 及び UGT1A1 誘導作用はないため、機序・危険因子欄を「CYP3A、P-gp 又は UGT1A1 の誘導作用により」に記載整備した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法 (省略)	機序・危険因子													
リファンピシン (リファジン) フェニトイン (アレビアチン) フェニトイン・フェノバルピタール (ヒダントール D/E/F) ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) カルバマゼピン (テグレートール) アバルタミド (アーリーダ) エンザルタミド (イクスタンジ) ミトタン (オペプリム) [2.2、16.7.2 参照]		これら薬剤の強い CYP3A、P-gp 又は UGT1A1 の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。													
薬剤名等	臨床症状・措置方法 (省略)	機序・危険因子													
リファンピシン (リファジン) フェニトイン (アレビアチン) フェニトイン・フェノバルピタール (ヒダントール D/E/F) ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) カルバマゼピン (テグレートール) アバルタミド (アーリーダ) エンザルタミド (イクスタンジ) ミトタン (オペプリム) [2.2、16.7.2 参照]		これら薬剤の強い CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。													

3

該当箇所	改訂後	改訂前	改訂理由												
	<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="331 261 911 412"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ジゴキシン</td> <td>(省略)</td> <td>レナカパビルの P-gp 阻害作用により、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ジゴキシン	(省略)	レナカパビルの P-gp 阻害作用により、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。	<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="957 261 1537 412"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ジゴキシン</td> <td>(省略)</td> <td>レナカパビルの CYP3A 阻害作用により、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ジゴキシン	(省略)	レナカパビルの CYP3A 阻害作用により、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。	<p>レナカパビルの P-gp 阻害作用により、P-gp 基質であり治療域が狭いジゴキシンの血漿中濃度が上昇する可能性があるため、注意喚起を追加した。</p> <p>ジゴキシンの国内添付文書において、ジゴキシンは CYP3A により一部代謝されることが非臨床試験に基づき説明されている一方で、臨床試験による評価ではジゴキシンは CYP3A では代謝されないことが報告されている (Mar PL et al., Circ Arrhythm Electrophysiol. 2022 May;15(5):e007955)。上記理由により、ジゴキシンの血漿中濃度への影響は主にレナカパビルの P-gp 阻害作用によるものであると考えられることから、機序・危険因子欄では P-gp に関する影響についてのみ情報提供することとした。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
ジゴキシン	(省略)	レナカパビルの P-gp 阻害作用により、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。													
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
ジゴキシン	(省略)	レナカパビルの CYP3A 阻害作用により、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。													
	<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="331 911 911 1084"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>直接経口抗凝固薬 (DOAC) リバーロキサバン ダビガトラン エドキサバン</td> <td>(省略)</td> <td>レナカパビルの CYP3A 又は P-gp 阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	直接経口抗凝固薬 (DOAC) リバーロキサバン ダビガトラン エドキサバン	(省略)	レナカパビルの CYP3A 又は P-gp 阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="957 911 1537 1062"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>直接経口抗凝固薬 (DOAC) リバーロキサバン ダビガトラン エドキサバン</td> <td>(省略)</td> <td>レナカパビルの CYP3A 阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	直接経口抗凝固薬 (DOAC) リバーロキサバン ダビガトラン エドキサバン	(省略)	レナカパビルの CYP3A 阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	<p>レナカパビルの P-gp 阻害作用により、P-gp の基質であるリバーロキサバン、ダビガトラン及びエドキサバンの血漿中濃度が上昇する可能性がある旨の注意喚起を追加した。</p> <p>ダビガトランは CYP3A の基質ではないため、機序・危険因子は「CYP3A 又は P-gp 阻害作用により」とした。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
直接経口抗凝固薬 (DOAC) リバーロキサバン ダビガトラン エドキサバン	(省略)	レナカパビルの CYP3A 又は P-gp 阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。													
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
直接経口抗凝固薬 (DOAC) リバーロキサバン ダビガトラン エドキサバン	(省略)	レナカパビルの CYP3A 阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。													

該当箇所	改訂後	改訂前	改訂理由												
	<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="333 261 915 743"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>コルチコステロイド（全身性） デキサメタゾン ヒドロコルチゾン コルチゾン</td> <td>全身性コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇する可能性がある。これら薬剤は最低用量から開始し、安全性をモニタリングしながら慎重に増量すること。 また、全身性デキサメタゾンとの併用によりレナカパビルの血漿中濃度が低下し、特に長期間投与する場合は、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性があるため、他のコルチコステロイドへの代替を検討すること。</td> <td>レナカパビルのCYP3A阻害作用により、コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇し、クッシング症候群及び副腎抑制のリスクが増加する可能性がある。 また、デキサメタゾンのCYP3A誘導作用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	コルチコステロイド（全身性） デキサメタゾン ヒドロコルチゾン コルチゾン	全身性コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇する可能性がある。これら薬剤は最低用量から開始し、安全性をモニタリングしながら慎重に増量すること。 また、全身性デキサメタゾンとの併用によりレナカパビルの血漿中濃度が低下し、特に長期間投与する場合は、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性があるため、他のコルチコステロイドへの代替を検討すること。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇し、クッシング症候群及び副腎抑制のリスクが増加する可能性がある。 また、デキサメタゾンのCYP3A誘導作用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性がある。	<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="957 261 1539 459"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>コルチコステロイド（全身性） デキサメタゾン ヒドロコルチゾン コルチゾン</td> <td>全身性コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇した。これら薬剤は最低用量から開始し、安全性をモニタリングしながら慎重に増量すること。</td> <td>レナカパビルのCYP3A阻害作用により、コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇し、クッシング症候群及び副腎抑制のリスクが増加する。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	コルチコステロイド（全身性） デキサメタゾン ヒドロコルチゾン コルチゾン	全身性コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇した。これら薬剤は最低用量から開始し、安全性をモニタリングしながら慎重に増量すること。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇し、クッシング症候群及び副腎抑制のリスクが増加する。	<p>デキサメタゾンは用量依存的なCYP3A誘導剤であるため、高用量や長期間投与した場合、レナカパビルの血漿中濃度に影響を及ぼす可能性がある（Jacobs TG et al., J Antimicrob Chemother 2022; 77: 568–573）。現行の記載では、レナカパビルがコルチコステロイドに（相互作用薬として）及ぼす影響に焦点が当てられているが、デキサメタゾンがレナカパビルに影響を及ぼす可能性と措置方法について追記した。</p> <p>また、コルチコステロイドとレナカパビルの併用に関する臨床薬物相互作用のデータは得られておらず、作用機序に基づく注意喚起であるため、表の他の薬剤と同様に「全身性コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇する可能性がある」に修正した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
コルチコステロイド（全身性） デキサメタゾン ヒドロコルチゾン コルチゾン	全身性コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇する可能性がある。これら薬剤は最低用量から開始し、安全性をモニタリングしながら慎重に増量すること。 また、全身性デキサメタゾンとの併用によりレナカパビルの血漿中濃度が低下し、特に長期間投与する場合は、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性があるため、他のコルチコステロイドへの代替を検討すること。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇し、クッシング症候群及び副腎抑制のリスクが増加する可能性がある。 また、デキサメタゾンのCYP3A誘導作用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性がある。													
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
コルチコステロイド（全身性） デキサメタゾン ヒドロコルチゾン コルチゾン	全身性コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇した。これら薬剤は最低用量から開始し、安全性をモニタリングしながら慎重に増量すること。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇し、クッシング症候群及び副腎抑制のリスクが増加する。													
	<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="333 911 915 1084"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リファブチン フェノバルビタール ネビラピン</td> <td>(省略)</td> <td>これら薬剤の中程度のCYP3A、P-gp又はUGT1A1誘導作用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リファブチン フェノバルビタール ネビラピン	(省略)	これら薬剤の中程度のCYP3A、P-gp又はUGT1A1誘導作用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性がある。	<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="957 911 1539 1084"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リファブチン フェノバルビタール ネビラピン</td> <td>(省略)</td> <td>これら薬剤の中程度のCYP3A、P-gp及びUGT1A1誘導作用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リファブチン フェノバルビタール ネビラピン	(省略)	これら薬剤の中程度のCYP3A、P-gp及びUGT1A1誘導作用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性がある。	<p>ネビラピンによるP-gp及びUGT1A1誘導作用はないため、機序・危険因子欄を「CYP3A、P-gp又はUGT1A1の誘導作用により」に記載整備した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
リファブチン フェノバルビタール ネビラピン	(省略)	これら薬剤の中程度のCYP3A、P-gp又はUGT1A1誘導作用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性がある。													
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
リファブチン フェノバルビタール ネビラピン	(省略)	これら薬剤の中程度のCYP3A、P-gp及びUGT1A1誘導作用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性がある。													
<p>14. 適応上の注意</p>	<p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>14.2.1 注射部位 1カ所あたり 1.5mLを皮下に投与し、<u>皮内には投与しないこと。皮内投与により、壊死や潰瘍などの重篤な注射部位反応を起こすことがある。</u></p>	<p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>14.2.1 注射部位 1カ所あたり 1.5mLを投与<u>すること。</u></p>	<p>皮下投与であることを強調し、皮内投与しないよう注意喚起を追加した。意図しない投与方法（皮内注）による有害事象が海外市販後及び海外臨床試験において報告されている。</p>												
<p>16. 薬物動態</p>	<p>16.1.2 HIV-1感染者</p> <p>多剤治療歴を有するHIV-1感染者にレナカパビルを経口及び皮下投与したときの母集団薬物動態パラメータの推定値は下表のとおりであった。</p> <p>多剤治療歴を有するHIV-1感染者にレナカパビルを経口及び皮下投与したときの母集団薬物動態パラメ</p>	<p>16.1.2 HIV感染症患者</p> <p>多剤治療歴を有するHIV感染症患者にレナカパビルを経口及び皮下投与したときの母集団薬物動態パラメータの推定値は下表のとおりであった。</p> <p>多剤治療歴を有するHIV感染症患者にレナカパビルを経口及び皮下投与したときの母集団薬物動態パラメ</p>	<p>NIAID HIV Language Guideを参考に、記載を整備した。</p>												

該当箇所	改訂後	改訂前	改訂理由
	<p>タの推定値 (省略) 母集団薬物動態解析に基づく、多剤治療歴のある HIV-1 感染者におけるレナカパビルの曝露量 (AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{trough}) は HIV-1 非感染者よりも 29%~84%高かった。</p>	<p>一タの推定値 (省略) 母集団薬物動態解析に基づく、多剤治療歴のある HIV-1 感染症患者におけるレナカパビルの曝露量 (AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{trough}) は HIV-1 非感染者よりも 29%~84%高かった。</p>	
	<p>16.3 分布 レナカパビルの血漿蛋白結合率は約 99.8%であった (ex vivo データ)。母集団薬物動態解析に基づく、多剤治療歴のある HIV-1 感染者におけるレナカパビルの定常状態の分布容積は 976L であった。</p>	<p>16.3 分布 レナカパビルの血漿蛋白結合率は約 99.8%であった (ex vivo データ)。母集団薬物動態解析に基づく、多剤治療歴のある HIV-1 感染症患者におけるレナカパビルの定常状態の分布容積は 976L であった。</p>	NIAID HIV Language Guide を参考に、記載を整備した。
17. 臨床成績	<p>17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1 国際共同第II/III相臨床試験 多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染者を対象とし、レナカパビルナトリウムの有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化部分盲検プラセボ対照並行群間比較試験 (GS-US-200-4625 試験) を実施した。</p>	<p>17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1 国際共同第II/III相臨床試験 多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者を対象とし、レナカパビルナトリウムの有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化部分盲検プラセボ対照並行群間比較試験 (GS-US-200-4625 試験) を実施した。</p>	NIAID HIV Language Guide を参考に、記載を整備した。
18. 薬効薬理	<p>18.3.2 臨床試験 GS-US-200-4625 試験では、<u>31% (22/72 例)</u> の被験者が 52 週時の耐性解析の基準 (ウイルス学的失敗の確定時点で HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上 [4 週時点のウイルス学的効果不十分、最終来院時のウイルス学的リバウンド又はウイルス血症]) を満たしたことから、レナカパビル耐性に関連するカプシドタンパク変異が解析された。レナカパビル耐性に関連するカプシドタンパク変異は、<u>13% (9 例)</u> に認められた。被験者の 8.3% (6 例) に M66I 変異が認められ、M66I 単一又は他の変異 (<u>Q67H/K/N、K70N/R/S、N74D/H、A105T 及び/又は T107A/C</u>) との組み合わせであった。M66I 変異が認められなかった <u>3 例</u> で、<u>Q67H/K、K70H/R、A105S/T 及び T107N</u> が認められた。 表現型分析において、M66I 変異、<u>K70H+A105A/S/T+T107T/N 変異、Q67K+K70H 変異、Q67H+K70R 変異、Q67Q/H 変異</u> を有する株におけるレナカパビルに対する感受性は、野生型ウイルスと比較してそれぞれ 234 倍 (中央値)、265 倍、<u>342 倍、15 倍</u> 及び <u>5.9 倍</u> 低下した。^{8,15)}</p>	<p>18.3.2 臨床試験 GS-US-200-4625 試験では、<u>29% (21/72 例)</u> の被験者が 52 週時の耐性解析の基準 (ウイルス学的失敗の確定時点で HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上 [4 週時点のウイルス学的効果不十分、最終来院時のウイルス学的リバウンド又はウイルス血症]) を満たしたことから、レナカパビル耐性に関連する変異が解析された。レナカパビル耐性に関連するカプシドタンパク変異は、<u>11.1% (8 例)</u> に認められた。被験者の 8.3% (6 例) に M66I 変異が認められ、M66I 単一又は <u>N74D、Q67Q/H/K/N、K70K/N/R/S、T107T/C 及び T107A</u> との組み合わせであった。M66I 変異が認められなかった <u>2 例</u> 中 <u>1 例</u> では <u>K70H、A105A/S/T 及び T107T/N</u>、<u>1 例</u> では <u>Q67H 及び K70R</u> が認められた。 表現型分析において、M66I 及びその他の変異、<u>K70H+A105A/S/T+T107T/N 変異並びに Q67H+K70R 変異</u> を有する株におけるレナカパビルに対する感受性は、野生型ウイルスと比較してそれぞれ 234 倍 (中央値)、265 倍及び 15 倍低下を示した。⁸⁾</p>	GS-US-200-4625 試験のすべての被験者が Week 52 来院を完了した最新の結果 (Cohorts 1 and 2 Week 52 Summary) に基づき更新した。また、記載整備を行った。

該当箇所	改訂後	改訂前	改訂理由
23. 主要文献	23. 主要文献 1)～14) 省略 15) 社内資料：PC-200-2051試験	23. 主要文献 1)～14) 省略	18.3.2 臨床試験についての文献を追加した。
巻末 シュレンカ 皮下注 463.5mg の投与方法	<p>*シュレンカ皮下注 463.5mgの投与方法</p> <p>図1 セットの内容</p>  <p>注：単回使用すること</p> <p>図2 投与方法</p>  <p>以下を確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> バイアル及び充填したシリンジ内の溶液は粒子状物質の無い黄色澄明の液であること 製品に破損が認められないこと 本剤の有効期限が切れていないこと <p>22Gの注射針をシリンジに取り付け、空気を抜き、内容物を1.5mLに合わせる</p> <p>患者の腹部の注射部位を清拭する</p> <p>本剤1.5mLを皮下投与する</p> <p>2回目の投与</p> <p>2回目の投与（1回目とは別の注射部位）についても同じ手順を繰り返す。</p> <p>図1 セットの内容</p> <ul style="list-style-type: none"> より詳細なイラストへ更新 注射針のサイズ（22G、1/2インチ）を追記 <p>図2 投与方法</p> <ul style="list-style-type: none"> より詳細なイラストへ更新 下線部追記：バイアル及び充填したシリンジ内の溶液は粒子状物質の無い黄色澄明の液であること 旧手順3を手順3と4に分割 旧手順4と5を入れ替え 手順5～7：より具体的な手順を踏まえ、説明事項を更新 	<p>シュレンカ皮下注 463.5mgの投与方法</p> <p>図1 セットの内容</p>  <p>注：単回使用すること</p> <p>図2 投与方法</p>  <p>以下を確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> バイアル内の溶液は粒子状物質のない黄色澄明の液であること 製品に破損が認められないこと 本剤の有効期限が切れていないこと <p>患者の腹部に注射部位を決める</p> <p>注射針を取り付け、1.5mLを準備する</p> <p>本剤1.5mLを皮下投与する</p> <p>2回目の投与</p> <p>2回目の投与（1回目とは別の注射部位）についても同じ手順を繰り返す。</p>	意図しない投与（皮内注）によるリスクを軽減するためのイラストによるインストラクションを更新し、さらに適切な使用を補助するための説明を追加した。

シュンレンカ®錠 300mg

下線は変更箇所

該当箇所	改訂後	改訂前	改訂理由												
10. 相互作用	<p>10. 相互作用</p> <p>レナカパビルは CYP3A、<u>P-gp</u> 及び UGT1A1 の基質であり、CYP3A の中程度の阻害薬及び <u>P-gp</u> の阻害薬である。 [8.2.4 参照]</p>	<p>10. 相互作用</p> <p>レナカパビルは CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 の基質であり、CYP3A の中程度の阻害薬である。 [8.2.4 参照]</p>	<p>レナカパビルと P-gp 基質であるテノホビルアラフェナミドによる薬物相互作用試験 (GS-US-200-4333 試験) より、本剤と P-gp 基質を併用投与した場合、レナカパビルの P-gp 阻害作用により P-gp 基質の血漿中濃度が上昇する可能性があるため、レナカパビルが P-gp 阻害薬である旨の注意喚起を追加した。</p>												
	<p>10.1 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="331 678 905 1187"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リファンピシン (リファジン) フェニトイン (アレビアチン) フェニトイン・フェノバルビタール (ヒダントール D/E/F) ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) カルバマゼピン (テグレートール) アパルタミド (アーリーダ) エンザルタミド (イクスタンジ) ミトタン (オペプリム) [2.2、16.7.2 参照]</td> <td>(省略)</td> <td>これら薬剤の強い CYP3A、P-gp 又は UGT1A1 の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	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) フェニトイン (アレビアチン) フェニトイン・フェノバルビタール (ヒダントール D/E/F) ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) カルバマゼピン (テグレートール) アパルタミド (アーリーダ) エンザルタミド (イクスタンジ) ミトタン (オペプリム) [2.2、16.7.2 参照]	(省略)	これら薬剤の強い CYP3A、P-gp 又は UGT1A1 の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	<p>10.1 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="957 678 1530 1187"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リファンピシン (リファジン) フェニトイン (アレビアチン) フェニトイン・フェノバルビタール (ヒダントール D/E/F) ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) カルバマゼピン (テグレートール) アパルタミド (アーリーダ) エンザルタミド (イクスタンジ) ミトタン (オペプリム) [2.2、16.7.2 参照]</td> <td>(省略)</td> <td>これら薬剤の強い CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	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) フェニトイン (アレビアチン) フェニトイン・フェノバルビタール (ヒダントール D/E/F) ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) カルバマゼピン (テグレートール) アパルタミド (アーリーダ) エンザルタミド (イクスタンジ) ミトタン (オペプリム) [2.2、16.7.2 参照]	(省略)	これら薬剤の強い CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	<p>アパルタミドによる UGT1A1 誘導作用、ミトタンによる P-gp 及び UGT1A1 誘導作用はないため、機序・危険因子欄を「CYP3A、P-gp 又は UGT1A1 の誘導作用により」に記載整備した。</p>
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) フェニトイン (アレビアチン) フェニトイン・フェノバルビタール (ヒダントール D/E/F) ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) カルバマゼピン (テグレートール) アパルタミド (アーリーダ) エンザルタミド (イクスタンジ) ミトタン (オペプリム) [2.2、16.7.2 参照]	(省略)	これら薬剤の強い CYP3A、P-gp 又は UGT1A1 の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。													
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) フェニトイン (アレビアチン) フェニトイン・フェノバルビタール (ヒダントール D/E/F) ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) カルバマゼピン (テグレートール) アパルタミド (アーリーダ) エンザルタミド (イクスタンジ) ミトタン (オペプリム) [2.2、16.7.2 参照]	(省略)	これら薬剤の強い CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。													

該当箇所	改訂後	改訂前	改訂理由												
	<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="331 253 911 404"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ジゴキシン</td> <td>(省略)</td> <td>レナカパビルの P-gp 阻害作用により、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ジゴキシン	(省略)	レナカパビルの P-gp 阻害作用により、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。	<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="957 253 1537 404"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ジゴキシン</td> <td>(省略)</td> <td>レナカパビルの CYP3A 阻害作用により、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ジゴキシン	(省略)	レナカパビルの CYP3A 阻害作用により、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。	<p>レナカパビルの P-gp 阻害作用により、P-gp 基質であり治療域が狭いジゴキシンの血漿中濃度が上昇する可能性があるため、注意喚起を追加した。</p> <p>ジゴキシンの国内添付文書において、ジゴキシンは CYP3A により一部代謝されることが非臨床試験に基づき説明されている一方で、臨床試験による評価ではジゴキシンは CYP3A では代謝されないことが報告されている (Mar PL et al., Circ Arrhythm Electrophysiol. 2022 May;15(5):e007955)。上記理由により、ジゴキシンの血漿中濃度への影響は主にレナカパビルの P-gp 阻害作用によるものであると考えられることから、機序・危険因子欄では P-gp に関する影響についてのみ情報提供することとした。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
ジゴキシン	(省略)	レナカパビルの P-gp 阻害作用により、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。													
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
ジゴキシン	(省略)	レナカパビルの CYP3A 阻害作用により、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。													
	<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="331 899 911 1076"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>直接経口抗凝固薬 (DOAC) リバーロキサバン ダビガトラン エドキサバン</td> <td>(省略)</td> <td>レナカパビルの CYP3A 又は P-gp 阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	直接経口抗凝固薬 (DOAC) リバーロキサバン ダビガトラン エドキサバン	(省略)	レナカパビルの CYP3A 又は P-gp 阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="957 899 1537 1050"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>直接経口抗凝固薬 (DOAC) リバーロキサバン ダビガトラン エドキサバン</td> <td>(省略)</td> <td>レナカパビルの CYP3A 阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	直接経口抗凝固薬 (DOAC) リバーロキサバン ダビガトラン エドキサバン	(省略)	レナカパビルの CYP3A 阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	<p>レナカパビルの P-gp 阻害作用により、P-gp の基質であるリバーロキサバン、ダビガトラン及びエドキサバンの血漿中濃度が上昇する可能性がある旨の注意喚起を追加した。</p> <p>ダビガトランは CYP3A の基質ではないため、機序・危険因子は「CYP3A 又は P-gp 阻害作用により」とした。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
直接経口抗凝固薬 (DOAC) リバーロキサバン ダビガトラン エドキサバン	(省略)	レナカパビルの CYP3A 又は P-gp 阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。													
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
直接経口抗凝固薬 (DOAC) リバーロキサバン ダビガトラン エドキサバン	(省略)	レナカパビルの CYP3A 阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。													

該当箇所	改訂後	改訂前	改訂理由												
	<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="331 256 919 743"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>コルチコステロイド（全身性） デキサメタゾン ヒドロコルチゾン コルチゾン</td> <td>全身性コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇する可能性がある。これら薬剤は最低用量から開始し、安全性をモニタリングしながら慎重に増量すること。 また、全身性デキサメタゾンとの併用によりレナカパビルの血漿中濃度が低下し、特に長期間投与する場合は、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性があるため、他のコルチコステロイドへの代替を検討すること。</td> <td>レナカパビルのCYP3A阻害作用により、コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇し、クッシング症候群及び副腎抑制のリスクが増加する可能性がある。 また、デキサメタゾンとの併用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	コルチコステロイド（全身性） デキサメタゾン ヒドロコルチゾン コルチゾン	全身性コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇する可能性がある。これら薬剤は最低用量から開始し、安全性をモニタリングしながら慎重に増量すること。 また、全身性デキサメタゾンとの併用によりレナカパビルの血漿中濃度が低下し、特に長期間投与する場合は、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性があるため、他のコルチコステロイドへの代替を検討すること。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇し、クッシング症候群及び副腎抑制のリスクが増加する可能性がある。 また、デキサメタゾンとの併用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性がある。	<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="955 256 1543 454"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>コルチコステロイド（全身性） デキサメタゾン ヒドロコルチゾン コルチゾン</td> <td>全身性コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇した。これら薬剤は最低用量から開始し、安全性をモニタリングしながら慎重に増量すること。</td> <td>レナカパビルのCYP3A阻害作用により、コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇し、クッシング症候群及び副腎抑制のリスクが増加する。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	コルチコステロイド（全身性） デキサメタゾン ヒドロコルチゾン コルチゾン	全身性コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇した。これら薬剤は最低用量から開始し、安全性をモニタリングしながら慎重に増量すること。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇し、クッシング症候群及び副腎抑制のリスクが増加する。	<p>デキサメタゾンは用量依存的なCYP3A誘導剤であるため、高用量や長期間投与した場合、レナカパビルの血漿中濃度に影響を及ぼす可能性がある（Jacobs TG et al., J Antimicrob Chemother 2022; 77: 568–573）。現行の記載では、レナカパビルがコルチコステロイドに（相互作用薬として）及ぼす影響に焦点が当てられているが、デキサメタゾンがレナカパビルに影響を及ぼす可能性と措置方法について追記した。</p> <p>また、コルチコステロイドとレナカパビルの併用に関する臨床薬物相互作用のデータは得られておらず、作用機序に基づく注意喚起であるため、表の他の薬剤と同様に「全身性コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇する可能性がある」に修正した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
コルチコステロイド（全身性） デキサメタゾン ヒドロコルチゾン コルチゾン	全身性コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇する可能性がある。これら薬剤は最低用量から開始し、安全性をモニタリングしながら慎重に増量すること。 また、全身性デキサメタゾンとの併用によりレナカパビルの血漿中濃度が低下し、特に長期間投与する場合は、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性があるため、他のコルチコステロイドへの代替を検討すること。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇し、クッシング症候群及び副腎抑制のリスクが増加する可能性がある。 また、デキサメタゾンとの併用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性がある。													
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
コルチコステロイド（全身性） デキサメタゾン ヒドロコルチゾン コルチゾン	全身性コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇した。これら薬剤は最低用量から開始し、安全性をモニタリングしながら慎重に増量すること。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇し、クッシング症候群及び副腎抑制のリスクが増加する。													
	<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="331 906 919 1076"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リファブチン フェノバルビタール ネビラピン</td> <td>（省略）</td> <td>これら薬剤の中程度のCYP3A、P-gp又はUGT1A1誘導作用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リファブチン フェノバルビタール ネビラピン	（省略）	これら薬剤の中程度のCYP3A、P-gp又はUGT1A1誘導作用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性がある。	<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="955 906 1543 1076"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リファブチン フェノバルビタール ネビラピン</td> <td>（省略）</td> <td>これら薬剤の中程度のCYP3A、P-gp及びUGT1A1誘導作用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リファブチン フェノバルビタール ネビラピン	（省略）	これら薬剤の中程度のCYP3A、P-gp及びUGT1A1誘導作用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性がある。	<p>ネビラピンによるP-gp及びUGT1A1誘導作用はないため、機序・危険因子欄を「CYP3A、P-gp又はUGT1A1の誘導作用により」に記載整備した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
リファブチン フェノバルビタール ネビラピン	（省略）	これら薬剤の中程度のCYP3A、P-gp又はUGT1A1誘導作用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性がある。													
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
リファブチン フェノバルビタール ネビラピン	（省略）	これら薬剤の中程度のCYP3A、P-gp及びUGT1A1誘導作用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性がある。													
16. 薬物動態	<p>16.1.2 HIV-1感染者</p> <p>多剤治療歴を有するHIV-1感染者にレナカパビルを経口及び皮下投与したときの母集団薬物動態パラメータの推定値は下表のとおりであった。</p> <p>多剤治療歴を有するHIV-1感染者にレナカパビルを経口及び皮下投与したときの母集団薬物動態パラメータの推定値（省略）</p> <p>母集団薬物動態解析に基づく、多剤治療歴のあるHIV-1感染者におけるレナカパビルの曝露量（AUC_{tau}、C_{max}及びC_{trough}）はHIV-1非感染者よりも29%～84%高かった。</p>	<p>16.1.2 HIV感染症患者</p> <p>多剤治療歴を有するHIV感染症患者にレナカパビルを経口及び皮下投与したときの母集団薬物動態パラメータの推定値は下表のとおりであった。</p> <p>多剤治療歴を有するHIV感染症患者にレナカパビルを経口及び皮下投与したときの母集団薬物動態パラメータの推定値（省略）</p> <p>母集団薬物動態解析に基づく、多剤治療歴のあるHIV-1感染症患者におけるレナカパビルの曝露量（AUC_{tau}、C_{max}及びC_{trough}）はHIV-1非感染者よりも29%～84%高かった。</p>	<p>NIAID HIV Language Guideを参考に、記載を整備した。</p>												

該当箇所	改訂後	改訂前	改訂理由
	16.3 分布 レナカパビルの血漿蛋白結合率は約 99.8%であった (ex vivo データ)。母集団薬物動態解析に基づくと、多剤治療歴のある HIV-1 感染者におけるレナカパビルの定常状態の分布容積は 976L であった。	16.3 分布 レナカパビルの血漿蛋白結合率は約 99.8%であった (ex vivo データ)。母集団薬物動態解析に基づくと、多剤治療歴のある HIV-1 感染症患者におけるレナカパビルの定常状態の分布容積は 976L であった。	NIAID HIV Language Guide を参考に、記載を整備した。
17. 臨床成績	17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1 国際共同第II/III相臨床試験 多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染者を対象とし、レナカパビルナトリウムの有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化部分盲検プラセボ対照並行群間比較試験 (GS-US-200-4625 試験) を実施した。	17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1 国際共同第II/III相臨床試験 多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者を対象とし、レナカパビルナトリウムの有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化部分盲検プラセボ対照並行群間比較試験 (GS-US-200-4625 試験) を実施した。	NIAID HIV Language Guide を参考に、記載を整備した。
18. 薬効薬理	18.3.2 臨床試験 GS-US-200-4625 試験では、 <u>31%</u> (22/72 例) の被験者が 52 週時の耐性解析の基準 (ウイルス学的失敗の確定時点で HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上 [4 週時点のウイルス学的効果不十分、最終来院時のウイルス学的リバウンド又はウイルス血症]) を満たしたことから、レナカパビル耐性に関連するカプシドタンパク変異が解析された。レナカパビル耐性に関連するカプシドタンパク変異は、 <u>13%</u> (9 例) に認められた。被験者の 8.3% (6 例) に M66I 変異が認められ、M66I 単一又は他の変異 (Q67H/K/N、K70N/R/S、N74D/H、A105T 及び/又は T107A/C) との組み合わせであった。M66I 変異が認められなかった 3 例で、Q67H/K、K70H/R、A105S/T 及び T107N が認められた。 表現型分析において、M66I 変異、 <u>K70H+A105A/S/T+T107T/N 変異、Q67K+K70H 変異、Q67H+K70R 変異、Q67Q/H 変異</u> を有する株におけるレナカパビルに対する感受性は、野生型ウイルスと比較してそれぞれ 234 倍 (中央値)、265 倍、 <u>342 倍</u> 、15 倍及び <u>5.9 倍</u> 低下した。 ^{9,16)}	18.3.2 臨床試験 GS-US-200-4625 試験では、 <u>29%</u> (21/72 例) の被験者が 52 週時の耐性解析の基準 (ウイルス学的失敗の確定時点で HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上 [4 週時点のウイルス学的効果不十分、最終来院時のウイルス学的リバウンド又はウイルス血症]) を満たしたことから、レナカパビル耐性に関連する変異が解析された。レナカパビル耐性に関連するカプシドタンパク変異は、 <u>11.1%</u> (8 例) に認められた。被験者の 8.3% (6 例) に M66I 変異が認められ、M66I 単一又は <u>N74D、Q67Q/H/K/N、K70K/N/R/S、T107T/C 及び T107A</u> との組み合わせであった。M66I 変異が認められなかった 2 例中 1 例では <u>K70H、A105A/S/T 及び T107T/N</u> 、1 例では <u>Q67H 及び K70R</u> が認められた。 表現型分析において、M66I 及びその他の変異、 <u>K70H+A105A/S/T+T107T/N 変異並びに Q67H+K70R 変異</u> を有する株におけるレナカパビルに対する感受性は、野生型ウイルスと比較してそれぞれ 234 倍 (中央値)、265 倍及び 15 倍低下を示した。 ⁹⁾	GS-US-200-4625 試験のすべての被験者が Week 52 来院を完了した最新の結果 (Cohorts 1 and 2 Week 52 Summary) に基づき更新した。また、記載整備を行った。
23. 主要文献	23. 主要文献 1) ~15) 省略 16) 社内資料: PC-200-2051 試験	23. 主要文献 1) ~15) 省略	18.3.2 臨床試験についての文献を追加した。

以上