

(新聞発表用)

1	販売名	インテレンス錠 100mg
2	一般名	エトラビリン
3	申請者名	ヤンセン ファーマ株式会社
4	成分・分量	1錠中にエトラビリン 100 mg を含有する。
5	用法・用量	通常、成人にはエトラビリンとして1回 200mg を1日2回食後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。
6	効能・効果	HIV-1 感染症
7	備考	本剤は、HIV ウイルスの非ヌクレオシド系逆転写酵素を阻害する抗ウイルス化学療法剤である。

貯 法: 室温保存

使用期限: 2年(包装に表示の使用期限内に使用すること)

日本標準商品分類番号
87625

抗ウイルス化学療法剤

創薬
指定医薬品
処方せん医薬品*

インテレンス[®]錠 100mg(素)

INTELENCE Tablets

エトラピリン錠




*注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	年 月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	インテレンス錠 100mg			
成分・含量 (1錠中)	エトラピリン 100mg			
添加物	ヒプロメロース、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸			
色・剤形	白色～微黄白色の錠剤			
外形	表面	裏面	側面	
				
大きさ	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)
	19	9.5	6.6	0.80
識別記号	TMC125			

【効能・効果】

HIV-1 感染症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤の効能・効果は、3クラスの抗 HIV 薬 [ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)、プロテアーゼ阻害剤 (PI)] の各々で1剤以上に耐性が証明されている治療経験患者を対象に実施された試験結果に基づいており、以下の点に注意すること。

1. 本剤は、NNRTI を含む他の抗 HIV 薬に耐性が認められる場合等に使用すること。
2. NNRTI 及び NRTI を含む併用療法によりウイルス学的効果不十分となった患者には、本剤と NRTI のみの併用はしないこと(臨床成績の項参照)。
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)を参考に行うこと。
4. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症及び小児 HIV 感染症に対しては、本剤投与による有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはエトラピリンとして1回200mgを1日2回食後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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。
2. ヒト免疫不全ウイルス (HIV) は、感染初期から多種多様な変異株を生じ、薬剤耐性を発現しやすことが知られているので、本剤は他の抗 HIV 薬と併用すること。
3. 本剤と他の抗 HIV 薬との併用療法において、因果関係が特定できない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、本剤若しくは併用している他の抗 HIV 薬の一部を減量又は休薬するのではなく、原則として本剤及び併用している他の抗 HIV 薬の投与をすべて一旦中止すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
2. 重要な基本的注意
 - 1) 本剤の使用に際しては、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。
 - (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。
 - (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。
 - (3) 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者への HIV 感染の危険を減少させることは明らかではないこと。
 - (4) 本剤を処方どおりに毎日服用すること。また、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
 - (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こと(「相互作用」の項参照)。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。
 - (6) 本剤の主な副作用は発疹であること。また、発疹の兆候がみられた場合には担当医に報告すること。
 - 2) 軽度及び中等度肝障害患者では本剤の用量を調節する必要はない。なお、重度肝障害患者を対象とした試験は実施されていない。[「薬物動態」の項参照]
 - 3) 本剤服用時に、軽度から中等度の発疹が高頻度に発現することが報告されている。また、本剤の服用により、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)を含む重度の発疹がまれに報告されている。重度の発疹があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。
 - 4) 抗 HIV 薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
 - 5) 本剤を含む抗 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ので、これらの炎症性の症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。
3. 相互作用
本剤は、主に肝代謝酵素チトクローム P450 (CYP3A4、CYP2C9 及び CYP2C19) によって代謝される。また本剤は、CYP3A4 に対して弱い誘導作用を示し、CYP2C9 及び CYP2C19 並びに P-糖蛋白質に対して弱い阻害作用を示す。

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
本剤と下記の薬剤の併用により、下記の薬剤の血中濃度を低下させることがある。		
アミオダロン ベプリジル ジソピラミド フレカイニド リドカイン(全身投与) メキシレチン プロパフェノン キニジン	これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性があるため、注意して投与すること。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シルデナフィル ¹⁾ バルデナフィル タダラフィル	シルデナフィル50mgを単回併用したとき、シルデナフィル及びN-脱メチルシルデナフィルのAUCがそれぞれ57及び41%減少した。	
本剤と下記の薬剤の併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがある。		
ジアゼパム	ジアゼパムの血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤のCYP2C9、CYP2C19阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
経口避妊剤 ²⁾ (エチニルエストラジオール、ノルエチステロン等)	エチニルエストラジオール/ノルエチステロン 35µg/1mg 1日1回を併用したとき、エチニルエストラジオールのAUCが22%増加した。これらの薬剤と併用するとき、用量を調節する必要はない。	
本剤と下記の薬剤の併用により、本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱することがある。		
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、 セント・ジョンズ・ワート) 含有食品 リファンピシン リファブチン ³⁾	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ため、併用はなるべく避けること。 リファブチン300mg 1日1回を併用したとき、本剤及びリファブチンのAUCがそれぞれ37及び17%減少した。リファブチンと併用するとき、用量を調節する必要はない。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
デキサメタゾン	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ため、併用するときには注意して投与すること。特に長期間使用するとき、他の薬剤を使用することを考慮すること。	
ラニチジン ⁴⁾	ラニチジン150mg 1日2回を併用したとき、本剤のAUCが14%減少した。ラニチジンと併用するとき、用量を調節する必要はない。	
本剤と下記の薬剤の併用により、本剤の血中濃度が上昇することがある。		
オメプラゾール ⁵⁾	オメプラゾール40mg 1日1回を併用したとき、本剤のAUCが41%増加した。オメプラゾールと併用するとき、用量を調節する必要はない。	オメプラゾールのCYP2C19阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
本剤と下記の薬剤の併用により、相互の血中濃度に影響を及ぼすことがあるので、併用する場合には必要に応じて本剤又は下記の薬剤の投与量を調節するなど注意すること。		
クラリスロマイシン ⁶⁾	クラリスロマイシン 500mg 1日2回を併用したとき、本剤のAUCが42%増加した。また、クラリスロマイシンのAUCが39%減少し、14-水酸化クラリスロマイシンのAUCが21%増加した。14-水酸化クラリスロマイシンの抗 <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) 活性が弱いため、MAC 感染症の治療にはクラリスロマイシンの代替としてアジスロマイシン等を考慮すること。	クラリスロマイシンのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤のCYP3A4誘導作用により、クラリスロマイシンの代謝が促進される。
イトラコナゾール ケトコナゾール ⁷⁾	本剤の血中濃度が上昇し、イトラコナゾール又はケトコナゾールの血中濃度が低下する可能性がある。	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される。
フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	フルコナゾールのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ポリコナゾール	本剤及びポリコナゾールの血中濃度が上昇する可能性がある。	ポリコナゾールのCYP3A4、CYP2C9及びCYP2C19阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤のCYP2C19阻害作用により、ポリコナゾールの代謝が阻害される。
アトルバスタチン ⁶⁾ シンバスタチン	アトルバスタチン40mg 1日1回を併用したとき、アトルバスタチンのAUCが37%減少し、2-水酸化アトルバスタチンのAUCが27%増加した。	本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される。
フルバスタチン	フルバスタチンの血中濃度が上昇する可能性がある。フルバスタチンの臨床効果を評価し投与量を調節するなど注意すること。	本剤のCYP2C9阻害作用により、フルバスタチンの代謝が阻害される。
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度に影響を与える可能性がある。併用する場合には、INRのモニタリングを行うことが望ましい。	本剤のCYP3A4誘導作用及びCYP2C9阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度に変化がある。
シクロスポリン タクロリムス	これらの薬剤の血中濃度に影響を与える可能性があるため、注意して投与すること。	

注) 国内では外用剤のみ発売

＜抗 HIV 薬との相互作用＞

①非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)

NNRTI を 2 剤併用したときの有用性が示されていない。他の NNRTI との併用は避けることが望ましい。

②ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI/NNRTI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジダノシン ¹⁾	本剤(食直後投与)とジダノシン400mg 1日1回(空腹時投与)を併用したとき、本剤及びジダノシンの薬物動態に影響はみられなかった。本剤とジダノシンを併用するときは用量を調節する必要はないが、ジダノシンは空腹時に服用することが望ましいため、本剤服用の1時間前又は2時間後にジダノシンを投与するなど本剤と同時に投与しないこと。	
テノホビル ²⁾	テノホビル(フマル酸テノホビルジソプロキシル 300mg 1日1回)を併用したとき、本剤のAUCが19%減少した。本剤とテノホビルを併用するとき、用量を調節する必要はない。	
アバカビル エムトリシタピン ラミブジン ザニルブジン ジドブジン	これらの薬剤と相互作用を示さないと推察される。	これらの薬剤は主に腎排泄型であり、本剤と排泄経路が異なる。

③プロテアーゼ阻害剤 (PI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル ³⁾	アタザナビル400mg 1日1回を併用したとき、本剤のAUCが50%増加し、アタザナビルのAUCが17%減少した。ブーストしないアタザナビルとの併用は推奨されない。	アタザナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤のCYP3A4誘導作用により、アタザナビルの代謝が促進される。
アタザナビル/リトナビル ⁴⁾	アタザナビル/リトナビル 300/100mg 1日1回を併用したとき、本剤のAUCが30%増加し、アタザナビルのAUCが14%減少した。アタザナビル/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	アタザナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤のCYP3A4誘導作用により、アタザナビルの代謝が促進される。

JEDI_DEV0010900fae9602b23c\271_2008-12-04_12:10

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスアンブレナビル	活性代謝物であるアンブレナビルの血中濃度が上昇する可能性がある。	機序不明
ホスアンブレナビル/リトナビル ⁽¹⁰⁾	ホスアンブレナビル/リトナビル 700/100mg 1日2回を併用したとき、活性代謝物であるアンブレナビルの AUC が 69%増加した。投与量を調節するなど注意すること。	機序不明
ロピナビル/リトナビル ⁽¹¹⁾	ロピナビル/リトナビル 400/100mg 1日2回を併用したとき、ロピナビルの AUC が 20%減少し、本剤の AUC が 17%増加した。ロピナビル/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	ロピナビル/リトナビルの CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤の CYP3A4 誘導作用により、ロピナビルの代謝が促進される。
ダルナビル/リトナビル ⁽¹²⁾	ダルナビル/リトナビル 600/100mg 1日2回を併用したとき、本剤の AUC が 37%減少した。併用する場合には、用量を調節する必要はない。	
サキナビル/リトナビル ⁽¹³⁾	サキナビル/リトナビル 1000/100mg 1日2回を併用したとき、本剤の AUC が 33%減少した。併用する場合には、用量を調節する必要はない。	
インジナビル ⁽¹⁴⁾	インジナビル 800mg 1日3回を併用したとき、本剤の AUC が 51%増加し、インジナビルの AUC が 46%減少した。ブーストしないインジナビルとの併用は推奨されない。	インジナビルの CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤の CYP3A4 誘導作用により、インジナビルの代謝が促進される。
ネルフィナビル	ネルフィナビルの血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤の CYP2C19 阻害作用により、ネルフィナビルの代謝が阻害される。
リトナビル ⁽¹⁵⁾	リトナビル 600mg 1日2回を併用したとき、本剤の AUC が 46%減少したことから、本剤の効果が減弱するおそれがある。臨床推奨用量のリトナビルとの併用は推奨されない。	リトナビルの肝代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
ロピナビル/サキナビル/リトナビル ⁽¹⁶⁾	ロピナビル/サキナビル/リトナビル 400/800-1000/100mg 1日2回を併用したとき、ロピナビルの AUC が 18%減少し、サキナビルの AUC が 13%減少した。これらを併用する場合には、用量を調節する必要はない。	
Tipranavir ⁽¹⁷⁾ /リトナビル ⁽¹⁷⁾	Tipranavir/リトナビル 500/200mg 1日2回を併用したとき、本剤の AUC が 76%減少したことから、本剤の効果が減弱するおそれがある。また、tipranavir の AUC が 18%増加した。Tipranavir/リトナビルとの併用は推奨されない。	Tipranavir/リトナビルの CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
他の PI	ブーストしない PI との併用は推奨されない。	本剤及び併用薬の肝代謝酵素誘導作用又は阻害作用により、本剤及び併用薬の血中濃度に変化が起こることがある。

注) 国内未発売

④その他の抗 HIV 薬

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ラルテグラビル ⁽¹⁸⁾	ラルテグラビル 400mg 1日2回を併用したとき、ラルテグラビルの AUC が 10%減少した。併用する場合には、用量を調節する必要はない。	
Enfuvirtide ⁽¹⁹⁾	Enfuvirtide 90mg 1日2回を併用したとき、本剤の AUC に影響を及ぼさなかった。本剤と enfuvirtide を併用しても相互作用を示さないと推察される。	

注) 国内未発売

4. 副作用

前治療歴がある HIV 感染症患者を対象とした外国臨床第 III 相試験の併合中間解析において、本剤の推奨用法用量が投与された 599 例の安全性評価を行った。本剤の副作用は 71.0% (425/599 例) に認められた。

主な副作用は、発疹 16.9% (101/599 例)、下痢 15.0% (90/599 例) 及び悪心 13.9% (83/599 例) であった。

1) 重大な副作用

皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.1%未満) : 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) を含む重度の発疹があらわれたとの報告がある。重度の発疹があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類・頻度	1%以上 ^(注)	1%未満
血液およびリンパ系障害	貧血、血小板減少症	
免疫系障害		過敏症、薬物過敏症、免疫再構築症候群
代謝および栄養障害	高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、食欲不振、高脂血症、糖尿病、異脂肪血症、食欲亢進	食欲減退、高血糖、コントロール不良の糖尿病、高クレアチニン血症
精神障害	不眠症 (5.5%)、不安、睡眠障害	異常な夢、悪夢、錯乱状態、失見当識、神経過敏
神経系障害	頭痛、末梢性ニューロパシー、錯覚、ニューロパシー、傾眠	感覚鈍麻、振戦、健忘、記憶障害、味覚異常、失神、痙攣、灼熱感、注意力障害、過眠症
眼障害		霧視、視力低下、視覚障害、複視
耳および迷路障害		回転性めまい
心臓障害		急性心筋梗塞、心筋梗塞、狭心症、頻脈、心房細動
血管障害	高血圧	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		労作性呼吸困難、気管支痙攣
胃腸障害	下痢 (15.0%)、悪心 (13.9%)、嘔吐 (6.8%)、腹痛、鼓腸、上腹部痛、腹部膨満、胃炎、胃食道逆流性疾患、便秘、口内乾燥、口内炎	下腹部痛、肺炎、吐しゃ、レッチング
肝胆道系障害		肝腫大、肝細胞融解性肝炎、脂肪肝、肝炎
皮膚および皮下組織障害	発疹 (16.9%)、寝汗、脂肪肥大症、皮膚乾燥、痒疹	多汗症、顔面腫脹、皮膚灼熱感
腎および尿路障害	腎不全	急性腎不全
生殖系および乳房障害		女性化乳房
全身障害および投与局所障害	疲労 (7.0%)	熱感、易刺激性、倦怠感、不活発
臨床検査	血中アミラーゼ増加、血中トリグリセリド増加、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、血中クレアチニン増加、リパーゼ増加、LDL 増加、血中コレステロール増加	血中ブドウ糖増加、血中尿酸増加、ヘモグロビン減少、LDH 増加、CK(CPK)増加、血圧上昇、振動検査異常、Al-P 増加、脂質増加、トランスアミナーゼ上昇、肝酵素上昇

注) 5%以上発現した副作用について頻度を記載した。

3) 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

DUET-1 (TMC125-C206) /DUET-2 (TMC125-C216) 試験の併合解析での 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 140 例における安全性プロファイルは、本剤群 (n=72) とプラセボ群 (n=68) で同様であった。グレード 3~4 の AST(GOT)上昇が本剤群 5.7%、プラセボ群 4.4%に認められ、グレード 3~4 の ALT(GPT)上昇が本剤群 7.1%、プラセボ群 5.9%に認められた。また、肝胆道系障害による本剤の投与中止例は、本剤群 1.4%、プラセボ群 2.9%であった。

5. 高齢者への投与

高齢者における本剤の有効性及び安全性は十分評価されていない。一般的に、高齢者では肝臓、腎臓及び心臓の機能が低下し

ていること、また、合併症及び併用薬の頻度が増えることから、副作用の発現等に注意して慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[エトラビリンの動物試験(ラット、ウサギ)では催奇形性は認められていないが、類薬(エファビレンツ)の動物試験(サル)で催奇形性が報告されている。]
- 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット、ウサギ)^{19), 20)}で、エトラビリンは胎児及び乳汁中に移行する可能性が報告されているが、ヒトにおける乳汁移行は不明である。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候、症状：

過量投与に関するデータは限られている。健康成人に本剤400mgを単回投与したとき、特異的な有害事象は認められなかった。

処置：

本剤に対する特別な解毒剤はない。過量投与した場合には、バイタルサイン及び臨床症状の観察など一般的な支持療法を行う。必要に応じて胃洗浄、活性炭の投与を行う。なお、本剤は透析により除去されない。

9. その他の注意

- ラットにおいて、種特異的な甲状腺ホルモン低下が認められた²¹⁾。
- マウス及びラットを用いたがん原性試験において、雌マウスで肝酵素誘導に関連した肝腫瘍の発現率増加が認められたが、雄マウス及びラットでは認められなかった^{22), 23)}。本所見は、げっ歯類特異的な変化であると考えられる。
- 遺伝毒性試験 (*in vitro* 及び *in vivo*)^{24) ~ 28)}においてエトラビリンは陰性であった。

【薬物動態】

1. 吸収・血漿中濃度

本剤を経口投与したとき、血漿中エトラビリン濃度は投与後 2.5~4.0 時間に最高濃度を示した後^{29), 30)}、約 41±20 時間の消失半減期 ($t_{1/2}$) で消失した³¹⁾。

健康成人に本剤 200mg を 1 日 2 回反復経口投与した 4 つの試験の平均 C_{max} 及び AUC(0→12) はそれぞれ 875.7~1339ng/mL 及び 7638~10650ng·hr/mL であった^{5), 8), 32), 33)}。

HIV-1 感染患者に本剤 200mg を 1 日 2 回反復経口投与した第 III 相臨床試験の併合中間解析 (24 週)³⁴⁾ から得たエトラビリンの母集団薬物動態推定値を表 1 に示す。HIV-1 感染患者におけるエトラビリンの曝露量は健康成人より低値であった。

表 1 エトラビリンの母集団薬物動態推定値 (第 III 相臨床試験の併合中間解析：投与 24 週)

薬物動態パラメータ		本剤 200mg 1 日 2 回投与 n=574
AUC(0→12) (ng·h/mL)	幾何平均	4531.53
	中央値 (範囲)	4450.7 (458~56279)
C(0) (ng/mL)	幾何平均	296.74
	中央値 (範囲)	298.8 (2~4619)

C(0)：投与直前濃度

食事の影響：本剤を空腹時に経口投与したときのエトラビリンの曝露量 (AUC) は、食後投与に比較して 51%減少した。異なる内容の食事 (345Kcal、脂質 17g~1160Kcal、脂質 70g) を摂取したときエトラビリンの曝露量に対する食事の影響は同程度であった³⁵⁾。

制酸剤の影響：健康成人にラニチジン又はオメプラゾールを本剤と併用投与したとき、本剤の投与量の調節が必要な影響は認められなかった⁴⁾。

2. 血漿蛋白結合率

In vitro 試験におけるエトラビリンの血漿蛋白結合率は約 99.9% であり、主にアルブミン (99.6%) 及び血漿 α_1 酸性糖蛋白質 (97.66~99.02%) に結合した³⁶⁾。

3. 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験により、エトラビリンは主に CYP3A4、CYP2C9 及び CYP2C19 により代謝されることが示された³⁷⁾。主な代謝物 (dimethylbenzoyl 基の水酸化体) の野生型 HIV 株に対する作用は、エトラビリンに比較して少なくとも 90%弱かった³⁸⁾。本剤は CYP3A4 を誘導し、CYP2C9 及び CYP2C19 を阻害する。

4. 排泄

健康成人に放射能標識したエトラビリン (¹⁴C-Etravirine) 800mg を経口投与したとき、投与放射能の 93.7%が糞中に、1.2%が尿中に回収された。また、未変化体が糞中に 81.2%~86.4%回収され、尿中には検出されなかった³¹⁾。

5. 肝障害患者

軽度肝障害 (Child-Pugh スコア A、8 例) 及び中等度肝障害 (Child-Pugh スコア B、8 例) 患者に本剤 200mg を 1 日 2 回反復経口投与したときのエトラビリンの薬物動態を健康被験者と比較したとき、顕著な差は認められなかった³²⁾。なお、重度肝障害患者 (Child-Pugh スコア C) を対象とした試験は実施していない。

6. 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

DUET-1 (TMC125-C206) /DUET-2 (TMC125-C216) 試験の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 の重複感染患者ではエトラビリンのクリアランスが低下する傾向が示された³⁴⁾。安全性プロファイルから、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に本剤を投与するとき、用量を調節する必要はない。[「副作用」の項参照]

7. 腎障害患者

腎障害患者を対象とした試験は実施していないが、¹⁴C-Etravirine を経口投与したときの投与放射能の尿中排泄率は 1.2%未満であり、また尿中に未変化体が検出されなかったことから、腎障害患者でエトラビリンのクリアランスが低下しないと推察される。腎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。エトラビリンは血漿蛋白結合率が高いことから、血液透析や腹膜透析によって除去される可能性は低い。

8. 高齢患者

HIV-1 感染患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、検討した年齢範囲 (18~77 歳) でエトラビリンの薬物動態に顕著な差は認められなかった³⁴⁾。

【臨床成績】

<外国臨床成績>

DUET-1 (TMC125-C206) /DUET-2 (TMC125-C216) 試験：抗 HIV 薬の治療歴がある治療抵抗性の患者を対象として、プラセボを対照とした臨床第 III 相二重盲検比較試験を 2 試験実施した。投与 24 週時点の併合中間解析において、本剤群 599 例及びプラセボ群 604 例を比較した。両群ともベースライン時の HIV RNA 量の中央値は 4.8 log₁₀ コピー/mL、本剤群とプラセボ群の CD4 陽性細胞数の中央値はそれぞれ 99 及び 109 × 10⁶/L であった。また両群とも NNRTI 耐性関連変異 (RAM) 数の中央値は 2、PI 一次変異数の中央値は 4 であった。投与 24 週時における中間成績を表 2 に示す。

表 2 臨床成績の概要 (DUET-1/DUET-2 試験)

	本剤群 ^{注1)} (n=599)	プラセボ群 ^{注1)} (n=604)
ウイルス学的効果		
HIV RNA 量が < 50 コピー/mL	58.9%	41.1%
HIV RNA 量が < 400 コピー/mL	74.3%	52.5%
HIV RNA の log ₁₀ 平均減少量 ^{注2), 注3)}	- 2.37	- 1.69
CD4+細胞数の平均増加量 (× 10 ⁶ /L)	85.6	66.8
エイズ関連疾患の発症及び死亡	3.7%	6.8%
投与 24 週までの投与中止		
ウイルス学的治療失敗	32.7%	53.1%
有害事象	5.0%	1.8%
その他の理由	2.0%	2.2%

注 1) 背景治療にはダルナビル/リトナビル+NRTIs±ENF を用いた

注 2) 早期中止例は log₁₀ 減少量を 0 として集計した

注 3) 単位：log₁₀ コピー/mL

DUET-1/DUET-2 試験でウイルス学的効果が不十分 (治療失敗) である患者の本剤投与前後の RAM として、V179D/F/T、Y181V 又は G190S が確認された。ベースライン時に最も多くみられた K103N は本剤の効果に影響はなく、IAS-USA (2007) の NNRTI RAM を 3 つ以上有する場合に本剤のウイルス学的効果に減弱がみられた。NNRTI RAM 数別のウイルス学的効果を表 3 に、また薬剤耐性検査 (表現型解析) 別のウイルス学的効果を表 4 に示す。

表3 IAS-USA (2007) NNRTI RAM 数別のウイルス学的効果

	本剤群 (n=565)	
	ENF 未投与/再投与群	ENF 初回投与群
全体	60% (251/420 例)	70% (102/145 例)
NNRTI RAM 0-2	66% (213/322 例)	76% (80/105 例)
NNRTI RAM ≥3	39% (38/ 98 例)	55% (22/ 40 例)
	プラセボ群 (n=593)	
	ENF 未投与/再投与群	ENF 初回投与群
全体	34% (149/434 例)	62% (99/159 例)

注) 2007 IAS-USA NNRTI RAM : V90I, A98G, L100I, K101E/P, K103N, V106A/M, V108I, V179D/F, Y181C/L/V, Y188C/H/L, G190A/S, P225H

表4 薬剤耐性検査(表現型解析)別のウイルス学的効果

Fold Change	本剤群 (n=561)	
	ENF 未投与/再投与群	ENF 初回投与群
全体	60% (249/416 例)	70% (102/145 例)
0-3	70% (190/273 例)	82% (75/ 92 例)
>3-13	47% (37/ 78 例)	50% (19/ 38 例)
>13	34% (22/ 65 例)	53% (8/ 15 例)
	プラセボ群 (n=593)	
	ENF 未投与/再投与群	ENF 初回投与群
全体	34% (149/434 例)	62% (99/159 例)

C227 試験: NNRTI 耐性を有する PI 未治療患者に対しては、本剤+2NRTI 投与群よりも PI+2NRTI 投与群のウイルス学的効果が高いことが報告されている。臨床第 IIb 相非盲検群間比較試験の結果、116 例のうち本剤群には 59 例、対照 PI 群には 57 例が登録されたが、本剤群のウイルス学的効果は対照 PI 群に比し低かった。これは、本剤+2NRTI 投与群では、PI+2NRTI 投与群に比し本剤及び NRTI に対する感受性が低かったことによると考えられた。

【薬効薬理】

1. 作用機序^{39)~41)}

エトラビリンはヒト免疫不全ウイルス・タイプ1 (HIV-1) に対する NNRTI である。エトラビリンは逆転写酵素 (RT) と直接結合し、DNA ポリメラーゼの触媒部位を失活させることで RNA 依存性及び DNA 依存性の DNA ポリメラーゼ作用を阻害する。エトラビリンは少なくとも 2 つの異なる立体配座で RT と結合する。エトラビリンはねじれやすく、複数の立体配座をとることが可能であり、また、構造がコンパクトであることから結合ポケット内での大幅な再配置及び再配向が可能である。エトラビリンはヒト DNA ポリメラーゼ α 、 β 及び γ を阻害しない。

2. 抗ウイルス作用^{42)~46)}

エトラビリンは、T 細胞株、ヒト末梢血単核球細胞、ヒト単球/マクロファージに急性感染させた野生型 HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対して活性を示し、その EC₅₀ 値は 0.9~5.5nM (0.4~2.4ng/mL) である。エトラビリンは、HIV-1 の広範なグループ M 分離株 (サブタイプ A、B、C、D、E、F、G) 及びグループ O 初代分離株に対して *in vitro* で抗ウイルス活性を示し、EC₅₀ 値は 0.7~21.7nM である。これら EC₅₀ 値は、細胞毒性濃度である 15~>100 μ M より十分に低かった。HIV-1 に対するエトラビリンの EC₅₀ 値は、ヒト血清存在下で 5.8 倍上昇した。エトラビリンは PI (アンブレナビル、アタザナビル、ダルナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、tipranavir 及びサキナビル)、N(t)RTI (ザルシタピン、ジダノシン、サニルブジン、アパカビル及びテノホビル)、NNRTI (エファビレンツ、デラビルジン及びネビラピン) 及び融合阻害剤 (enfuvirtide) と相加作用を、NRTI (ジドブジン、ラミブジン及びエムトリシタピン) と相乗作用を示した。エトラビリンは検討した抗レトロウイルス剤との間に拮抗作用を示さなかった。

3. 薬剤耐性^{47)~49)}

エトラビリンは、逆転写酵素に単一の NNRTI 耐性関連アミノ酸変異 (出現頻度の最も高い K103N 及び Y181C 変異を含む) を導入した 65 種類の HIV-1 株のうち、56 株に対して抗ウイルス活性を示した。最も顕著な低下を認められた変異は Y181I [表現型耐性の指標である EC₅₀ 値の比 fold change (FC) =13] 及び Y181V (FC=17) であった。複数の N(t)RTI 及び/又は PI 耐性関連変異を有する 24 種類の HIV-1 株に対するエトラビリンの抗ウイルス作用は、野生型 HIV-1 株に対する活性と同程度であった。エトラビリン耐性株は、異なる起源及びサブタイプの野生型 HIV-1 に加え、NNRTI 耐性 HIV-1 株より分離した。エトラビリンに対する感受性の低下には、通常、逆転写酵素内に複数の変異の出現を要し、そのうち L100I、E138K、E138G、V179I、Y181C 及び M230I が高頻度で認められた。DUET-1/DUET-2 試験において、本剤を含む併用療法でウイルス

学的に治療効果不十分となった患者によくみられた変異は V179F、V179I、Y181C、Y181I であるが、これらは他の複数の NNRTI 耐性関連変異と共に出現することが多かった。HIV-1 感染患者を対象として実施した試験で本剤を服用した患者に最もよく出現した変異は、L100I、E138G、V179F、V179I、Y181C、H221Y であった。ウイルス学的効果不十分であった患者由来の NNRTI 耐性関連変異は、K101E、K103N、V106I/M、V108I、Y188L、V189I、G190S/C 及び R356K であった。エトラビリン投与により発現した NNRTI 変異はエトラビリン感受性の低下に関与し、エトラビリン FC 値は参考値から 40 倍、ベースライン時から 6 倍に上昇した。

4. 交叉耐性^{47)、50)}

NNRTI 耐性関連アミノ酸変異を導入した 65 種類の HIV-1 株のうち、3 株でエトラビリンとエファビレンツの間に交叉耐性を示したが、残りの株においてエトラビリン及びエファビレンツへの感受性がそれぞれ低下する変異は異なっていた。デラビルジン、エファビレンツ及びネビラピンに耐性を有する 6171 株の臨床分離株の 83% に対し、エトラビリンの EC₅₀ 値は 10 nM より低かった。DUET-1/DUET-2 試験ではベースライン時に分離された細胞株の 35% にエトラビリンに対する感受性低下 (FC >3) がみられ、同様に分離株の 61%、71% 及び 79% にデラビルジン、エファビレンツ、ネビラピンに対する感受性低下がみられた。エトラビリンを含む併用療法にて治療効果不十分となった患者から分離された細胞株に対し、デラビルジン、エファビレンツ若しくはネビラピンとの交叉耐性が生じることが予想された。

【有効成分に関する理化学的知見】

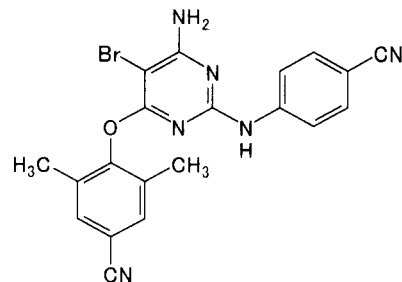
一般名: エトラビリン (Etravirine)

化学名: 4-[6-amino-5-bromo-2-(4-cyanoanilino)pyrimidin-4-yloxy]-3,5-dimethylbenzonitrile

分子式: C₂₀H₁₅BrN₆O

分子量: 435.28

化学構造式:



性状: 白色~微黄褐色の粉末

溶解性: *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトンにやや溶けにくく、メタノール、エタノール (99.5) 及びジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点: 約 259°C (分解)

分配係数: Log P > 5 (1-オクタノール/pH7 緩衝液)

【包装】

インテレンス錠 100mg : 120 錠 (バラ、乾燥剤入り)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) エトラビリンとシルデナフィルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C159)
- 2) エトラビリンとエチニルエストラジオール/ノルエチステロンの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C166)
- 3) エトラビリンとリファブチンの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C156)
- 4) エトラビリンとラニチジン及びオメプラゾールの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C120)
- 5) エトラビリンとクラリスロマイシンの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C171)
- 6) エトラビリンとアトルバスタチンの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C164)
- 7) エトラビリンとジダノシンの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C157)
- 8) エトラビリンとテノホビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C177)
- 9) エトラビリンとアタザナビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C151)
- 10) エトラビリンとホスアンブレナビル/リトナビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C117)
- 11) エトラビリンとロピナビル/リトナビルの相互作用の検討 (社内資料

- TMC125-C122)
- 12) エトラピリンとダルナビル/リトナビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C176)
- 13) エトラピリンとサキナビル/リトナビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C123)
- 14) エトラピリンとインジナビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C111)
- 15) エトラピリンとリトナビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C105)
- 16) エトラピリンとロピナビル/サキナビル/リトナビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C145)
- 17) エトラピリンと tipranavir/リトナビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C161)
- 18) エトラピリンとラルテグラビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C179)
- 19) エトラピリンの組織内分布試験 (社内資料 TMC125-NC194)
- 20) エトラピリンの生殖発生毒性試験 (社内資料 TMC125-NC124)
- 21) エトラピリンの反復投与毒性試験 (社内資料 TMC125-NC140)
- 22) エトラピリンのがん原性試験 (社内資料 TMC125-NC148)
- 23) エトラピリンのがん原性試験 (社内資料 TMC125-NC147)
- 24) エトラピリンの遺伝毒性試験 (社内資料 TMC125-Exp5081)
- 25) エトラピリンの遺伝毒性試験 (社内資料 TMC125-NC130)
- 26) エトラピリンの遺伝毒性試験 (社内資料 TMC125-Exp5091)
- 27) エトラピリンの遺伝毒性試験 (社内資料 TMC125-NC122)
- 28) エトラピリンの遺伝毒性試験 (社内資料 TMC125-NC120)
- 29) エトラピリンの薬物動態の検討 (社内資料 TMC125-C206)
- 30) エトラピリンの薬物動態の検討 (社内資料 TMC125-C216)
- 31) エトラピリンの薬物動態の検討 (社内資料 TMC125-C130)
- 32) エトラピリンの薬物動態の検討 (社内資料 TMC125-C125)
- 33) エトラピリンの薬物動態の検討 (社内資料 TMC125-C178)
- 34) エトラピリンの薬物動態の検討 (社内資料 TMC125-C929)
- 35) エトラピリンの薬物動態に及ぼす食事の影響 (社内資料 TMC125-C147)
- 36) エトラピリンの蛋白結合率の検討 (社内資料 TMC125-NC143)
- 37) エトラピリンの代謝の検討 (社内資料 TMC125-NC210)
- 38) エトラピリンの代謝物の活性の検討 (社内資料 CB-SR-00052-AVE-NNRTI)
- 39) エトラピリンの作用機序 (社内資料 TMC125-0006-VRR)
- 40) Das, K., et al.: J. Med. Chem., 47, 2550, 2004
- 41) エトラピリンの作用機序 (社内資料 TMC125-0020-VRR)
- 42) エトラピリンの抗ウイルス作用 (社内資料 TMC125-0001-VRR)
- 43) エトラピリンの抗ウイルス作用 (社内資料 TMC125-0008-VRR)
- 44) エトラピリンの抗ウイルス作用 (社内資料 TMC125-0002-VRR)
- 45) エトラピリンの抗ウイルス作用 (社内資料 TMC125-0003-VRR)
- 46) エトラピリンの抗ウイルス作用 (社内資料 TMC125-0004-VRR)
- 47) エトラピリンの交叉耐性 (社内資料 TMC125-0011-VRR)
- 48) エトラピリンの薬剤耐性 (社内資料 TMC125-0009-VRR)
- 49) エトラピリンの薬剤耐性 (社内資料 TMC125-0010-VRR)
- 50) エトラピリンの交叉耐性 (社内資料 TMC125-0012-VRR)

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセン ファーマ株式会社 コールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2
 フリーダイヤル 0120-23-6299
 FAX 03-4411-5031
 受付時間 9:00~18:00 (土・日・祝日を除く)

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

提携 Tibotec Pharmaceuticals Ltd.

