

オデフシィ配合錠に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ヤンセンファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

ヤンセンファーマ株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
----------------------------	---

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
AIDS	後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome)
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積 (area under the plasma concentration versus time curve)
AUC _{inf}	0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-last} + (C_{last}/\lambda_z)$ で算出) [area under the plasma concentration versus time curve extrapolated to infinite time, calculated as $AUC_{0-last} + (C_{last}/\lambda_z)$]
AUC _{last}	0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the last quantifiable concentration)
C _{max}	最高血漿中薬物濃度 (maximum observed plasma concentration of drug)
COBI (C)	コビシスタット (cobicistat)
CTD	コモン・テクニカルドキュメント (common technical document)
EFV	エファビレンツ (efavirenz)
EVG (E)	エルビテグラビル (elvitegravir)
FTC (F)	エムトリシタビン (emtricitabine)
HIV	ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus)
HIV-1	ヒト免疫不全ウイルス タイプ 1 (human immunodeficiency virus type 1)
M	モジュール (module)
NNRTI	非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (non- nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
N(t)RTI	ヌクレオシド系・ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤 (nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor)
RPV	リルピビリン (rilpivirine)
TAF	テノホビル アラフェナミド (tenofovir alafenamide)
TDF	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (tenofovir disoproxil fumarate)
TFV	テノホビル (tenofovir)

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症は、公衆衛生上極めて重要な、生命を脅かす重篤疾患であり、2016年に全世界で約3670万人が罹患していると報告されている¹⁾。一方、日本では、新規のHIV感染及び後天性免疫不全症候群（AIDS）患者として年間約1500人が報告されており、2015年には累計数が約2万6000人と報告されている²⁾。

HIV感染症の標準治療は、複数の抗HIV治療薬を併用することで、ウイルスの複製抑制、CD4陽性リンパ球数の増加及び疾患進行の抑制を目指す抗レトロウイルス療法である。日本、米国及び欧州の抗HIV治療のガイドライン^{3), 4), 5)}では、抗HIV治療が未経験の患者に対する初回治療は、ヌクレオシド系・ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤〔N(t)RTI〕2剤に加えて、3つの薬剤クラス〔インテグラーゼ阻害剤、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）又はプロテアーゼ阻害剤〕から1つの抗HIV治療薬を選択して併用する抗レトロウイルス療法が推奨されている。新規の薬剤の登場とそれらの併用治療により、ウイルスの複製を抑制することが可能となり、HIV感染患者の生命予後は著しく改善された。しかしながら、現在でも薬物治療のみではHIV感染患者からウイルスを完全に排除することはできず、生涯治療を継続する必要がある。

リルピビルン塩酸塩/エムトリシタビン/テノホビルアラフェナミドフマル酸塩配合錠（以下、本剤）は、リルピビルン（RPV）25 mg、エムトリシタビン〔FTC（F）〕200 mg及びテノホビルアラフェナミド（TAF）25 mgの3成分を固定用量で配合したフィルムコーティング錠であり、Gilead Sciences Inc.により開発された。本剤は、成人及び小児（12歳以上）のHIV-1感染症に対する治療薬として、米国では2016年3月、欧州では同年6月にOdefseyの販売名で製造販売承認を取得している。RPVはNNRTIであり、HIV-1感染症の治療薬として広く使用されており、日本ではエジュラント錠25 mgとして販売されている。また、FTC、TAFはともにN(t)RTIであり、2成分の併用はHIV-1感染症の治療薬として広く使用されており、日本ではデシコビ配合錠として販売されている。このように、本剤は既承認の有効成分を含有し、1日1回1錠でこれらの有効成分を内服できるよう設計された配合錠である。

抗HIV治療薬の治療は長期間にわたるため、服薬アドヒアランスの向上が重要であり、薬剤の飲みやすさは、薬剤の選択の際に重要となる。日本の抗HIV治療のガイドライン³⁾では「服薬率を維持するためには、1日1回投与の処方有利であり、今後新規に治療を開始する症例には積極的に選択すべきである。」としている。また、抗HIV治療のメタアナリシスにおいて、1日に内服する錠数が少ないほど服薬アドヒアランスとウイルス抑制率が高いことが示されている⁶⁾。よって、NNRTI 1成分とN(t)RTI 2成分の配合錠で、かつ1日1回1錠投与である本剤は、患者の服薬率を向上させて、耐性ウイルス発現のリスクを減少させるとともに、患者の服薬時の負担を軽減するというベネフィットをもたらすと期待される。また、抗HIV治療薬で長期間治療している患者で、ウイルスの複製を抑制できているにもかかわらず、心血管疾患、肝疾患、腎疾患、骨粗鬆症などを併発する患者が増加しており、抗HIV治療薬の副作用や長期予後を視野に入れた薬剤の選択が非常に重要となってきた。本剤は、HIV-1感染症の効能・効果で承認されているコンプレラ配合錠〔RPV/テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩（TDF）/FTC〕のTDFをTAFフマル酸塩に置換した配合錠である。TAFはテノホビル（TFV）のプロドラッグであり、TDFと比べて、血漿中での安定性が高く細胞内へ移行後にTFVへ加水分解されるため、活性代謝物であるTFV二リン酸の細胞内濃度を高くできる一方で、TFVの全身曝露量を約10分

の1に抑えることが可能となる。そのため、本剤は、TDFで懸念される副作用の腎障害や骨粗鬆症を軽減でき、さらなる長期間の内服を可能とすることが期待される。

本剤は、薬物動態学的ブリッジング戦略に基づいて開発された。健康成人を対象とした生物学的同等性試験（GS-US-366-1159試験）により、本剤とRPV 25mg錠（エジュラント錠 25 mg）において、RPVの曝露量（ C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} ）の生物学的同等性が、本剤とエルビテグラビル [EVG (E)] 150 mg/コビススタット [COBI (C)] 150 mg/FTC 200 mg/TAF 10 mg 配合錠 [E/C/F/TAF（ゲンボイヤ配合錠）] において、FTC及びTAFの曝露量（ C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} ）の生物学的同等性が示された。これらの結果に基づき、本剤は、既承認のRPV 25 mg錠におけるRPVとE/C/F/TAF配合錠におけるFTC及びTAFとの有効性及び安全性データが利用可能と判断した。さらに、本剤で、ウイルス学的に抑制されている成人HIV-1感染患者を対象とした第3相試験を2試験（GS-US-366-1216試験及びGS-US-366-1160試験）実施した。主要評価項目は、両試験とも投与開始48週目のHIV-RNA量50 copies/mL未満の被験者の割合とした。主要評価項目において、GS-US-366-1216試験では、RPV/TDF/FTC配合錠（コムプレラ配合錠）に対する本剤の非劣性が検証され、GS-US-366-1160試験では、エファビレンツ（EFV）/FTC/TDF配合錠（国内未承認）に対する本剤の非劣性が検証された。また、両試験で本剤の安全性及び忍容性は良好であった。以上の試験結果から「HIV-1感染症」を効能・効果として本剤を承認申請する。

本申請資料は、平成10年11月12日付医薬審第1015号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「HIV感染症治療薬の製造又は輸入承認申請の取扱いについて」に基づき、モジュール（以下、M）2.3及びM3については米国のコモン・テクニカルドキュメント（CTD）を、M2.3を除くM2、M4及びM5については欧州CTDを利用した。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、平成13年6月21日付医薬審第899号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙2の5（1）項の記述をもとに、当該内容を主に第2部（5）に記載した（表1.5-1）。本申請の開発経緯について、品質に関する試験を表1.5-2、非臨床試験を表1.5-3、臨床試験を表1.5-4、表1.5-5及び表1.5-6に示す。

表 1.5-1 CTD 1.5 項の内容の記載場所

CTD 1.5 項の内容	CTD 第2部の記載場所
起原又は発見の経緯	2.5.1.1.2 FTC/RPV/TAF 開発の根拠
HIV-1 感染症の病態、疫学及び治療	2.5.1.1.1 HIV-1 感染症及び現行の治療選択肢
開発の経緯	2.5.1.2 臨床開発プログラムの概要
非臨床試験の概括評価	2.4 非臨床試験の概括評価
申請効能・効果に対する本剤の有用性	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

表 1.5-2 品質に関する試験の一覧

試験項目	試験対象	実施時期
製剤開発	製剤	年 月～年 月
規格及び試験方法	製剤	年 月～年 月
安定性	製剤	年 月～継続中

表 1.5-3 非臨床試験の一覧

試験項目		対象製剤	試験終了時期
薬理試験	効力を裏付ける試験	TAF	年 月
		E/C/F/TAF 配合錠	年 月
	副次的薬理試験	TAF	年 月
	安全性薬理試験	TAF	年 月
薬物動態試験	吸収試験	TAF	年 月
	分布試験	TAF	年 月
	代謝試験	RPV, TAF	年 月
	排泄試験	TAF	年 月
	薬物動態学的薬物相互作用試験	FTC, RPV, TAF, TDF, E/C/F/TDF 配合錠	年 月
毒性試験	単回投与毒性試験	TAF	年 月
	反復投与毒性試験	TAF	年 月
	遺伝毒性試験	TAF	年 月
	生殖発生毒性試験	TAF	年 月
	その他の毒性試験	TAF, F/TDF	年 月

表 1.5-4 バイオアベイラビリティに関する臨床試験の一覧

試験番号	対象製剤	試験内容	実施時期
GS-US-366-1159 (評価資料)	RPV/FTC/TAF 配合錠 E/C/F/TAF 配合錠 RPV	生物学的同等性試験（中脂肪食条件下）	2014 年 10 月～2014 年 12 月
GS-US-366-1651 (参考資料)	RPV/FTC/TAF 配合錠	食事の影響試験（絶食、中脂肪食又は高脂肪食条件下）	2014 年 11 月～2015 年 1 月

表 1.5-5 日本人健康成人を対象とした薬物動態試験の一覧

試験番号	対象製剤	試験内容	実施時期
GS-US-292-0108 (評価資料)	E/C/F/TAF 配合錠	薬物動態試験（標準食条件下）	2012 年 10 月～2012 年 12 月
TMC278IFD4005 (参考資料)	RPV	薬物動態試験（標準食条件下）	2013 年 2 月～2013 年 3 月

表 1.5-6 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の一覧

試験番号	対象製剤	対象	実施時期
TMC278-TiDP6-C209 (参考資料)	RPV	抗 HIV 薬の治療未経験の成人 HIV-1 感染患者	2008 年 4 月～2011 年 1 月
TMC278-TiDP6-C215 (参考資料)	RPV	抗 HIV 薬の治療未経験の成人 HIV-1 感染患者	2008 年 5 月～2011 年 1 月
GS-US-264-0111 (参考資料)	RPV/TDF/FTC 配合錠	ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染患者	2011 年 1 月～2012 年 4 月
GS-US-264-0106 (参考資料)	RPV/TDF/FTC 配合錠	ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染患者	2010 年 11 月～2012 年 8 月
GS-US-292-0104 (評価資料)	E/C/F/TAF 配合錠	抗 HIV 薬の治療未経験の成人 HIV-1 感染患者	2012 年 12 月～2016 年 7 月
GS-US-292-0111 (評価資料)	E/C/F/TAF 配合錠	抗 HIV 薬の治療未経験の成人 HIV-1 感染患者	2013 年 3 月～2016 年 7 月
GS-US-292-0109 (評価資料)	E/C/F/TAF 配合錠	ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染患者	2013 年 3 月～2015 年 3 月
GS-US-292-0112 (評価資料)	E/C/F/TAF 配合錠	軽度から中等度の腎機能障害を合併した成人 HIV-1 感染患者	2013 年 3 月～201 年 月
GS-US-292-0106 (評価資料)	E/C/F/TAF 配合錠	抗 HIV 薬治療未経験の小児 HIV-1 感染患者	2013 年 3 月～2015 年 8 月
TMC278-TiDP38-C213 (評価資料)	RPV	抗 HIV 薬治療未経験の小児 HIV-1 感染患者	2010 年 12 月～2014 年 6 月
GS-US-366-1216 (評価資料)	RPV/FTC/TAF 配合錠	ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染患者	2015 年 1 月～2016 年 月
GS-US-366-1160 (評価資料)	RPV/FTC/TAF 配合錠	ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染患者	2015 年 1 月～2016 年 月

参考文献

- 1) UNAIDS [homepage on the Internet]. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). AIDS DATA. Available from: http://www.unaids.org/en/resources/aids_data
- 2) AIDS Prevention Information Network [homepage on the Internet]. 東京: 公益財団法人 エイズ予防財団. エイズ動向委員会報告 2016 年. Available from: <http://api-net.jfap.or.jp/status/2016.html>
- 3) 平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業 HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班. 抗 HIV 治療ガイドライン. 2018 年 3 月.
- 4) Department of Health and Human Services. Guideline for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. July 14 2016.
- 5) European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines. Version 8.2. Jan 2017.
- 6) Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Infect Dis. 2014 May; 58(9):1297-307.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

オデフシィ配合錠は、2016年3月に米国で承認された後、同年6月に欧州で承認され、2018年3月現在、35以上の国及び地域で承認されている。

米国及び欧州における本剤の承認状況の概要を表1.6-1及び表1.6-2に示す。また、外国の添付文書として、米国及び欧州の原文並びに企業中核データシート（CCDS）様資料（Rest of World Reference Label^{※1}）（原文）を添付する。

※1 本剤は Gilead Sciences 社からの導入品であることから、CCDSに代わる同等の位置づけの文書として、Rest of World Reference Labelを作成している。

表 1.6-1 米国における RPV/FTC/TAF 配合錠の承認状況

販売名	ODEFSEY
承認時期	2016年3月
剤形・含量	ODEFSEY 錠 1 錠中にエムトリシタビン（FTC）200 mg，リルピビリン（RPV）25 mg（27.5 mg のリルピビリン塩酸塩に相当する）及びテノホビルアラフェナミド（TAF）25 mg（28 mg のテノホビルアラフェナミドフマル酸塩に相当する）を含有する。
効能・効果	ODEFSEY は、抗レトロウイルス療法による治療経験がなく HIV-1 RNA 量が 1 mL あたり 100,000 copies 以下の患者に対する初期治療として、又は 6 ヶ月以上ウイルス学的に抑制され（HIV-1 RNA 量が 1 mL あたり 50 copies 未満）治療不成功歴もなく ODEFSEY の各成分に対する耐性と関連する既知の変異もない患者において安定した抗レトロウイルス療法のレジメンを切り替える完全レジメンとして、12 歳以上の HIV-1 感染患者に対する完全レジメンとして使用する。
用法・用量	ODEFSEY の投与開始前の検査 ODEFSEY の投与開始前には、B 型肝炎ウイルス感染の検査を実施する。 ODEFSEY の投与開始前及び投与中には、全ての患者で血清クレアチニン値、血清リン値、クレアチニンクリアランス推定値、尿糖及び尿中タンパクの評価を臨床的に適切に実施することが推奨される。 推奨用法及び用量 ODEFSEY は、エムトリシタビン（FTC）200 mg，リルピビリン（RPV）25 mg 及びテノホビルアラフェナミド（TAF）25 mg の 3 剤からなる固定用量配合剤である。ODEFSEY の推奨用法及び用量は、成人及び 12 歳以上で体重 35 kg 以上の小児患者及びクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上の患者では、1 日 1 回 1 錠を食事とともに内服する。 ODEFSEY の投与開始後の検査 ウイルス学的に抑制されている患者では、ウイルス学的失敗又は再燃の可能性について評価するために、治療切り替え後に、HIV-1 RNA 量及びレジメン忍容性をさらに観察することが推奨される。 重度の腎機能障害を有する患者における投与の非推奨 クレアチニンクリアランス推定値が 30 mL/min 未満の患者には、ODEFSEY は推奨されない。

禁忌	ODEFSEY は、次の薬剤と併用すると、ウイルス学的効果の減少や ODEFSEY 又は非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NNRTI）クラスの薬剤に対する耐性及び交差耐性の発現を招く可能性があるため、このような薬剤との併用は禁忌である。 ・ 抗痙攣薬：カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン ・ 抗抗酸菌薬：リファンピシン及び rifapentine ・ プロトンポンプ阻害薬：dexlansoprazole, エソメプラゾール, ランソプラゾール, オメプラゾール, パントプラゾール, ラベプラゾール ・ グルココルチコイド：デキサメタゾン（2 回以上の全身投与） ・ セイヨウオトギリソウ（<i>Hypericum perforatum</i>）
警告及び使用上の注意	HIV-1 と HBV の重複感染患者における B 型肝炎の重度の急性増悪 HIV-1 感染患者に対し、抗レトロウイルス療法開始前に B 型肝炎ウイルス（HBV）の有無を確認する検査を行うべきである。ODEFSEY は、慢性 HBV 感染の治療には承認されておらず、HIV-1 と HBV の重複感染患者における ODEFSEY の安全性及び有効性は確立していない。 HIV-1 と HBV の重複感染患者では、FTC 及び／又は TDF を含有する製剤の投与中止後に重度の B 型肝炎の急性増悪（肝代償不全及び肝不全など）が報告されており、ODEFSEY の投与中止後にも同症状が発現するおそれがある。 ODEFSEY による治療を中止した HIV-1 と HBV の重複感染患者は、少なくとも投与中止後数ヵ月間にわたり、臨床所見及び臨床検査値を綿密に観察すべきである。適切と考えられる場合には、特に、進行した肝疾患又は肝硬変を有する患者では、投与中止後の肝炎の増悪により肝代償不全及び肝不全を来すおそれがあるため、抗 B 型肝炎の治療を開始してもよい。 皮膚及び過敏症反応 RPV を含むレジメンには販売承認後の使用経験中に好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）を含む重度の皮膚及び過敏症反応が報告されている。皮膚反応は発熱のような全身症状を伴うこともあれば、肝臓の血液生化学的検査値上昇を含む臓器機能不全を伴うこともあった。RPV の第 3 相臨床試験では、グレード 2 以上の治療に関連する発疹が被験者の 1%に報告された。全体では、発疹のほとんどはグレード 1 又はグレード 2 のものであり、治療開始の 4～6 週に発現した。 重度の発疹又は発熱、水疱、粘膜異常、結膜炎、顔面浮腫、血管浮腫、肝炎又は好酸球増加症を伴う発疹を含む（ただし、これらに限定されるわけではない）重度の皮膚反応又は過敏症反応の徴候又は症状が発現した場合は直ちに ODEFSEY の投与を中止すること。臨床検査パラメータを含む臨床状態を観察すべきであり、適切な治療を開始する。 薬物相互作用によるウイルス学的効果の減弱 ODEFSEY と他の薬剤を併用すると、既知又は重大となりうる薬物相互作用が生じる可能性があり、場合によっては、RPV の曝露量が低下し、ODEFSEY の治療効果の減弱及び耐性発現を招く可能性がある。 ODEFSEY による治療前及び治療中は薬物相互作用の可能性を考慮に入れ、ODEFSEY による治療中は併用薬を確認し、併用薬による副作用について観察すること。 推奨用量より高い用量による QTc 間隔延長 健康被験者では、推奨用量より高い用量（75 mg 1 日 1 回及び 300 mg 1 日 1 回 - それぞれ推奨用量の 3 倍及び 12 倍）の RPV は心電図の QTc 間隔を延長させることが示されている。トルサード ド ポアートのリスクが知られている薬剤と併用する場合又はトルサード ド ポアートのリスクが高くなっている患者に投与する場合は ODEFSEY 以外の薬剤を考慮すること。

警告及び使用上の注意	うつ病性障害 RPVにはうつ病性障害（抑うつ気分、うつ病、不快気分、大うつ病、気分変化、消極的思考、自殺企図、自殺念慮を含む）が報告されている。重度の抑うつ症状が認められた場合は直ちに、症状がODEFSEYと関連するかどうかを評価するため、治療継続のリスクがベネフィットを上回るかどうかを決定するために、患者を評価すること。 成人被験者（N=1368）を対象としたRPVの第3相試験では、96週間でRPV投与群（n=686）に報告されたうつ病性障害の発現率（因果関係及び重症度に関係なく）は9%であった。ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。RPV投与群では、グレード3及びグレード4のうつ病性障害の発現率（因果関係に関係なく）は1%で、うつ病性障害による中止率は1%であり、自殺念慮及び自殺企図はそれぞれ4例及び2例に報告された。 第2相試験においてRPVの投与を受けた12歳以上18歳未満の小児被験者（N=36）における48週間でのうつ病性障害の発現率（因果関係及び重症度に関係なく）は19%（36例中7例）であった。ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。グレード3及びグレード4のうつ病性障害の発現率（因果関係に関係なく）は6%（36例中2例）であった。うつ病性障害のために中止した被験者はいなかった。自殺念慮及び自殺企図は1例で報告された。 肝毒性 RPVを含むレジメンの投与を受けている患者に肝臓の有害事象が報告されている。B型又はC型肝炎を有する患者又は治療前に肝機能検査値の著明な上昇が認められる患者は、ODEFSEYを使用すると、肝機能検査値悪化又は肝機能検査値上昇のリスクが高くなる可能性がある。既存の肝疾患も他の同定可能な危険因子もないRPVを含むレジメンを受けた成人患者数例に肝毒性が報告されている。B型又はC型肝炎のような肝疾患を有する患者又は治療開始前に肝機能検査値の著明な上昇が認められた患者には、治療開始前に適切な臨床検査を実施し、ODEFSEYによる治療中は肝毒性を観察することが推奨される。既存の肝機能障害や他の危険因子のない患者でも、肝機能検査による観察を考慮すべきである。 免疫再構築症候群 ODEFSEYの成分であるFTC及びRPVを含め、抗レトロウイルス併用療法を受けた患者において、免疫再構築症候群が報告されている。抗レトロウイルス併用療法の初期には、免疫機構の応答がある患者で遅発性又は残存性の日和見感染〔マイコバクテリウムアビウム感染、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス・イロベチ肺炎（PCP）、又は結核など〕に対する炎症反応が発現し、さらなる評価と治療を余儀なくされる場合がある。 免疫再構築を背景として自己免疫疾患（グレーブス病、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群など）が発現したことも報告されているが、発現までの期間の変動が大きく、投与開始から何ヵ月も後に生じる場合もある。 腎機能障害の新規発現又は悪化 テノホビルのプロドラッグの使用に関しては、急性腎不全及びファンコニー症候群（重度の低リン酸血症を伴う腎尿細管損傷）を含む腎機能障害の発現が動物を用いた毒性試験及び臨床試験の両方で報告されている。FTC+TAFとエルビテグラビル（EVG）+コビスタット（COBI）を併用した臨床試験では、ファンコニー症候群及び近位尿細管疾患（PRT）のいずれも認められなかった。治療経験がない患者及びウイルス学的に抑制され、FTC+TAFとEVG+COBIの併用に切り替えたeGFRが50 mL/minを超える患者を対象としたFTC+TAFとEVG+COBIの併用試験において、腎臓の重篤な有害事象が発現した患者又は腎臓の副作用により投与を中止した被験者の割合は、FTC+TAFとEVG+COBIの併用患者の1%未満であった。ウイルス学的に抑制されているeGFRのベースライン値が30～69 mL/minの患者にFTC+TAF及びEVG+COBIを43週間（投与期間中央値）投与した試験では、eGFRのベースライン値が30～50 mL/minの被験者80例のうち2例（3%）で腎機能の悪化によりFTC+TAFとEVG+COBIの併用を永続的に中止した。クレアチニウムクリアランス推定値が30 mL未満の患者については、データが不十分であるためODEFSEYは推奨
------------	--

警告及び使用上の注意	されない。 腎機能障害を有するテノホビルのプロドラッグ服用患者及び非ステロイド性抗炎症薬など腎毒性を有する薬剤を服用する患者は、腎臓に関連する副作用が発現するリスクが高い。 ODEFSEY の投与開始前及び投与中には、全ての患者で血清クレアチニン値、血清リン値、クレアチニンクリアランス推定値、尿糖及び尿中タンパクの評価を臨床的に適切に実施することが推奨される。臨床的に重大な腎機能低下又はファンコニー症候群の兆候が認められた患者では ODEFSEY の投与を中止すること。 乳酸アシドーシス／脂肪肝を伴う重度の肝腫大 ODEFSEY の 1 成分であるエムトリシタビン及びテノホビルの別のプロドラッグであるテノホビルジソプロキシルフマル酸塩を含む核酸アナログの単独投与又は他の抗レトロウイルス薬との併用に伴い、死亡例を含む乳酸アシドーシス及び脂肪肝を伴う重度の肝腫大が報告されている。乳酸アシドーシス又は明らかな肝毒性を疑わせる臨床所見又は臨床検査所見（顕著なトランスアミナーゼ上昇を伴わない、肝腫大及び脂肪肝が含まれる場合がある）を認めた場合は、ODEFSEY を中断すべきである。
添付文書の作成年月	2017 年 8 月

表 1.6-2 欧州における RPV/FTC/TAF 配合錠の承認状況

販売名	Odefsey
承認時期	2016 年 6 月
剤形・含量	フィルムコーティング錠 1 錠中にエムトリシタビン 200 mg, リルピビルリン塩酸塩 (25 mg のリルピビルリンに相当する) 及びテノホビル アラフェナミド フマル酸塩 (テノホビル アラフェナミド 25 mg に相当する) を含有する。
効能・効果	Odefsey は、非スクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) クラス、テノホビル又はエムトリシタビンに対する耐性を伴う変異が確認されず、かつウイルス量が 100,000 HIV-1 RNA copies/mL 以下である、成人及び青年 (12 歳以上で体重が 35 kg 以上) のヒト免疫不全ウイルス-1 (HIV-1) 感染患者に対して用いられる。
用法・用量	治療は HIV 感染管理の経験を積んだ医師が主導すること。 用法 成人及び 12 歳以上の青年、体重 35 kg 以上 1 錠を 1 日 1 回、食事とともに服用する。 飲み忘れた場合、通常服用する時刻の 12 時間以内であれば、できる限り速やかに食事とともに服用して通常の投与スケジュールで再開する。また、通常服用する時刻から 12 時間を過ぎた場合は、飲み忘れた分を服用せず、単に通常の投与スケジュールで再開する。 Odefsey 服用後 4 時間以内に患者が嘔吐した場合、さらに 1 錠を食事とともに服用すること。Odefsey 服用後 4 時間を過ぎて患者が嘔吐した場合は、次の予定投与時刻まで、あらためて服用する必要はない。 高齢者 高齢者への Odefsey の用量調節は不要である。 腎機能障害 クレアチニンクリアランス (CrCl) 推定値が 30 mL/min 以上の成人又は青年 (12 歳以上、体重 35 kg 以上) の患者に対して、Odefsey の用量調節は不要である。 CrCl 推定値が 30 mL/min 未満の患者集団における Odefsey の使用に関するデータは得られていないため、これらの患者に Odefsey を投与するべきではない。 治療中、CrCl 推定値が 30 mL/min 未満に低下した患者には、Odefsey の投与を中止すること。 肝機能障害 軽度 (Child-Pugh 分類 A) 又は中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害患者において、Odefsey の用量調節は不要である。中等度の肝機能障害を有する患者への Odefsey の投与は、慎重に行うこと。重度肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) を有する患者において Odefsey は試験されていないため、重度肝機能障害を有する患者への使用は推奨されない。 小児集団 12 歳未満又は体重 35 kg 未満の小児における Odefsey の安全性及び有効性は、未だ確立されていない。データは得られていない。 妊娠 妊娠中のリルピビルリン (Odefsey の成分のうちの 1 つ) の曝露量低下が認められたため、綿密にウイルス量の観察を行うこと。他の方法として、別の抗レトロウイルス療法への切替えを検討することも可能である。 投与方法 Odefsey を 1 日 1 回、食事とともに服用する。フィルムコーティング錠は噛んだり、砕いたり、割ったりしてはならない。

禁忌	本有効成分又は添加物に対して過敏症のある患者には禁忌である。 リルピビリン血漿中濃度を〔チトクロム P450 (CYP) 3A 酵素誘導又は胃内 pH の上昇により〕顕著に低下させるおそれがある医薬品は、Odefsey の治療効果を低下させることがあるため、これらと Odefsey は併用投与しない。これには次の薬物が含まれる。 ・ カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン ・ リファブチン、リファンピシン、rifapentine ・ オメプラゾール、エソメプラゾール、dexlansoprazole、ランソプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール ・ デキサメタゾン（経口及び非経口）、ただし単回投与の場合を除く ・ セイヨウオトギリソウ (<i>Hypericum perforatum</i>)
警告及び使用上の注意	抗レトロウイルス薬による効果的なウイルス抑制は性行為感染症のリスクを顕著に低下させることが実証されているが、残留リスクは否定できない。各国ガイドラインに従い感染予防のため注意すること。 <u>ウイルス学的失敗及び耐性発現</u> NNRTI による前治療が無効であった患者における使用を正当化する、十分なデータは得られていない。耐性試験及び／又は過去の耐性データを手掛かりとして Odefsey を使用すること。 成人を対象に 96 週間行った 2 つの第 3 相試験 [C209 (ECHO) 及び C215 (THRIVE) 試験] の有効性の併合解析において、ベースラインのウイルス量が 100,000 HIV-1 RNA copies/mL を上回っていた患者にエムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩+リルピビリンを投与したときにウイルス学的失敗であるリスク（リルピビリン併用で 17.6%，エファビレンツ併用で 7.6%）は、ベースラインのウイルス量が 100,000 HIV-1 RNA copies/mL 以下の患者におけるリスク（リルピビリン併用で 5.9%，エファビレンツ併用で 2.4%）に比べて高かった。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+リルピビリン投与患者における 48 週時点及び 96 週時点のウイルス学的失敗率はそれぞれ 9.5%及び 11.5%であり、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+エファビレンツ群でそれぞれ 4.2%及び 5.1%であった。48 週時点から 96 週時点までに新たにウイルス学的失敗が生じる率の、リルピビリン群とエファビレンツ群の差は、統計学的に有意でなかった。ベースラインのウイルス量が 100,000 HIV-1 RNA copies/mL を上回り、かつウイルス学的失敗が認められた患者では、試験治療下で NNRTI クラスに対する耐性が発現する確率が高かった。リルピビリン投与群でウイルス学的失敗であった患者は、エファビレンツ投与群でウイルス学的失敗であった患者に比べ、ラミブジン／エムトリシタビン関連耐性の発現が多く認められた。 C213 試験で青年患者（12 歳以上、18 歳未満）において認めた所見は、これらのデータとおおむね一致していた。 抗レトロウイルス薬への遵守が不良である場合、耐性が発現して将来の治療選択肢が失われる可能性があるため、遵守が良好と見なされる青年患者のみにリルピビリンを投与すること。 <u>心血管</u> 治療用量を上回る用量（75 mg 1 日 1 回及び 300 mg 1 日 1 回）のリルピビリンを投与したとき、心電図 (ECG) 上で QTc 間隔の延長が認められた。25 mg 1 日 1 回という推奨用量のリルピビリンは、QTc に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさない。トルサード ド ポアートのリスクが既知である医薬品と Odefsey の併用投与は慎重に行うこと。 <u>HIV 及び B/C 型肝炎ウイルスの重複感染</u> 抗レトロウイルス薬が投与された B 型又は C 型慢性肝炎患者では、重度で致命的となりうる肝臓の副作用が生じるリスクが高い。 HIV-1 と C 型肝炎ウイルス (HCV) の重複感染患者における Odefsey の安全性及び有効性は確立されていない。テノホビル アラフェナミドは B 型肝炎ウイルス (HBV) に活性をもつ。

警告及び使用上の注意	HIV と HBV の重複感染患者において Odefsey を中止することで、肝炎の重度の急性増悪が生じるおそれがある。HIV と HBV の重複感染患者で Odefsey を中止する場合は、中止後少なくとも数ヵ月間は臨床的及び臨床検査の追跡により綿密に観察すること。 <u>肝疾患</u> 基礎疾患として重大な肝障害を有する患者における、Odefsey の安全性及び有効性は確立されていない。 慢性活動性肝炎を含む肝機能障害を有する患者は、抗レトロウイルス多剤併用療法（CART）中に肝機能異常が発現する頻度が高いため、診療基準に従い観察すること。そのような患者で肝疾患の増悪が認められた場合、投与の中断又は中止を検討すること。 <u>体重及び代謝パラメータ</u> 抗レトロウイルス薬投与中に、体重並びに血中脂質及びグルコース濃度の増加が生じることがある。そのような変化は、疾病管理及び生活様式と一部関連する可能性がある。脂質については治療の影響を示すエビデンスが一部に得られているが、体重増加については、特定の治療との関連性を示す強力なエビデンスは得られていない。血中の脂質及びグルコースの観察には、確立された HIV 治療ガイドラインを参照する。脂質障害を臨床的に適切に管理すること。 <u>子宮曝露後のミトコンドリアの機能不全</u> ヌクレオシ（チ）ドアナログはミトコンドリア機能に様々な程度で影響することがあり、stavudine、ジダノシン及びジドブジンによる影響が最も顕著である。子宮内で及び／又は出生後にヌクレオシドアナログに曝露された HIV 陰性の乳児において、ミトコンドリアの機能不全が報告されている。これらは主に、ジドブジンを含むレジメンによる治療と関係していた。報告されている主な副作用は、血液学的障害（貧血、好中球減少症）及び代謝障害（高乳酸塩血症、高リパーゼ血症）である。これらの事象は多くの場合一過性であった。遅発型神経疾患（筋緊張亢進、痙攣、異常行動）が稀に報告されている。そのような神経疾患が一過性か永続的かは、現在のところ不明である。子宮内でヌクレオシ（チ）ドアナログに曝露され、病因不明の重度臨床所見（特に神経学的所見）が認められた小児については、これらの所見を検討するべきである。これらの所見は、HIV の垂直感染予防のための妊婦に対する抗レトロウイルス薬の使用に関する現行の各国の推奨に影響するものではない。 <u>免疫再構築症候群</u> CART 実施時に重度免疫不全症が認められていた HIV 感染症患者では、無症候性又は残存する日和見病原体に対する炎症反応が生じ、重篤な病状又は症状の増悪が生じることがある。通常、そのような反応は CART 開始後、最初の数週間又は数ヵ月以内に認められた。例えばサイトメガロウイルス性網膜炎、全身性及び／又は局所性のマイコバクテリア感染、並びにニューモシスチス・イロベチイ肺炎などである。すべての炎症症状を評価し、必要に応じて治療すること。 免疫再構築時には自己免疫障害（グレーブス病など）も報告されているが、報告されている発症までの時間は変動が大きく、これらの事象は治療開始後何ヵ月も経ってから生じることがある。 <u>日和見感染</u> Odefsey が投与された患者では、日和見感染及び他の HIV 感染の合併症が発現し続けることがある。そのため、HIV 関連疾患の患者の治療に経験を積んだ医師が、臨床的に綿密な観察を続けること。 <u>骨壊死</u> この病因は多因子的と考えられるが（コルチコステロイドの使用、飲酒、重度免疫抑制、高いボディ・マス・インデックスなど）、進行 HIV 疾患及び／又は CART 長期曝露患者では特に、骨壊死の症例が報告されている。患者が関節痛、関節硬直又は運動困難を経験した場合は、医師の診察を受けるように指示すること。
------------	---

警告及び使用上の注意	<u>腎毒性</u> テノホビル アラフェナミドとの併用を除外できないことから、低濃度のテノホビルに対する慢性曝露により、腎毒性が発現する潜在的风险がある。 <u>妊娠</u> 妊娠中にリルピビルン 25 m を 1 日 1 回服用した場合に、リルピビルンの曝露量低下が認められた。第 3 相試験（C209 及び C215 試験）では、妊娠中に認められたのと同様のリルピビルンの曝露量低下とウイルス学的失敗のリスク増加との関連性が認められているため、綿密にウイルス量の観察を行うこと。他の方法として、別の抗レトロウイルス療法への切り替えを検討することも可能である。 <u>他の医薬品との併用投与</u> 一部の医薬品は Odefsey と併用投与しない。 また、他の抗レトロウイルス薬も Odefsey と併用投与しない。 テノホビル アラフェナミド、ラミブジン、テノホビル ジソプロキシル又は adefovir dipivoxil を配合する医薬品とも併用しない。 <u>添加物</u> Odefsey は乳糖一水和物を配合している。したがって、稀な遺伝性疾患であるガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症の患者は、Odefsey を服用してはならない。
添付文書の作成年月	2018 年 3 月

Janssen Research & Development, LLC

Rest of World Reference Label*

emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide

Version



HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ODEFSEY safely and effectively. See full prescribing information for ODEFSEY.

ODEFSEY® (emtricitabine, rilpivirine, and tenofovir alafenamide) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2016

WARNING: POST TREATMENT ACUTE EXACERBATION OF HEPATITIS B

See full prescribing information for complete boxed warning.

- ODEFSEY is not approved for the treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are coinfecting with HIV-1 and HBV and have discontinued products containing emtricitabine (FTC) and/or tenofovir disoproxil fumarate (TDF), and may occur with discontinuation of ODEFSEY. Hepatic function should be monitored closely in these patients. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted. (5.1)

RECENT MAJOR CHANGES

Boxed Warning, Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis [removed] 04/2017
Warnings and Precautions, Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis (5.9) 04/2017
Warnings and Precautions, Fat Redistribution [removed] 04/2017
Warnings and Precautions, Bone Loss and Mineralization Defects [removed] 08/2017

INDICATIONS AND USAGE

ODEFSEY is a three-drug combination of emtricitabine (FTC) and tenofovir alafenamide (TAF), both HIV nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), and rilpivirine (RPV), a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), and is indicated as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in patients 12 years of age and older as initial therapy in those with no antiretroviral treatment history with HIV-1 RNA less than or equal to 100,000 copies per mL; or to replace a stable antiretroviral regimen in those who are virologically-suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) for at least six months with no history of treatment failure and no known substitutions associated with resistance to the individual components of ODEFSEY. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Testing: Prior to initiation of ODEFSEY, patients should be tested for hepatitis B virus infection. Assess serum creatinine, serum phosphorus, estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein before initiating ODEFSEY and during therapy in all patients as clinically appropriate. (2.1)
- Recommended dosage: one tablet taken orally once daily with a meal. (2.2)
- After initiation of ODEFSEY, additional monitoring of HIV-1 RNA and regimen tolerability is recommended after replacing therapy to assess for potential virologic failure or rebound. (2.3)
- Renal impairment: ODEFSEY is not recommended in patients with estimated creatinine clearance below 30 mL per minute. (2.4)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 200 mg of FTC, 25 mg of RPV and 25 mg of TAF. (3)

CONTRAINDICATIONS

ODEFSEY is contraindicated when coadministered with drugs where significant decreases in RPV plasma concentrations may occur, which

may result in loss of virologic response and possible resistance and cross-resistance. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Skin and Hypersensitivity Reactions: Severe skin and hypersensitivity reactions have been reported during postmarketing experience with RPV-containing regimens, including cases of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS). Immediately discontinue treatment if hypersensitivity or rash with systemic symptoms or elevations in hepatic serum biochemistries develops and closely monitor clinical status, including hepatic serum biochemistries. (5.2)
- Concomitant use of ODEFSEY with other drugs that may reduce the exposure of RPV may lead to loss of therapeutic effect of ODEFSEY and possible development of resistance. (5.3)
- Concomitant use of ODEFSEY with drugs with a known risk to prolong the QTc interval of the electrocardiogram may increase the risk of Torsade de Pointes. (5.4)
- Depressive disorders: Severe depressive disorders have been reported. Immediate medical evaluation is recommended for severe depressive disorders. (5.5)
- Hepatotoxicity: Hepatic adverse events have been reported in patients receiving an RPV-containing regimen. Monitor liver-associated tests before and during treatment with ODEFSEY in patients with underlying hepatic disease or marked elevations in liver-associated tests. Also consider monitoring liver-associated tests in patients without risk factors. (5.6)
- Immune reconstitution syndrome: May necessitate further evaluation and treatment. (5.7)
- New onset or worsening renal impairment: Assessment of serum creatinine, serum phosphorus, estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein is recommended before initiating ODEFSEY therapy and during therapy as clinically appropriate. (5.8)
- Lactic acidosis/severe hepatomegaly with steatosis: Discontinue treatment in patients who develop symptoms or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity. (5.9)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence greater than or equal to 2%, all grades) are headache and sleep disturbances. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Gilead Sciences, Inc. at 1-800-GILEAD-5 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- CYP3A4 inducers or inhibitors: Drugs that induce or inhibit CYP3A4 may affect the plasma concentrations of RPV. (7.1)
- P-glycoprotein (P-gp) inducers or inhibitors: Drugs that strongly affect P-gp activity may lead to changes in TAF absorption. (7.1)
- Drugs that increase gastric pH: Drugs that increase gastric pH may decrease plasma concentrations of RPV. (7.1)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Lactation: Women infected with HIV should be instructed not to breastfeed, due to the potential for HIV transmission. (8.2)
- Pediatrics: Not recommended for patients less than 12 years of age or weighing less than 35 kg. (8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 08/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***WARNING: POST TREATMENT ACUTE EXACERBATION OF HEPATITIS B****1 INDICATIONS AND USAGE****2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- 2.1 Testing Prior to Initiation of ODEFSEY
- 2.2 Recommended Dosage
- 2.3 Testing After Initiation of ODEFSEY
- 2.4 Not Recommended in Patients with Severe Renal Impairment

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Severe Acute Exacerbation of Hepatitis B in Patients Coinfected with HIV-1 and HBV
- 5.2 Skin and Hypersensitivity Reactions
- 5.3 Loss of Virologic Response Due to Drug Interactions
- 5.4 Prolongation of QTc Interval with Higher Than Recommended Dosages
- 5.5 Depressive Disorders
- 5.6 Hepatotoxicity
- 5.7 Immune Reconstitution Syndrome
- 5.8 New Onset or Worsening Renal Impairment
- 5.9 Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Potential for Other Drugs to Affect One or More Components of ODEFSEY
- 7.2 QT Prolonging Drugs

- 7.3 Drugs that Affect Renal Function

- 7.4 Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

- 7.5 Drugs Without Clinically Significant Interactions with ODEFSEY

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE**11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Clinical Trial Results in HIV-1 Virologically-Suppressed Subjects Who Switched to ODEFSEY
- 14.2 Clinical Trial Results for Subjects with no Antiretroviral Treatment History for Components of ODEFSEY

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

- * Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.
-

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: POST TREATMENT ACUTE EXACERBATION OF HEPATITIS B

ODEFSEY is not approved for the treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection, and the safety and efficacy of ODEFSEY have not been established in patients coinfecting with human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) and HBV. Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are coinfecting with HIV-1 and HBV and have discontinued products containing emtricitabine (FTC) and/or tenofovir disoproxil fumarate (TDF), and may occur with discontinuation of ODEFSEY.

Hepatic function should be monitored closely with both clinical and laboratory follow-up for at least several months in patients who are coinfecting with HIV-1 and HBV and discontinue ODEFSEY. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted [see Warnings and Precautions (5.1)].

1 INDICATIONS AND USAGE

ODEFSEY is indicated as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in patients 12 years of age and older as initial therapy in those with no antiretroviral treatment history with HIV-1 RNA less than or equal to 100,000 copies per mL; or to replace a stable antiretroviral regimen in those who are virologically-suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) for at least six months with no history of treatment failure and no known substitutions associated with resistance to the individual components of ODEFSEY [see Microbiology (12.4) and Clinical Studies (14)].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Testing Prior to Initiation of ODEFSEY

Prior to initiation of ODEFSEY, patients should be tested for hepatitis B virus infection [see Warnings and Precautions (5.1)].

It is recommended that serum creatinine, serum phosphorus, estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein should be assessed before initiating ODEFSEY and during therapy in all patients as clinically appropriate [see Warnings and Precautions (5.8)].

2.2 Recommended Dosage

ODEFSEY is a 3-drug fixed dose combination product containing 200 mg of emtricitabine (FTC), 25 mg of rilpivirine (RPV), and 25 mg of tenofovir alafenamide (TAF). The recommended dosage of ODEFSEY is one tablet taken orally once daily with a meal in the following patient population: adults and in pediatric patients 12 years

of age and older with body weight greater than or equal to 35 kg and a creatinine clearance greater than or equal to 30 mL per minute [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

2.3 Testing After Initiation of ODEFSEY

In virologically-suppressed patients, additional monitoring of HIV-1 RNA and regimen tolerability is recommended after replacing therapy to assess for potential virologic failure or rebound [see *Clinical Studies* (14)].

2.4 Not Recommended in Patients with Severe Renal Impairment

ODEFSEY is not recommended in patients with estimated creatinine clearance below 30 mL per minute [see *Warnings and Precautions* (5.8) and *Use in Specific Populations* (8.6)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Each ODEFSEY tablet contains 200 mg of emtricitabine (FTC), 25 mg of rilpivirine (RPV) (equivalent to 27.5 mg of rilpivirine hydrochloride), and 25 mg of tenofovir alafenamide (TAF) (equivalent to 28 mg of tenofovir alafenamide fumarate).

The tablets are gray, capsule-shaped, film-coated and debossed with “GSI” on one side and “255” on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

ODEFSEY is contraindicated when coadministered with the following drugs; coadministration may result in loss of virologic response and possible resistance to ODEFSEY or to the class of NNRTIs [see *Warnings and Precautions* (5.3), *Drug Interactions* (7) and *Clinical Pharmacology* (12.3)]:

- the anticonvulsants carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin
- the antimycobacterials rifampin and rifapentine
- proton pump inhibitors, such as dexlansoprazole, esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, rabeprazole
- the glucocorticoid systemic dexamethasone (more than a single dose)
- St. John’s wort (*Hypericum perforatum*)

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Severe Acute Exacerbation of Hepatitis B in Patients Coinfected with HIV-1 and HBV

Patients with HIV-1 should be tested for the presence of hepatitis B virus (HBV) before initiating antiretroviral therapy [see *Dosage and Administration* (2.1)]. ODEFSEY is not approved for the treatment of chronic HBV infection, and the safety and efficacy of ODEFSEY have not been established in patients coinfecting with HIV-1 and HBV.

Severe acute exacerbations of hepatitis B (e.g., liver decompensation and liver failure) have been reported in patients who are coinfecting with HIV-1 and HBV and have discontinued products containing FTC and/or TDF, and may occur with discontinuation of ODEFSEY. Patients coinfecting with HIV-1 and HBV who discontinue ODEFSEY should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months after stopping treatment. If appropriate, initiation of antihepatitis B therapy may be warranted, especially in patients with advanced liver disease or cirrhosis, since post treatment exacerbation of hepatitis may lead to hepatic decompensation and liver failure.

5.2 Skin and Hypersensitivity Reactions

Severe skin and hypersensitivity reactions, including cases of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), have been reported during postmarketing experience with RPV-containing regimens. While some skin reactions were accompanied by constitutional symptoms such as fever, other skin reactions were associated with organ dysfunction, including elevations in hepatic serum biochemistries. During Phase 3 clinical trials of RPV, treatment-related rashes with at least Grade 2 severity were reported in 1% of subjects. Overall, most rashes were Grade 1 or 2 and occurred in the first four to six weeks of therapy [see *Adverse Reactions* (6.2)].

Discontinue ODEFSEY immediately if signs or symptoms of severe skin or hypersensitivity reactions develop, including but not limited to, severe rash or rash accompanied by fever, blisters, mucosal involvement, conjunctivitis, facial edema, angioedema, hepatitis, or eosinophilia. Clinical status including laboratory parameters should be monitored and appropriate therapy should be initiated.

5.3 Loss of Virologic Response Due to Drug Interactions

The concomitant use of ODEFSEY and other drugs may result in known or potentially significant drug interactions, some of which may lead to loss of therapeutic effect of ODEFSEY and possible development of resistance due to reduced exposure of RPV.

See Table 3 for steps to prevent or manage these possible and known significant drug interactions, including dosing recommendations [see *Contraindications* (4) and *Drug Interactions* (7)]. Consider the potential for drug interactions prior to and during

ODEFSEY therapy; review concomitant medications during ODEFSEY therapy; and monitor for the adverse reactions associated with the concomitant drugs.

5.4 Prolongation of QTc Interval with Higher Than Recommended Dosages

In healthy subjects, higher than recommended doses of RPV (75 mg once daily and 300 mg once daily – 3 and 12 times the recommended dosages, respectively) have been shown to prolong the QTc interval of the electrocardiogram [see *Drug Interactions (7.2) and Clinical Pharmacology (12.2)*]. Consider alternatives to ODEFSEY when coadministered with a drug with a known risk of Torsade de Pointes or when administered to patients at higher risk of Torsades de Pointes.

5.5 Depressive Disorders

Depressive disorders (including depressed mood, depression, dysphoria, major depression, mood altered, negative thoughts, suicide attempt, suicidal ideation) have been reported with RPV. Promptly evaluate patients with severe depressive symptoms to assess whether the symptoms are related to ODEFSEY, and to determine whether the risks of continued therapy outweigh the benefits.

In Phase 3 trials of RPV in adult subjects (N=1368) through 96 weeks, the incidence of depressive disorders (regardless of causality, severity) reported among RPV-treated subjects (n=686) was 9%. Most events were mild or moderate in severity. In RPV-treated subjects, the incidence of Grades 3 and 4 depressive disorders (regardless of causality) was 1%, the incidence of discontinuation due to depressive disorders was 1%, and suicidal ideation and suicide attempt was reported in 4 and 2 subjects, respectively.

During the Phase 2 trial in RPV-treated pediatric subjects 12 to less than 18 years of age (N=36), the incidence of depressive disorders (regardless of causality, severity) was 19% (7/36) through 48 weeks. Most events were mild or moderate in severity. The incidence of Grade 3 and 4 depressive disorders (regardless of causality) was 6% (2/36). None of the subjects discontinued due to depressive disorders. Suicidal ideation and suicide attempt were reported in 1 subject.

5.6 Hepatotoxicity

Hepatic adverse events have been reported in patients receiving an RPV-containing regimen. Patients with underlying hepatitis B or C, or marked elevations in liver-associated tests prior to treatment, may be at increased risk for worsening or development of liver-associated test elevations with use of ODEFSEY. A few cases of hepatic toxicity have been reported in adult patients receiving a RPV-containing regimen who had no preexisting hepatic disease or other identifiable risk factors. Appropriate laboratory testing prior to initiating therapy and monitoring for hepatotoxicity during therapy with ODEFSEY is recommended in patients with underlying hepatic disease such as hepatitis B or C, or in patients with marked elevations in liver-associated tests prior to treatment initiation. Liver-associated test monitoring should

also be considered for patients without preexisting hepatic dysfunction or other risk factors.

5.7 Immune Reconstitution Syndrome

Immune reconstitution syndrome has been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy, including FTC and RPV, both components of ODEFSEY. During the initial phase of combination antiretroviral treatment, patients whose immune system responds may develop an inflammatory response to indolent or residual opportunistic infections [such as *Mycobacterium avium* infection, cytomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP), or tuberculosis], which may necessitate further evaluation and treatment.

Autoimmune disorders (such as Graves' disease, polymyositis, and Guillain-Barré syndrome) have also been reported to occur in the setting of immune reconstitution, however, the time to onset is more variable, and can occur many months after initiation of treatment.

5.8 New Onset or Worsening Renal Impairment

Renal impairment, including cases of acute renal failure and Fanconi syndrome (renal tubular injury with severe hypophosphatemia), has been reported with the use of tenofovir prodrugs in both animal toxicology studies and human trials. In clinical trials of FTC+TAF with EVG+COBI, there have been no cases of Fanconi syndrome or proximal renal tubulopathy (PRT). In clinical trials of FTC+TAF with EVG+COBI in treatment-naïve subjects and in virologically-suppressed subjects switched to FTC+TAF with EVG+COBI with eGFRs greater than 50 mL per minute, renal serious adverse events or discontinuations due to renal adverse reactions were encountered in less than 1% of participants treated with FTC+TAF with EVG+COBI. In a study of virologically-suppressed subjects with baseline eGFRs between 30 and 69 mL per minute treated with FTC+TAF with EVG+COBI for a median duration of 43 weeks, FTC+TAF with EVG+COBI was permanently discontinued due to worsening renal function in two of 80 (3%) subjects with a baseline eGFR between 30 and 50 mL per minute [see *Adverse Reactions* (6.1)]. ODEFSEY is not recommended in patients with estimated creatinine clearance below 30 mL per minute because data in this population are insufficient.

Patients taking tenofovir prodrugs who have impaired renal function and those taking nephrotoxic agents, including nonsteroidal anti-inflammatory drugs are at increased risk of developing renal-related adverse reactions.

It is recommended that serum creatinine, serum phosphorus, estimated creatinine clearance, urine glucose and urine protein be assessed before initiating ODEFSEY therapy and during therapy in all patients as clinically appropriate. Discontinue ODEFSEY in patients who develop clinically significant decreases in renal function or evidence of Fanconi syndrome.

5.9 Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis

Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogs, including emtricitabine, a component of ODEFSEY, and tenofovir DF, another prodrug of tenofovir, alone or in combination with other antiretrovirals. Treatment with ODEFSEY should be suspended in any patient who develops clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity (which may include hepatomegaly and steatosis even in the absence of marked transaminase elevations).

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in other sections of the labeling:

- Severe Acute Exacerbations of Hepatitis B [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Skin and Hypersensitivity Reactions [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Depressive Disorders [see *Warnings and Precautions* (5.5)]
- Hepatotoxicity [see *Warnings and Precautions* (5.6)]
- Immune Reconstitution Syndrome [see *Warnings and Precautions* (5.7)]
- New Onset or Worsening Renal Impairment [see *Warnings and Precautions* (5.8)]
- Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis [see *Warnings and Precautions* (5.9)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug (or a drug given in various combinations with other concomitant therapy) cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug (or drug given in the same or different combination therapy) and may not reflect the rates observed in practice.

Adverse Reactions in Clinical Trials of ODEFSEY in Virologically-Suppressed Adult Subjects with HIV-1 Infection

The safety of ODEFSEY in virologically-suppressed adults is based on Week 48 data from two randomized, double-blinded, active-controlled clinical trials, 1160 and 1216, that enrolled 1505 adult subjects who were virologically-suppressed for at least 6 months. Both trials were designed to compare switching to ODEFSEY to maintaining efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (EFV/FTC/TDF) or emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/RPV/TDF) in Trials 1160 and 1216, respectively. A total of 754 subjects received one tablet of ODEFSEY daily [see *Clinical Studies* (14.1)].

The most common adverse reactions (all Grades) reported in at least 2% of subjects in the ODEFSEY group across Trials 1216 and 1160 were headache and sleep disturbances (Table 1). Over 98% of the adverse reactions in the ODEFSEY group were of mild to moderate intensity. The proportion of subjects who discontinued treatment with ODEFSEY due to adverse events, regardless of severity, was 2% compared to 1% for FTC/RPV/TDF and 2% for EFV/FTC/TDF.

Table 1 Adverse Reactions^a (All Grades) Reported in ≥1% of HIV-1 Infected Virologically-Suppressed Adults in Trial 1160 or Trial 1216 (Week 48 analysis)

Adverse Reaction	Trial 1160		Trial 1216	
	ODEFSEY (N=438)	EFV/FTC/TDF (N=437) ^b	ODEFSEY (N=316)	FTC/RPV/TDF (N=313) ^b
Headache	2%	1%	0	1%
Flatulence	1%	<1%	<1%	1%
Sleep Disturbances	2%	1%	0	<1%
Abnormal Dreams	1%	1%	0	2%
Diarrhea	1%	3%	1%	2%
Nausea	1%	1%	1%	1%

- Frequencies of adverse reactions are based on all adverse events attributed to study drugs by the investigator.
- Data from Trials 1160 and 1216 do not provide an adequate basis for comparison of adverse reaction incidences between ODEFSEY and the FTC/RPV/TDF and EFV/FTC/TDF groups.

Renal Laboratory Tests

In Trial 1216, the median baseline eGFR was 104 mL per minute for subjects who switched to ODEFSEY from FTC/RPV/TDF (N=316) and the mean serum creatinine decreased by 0.02 mg per dL from baseline to Week 48.

In Trial 1160, the median baseline eGFR was 110 mL per minute for subjects who switched to ODEFSEY from EFV/FTC/TDF (N=438), and the mean serum creatinine increased by 0.1 mg per dL from baseline to Week 48.

Bone Mineral Density Effects

Changes in BMD from baseline to Week 48 were assessed by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) in Trials 1216 and 1160.

In Trial 1216, mean bone mineral density (BMD) increased in subjects who switched to ODEFSEY (1.61% lumbar spine, 1.04% total hip) and remained stable or decreased in subjects who remained on FTC/RPV/TDF (0.08% lumbar spine, -0.25% total hip). BMD declines of 5% or greater at the lumbar spine were

experienced by 1.7% of ODEFSEY subjects and 3.0% of FTC/RPV/TDF subjects. BMD declines of 7% or greater at the femoral neck were experienced by 0% of ODEFSEY subjects and 1.2% of FTC/RPV/TDF subjects.

In Trial 1160, mean BMD increased in subjects who switched to ODEFSEY (1.65% lumbar spine, 1.28% total hip) and decreased slightly in subjects who remained on EFV/FTC/TDF (-0.05% lumbar spine, -0.13% total hip). BMD declines of 5% or greater at the lumbar spine were experienced by 2.3% of ODEFSEY subjects and 4.9% of EFV/FTC/TDF subjects. BMD declines of 7% or greater at the femoral neck were experienced by 1.4% of ODEFSEY subjects and 3.3% of EFV/FTC/TDF subjects. The long-term clinical significance of these BMD changes is not known.

Serum Lipids

Changes from baseline in total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, and total cholesterol to HDL ratio for Trials 1216 and 1160 are presented in Table 2.

Table 2 Lipid Values, Mean Change from Baseline Reported in Subjects Receiving ODEFSEY, FTC/RPV/TDF and EFV/FTC/TDF in Trials 1216 and 1160 at 48 Weeks

	Trial 1216				Trial 1160			
	ODEFSEY N=316 [n=235]		FTC/RPV/TDF N=314 [n=245]		ODEFSEY N=438 [n=295]		EFV/FTC/TDF N=437 [n=308]	
	Baseline	Week 48	Baseline	Week 48	Baseline	Week 48	Baseline	Week 48
	mg/dL	Change ^{a,b}	mg/dL	Change ^{a,b}	mg/dL	Change ^{a,b}	mg/dL	Change ^{a,b}
Total Cholesterol (fasted)	176	+17	171	0	193	-7	192	-3
HDL-Cholesterol (fasted)	50	+3	48	0	56	-4	55	-2
LDL-Cholesterol (fasted)	111	+13	108	+1	118 ^c	-1 ^c	119	-1
Triglycerides (fasted)	116	+12	119	-9	139	-12	133	+3
Total Cholesterol to HDL Ratio	3.7	+0.2	3.8	+0.1	3.7	+0.2	3.8	0

- The change from baseline is the mean of within-subject changes from baseline for subjects with both baseline and Week 48 values.
- Subjects who received lipid-lowering agents during the treatment period were excluded.
- [n=296] for ODEFSEY group in Study 1160 for LDL-Cholesterol (fasted)

Adverse Reactions in Clinical Trials of RPV-Containing Regimens in Treatment-Naïve Adult Subjects with HIV-1 Infection

In pooled 96-week trials of antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected adult subjects, the most common adverse reactions in subjects treated with RPV+FTC/TDF (N=550) (incidence greater than or equal to 2%, Grades 2–4) were headache, depressive disorders, and insomnia. The proportion of subjects who discontinued treatment with RPV+FTC/TDF due to adverse reactions, regardless of severity, was 2%. The most common adverse reactions that led to discontinuation in this treatment group were psychiatric disorders (1.6%) and rash (0.2%). Although the safety profile was similar in virologically-suppressed adults with HIV-1 infection who were switched to RPV and other antiretroviral drugs, the frequency of adverse events increased by 20% (N=317).

Adverse Reactions in Clinical Trials of FTC+TAF with EVG+COBI in Treatment-Naïve Adult Subjects with HIV-1 Infection

In pooled 48-week trials of antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected adult subjects, the most common adverse reaction in subjects treated with FTC+TAF with EVG+COBI (N=866) (incidence greater than or equal to 10%, all grades) was nausea (10%). In this treatment group, 0.9% of subjects discontinued FTC+TAF with EVG+COBI due to adverse event [see *Clinical Studies (14)*]. Antiretroviral treatment-naïve adult subjects treated with FTC+TAF with EVG+COBI experienced mean increases of 30 mg/dL of total cholesterol, 15 mg/dL of LDL cholesterol, 7 mg/dL of HDL cholesterol and 29 mg/dL of triglycerides after 48 weeks of use.

Renal Laboratory Tests

In two 48-week trials in antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected adults treated with FTC+TAF with EVG+COBI (N=866) with a median baseline eGFR of 115 mL per minute, mean serum creatinine increased by 0.1 mg per dL from baseline to Week 48. In a 24-week trial in adults with renal impairment (baseline eGFR 30 to 69 mL per minute) who received FTC+TAF with EVG+COBI (N=248), mean serum creatinine was 1.5 mg per dL at both baseline and Week 24.

Bone Mineral Density Effects

In the pooled analysis of two 48-week trials of antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected adult subjects, bone mineral density (BMD) from baseline to Week 48 was assessed by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Mean BMD decreased from baseline to Week 48 by –1.30% with FTC+TAF with EVG+COBI at the lumbar spine and –0.66% at the total hip. BMD declines of 5% or greater at the lumbar spine were experienced by 10% of FTC+TAF with EVG+COBI subjects. BMD declines of 7% or greater at the femoral neck were experienced by 7% of FTC+TAF with EVG+COBI subjects. The long-term clinical significance of these BMD changes is not known.

Adverse Reactions in Clinical Trials in Pediatric Subjects with HIV-1 Infection

In an open-label 48-week trial of 36 antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected pediatric subjects 12 to less than 18 years old (weighing at least 32 kg) treated with 25 mg per day of RPV and other antiretrovirals, the most common adverse reactions were headache (19%), depression (19%), somnolence (14%), nausea (11%), dizziness (8%), abdominal pain (8%), vomiting (6%) and rash (6%).

In a 24-week, open-label trial of 23 antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected pediatric subjects aged 12 to less than 18 years old (weighing at least 35 kg) who received FTC+TAF with EVG+COBI, the safety of this combination was similar to that of adults. Among these pediatric subjects, mean BMD increased from baseline to Week 24, +1.7% at the lumbar spine and +0.8% for the total body less head. Mean changes from baseline BMD Z-scores were -0.10 for lumbar spine and -0.11 for total body less head at Week 24. Two subjects had significant (greater than 4%) lumbar spine BMD loss at Week 24.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postmarketing experience in patients receiving RPV-containing regimens. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Metabolism and Nutrition Disorders

Weight increased

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Severe skin and hypersensitivity reactions including DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Renal and Urinary Disorders

Nephrotic syndrome

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Potential for Other Drugs to Affect One or More Components of ODEFSEY

Drugs that Induce or Inhibit CYP3A Enzymes

RPV is primarily metabolized by CYP3A, and drugs that induce or inhibit CYP3A may affect the clearance of RPV [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Coadministration of RPV and drugs that induce CYP3A may result in decreased plasma concentrations of RPV and loss of virologic response and possible resistance to RPV or to the class of NNRTIs [see *Contraindications* (4), *Warnings and Precautions* (5.3), and *Table 3*]. These drugs are contraindicated and include:

- the anticonvulsants carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin
- the antimycobacterials rifampin and rifapentine
- the glucocorticoid systemic dexamethasone (more than a single dose)
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

Coadministration of RPV and drugs that inhibit CYP3A may result in increased plasma concentrations of RPV and possible adverse events.

Drugs that Induce or Inhibit P-glycoprotein

TAF, a component of ODEFSEY, is a substrate of P-gp, BCRP, OATP1B1, and OATP1B3. Drugs that strongly affect P-gp and BCRP activity may lead to changes in TAF absorption (see *Table 3*). Drugs that induce P-gp activity are expected to decrease the absorption of TAF, resulting in decreased plasma concentration of TAF, which may lead to loss of therapeutic effect of ODEFSEY and development of resistance. Coadministration of ODEFSEY with other drugs that inhibit P-gp and BCRP may increase the absorption and plasma concentration of TAF.

Drugs that Increase Gastric pH

Coadministration of RPV with drugs that increase gastric pH may decrease plasma concentrations of RPV and lead to loss of virologic response and possible resistance to RPV or to the class of NNRTIs. Use of RPV with proton pump inhibitors is contraindicated and use of RPV with H₂-receptor antagonists requires staggered administration (see *Contraindications (4) and Table 3*).

7.2 QT Prolonging Drugs

There is limited information available on the potential for a pharmacodynamic interaction between RPV and drugs that prolong the QTc interval. In a study of healthy subjects, higher than recommended doses of RPV, 75 mg once daily and 300 mg once daily (3 times and 12 times recommended daily dose in ODEFSEY) prolonged the QTc interval [see *Warnings and Precautions (5.4) and Clinical Pharmacology (12.2)*]. Consider alternative medications to ODEFSEY in patients taking a drug with a known risk of Torsade de Pointes.

7.3 Drugs that Affect Renal Function

Because FTC and tenofovir are primarily excreted by the kidneys by a combination of glomerular filtration and active tubular secretion, coadministration of ODEFSEY with drugs that reduce renal function or compete for active tubular secretion may increase concentrations of FTC, tenofovir, and other renally eliminated drugs and this may increase the risk of adverse reactions. Some examples of drugs that are eliminated by active tubular secretion include, but are not limited to, acyclovir, cidofovir, ganciclovir, valacyclovir, valganciclovir, aminoglycosides (e.g., gentamicin), and high-dose or multiple NSAIDs [see *Warnings and Precautions (5.8)*].

7.4 Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Table 3 provides a listing of established or potentially clinically significant drug interactions with recommended steps to prevent or manage the drug interaction (the table is not all inclusive). The drug interactions described are based on studies conducted with either ODEFSEY, the components of ODEFSEY (FTC, RPV and TAF) as individual agents, or are predicted drug interactions that may occur with ODEFSEY. For pharmacokinetic data, see Tables 7–10 [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Table 3 Established and Other Potentially Significant^a Drug Interactions

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration ^b	Clinical Comment
Antacids: antacids (e.g., aluminum, magnesium hydroxide, or calcium carbonate)	↔ RPV (antacids taken at least 2 hours before or at least 4 hours after RPV) ↓ RPV (concomitant intake)	Administer antacids at least 2 hours before or at least 4 hours after ODEFSEY.
Antimycobacterials: rifabutin	↓ RPV ^c ↓ TAF	Coadministration of ODEFSEY with rifabutin is not recommended.
Azole Antifungal Agents: fluconazole itraconazole ketoconazole posaconazole voriconazole	↑ RPV ^{c,d} ↑ TAF ↓ ketoconazole ^{c,d}	No dosage adjustment is required when ODEFSEY is coadministered with azole antifungal agents. Clinically monitor for breakthrough fungal infections when azole antifungals are coadministered with ODEFSEY.
H₂-Receptor Antagonists: cimetidine famotidine nizatidine ranitidine	↔ RPV ^{c,d} (famotidine taken 12 hours before RPV or 4 hours after RPV) ↓ RPV ^{c,d} (famotidine taken 2 hours before RPV)	Administer H ₂ -receptor antagonists at least 12 hours before or at least 4 hours after ODEFSEY.
Macrolide or Ketolide Antibiotics: clarithromycin erythromycin telithromycin	↑ RPV ↔ clarithromycin ↔ erythromycin ↔ telithromycin	Where possible, alternatives such as azithromycin should be considered.
Narcotic Analgesics: methadone	↓ R(–) methadone ^c ↓ S(+) methadone ^c ↔ RPV ^c ↔ methadone ^c (when used with tenofovir)	No dosage adjustments are required when initiating coadministration of methadone with ODEFSEY. However, clinical monitoring is recommended, as methadone maintenance therapy may need to be adjusted in some patients.

a. This table is not all inclusive.

b. Increase=↑; Decrease=↓; No Effect=↔

- c. The interaction was evaluated in a clinical study. All other drug interactions shown are predicted.
- d. This interaction study has been performed with a dose higher than the recommended dose for RPV. The dosing recommendation is applicable to the recommended dose of RPV 25 mg once daily.

7.5 Drugs Without Clinically Significant Interactions with ODEFSEY

Based on drug interaction studies conducted with the fixed dose combination or components of ODEFSEY, no clinically significant drug interactions have been either observed or expected when ODEFSEY is combined with the following drugs: acetaminophen, atorvastatin, buprenorphine, chlorzoxazone, digoxin, ethinyl estradiol, ledipasvir, lorazepam, metformin, midazolam, naloxone, norbuprenorphine, norethindrone, norgestimate/ethinyl estradiol, sildenafil, simeprevir, sofosbuvir, and velpatasvir.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to ODEFSEY 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 ODEFSEY during pregnancy to inform a drug-associated risk of birth defects and miscarriage. Tenofovir alafenamide (TAF) use in women during pregnancy have not been evaluated; however, emtricitabine (FTC) and rilpivirine (RPV) use during pregnancy has been evaluated in a limited number of women reported to the APR. Available data from the APR show no difference in the risk of overall major birth defects for FTC and RPV compared with the background rate for major birth defects of 2.7% in a US reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). The rate of miscarriage is not reported in the APR. The estimated background rate of miscarriage in the clinically recognized pregnancies in the U.S. general population is 15-20%. Methodological limitations of the APR include the use of MACDP as the external comparator group. The MACDP population is not disease-specific, evaluates women and infants from a limited geographic area, and does not include outcomes for births that occurred at <20 weeks gestation.

In animal studies, no adverse developmental effects were observed when the components of ODEFSEY were administered separately during the period of organogenesis at exposures up to 60 and 108 times (mice and rabbits, respectively; FTC), 15 and 70 times (rats and rabbits, respectively; RPV) and equal to and 53 times (rats and rabbits, respectively; TAF) the exposure at the recommended daily dose of these components in ODEFSEY [see Data (8.1)]. Likewise, no adverse developmental

effects were seen when FTC was administered to mice and RPV was administered to rats through lactation at exposures up to approximately 60 and 63 times, respectively, the exposure at the recommended daily dose of these components in ODEFSEY. No adverse effects were observed in the offspring when TDF was administered through lactation at tenofovir exposures of approximately 14 times the exposure at the recommended daily dosage of ODEFSEY.

Data

Human Data

Emtricitabine: Based on prospective reports to the APR of 3406 exposures to FTC-containing regimens during pregnancy (including 2326 exposed in the first trimester and 1080 exposed in the second/third trimester), there was no difference between FTC and overall birth defects compared with the background birth defect rate of 2.7% in the U.S. reference population of the MACDP. The prevalence of birth defects in live births was 2.3% (95% CI: 1.7% to 3.0%) with first trimester exposure to FTC-containing regimens and 2.0% (95% CI: 1.3% to 3.1%) with second/third trimester exposure to FTC-containing regimens.

Rilpivirine: Based on prospective reports to the APR of 326 live births following exposures to RPV-containing regimens during pregnancy (including 202 exposed in the first trimester and 124 exposed in the second/third trimester), there was no difference in the rate of overall birth defects for RPV compared with the background rate of 2.7% for major birth defects in the U.S. reference population of the MACDP. The prevalence of birth defects in live births was 0.5% (95% CI: 0.0% to 2.7%) with first trimester exposure to RPV-containing regimens and 0.8% (95% CI: 0.0% to 4.4%) with second/third trimester exposure to RPV-containing regimens.

Animal Data

Emtricitabine: FTC was administered orally to pregnant mice (250, 500, or 1000 mg/kg/day) and rabbits (100, 300, or 1000 mg/kg/day) through organogenesis (on gestation days 6 through 15, and 7 through 19, respectively). No significant toxicological effects were observed in embryo-fetal toxicity studies performed with FTC in mice at exposures (AUC) approximately 60 times higher and in rabbits at approximately 108 times higher than human exposures at the recommended daily dose. In a pre/postnatal development study with FTC, mice were administered doses up to 1000 mg/kg/day; no significant adverse effects directly related to drug were observed in the offspring exposed daily from before birth (*in utero*) through sexual maturity at daily exposures (AUC) of approximately 60-fold higher than human exposures at the recommended daily dose.

Rilpivirine: RPV 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 RPV in rats and rabbits at exposures 15 (rats) and 70 (rabbits) times higher than the exposure in humans at the recommended dose of 25 mg once daily. In a pre/postnatal development study with RPV, where rats were administered up to 400 mg/kg/day through lactation, no significant adverse effects directly related to drug were noted in the offspring.

Tenofovir Alafenamide: TAF was administered orally to pregnant rats (25, 100, or 250 mg/kg/day) and rabbits (10, 30, or 100 mg/kg/day) through organogenesis (on gestation days 6 through 17, and 7 through 20, respectively). No adverse embryo-fetal effects were observed in rats and rabbits at TAF exposures similar to (rats) and approximately 53 (rabbits) times higher than the exposure in humans at the recommended daily dose of ODEFSEY. TAF is rapidly converted to tenofovir; the observed tenofovir exposure in rats and rabbits were 59 (rats) and 93 (rabbits) times higher than human tenofovir exposures at the recommended daily doses. Since TAF is rapidly converted to tenofovir and a lower tenofovir exposure in rats and mice was observed after TAF administration compared to tenofovir disoproxil fumarate (TDF, another prodrug for tenofovir) administration, a pre/postnatal development study in rats was conducted only with TDF. Doses up to 600 mg/kg/day were administered through lactation, no adverse effects were observed in the offspring on gestation day 7 [and lactation day 20] at tenofovir exposures of approximately 14 [21] times higher than the exposures in humans at the recommended daily dose of ODEFSEY.

8.2 Lactation

Risk Summary

The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-infected mothers not breastfeed their infants, to avoid risking postnatal transmission of HIV.

Based on published data, FTC has been shown to be present in human breast milk; it is unknown if RPV and TAF are present in human breast milk. RPV is present in rat milk and tenofovir has been shown to be present in the milk of lactating rats and rhesus monkeys after administration of TDF [see *Data*]. It is unknown if TAF is present in animal milk.

It is not known if ODEFSEY affects milk production or has effects on the breastfed infant. Because of the potential for (1) HIV transmission (in HIV-negative infants), (2) developing viral resistance (in HIV-positive infants), and (3) adverse reactions in a breastfed infant similar to those seen in adults, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving ODEFSEY.

Data

Animal Data

Rilpivirine: In animals, no studies have been conducted to assess the excretion of rilpivirine directly; however RPV was measured in rat pups which were exposed through the milk of treated dams (dosed up to 400 mg/kg/day).

Tenofovir Alafenamide: Studies in rats and monkeys have demonstrated that tenofovir is secreted in milk. Tenofovir was excreted into the milk of lactating rats following oral administration of TDF (up to 600 mg/kg/day) at up to approximately 24% of the median plasma concentration in the highest dosed animals at lactation day 11 [see *Data (8.1)*]. Tenofovir was excreted into the milk of lactating monkeys, following a single subcutaneous (30 mg/kg) dose of tenofovir, at concentrations up to approximately 4% of plasma concentration resulting in exposure (AUC) of approximately 20% of plasma exposure.

8.4 Pediatric Use

The efficacy and safety of ODEFSEY as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection was established in pediatric patients 12 years of age and older with body weight greater than or equal to 35 kg [see *Dosage and Administration (2.2)*]. Use of ODEFSEY in this age group is supported by adequate and well-controlled studies of RPV+FTC+TDF in adults with HIV-1 infection, adequate and well-controlled studies of FTC+TAF with EVG+COBI in adults with HIV-1 infection, and by the following pediatric studies [see *Clinical Studies (14)*]:

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

Because it is a fixed-dose combination tablet, the dose of ODEFSEY cannot be adjusted for patients of lower age and weight. The safety and efficacy of ODEFSEY have not been established in pediatric patients less than 12 years of age or weighing less than 35 kg [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.5 Geriatric Use

In clinical trials, 80 of the 97 subjects enrolled aged 65 years and over received FTC+TAF with EVG+COBI. No differences in safety or efficacy have been observed

between elderly subjects and those between 12 and less than 65 years of age. Clinical trials of RPV did not include sufficient numbers of subjects aged 65 years and over to determine whether they respond differently from younger subjects [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.6 Renal Impairment

ODEFSEY is not recommended in patients with severe renal impairment (estimated creatinine clearance below 30 mL per minute). No dosage adjustment of ODEFSEY is recommended in patients with estimated creatinine clearance greater than or equal to 30 mL per minute [see *Dosage and Administration* (2.2), *Clinical Pharmacology* (12.3) and *Clinical Studies* (14)].

8.7 Hepatic Impairment

No dosage adjustment of ODEFSEY is recommended in patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment. ODEFSEY has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

10 OVERDOSAGE

No data are available on overdose of ODEFSEY in patients. If overdose occurs, monitor the patient for evidence of toxicity. Treatment of overdose with ODEFSEY consists of general supportive measures including monitoring of vital signs and ECG (QT interval) as well as observation of the clinical status of the patient.

Emtricitabine (FTC): Limited clinical experience is available at doses higher than the recommended dosage of FTC in ODEFSEY. In one clinical pharmacology study, single doses of FTC 1200 mg (6 times the dose in ODEFSEY) were administered to 11 subjects. No severe adverse reactions were reported. The effects of higher doses are not known.

Hemodialysis treatment removes approximately 30% of the FTC dose over a 3-hour dialysis period starting within 1.5 hours of FTC dosing (blood flow rate of 400 mL per minute and a dialysate flow rate of 600 mL per minute). It is not known whether FTC can be removed by peritoneal dialysis.

Rilpivirine (RPV): Human experience of overdose with RPV is limited. There is no specific antidote for overdose with RPV. Since RPV is highly bound to plasma protein, dialysis is unlikely to result in significant removal of RPV.

Administration of activated charcoal may be used to aid in removal of unabsorbed active substance.

Tenofovir Alafenamide (TAF): Limited clinical experience is available at doses higher than the recommended dosage of TAF in ODEFSEY. A single dose of 125 mg TAF (5 times the dose of TAF in ODEFSEY) was administered to 48 healthy subjects; no serious adverse reactions were reported. The effects of higher doses are unknown.

Tenofovir is efficiently removed by hemodialysis with an extraction coefficient of approximately 54%.

11 DESCRIPTION

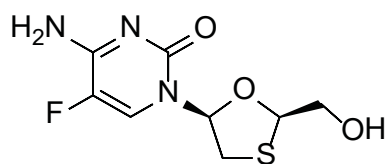
ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine, and tenofovir alafenamide) is a fixed-dose combination tablet containing emtricitabine (FTC), rilpivirine (RPV), and tenofovir alafenamide (TAF) for oral administration.

- FTC, a synthetic nucleoside analog of cytidine, is an HIV-1 nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor (HIV-1 NRTI).
- RPV is an HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI).
- TAF, an HIV-1 NRTI, is converted in vivo to tenofovir, an acyclic nucleoside phosphonate (nucleotide) analog of adenosine 5'-monophosphate.

Each tablet contains 200 mg of FTC, 25 mg of RPV (equivalent to 27.5 of rilpivirine hydrochloride) and 25 mg of TAF (equivalent to 28 mg of tenofovir alafenamide fumarate) and the following inactive ingredients: croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polysorbate 20, and povidone. The tablets are film-coated with a coating material containing iron oxide black, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, and titanium dioxide.

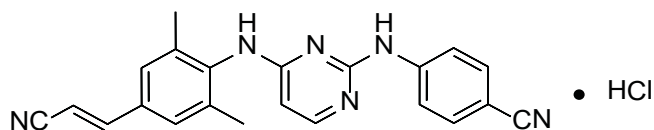
Emtricitabine: The chemical name of FTC is 4-amino-5-fluoro-1-(2*R*-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-5*S*-yl)-(1*H*)-pyrimidin-2-one. FTC is the (-)-enantiomer of a thio analog of cytidine, which differs from other cytidine analogs in that it has a fluorine in the 5 position.

FTC has a molecular formula of $C_8H_{10}FN_3O_3S$ and a molecular weight of 247.24 and has the following structural formula:



FTC is a white to off-white powder with a solubility of approximately 112 mg per mL in water at 25 °C.

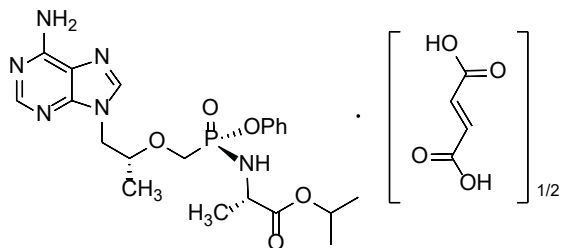
Rilpivirine: The chemical name of rilpivirine hydrochloride drug substance is 4-[[4-[[4-[(*E*)-2-cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile monohydrochloride. Its molecular formula is $C_{22}H_{18}N_6 \cdot HCl$ and its molecular weight is 402.88. Rilpivirine hydrochloride has the following structural formula:



Rilpivirine hydrochloride is a white to almost white powder. Rilpivirine hydrochloride is practically insoluble in water over a wide pH range.

Tenofovir Alafenamide: The chemical name of tenofovir alafenamide fumarate drug substance is L-alanine, *N*-[*(S)*-[[(*1R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl]phenoxyphosphinyl]-, 1-methylethyl ester, (*2E*)-2-butenedioate (2:1).

Tenofovir alafenamide fumarate has an empirical formula of $C_{21}H_{29}O_5N_6P \cdot \frac{1}{2}(C_4H_4O_4)$ and a formula weight of 534.50 and has the following structural formula:



Tenofovir alafenamide fumarate is a white to off-white or tan powder with a solubility of 4.7 mg per mL in water at 20 °C.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

ODEFSEY is a fixed dose combination of antiretroviral drugs emtricitabine, rilpivirine, and tenofovir alafenamide [see *Microbiology* (12.4)].

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

When higher than recommended RPV doses of 75 mg (3 times the recommended dosage in ODEFSEY) once daily and 300 mg (12 times the recommended dosage in ODEFSEY) once daily were studied in healthy adults, the maximum mean time-matched (95% upper confidence bound) differences in QTcF interval from placebo after baseline correction were 10.7 (15.3) and 23.3 (28.4) milliseconds, respectively. Steady-state administration of RPV 75 mg once daily and 300 mg once daily resulted in a mean steady-state C_{max} approximately 2.6 times and 6.7 times, respectively, higher than the mean C_{max} observed with the recommended 25 mg once daily dose of RPV [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

The effect of RPV at the recommended dose of 25 mg once daily on the QTcF interval was evaluated in a randomized, placebo-, and active- (moxifloxacin 400 mg once daily) controlled crossover study in 60 healthy adults, with 13 measurements over 24 hours at steady state. The maximum mean time-matched (95% upper confidence bound)

differences in QTcF interval from placebo after baseline correction was 2 (5) milliseconds (i.e., below the threshold of clinical concern).

In a thorough QT/QTc study in 48 healthy subjects, TAF at the recommended dose and at a dose approximately 5 times the recommended dose, did not affect the QT/QTc interval and did not prolong the PR interval.

The effect of FTC on the QT interval is not known.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion

The pharmacokinetic properties of the components of ODEFSEY are provided in Table 4. The multiple dose pharmacokinetic parameters of FTC, RPV and TAF and its metabolite tenofovir are provided in Table 5.

Table 4 Pharmacokinetic Properties of the Components of ODEFSEY

	Rilpivirine	Emtricitabine	Tenofovir Alafenamide
Absorption			
T _{max} (h)	4	3	1
Effect of moderate fat meal (relative to fasting) ^a	AUC Ratio = 1.13 (1.03, 1.23)	AUC Ratio = 0.91 (0.89, 0.93)	AUC Ratio = 1.45 (1.33, 1.58)
Effect of high fat meal (relative to fasting) ^a	AUC Ratio = 1.72 (1.49, 1.99)	AUC Ratio = 0.88 (0.85, 0.90)	AUC Ratio = 1.53 (1.39, 1.69)
Distribution			
% Bound to human plasma proteins	~99	<4	~80
Source of protein binding data	In vitro	In vitro	Ex vivo
Blood-to-plasma ratio	0.7	0.6	1.0
Metabolism			
Metabolism	CYP3A	Not significantly metabolized	Cathepsin A ^b (PBMcs) CES1 (hepatocytes) CYP3A (minimal)
Elimination			
Major route of elimination	Metabolism	Glomerular filtration and active tubular secretion	Metabolism (>80% of oral dose)
t _{1/2} (h) ^c	50	10	0.51
% Of dose excreted in urine ^d	6	70	<1
% Of dose excreted in feces ^d	85	13.7	31.7

PBMcs = peripheral blood mononuclear cells; CES1 = carboxylesterase 1.

a. Values refer to geometric mean ratio [fed/ fasted] in PK parameters and (90% confidence interval). High-calorie/high-fat meal = ~800 kcal, 50% fat. Moderate-fat meal = ~600 kcal, 27% fat.

b. In vivo, TAF is hydrolyzed within cells to form tenofovir (major metabolite), which is phosphorylated to the active metabolite, tenofovir diphosphate. In vitro studies have shown that TAF is metabolized to tenofovir by cathepsin A in PBMcs and macrophages; and by CES1 in hepatocytes. Upon coadministration with the moderate CYP3A inducer probe efavirenz, TAF exposure was unaffected.

c. t_{1/2} values refer to median terminal plasma half-life. Note that the pharmacologically active metabolite, tenofovir diphosphate, has a half-life of 150-180 hours within PBMcs.

d. Dosing in mass balance studies: FTC (single dose administration of [¹⁴C] emtricitabine after multiple dosing of emtricitabine for ten days); TAF (single dose administration of [¹⁴C] tenofovir alafenamide).

Table 5 Multiple Dose Pharmacokinetic Parameters of Emtricitabine, Rilpivirine, Tenofovir Alafenamide and its Metabolite Tenofovir Following Oral Administration with a Meal in HIV-Infected Adults

Parameter Mean (CV%)	Emtricitabine ^a	Rilpivirine ^b	Tenofovir Alafenamide ^c	Tenofovir ^d
C _{max} (microgram per mL)	2.1 (20.2)	NA	0.16 (51.1)	0.02 (26.1)
AUC _{tau} (microgram•hour per mL)	11.7 (16.6)	2.2 (38.1)	0.21 (71.8)	0.29 (27.4)
C _{trough} (microgram per mL)	0.10 (46.7)	0.08 (44.3)	NA	0.01 (28.5)

CV = Coefficient of Variation; NA = Not Applicable

a. From Intensive PK analysis in a phase 2 trial in HIV infected adults treated with FTC+TAF with EVG+COBI (n=19).

b. From Population PK analysis in a trial of treatment-naïve adults with HIV-1 infection treated with RPV (n=679).

c. From Population PK analysis in two trials of treatment-naïve adults with HIV-1 infection treated within EVG+COBI+FTC+TAF (n=539).

d. From Population PK analysis in two trials of treatment-naïve adults with HIV-1 infection treated with EVG+COBI+FTC+TAF (n=841).

Specific Populations

Patients with Renal Impairment

Rilpivirine: Population pharmacokinetic analysis indicated that RPV exposure was similar in HIV-1 infected subjects with eGFR 60 to 89 mL per minute by Cockcroft-Gault method relative to HIV-1 infected subjects with normal renal function. There is limited or no information regarding the pharmacokinetics of RPV in patients with moderate or severe renal impairment or in patients with end-stage renal disease [see *Use in Specific Populations* (8.6)].

Tenofovir Alafenamide: The pharmacokinetics of FTC+TAF with EVG+COBI in HIV-1 infected subjects with renal impairment (eGFR 30 to 69 mL per minute by Cockcroft-Gault method) were evaluated within a subset of virologically-suppressed subjects in an open-label trial (Table 6).

Table 6 Pharmacokinetics of the FTC, TAF, and a Metabolite of TAF (Tenofovir) in HIV-Infected Adults with Renal Impairment as Compared to Subjects with Normal Renal Function

Creatinine Clearance	AUC _{tau} (microgram-hour per mL) Mean (CV%)		
	≥90 mL per minute (N=18) ^a	60–89 mL per minute (N=11) ^b	30–59 mL per minute (N=18)
Emtricitabine	11.4 (11.9)	17.6 (18.2)	23.0 (23.6)
Tenofovir Alafenamide*	0.23 (47.2)	0.24 (45.6)	0.26 (58.8)
Tenofovir	0.32 (14.9)	0.46 (31.5)	0.61 (28.4)

*AUC_{last}

a. From a phase 2 trial in HIV-infected adults with normal renal function treated with FTC+TAF with EVG+COBI.

b. These subjects had an eGFR ranging from 60 to 69 mL per minute.

Patients with Hepatic Impairment

Emtricitabine: The pharmacokinetics of FTC have not been studied in subjects with hepatic impairment; however, FTC is not significantly metabolized by liver enzymes, so the impact of hepatic impairment should be limited.

Rilpivirine: In a study comparing 8 subjects with mild hepatic impairment (Child-Pugh score A) to 8 matched controls and 8 subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh score B) to 8 matched controls, the multiple-dose exposure of RPV was 47% higher in subjects with mild hepatic impairment and 5% higher in subjects with moderate hepatic impairment [see *Use in Specific Populations* (8.7)].

Tenofovir Alafenamide: Clinically relevant changes in the pharmacokinetics of tenofovir alafenamide or its metabolite tenofovir were not observed in subjects with mild, moderate, (Child-Pugh A and B) or severe hepatic impairment (Child-Pugh C) [see *Use in Specific Populations* (8.7)].

Hepatitis B and/or Hepatitis C Virus Coinfection

The pharmacokinetics of FTC and TAF have not been fully evaluated in subjects coinfecting with hepatitis B and/or C virus. Population pharmacokinetic analysis indicated that hepatitis B and/or C virus coinfection had no clinically relevant effect on the exposure of RPV.

Pediatric Patients

Exposures of TAF in 24 pediatric subjects with HIV-1 infection aged 12 to less than 18 years who received FTC+TAF with EVG+COBI were decreased (23% for TAF AUC) compared to exposures achieved in treatment-naïve adults following administration of FTC+TAF with EVG+COBI. These exposure differences are not

thought to be clinically significant based on exposure-response relationships. FTC exposures were similar in adolescents compared to treatment-naïve adults. The PK of RPV in antiretroviral HIV-1-infected pediatric subjects 12 to less than 18 years of age who received RPV 25 mg once daily were comparable to those in HIV-1 infected adults. As in adults, there was no impact of body weight on RPV PK in pediatric subjects [see *Use In Specific Populations (8.4)*].

Geriatric Patients

The pharmacokinetics of FTC and TAF have not been fully evaluated in the elderly (65 years of age and older). Population pharmacokinetics analysis of HIV-infected subjects in Phase 2 and Phase 3 trials of FTC+TAF with EVG+COBI showed that age did not have a clinically relevant effect on exposures of TAF up to 75 years of age.

The pharmacokinetics of RPV have not been fully evaluated in the elderly (65 years of age and older) [see *Use in Specific Populations (8.5)*].

Race

Based on population pharmacokinetic analyses, no dosage adjustment is recommended based on race.

Gender

Based on population pharmacokinetic analyses, no dosage adjustment is recommended based on gender.

Drug Interaction Studies

Rilpivirine: RPV is primarily metabolized by CYP3A, and drugs that induce or inhibit CYP3A may thus affect the clearance of RPV.

RPV at a dose of 25 mg once daily is not likely to have a clinically relevant effect on the exposure of medicinal products metabolized by CYP enzymes.

TAF is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or UGT1A1. TAF is a weak inhibitor of CYP3A in vitro. TAF is not an inhibitor or inducer of CYP3A in vivo.

The drug interaction studies described in Tables 7-10 were conducted with ODEFSEY (FTC/RPV/TAF) or the components of ODEFSEY (FTC, RPV, or TAF) administered individually.

The effects of coadministered drugs on the exposures of RPV and TAF are shown in Tables 7 and 8, respectively. The effects of RPV and TAF on the exposure of coadministered drugs are shown in Tables 9 and 10, respectively. For information regarding clinical recommendations, see *Drug Interactions (7)*.

Table 7 Changes in Pharmacokinetic Parameters for RPV in the Presence of Coadministered Drugs in Healthy Subjects

Coadministered Drug	Dose/Schedule		N	Mean Ratio of RPV Pharmacokinetic Parameters With/Without Coadministered Drug (90% CI); No Effect = 1.00		
	Coadministered Drug (mg)	RPV (mg)		C _{max}	AUC	C _{min}
Acetaminophen	500 single dose	150 once daily ^a	16	1.09 (1.01, 1.18)	1.16 (1.10, 1.22)	1.26 (1.16, 1.38)
Atorvastatin	40 once daily	150 once daily ^a	16	0.91 (0.79, 1.06)	0.90 (0.81, 0.99)	0.90 (0.84, 0.96)
Chlorzoxazone	500 single dose taken 2 hours after RPV	150 once daily ^a	16	1.17 (1.08, 1.27)	1.25 (1.16, 1.35)	1.18 (1.09, 1.28)
Ethinylestradiol/ Norethindrone	0.035 once daily /1 mg once daily	25 once daily	15	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b
Famotidine	40 single dose taken 12 hours before RPV	150 single dose ^a	24	0.99 (0.84, 1.16)	0.91 (0.78, 1.07)	NA
Famotidine	40 single dose taken 2 hours before RPV	150 single dose ^a	23	0.15 (0.12, 0.19)	0.24 (0.20, 0.28)	NA
Famotidine	40 single dose taken 4 hours after RPV	150 single dose ^a	24	1.21 (1.06, 1.39)	1.13 (1.01, 1.27)	NA
Ketoconazole	400 once daily	150 once daily ^a	15	1.30 (1.13, 1.48)	1.49 (1.31, 1.70)	1.76 (1.57, 1.97)
Methadone	60-100 once daily, individualized dose	25 once daily	12	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b
Ledipasvir/ Sofosbuvir ^c	90/400 once daily	25 once daily	42	0.97 (0.92, 1.02)	0.95 (0.91, 0.98)	0.93 (0.89, 0.97)

Omeprazole	20 once daily	25 single dose	15	0.30 (0.24, 0.38)	0.35 (0.28, 0.44)	NA
Rifabutin	300 once daily	25 once daily	18	0.69 (0.62, 0.76)	0.58 (0.52, 0.65)	0.52 (0.46, 0.59)
Rifampin	600 once daily	150 once daily ^a	16	0.31 (0.27, 0.36)	0.20 (0.18, 0.23)	0.11 (0.10, 0.13)
Simeprevir	25 once daily	150 once daily	23	1.04 (0.95, 1.30)	1.12 (1.05, 1.19)	1.25 (1.16, 1.35)
Sildenafil	50 single dose	75 once daily ^a	16	0.92 (0.85, 0.99)	0.98 (0.92, 1.05)	1.04 (0.98, 1.09)
Sofosbuvir/ velpatasvir	400/100 once daily	10 once daily ^d	24	0.93 (0.88, 0.98)	0.95 (0.90, 1.00)	0.96 (0.90, 1.03)

CI=Confidence Interval; N=maximum number of subjects with data; NA=Not Available; ↔=no change

- 25 mg, 75 mg, and 150 mg of RPV is 1, 3, and 6 times the recommended dose of RPV in ODEFSEY, respectively.
- Comparison based on historic controls.
- Study conducted with ODEFSEY (FTC/RPV/TAF).
- Study conducted with FTC/RPV/TDF.

Table 8 Changes in Pharmacokinetic Parameters for TAF in the Presence of the Coadministered Drug^a in Healthy Subjects

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	TAF (mg)	N	Mean Ratio of Tenofovir Alafenamide Pharmacokinetic Parameters (90% CI); No Effect = 1.00		
				C _{max}	AUC	C _{min}
Cobicistat ^b	150 once daily	8 once daily	12	2.83 (2.20, 3.65)	2.65 (2.29, 3.07)	NC
Ledipasvir/ Sofosbuvir ^c	90/400 once daily	25 once daily	42	1.03 (0.94, 1.14)	1.32 (1.25, 1.40)	NC

CI=Confidence Interval; N=maximum number of subjects with data; NC=Not Calculated

- All interaction studies conducted in healthy volunteers.
- Increases TAF exposure via inhibition of intestinal P-glycoprotein.
- Study conducted with ODEFSEY (FTC/RPV/TAF).

Table 9 Changes in Pharmacokinetic Parameters for Coadministered Drugs in the Presence of RPV in Healthy Subjects

Coadministered Drug	Dose/Schedule		N	Mean Ratio of Coadministered Drug Pharmacokinetic Parameters With/Without RPV (90% CI); No Effect = 1.00		
	Coadministered Drug (mg)	RPV (mg)		C _{max}	AUC	C _{min}
Acetaminophen	500 single dose	150 once daily ^a	16	0.97 (0.86, 1.10)	0.92 (0.85, 0.99)	NA
Atorvastatin	40 once daily	150 once daily ^a	16	1.35 (1.08, 1.68)	1.04 (0.97, 1.12)	0.85 (0.69, 1.03)
2-hydroxy-atorvastatin				1.58 (1.33, 1.87)	1.39 (1.29, 1.50)	1.32 (1.10, 1.58)
4-hydroxy-atorvastatin				1.28 (1.15, 1.43)	1.23 (1.13, 1.33)	NA
Chlorzoxazone	500 single dose taken 2 hours after RPV	150 once daily ^a	16	0.98 (0.85, 1.13)	1.03 (0.95, 1.13)	NA
Digoxin	0.5 single dose	25 once daily	22	1.06 (0.97, 1.17)	0.98 (0.93, 1.04) ^b	NA
Ethinylestradiol	0.035 once daily	25 once daily	17	1.17 (1.06, 1.30)	1.14 (1.10, 1.19)	1.09 (1.03, 1.16)
Norethindrone	1 mg once daily			0.94 (0.83, 1.06)	0.89 (0.84, 0.94)	0.99 (0.90, 1.08)
Ketoconazole	400 once daily	150 once daily ^a	14	0.85 (0.80, 0.90)	0.76 (0.70, 0.82)	0.34 (0.25, 0.46)
Ledipasvir	90 once daily	25 once daily ^c	41	1.01 (0.97, 1.05)	1.02 (0.97, 1.06)	1.02 (0.98, 1.07)

Sofosbuvir GS-331007 ^e	400 once daily	25 once daily ^c	41	0.96 (0.89, 1.04) 1.08 (1.05, 1.11)	1.05 (1.01, 1.09) 1.08 (1.06, 1.10)	NA 1.10 (1.07, 1.12)
R(-) methadone S(+) methadone	60-100 once daily, individualized dose	25 once daily	13	0.86 (0.78, 0.95) 0.87 (0.78, 0.97)	0.84 (0.74, 0.95) 0.84 (0.74, 0.96)	0.78 (0.67, 0.91) 0.79 (0.67, 0.92)
Metformin	850 single dose	25 once daily	20	1.02 (0.95, 1.10)	0.97 (0.90, 1.06) ^d	NA
Rifampin 25-desacetyl-rifampin	600 once daily	150 once daily ^a	16	1.02 (0.93, 1.12) 1.00 (0.87, 1.15)	0.99 (0.92, 1.07) 0.91 (0.77, 1.07)	NA NA
Simeprevir	150 once daily	25 once daily	21	1.10 (0.97, 1.26)	1.06 (0.94, 1.19)	0.96 (0.83, 1.11)
Sildenafil N-desmethyl-sildenafil	50 single dose	75 once daily ^a	16	0.93 (0.80, 1.08) 0.90 (0.80, 1.02)	0.97 (0.87, 1.08) 0.92 (0.85, 0.99) ^b	NA NA
Sofosbuvir GS-331007 ^e	400 once daily	25 once daily ^f	24	1.09 (0.95, 1.25) 0.96 (0.90, 1.01)	1.16 (1.10, 1.24) 1.04 (1.00, 1.07)	NA 1.12 (1.07, 1.17)
Velpatasvir	100 once daily	25 once daily ^f	24	0.96 (0.85, 1.10)	0.99 (0.88, 1.11)	1.02 (0.91, 1.15)

CI=Confidence Interval; N=maximum number of subjects with data; NA=Not Available

- 25 mg, 75 mg, and 150 mg of RPV is 1, 3, and 6 times the recommended dose of RPV in ODEFSEY, respectively.
- AUC_(0-last).
- Study conducted with ODEFSEY (FTC/RPV/TAF).
- N (maximum number of subjects with data for AUC_(0-∞))=15
- The predominant circulating nucleoside metabolite of sofosbuvir.
- Study conducted with FTC/RPV/TDF.

Table 10 Changes in Pharmacokinetic Parameters for Coadministered Drug in the Presence of TAF in Healthy Subjects

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	TAF (mg)	N	Mean Ratio of Coadministered Drug Pharmacokinetic Parameters (90% CI); No Effect = 1.00		
				C _{max}	AUC	C _{min}
Midazolam ^a	2.5 single dose, orally	25 once daily	18	1.02 (0.92, 1.13)	1.13 (1.04, 1.23)	NC
	1 single dose, IV			0.99 (0.89, 1.11)	1.08 (1.04, 1.13)	NC
Ledipasvir ^b	90/400 once daily	25 once daily	41	1.01 (0.97, 1.05)	1.02 (0.97, 1.06)	1.02 (0.98, 1.07)
Sofosbuvir ^b				0.96 (0.89, 1.04)	1.05 (1.01, 1.09)	NC
GS-331007 ^{b,c}				1.08 (1.05, 1.11)	1.08 (1.06, 1.10)	1.10 (1.07, 1.12)
Norelgestromin	norgestimate 0.180/0.215/0.250 once daily/ethinyl estradiol 0.025 once daily	25 once daily ^d	29	1.17 (1.07, 1.26)	1.12 (1.07, 1.17)	1.16 (1.08, 1.24)
Norgestrel				1.10 (1.02, 1.18)	1.09 (1.01, 1.18)	1.11 (1.03, 1.20)
Ethinyl estradiol				1.22 (1.15, 1.29)	1.11 (1.07, 1.16)	1.02 (0.93, 1.12)

CI=Confidence Interval; N=maximum number of subjects with data; NC=Not Calculated

a. A sensitive CYP3A4 substrate.

b. Study conducted with ODEFSEY (FTC/RPV/TAF).

c. The predominant circulating nucleoside metabolite of sofosbuvir.

d. Study conducted with FTC/TAF.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Emtricitabine: FTC, a synthetic nucleoside analog of cytidine, is phosphorylated by cellular enzymes to form emtricitabine 5'-triphosphate. Emtricitabine 5'-triphosphate inhibits the activity of the HIV-1 reverse transcriptase (RT) by competing with the natural substrate deoxycytidine 5'-triphosphate and by being incorporated into nascent viral DNA which results in chain termination. Emtricitabine 5'-triphosphate is a weak inhibitor of mammalian DNA polymerases α , β , ϵ , and mitochondrial DNA polymerase γ .

Rilpivirine: RPV is a diarylpyrimidine non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor of HIV-1 and inhibits HIV-1 replication by non-competitive inhibition of HIV-1 RT. RPV does not inhibit the human cellular DNA polymerases α , β , and mitochondrial DNA polymerase γ .

Tenofovir Alafenamide: TAF is a phosphoramidate prodrug of tenofovir (2'-deoxyadenosine monophosphate analog). Plasma exposure to TAF allows for permeation into cells and then TAF is intracellularly converted to tenofovir through hydrolysis by cathepsin A. Tenofovir is subsequently phosphorylated by cellular kinases to the active metabolite tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate inhibits HIV-1 replication through incorporation into viral DNA by the HIV reverse transcriptase, which results in DNA chain termination.

Tenofovir has activity against human immunodeficiency virus (HIV-1). Cell culture studies have shown that both tenofovir and FTC can be fully phosphorylated when combined in cells. Tenofovir diphosphate is a weak inhibitor of mammalian DNA polymerases that include mitochondrial DNA polymerase γ and there is no evidence of toxicity to mitochondria cell culture.

Antiviral Activity in Cell Culture

Emtricitabine, Rilpivirine, and Tenofovir Alafenamide: The combinations of FTC, RPV, and TAF were not antagonistic with each other in cell culture combination antiviral activity assays. In addition, FTC, RPV, and TAF were not antagonistic with a panel of representatives from the major classes of approved anti-HIV agents (NNRTIs, NRTIs, INSTIs, and PIs).

Emtricitabine: The antiviral activity of FTC against laboratory and clinical isolates of HIV-1 was assessed in T lymphoblastoid cell lines, the MAGI-CCR5 cell line, and primary peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). The EC_{50} values for FTC were in the range of 0.0013–0.64 microM. FTC displayed antiviral activity in cell culture against HIV-1 clades A, B, C, D, E, F, and G (EC_{50} values ranged from 0.007–0.075 microM) and showed strain-specific activity against HIV-2 (EC_{50} values ranged from 0.007–1.5 microM).

Rilpivirine: RPV exhibited activity against laboratory strains of wild-type HIV-1 in an acutely infected T-cell line with a median EC_{50} value for HIV-1_{IIIB} of 0.73 nM. RPV demonstrated limited activity in cell culture against HIV-2 with a median EC_{50} value of 5220 nM (range 2510–10,830 nM). RPV demonstrated antiviral activity against a broad panel of HIV-1 group M (subtype A, B, C, D, F, G, H) primary isolates with EC_{50} values ranging from 0.07–1.01 nM and was less active against group O primary isolates with EC_{50} values ranging from 2.88–8.45 nM.

Tenofovir Alafenamide: The antiviral activity of TAF against laboratory and clinical isolates of HIV-1 subtype B was assessed in lymphoblastoid cell lines, PBMCs, primary monocyte/macrophage cells and CD4-T lymphocytes. The EC_{50} values for TAF ranged from 2.0–14.7 nM.

TAF displayed antiviral activity in cell culture against all HIV-1 groups (M, N, O), including sub-types A, B, C, D, E, F, and G (EC_{50} values ranged from 0.10–12.0 nM) and strain specific activity against HIV-2 (EC_{50} values ranged from 0.91–2.63 nM).

Resistance

In Cell Culture

Emtricitabine: HIV-1 isolates with reduced susceptibility to FTC were selected in cell culture. Reduced susceptibility to FTC was associated with M184V or I substitutions in HIV-1 RT.

Rilpivirine: RPV-resistant strains were selected in cell culture starting from wild-type HIV-1 of different origins and subtypes as well as NNRTI-resistant HIV-1. The frequently observed amino acid substitutions that emerged and conferred decreased phenotypic susceptibility to RPV included: L100I, K101E, V106I and A, V108I, E138K and G, Q, R, V179F and I, Y181C and I, V189I, G190E, H221Y, F227C, and M230I and L.

Tenofovir Alafenamide: HIV-1 isolates with reduced susceptibility to TAF were selected in cell culture. HIV-1 isolates selected by TAF expressed a K65R substitution in HIV-1 RT, sometimes in the presence of S68N or L429I substitutions; in addition, a K70E substitution in HIV-1 RT was observed.

In Clinical Trials

In HIV-1-Infected Subjects With No Antiretroviral Treatment History

Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide: The resistance profile of ODEFSEY for the treatment of HIV-1 infection is based on studies of FTC+TAF with EVG+COBI in the treatment of HIV-1 infection. In a pooled analysis of antiretroviral-naïve subjects, genotyping was performed on plasma HIV-1 isolates from all subjects with HIV-1 RNA greater than 400 copies per mL at confirmed virologic failure, at Week 48, or at time of early study drug discontinuation. Genotypic resistance developed in 7 of 14 evaluable subjects. The resistance-associated substitutions that emerged were M184V/I (N=7) and K65R (N=1). Three subjects had virus with emergent R, H, or E at the polymorphic Q207 residue in reverse transcriptase.

Rilpivirine: In the Week 96 pooled resistance analysis for adult subjects receiving RPV or efavirenz in combination with FTC/TDF, the emergence of resistance was greater among subjects' viruses in the RPV+FTC/TDF arm compared to the efavirenz + FTC/TDF arm and was dependent on baseline viral load. In the Week 96 resistance analysis, 14% (77/550) of the subjects in the RPV+FTC/TDF arm and 8% (43/546) of the subjects in the efavirenz + FTC/TDF arm qualified for resistance analysis; 61% (47/77) of the subjects who qualified for resistance analysis (resistance-analysis subjects) in the RPV+FTC/TDF arm had virus with genotypic and/or phenotypic resistance to RPV compared to 42% (18/43) of the resistance-analysis subjects in the efavirenz + FTC/TDF arm who had genotypic and/or phenotypic resistance to efavirenz. Moreover, genotypic and/or phenotypic resistance to emtricitabine or tenofovir emerged in viruses from 57%

(44/77) of the resistance-analysis subjects in the RPV arm compared to 26% (11/43) in the efavirenz arm.

Emerging NNRTI substitutions in the RPV resistance analysis of subjects' viruses included V90I, K101E/P/T, E138K/A/Q/G, V179I/L, Y181C/I, V189I, H221Y, F227C/L, and M230L, which were associated with an RPV phenotypic fold change range of 2.6–621. The E138K substitution emerged most frequently during RPV treatment, commonly in combination with the M184I substitution. The emtricitabine and lamivudine resistance-associated substitutions M184I or V and NRTI resistance-associated substitutions (K65R/N, A62V, D67N/G, K70E, Y115F, K219E/R) emerged more frequently in the RPV resistance-analysis subjects than in efavirenz resistance-analysis subjects.

NNRTI- and NRTI-resistance substitutions emerged less frequently in the resistance analysis of viruses from subjects with baseline viral loads of less than or equal to 100,000 copies/mL compared to viruses from subjects with baseline viral loads of greater than 100,000 copies/mL: 23% (10/44) compared to 77% (34/44) of NNRTI-resistance substitutions and 20% (9/44) compared to 80% (35/44) of NRTI-resistance substitutions. This difference was also observed for the individual emtricitabine/lamivudine and tenofovir resistance substitutions: 22% (9/41) compared to 78% (32/41) for M184I/V and 0% (0/8) compared to 100% (8/8) for K65R/N. Additionally, NNRTI and/or NRTI-resistance substitutions emerged less frequently in the resistance analysis of the viruses from subjects with baseline CD4+ cell counts greater than or equal to 200 cells/mm³ compared to the viruses from subjects with baseline CD4+ cell counts less than 200 cells/mm³: 32% (14/44) compared to 68% (30/44) of NNRTI-resistance substitutions and 27% (12/44) compared to 73% (32/44) of NRTI-resistance substitutions.

In Virologically-Suppressed Subjects

Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide: One subject was identified with emergent resistance to FTC or TAF (M184M/I) out of 4 virologic failure subjects in a clinical study of virologically-suppressed subjects who switched from a regimen containing FTC+TDF to FTC+TAF with EVG+COBI (N=799).

Rilpivirine: Through Week 48, 4 subjects who switched their protease inhibitor-based regimen to FTC/RPV/TDF (4 of 469 subjects, 0.9%) and 1 subject who maintained their regimen (1 of 159 subjects, 0.6%) developed genotypic and/or phenotypic resistance to a study drug. All 4 of the subjects who had resistance emergence on FTC/RPV/TDF had evidence of FTC resistance and 3 of the subjects had evidence of RPV resistance.

ODEFSEY: Through Week 48, in subjects who switched to ODEFSEY from FTC/RPV/TDF or EFV/FTC/TDF (Trials 1216 (N=316) and 1160 (N=438), respectively), of seven subjects who developed virologic failure, three subjects had detectable NNRTI and/or NRTI resistance substitutions at virologic failure that were pre-existing in the baseline sample by proviral DNA sequencing; one of these subjects resuppressed while maintaining ODEFSEY.

Cross-Resistance

Emtricitabine: FTC-resistant viruses with the M184V/I substitution were cross-resistant to lamivudine, but retained sensitivity to didanosine, stavudine, tenofovir, and zidovudine.

Viruses harboring substitutions conferring reduced susceptibility to stavudine and zidovudine—thymidine analog substitutions (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E), or didanosine (L74V) remained sensitive to FTC. HIV-1 containing the K103N substitution or other substitutions associated with resistance to NNRTIs was susceptible to FTC.

Rilpivirine: Considering all of the available cell culture and clinical data, any of the following amino acid substitutions, when present at baseline, are likely to decrease the antiviral activity of RPV: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L, and the combination of L100I+K103N.

Cross-resistance in site-directed mutant virus has been observed among NNRTIs. The single NNRTI substitutions K101P, Y181I, and Y181V conferred 52 times, 15 times, and 12 times decreased susceptibility to RPV, respectively. The combination of E138K and M184I showed 6.7 times reduced susceptibility to RPV compared to 2.8 times for E138K alone. The K103N substitution did not show reduced susceptibility to RPV by itself. However, the combination of K103N and L100I resulted in a 7 times reduced susceptibility to RPV. In another study, the Y188L substitution resulted in a reduced susceptibility to RPV of 9 times for clinical isolates and 6 times for site-directed mutants. Combinations of 2 or 3 NNRTI resistance-associated substitutions gave decreased susceptibility to RPV (fold change range of 3.7–554) in 38% and 66% of mutants, respectively.

Cross-resistance to efavirenz, etravirine, and/or nevirapine is likely after virologic failure and development of RPV resistance.

Tenofovir Alafenamide: Tenofovir resistance substitutions K65R and K70E result in reduced susceptibility to abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, and tenofovir.

HIV-1 with multiple thymidine analog substitutions (M41L, D67N, K70R, L210W, T215F/Y, K219Q/E/N/R), or multinucleoside resistant HIV-1 with a T69S double insertion mutation or with a Q151M substitution complex including K65R showed reduced susceptibility to TAF in cell culture.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Emtricitabine: In long-term carcinogenicity studies of FTC, no drug-related increases in tumor incidence were found in mice at doses up to 750 mg per kg per day (23 times the human systemic exposure at the recommended dose of 200 mg per day in ODEFSEY) or in rats at doses up to 600 mg per kg per day (28 times the human systemic exposure at the recommended dose in ODEFSEY).

FTC was not genotoxic in the reverse mutation bacterial test (Ames test), mouse lymphoma or mouse micronucleus assays.

FTC did not affect fertility in male rats at approximately 140 times or in male and female mice at approximately 60 times higher exposures (AUC) than in humans given the recommended 200 mg daily dose in ODEFSEY. Fertility was normal in the offspring of mice exposed daily from before birth (in utero) through sexual maturity at daily exposures (AUC) of approximately 60 times higher than human exposures at the recommended 200 mg daily dose in ODEFSEY.

Rilpivirine: RPV was evaluated for carcinogenic potential by oral gavage administration to mice and rats up to 104 weeks. Daily doses of 20, 60, and 160 mg per kg per day were administered to mice and doses of 40, 200, 500, and 1500 mg per kg per day were administered to rats. In rats, there were no drug-related neoplasms. In mice, RPV was positive for hepatocellular neoplasms in both males and females. The observed hepatocellular findings in mice may be rodent-specific. At the lowest tested doses in the carcinogenicity studies, the systemic exposures (based on AUC) to RPV were 21 times (mice) and 3 times (rats) relative to those observed in humans at the recommended dose (25 mg once daily) in ODEFSEY.

RPV has tested negative in the absence and presence of a metabolic activation system, in the in vitro Ames reverse mutation assay and in vitro clastogenicity mouse lymphoma assay. RPV did not induce chromosomal damage in the in vivo micronucleus test in mice.

In a study conducted in rats, there were no effects on mating or fertility with RPV up to 400 mg per kg per day, a dose of RPV that showed maternal toxicity. This dose is associated with an exposure that is approximately 40 times higher than the exposure in humans at the recommended dose of 25 mg once daily in ODEFSEY.

Tenofovir Alafenamide: Since TAF is rapidly converted to tenofovir and a lower tenofovir exposure in rats and mice was observed after TAF administration compared to TDF administration, carcinogenicity studies were conducted only with TDF. Long-term oral carcinogenicity studies of TDF in mice and rats were carried out at exposures up to approximately 10 times (mice) and 4 times (rats) those observed in humans at the recommended dose of TDF (300 mg) for HIV-1 infection. The tenofovir exposure in these studies was approximately 167 times (mice) and 55 times (rat) those observed in humans after administration of the daily recommended dose of ODEFSEY. At the high

dose in female mice, liver adenomas were increased at tenofovir exposures approximately 10 times (300 mg TDF) and 167 times (ODEFSEY) the exposure observed in humans. In rats, the study was negative for carcinogenic findings.

TAF was not genotoxic in the reverse mutation bacterial test (Ames test), mouse lymphoma or rat micronucleus assays.

There were no effects on fertility, mating performance or early embryonic development when TAF was administered to male rats at a dose equivalent to 62 times the human dose based on body surface area comparisons for 28 days prior to mating and to female rats for 14 days prior to mating through Day 7 of gestation.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Minimal to slight infiltration of mononuclear cells in the posterior uvea was observed in dogs with similar severity after three- and nine-month administration of TAF; reversibility was seen after a three-month recovery period. No eye toxicity was observed in the dog at systemic exposures of 5 (TAF) and 15 (tenofovir) times the exposure seen in humans at the recommended daily TAF dose in ODEFSEY.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Clinical Trial Results in HIV-1 Virologically-Suppressed Subjects Who Switched to ODEFSEY

In Trial 1216, the efficacy and safety of switching from emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/RPV/TDF) to ODEFSEY were evaluated in a randomized, double-blind study of virologically-suppressed HIV-1 infected adults. Subjects were suppressed (HIV-1 RNA <50 copies/mL) on their baseline regimen of FTC/RPV/TDF for at least 6 months and have no documented resistance mutations to FTC, TAF, or RPV prior to study entry. Subjects were randomized in a 1:1 ratio to either switch to ODEFSEY (N=316) once daily or stay on FTC/RPV/TDF (N=314) once daily. Subjects had a mean age of 45 years (range: 23–72), 90% were male, 75% were White, and 19% were Black. The mean baseline CD4+ cell count was 709 cells/mm³ (range: 104–2527).

In Trial 1160, the efficacy and safety of switching from efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (EFV/FTC/TDF) to ODEFSEY were evaluated in a randomized, double-blind study of virologically-suppressed HIV-1 infected adults. Subjects must have been stably suppressed (HIV-1 RNA <50 copies/mL) on their baseline regimen of EFV/FTC/TDF for at least 6 months and have no documented resistance mutations to FTC, TAF, or RPV prior to study entry. Subjects were randomized in a 1:1 ratio to either switch to ODEFSEY (N=438) once daily or stay on EFV/FTC/TDF (N=437) once daily. Subjects had a mean age of 48 years (range: 19–76), 87% were male, 67% were White, and 27% were Black. The mean baseline CD4+ cell count was 700 cells/mm³ (range: 140–1862).

Treatment outcomes of Trials 1216 and 1160 are presented in Table 11.

Table 11 Virologic Outcomes of Trials 1216 and 1160 at Week 48^a in Virologically-Suppressed Subjects who Switched to ODEFSEY

	Study 1216		Study 1160	
	ODEFSEY (N=316)	FTC/RPV/TDF (N=313) ^b	ODEFSEY (N=438)	EFV/FTC/TDF (N=437)
HIV-1 RNA <50 copies/mL	94%	94%	90%	92%
HIV-1 RNA ≥50 copies/mL^c	1%	0%	1%	1%
No Virologic Data at Week 48 Window	6%	6%	9%	7%
Discontinued Study Drug Due to AE or Death and Last Available HIV-1 RNA <50 copies/mL	2%	1%	3%	1%
Discontinued Study Drug Due to Other Reasons and Last Available HIV-1 RNA <50 copies/mL ^d	4%	4%	5%	5%
Missing Data During Window but on Study Drug	<1%	1%	1%	1%

- Week 48 window was between Day 295 and 378 (inclusive).
- One subject who was not on FTC/RPV/TDF prior to screening was excluded from the efficacy analysis.
- Included subjects who had HIV-1 RNA ≥50 copies/mL in the Week 48 window; subjects who discontinued early due to lack or loss of efficacy; subjects who discontinued for reasons other than lack or loss of efficacy and at the time of discontinuation had a viral value of ≥50 copies/mL.
- Includes subjects who discontinued for reasons other than an AE, death, or lack or loss of efficacy; e.g., withdrew consent, loss to follow-up, etc.

14.2 Clinical Trial Results for Subjects with no Antiretroviral Treatment History for Components of ODEFSEY

The efficacy of RPV, FTC, and TAF in the treatment of HIV-1 infection in adults as initial therapy in those with no antiretroviral treatment history [see *Indications and Usage (1)*] was established in trials of:

- RPV+FTC/TDF in HIV-1 infected adults as initial therapy in those with no antiretroviral treatment history (n=550). The virologic response rate (i.e., HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) was 77% at Week 96. The virologic response rate at 96 weeks was 83% in subjects with baseline HIV-1 RNA less than or equal to 100,000 copies per mL and 71% in subjects with baseline HIV-1 RNA greater than 100,000 copies per mL. Further, the virologic response rate at 96 weeks among subjects with baseline CD4+ cell counts less than 200 and greater than or equal to 200 cells/mm³ were 68% and 82%, respectively.
- FTC+TAF with EVG+COBI in HIV-1 infected adults as initial therapy in those with no antiretroviral treatment history (n=866). The virologic response rate (i.e., HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) was 92% at Week 48.

The efficacy of RPV, FTC, and TAF in the treatment of HIV-1 infection in pediatric patients aged 12 to less than 18 years old and greater than 32-35 kg as initial therapy in those with no antiretroviral treatment history and to replace a stable antiretroviral regimen in those who are virologically-suppressed [see *Indications and Usage (1)*] was established in trials of antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected pediatric subjects 12 to less than 18 years old with:

- RPV in combination with other antiretroviral agents in 36 treatment-naïve HIV-1 infected adolescents weighing at least 32 kg. The majority of subjects (24/36) received RPV in combination with FTC and TDF. Of these 24 subjects, 20 had a baseline HIV-1 RNA less than or equal to 100,000 copies per mL. The virologic response rate in these 20 subjects (i.e., HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) was 80% (16/20) at 48 weeks.
- FTC+TAF with EVG+COBI in 23 adolescents weighing at least 35 kg. The virologic response rate (i.e., HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) was 91% at 24 weeks.

In the clinical trial of 248 HIV-1 infected adult patients with estimated creatinine clearance greater than 30 mL per minute but less than 70 mL per minute, 95% (235/248) of the combined populations of treatment-naïve (N=6) begun on FTC+TAF with EVG+COBI and those previously virologically-suppressed on other regimens (N=242) and switched to FTC+TAF with EVG +COBI had HIV-RNA levels less than 50 copies per mL at Week 24.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ODEFSEY tablets are gray, capsule-shaped, and film coated with “GSI” debossed on one side and “255” on the other side. Each bottle contains 30 tablets (NDC 61958-2101-1), a silica gel desiccant, and a polyester coil, and is closed with a child-resistant closure.

Store below 30 °C (86 °F).

- Keep container tightly closed.
- Dispense only in original container.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Post-treatment Acute Exacerbation of Hepatitis B in Patients with HBV Coinfection

Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are coinfecting with HBV and HIV-1 and have discontinued products containing FTC and/or TDF, and may likewise occur with discontinuation of ODEFSEY [see *Warnings and Precautions (5.1)*]. Advise the patient to not discontinue ODEFSEY without first informing their healthcare provider.

Severe Skin Reactions and Hypersensitivity

Inform patients that skin reactions ranging from mild to severe, including Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), have been reported with RPV-containing products. Instruct patients to immediately stop taking ODEFSEY and seek medical attention if they develop a rash associated with any of the following symptoms: fever, blisters, mucosal involvement, eye inflammation (conjunctivitis), severe allergic reaction causing swelling of the face, eyes, lips, mouth, tongue or throat which may lead to difficulty swallowing or breathing, and any signs and symptoms of liver problems, as they may be a sign of a more serious reaction. Patients should understand that if severe rash occurs, they will be closely monitored, laboratory tests will be performed and appropriate therapy will be initiated [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

Drug Interactions

ODEFSEY may interact with many drugs and is not recommended to be coadministered with numerous drugs. Advise patients to report to their healthcare provider the use of any other prescription or nonprescription medication or herbal products, including St. John's wort [see *Contraindications (4)*, *Warnings and Precautions (5.3)* and *Drug Interactions (7)*].

Depressive Disorders

Inform patients that depressive disorders (depressed mood, depression, dysphoria, major depression, mood altered, negative thoughts, suicide attempt, suicidal ideation) have been reported with RPV. Inform patients to seek immediate medical evaluation if they experience depressive symptoms [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

Hepatotoxicity

Inform patients that hepatotoxicity has been reported with RPV, therefore, it is important to inform the healthcare professional if patients have underlying hepatitis B or C or elevations in liver-associated tests prior to treatment [see *Dosage and Administration* (2.1) and *Warnings and Precautions* (5.6)].

Immune Reconstitution Syndrome

Advise patients to inform their healthcare provider immediately of any symptoms of infection, as in some patients with advanced HIV infection (AIDS), signs and symptoms of inflammation from previous infections may occur soon after anti-HIV treatment is started [see *Warnings and Precautions* (5.7)].

New Onset or Worsening Renal Impairment

Advise patients to avoid taking ODEFSEY with concurrent or recent use of nephrotoxic agents. Renal impairment, including cases of acute renal failure, has been reported in association with the use of tenofovir prodrugs [see *Warnings and Precautions* (5.8)].

Lactic Acidosis and Severe Hepatomegaly

Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with use of drugs similar to ODEFSEY. Advise patients to stop taking ODEFSEY if they develop clinical symptoms suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity [see *Warnings and Precautions* (5.9)].

Missed Dosage

Inform patients that it is important to take ODEFSEY on a regular dosing schedule with a meal and to avoid missing doses, as it can result in development of resistance [see *Dosage and Administration* (2.2)].

Pregnancy Registry

Inform patients that there is an antiretroviral pregnancy registry to monitor fetal outcomes of pregnant women exposed to ODEFSEY [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

Lactation

Instruct women with HIV-1 infection not to breastfeed because HIV-1 can be passed to the baby in breast milk [see *Use in Specific Populations (8.2)*].

ODEFSEY is a trademark of Gilead Sciences, Inc., or its related companies. All other trademarks referenced herein are the property of their respective owners.

Patient Information ODEFSEY® (oh-DEF-see) (emtricitabine, rilpivirine and tenofovir alafenamide) tablets
Important: Ask your healthcare provider or pharmacist about medicines that should not be taken with ODEFSEY. For more information, see “What should I tell my healthcare provider before taking ODEFSEY?”
What is the most important information I should know about ODEFSEY? ODEFSEY can cause serious side effects, including: Worsening of Hepatitis B virus infection. ODEFSEY is not for use to treat chronic hepatitis B virus (HBV) infection. If you have hepatitis B virus (HBV) infection and take ODEFSEY, your HBV may get worse (flare-up) if you stop taking ODEFSEY. A “flare-up” is when your HBV infection suddenly returns in a worse way than before. • Do not run out of ODEFSEY. Refill your prescription or talk to your healthcare provider before your ODEFSEY is all gone. • Do not stop taking ODEFSEY without first talking to your healthcare provider. • If you stop taking ODEFSEY, your healthcare provider will need to check your health often and do blood tests regularly for several months to check your HBV infection. Tell your healthcare provider about any new or unusual symptoms you may have after you stop taking ODEFSEY. For more information about side effects, see “What are the possible side effects of ODEFSEY?”
What is ODEFSEY? ODEFSEY is a prescription medicine that is used to treat Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) in people 12 years of age and older: • who have not received anti-HIV-1 medicines in the past and who have an amount of HIV-1 in their blood (this is called “viral load”) that is no more than 100,000 copies/mL, or • to replace their current anti-HIV-1 medicines for people whose healthcare provider determines that they meet certain requirements. HIV-1 is the virus that causes AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome). ODEFSEY contains the prescription medicines emtricitabine, rilpivirine and tenofovir alafenamide. It is not known if ODEFSEY is safe and effective in children under 12 years of age or who weigh less than 77 lb (35 kg).
Who should not take ODEFSEY? Do not take ODEFSEY if you also take a medicine that contains: • carbamazepine (CARBATROL®, EPITOL®, EQUETRO®, TEGRETOL®, TEGRETOL-XR®, TERIL®) • dexamethasone (OZURDEX®, MAXIDEX®, DECADRON®, BAYCADRON™) • dexlansoprazole (DEXILANT®) • esomeprazole (NEXIUM®, VIMOVO®) • lansoprazole (PREVACID®) • omeprazole (PRILOSEC®, ZEGERID®) • oxcarbazepine (TRILEPTAL®) • pantoprazole sodium (PROTONIX®) • phenobarbital (LUMINAL®) • phenytoin (DILANTIN®, DILANTIN-125®, PHENYTEK®) • rabeprazole (ACIPHEX®)

- rifampin (RIFADIN[®], RIFAMATE[®], RIFATER[®], RIMACTANE[®])
- rifapentine (PRIFTIN[®])
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*) or a product that contains St. John's wort

What should I tell my healthcare provider before taking ODEFSEY?

Before taking ODEFSEY, tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:

- have liver problems, including hepatitis B or C virus infection
- have kidney problems
- have a history of depression or suicidal thoughts
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if ODEFSEY can harm your unborn baby. Tell your healthcare provider if you become pregnant during treatment with ODEFSEY.

Pregnancy Registry: There is a pregnancy registry for women who take ODEFSEY during pregnancy. The purpose of this registry is to collect information about the health of you and your baby. Talk with your healthcare provider about how you can take part in this registry.

- are breastfeeding or plan to breastfeed. Do not breastfeed if you take ODEFSEY.
 - You should not breastfeed if you have HIV-1 because of the risk of passing HIV-1 to your baby.
 - At least one of the medicines in ODEFSEY can pass to your baby in your breast milk. It is not known if the other medicines in ODEFSEY can pass into your breast milk.

Talk with your healthcare provider about the best way to feed your baby during treatment with ODEFSEY.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

Some medicines may interact with ODEFSEY. Keep a list of your medicines and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

- You can ask your healthcare provider or pharmacist for a list of medicines that interact with ODEFSEY.
- **Do not start a new medicine without telling your healthcare provider.** Your healthcare provider can tell you if it is safe to take ODEFSEY with other medicines.

How should I take ODEFSEY?

- Take ODEFSEY exactly as your healthcare provider tells you to take it. ODEFSEY is taken by itself (not with other HIV-1 medicines) to treat HIV-1 infection.
- Take ODEFSEY 1 time each day with a meal.
- Do not change your dose or stop taking ODEFSEY without first talking with your healthcare provider. Stay under a healthcare provider's care during treatment with ODEFSEY.
- Do not miss a dose of ODEFSEY.
- If you take too much ODEFSEY, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.
- When your ODEFSEY supply starts to run low, get more from your healthcare provider or pharmacy. This is very important because the amount of virus in your blood may increase if the medicine is stopped for even a short time. The virus may develop resistance to ODEFSEY and become harder to treat.

What are the possible side effects of ODEFSEY?

ODEFSEY may cause serious side effects, including:

- **See "What is the most important information I should know about ODEFSEY?"**
- **Severe skin rash and allergic reactions.** Skin rash is a common side effect of ODEFSEY. Rash can be serious. Call your healthcare provider right away if you get a rash. In some cases, rash and allergic reaction may need to be treated in a hospital.

If you get a rash with any of the following symptoms, stop taking ODEFSEY and call your healthcare provider or get medical help right away:

- fever
 - skin blisters
 - mouth sores
 - redness or swelling of the eyes (conjunctivitis)
 - swelling of the face, lips, mouth, or throat
 - trouble breathing or swallowing
 - pain on the right side of the stomach (abdominal) area
 - dark “tea colored” urine
- **Depression or mood changes.** Tell your healthcare provider right away if you have any of the following symptoms:
 - feel sad or hopeless
 - feel anxious or restless
 - have thoughts of hurting yourself (suicide) or have tried to hurt yourself
 - **Change in liver enzymes.** People with a history of hepatitis B or C virus infection or who have certain liver enzyme changes may have an increased risk of developing new or worsening liver problems during treatment with ODEFSEY. Liver problems can also happen during treatment with ODEFSEY in people without a history of liver disease. Your healthcare provider may need to do tests to check your liver enzymes before and during treatment with ODEFSEY.
 - **Changes in your immune system (Immune Reconstitution Syndrome)** can happen when you start taking HIV-1 medicines. Your immune system may get stronger and begin to fight infections that have been hidden in your body for a long time. Tell your healthcare provider right away if you start having any new symptoms after starting your HIV-1 medicine.
 - **New or worse kidney problems, including kidney failure.** Your healthcare provider should do blood and urine tests to check your kidneys before you start and during treatment with ODEFSEY. Your healthcare provider may tell you to stop taking ODEFSEY if you develop new or worse kidney problems.
 - **Too much lactic acid in your blood (lactic acidosis).** Too much lactic acid is a serious but rare medical emergency that can lead to death. **Tell your healthcare provider right away if you get these symptoms:** weakness or being more tired than usual, unusual muscle pain, being short of breath or fast breathing, stomach pain with nausea and vomiting, cold or blue hands and feet, feel dizzy or lightheaded, or a fast or abnormal heartbeat.
 - **Severe liver problems.** In rare cases, severe liver problems can happen that can lead to death. **Tell your healthcare provider right away if you get these symptoms:** skin or the white part of your eyes turns yellow, dark “tea-colored” urine, light-colored stools, loss of appetite for several days or longer, nausea, or stomach-area pain.

The most common side effects of ODEFSEY are headache and problems sleeping.

These are not all the possible side effects of ODEFSEY.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store ODEFSEY?

- Store ODEFSEY below 86°F (30°C).
- Keep ODEFSEY in its original container.
- Keep the container tightly closed.

Keep ODEFSEY and all medicines out of reach of children.

General information about the safe and effective use of ODEFSEY.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use ODEFSEY for a condition for which it was not prescribed. Do not give ODEFSEY to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about ODEFSEY that is written for health professionals.

For more information, call 1-800-445-3235 or go to www.ODEFSEY.com.

What are the ingredients in ODEFSEY?

Active ingredients: emtricitabine, rilpivirine, and tenofovir alafenamide

Inactive ingredients: croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polysorbate 20, and povidone. The tablet film coating contains iron oxide black, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, and titanium dioxide

Manufactured and distributed by: Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA 94404

ODEFSEY is a trademark of Gilead Sciences, Inc., or its related companies. All other trademarks referenced herein are the property of their respective owners.

© 2017 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved.

208351-GS-002

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration

Revised: 08/2017

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 200 mg of emtricitabine, rilpivirine hydrochloride equivalent to 25 mg of rilpivirine and tenofovir alafenamide fumarate equivalent to 25 mg of tenofovir alafenamide.

Excipients with known effect

Each tablet contains 189.8 mg lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Grey, capsule-shaped, film-coated tablets, of dimensions 15 mm x 7 mm, debossed with “GSI” on one side of the tablet and “255” on the other side of the tablet.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Odefsey is indicated for the treatment of adults and adolescents (aged 12 years and older with body weight at least 35 kg) infected with human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) without known mutations associated with resistance to the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) class, tenofovir or emtricitabine and with a viral load $\leq 100,000$ HIV-1 RNA copies/mL (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Therapy should be initiated by a physician experienced in the management of HIV infection.

Posology

Adults and adolescents aged 12 years and older, weighing at least 35 kg

One tablet to be taken once daily with food (see section 5.2).

If the patient misses a dose of Odefsey within 12 hours of the time it is usually taken, the patient should take Odefsey with food as soon as possible and resume the normal dosing schedule. If a patient misses a dose of Odefsey by more than 12 hours, the patient should not take the missed dose and simply resume the usual dosing schedule.

If the patient vomits within 4 hours of taking Odefsey another tablet should be taken with food. If a patient vomits more than 4 hours after taking Odefsey they do not need to take another dose of Odefsey until the next regularly scheduled dose.

Elderly

No dose adjustment of Odefsey is required in elderly patients (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment of Odefsey is required in adults or in adolescents (aged at least 12 years and of at least 35 kg body weight) with estimated creatinine clearance (CrCl) ≥ 30 mL/min.

Odefsey should not be initiated in patients with estimated CrCl < 30 mL/min, as there are no data available regarding the use of Odefsey in this population (see sections 5.1 and 5.2).

Odefsey should be discontinued in patients with estimated creatinine clearance that declines below 30 mL/min during treatment (see sections 5.1 and 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment of Odefsey is required in patients with mild (Child Pugh Class A) or moderate (Child Pugh Class B) hepatic impairment. Odefsey should be used with caution in patients with moderate hepatic impairment. Odefsey has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh Class C); therefore, Odefsey is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population

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

Pregnancy

Lower exposures of rilpivirine (one of the components of Odefsey) were observed during pregnancy; therefore viral load should be monitored closely. Alternatively, switching to another antiretroviral regimen could be considered (see sections 4.4, 4.6, 5.1 and 5.2).

Method of administration

Odefsey should be taken orally, once daily with food (see section 5.2). The film-coated tablet should not be chewed, crushed or split.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

Odefsey should not be co-administered with medicinal products that can result in significant decreases in rilpivirine plasma concentrations (due to cytochrome P450 [CYP]3A enzyme induction or gastric pH increase), which may result in loss of therapeutic effect of Odefsey (see section 4.5), including:

- Carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin
- Rifabutin, rifampicin, rifapentine
- Omeprazole, esomeprazole, dextansoprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole
- Dexamethasone (oral and parenteral doses), except as a single dose treatment
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*).

4.4 Special warnings and precautions for use

While effective viral suppression with antiretroviral therapy has been proven to substantially reduce the risk of sexual transmission, a residual risk cannot be excluded. Precautions to prevent transmission should be taken in accordance with national guidelines.

Virologic failure and development of resistance

There are insufficient data to justify the use in patients with prior NNRTI failure. Resistance testing and/or historical resistance data should guide the use of Odefsey (see section 5.1).

In the pooled efficacy analysis from the two Phase 3 clinical studies in adults (C209 [ECHO] and C215 [THRIVE]) through 96 weeks, patients treated with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate + rilpivirine with a baseline viral load > 100,000 HIV-1 RNA copies/mL had a greater risk of virologic failure (17.6% with rilpivirine *versus* 7.6% with efavirenz) compared to patients with a baseline viral load ≤ 100,000 HIV-1 RNA copies/mL (5.9% with rilpivirine *versus* 2.4% with efavirenz). The virologic failure rate in patients treated with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate + rilpivirine at Week 48 and Week 96 was 9.5% and 11.5% respectively, and 4.2% and 5.1% in the emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate + efavirenz arm. The difference in the rate of new virologic failures from the Week 48 to Week 96 analysis between rilpivirine and efavirenz arms was not statistically significant. Patients with a baseline viral load > 100,000 HIV-1 RNA copies/mL who experienced virologic failure exhibited a higher rate of treatment emergent resistance to the NNRTI class. More patients who failed virologically on rilpivirine than who failed virologically on efavirenz developed lamivudine/emtricitabine associated resistance (see section 5.1).

Findings in adolescents (12 to less than 18 years of age) in Study C213 were generally in line with these data (for details see section 5.1).

Only adolescents deemed likely to have good adherence to antiretroviral therapy should be treated with rilpivirine, as suboptimal adherence can lead to development of resistance and the loss of future treatment options.

Cardiovascular

At supratherapeutic doses (75 mg once daily and 300 mg once daily), rilpivirine has been associated with prolongation of the QTc interval of the electrocardiogram (ECG) (see sections 4.5, and 4.9). Rilpivirine at the recommended dose of 25 mg once daily is not associated with a clinically relevant effect on QTc. Odefsey should be used with caution when co-administered with medicinal products with a known risk of Torsade de Pointes.

Patients co-infected with HIV and hepatitis B or C virus

Patients with chronic hepatitis B or C treated with antiretroviral therapy are at an increased risk for severe and potentially fatal hepatic adverse reactions.

The safety and efficacy of Odefsey in patients co-infected with HIV-1 and hepatitis C virus (HCV) have not been established.

Tenofovir alafenamide is active against hepatitis B virus (HBV). Discontinuation of Odefsey therapy in patients co-infected with HIV and HBV may be associated with severe acute exacerbations of hepatitis. Patients co-infected with HIV and HBV who discontinue Odefsey should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months after stopping treatment.

Liver disease

The safety and efficacy of Odefsey in patients with significant underlying liver disorders have not been established.

Patients with pre-existing liver dysfunction, including chronic active hepatitis, have an increased frequency of liver function abnormalities during combination antiretroviral therapy (CART) and should be monitored according to standard practice. If there is evidence of worsening liver disease in such patients, interruption or discontinuation of treatment must be considered.

Weight and metabolic parameters

An increase in weight and in levels of blood lipids and glucose may occur during antiretroviral therapy. Such changes may in part be linked to disease control and life style. For lipids, there is in some cases evidence for a treatment effect, while for weight gain there is no strong evidence relating this to any particular treatment. For monitoring of blood lipids and glucose reference is made to established HIV treatment guidelines. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate.

Mitochondrial dysfunction following exposure *in utero*

Nucleos(t)ide analogues may impact mitochondrial function to a variable degree, which is most pronounced with stavudine, didanosine and zidovudine. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV negative infants exposed *in utero* and/or postnatally to nucleoside analogues; these have predominantly concerned treatment with regimens containing zidovudine. The main adverse reactions reported are haematological disorders (anaemia, neutropenia) and metabolic disorders (hyperlactatemia, hyperlipasemia). These events have often been transitory. Late onset neurological disorders have been reported rarely (hypertonia, convulsion, abnormal behaviour). Whether such neurological disorders are transient or permanent is currently unknown. These findings should be considered for any child exposed *in utero* to nucleos(t)ide analogues, who present with severe clinical findings of unknown etiology, particularly neurologic findings. These findings do not affect current national recommendations to use antiretroviral therapy in pregnant women to prevent vertical transmission of HIV.

Immune Reactivation Syndrome

In HIV infected patients with severe immune deficiency at the time of institution of CART, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions have been observed within the first few weeks or months of initiation of CART. Relevant examples include cytomegalovirus retinitis, generalised and/or focal mycobacterial infections, and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary.

Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported to occur in the setting of immune reactivation; however, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment.

Opportunistic infections

Patients receiving Odefsey may continue to develop opportunistic infections and other complications of HIV infection, and therefore should remain under close clinical observation by physicians experienced in the treatment of patients with HIV associated diseases.

Osteonecrosis

Although the aetiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index), cases of osteonecrosis have been reported particularly in patients with advanced HIV disease and/or long-term exposure to CART. Patients should be advised to seek medical advice if they experience joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

Nephrotoxicity

A potential risk of nephrotoxicity resulting from chronic exposure to low levels of tenofovir due to dosing with tenofovir alafenamide cannot be excluded (see section 5.3).

Pregnancy

Lower exposures of rilpivirine were observed when rilpivirine 25 mg once daily was taken during pregnancy. In the Phase 3 studies (C209 and C215), 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 (see sections 4.6, 5.1 and 5.2). Alternatively, switching to another antiretroviral regimen could be considered.

Co-administration of other medicinal products

Some medicinal products should not be co-administered with Odefsey (see sections 4.3 and 4.5).

Odefsey should not be co-administered with other antiretroviral medicinal products (see section 4.5).

Odefsey should not be co-administered with other medicinal products containing tenofovir alafenamide, lamivudine, tenofovir disoproxil or adefovir dipivoxil (see section 4.5).

Excipients

Odefsey contains lactose monohydrate. Consequently, patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Odefsey is indicated for use as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection and should not be co-administered with other antiretroviral medicinal products. Therefore, information regarding drug-drug interactions with other antiretroviral medicinal products is not provided. Interaction studies have only been performed in adults.

Emtricitabine

In vitro and clinical pharmacokinetic drug-drug interaction studies have shown that the potential for CYP-mediated interactions involving emtricitabine with other medicinal products is low. Co-administration of emtricitabine with medicinal products that are eliminated by active tubular secretion may increase concentrations of emtricitabine, and/or the co-administered medicinal product. Medicinal products that decrease renal function may increase concentrations of emtricitabine.

Rilpivirine

Rilpivirine is primarily metabolised by CYP3A. Medicinal products that induce or inhibit CYP3A may thus affect the clearance of rilpivirine (see section 5.2). Rilpivirine inhibits P-glycoprotein (P-gp) *in vitro* (50% inhibitory concentration [IC₅₀] is 9.2 µM). In a clinical study, rilpivirine did not significantly affect the pharmacokinetics of digoxin. Additionally, in a clinical drug-drug interaction study with tenofovir alafenamide, which is more sensitive to intestinal P-gp inhibition, rilpivirine did not affect tenofovir alafenamide exposures when administered concurrently, indicating that rilpivirine is not a P-gp inhibitor *in vivo*.

Rilpivirine is an *in vitro* inhibitor of the transporter MATE-2K with an IC₅₀ of < 2.7 nM. The clinical implications of this finding are currently unknown.

Tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide is transported by P-gp and breast cancer resistance protein (BCRP). Medicinal products that affect P-gp and BCRP activity may lead to changes in tenofovir alafenamide absorption (see Table 1). Medicinal products that induce P-gp activity (e.g., rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenobarbital) are expected to decrease the absorption of tenofovir alafenamide, resulting in decreased

plasma concentration of tenofovir alafenamide, which may lead to loss of therapeutic effect of Odefsey and development of resistance. Co-administration of Odefsey with other medicinal products that inhibit P-gp and BCRP activity (e.g., ketoconazole, fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, ciclosporin) is expected to increase the absorption and plasma concentration of tenofovir alafenamide. Based on data from an *in vitro* study, co-administration of tenofovir alafenamide and xanthine oxidase inhibitors (e.g., febuxostat) is not expected to increase systemic exposure to tenofovir *in vivo*.

Tenofovir alafenamide is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 or CYP2D6 *in vitro*. Tenofovir alafenamide is not an inhibitor or inducer of CYP3A4 *in vivo*. Tenofovir alafenamide is a substrate of organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 and OATP1B3 *in vitro*. The distribution of tenofovir alafenamide in the body may be affected by the activity of OATP1B1 and OATP1B3.

Concomitant use contraindicated

Co-administration of Odefsey and medicinal products that induce CYP3A has been observed to decrease the plasma concentrations of rilpivirine which could potentially lead to loss of virologic response to Odefsey (see section 4.3) and possible resistance to rilpivirine and to the NNRTI class.

Co-administration of Odefsey with proton pump inhibitors has been observed to decrease the plasma concentrations of rilpivirine (due to an increase in gastric pH) which could potentially lead to loss of virologic response to Odefsey (see section 4.3) and possible resistance to rilpivirine and to the NNRTI class.

Concomitant use where caution is recommended

CYP enzyme inhibitors

Co-administration of Odefsey with medicinal products that inhibit CYP3A enzyme activity has been observed to increase rilpivirine plasma concentrations.

QT prolonging medicinal products

Odefsey should be used with caution when co-administered with a medicinal product with a known risk of Torsade de Pointes (see section 4.4).

Other interactions

Tenofovir alafenamide is not an inhibitor of human uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 *in vitro*. It is not known whether emtricitabine, or tenofovir alafenamide are inhibitors of other UGT enzymes. Emtricitabine did not inhibit the glucuronidation reaction of a non-specific UGT substrate *in vitro*.

Interactions between Odefsey or its individual component(s) and co-administered medicinal products are listed in Table 1 below (increase is indicated as “↑”, decrease as “↓” and no change as “↔”).

Table 1: Interactions between Odefsey or its individual component(s) and other medicinal products

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on medicinal product levels. Mean percent change in AUC, C _{max} , C _{min}	Recommendation concerning co-administration with Odefsey
ANTI-INFECTIVES		
Antifungals		
Ketoconazole (400 mg once daily)/ Rilpivirine ¹	Ketoconazole: AUC: ↓ 24% C_{min}: ↓ 66% C_{max}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↑ 49% C_{min}: ↑ 76% C_{max}: ↑ 30% Inhibition of CYP3A Tenofovir Alafenamide: AUC: ↑ C_{max}: ↑ Inhibition of P-gp Interaction not studied with tenofovir alafenamide. Co-administration of ketoconazole is expected to increase plasma concentrations of tenofovir alafenamide (inhibition of P-gp).	Co-administration is not recommended.
Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Interaction not studied with any of the components of Odefsey. Co-administration of these antifungal agents is expected to increase plasma concentrations of rilpivirine (inhibition of CYP3A) and tenofovir alafenamide (inhibition of P-gp).	Co-administration is not recommended.
Antimycobacterials		
Rifampicin/ Rilpivirine	Rifampicin: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔ 25-desacetyl-rifampicin: AUC: ↓ 9% C_{min}: N/A C_{max}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↓ 80% C_{min}: ↓ 89% C_{max}: ↓ 69% Induction of CYP3A Tenofovir Alafenamide: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Induction of P-gp Interaction not studied with tenofovir alafenamide. Co-administration is likely to cause significant decreases in the plasma concentrations of	Co-administration is contraindicated.

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on medicinal product levels. Mean percent change in AUC, C _{max} , C _{min}	Recommendation concerning co-administration with Odefsey
	tenofovir alafenamide (induction of P-gp).	
Rifapentine	Interaction not studied with any of the components of Odefsey. Co-administration is likely to cause significant decreases in the plasma concentrations of rilpivirine (induction of CYP3A) and tenofovir alafenamide (induction of P-gp).	Co-administration is contraindicated.
Rifabutin (300 mg once daily)/ Rilpivirine ¹	Rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Co-administration is contraindicated.
Rifabutin (300 mg once daily)/ Rilpivirine	Rilpivirine: AUC: ↓ 42% C _{min} : ↓ 48% C _{max} : ↓ 31% Induction of CYP3A Tenofovir Alafenamide: AUC: ↓ C _{max} : ↓ Induction of P-gp Interaction not studied with tenofovir alafenamide. Co-administration is likely to cause significant decreases in the plasma concentrations of tenofovir alafenamide (induction of P-gp).	
Macrolide antibiotics		
Clarithromycin Erythromycin	Interaction not studied with any of the components of Odefsey. The combination of Odefsey with these macrolide antibiotics may cause an increase in the plasma concentrations of rilpivirine (inhibition of CYP3A) and tenofovir alafenamide (inhibition of P-gp).	Co-administration is not recommended.
Antiviral agents		
Boceprevir	Interaction not studied with any of the components of Odefsey.	Co-administration is not recommended. Boceprevir has the potential to adversely affect the intracellular activation and clinical antiviral efficacy of tenofovir alafenamide based on <i>in vitro</i> data.

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on medicinal product levels. Mean percent change in AUC, C _{max} , C _{min}	Recommendation concerning co-administration with Odefsey
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg once daily)/ Rilpivirine	Ledipasvir: AUC: ↑ 2% C_{min}: ↑ 2% C_{max}: ↑ 1% Sofosbuvir: AUC: ↑ 5% C_{max}: ↓ 4% Sofosbuvir metabolite GS-331007: AUC: ↑ 8% C_{min}: ↑ 10% C_{max}: ↑ 8% Rilpivirine: AUC: ↓ 5% C_{min}: ↓ 7% C_{max}: ↓ 3%	No dose adjustment is required.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg once daily)/ Tenofovir alafenamide	Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 3%	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg once daily)/ Rilpivirine ²	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvir metabolite GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	No dose adjustment is required.
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg once daily)/ Tenofovir alafenamide	Interaction not studied. <i>Expected:</i> Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ C_{max}: ↑	
Sofosbuvir (400 mg once daily)/ Rilpivirine (25 mg once daily)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 21% Sofosbuvir metabolite GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	No dose adjustment is required.

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on medicinal product levels. Mean percent change in AUC, C _{max} , C _{min}	Recommendation concerning co-administration with Odefsey
Simeprevir (150 mg once daily)/ Rilpivirine	Simeprevir: AUC: ↑ 6% C _{min} : ↓ 4% C _{max} : ↑ 10% Rilpivirine: AUC: ↑ 12% C _{min} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 4%	No dose adjustment is required.
ANTICONVULSANTS		
Carbamazepine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	Interaction not studied with any of the components of Odefsey. Co-administration may cause significant decreases in the plasma concentrations of rilpivirine (induction of CYP3A) and tenofovir alafenamide (induction of P-gp).	Co-administration is contraindicated.
GLUCOCORTICOIDS		
Dexamethasone (systemic, except for single dose use)	Interaction not studied with any of the components of Odefsey. Significant dose dependent decreases in rilpivirine plasma concentrations are expected (induction of CYP3A).	Co-administration is contraindicated.
PROTON PUMP INHIBITORS		
Omeprazole (20 mg once daily)/ Rilpivirine ¹	Omeprazole: AUC: ↓ 14% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 14% Rilpivirine: AUC: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40% Reduced absorption, increase in gastric pH	Co-administration is contraindicated.
Lansoprazole Rabeprazole Pantoprazole Esomeprazole Dexlansoprazole	Interaction not studied with any of the components of Odefsey. Significant decreases in rilpivirine plasma concentrations are expected (reduced absorption, increase in gastric pH).	Co-administration is contraindicated.
HERBAL PRODUCTS		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaction not studied with any of the components of Odefsey. Co-administration may cause significant decreases in the plasma concentrations of rilpivirine (induction of CYP3A) and tenofovir alafenamide (induction of P-gp).	Co-administration is contraindicated.

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on medicinal product levels. Mean percent change in AUC, C _{max} , C _{min}	Recommendation concerning co-administration with Odefsey
H₂-RECEPTOR ANTAGONISTS		
Famotidine (40 mg single dose taken 12 hours before rilpivirine)/ Rilpivirine ¹	Rilpivirine: AUC: ↓ 9% C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Only H ₂ -receptor antagonists that can be dosed once daily should be used. A strict dosing schedule with intake of the H ₂ -receptor antagonists at least 12 hours before or at least 4 hours after Odefsey should be used.
Famotidine (40 mg single dose taken 2 hours before rilpivirine)/ Rilpivirine ¹	Rilpivirine: AUC: ↓ 76% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 85% Reduced absorption, increase in gastric pH	
Famotidine (40 mg single dose taken 4 hours after rilpivirine)/ Rilpivirine ¹	Rilpivirine: AUC: ↑ 13% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 21%	
Cimetidine Nizatidine Ranitidine	Interaction not studied with any of the components of Odefsey. Co-administration may cause significant decreases in rilpivirine plasma concentrations (reduced absorption, increase in gastric pH).	
ANTACIDS		
Antacids (e.g., aluminium or magnesium hydroxide, calcium carbonate)	Interaction not studied with any of the components of Odefsey. Co-administration may cause significant decreases in rilpivirine plasma concentrations (reduced absorption, increase in gastric pH).	Antacids should only be administered either at least 2 hours before or at least 4 hours after Odefsey.
ORAL CONTRACEPTIVES		
Ethinylestradiol (0.035 mg once daily)/ Rilpivirine	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17%	No dose adjustment is required.
Norethindrone (1 mg once daily)/ Rilpivirine	Norethindrone: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔*	
*based on historic controls		

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on medicinal product levels. Mean percent change in AUC, C _{max} , C _{min}	Recommendation concerning co-administration with Odefsey
Norgestimate (0.180/0.215/0.250 mg once daily)/ Ethinylestradiol (0.025 mg once daily)/ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (200/25 mg once daily)	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	No dose adjustment is required.
NARCOTIC ANALGESICS		
Methadone (60-100 mg once daily, individualised dose)/ Rilpivirine	R(-) methadone: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% S(+) methadone: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 13% Rilpivirine: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *based on historic controls	No dose adjustments are required. Clinical monitoring is recommended as methadone maintenance therapy may need to be adjusted in some patients.
ANALGESICS		
Paracetamol (500 mg single dose)/ Rilpivirine ¹	Paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26% C _{max} : ↔	No dose adjustment is required.
ANTIARRHYTHMICS		
Digoxin/ Rilpivirine	Digoxin: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	No dose adjustment is required.
ANTICOAGULANTS		
Dabigatran etexilate	Interaction not studied with any of the components of Odefsey. A risk for increases in dabigatran plasma concentrations cannot be excluded (inhibition of intestinal P-gp).	Co-administration should be used with caution.

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on medicinal product levels. Mean percent change in AUC, C _{max} , C _{min}	Recommendation concerning co-administration with Odefsey
IMMUNOSUPPRESSANTS		
Ciclosporin	Interaction not studied with any of the components of Odefsey. Co-administration of ciclosporin is expected to increase plasma concentrations of rilpivirine (inhibition of CYP3A) and tenofovir alafenamide (inhibition of P-gp).	Co-administration is not recommended.
ANTIDIABETICS		
Metformin (850 mg single dose)/ Rilpivirine	Metformin: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	No dose adjustment is required.
HMG CO-A REDUCTASE INHIBITORS		
Atorvastatin (40 mg once daily)/ Rilpivirine ¹	Atorvastatin: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15% C _{max} : ↑ 35% Rilpivirine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9%	No dose adjustment is required.
PHOSPHODIESTERASE TYPE 5 (PDE-5) INHIBITORS		
Sildenafil (50 mg single dose)/ Rilpivirine ¹	Sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	No dose adjustment is required.
Vardenafil Tadalafil	Interaction not studied with any of the components of Odefsey. These are medicinal products within class where similar interactions could be predicted.	No dose adjustment is required.
HYPNOTICS/SEDATIVES		
Midazolam (2.5 mg, orally, once daily)/ Tenofovir alafenamide	Midazolam: AUC: ↑ 12% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 2%	No dose adjustment is required.
Midazolam (1 mg, intravenously, once daily)/ Tenofovir alafenamide	Midazolam: AUC: ↑ 8% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 1%	

N/A = not applicable

¹ This interaction study has been performed with a dose higher than the recommended dose for rilpivirine hydrochloride assessing the maximal effect on the co-administered medicinal product. The dosing recommendation is applicable to the recommended dose of rilpivirine of 25 mg once daily.

² Study conducted with emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate fixed-dose combination tablet.

Studies conducted with other medicinal products

Based on drug-drug interaction studies conducted with the components of Odefsey, no clinically significant interactions are expected when Odefsey is combined with the following medicinal products: buprenorphine, naloxone, norbuprenorphine and norgestimate/ethinylestradiol.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/contraception in males and females

The use of Odefsey should be accompanied by the use of effective contraception (see section 4.5).

Pregnancy

There are no adequate and well-controlled studies of Odefsey or its components in pregnant women.

There are a limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of rilpivirine and tenofovir alafenamide in pregnant women (see sections 4.4, 5.1 and 5.2). Lower exposures of rilpivirine were observed during pregnancy; therefore viral load should be monitored closely. A large amount of data on pregnant women (more than 1,000 exposed outcomes) indicate no malformative nor foetal/neonatal toxicity associated with emtricitabine.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3) with the components of Odefsey.

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Odefsey during pregnancy.

Breast-feeding

Emtricitabine is excreted in human milk. It is not known whether rilpivirine or tenofovir alafenamide are excreted in human milk. In animal studies it has been shown that tenofovir is excreted in milk.

There is insufficient information on the effects of all the components of Odefsey in newborns/infants, therefore Odefsey should not be used during breast-feeding.

In order to avoid transmission of HIV to the infant it is recommended that HIV infected women do not breast-feed their infants under any circumstances.

Fertility

No human data on the effect of Odefsey on fertility are available. Animal studies do not indicate harmful effects of emtricitabine, rilpivirine hydrochloride or tenofovir alafenamide on fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Patients should be informed that fatigue, dizziness and somnolence have been reported during treatment with the components of Odefsey (see section 4.8). This should be considered when assessing a patient's ability to drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions in clinical studies of treatment-naïve patients taking emtricitabine + tenofovir alafenamide in combination with elvitegravir + cobicistat were nausea (11%), diarrhoea (7%), and headache (6%). The most frequently reported adverse reactions in clinical studies of treatment-naïve patients taking rilpivirine hydrochloride in combination with emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarate were nausea (9%), dizziness (8%), abnormal dreams (8%), headache (6%), diarrhoea (5%) and insomnia (5%).

No new adverse reactions were identified through Week 96 in 2 clinical studies of virologically suppressed patients who switched from emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/RPV/TDF) to Odefsey (Study GS-US-366-1216) or from efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (EFV/FTC/TDF) to Odefsey (Study GS-US-366-1160).

Tabulated summary of adverse reactions

Assessment of adverse reactions is based on safety data from across all Phase 2 and 3 studies in which 2,396 patients received emtricitabine + tenofovir alafenamide given with elvitegravir + cobicistat as a fixed-dose combination tablet, pooled data from 686 patients who received rilpivirine 25 mg once daily in combination with other antiretroviral medicinal products in the controlled studies TMC278-C209 and TMC278-C215, 754 patients who received Odefsey in Studies GS-US-366-1216 and GS-US-366-1160, and on post-marketing experience with FTC/RPV/TDF.

The adverse reactions in Table 2 are listed by system organ class and highest frequency observed. Frequencies are defined as follows: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) or rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$).

Table 2: Tabulated list of adverse reactions

Frequency	Adverse reaction
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>	
Common:	decreased white blood cell count ¹ , decreased haemoglobin ¹ , decreased platelet count ¹
Uncommon:	anaemia ²
<i>Immune system disorders</i>	
Uncommon:	immune reactivation syndrome ¹
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>	
Very common:	increased total cholesterol (fasted) ¹ , increased LDL-cholesterol (fasted) ¹
Common:	decreased appetite ¹ , increased triglycerides (fasted) ¹
<i>Psychiatric disorders</i>	
Very common:	insomnia ¹
Common:	depression ¹ , abnormal dreams ^{1,3} , sleep disorders ¹ , depressed mood ¹
<i>Nervous system disorders</i>	
Very common:	headache ^{1,3} , dizziness ^{1,3}
Common:	somnolence ¹
<i>Gastrointestinal disorders</i>	
Very common:	nausea ^{1,3} , increased pancreatic amylase ¹
Common:	abdominal pain ^{1,3} , vomiting ^{1,3} , increased lipase ¹ , abdominal discomfort ¹ , dry mouth ¹ , flatulence ³ , diarrhoea ³
Uncommon:	dyspepsia ³
<i>Hepatobiliary disorders</i>	
Very common:	increased transaminases (AST and/or ALT) ¹
Common:	increased bilirubin ¹
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	
Common:	rash ^{1,3}
Uncommon:	severe skin reactions with systemic symptoms ^{4,5} , angioedema ^{2,6} , pruritus ³
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>	
Uncommon:	arthralgia ³
<i>General disorders and administration site conditions</i>	
Common:	fatigue ^{1,3}

¹ Adverse reactions identified from rilpivirine clinical studies.

² This adverse reaction was not observed in the Phase 3 studies of emtricitabine + tenofovir alafenamide in combination with elvitegravir + cobicistat or in the Phase 3 studies with Odefsey but identified from clinical studies or post-marketing experience of emtricitabine when used with other antiretrovirals.

³ Adverse reactions identified from emtricitabine + tenofovir alafenamide clinical studies.

⁴ Adverse reaction identified through post-marketing surveillance of emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate

- ⁵ This adverse reaction was not observed in randomised controlled clinical studies for emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate, so the frequency category was estimated from a statistical calculation based on the total number of patients exposed to emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate or all of its components in randomised controlled clinical studies (n = 1261). See *description of selected adverse reactions*.
- ⁶ This adverse reaction was identified through post-marketing surveillance for emtricitabine but was not observed in randomised controlled clinical studies in adults or paediatric HIV clinical studies of emtricitabine. The frequency category of uncommon was estimated from a statistical calculation based on the total number of patients exposed to emtricitabine in these clinical studies (n = 1,563).

Laboratory abnormalities

Changes in serum creatinine for rilpivirine-containing regimens

The pooled data from the Phase 3 TMC278-C209 and TMC278-C215 studies of treatment-naïve patients also demonstrate that serum creatinine increased and estimated glomerular filtration rate (eGFR) decreased over 96 weeks of treatment with rilpivirine. Most of this increase in creatinine and decrease in eGFR occurred within the first four weeks of treatment. Over 96 weeks of treatment with rilpivirine mean changes of 0.1 mg/dL (range: -0.3 mg/dL to 0.6 mg/dL) for creatinine and -13.3 mL/min/1.73 m² (range: -63.7 mL/min/1.73 m² to 40.1 mL/min/1.73 m²) for eGFR were observed. In patients who entered the studies with mild or moderate renal impairment, the serum creatinine increase observed was similar to that seen in patients with normal renal function. These increases do not reflect a change in actual glomerular filtration rate (GFR).

Changes in lipid laboratory tests

In studies in treatment-naïve patients receiving emtricitabine + tenofovir alafenamide (FTC + TAF) or emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarate (FTC + TDF), both given with elvitegravir + cobicistat as a fixed-dose combination tablet, increases from baseline were observed in both treatment groups for the fasting lipid parameters total cholesterol, direct low-density lipoprotein (LDL)- and high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol, and triglycerides at Week 144. The median increase from baseline for these parameters was greater in patients receiving FTC + TAF compared with patients receiving FTC + TDF (p < 0.001 for the difference between treatment groups for fasting total cholesterol, direct LDL- and HDL-cholesterol, and triglycerides). Median (Q1, Q3) change from baseline at Week 144 in total cholesterol to HDL-cholesterol ratio was 0.2 (-0.3, 0.7) in patients receiving FTC + TAF and 0.1 (-0.4, 0.6) in patients receiving FTC + TDF (p = 0.006 for the difference between treatment groups).

Switching from a TDF-based regimen to Odefsey may lead to slight increases in lipid parameters. In a study of virologically suppressed patients switching from FTC/RPV/TDF to Odefsey (Study GS-US-366-1216), increases from baseline were observed in fasting values of total cholesterol, direct LDL cholesterol, HDL cholesterol, and triglycerides in the Odefsey arm; and no clinically relevant changes from baseline in median fasting values for total cholesterol to HDL ratio were observed in either treatment arm at Week 96. In a study of virologically suppressed patients switching from EFV/FTC/TDF to Odefsey (Study GS-US-366-1160), decreases from baseline were observed in the fasting values of total cholesterol and HDL cholesterol in the Odefsey arm; no clinically relevant changes from baseline in median fasting values for total cholesterol to HDL ratio, direct LDL cholesterol or triglycerides were observed in either treatment arm at Week 96.

Cortisol

In the pooled Phase 3 TMC278-C209 and TMC278-C215 studies of treatment-naïve patients, at Week 96, there was an overall mean change from baseline in basal cortisol of -19.1 (-30.85; -7.37) nmol/L in the rilpivirine arm and of -0.6 (-13.29; 12.17) nmol/L in the efavirenz arm. At Week 96, the mean change from baseline in ACTH-stimulated cortisol levels was lower in the rilpivirine arm (+18.4 ± 8.36 nmol/L) than in the efavirenz arm (+54.1 ± 7.24 nmol/L). Mean values for the rilpivirine arm for both basal and ACTH-stimulated cortisol at Week 96 were within the normal range. These changes in adrenal safety parameters were not clinically relevant. There were no clinical signs or symptoms suggestive of adrenal or gonadal dysfunction in adults.

Description of selected adverse reactions

Metabolic parameters

Weight and levels of blood lipids and glucose may increase during antiretroviral therapy (see section 4.4).

Immune Reactivation Syndrome

In HIV infected patients with severe immune deficiency at the time of initiation of CART, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic infections may arise. Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported; however, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment (see section 4.4).

Osteonecrosis

Cases of osteonecrosis have been reported, particularly in patients with generally acknowledged risk factors, advanced HIV disease or long-term exposure to CART. The frequency of this is unknown (see section 4.4).

Severe skin reactions

Severe skin reactions with systemic symptoms have been reported during post-marketing experience of emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate including rashes accompanied by fever, blisters, conjunctivitis, angioedema, elevated liver function tests, and/or eosinophilia.

Paediatric population

The safety of emtricitabine + tenofovir alafenamide was evaluated through 48 weeks in an open-label clinical study (GS-US-292-0106) in which 50 HIV-1 infected, treatment-naïve paediatric patients aged 12 to < 18 years received emtricitabine + tenofovir alafenamide in combination with elvitegravir + cobicistat as a fixed-dose combination tablet. In this study, the safety profile in adolescent patients was similar to that in adults (see section 5.1).

The safety assessment of rilpivirine is based on Week 48 data from one single-arm open-label study (TMC278-C213) in 36 paediatric patients 12 to < 18 years and weighing at least 32 kg. No patients discontinued rilpivirine due to adverse reactions. No new adverse reactions were identified compared to those seen in adults. Most adverse reactions were Grade 1 or 2. Adverse reactions (all grades) of very common frequency were headache, depression, somnolence and nausea. No Grade 3-4 laboratory abnormalities for AST/ALT or Grade 3-4 adverse reactions of transaminase increased were reported (see section 5.1).

Other special populations

Patients with renal impairment

The safety of emtricitabine + tenofovir alafenamide was evaluated through 144 weeks in an open-label clinical study (GS-US-292-0112), in which 248 HIV-1 infected patients who were either treatment-naïve (n = 6) or virologically suppressed (n = 242) with mild to moderate renal impairment (estimated glomerular filtration rate by Cockcroft-Gault method [eGFR_{CG}]: 30-69 mL/min) received emtricitabine + tenofovir alafenamide in combination with elvitegravir + cobicistat as a fixed-dose combination tablet. The safety profile in patients with mild to moderate renal impairment was similar to that in patients with normal renal function (see section 5.1).

Patients co-infected with HIV and HBV

The safety of emtricitabine + tenofovir alafenamide in combination with elvitegravir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide [E/C/F/TAF]) was evaluated in 72 HIV/HBV co-infected patients receiving treatment for HIV in an open-label clinical study (GS-US-292-1249), through Week 48, in which patients were switched from another antiretroviral regimen (which included TDF in 69 of 72 patients) to E/C/F/TAF. Based on these limited data, the safety profile of emtricitabine + tenofovir alafenamide in combination with

elvitegravir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet, in patients with HIV/HBV co-infection, was similar to that in patients with HIV-1 mono-infection.

In patients co-infected with hepatitis B or C virus receiving rilpivirine, the incidence of hepatic enzyme elevation was higher than in patients receiving rilpivirine who were not co-infected. The pharmacokinetic exposure of rilpivirine in co-infected patients was comparable to that in patients without co-infection.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

If overdose occurs the patient must be monitored for evidence of toxicity (see section 4.8), and standard supportive treatment applied as necessary including observation of the clinical status of the patient and monitoring of vital signs and ECG (QT interval).

There is no specific antidote for overdose with Odefsey. Up to 30% of the emtricitabine dose can be removed by haemodialysis. Tenofovir is efficiently removed by hemodialysis with an extraction coefficient of approximately 54%. It is not known whether emtricitabine or tenofovir can be removed by peritoneal dialysis. Since rilpivirine is highly protein bound, dialysis is unlikely to result in significant removal of the active substance.

Administration of activated charcoal may also be used to aid in removal of unabsorbed rilpivirine hydrochloride.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antiviral for systemic use; antivirals for treatment of HIV infections, combinations, ATC code: J05AR19

Mechanism of action and pharmacodynamic effects

Emtricitabine is a nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) and analogue of 2'-deoxycytidine. Emtricitabine is phosphorylated by cellular enzymes to form emtricitabine triphosphate. Emtricitabine triphosphate competitively inhibits HIV-1 reverse transcriptase (RT), resulting in deoxyribonucleic acid (DNA) chain termination. Emtricitabine has activity against HIV-1, HIV-2, and HBV.

Rilpivirine is a diarylpyrimidine NNRTI of HIV-1. Rilpivirine activity is mediated by non-competitive inhibition of HIV-1 RT. Rilpivirine does not inhibit the human cellular DNA polymerases α , β and mitochondrial DNA polymerase γ .

Tenofovir alafenamide is a nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NtRTI) and prodrug of tenofovir (2'-deoxyadenosine monophosphate analogue). Due to increased plasma stability and intracellular activation through hydrolysis by cathepsin A, tenofovir alafenamide is more efficient than tenofovir disoproxil fumarate in loading tenofovir into peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) (including lymphocytes and other HIV target cells) and macrophages. Intracellular tenofovir is subsequently phosphorylated to the active metabolite tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate inhibits HIV RT, resulting in DNA chain termination. Tenofovir has activity against HIV-1, HIV-2 and HBV.

Antiviral activity *in vitro*

The combinations of emtricitabine, rilpivirine, and tenofovir alafenamide were not antagonistic and showed synergistic effects with each other in cell culture combination antiviral activity assays.

The antiviral activity of emtricitabine against laboratory and clinical isolates of HIV-1 was assessed in lymphoblastoid cell lines, the MAGI CCR5 cell line, and PBMCs. The 50% effective concentration (EC_{50}) values for emtricitabine were in the range of 0.0013 to 0.64 μ M. Emtricitabine displayed antiviral activity in cell culture against HIV-1 subtype A, B, C, D, E, F, and G (EC_{50} values ranged from 0.007 to 0.075 μ M) and showed activity against HIV-2 (EC_{50} values ranged from 0.007 to 1.5 μ M).

Rilpivirine exhibited activity against laboratory strains of wild-type HIV-1 in an acutely infected T-cell line with a median EC_{50} value for HIV-1/IIIB of 0.73 nM (0.27 ng/mL). Rilpivirine also demonstrated antiviral activity against a broad panel of HIV-1 group M (subtype A, B, C, D, F, G, H) primary isolates with EC_{50} values ranging from 0.07 to 1.01 nM (0.03 to 0.37 ng/mL), group O primary isolates with EC_{50} values ranging from 2.88 to 8.45 nM (1.06 to 3.10 ng/mL), and showed limited *in vitro* activity against HIV-2 with EC_{50} values ranging from 2,510 to 10,830 nM (920 to 3,970 ng/mL).

The antiviral activity of tenofovir alafenamide against laboratory and clinical isolates of HIV-1 subtype B was assessed in lymphoblastoid cell lines, PBMCs, primary monocyte/macrophage cells, and CD4⁺-T lymphocytes. The EC_{50} values for tenofovir alafenamide were in the range of 2.0 to 14.7 nM. Tenofovir alafenamide displayed antiviral activity in cell culture against all HIV-1 groups (M, N, O), including subtypes A, B, C, D, E, F, and G (EC_{50} values ranged from 0.10 to 12.0 nM) and showed activity against HIV-2 (EC_{50} values ranged from 0.91 to 2.63 nM).

Resistance

Considering all of the available *in vitro* data and data generated in treatment-naïve patients, the following resistance-associated mutations in HIV-1 RT, when present at baseline, may affect the activity of Odefsey: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L and the combination of L100I and K103N.

A negative impact by NNRTI mutations other than those listed above (e.g., mutations K103N or L100I as single mutations) cannot be excluded, since this was not studied *in vivo* in a sufficient number of patients.

As with other antiretroviral medicinal products, resistance testing and/or historical resistance data should guide the use of Odefsey (see section 4.4).

In vitro

Reduced susceptibility to emtricitabine is associated with M184V/I mutations in HIV-1 RT.

Rilpivirine-resistant strains were selected in cell culture starting from wild-type HIV-1 of different origins and subtypes as well as NNRTI-resistant HIV-1. The most commonly observed amino acid substitutions that emerged included: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C, and M230I.

HIV-1 isolates with reduced susceptibility to tenofovir alafenamide expressed a K65R mutation in HIV-1 RT; in addition, a K70E mutation in HIV-1 RT has been transiently observed.

In treatment-naïve adult patients

In the Week 144 pooled analysis of antiretroviral-naïve patients receiving elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) in the Phase 3 studies GS-US-292-0104 and GS-US-292-0111, the development of one or more primary

resistance-associated mutations was observed in HIV-1 isolates from 12 of 866 (1.4%) patients treated with E/C/F/TAF. Among these 12 HIV-1 isolates, the mutations that emerged were M184V/I (n = 11) and K65R/N (n = 2) in RT and T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1), and N155H (n = 2) in integrase.

In the Week 96 pooled analysis for patients receiving emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) + rilpivirine hydrochloride in the Phase 3 clinical studies TMC278-C209 and TMC278-C215, HIV-1 isolates from 43 patients had an amino acid substitution associated with NNRTI (n = 39) or NRTI (n = 41) resistance. The NNRTI resistance-associated mutations that developed most commonly were: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y and F227C. The presence of V90I and V189I at baseline did not affect the response. Fifty-two percent of HIV-1 isolates with emergent resistance in the rilpivirine arm developed concomitant NNRTI and NRTI mutations, most frequently E138K and M184V. The mutations associated with NNRTI resistance that developed in 3 or more patient isolates were: K65R, K70E, M184V/I and K219E.

Through Week 96, fewer patients in the rilpivirine arm with baseline viral load $\leq$ 100,000 copies/mL had emerging resistance-associated substitutions and/or phenotypic resistance to rilpivirine (7/288) than patients with baseline viral load $>$ 100,000 copies/mL (30/262).

In virologically suppressed patients

One patient with emergent resistance (M184M/I) was identified in a clinical study of virologically suppressed patients who switched from a regimen containing emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarate to E/C/F/TAF in a fixed-dose combination (FDC) tablet (GS-US-292-0109, n = 959).

Through Week 96, in patients who switched to Odefsey from emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/RPV/TDF) or efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (EFV/FTC/TDF) (Studies GS-US-366-1216 and GS-US-366-1160; n = 754), no treatment-emergent resistance-associated mutations were detected.

In patients co-infected with HIV and HBV

In a clinical study of HIV virologically suppressed patients co-infected with chronic hepatitis B, who received E/C/F/TAF for 48 weeks (GS-US-292-1249, n = 72), 2 patients qualified for resistance analysis. In these 2 patients, no amino acid substitutions associated with resistance to any of the components of E/C/F/TAF were identified in HIV-1 or HBV.

Cross-resistance

Emtricitabine-resistant viruses with the M184V/I substitution were cross-resistant to lamivudine, but retained sensitivity to didanosine, stavudine, tenofovir, and zidovudine.

In a panel of 67 HIV-1 recombinant laboratory strains with one resistance-associated mutation at RT positions associated with NNRTI resistance, the only single resistance-associated mutations associated with a loss of susceptibility to rilpivirine were K101P and Y181V/I. The K103N substitution alone did not result in reduced susceptibility to rilpivirine, but the combination of K103N and L100I resulted in a 7-fold reduced susceptibility to rilpivirine. In another study, the Y188L substitution resulted in a reduced susceptibility to rilpivirine of 9-fold for clinical isolates and 6-fold for site-directed mutants.

In patients receiving rilpivirine hydrochloride in combination with FTC/TDF in Phase 3 studies (TMC278-C209 and TMC278-C215 pooled data), most HIV-1 isolates with emergent phenotypic resistance to rilpivirine had cross-resistance to at least one other NNRTI (28/31).

The K65R and also the K70E substitution result in reduced susceptibility to abacavir, didanosine, lamivudine, emtricitabine, and tenofovir, but retain sensitivity to zidovudine.

Clinical data

Clinical efficacy of Odefsey was established from studies conducted with emtricitabine + tenofovir alafenamide when given with elvitegravir + cobicistat as an E/C/F/TAF FDC tablet, from studies conducted with rilpivirine when given with FTC/TDF as individual components or as a FTC/RPV/TDF FDC tablet, and from studies conducted with Odefsey.

Emtricitabine + tenofovir alafenamide containing regimens

Treatment-naïve and virologically suppressed HIV-1 infected adult patients

In Study GS-US-292-0104 and Study GS-US-292-0111, patients received either E/C/F/TAF (n = 866) or elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (E/C/F/TDF) (n = 867) once daily, both given as FDC tablets.

The mean age was 36 years (range 18-76), 85% were male, 57% were White, 25% were Black, and 10% were Asian. The mean baseline plasma HIV-1 RNA was 4.5 log₁₀ copies/mL (range 1.3-7.0) and 23% of patients had baseline viral loads > 100,000 copies/mL. The mean baseline CD4+ cell count was 427 cells/mm³ (range 0-1,360) and 13% had CD4+ cell counts < 200 cells/mm³.

In Studies GS-US-292-0104 and GS-US-292-0111, E/C/F/TAF demonstrated statistical superiority in achieving HIV-1 RNA < 50 copies/mL when compared to E/C/F/TDF at Week 144. The difference in percentage was 4.2% (95% CI: 0.6% to 7.8%). Pooled treatment outcomes at 48 and 144 weeks are shown in Table 3.

In Study GS-US-292-0109, the efficacy and safety of switching from either EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus atazanavir (boosted by either cobicistat or ritonavir), or E/C/F/TDF to E/C/F/TAF FDC tablet were evaluated in a randomised, open-label study of virologically suppressed (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) HIV-1 infected adults (n = 959 switching to E/C/F/TAF, n = 477 Stayed on Baseline Regimen [SBR]). Patients had a mean age of 41 years (range 21-77), 89% were male, 67% were White, and 19% were Black. The mean baseline CD4+ cell count was 697 cells/mm³ (range 79-1,951).

In Study GS-US-292-0109, switching from a tenofovir disoproxil fumarate-based regimen to E/C/F/TAF was superior in maintaining HIV-1 RNA < 50 copies/mL compared to staying on the baseline regimen. Pooled treatment outcomes at 48 weeks are shown in Table 3.

Table 3: Virologic outcomes of Studies GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 at Week 48 and Week 144^a, and GS-US-292-0109 at Week 48^a

	Treatment-naïve adults in Studies GS-US-292-0104 and GS-US-292-0111 ^b				Virologically suppressed adults in Study GS-US-292-0109	
	Week 48		Week 144		Week 48	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 959)	Baseline regimen (n = 477)
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	92%	90%	84%	80%	97%	93%
Treatment difference	2.0% (95% CI: -0.7% to 4.7%)		4.2% (95% CI: 0.6% to 7.8%)		4.1% (95% CI: 1.6% to 6.7%, p < 0.001 ^c)	
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL^d	4%	4%	5%	4%	1%	1%
No virologic data in Week 48 or 144 window	4%	6%	11%	16%	2%	6%
Discontinued study drug due to AE or ^e	1%	2%	1%	3%	1%	1%

	Treatment-naïve adults in Studies GS-US-292-0104 and GS-US-292-0111 ^b				Virologically suppressed adults in Study GS-US-292-0109	
	Week 48		Week 144		Week 48	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 959)	Baseline regimen (n = 477)
Discontinued study drug due to other reasons and last available HIV-1 RNA < 50 copies/mL ^f	2%	4%	9%	11%	1%	4%
Missing data during window but on study drug	1%	< 1%	1%	1%	0%	<1%
HIV-1 RNA < 20 copies/mL	84%	84%	81%	76%		
Treatment difference	0.4% (95% CI: -3.0% to 3.8%)		5.4% (95% CI: 1.5% to 9.2%)			
Proportion (%) of patients with HIV-1 RNA < 50 copies/mL by prior treatment regimen^d						
EFV/FTC/TDF					96%	90%
FTC/TDF plus boosted atazanavir					97%	92%
E/C/F/TDF					98%	97%

a Week 48 window was between Day 294 and 377 (inclusive); Week 144 window was between Day 966 and 1049 (inclusive).

b In both studies, patients were stratified by baseline HIV-1 RNA ($\leq 100,000$ copies/mL, $> 100,000$ copies/mL to $\leq 400,000$ copies/mL, or $> 400,000$ copies/mL), by CD4+ cell count (< 50 cells/ μ L, 50-199 cells/ μ L, or ≥ 200 cells/ μ L), and by region (US or ex US).

c P-value for the superiority test comparing the percentages of virologic success was from the CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) test stratified by the prior treatment regimen (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus boosted atazanavir, or E/C/F/TDF).

d Included patients who had ≥ 50 copies/mL in the Week 48 or 144 window; patients who discontinued early due to lack or loss of efficacy; patients who discontinued for reasons other than an adverse event (AE), death or lack or loss of efficacy and at the time of discontinuation had a viral value of ≥ 50 copies/mL.

e Included patients who discontinued due to AE or death at any time point from Day 1 through the time window if this resulted in no virologic data on treatment during the specified window.

f Included patients who discontinued for reasons other than an AE, death, or lack or loss of efficacy; e.g., withdrew consent, loss to follow-up, etc.

In Studies GS-US-292-0104 and GS-US-292-0111, the rate of virologic success was similar across patient subgroups (age, gender, race, baseline HIV-1 RNA, or baseline CD4+ cell count).

The mean increase from baseline in CD4+ cell count was 230 cells/mm³ in E/C/F/TAF-treated patients and 211 cells/mm³ in E/C/F/TDF-treated patients ($p = 0.024$) at Week 48 and 326 cells/mm³ in E/C/F/TAF-treated patients and 305 cells/mm³ in E/C/F/TDF-treated patients ($p = 0.06$) at Week 144.

Rilpivirine-containing regimens

Treatment-naïve HIV-1 infected adult patients

The efficacy of rilpivirine is based on the analyses of 96 weeks data from two randomised, double-blind, controlled studies in treatment-naïve patients (TMC278-C209 and emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarate subset of TMC278-C215).

In the pooled analysis for TMC278-C209 and TMC278-C215 of 1096 patients who received a background regimen (BR) of FTC/TDF, demographic and baseline characteristics were balanced between the rilpivirine and efavirenz (EFV) arms. The median age was 36 years, 78% were male and 62% White and 24% Black/African American. Median plasma HIV-1 RNA was 5.0 log₁₀ copies/mL and median CD4+ cell count was 255 cells/mm³.

Overall response and a subgroup analysis of the virologic response (< 50 HIV-1 RNA copies/mL) at both 48 weeks and 96 weeks, and virologic failure by baseline viral load (pooled data from the two Phase 3 clinical studies, TMC278-C209 and TMC278-C215, for patients receiving the FTC/TDF BR) is presented in Table 4.

Table 4: Virologic outcomes of randomised treatment of Studies TMC278-C209 and TMC278-C215 (pooled data for patients receiving rilpivirine hydrochloride or efavirenz in combination with FTC/TDF) at Week 48 (primary) and Week 96

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	Week 48		Week 96	
Overall response (HIV-1 RNA < 50 copies/mL (TLOVR ^a)) ^b	83.5% (459/550)	82.4% (450/546)	76.9% (423/550)	77.3% (422/546)
By baseline viral load (copies/mL)				
≤ 100,000	89.6% (258/288)	84.8% (217/256)	83.7% (241/288)	80.8% (206/255)
> 100,000	76.7% (201/262)	80.3% (233/290)	69.5% (182/262)	74.2% (216/291)
Non-response				
Virologic failure (all patients)	9.5% (52/550)	4.2% (23/546)	11.5% (63/550) ^c	5.1% (28/546) ^d
By baseline viral load (copies/mL)				
≤ 100,000	4.2% (12/288)	2.3% (6/256)	5.9% (17/288)	2.4% (6/255)
> 100,000	15.3% (40/262)	5.9% (17/290)	17.6% (46/262)	7.6% (22/291)
Death	0	0.2% (1/546)	0	0.7% (4/546)
Discontinued due to adverse event (AE)	2.2% (12/550)	7.1% (39/546)	3.6% (20/550)	8.1% (44/546)
Discontinued for non-AE reason ^e	4.9% (27/550)	6.0% (33/546)	8% (44/550)	8.8% (48/546)

EFV = efavirenz; RPV = rilpivirine

a ITT TLOVR = Intention to treat time to loss of virologic response.

b The difference of response rate at Week 48 is 1% (95% confidence interval -3% to 6%) using normal approximation.

c There were 17 new virologic failures between the Week 48 primary analysis and Week 96 (6 patients with baseline viral load ≤ 100,000 copies/mL and 11 patients with baseline viral load > 100,000 copies/mL). There were also reclassifications in the Week 48 primary analysis with the most common being reclassification from virologic failure to discontinued for non-AE reasons.

d There were 10 new virologic failures between the Week 48 primary analysis and Week 96 (3 patients with baseline viral load ≤ 100,000 copies/mL and 7 patients with baseline viral load > 100,000 copies/mL). There were also reclassifications in the Week 48 primary analysis with the most common being reclassification from virologic failure to discontinued for non-AE reasons.

e e.g., lost to follow up, non-compliance, withdrew consent.

FTC/TDF + rilpivirine hydrochloride was non-inferior in achieving HIV-1 RNA < 50 copies/mL compared to FTC/TDF + efavirenz.

Odefsey regimen

Virologically suppressed HIV-1 infected adult patients

In Study GS-US-366-1216, the efficacy and safety of switching from FTC/RPV/TDF to Odefsey were evaluated in a randomised, double-blind study of virologically suppressed HIV-1 infected adults. Patients had a mean age of 45 years (range 23–72), 90% were male, 75% were White, and 19% were Black. The mean baseline CD4+ cell count was 709 cells/mm³ (range: 104-2,527).

In Study GS-US-366-1160, the efficacy and safety of switching from EFV/FTC/TDF to Odefsey were evaluated in a randomised, double-blind study of virologically suppressed HIV-1 infected adults. Patients had a mean age of 48 years (range 19–76), 87% were male, 67% were White, and 27% were Black. The mean baseline CD4+ cell count was 700 cells/mm³ (range 140–1,862).

Treatment outcomes of Studies GS-US-366-1216 and GS-US-366-1160 are presented Table 5.

Table 5: Virologic outcomes of Studies GS-US-366-1216 and GS-US-366-1160 at Weeks 48^a and 96^b

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	Week 48		Week 96		Week 48		Week 96	
	ODE (n = 316)	FTC/RPV /TDF (n = 313) ^c	ODE (n = 316)	FTC/RPV /TDF (n = 313) ^c	ODE (n = 438)	EFV/FTC /TDF (n = 437)	ODE (n = 438)	EFV/FTC /TDF (n = 437)
HIV-1 RNA < 50 copies/mL^d	94%	94%	89%	88%	90%	92%	85%	85%
Treatment difference	-0.3% (95% CI: -4.2% to 3.7%)		0.7% (95% CI: -4.3% to 5.8%)		-2.0% (95% CI: -5.9% to 1.8%)		0% (95% CI: -4.8% to 4.8%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL^d	1%	0%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
No virologic data in Week 48 or 96 window	6%	6%	10%	11%	9%	7%	14%	14%
Discontinued study drug due to AE or death and last available HIV-1 RNA < 50 copies/mL	2%	1%	2%	3%	3%	1%	4%	3%
Discontinued study drug due to other reasons and last available HIV-1 RNA < 50 copies/mL ^e	4%	4%	8%	8%	5%	5%	10%	11%
Missing data during window but on study drug	< 1%	1%	1%	0	1%	1%	<1%	0

ODE = Odefsey

a Week 48 window was between Day 295 and 378 (inclusive).

b Week 96 window was between Day 631 and 714 (inclusive).

c One patient who was not on FTC/RPV/TDF prior to screening was excluded from the analysis.

d Included patients who had ≥ 50 copies/mL in the Week 48 or Week 96 window; patients who discontinued early due to lack or loss of efficacy; patients who discontinued for reasons other than lack or loss of efficacy and at the time of discontinuation had a viral value of ≥ 50 copies/mL.

e Included patients who discontinued for reasons other than an AE, death, or lack or loss of efficacy; e.g., withdrew consent, loss to follow-up, etc.

At Week 96, switching to Odefsey was noninferior in maintaining HIV-1 RNA < 50 copies/mL when compared to patients who stayed on FTC/RPV/TDF or on EFV/FTC/TDF in respective studies.

In Study GS-US-366-1216, the mean change from baseline in CD4+ cell count at Week 96 was 12 cells/mm³ in patients who switched to Odefsey and 16 cells/mm³ in those who remained on FTC/RPV/TDF. In Study GS-US-366-1160, the mean change from baseline in CD4+ cell count at Week 96 was 12 cells/mm³ in patients who switched to Odefsey and 6 cells/mm³ in those who stayed on EFV/FTC/TDF.

HIV-1 infected adult patients with mild to moderate renal impairment

In Study GS-US-292-0112, the efficacy and safety of E/C/F/TAF FDC tablet were evaluated in an open-label clinical study of 242 HIV-1 infected, virologically suppressed patients with mild to moderate renal impairment (eGFR_{CG}: 30-69 mL/min).

The mean age was 58 years (range 24-82), with 63 patients (26%) who were ≥ 65 years of age. Seventy-nine percent were male, 63% were White, 18% were Black, and 14% were Asian. Thirty-five percent of patients were on a treatment regimen that did not contain tenofovir disoproxil fumarate. At baseline, median eGFR_{CG} was 56 mL/min, and 33% of patients had an eGFR_{CG} from 30 to 49 mL/min. The mean baseline CD4⁺ cell count was 664 cells/mm³ (range 126-1,813).

At Week 144, 83.1% (197/237 patients) maintained HIV-1 RNA < 50 copies/mL after switching to E/C/F/TAF FDC tablet.

Patients co-infected with HIV and HBV

In open-label Study GS-US-292-1249, the efficacy and safety of E/C/F/TAF were evaluated in adult patients co-infected with HIV-1 and chronic hepatitis B. Sixty-nine of the 72 patients were on prior TDF-containing antiretroviral therapy. At the start of treatment with E/C/F/TAF, the 72 patients had been HIV-suppressed (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) for at least 6 months with or without suppression of HBV DNA and had compensated liver function. The mean age was 50 years (range 28-67), 92% of patients were male, 69% were White, 18% were Black, and 10% were Asian. The mean baseline CD4⁺ cell count was 636 cells/mm³ (range 263-1498). Eighty-six percent of patients (62/72) were HBV suppressed (HBV DNA < 29 IU/mL) and 42% (30/72) were HBeAg positive at baseline.

Of the patients who were HBeAg positive at baseline, 1/30 (3.3%) achieved seroconversion to anti-HBe at Week 48. Of the patients who were HBsAg positive at baseline, 3/70 (4.3%) achieved seroconversion to anti-HBs at Week 48.

At Week 48, 92% of patients (66/72) maintained HIV-1 RNA < 50 copies/mL after switching to E/C/F/TAF. The mean change from baseline in CD4⁺ cell count at Week 48 was -2 cells/mm³. Ninety-two percent (66/72 patients) had HBV DNA < 29 IU/mL using missing = failure analysis at Week 48. Of the 62 patients who were HBV suppressed at baseline, 59 remained suppressed and 3 had missing data. Of the 10 patients who were not HBV suppressed at baseline (HBV DNA ≥ 29 IU/mL), 7 became suppressed, 2 remained detectable, and 1 had missing data. Alanine aminotransferase (ALT) normalisation was achieved in 40% (4/10) of subjects with ALT greater than upper limit of normal (ULN) at baseline.

There are limited clinical data on the use of E/C/F/TAF in HIV/HBV co-infected patients who are treatment-naïve.

Changes in measures of bone mineral density

In studies in treatment-naïve adult patients, E/C/F/TAF was associated with smaller reductions in bone mineral density (BMD) compared to E/C/F/TDF through 144 weeks of treatment as measured by dual energy X ray absorptiometry (DXA) analysis of hip (mean change: -0.8% vs -3.4%, $p < 0.001$) and lumbar spine (mean change: -0.9% vs -3.0%, $p < 0.001$).

Small improvements in BMD were noted at 48 weeks after switching to E/C/F/TAF compared to maintaining the tenofovir disoproxil fumarate-containing regimen.

In Odefsey studies in virologically suppressed adult patients, increases in BMD were noted at 96 weeks after switching to Odefsey compared to minimal changes with maintaining FTC/RPV/TDF or EFV/FTC/TDF at the hip (mean change 1.6% for Odefsey vs -0.6% for FTC/RPV/TDF, $p < 0.001$; 1.8% for Odefsey vs -0.6% for EFV/FTC/TDF, $p < 0.001$) and the spine (mean change 2.0% for Odefsey vs -0.3% for FTC/RPV/TDF, $p < 0.001$; 1.7% for Odefsey vs 0.1% for EFV/FTC/TDF; $p < 0.001$).

Changes in measures of renal function

In studies in treatment-naïve adult patients, E/C/F/TAF was associated with lower impact on renal safety parameters (as measured after 144 weeks treatment by eGFR_{CG} and urine protein to creatinine ratio [UPCR] and after 96 weeks treatment by urine albumin to creatinine ratio [UACR]) compared to E/C/F/TDF. Through 144 weeks of treatment, no subject discontinued E/C/F/TAF due to a treatment-emergent renal adverse event compared with 12 subjects who discontinued E/C/F/TDF ($p < 0.001$). In studies in virologically suppressed adult patients, through 96 weeks of treatment there were minimal changes or decreases in albuminuria (UACR) in patients receiving Odefsey compared with increases from baseline in patients who stayed on FTC/RPV/TDF or EFV/FTC/TDF. See also section 4.4.

Paediatric population

Emtricitabine + tenofovir alafenamide regimen

In Study GS-US-292-0106, the efficacy, safety, and pharmacokinetics of E/C/F/TAF FDC tablet were evaluated in an open-label study of 50 HIV-1 infected, treatment-naïve adolescents. Patients had a mean age of 15 years (range 12-17), were 56% female, 12% Asian, and 88% Black. At baseline, median plasma HIV-1 RNA was 4.7 log₁₀ copies/mL, median CD4⁺ cell count was 456 cells/mm³ (range 95 to 1,110), and median CD4⁺% was 23% (range 7-45). Overall, 22% had baseline plasma HIV-1 RNA > 100,000 copies/mL.

At 48 weeks, 92% (46/50) achieved HIV-1 RNA < 50 copies/mL, similar to response rates in studies of treatment-naïve HIV-1 infected adults. No emergent resistance to E/C/F/TAF was detected through Week 48.

Rilpivirine-containing regimen

The pharmacokinetics, safety, tolerability, and efficacy of rilpivirine 25 mg once daily, in combination with an investigator-selected BR containing two NRTIs, were evaluated in Study TMC278-C213, a single-arm, open-label Phase 2 study in antiretroviral-naïve HIV-1 infected paediatric patients 12 to < 18 years of age and weighing at least 32 kg. The median duration of exposure for patients was 63.5 weeks.

Thirty-six patients had a median age of 14.5 years and were 55.6% female, 88.9% Black, and 11.1% Asian. The median baseline plasma HIV-1 RNA was 4.8 log₁₀ copies/mL, and the median baseline CD4⁺ cell count was 414 cells/mm³. The proportion of patients with HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Week 48 (TLOVR) was 72.2% (26/36). The combination of NRTIs most frequently used together with rilpivirine was FTC/TDF (24 subjects [66.7%]).

The proportion of responders was higher in subjects with a baseline viral load $\leq$ 100,000 copies/mL (78.6%, 22/28) as compared to those with a baseline viral load > 100,000 copies/mL (50.0%, 4/8). The proportion of virologic failures was 22.2% (8/36).

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Odefsey in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of human HIV-1 infection (see section 4.2 for information on paediatric use).

Pregnancy

Rilpivirine (one of the components of Odefsey) in combination with a background regimen was evaluated in Study TMC114HIV3015 in 19 pregnant women during the 2nd and 3rd trimesters, and postpartum. The pharmacokinetic data demonstrate that total exposure (AUC) to rilpivirine as a part of an antiretroviral regimen was approximately 30% lower during pregnancy compared with postpartum (6-12 weeks). The virologic response was generally preserved throughout the study: of the 12 patients that completed the study, 10 patients were suppressed at the end of the study; in the other 2 patients an increase in viral load was observed only postpartum, for at least 1 patient due to suspected suboptimal adherence. No mother to child transmission occurred in all 10 infants born to the mothers who completed the trial and for whom the HIV status was available. Rilpivirine was well

tolerated during pregnancy and postpartum. There were no new safety findings compared with the known safety profile of rilpivirine in HIV-1 infected adults (see sections 4.2, 4.4 and 5.2).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Odefsey: Emtricitabine and tenofovir alafenamide exposures were bioequivalent when comparing one Odefsey 200/25/25 mg film-coated tablet to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (150/150/200/10 mg) fixed-dose combination tablet following single dose administration to healthy subjects (n = 82) under fed conditions. Rilpivirine exposures were bioequivalent when comparing Odefsey 200/25/25 mg to one rilpivirine (as hydrochloride) 25 mg film-coated tablet following single dose administration to healthy subjects (n = 95) under fed conditions.

Emtricitabine is rapidly and extensively absorbed following oral administration with peak plasma concentrations occurring at 1 to 2 hours post-dose. Following multiple dose oral administration of emtricitabine to 20 HIV-1 infected subjects, the (mean $\pm$ SD) area-under the plasma concentration-time curve over a 24-hour dosing interval (AUC) was $10.0 \pm 3.1 \text{ h}\cdot\mu\text{g/mL}$. The mean steady-state plasma trough concentration at 24 hours post-dose was equal to or greater than the mean *in vitro* IC₉₀ value for anti-HIV-1 activity. The absolute bioavailability of emtricitabine from 200 mg hard capsules was estimated to be 93%. Emtricitabine systemic exposure was unaffected when emtricitabine was administered with food.

After oral administration, the maximum plasma concentration of rilpivirine is generally achieved within 4 to 5 hours. The absolute bioavailability of rilpivirine is unknown. Relative to fasting conditions, the administration of Odefsey to healthy adult subjects with food resulted in increased rilpivirine exposure (AUC) by 13-72%.

Tenofovir alafenamide is rapidly absorbed following oral administration, with peak plasma concentrations occurring at 15-45 minutes post-dose. Relative to fasting conditions, the administration of Odefsey to healthy adult subjects with food resulted in increased tenofovir alafenamide exposure (AUC) by 45-53%.

It is recommended that Odefsey be taken with food.

Distribution

In vitro binding of emtricitabine to human plasma proteins was < 4% and independent of concentration over the range of 0.02-200 $\mu\text{g/mL}$.

In vitro binding of rilpivirine to human plasma proteins is approximately 99.7%, primarily to albumin.

In vitro binding of tenofovir to human plasma proteins is < 0.7% and is independent of concentration over the range of 0.01-25 $\mu\text{g/mL}$. *Ex vivo* binding of tenofovir alafenamide to human plasma proteins in samples collected during clinical studies was approximately 80%.

Biotransformation

The biotransformation of emtricitabine includes oxidation of the thiol moiety to form the 3'-sulfoxide diastereomers (approximately 9% of dose) and conjugation with glucuronic acid to form 2'-O-glucuronide (approximately 4% of dose). Emtricitabine did not inhibit *in vitro* drug metabolism mediated by any of the major human CYP isoforms involved in drug biotransformation. Also, emtricitabine did not inhibit uridine-5'-diphosphoglucuronyl transferase (UGT), the enzyme responsible for glucuronidation.

In vitro experiments indicate that rilpivirine hydrochloride primarily undergoes oxidative metabolism mediated by the CYP3A system.

Metabolism is a major elimination pathway for tenofovir alafenamide in humans, accounting for > 80% of an oral dose. *In vitro* studies have shown that tenofovir alafenamide is metabolised to tenofovir (major metabolite) by cathepsin A in PBMCs (including lymphocytes and other HIV target cells) and macrophages; and by carboxylesterase-1 in hepatocytes. *In vivo*, tenofovir alafenamide is hydrolysed within cells to form tenofovir (major metabolite), which is phosphorylated to the active metabolite tenofovir diphosphate. In human clinical studies, a 10 mg oral dose of tenofovir alafenamide given with emtricitabine, cobicistat and elvitegravir resulted in tenofovir diphosphate concentrations > 4-fold higher in PBMCs and > 90% lower concentrations of tenofovir in plasma as compared to a 245 mg oral dose of tenofovir disoproxil (as fumarate) given with emtricitabine, cobicistat and elvitegravir.

In vitro, tenofovir alafenamide is not metabolised by CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2D6. Tenofovir alafenamide is minimally metabolised by CYP3A4. Upon co-administration with the moderate CYP3A inducer probe efavirenz, tenofovir alafenamide exposure was not significantly affected. Following administration of tenofovir alafenamide, plasma [¹⁴C] -radioactivity showed a time-dependent profile, with tenofovir alafenamide as the most abundant species in the initial few hours and uric acid in the remaining period.

Elimination

Emtricitabine is primarily excreted by the kidneys with complete recovery of the dose achieved in urine (approximately 86%) and faeces (approximately 14%). Thirteen percent of the emtricitabine dose was recovered in urine as three metabolites. The systemic clearance of emtricitabine averaged 307 mL/min. Following oral administration, the elimination half-life of emtricitabine is approximately 10 hours.

The terminal elimination half-life of rilpivirine is approximately 45 hours. After single dose oral administration of [¹⁴C]-rilpivirine, on average 85% and 6.1% of the radioactivity could be retrieved in faeces and urine, respectively. In faeces, unchanged rilpivirine accounted for on average 25% of the administered dose. Only trace amounts of unchanged rilpivirine (< 1% of dose) were detected in urine.

Renal excretion of intact tenofovir alafenamide is a minor pathway with < 1% of the dose eliminated in urine. Tenofovir alafenamide fumarate is mainly eliminated following metabolism to tenofovir. Tenofovir is renally eliminated by both glomerular filtration and active tubular secretion.

Pharmacokinetics in special populations

Age, gender and ethnicity

No clinically relevant pharmacokinetic differences due to age, gender or ethnicity have been identified for emtricitabine, rilpivirine or tenofovir alafenamide.

Paediatric population

The pharmacokinetics of rilpivirine in antiretroviral-naïve HIV-1 infected paediatric patients 12 to < 18 years of age receiving rilpivirine 25 mg once daily was comparable to that in treatment-naïve HIV-1 infected adults receiving rilpivirine 25 mg once daily. There was no impact of body weight on rilpivirine pharmacokinetics in paediatric patients in Study C213 (33 to 93 kg), similar to what was observed in adults. The pharmacokinetics of rilpivirine in paediatric patients < 12 years of age is under investigation.

Exposures of emtricitabine and tenofovir alafenamide given with elvitegravir + cobicistat achieved in 24 paediatric patients aged 12 to < 18 years were similar to exposures achieved in treatment-naïve adults (Table 6).

Table 6: Pharmacokinetics of emtricitabine, and tenofovir alafenamide in antiretroviral-naïve adolescents and adults

	Adolescents			Adults		
	Emtricitabine + tenofovir alafenamide			Emtricitabine + tenofovir alafenamide		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC _{tau} (ng•h/mL)	14,424.4 (23.9)	242.8 (57.8)	275.8 (18.4)	11,714.1 (16.6)	206.4 (71.8)	292.6 (27.4)
C _{max} (ng/mL)	2,265.0 (22.5)	121.7 (46.2)	14.6 (20.0)	2,056.3 (20.2)	162.2 (51.1)	15.2 (26.1)
C _{tau} (ng/mL)	102.4 (38.9) ^b	N/A	10.0 (19.6)	95.2 (46.7)	N/A	10.6 (28.5)

FTC = emtricitabine; TAF = tenofovir alafenamide; TFV = tenofovir, N/A = not applicable

Data are presented as mean (%CV).

a n = 24 adolescents (GS-US-292-0106); n = 19 adults (GS-US-292-0102)

b n = 23 adolescents (GS-US-292-0106, population PK analysis)

c n = 539 (TAF) or 841 (TFV) adults (GS-US-292-0111 and GS-US-292-0104, population PK analysis)

Renal impairment

Emtricitabine is principally eliminated by renal excretion and the exposure to emtricitabine increases in patients with renal impairment. Mean systemic emtricitabine exposure was higher in patients with severe renal impairment (CrCl < 30 mL/min) (33.7 µg•h/mL) than in subjects with normal renal function (11.8 µg•h/mL).

The pharmacokinetics of rilpivirine have not been studied in patients with renal insufficiency. Renal elimination of rilpivirine is negligible. In patients with severe renal impairment or end-stage renal disease, plasma concentrations may be increased due to alteration of drug absorption, distribution and/or metabolism secondary to renal dysfunction. As rilpivirine is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by haemodialysis or peritoneal dialysis (see section 4.9).

No clinically relevant differences in tenofovir alafenamide, or tenofovir pharmacokinetics were observed between healthy subjects and subjects with severe renal impairment (estimated CrCl from 15 to < 30 mL/min) in studies of cobicistat-boosted elvitegravir or of tenofovir alafenamide, respectively.

Hepatic impairment

The pharmacokinetics of emtricitabine have not been studied in patients with varying degrees of hepatic insufficiency; however emtricitabine is not significantly metabolised by liver enzymes, so the impact of liver impairment should be limited.

Rilpivirine hydrochloride is primarily metabolised and eliminated by the liver. In a study comparing 8 patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A) to 8 matched controls and 8 patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) to 8 matched controls, the multiple dose exposure of rilpivirine was 47% higher in patients with mild hepatic impairment and 5% higher in patients with moderate hepatic impairment. However, it may not be excluded that the pharmacologically active, unbound, rilpivirine exposure is significantly increased in moderate impairment. Rilpivirine has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh Class C) (see section 4.2).

Clinically relevant changes in the pharmacokinetics of tenofovir alafenamide or its metabolite tenofovir were not observed in patients with mild or moderate hepatic impairment. In patients with severe hepatic impairment, total plasma concentrations of tenofovir alafenamide and tenofovir are lower than those seen in subjects with normal hepatic function. When corrected for protein binding, unbound (free) plasma concentrations of tenofovir alafenamide in severe hepatic impairment and normal hepatic function are similar.

Hepatitis B and/or hepatitis C virus co-infection

The pharmacokinetics of emtricitabine, rilpivirine and tenofovir alafenamide have not been fully evaluated in patients co-infected with hepatitis B and/or C virus.

Pregnancy and postpartum

After taking rilpivirine 25 mg once daily as part of an antiretroviral regimen, the total exposure of rilpivirine was lower during pregnancy (similar for the 2nd and 3rd trimester) compared with postpartum. The decrease in the unbound free fraction of rilpivirine exposure (ie, active) during pregnancy compared to postpartum was less pronounced than for total exposure of rilpivirine.

In women receiving rilpivirine 25 mg once daily during the 2nd trimester of pregnancy, mean intra-individual values for total rilpivirine C_{max} , AUC_{24h} and C_{min} values were 21%, 29% and 35% lower, respectively, as compared to postpartum; during the 3rd trimester of pregnancy, C_{max} , AUC_{24h} and C_{min} values were 20%, 31% and 42% lower, respectively, as compared to postpartum.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data on emtricitabine reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development.

Non-clinical data on rilpivirine hydrochloride reveal no special hazard for humans based on studies of safety pharmacology, drug disposition, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development. Liver toxicity associated with liver enzyme induction was observed in rodents. In dogs cholestasis-like effects were noted.

Carcinogenicity studies with rilpivirine in mice and rats revealed tumorigenic potential specific for these species, but are regarded as of no relevance for humans.

Non-clinical studies of tenofovir alafenamide in rats and dogs revealed bone and kidney as the primary target organs of toxicity. Bone toxicity was observed as reduced bone mineral density in rats and dogs at tenofovir exposures at least four times greater than those expected after administration of Odefsey. A minimal infiltration of histiocytes was present in the eye in dogs at tenofovir alafenamide and tenofovir exposures of approximately 4- and 17-times greater, respectively, than those expected after administration of Odefsey.

Tenofovir alafenamide was not mutagenic or clastogenic in conventional genotoxicity assays.

Because there is a lower tenofovir exposure in rats and mice after the administration of tenofovir alafenamide compared to tenofovir disoproxil fumarate, carcinogenicity studies and a rat peri-postnatal study were conducted only with tenofovir disoproxil fumarate. No special hazard for humans was revealed in conventional studies of carcinogenic potential and toxicity to reproduction and development. Reproductive toxicity studies in rats and rabbits showed no effects on mating, fertility, pregnancy or foetal parameters. However, tenofovir disoproxil fumarate reduced the viability index and weight of pups in a peri-postnatal toxicity study at maternally toxic doses.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Croscarmellose sodium
Lactose (as monohydrate)
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose
Polysorbate 20
Povidone

Film-coating

Macrogol
Polyvinyl alcohol
Talc
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide black (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from moisture. Keep the bottle tightly closed.

6.5 Nature and contents of container

High density polyethylene (HDPE) bottle with a polypropylene continuous-thread, child-resistant cap, lined with an induction activated aluminium foil liner containing 30 film-coated tablets. Each bottle contains silica gel desiccant and polyester coil.

The following pack sizes are available: outer cartons containing 1 bottle of 30 film-coated tablets and outer cartons containing 90 (3 bottles of 30) film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1112/001
EU/1/16/1112/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 June 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business and Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Ireland

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• Periodic safety update reports

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

• Risk Management Plan (RMP)

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING AND THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE AND CARTON LABELLING

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg film-coated tablets
emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 200 mg of emtricitabine, rilpivirine hydrochloride equivalent to 25 mg of rilpivirine and tenofovir alafenamide fumarate equivalent to 25 mg of tenofovir alafenamide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose (as monohydrate), see leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 film-coated tablets

90 (3 bottles of 30) film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from moisture. **Keep the bottle tightly closed.**

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Gilead Sciences Intl Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1112/001 30 film-coated tablets
EU/1/16/1112/002 90 (3 bottles of 30) film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Odefsey [Outer packaging only]

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included. [Outer packaging only]

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC: {number}
SN: {number}
NN: {number}
[Outer packaging only]

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg film-coated tablets emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Odefsey is and what it is used for
2. What you need to know before you take Odefsey
3. How to take Odefsey
4. Possible side effects
5. How to store Odefsey
6. Contents of the pack and other information

1. What Odefsey is and what it is used for

Odefsey is an antiviral medicine used to treat infection by the **Human Immunodeficiency Virus (HIV)**. It is a single tablet that contains a combination of three active substances: **emtricitabine, rilpivirine and tenofovir alafenamide**. Each of these active substances works by interfering with an enzyme called 'reverse transcriptase', which is essential for the HIV-1 virus to multiply.

Odefsey reduces the amount of HIV in your body. This will improve your immune system and reduce the risk of developing illnesses linked to HIV infection.

Odefsey is used in adults and adolescents aged 12 years and older, who weigh at least 35 kg.

2. What you need to know before you take Odefsey

Do not take Odefsey:

- **If you are allergic to emtricitabine, rilpivirine, tenofovir alafenamide** or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- **If you are currently taking any of the following medicines:**
 - **carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital and phenytoin** (used to treat epilepsy and prevent seizures)
 - **rifabutin, rifampicin and rifapentine** (used to treat some bacterial infections such as tuberculosis)
 - **omeprazole, dextansoprazole, lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole and esomeprazole** (used to prevent and treat stomach ulcers, heartburn, acid reflux disease)

- **dexamethasone** (a corticosteroid medicine used to treat inflammation and suppress the immune system) when taken by mouth or injected (except as a single dose treatment)
- **products that contain St. John's wort** (*Hypericum perforatum*) (a herbal remedy used for depression and anxiety)

→ If this applies to you, **do not take Odefsey and tell your doctor immediately.**

Warnings and precautions

You must remain under the care of your doctor while taking Odefsey.

You can still pass on HIV when taking this medicine, although the risk is lowered by effective antiretroviral therapy. Discuss with your doctor the precautions needed to avoid infecting other people. This medicine is not a cure for HIV infection. While taking Odefsey you may still develop infections or other illnesses associated with HIV infection.

Talk to your doctor before taking Odefsey:

- **If you have liver problems or a history of liver disease, including hepatitis.** Patients with liver disease including chronic hepatitis B or C, who are treated with antiretrovirals, have a higher risk of severe and potentially fatal liver complications. If you have hepatitis B infection, your doctor will carefully consider the best treatment regimen for you.

If you have hepatitis B infection, liver problems may become worse after you stop taking Odefsey. It is important not to stop taking Odefsey without talking to your doctor: see section 3, *Do not stop taking Odefsey*.

- If you are taking any medicines that may cause a life-threatening irregular heartbeat (*torsades de pointes*).

While you are taking Odefsey

Once you start taking Odefsey, look out for:

- **Signs of inflammation or infection**
- **Joint pain, stiffness or bone problems**

→ **If you notice any of these symptoms, tell your doctor immediately.** For more information see section 4, *Possible side effects*.

It is possible that in the future, long-term users of Odefsey may get kidney problems.

Children and adolescents

Do not give this medicine to children aged 11 years or under, or weighing less than 35 kg. The use of Odefsey in children aged 11 years or under or weighing less than 35 kg has not yet been studied.

Other medicines and Odefsey

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. Odefsey may interact with other medicines. As a result, the amounts of Odefsey or other medicines in your blood may be affected. This may stop your medicines from working properly, or may make any side effects worse. In some cases, your doctor may need to adjust your dose or check your blood levels.

Medicines that must never be taken with Odefsey:

- **carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital and phenytoin** (used to treat epilepsy and prevent seizures)
- **rifabutin, rifampicin and rifapentine** (used to treat some bacterial infections such as tuberculosis)
- **omeprazole, dextansoprazole, lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole and esomeprazole** (used to prevent and treat stomach ulcers, heartburn, acid reflux disease)
- **dexamethasone** (a corticosteroid medicine used to treat inflammation and suppress the immune system) when taken by mouth or injected (except as a single dose treatment)
- **products that contain St. John's wort** (*Hypericum perforatum*) (a herbal remedy used for depression and anxiety)

→ If you are taking any of these medicines, **do not take Odefsey and tell your doctor immediately.**

Other types of medicine:

Talk to your doctor if you are taking:

- **Any medicines used for treating HIV**
- **Any medicines containing:**
 - tenofovir alafenamide
 - tenofovir disoproxil
 - lamivudine
 - adefovir dipivoxil
- **Antibiotics used to treat bacterial infections** containing:
 - clarithromycin
 - erythromycin

These medicines can increase the amount of rilpivirine (a component of Odefsey) in your blood. Your doctor will give you a different medicine.
- **Antifungal medicines used to treat fungal infections:**
 - ketoconazole
 - fluconazole
 - itraconazole
 - posaconazole
 - voriconazole

These medicines can increase the amount of rilpivirine and tenofovir alafenamide (components of Odefsey) in your blood. Your doctor will give you a different medicine.
- **Antiviral medicines used to treat hepatitis C** containing:
 - boceprevir

These medicines can decrease the amount of tenofovir alafenamide (a component of Odefsey) in your blood. Your doctor will give you a different medicine.
- **Medicines for stomach ulcers, heartburn or acid reflux** such as:
 - **antacids** (aluminium/magnesium hydroxide or calcium carbonate)
 - **H₂-antagonists** (famotidine, cimetidine, nizatidine or ranitidine)

These medicines can decrease the amount of rilpivirine (a component of Odefsey) in your blood. If you are taking one of these medicines your doctor will either give you a different medicine, or recommend how and when you take that medicine:

- **If you are taking an antacid**, take it at least 2 hours before or at least 4 hours after Odefsey.
 - **If you are taking an H₂-antagonist**, take it at least 12 hours before or at least 4 hours after Odefsey. H₂-antagonists can only be taken once a day if you take Odefsey. H₂-antagonists should not be taken in a twice a day regimen. Talk to your doctor about an alternative regimen (see How to take Odefsey).
 - **Ciclosporin**, a medicine used to reduce the strength of the body's immune system: This medicine can increase the amount of rilpivirine and tenofovir alafenamide (components of Odefsey) in your blood. Your doctor will give you a different medicine.
 - **Methadone**, a medicine used to treat opiate addiction, as your doctor may need to change your methadone dose.
 - **Dabigatran etexilate**, a medicine used to treat heart conditions, as your doctor may need to monitor the levels of this medicine in your blood.
- **Tell your doctor if you are taking any of these medicines.** Do not stop your treatment without contacting your doctor.

Pregnancy and breast-feeding

- If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.
- **Use effective contraception** while taking Odefsey.

Ask your doctor or pharmacist for advice before taking any medicine when pregnant.

If you have taken Odefsey during your pregnancy, your doctor may request regular blood tests and other diagnostic tests to monitor the development of your child. In children whose mothers took nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) during pregnancy, the benefit from the protection against HIV outweighed the risk of side effects.

Do not breast-feed during treatment with Odefsey. This is because some of the active substances in this medicine pass into human breast milk. It is also recommended that you do not breast-feed to avoid passing the virus to the baby in breast milk.

Driving and using machines

Do not drive or operate machines if you feel tired, sleepy or dizzy after taking your medicine.

Odefsey contains lactose

Tell your doctor if you are lactose intolerant or intolerant to other sugars. Odefsey contains lactose monohydrate. If you are lactose intolerant, or if you have been told that you have an intolerance to other sugars, talk to your doctor before taking this medicine.

→ If any of these applies to you, **talk to your doctor before taking Odefsey.**

3. How to take Odefsey

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

The recommended dose is:

Adults: one tablet each day with food

Adolescents 12 years of age and older, who weigh at least 35 kg: one tablet each day with food

Do not chew, crush or split the tablet.

If you are taking an antacid such as aluminium/magnesium hydroxide, or calcium carbonate, take it at least 2 hours before or at least 4 hours after Odefsey.

If you are taking an H₂-antagonist such as famotidine, cimetidine, nizatidine or ranitidine, take it at least 12 hours before or at least 4 hours after Odefsey. H₂-antagonists can only be taken once a day if you take Odefsey. H₂-antagonists should not be taken twice a day. Talk to your doctor about an alternative regimen.

If you take more Odefsey than you should

If you accidentally take more than the recommended dose of Odefsey you may be at increased risk of experiencing possible side effects with this medicine (see section 4, *Possible side effects*).

Contact your doctor or nearest emergency department immediately for advice. Keep or take the tablet bottle with you so that you can easily describe what you have taken.

If you forget to take Odefsey

It is important not to miss a dose of Odefsey.

If you do miss a dose:

- **If you notice within 12 hours** of the time you usually take Odefsey, you must take the tablet as soon as possible. Always take the tablet with food. Then take the next dose as usual.
- **If you notice 12 hours or more** after the time you usually take Odefsey, then do not take the missed dose. Wait and take the next dose, with food, at your usual time.

If you vomit less than 4 hours after taking Odefsey, take another tablet with food. **If you vomit more than 4 hours after taking Odefsey** you do not need to take another tablet until your next regularly scheduled tablet.

Do not stop taking Odefsey

Do not stop taking Odefsey without talking to your doctor. Stopping Odefsey can seriously affect your response to future treatment. If Odefsey is stopped for any reason, speak to your doctor before you restart taking Odefsey tablets.

When your supply of Odefsey starts to run low, get more from your doctor or pharmacist. This is very important because the amount of virus may start to increase if the medicine is stopped for even a short time. The disease may then become harder to treat.

If you have both HIV infection and hepatitis B, it is especially important not to stop your Odefsey treatment without talking to your doctor first. You may require blood tests for several months after stopping treatment. In some patients with advanced liver disease or cirrhosis, stopping treatment is not recommended as this may lead to worsening of your hepatitis, which may be life-threatening.

→ **Tell your doctor immediately** about new or unusual symptoms after you stop treatment, particularly symptoms you associate with hepatitis B infection.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Possible side effects: tell a doctor immediately

- **Any signs of inflammation or infection.** In some patients with advanced HIV infection (AIDS) and a history of opportunistic infections (infections that occur in people with a weak immune system), signs and symptoms of inflammation from previous infections may occur soon after HIV treatment is started. It is thought that these symptoms are due to an improvement in the body's immune response, enabling the body to fight infections that may have been present with no obvious symptoms.
- **Autoimmune disorders**, when the immune system attacks healthy body tissue, may also occur after you start taking medicines for HIV infection. Autoimmune disorders may occur many months after the start of treatment. Look out for any symptoms of infection or other symptoms such as:
 - muscle weakness
 - weakness beginning in the hands and feet and moving up towards the trunk of the body
 - palpitations, tremor or hyperactivity

→ **If you notice these or any symptoms of inflammation or infection, tell your doctor immediately.**

Very common side effects

(may affect more than 1 in 10 people)

- difficulty sleeping (*insomnia*)
- headache
- dizziness
- feeling sick (*nausea*)

Tests may also show:

- increased levels of cholesterol and/or pancreatic amylase (a digestive enzyme) in the blood
- increased levels of liver enzymes in the blood

Common side effects

(may affect up to 1 in 10 people)

- decreased appetite
- depression
- abnormal dreams
- sleep disorders
- depressed mood
- feeling sleepy (somnolence)
- tiredness
- stomach pain or discomfort
- being sick (*vomiting*)
- feeling bloated
- dry mouth
- wind (*flatulence*)
- diarrhoea
- rash

Tests may also show:

- low white blood cell count (a reduced white blood cell count can make you more prone to infection)
- low platelet count (a type of blood cell involved in clotting blood)

- decrease in haemoglobin in your blood
- increased fatty acids (*triglycerides*), bilirubin or lipase in the blood

Uncommon side effects

(may affect up to 1 in 100 people)

- signs or symptoms of inflammation or infection
- low red blood cell count (*anaemia*)
- severe skin reactions including rash accompanied by fever, swelling and liver problems
- problems with digestion resulting in discomfort after meals
- swelling of the face, lips, tongue or throat (*angioedema*)
- itching (*pruritus*)
- joint pain (*arthralgia*)

→ If any of the side effects get serious tell your doctor.

Other effects that may be seen during HIV treatment

The frequency of the following side effects is not known (frequency cannot be estimated from the available data).

- **Bone problems.** Some patients taking combination antiretroviral medicines such as Odefsey may develop a bone disease called *osteonecrosis* (death of bone tissue caused by loss of blood supply to the bone). Taking this type of medicine for a long time, taking corticosteroids, drinking alcohol, having a very weak immune system, and being overweight, may be some of the many risk factors for developing this disease. Signs of osteonecrosis are:
 - joint stiffness
 - joint aches and pains (especially of the hip, knee and shoulder)
 - difficulty with movement

→ If you notice any of these symptoms tell your doctor.

During HIV therapy there may be an increase in weight and in levels of blood lipids and glucose. This is partly linked to restored health and life style, and in the case of blood lipids sometimes to the HIV medicines themselves. Your doctor will test for these changes.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly **via the national reporting system listed in Appendix V**. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Odefsey

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and bottle after {EXP}. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in the original package in order to protect from moisture. Keep the bottle tightly closed.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Odefsey contains

The active substances are emtricitabine, rilpivirine and tenofovir alafenamide. Each Odefsey tablet contains 200 mg of emtricitabine, rilpivirine hydrochloride equivalent to 25 mg of rilpivirine and tenofovir alafenamide fumarate equivalent to 25 mg of tenofovir alafenamide.

The other ingredients are

Tablet core:

Croscarmellose sodium, lactose (as monohydrate), magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polysorbate 20, povidone.

Film-coating:

Macrogol, polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide (E171), iron oxide black (E172).

What Odefsey looks like and contents of the pack

Odefsey is a grey, capsule-shaped, film-coated tablet debossed on one side with “GSI” and “255” on the other side. Odefsey comes in bottles of 30 tablets and in packs made up of 3 bottles, each containing 30 tablets. Each bottle contains a silica gel desiccant that must be kept in the bottle to help protect your tablets. The silica gel desiccant is contained in a separate sachet or canister and should not be swallowed.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder:

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
United Kingdom

Manufacturer:

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business and Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Ireland

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 262 8702

България

Gilead Sciences International Ltd.
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 (0) 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd.
Tel.: + 44 (0) 20 7136 8820

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 262 8702

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 (0) 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ireland

Gilead Sciences Ltd.
Tel: +353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 (0) 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 262 8702

Malta

Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 (0) 21 7928790

România

Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0) 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

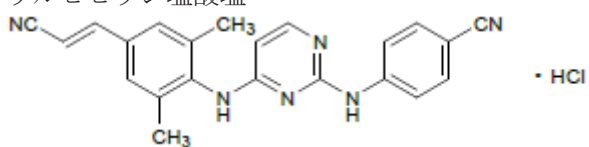
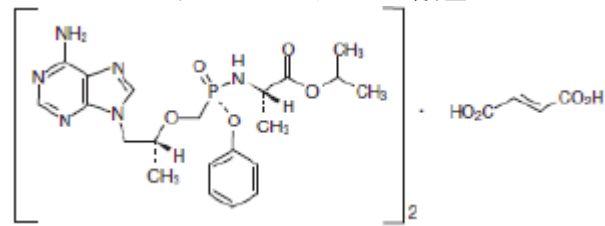
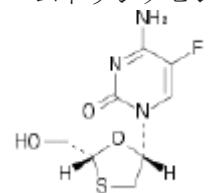
This leaflet was last revised in <{MM/YYYY}><{month YYYY}>.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>.

1.7 同種同効品一覧表

申請する薬剤の一覧表を、表 1.7-1 に示す。また、現在国内で使用されている主な同種同効品の一覧表を、表 1.7-2、表 1.7-3、表 1.7-4 に示す。

表 1.7-1 申請する薬剤

一般的名称	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
販売名	オデフシィ配合錠
会社名	ヤンセンファーマ株式会社
承認年月日等	
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	リルピビリン塩酸塩  テノホビルアラフェナミドフマル酸塩  エムトリシタビン 
剤型・含量	フィルムコーティング錠 リルピビリン塩酸塩 27.5 mg（リルピビリンとして 25 mg）、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩 28 mg（テノホビルアラフェナミドとして 25 mg）、エムトリシタビン 200 mg（1錠中）
効能・効果	HIV-1 感染症 《効能・効果に関連する使用上の注意》 1. 以下のいずれかの HIV-1 感染患者に使用すること。 ① 抗 HIV 薬の治療経験がなく、HIV-1 RNA 量 100,000 copies/mL 以下である患者（「臨床成績」の項参照） ② ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前 6 ヶ月間以上においてウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/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（「臨床成績」の項参照） 2. 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。
用法・用量	通常、成人及び12歳以上かつ体重35kg以上の小児には、1回1錠（リルピビリンとして25 mg、テノホビルアラフェナミドとして25 mg及びエムトリシタビンとして200 mgを含有）を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

一般的名称	リルビピリン塩酸塩/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
用法・用量に関連する使用上の注意	《用法・用量に関連する使用上の注意》 1. 本剤はリルビピリン塩酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩及びエムトリシタビンを含有する配合剤である。これらの成分又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤と併用しないこと。 2. 投与開始時に、クレアチニンクリアランスが30 mL/min以上であることを確認すること。また、本剤投与後、クレアチニンクリアランスが30 mL/min未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照）
使用上の注意	【警告】 B 型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B 型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1) 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）、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、プロトンポンプ阻害剤（オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール、ボノプラザンフマル酸塩）、テラプレビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 【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） 1) 重度の腎機能障害のある患者〔エムトリシタビンの血中濃度が上昇する（「薬物動態」の項参照）。〕 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）又は QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者〔リルビピリン 75 mg 及び 300 mg 投与時に QT 延長が認められており、これらの患者では QT 延長により不整脈が発現するおそれがある（「相互作用」、「薬物動態」の項参照）。〕 3) B 型及び/又は C 型肝炎ウイルス重複感染患者〔リルビピリン製剤の海外臨床第 III 相試験において、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（「重要な基本的注意」の項参照）。〕 4) 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。

一般的名称	リルビピリン塩酸塩/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
	(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。 2) 本剤は、HIV-1 感染症に対して 1 剤で治療を行うものであるため、他の抗 HIV 薬と併用しないこと。また、エムトリシタビンと類似の薬剤耐性、ウイルス学的特性を有しているラミブジンを含む製剤と併用しないこと。 3) 未治療の HIV-1 感染患者を対象としたリルビピリンの海外臨床第 III 相試験において、以下の結果が得られていることから、本剤による治療開始時には、これらの情報について考慮すること。 • 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）よりもリルビピリン群で高かった（「薬効薬理」の項参照）。 • ベースライン CD4 陽性リンパ球数が 200 cells/μL 未満の被験者では、200 cells/μL 以上の被験者と比べて、ウイルス学的失敗例の割合が高かった（「臨床成績」の項参照）。 4) HIV と B 型肝炎ウイルス（HBV）感染を合併している患者では、本剤の投与中止により、急激な肝炎の悪化がみられるおそれがある。本剤中止後数ヵ月間は、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。本剤中止後に肝炎が悪化した場合、非代償性の肝不全となる可能性があるため、必要に応じて抗 HBV 薬の投与を考慮すること。 5) リルビピリン製剤の海外臨床第 III 相試験において、B 型及び/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（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ことから [重複感染患者 33.3% (18/54 例)、非重複感染患者 4.9% (31/632 例)]、これらの患者に投与する場合には、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。 6) 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ので、乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常（アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等）が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。 7) 本剤投与前は、クレアチニンクリアランス等の腎機能検査を実施し、腎機能障害の有無を確認すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により、患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者にはクレアチニンクリアランス及び血清リンの検査を実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。

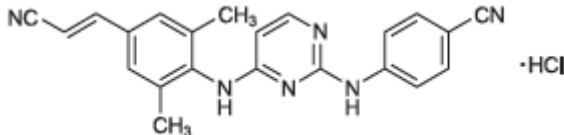
一般的名称	リルビピリン塩酸塩/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩/エムトリシタビン												
	8) 抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。 9) 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。 10) 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。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では、十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。 11) 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。 3. 相互作用 リルビピリンは、主に CYP3A により代謝される。 テノホビル及びエムトリシタビンは、糸球体ろ過と能動的な尿細管分泌により腎排泄される。 テノホビル アラフェナミドは、カテプシン A、CYP3A 及び P 糖蛋白の基質である。 1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><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><tr><td>リファンピシン[®] アプテシン、 リファジン等 リファブチン[®] ミコブティン</td><td>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（「薬物動態」の項参照）。</td><td>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。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。</td></tr><tr><td>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 アレビアチン等 ホスフェニトイン ホストイン</td><td>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。</td><td></td></tr><tr><td>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</td><td></td><td></td></tr></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 [®] アプテシン、 リファジン等 リファブチン [®] ミコブティン	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、本剤の効果が減弱するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。	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。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 アレビアチン等 ホスフェニトイン ホストイン	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		
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 [®] アプテシン、 リファジン等 リファブチン [®] ミコブティン	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、本剤の効果が減弱するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。	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。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 アレビアチン等 ホスフェニトイン ホストイン	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													

一般的名称	リルビピリン塩酸塩/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																							
	<table border="1"> <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>デキサメタゾン全身投与（単回投与を除く） デカドロン等</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール³⁾ オメプラール、 オメプラゾン ランソプラゾール タケプロン ラベプラゾール バリエット エソメプラゾール ネキシウム ボノプラザンフマル酸塩 タケキャブ</td> <td>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（「薬物動態」の項参照）。</td> <td>胃内の pH 上昇により、リルビピリンの吸収が低下する。</td> </tr> <tr> <td>テラプレビル テラビック</td> <td>テノホビル アラフェナミドの抗 HIV-1 活性が低下するため、本剤の効果が減弱する可能性がある。</td> <td>テラプレビルのカテプシン A 活性阻害作用によるため。</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	デキサメタゾン全身投与（単回投与を除く） デカドロン等	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 ³⁾ オメプラール、 オメプラゾン ランソプラゾール タケプロン ラベプラゾール バリエット エソメプラゾール ネキシウム ボノプラザンフマル酸塩 タケキャブ	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（「薬物動態」の項参照）。	胃内の pH 上昇により、リルビピリンの吸収が低下する。	テラプレビル テラビック	テノホビル アラフェナミドの抗 HIV-1 活性が低下するため、本剤の効果が減弱する可能性がある。	テラプレビルのカテプシン A 活性阻害作用によるため。									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																						
デキサメタゾン全身投与（単回投与を除く） デカドロン等	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 ³⁾ オメプラール、 オメプラゾン ランソプラゾール タケプロン ラベプラゾール バリエット エソメプラゾール ネキシウム ボノプラザンフマル酸塩 タケキャブ	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（「薬物動態」の項参照）。	胃内の pH 上昇により、リルビピリンの吸収が低下する。																						
テラプレビル テラビック	テノホビル アラフェナミドの抗 HIV-1 活性が低下するため、本剤の効果が減弱する可能性がある。	テラプレビルのカテプシン A 活性阻害作用によるため。																						
	2) 併用注意（併用に注意すること）																							
	<table border="1"> <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>H₂遮断剤 ファモチジン⁴⁾ シメチジン ニザチジン ラニチジン</td> <td>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こと（「薬物動態」の項参照）。</td> <td>胃内の pH 上昇により、リルビピリンの吸収が低下する。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>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こと。</td> <td></td> </tr> <tr> <td>クラリスロマイシン エリスロマイシン</td> <td>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と。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>メサドン⁵⁾</td> <td>メサドンの血中濃度が低下することがある（「薬物動態」の項参照）。</td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>これらの薬剤、テノホビル又はエムトリシタビンの血中濃度が上昇し、有害事象を増強するおそれがある。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>QT 延長、心室性頻拍（Torsades de Pointes を含む）が発現するおそれがある。</td> <td>リルビピリン 75 mg 及び 300 mg 投与時に QT 延長が認められている（「薬物動態」の項参照）。</td> </tr> </tbody> </table>			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 ⁴⁾ シメチジン ニザチジン ラニチジン	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こと（「薬物動態」の項参照）。	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こと。		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と。	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 ⁵⁾	メサドンの血中濃度が低下することがある（「薬物動態」の項参照）。	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ビンの血中濃度が上昇し、有害事象を増強するおそれがある。	尿細管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合、排泄経路の競合により排泄が遅延する。	QT 延長を起こすことが知られている薬剤 アミオダロン ソタロール等	QT 延長、心室性頻拍（Torsades de Pointes を含む）が発現するおそれがある。	リルビピリン 75 mg 及び 300 mg 投与時に QT 延長が認められている（「薬物動態」の項参照）。
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 ⁴⁾ シメチジン ニザチジン ラニチジン	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こと（「薬物動態」の項参照）。	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こと。																							
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と。	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 ⁵⁾	メサドンの血中濃度が低下することがある（「薬物動態」の項参照）。	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ビンの血中濃度が上昇し、有害事象を増強するおそれがある。	尿細管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合、排泄経路の競合により排泄が遅延する。																						
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 アミオダロン ソタロール等	QT 延長、心室性頻拍（Torsades de Pointes を含む）が発現するおそれがある。	リルビピリン 75 mg 及び 300 mg 投与時に QT 延長が認められている（「薬物動態」の項参照）。																						

一般的名称	リルピビリン塩酸塩/テノホビルアラフェナミドフマル酸塩/エムトリシタビン																																				
	4. 副作用 リルピビリン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン製剤により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て本剤に切り替えた海外第 III 相試験 (GS-US-366-1216 試験) において、316 例中 20 例 (6.3%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、下痢 3 例 (0.9%)、悪心 2 例 (0.6%) であった。(承認時) エファビレンツ/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン製剤により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て本剤に切り替えた海外第 III 相試験 (GS-US-366-1160 試験) において、438 例中 56 例 (12.8%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、頭痛 7 例 (1.6%)、鼓腸 6 例 (1.4%)、不眠症 5 例 (1.1%)、下痢 4 例 (0.9%)、異常な夢 4 例 (0.9%) であった。(承認時) 1) 重大な副作用 (1) 腎不全等の重度の腎機能障害 (頻度不明) ^(注) : 急性腎障害、腎不全、腎尿細管壊死、ファンコニー症候群、近位尿細管腎症、間質性腎炎 (急性を含む)、腎性尿崩症等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。 (2) 乳酸アシドーシス (頻度不明) ^(注) : 乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 2) その他の副作用 下記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は適切な処置を行うこと。 <table><tr><th></th><th>0.5%以上</th><th>0.5%未満</th><th>頻度不明^(注)</th></tr><tr><td>免疫系障害</td><td></td><td></td><td>免疫再構築症候群</td></tr><tr><td>代謝および栄養障害</td><td></td><td>食欲減退</td><td>体重増加</td></tr><tr><td>精神障害</td><td>不眠症、異常な夢</td><td>うつ病、睡眠障害</td><td>抑うつ気分</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい、傾眠</td><td></td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>下痢、鼓腸、悪心</td><td>腹痛、嘔吐、腹部不快感、消化不良</td><td></td></tr><tr><td>肝胆道系障害</td><td></td><td></td><td>トランスアミナーゼ上昇</td></tr><tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td></td><td>発疹</td><td></td></tr><tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td></td><td>疲労</td><td></td></tr></table> 注) 本剤の海外臨床試験 (GS-US-366-1216 試験及び GS-US-366-1160 試験) では認められなかったが、本剤の有効成分を含む製剤において認められた副作用を頻度不明とした。 5. 高齢者への投与 本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。高齢者では一般に肝、腎及び心機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。		0.5%以上	0.5%未満	頻度不明 ^(注)	免疫系障害			免疫再構築症候群	代謝および栄養障害		食欲減退	体重増加	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	皮膚および皮下組織障害		発疹		一般・全身障害および投与部位の状態		疲労	
	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明 ^(注)																																		
免疫系障害			免疫再構築症候群																																		
代謝および栄養障害		食欲減退	体重増加																																		
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																																		
皮膚および皮下組織障害		発疹																																			
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労																																			

一般的名称	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
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊婦への投与に関する安全性は確立していない。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) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[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⁶⁾が、テノホビル アラフェナミドのヒト乳汁への移行は不明である。また、リルピビリンは、動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されているが、ヒト乳汁への移行は不明である。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。] 3) 妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤を投与したとき、出産後と比較し、リルピビリンの血中濃度低下が認められている（「薬物動態」の項参照）。 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満又は体重35kg未満の小児における安全性は確立していない（使用経験がない）。 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。健康成人において、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（「薬物動態」の項参照）。 処置： 本剤を過量投与した場合、バイタルサイン及び臨床症状の観察並びに心電図（QT間隔）の測定等、一般的な支持療法を行う。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。
添付文書の作成年月	-

表 1.7-2 同種同効品 1

一般的名称	リルピビリン塩酸塩
販売名	エジュラント錠 25mg
会社名	ヤンセンファーマ株式会社
承認年月日等	2012年5月18日
規制区分	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	
剤型・含量	フィルムコーティング錠 リルピビリン塩酸塩 27.5mg (リルピビリンとして 25mg) (1錠中)
効能・効果	HIV-1感染症 ※《効能・効果に関連する使用上の注意》 1. 抗HIV薬の治療経験がなく、HIV-1 RNA量100,000 copies/mL以下の患者に使用すること。〔臨床成績〕の項参照) 2. 本剤による治療にあたっては、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。
用法・用量	通常、成人にはリルピビリンとして1回25mg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。
用法・用量に関連する使用上の注意	※《用法・用量に関連する使用上の注意》 本剤とリファブチンを併用したとき、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。本剤とリファブチンを併用する場合は、本剤を50mg 1日1回に増量すること。なお、リファブチンの併用を中止した場合は、本剤を25mg 1日1回に減量すること〔相互作用〕、〔薬物動態〕の項参照。
使用上の注意	※※※ 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 1) リファンピシン、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)、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品、プロトンポンプ阻害剤(オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール、ボノプラザンフマル酸塩)を投与中の患者〔相互作用〕の項参照] 2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 【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) 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)又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者[本剤75mg及び300mg投与時にQT延長が認められており、これらの患者ではQT延長により不整脈が発現するおそれがある〔相互作用〕、

一般的名称	リルピビリン塩酸塩
	「薬物動態」の項参照。] 2) B型及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者[外国臨床第Ⅱ相試験において、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(「重要な基本的注意」の項参照)。] 3) 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。 2) 外国臨床第Ⅱ相試験の併合解析において、本剤によるウイルス学的失敗例では、エファビレンツによるウイルス学的失敗例よりも、ラミブジン/エムトリシタビンへの耐性変異の発現割合が高かった。また、ベースラインCD4陽性リンパ球数が少ない被験者(<200 cells/μL)では、ベースラインCD4陽性リンパ球数が多い被験者($\geq$200 cells/μL)と比べてウイルス学的失敗例の割合が高かった。本剤による治療開始時には、これらの情報について考慮すること。(「臨床成績」の項参照) 3) B型及び/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(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ことから[重複感染患者33.3% (18/54例)、非重複感染患者4.9% (31/632例)]、これらの患者に投与する場合には、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。 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ため、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。また、免

一般的名称	リルピビリン塩酸塩															
	疫機能の回復に伴い自己免疫疾患(甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等)が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。 3. 相互作用 本剤は主に薬物代謝酵素CYP3Aにより代謝される。 ※※※1) 併用禁忌(併用しないこと) <table><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><tr><td>リファンピシン¹⁾ アプテシン、リファジン等</td><td>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(「薬物動態」の項参照)。</td><td rowspan="4">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。</td></tr><tr><td>カルバマゼピン テグレート フェノバルビタール フェノバル等 フェニトイン アレピアチン等 ホスフェニトイン ホストイン</td><td>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。</td></tr><tr><td>デキサメタゾン全身投与(単回投与を除く) デカドロン等</td><td></td></tr><tr><td>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</td><td></td></tr><tr><td>プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール²⁾ 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 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</td><td>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(「薬物動態」の項参照)。</td><td>胃内のpH上昇により、本剤の吸収が低下する。</td></tr></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 ¹⁾ アプテシン、リファジン等	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(「薬物動態」の項参照)。	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。	カルバマゼピン テグレート フェノバルビタール フェノバル等 フェニトイン アレピアチン等 ホスフェニトイン ホストイン	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。	デキサメタゾン全身投与(単回投与を除く) デカドロン等		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 ²⁾ 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 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	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(「薬物動態」の項参照)。	胃内のpH上昇により、本剤の吸収が低下する。
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 ¹⁾ アプテシン、リファジン等	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(「薬物動態」の項参照)。	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。														
カルバマゼピン テグレート フェノバルビタール フェノバル等 フェニトイン アレピアチン等 ホスフェニトイン ホストイン	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。															
デキサメタゾン全身投与(単回投与を除く) デカドロン等																
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 ²⁾ 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 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	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(「薬物動態」の項参照)。	胃内のpH上昇により、本剤の吸収が低下する。														

一般的名称	リルピビリン塩酸塩																								
	2) 併用注意(併用に注意すること) <table><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><tr><td>リファブチン³⁾</td><td>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。本剤とリファブチンを併用する場合は、本剤を50mg 1日1回に増量すること。なお、リファブチンを中止した場合は、本剤を25mg 1日1回に減量すること(「薬物動態」の項参照)。</td><td>リファブチンのCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。</td></tr><tr><td>H₂遮断剤 ファモチジン⁴⁾ シメチジン ニザチジン ラニチジン</td><td>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。これらの薬剤は、本剤投与の12時間以上前又は4時間以上後に投与すること(「薬物動態」の項参照)。</td><td>胃内のpH上昇により、本剤の吸収が低下する。</td></tr><tr><td>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</td><td>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。これらの薬剤は、本剤投与の2時間以上前又は4時間以上後に投与すること。</td><td></td></tr><tr><td>クラリスロマイシン エリスロマイシン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr><tr><td>メサドン⁵⁾</td><td>メサドンの血中濃度が低下することがある(「薬物動態」の項参照)。</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>テラプレビル⁶⁾</td><td>テラプレビル750mg 8時間毎1日3回併用したとき、本剤のC_{max}及びAUCはそれぞれ49%及び78%増加した。テラプレビルのC_{max}及びAUCはそれぞれ3%及び5%減少した。テラプレビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。</td><td>テラプレビルのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>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</td><td>QT延長、心室性頻拍(Torsades de Pointesを含む)が発現するおそれがある。</td><td>本剤75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている(「薬物動態」の項参照)。</td></tr></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 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。本剤とリファブチンを併用する場合は、本剤を50mg 1日1回に増量すること。なお、リファブチンを中止した場合は、本剤を25mg 1日1回に減量すること(「薬物動態」の項参照)。	リファブチンのCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。	H ₂ 遮断剤 ファモチジン ⁴⁾ シメチジン ニザチジン ラニチジン	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。これらの薬剤は、本剤投与の12時間以上前又は4時間以上後に投与すること(「薬物動態」の項参照)。	胃内のpH上昇により、本剤の吸収が低下する。	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	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。これらの薬剤は、本剤投与の2時間以上前又は4時間以上後に投与すること。		クラリスロマイシン 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 ⁵⁾	メサドンの血中濃度が低下することがある(「薬物動態」の項参照)。	機序不明	テラプレビル ⁶⁾	テラプレビル750mg 8時間毎1日3回併用したとき、本剤のC _{max} 及びAUCはそれぞれ49%及び78%増加した。テラプレビルのC _{max} 及びAUCはそれぞれ3%及び5%減少した。テラプレビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	テラプレビルのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。	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	QT延長、心室性頻拍(Torsades de Pointesを含む)が発現するおそれがある。	本剤75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている(「薬物動態」の項参照)。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
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。本剤とリファブチンを併用する場合は、本剤を50mg 1日1回に増量すること。なお、リファブチンを中止した場合は、本剤を25mg 1日1回に減量すること(「薬物動態」の項参照)。	リファブチンのCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。																							
H ₂ 遮断剤 ファモチジン ⁴⁾ シメチジン ニザチジン ラニチジン	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。これらの薬剤は、本剤投与の12時間以上前又は4時間以上後に投与すること(「薬物動態」の項参照)。	胃内のpH上昇により、本剤の吸収が低下する。																							
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	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。これらの薬剤は、本剤投与の2時間以上前又は4時間以上後に投与すること。																								
クラリスロマイシン 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 ⁵⁾	メサドンの血中濃度が低下することがある(「薬物動態」の項参照)。	機序不明																							
テラプレビル ⁶⁾	テラプレビル750mg 8時間毎1日3回併用したとき、本剤のC _{max} 及びAUCはそれぞれ49%及び78%増加した。テラプレビルのC _{max} 及びAUCはそれぞれ3%及び5%減少した。テラプレビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	テラプレビルのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。																							
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	QT延長、心室性頻拍(Torsades de Pointesを含む)が発現するおそれがある。	本剤75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている(「薬物動態」の項参照)。																							

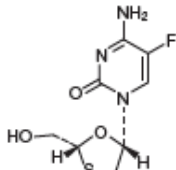
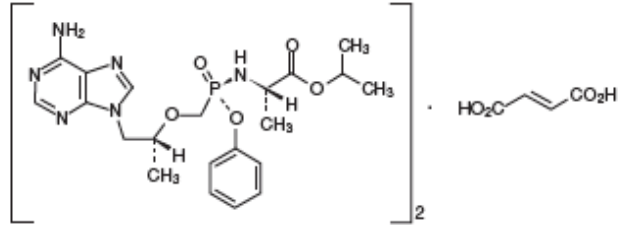
一般的名称	リルピビリン塩酸塩																		
	<抗HIV薬との相互作用> ①非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI) NNRTIを2剤併用したときの有用性が示されていない。 他のNNRTIとの併用は避けることが望ましい。 ②ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤(NRTI/NtRTI) <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ジダノシン⁷⁾</td><td>本剤(食直後投与)とジダノシン400mg 1日1回(空腹時投与)を併用したとき、本剤及びジダノシンの薬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(食事中又は食直後)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。</td><td></td></tr><tr><td>テノホビル⁸⁾</td><td>テノホビル(フマル酸テノホビル)シソプロキシル300mg 1日1回)を併用したとき、テノホビルのC_{max}及びAUCがそれぞれ19%及び23%増加した。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。</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>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</td><td>これらの薬剤と相互作用を示さないと推察される。</td><td>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。</td></tr></table> ③プロテアーゼ阻害剤(PI) <table><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><tr><td>ダルナビル/リトナビル⁹⁾</td><td>ダルナビル/リトナビル800/100mgを1日1回併用したとき、本剤のC_{max}及びAUCがそれぞれ79%及び130%増加した。ダルナビル/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。</td><td>ダルナビル/リトナビルのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ジダノシン ⁷⁾	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(食事中又は食直後)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 ⁸⁾	テノホビル(フマル酸テノホビル)シソプロキシル300mg 1日1回)を併用したとき、テノホビルのC _{max} 及びAUCがそれぞれ19%及び23%増加した。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。	機序不明	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	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。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ダルナビル/リトナビル ⁹⁾	ダルナビル/リトナビル800/100mgを1日1回併用したとき、本剤のC _{max} 及びAUCがそれぞれ79%及び130%増加した。ダルナビル/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。	ダルナビル/リトナビルのCYP3A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																	
ジダノシン ⁷⁾	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(食事中又は食直後)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 ⁸⁾	テノホビル(フマル酸テノホビル)シソプロキシル300mg 1日1回)を併用したとき、テノホビルのC _{max} 及びAUCがそれぞれ19%及び23%増加した。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。	機序不明																	
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	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。																	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
ダルナビル/リトナビル ⁹⁾	ダルナビル/リトナビル800/100mgを1日1回併用したとき、本剤のC _{max} 及びAUCがそれぞれ79%及び130%増加した。ダルナビル/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。	ダルナビル/リトナビルのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。																	

一般的名称	リルピビリン塩酸塩															
	<table><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><tr><td>ロピナビル/リトナビル¹⁰⁾</td><td>ロピナビル/リトナビル400/100mgを1日2回併用したとき、本剤のC_{max}及びAUCがそれぞれ29%及び52%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。</td><td>ロピナビル/リトナビルのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>他のPI</td><td>PIとの併用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、本剤は、PIの血中濃度に影響を与えないと推察される。</td><td>PIのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</td></tr></table> ④インテグラーゼ阻害剤 <table><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><tr><td>ラルテグラビル¹¹⁾</td><td>ラルテグラビル400mgを1日2回併用したとき、本剤の薬物動態に影響を与えなかった。ラルテグラビルのC_{max}及びAUCがそれぞれ10%及び9%増加した。ラルテグラビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。</td><td>機序不明</td></tr></table> 4. 副作用 外国臨床第Ⅱ相試験の併合解析(96週時)において、本剤が投与された686例の安全性評価を行った。本剤の副作用(臨床検査値異常を含む)は55.7%(382/686例)に認められた。主な副作用は、頭痛106例(15.5%)、悪心100例(14.6%)、不眠症72例(10.5%)、浮動性めまい70例(10.2%)、異常な夢61例(8.9%)等であった。 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。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ロピナビル/リトナビル ¹⁰⁾	ロピナビル/リトナビル400/100mgを1日2回併用したとき、本剤のC _{max} 及びAUCがそれぞれ29%及び52%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CYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。	他のPI	PIとの併用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、本剤は、PIの血中濃度に影響を与えないと推察される。	PIのCYP3A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	ラルテグラビル ¹¹⁾	ラルテグラビル400mgを1日2回併用したとき、本剤の薬物動態に影響を与えなかった。ラルテグラビルのC _{max} 及びAUCがそれぞれ10%及び9%増加した。ラルテグラビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	機序不明
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
ロピナビル/リトナビル ¹⁰⁾	ロピナビル/リトナビル400/100mgを1日2回併用したとき、本剤のC _{max} 及びAUCがそれぞれ29%及び52%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CYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。														
他のPI	PIとの併用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、本剤は、PIの血中濃度に影響を与えないと推察される。	PIのCYP3A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														
ラルテグラビル ¹¹⁾	ラルテグラビル400mgを1日2回併用したとき、本剤の薬物動態に影響を与えなかった。ラルテグラビルのC _{max} 及びAUCがそれぞれ10%及び9%増加した。ラルテグラビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	機序不明														

一般的名称	リルピピリン塩酸塩		
		5%以上	5%未満
免疫系障害			免疫再構築症候群
代謝および栄養障害			食欲減退
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	悪心、腹痛、嘔吐		腹部不快感、口内乾燥
皮膚および皮下組織障害	発疹		
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労		
臨床検査	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、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、高ビリルビン血症、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、脾型アミラーゼ増加、リパーゼ増加		AI-P増加、ヘモグロビン減少、トリグリセリド増加
5. 高齢者への投与 本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊婦への投与に関する安全性は確立していない。] 2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[リルピピリンは、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、ヒトにおける乳汁への移行は不明である。] ※※3) <u>妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤を投与したとき、出産後と比較し、リルピピリンの血中濃度低下が認められている(「薬物動態」の項参照)。</u> 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。本剤75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている(「薬物動態」の項参照)。			

一般的名称	リルピビリン塩酸塩
	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。
添付文書の 作成年月	2017 年 11 月改訂

表 1.7-3 同種同効品 2

一般的名称	エムトリシタビン/テノホビルアラフェナミドフマル酸塩
販売名	デシコビ配合錠 LT/デシコビ配合錠 HT
会社名	製造販売元：日本たばこ産業株式会社 販売元：鳥居薬品株式会社 提携：Gilead Sciences, Inc.
承認年月日等	2016 年 12 月 9 日
規制区分	劇薬，処方箋医薬品
化学構造式	エムトリシタビン  テノホビルアラフェナミドフマル酸塩 
剤型・含量	フィルムコーティング錠 デシコビ配合錠 LT：エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビルアラフェナミドフマル酸塩 11.2 mg（テノホビルアラフェナミドとして 10 mg）（1 錠中） フィルムコーティング錠 デシコビ配合錠 HT：エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビルアラフェナミドフマル酸塩 28 mg（テノホビルアラフェナミドとして 25 mg）（1 錠中）
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。
用法・用量	通常、成人及び12歳以上かつ体重35kg以上の小児には、以下の用法・用量で経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。 1. リトナビル又はコピシスタットと併用する場合は、デシコビ配合錠LT（エムトリシタビンとして200mg及びテノホビルアラフェナミドとして10mgを含有）を1日1回1錠経口投与する。 2. リトナビル又はコピシスタットと併用しない場合は、デシコビ配合錠HT（エムトリシタビンとして200mg及びテノホビルアラフェナミドとして25mgを含有）を1日1回1錠経口投与する。

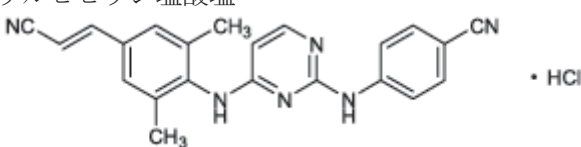
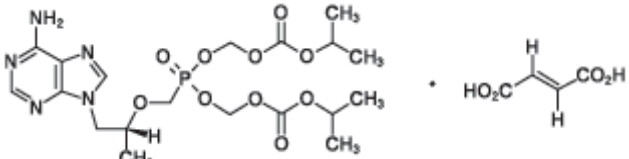
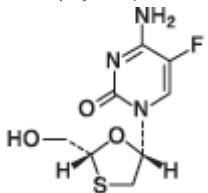
一般的名称	エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
用法・用量に関連する 使用上の注意	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 本剤による治療は、抗HIV療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。 2. 本剤はエムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩の2成分を含有した配合錠である。これらの成分を含む製剤と併用しないこと。また、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤についても併用しないこと。 3. 投与開始時に、クレアチニンクリアランスが30mL/min以上であることを確認すること。また、本剤投与後、クレアチニンクリアランスが30mL/min未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること。
使用上の注意	【警告】 B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) テラプレビルを投与中の患者（「相互作用」の項参照） 【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） 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」の項参照）。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれ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、日和見感染症を含む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感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。 4) 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。 (2) エムトリシタビン又はテノホビルを含む核酸系逆転写酵素阻害薬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ので、乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常（アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等）が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。 (3) 抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築炎症反応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

一般的名称	エムトリシタビン/テノホビルアラフェナミドフマル酸塩						
	ウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。 (4) 本剤投与前にクレアチニンクリアランス、尿糖及び尿蛋白の検査を実施すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者には血清リンの検査も実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。 (5) 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感染症患者に対し、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。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では、十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。 (6) エムトリシタビンと類似の薬剤耐性、ウイルス学的特性を有しているラミブジンを含む製剤と併用しないこと。また、ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む抗HIV療法においてウイルス学的効果が得られず、HIV-1逆転写酵素遺伝子のM184V/I変異が認められた場合、ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を本剤に変更することのみで効果の改善は期待できない。 (7) アジア系人種におけるエムトリシタビンの薬物動態は十分に検討されていないが、少数例の健康成人及びB型慢性肝炎のアジア系人種において、C_{max}の上昇を示唆する成績が得られているので、HBV感染症合併患者を含め、副作用の発現に注意すること。 (8) 抗HIV薬の使用により、体脂肪の再分布／蓄積が現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。 (9) エムトリシタビン製剤の臨床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で高いことが示唆されている。その原因は現在のところ不明である。 3. 相互作用 テノホビル及びエムトリシタビン：糸球体ろ過と能動的な尿細管分泌により腎排泄される^{1) 2)}。 テノホビル アラフェナミド：カテプシンA^{3) 4)}、CYP3A⁵⁾及びP-gp⁶⁾の基質である。 (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><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><tr><td>テラプレビル (テラピック)</td><td>テノホビル アラフェナミドの抗HIV-1活性が低下するため、本剤の効果が減弱する可能性がある。</td><td>テラプレビルのカテプシンA活性阻害作用によるため。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	テラプレビル (テラピック)	テノホビル アラフェナミドの抗HIV-1活性が低下するため、本剤の効果が減弱する可能性がある。	テラプレビルのカテプシンA活性阻害作用によるため。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
テラプレビル (テラピック)	テノホビル アラフェナミドの抗HIV-1活性が低下するため、本剤の効果が減弱する可能性がある。	テラプレビルのカテプシンA活性阻害作用によるため。					

一般的名称	エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	
(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
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 リファブチン リファンピシン 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	これらの薬剤と併用することにより、テノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下する可能性がある。	これら薬剤のP-gp誘導作用によるため。
アシクロビル パラシクロビル塩酸塩 ガンシクロビル バルガンシクロビル塩酸塩	これら薬剤、テノホビル又はエムトリシタビンの血中濃度が上昇し、これら薬剤又は本剤による有害事象を増強する可能性がある。	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ため。
4. 副作用		
本剤投与時：抗HIV薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されているHIV-1感染症患者を対象とした本剤の海外臨床試験（投与後48週時）において、333例中31例（9.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心4例（1.2%）、下痢4例（1.2%）等であった。（承認時） ゲンボイヤ配合錠投与時：抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染症患者を対象とした本剤有効成分を含むゲンボイヤ配合錠（エルビテグラビルとして150mg、コピシスタットとして150mg、エムトリシタビンとして200mg及びテノホビル アラフェナミドとして10mgを含有する抗HIV薬）の海外臨床試験（投与後96週時）において、866例中367例（42.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心90例（10.4%）、下痢63例（7.3%）、頭痛53例（6.1%）等であった。また、抗HIV薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されているHIV-1感染症患者を対象としたゲンボイヤ配合錠の海外臨床試験（投与後96週時）において、959例中218例（22.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢25例（2.6%）、悪心22例（2.3%）等であった。（承認時）		
(1) 重大な副作用		
1) 腎不全又は重度の腎機能障害（1%未満）		
腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害が現れることがあるので、定期的に検査を行う等、観察を十分に行い、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。		
2) 乳酸アシドーシス（頻度不明） ^{※2)}		
乳酸アシドーシスが現れることがあるので、このような場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。		
注2) エムトリシタビン又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤の臨床試験、製造販売後調査及び自発報告等で報告された副作用を示した。		

一般的名称	エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩																											
	(2) その他の副作用 下記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は適切な処置を行うこと。 <table><tr><th>種類 \ 頻度</th><th>2 %以上</th><th>2 %未満</th></tr><tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>食欲減退、高コレステロール血症</td></tr><tr><td>精神障害</td><td></td><td>異常な夢、不眠症</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい、傾眠</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>悪心、下痢、放屁</td><td>嘔吐、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、便秘、消化不良</td></tr><tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td>発疹</td></tr><tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td></td><td>骨減少症、骨粗鬆症</td></tr><tr><td>腎及び尿路障害</td><td></td><td>蛋白尿</td></tr><tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td>疲労</td><td></td></tr></table> 5. 高齢者への投与 本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。本剤の投与に際しては、患者の肝、腎及び心機能の低下、合併症、併用薬等を十分に考慮すること。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。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⁷⁾。] (2) 本剤服用中は授乳を中止させること。[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⁸⁾。なお、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、女性のHIV感染症患者は、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。] 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、12歳未満又は体重35kg未満の小児に対する安全性は確立していない。 8. 過量投与 本剤の過量投与に関するデータは限られている。過量投与時に特有の徴候や症状は不明である。過量投与時には、本剤の副作用（「副作用」の項参照）について十分に観察を行い、必要に応じ一般的な対症療法を行うこと。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。	種類 \ 頻度	2 %以上	2 %未満	代謝及び栄養障害		食欲減退、高コレステロール血症	精神障害		異常な夢、不眠症	神経系障害	頭痛	浮動性めまい、傾眠	胃腸障害	悪心、下痢、放屁	嘔吐、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、便秘、消化不良	皮膚及び皮下組織障害		発疹	筋骨格系及び結合組織障害		骨減少症、骨粗鬆症	腎及び尿路障害		蛋白尿	一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	
種類 \ 頻度	2 %以上	2 %未満																										
代謝及び栄養障害		食欲減退、高コレステロール血症																										
精神障害		異常な夢、不眠症																										
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、傾眠																										
胃腸障害	悪心、下痢、放屁	嘔吐、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、便秘、消化不良																										
皮膚及び皮下組織障害		発疹																										
筋骨格系及び結合組織障害		骨減少症、骨粗鬆症																										
腎及び尿路障害		蛋白尿																										
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労																											
添付文書の作成年月	2018年3月																											

表 1.7-4 同種同効品 3

一般的名称	リルピビリン塩酸塩/テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩/エムトリシタビン
販売名	コムプレラ配合錠
会社名	ヤンセンファーマ株式会社
承認年月日等	2014年11月18日
規制区分	劇薬，処方箋医薬品
化学構造式	リルピビリン塩酸塩  テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩  エムトリシタビン 
剤型・含量	フィルムコーティング錠 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 ジソプロキシシルフマル酸塩 300mg（テノホビル ジソプロキシルとして 245mg）、エムトリシタビン 200mg 含有（1錠中）
効能・効果	HIV-1感染症 《効能・効果に関連する使用上の注意》 1. 以下のいずれかのHIV-1感染患者に使用すること。 ① 抗HIV薬の治療経験がなく、HIV-1 RNA量100,000 copies/mL以下である患者（「臨床成績」の項参照） 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50 copies/mL未満）が得られており、本剤の有効成分に対する耐性関連変異を持たず、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（「臨床成績」の項参照） 2. 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にする。
用法・用量	通常、成人には1回1錠（リルピビリンとして25mg、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩として300mg及びエムトリシタビンとして200mgを含有）を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

一般的名称	リルピピリン塩酸塩/テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩/エムトリシタビン
用法・用量に関連する使用上の注意	《用法・用量に関連する使用上の注意》 1. 本剤は、リルピピリン塩酸塩、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩及びエムトリシタビンの固定用量を含有する配合剤であるので、リルピピリン塩酸塩、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩又はエムトリシタビンの個別の用法・用量の調節が必要な患者には、個別のリルピピリン塩酸塩製剤(以下「リルピピリン製剤」と略す)、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤(以下「テノホビル製剤」と略す)又はエムトリシタビン製剤を用いること。なお、リルピピリン製剤、テノホビル製剤及びエムトリシタビン製剤の使用にあたっては、それぞれの製品添付文書を熟読すること。 ※※ 2. 本剤の有効成分であるテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩、エムトリシタビン又はテノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含有する製剤と併用しないこと。また、リルピピリンを含有する製剤は、リファブチン併用時以外は併用しないこと。本剤とリファブチンを併用する場合は、リルピピリン製剤を1回25mg 1日1回併用すること。なお、リファブチンの併用を中止した場合は、リルピピリン製剤の投与を中止すること(「相互作用」、「薬物動態」の項参照)。 3. 中等度及び重度の腎機能障害のある患者(クレアチニンクリアランス50mL/min未満又は血液透析患者)では、テノホビル製剤及びエムトリシタビン製剤により個々に用法・用量の調節が必要となるため、本剤を投与せず、個別の製剤を用いること(「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照)。
使用上の注意	【警 告】 B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。[「重要な基本的注意」の項参照] 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 ※※ 1) リファンピシム、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)、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品、プロトンポンプ阻害剤(オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール、ボノプラザンフマル酸塩)を投与中の患者[「相互作用」の項参照] 2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

	【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) 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)又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者[リルピピリン75mg及び300mg投与時にQT延長が認められており、これらの患者ではQT延長により不整脈が発現するおそれがある。] (「相互作用」、「薬物動態」の項参照)。 2) B型及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者[リルピピリン製剤の外国臨床第Ⅱ相試験において、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(「重要な基本的注意」の項参照)。 3) 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。 ※2) 本剤は、HIV-1感染症に対して1剤で治療を行うものであるため、他の抗HIV薬と併用しないこと(リファブチン併用時におけるリルピピリン製剤との併用の場合を除く)。また、<u>エムトリシタピンの薬剤耐性を含むウイルス学的特性はラミブジンと類似しているため、本剤とラミブジンを含む製剤を併用しないこと。</u> 3) リルピピリンの外国臨床第Ⅱ相試験でテノホビル/エムトリシタピンを併用した被験者における96週時の併合解析において、リルピピリンによるウイルス学的失敗例では、エファビレンツによるウイルス学的失敗例よりも、ラミブジン/エムトリシタピンへの耐性変異の発現割合が高かった。また、ベースラインCD4陽性リンパ球数が少ない被験者(<200cells/μL)では、ベースラインCD4陽性リンパ球数が多い被験者($\geq$200cells/μL)と比べてウイルス学的失敗例の割合が高かった。本剤による治療開始時には、これらの情報について考慮すること。(「臨床成績」の項参照)
--	--

	4) HIVとB型肝炎ウイルス(HBV)感染を合併している患者では、本剤の投与中止により、急激な肝炎の悪化がみられるおそれがある。本剤中止後数ヵ月間は、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。本剤中止後に肝炎が悪化した場合、非代償性の肝不全となる可能性があるため、必要に応じて抗HBV薬の投与を考慮すること。 5) リルピピリン製剤の外国臨床第Ⅱ相試験において、B型及び/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(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ことから[重複感染患者33.3%(18/54例)、非重複感染患者4.9%(31/632例)]、これらの患者に投与する場合には、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。 6) テノホビル製剤又はエムトリシタピン製剤を含むヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬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ので、乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常(アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等)が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。 7) 本剤の投与に際しては、クレアチニンクリアランスを測定するなど、腎機能障害の有無に注意すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者にはクレアチニンクリアランス及び血清リンの検査を実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。 8) 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。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患(甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等)が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。 9) 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。 ※10) テノホビル シソプロキシシルフマル酸塩を含む抗HIV薬の多剤併用療法を長期間行った患者において、骨粗鬆症があらわれ、大腿骨頸部等の骨折を起こした症例が報告されている。長期投与時には定期的に骨密度検査を行うなど骨密度減少に注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、テノホビル シソプロキシシルフマル酸塩の試験において、144週間の投与により腰椎と大腿骨頸部の骨密度の減少が見られている。骨密度の減少した患者の大部分は、投与開始後24～48週目にかけて発現し、以降は144週目まで持続していた。
--	--

11) 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。

3. 相互作用

リルビピリンは、主に薬物代謝酵素CYP3Aにより代謝されることから、CYP3A誘導剤及びCYP3A阻害剤との併用による相互作用が示唆される。

テノホビル及びエムトリシタビンは、糸球体濾過と尿細管への能動輸送により腎排出されることから、糸球体濾過を低下させる薬剤又は尿細管分泌において競合阻害する薬剤との併用により血中濃度が上昇するおそれがある。

※※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 ¹⁾ アブテシン、 リファシン等	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(「薬物動態」の項参照)。	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。
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 アレピアチン等 ホスフェニトイン ホストイン	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。	
デキサメタゾン 全身投与(単回投与を除く) デカドロン等		
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 ²⁾ 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 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 ボノプラザンフマル酸塩 タケキャブ	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(「薬物動態」の項参照)。	胃内のpH上昇により、リルビピリンの吸収が低下する。

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
リファブチン ³⁾	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。本剤とリファブチンを併用する場合は、リルビピリン製剤を1回25mg 1日1回併用すること。なお、リファブチンの併用を中止した場合は、リルビピリン製剤の投与を中止すること。(「薬物動態」の項参照)	リファブチンのCYP3A誘導作用により、リルビピリンの代謝が促進される。
H ₂ 遮断剤 ファモチジン ⁴⁾ シメチジン ニザチジン ラニチジン	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こと(「薬物動態」の項参照)。	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こと。	
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と。	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 ⁵⁾	メサドンの血中濃度が低下することがある(「薬物動態」の項参照)。	機序不明
テラプレビル ⁶⁾	テラプレビル750mg 8時間毎1日3回併用したとき、リルビピリンのC _{max} 及びAUCはそれぞれ49%及び78%増加した。テラプレビルのC _{max} 及びAUCはそれぞれ3%及び5%減少した。テラプレビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	テラプレビルのCYP3A阻害作用により、リルビピリン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
レジパスビル/ ソホスブビル配 合錠	テノホビルの血中濃度 が上昇することがあ る。副作用の発現に注 意すること。〔「薬物動 態」の項参照〕	機序は不明である が、テノホビル ジ ソプロキシルマ ル酸塩が基質と なるP糖蛋白及び BCRPに対するレ ジパスビルの阻害 作用が関与すると 考えられる。
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 シタビンの血中濃度 が上昇し、有害事象 を増強するおそれがある。	尿細管への能動輸 送により排泄され る薬剤と併用する 場合、排泄経路の 競合により排泄が 遅延し、これらの 薬剤、テノホビル又 はエムトリシタビ ンの血中濃度が上 昇するおそれがある。
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	QT延長、心室性頻 拍(Torsades 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〔「薬物動 態」の項参照〕。

4. 副作用

未治療のHIV-1感染患者を対象としたリルビリン製剤の外国臨床第Ⅲ相試験の併合解析(96週時)において、テノホビル/エムトリシタビン製剤が併用された550例の安全性評価を行った。副作用(臨床検査値異常を含む)は91.3%(502/550例)に認められた。主な副作用は、下痢86例(15.6%)、頭痛86例(15.6%)、悪心71例(12.9%)、不眠症58例(10.5%)、浮動性めまい57例(10.4%)、異常な夢54例(9.8%)等であった。

既治療のHIV-1感染患者を対象とした本剤の外国臨床試験の併合解析(48週時)において、366例の安全性評価を行った。副作用(臨床検査値異常を含む)は80.9%(296/366例)に認められた。主な副作用は、下痢40例(10.9%)、頭痛29例(7.9%)、疲労26例(7.1%)、不眠症26例(7.1%)であった。

1) 重大な副作用

- ※(1) 腎不全等の重度の腎機能障害(頻度不明)^{※1)}：急性腎障害、腎不全、腎尿細管壊死、ファンコニー症候群、近位尿細管腎症、間質性腎炎(急性を含む)、腎性尿崩症等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。
- (2) 脾炎(頻度不明)^{※1)}：脾炎があらわれることがあるので、血中アミラーゼ、リパーゼ、血中トリグリセリド等の検査値の上昇がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (3) 乳酸アシドーシス(頻度不明)^{※1)}：乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(4) 肝機能障害(頻度不明)^{※2}:AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、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。

2) その他の副作用

下記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は適切な処置を行うこと。

副作用の頻度は、未治療のHIV-1感染患者を対象としたリルピビルン製剤の外国臨床第Ⅱ相試験(背景治療がテノホビル/エムトリシタビン製剤投与群)及び既治療のHIV-1感染患者を対象とした本剤の外国臨床試験の結果を合算し算出した。

	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{※1}
血液およびリンパ系障害		好中球減少症	白血球減少症、好中球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン減少
免疫系障害		過敏症、免疫再構築症候群	血管性浮腫
代謝および栄養障害		食欲減退、高血糖、高トリグリセリド血症	低カリウム血症、低リン酸血症、体重減少、後天性リポシトローフィー、高コレステロール血症、高脂血症、食欲亢進、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症、低血糖、血中リン減少、LDLコレステロール増加、体重増加
精神障害	不眠症、異常な夢、うつ病	睡眠障害、抑うつ気分	リビドー減退、神経過敏、不安、感情不安定
神経系障害	頭痛(12.6%)、浮動性めまい	傾眠	錯感覚、末梢性ニューロパチー、味覚異常、ニューロパチー、思考異常、振戦、前庭障害
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難	気管支炎、鼻炎、咽頭炎
胃腸障害	下痢(13.8%)、悪心、腹痛	嘔吐、腹部不快感、鼓腸、消化不良、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、口内乾燥	胃腸障害、便秘、アフタ性口内炎、胃炎、おくび、口臭
肝胆道系障害		トランスアミナーゼ上昇、脂肪肝、肝炎、高ビリルビン血症	γ-GTP増加、肝機能異常、ALP増加

	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注1)}
皮膚および皮下組織障害	発疹	皮膚変色、皮膚色素過剰	そう痒症、多汗症、脱毛症、湿疹、ざ瘡、皮膚乾燥、単純ヘルペス、皮膚良性新生物、脂漏、带状疱疹
筋骨格系および結合組織障害		筋力低下	骨軟化症(骨痛及びまれに骨折の原因となる)、ミオパチー、骨障害、筋痛、関節痛、背部痛、側腹部痛、筋痙攣
腎および尿路障害		蛋白尿、血中クレアチニン増加、多尿	頻尿、血尿
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	無力症、疼痛	倦怠感、胸痛、発熱、悪寒、末梢性浮腫、ぼてり
臨床検査		CK(CPK)増加	尿糖
その他			視覚異常、血管拡張、感染、インフルエンザ症候群

注1) 外国臨床試験(C209/C215試験及びGS-US-264-0106/GS-US-264-0111試験)では認められなかったが、リルピビリン製剤、テノホビル製剤又はエムトリシタビン製剤の外国臨床試験又は市販後で認められ、本剤においても発現が予測される副作用を頻度不明とした。

注2) リルピビリンの外国臨床試験(テノホビル製剤/エムトリシタビン製剤を背景治療として併用)で認められ、本剤においても発現が予測される副作用を頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。高齢者では一般に肝、腎及び心機能が低下していることが多く、また、合併症、併用薬の頻度が増えることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊婦への投与に関する安全性は確立していない。]
- 2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[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おり⁷⁾、テノホビル シソプロキシルフマル酸塩を用いた動物実験(ラット)で、テノホビルの乳汁中への移行が報告されている。また、リルピビリンは、動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されているが、ヒトにおける乳汁への移行は不明である。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。]

※※3) 妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤を投与したとき、出産後と比較し、リルピビリンの血中濃度低下が認められている(「薬物動態」の項参照)。

	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(使用経験がない)。 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。リルピピリン75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている(「薬物動態」の項参照)。 テノホビル製剤及びエムトリシタビン製剤を過量投与した症例は報告されておらず、過量投与時に特有の徴候や症状は不明である。 処置： 本剤を過量投与した場合、バイタルサイン及び臨床症状の観察並びに心電図(QT間隔)の測定等、一般的な支持療法を行う。 9. その他の注意 テノホビル シソプロキシシルフマル酸塩のマウスを用いたがん原性試験(2年間)において、臨床用量におけるヒトの全身曝露量の16倍で雌に肝細胞腺腫が高頻度に発現したとの報告がある。
添付文書の 作成年月	2017 年 11 月改訂

貯 法：室温保存
使用期限：包装に表示

抗ウイルス化学療法剤

日本標準商品分類番号
87625

劇薬
処方箋医薬品*

オデフシ[®]配合錠（案）

ODEFSEY[®] Combination Tablets

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

*注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2016年3月

【警告】

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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 1) 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）、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、プロトンポンプ阻害剤（オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール、ボノプラザンフマル酸塩）、テラプレビルを投与中の患者〔相互作用〕の項参照
- 2) 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	オデフシ [®] 配合錠			
成分・含量 (1錠中)	リルピビルン塩酸塩 27.5 mg (リルピビルンとして 25 mg)、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 28 mg (テノホビル アラフェナミドとして 25 mg)、エムトリシタビン 200 mg			
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、ポビドン、ポリソルベート 20、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黒酸化鉄			
色・剤形	灰色のフィルムコーティング錠			
外形	表面	裏面	側面	
				
大きさ	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)
	15	7	6	0.67
識別記号	GSI			

【効能・効果】

HIV-1 感染症

《効能・効果に関連する使用上の注意》

1. 以下のいずれかの HIV-1 感染患者に使用すること。
 - ① 抗 HIV 薬の治療経験がなく、HIV-1 RNA 量 100,000 copies/mL 以下である患者（「臨床成績」の項参照）
 - ② ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前 6 ヶ月間以上においてウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が得られており、リルピビルン、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（「臨床成績」の項参照）
2. 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にする。

【用法・用量】

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

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 本剤はリルピビルン塩酸塩、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 ジシプロキシシルフマル酸塩を含む製剤と併用しないこと。
2. 投与開始時に、クレアチニンクリアランスが30 mL/min以上であることを確認すること。また、本剤投与後、クレアチニンクリアランスが30 mL/min未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照）

【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）

- 1) 重度の腎機能障害のある患者〔エムトリシタビンの血中濃度が上昇する（「薬物動態」の項参照）。〕
- 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、うつ血性心不全、先天性 QT 延長症候群等）又は QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者〔リルピビルン 75 mg 及び 300 mg 投与時に QT 延長が認められており、これらの患者では QT 延長により不整脈が発現するおそれがある（「相互作用」、「薬物動態」の項参照）。〕
- 3) B 型及び/又は C 型肝炎ウイルス重複感染患者〔リルピビルン製剤の海外臨床第 III 相試験において、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（「重要な基本的注意」の項参照）。〕
- 4) 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。
- 2) 本剤は、HIV-1 感染症に対して 1 剤で治療を行うものであるため、他の抗 HIV 薬と併用しないこと。また、エムトリシタビンと類似の薬剤耐性、ウイルス学的特性を有しているラミブジンを含む製剤と併用しないこと。
- 3) 未治療の HIV-1 感染患者を対象としたリルピビルンの海外臨床第 III 相試験において、以下の結果が得られていることから、本剤による治療開始時には、これらの情報について考慮すること。
 - ・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）よりもリルピビルン群で高かった（「薬効薬理」の項参照）。

- ・ ベースライン CD4 陽性リンパ球数が 200 cells/μL 未満の被験者では、200 cells/μL 以上の被験者と比べて、ウイルス学的失敗例の割合が高かった（「臨床成績」の項参照）。
- 4) HIV と B 型肝炎ウイルス（HBV）感染を合併している患者では、本剤の投与中止により、急激な肝炎の悪化がみられるおそれがある。本剤中止後数ヵ月間は、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。本剤中止後に肝炎が悪化した場合、非代償性の肝不全となる可能性があるため、必要に応じて抗 HBV 薬の投与を考慮すること。
 - 5) リルビピリン製剤の海外臨床第 III 相試験において、B 型及び/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（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ことから「重複感染患者 33.3%（18/54 例）、非重複感染患者 4.9%（31/632 例）」、これらの患者に投与する場合には、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。
 - 6) テノホビル又はエムトリシタピ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ので、乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常（アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等）が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。
 - 7) 本剤投与前は、クレアチニンクリアランス等の腎機能検査を実施し、腎機能障害の有無を確認すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により、患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者にはクレアチニンクリアランス及び血清リンの検査を実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。
 - 8) 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（マイコプラズマ肺炎、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。
 - 9) 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。
 - 10) 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。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では、十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
 - 11) エムトリシタピ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。

3. 相互作用

リルビピリンは、主に CYP3A により代謝される。
 テノホビル及びエムトリシタピンは、糸球体ろ過と能動的な尿細管分泌により腎排泄される。
 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。

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 ¹⁾ アブテシン、 リファジン等 リファブチン ²⁾ ミコブチン	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、本剤の効果が減弱するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。	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。これらの薬剤の P 糖蛋白誘導作用により、テノホ

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 アレビアチン等 ホスフェニトイン ホストイン	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、本剤の効果が減弱するおそれがある。	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。
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		
デキサメタゾン全身投与 (単回投与を除く) デカドロン等	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 ³⁾ 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 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 ボノプラザンフマル酸塩 タケキャブ	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（「薬物動態」の項参照）。	胃内の pH 上昇により、リルビピリンの吸収が低下する。
テラプレビル テラビック	テノホビル アラフェナミドの抗 HIV-1 活性が低下するため、本剤の効果が減弱する可能性がある。	テラプレビルのカテプシン A 活性阻害作用によるため。

2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
H ₂ 遮断剤 ファモチジン ⁴⁾ シメチジン ニザチジン ラニチジン	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こと（「薬物動態」の項参照）。	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こと。	
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と。	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 ⁵⁾	メサドンの血中濃度が低下することがある（「薬物動態」の項参照）。	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	QT 延長、心室性頻拍（Torsades de Pointes を含む）が発現するおそれがある。	リルビピリン 75 mg 及び 300 mg 投与時に QT 延長が認められている（「薬物動態」の項参照）。

4. 副作用

リルビピリン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタピン製剤により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て本剤に切り替えた海外第 III 相試験（GS-US-366-1216 試験）において、316 例中 20 例（6.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢 3 例（0.9%）、悪心 2 例（0.6%）であった。（承認時）
 エファビレンツ/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタピン製剤により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て本剤に切り替えた海外第 III 相試験（GS-US-366-1160 試験）において、438 例中 56 例（12.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、頭痛 7 例（1.6%）、鼓腸 6 例（1.4%）、不眠症 5 例（1.1%）、下痢 4 例（0.9%）、異常な夢 4 例（0.9%）であった。（承認時）

1) 重大な副作用

(1) **腎不全等の重度の腎機能障害（頻度不明）**^{注)}：急性腎障害、腎不全、腎尿細管壊死、ファンコニー症候群、近位尿細管腎症、間質性腎炎（急性を含む）、腎性尿崩症等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。

(2) **乳酸アシドーシス（頻度不明）**^{注)}：乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

下記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は適切な処置を行うこと。

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明 ^{注)}
免疫系障害			免疫再構築症候群
代謝および栄養障害		食欲減退	体重増加
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
皮膚および皮下組織障害		発疹	
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労	

注) 本剤の海外臨床試験（GS-US-366-1216 試験及び GS-US-366-1160 試験）では認められなかったが、本剤の有効成分を含む製剤において認められた副作用を頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。高齢者では一般に肝、腎及び心機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊婦への投与に関する安全性は確立していない。動物試験（サル）においてテノホビル胎児への移行が報告されている。]

2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[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⁶⁾が、テノホビルアラフェナミドのヒト乳汁への移行は不明である。また、リルピビルは、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。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。]

3) 妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤を投与したとき、出産後と比較し、リルピビリンの血中濃度低下が認められている（「薬物動態」の項参照）。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満又は体重 35kg 未満の小児における安全性は確立していない（使用経験がない）。

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。健康成人において、リルピビル 75 mg 及び 300 mg 投与時に QT 延長が認められている（「薬物動態」の項参照）。

処置：

本剤を過量投与した場合、バイタルサイン及び臨床症状の観察並びに心電図（QT 間隔）の測定等、一般的な支持療法を行う。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。

【薬物動態】

<日本人における成績>⁷⁾

吸収・血漿中濃度

健康成人にリルピビル/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（25/300/200 mg）を食後に単回

経口投与したときの、リルピビルン及びエムトリシタビンの薬物動態パラメータを表 1 に示す。

表 1 日本人健康成人にリルピビルン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン配合剤（25/300/200 mg）を食後に単回経口投与したときの血漿中リルピビルン及びエムトリシタビンの薬物動態パラメータ

8 例	薬物動態パラメータ			
	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
リルピビルン	194.0 (52.88)	5028.9 (1899.03)	4.00 [2.00-4.50]	35.11 (15.210)
エムトリシタビン	2476.3 (534.15)	11032.5 (920.44)	2.50 [1.00-3.50]	22.26 (7.714)

平均値（標準偏差），t_{max}：中央値〔範囲〕

<外国人における成績>

1. 吸収・血漿中濃度

1) 健康成人

外国人健康成人に本剤を標準食（600kcal、脂質 27%）とともに単回経口投与したときの各成分の薬物動態パラメータを表 2 に示す。

表 2 外国人健康成人に本剤を食後に単回経口投与したときの各成分の薬物動態パラメータ

95 例	薬物動態パラメータ			
	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
リルピビルン	121.4 (26.1)	3843.1 (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	1608.6 (26.5)	9603.2 (21.6)	2.00 (1.50, 3.00)	18.71 (15.05, 25.27)

平均値（CV%），t_{max}，t_{1/2}：中央値（四分位値）

食事の影響

外国人健康成人に本剤を標準食（600kcal、脂質 27%）又は高脂肪食（800-1000kcal、脂質 50%）とともに単回経口投与したときの各成分の血漿中曝露量を、空腹時に単回経口投与したときの曝露量と比較した結果を表 3 に示す。

表 3 外国人健康成人に本剤を食後又は空腹時に単回経口投与したときの各成分の薬物動態に及ぼす食事の影響

30 例	薬物動態パラメータの比（%）（90%信頼区間）			
	標準食時/空腹時		高脂肪食時/空腹時	
	C _{max}	AUC _{inf}	C _{max}	AUC _{inf}
リルピビルン	139 (124-156)	112 (103-123)	207 (179-239)	172 (149-199)
テノホビル アラフェナミド	77 (66-92)	145 ^{注)} (133-158)	69 (57-84)	153 ^{注)} (139-169)
エムトリシタビン	76 (70-82)	91 (89-93)	74 (70-80)	88 (85-90)

注) AUC_{last}

2) HIV-1 感染患者

リルピビルン：抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染患者に、リルピビルン製剤 25 mg を 1 日 1 回反復経口投与した第 III 相試験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ピビルンの薬物動態パラメータ（推定値）を表 4 に示す。HIV-1 感染患者における血漿中リルピビルンの曝露量は健康成人より低値であった。

表 4 外国人成人 HIV-1 感染患者における血漿中リルピビル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 週併合解析〕

薬物動態パラメータ		679 例
AUC ₂₄ (ng·h/mL)	平均値（標準偏差） 中央値〔範囲〕	2235 (851) 2096 [198~7307]
C ₀ (ng/mL)	平均値（標準偏差） 中央値〔範囲〕	78 (35) 73 [2~288]

12 歳以上 18 歳未満の小児 HIV-1 感染患者にリルピビルン 25 mg を 1 日 1 回反復投与したときの、リルピビルンの薬物動態パラメータを表 5 に示す。

表 5 外国人小児（12 歳以上 18 歳未満）HIV-1 感染患者における血漿中リルピビルンの薬物動態パラメータ（C213 試験）

薬物動態パラメータ		23 例
AUC ₂₄ (ng·h/mL)	平均値（標準偏差）	1872 (717)
C ₀ (ng/mL)	平均値（標準偏差）	80.8 (40.4)

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 (150/150/11.2/200 mg) 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) を表 6 に、エムトリシタビンの薬物動態パラメータを表 7 に示す。

表 6 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

薬物動態パラメータ	成人 (18 歳以上) HIV-1 感染患者 (539 例)	小児 (12 歳以上 18 歳未満) HIV-1 感染患者 (23 例)
AUC _{last} (ng·h/mL)	206.4 (71.8)	242.8 (57.8)
C _{max} (ng/mL)	162.2 (51.1)	121.7 (46.2)

母集団平均 (CV%)

表 7 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

薬物動態パラメータ	成人 (18 歳以上) HIV-1 感染患者 (19 例)	小児 (12 歳以上 18 歳未満) HIV-1 感染患者 (24 例)
AUC ₂₄ (ng·h/mL)	11714.1 (16.6)	14424.4 (23.9)
C _{max} (ng/mL)	2056.3 (20.2)	2265.0 (22.5)

平均値 (CV%)

2. 血漿蛋白結合率

リルピビルン⁹⁾：リルピビルンの血漿蛋白結合率は約 99.7%であり、主にアルブミンに結合した (*in vitro*、平衡透析法)。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、0.01~25 µg/mL の範囲で 0.7%未満であった。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%であった。エムトリシタビン：エムトリシタビンのヒト血漿蛋白結合率 (*in vitro*) は、0.02~200 µg/mL の範囲で 4%未満であった。

3. 代謝

リルピビルン¹⁰⁾：*In vitro* 試験で、リルピビルンは主に CYP3A により代謝された。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された。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 でわずかに代謝された。エムトリシタビン：エムトリシタビンは主に尿中に排泄され、代謝の影響をほとんど受けない。

4. 排泄

リルピビルン¹¹⁾：健康成人に 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排泄率は、それぞれ投与量の 25% (平均値) 及び 1%未満であった。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したところ、投与量の 47.2% が糞中に、36.2%が尿中に排泄された。その主成分はテノホビルであり、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された。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された。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したとき、投与した量の約 86%は尿中から回収され、13%は代謝物として回収された。エムトリシタビンの代謝物は、3'-スルホキシンドジステレオマーとグルクロン酸抱合体である。エムトリシタビンは、糸球体ろ過と尿細管への能動輸送の両方により腎排泄されることが示唆されている。

5. 肝機能障害患者

リルピビルン¹²⁾：軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア A、8 例) にリルピビルン 25 mg を 1 日 1 回反復投与したときのリルピビルンの C_{max} 及び AUC₂₄ 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 25 mg を 1 日 1 回反復投与したとき、肝機能正常被験者と比較してリルピビ

ルの C_{max} は 5%低く、AUC₂₄ は 5%高かった。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 25 mg 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%低下した。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 25 mg 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%低下した。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 25 mg 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%低下した。蛋白結合率で補正したとき (重度肝機能障害患者及び肝機能正常被験者ではそれぞれ 38%及び 20%)、重度肝機能障害患者の遊離型 (非結合型) 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%低下した。エムトリシタビン：エムトリシタビンは代謝の影響をほとんど受けないため、肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。

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

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 AUC₂₄ 及び C₀ に、臨床的に問題となる影響はなかった。

7. 腎機能障害患者

リルピビルン⁹⁾、¹¹⁾：リルピビルンの腎排泄は限定的であるため、腎機能障害患者を対象とした試験は実施していない。リルピビル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り除去される可能性は低い。テノホビル アラフェナミド：重度腎機能障害患者 [クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満、透析未施行] 及び腎機能正常被験者 (CL_{cr}90 mL/min 以上) にテノホビル アラフェナミド 25 mg を単回投与したときのテノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータを表 8 に示す。

表 8 健康成人及び重度腎機能障害患者にテノホビル アラフェナミド 25 mg を単回投与したときの血漿中テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康成人	腎機能障害患者	最小二乗平均の比 (%) [90%信頼区間]
テノホビルアラフェナミド			
例数	13	14	
C _{max} ng/mL	198.8 (62.1)	363.7 (65.7)	179.43 (123.73, 260.20)
AUC _∞ ng·hr/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)	-
テノホビル			
例数	13	14	
C _{max} ng/mL	9.5 (36.5)	26.4 (32.4)	279.31 (231.48, 337.02)
AUC _∞ ng·hr/mL	342.6 (27.2)	2073.8 (47.1)	573.76 (457.21, 720.01)
t _{1/2} h	51.28 (12.2)	56.53 (19.6)	-

平均値 (CV%)
未算出：-

エムトリシタビン：腎機能障害患者にエムトリシタビン 200 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータを表 9 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 400 mL/min、透析液流量 600 mL/min) により投与量の約 30% が除去された。

表 9 腎機能障害患者におけるエムトリシタビン製剤 (200 mg) の単回投与後の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差
未算出：-

8. 妊婦、産婦への投与

妊娠中期の HIV-1 感染患者 (15 例) に、リルピビルン 25 mg を

1 日 1 回投与したとき、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%減少した。

9. 薬物相互作用

1) *In vitro* 試験成績

リルピビリン：CYP3A の基質である。MATE-2K に対する阻害作用（ IC_{50} 値：0.05 μ M 未満）を示した。

テノホビル アラフェナミド：カテプシン A、CYP3A、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（ IC_{50} 値：29.3 μ M）を示した。

エムトリシタピン：OAT3 の基質である。

2) 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したときの、本剤の有効成分又は併用薬の薬物動態への影響を表 10～15 に示す。

表 10 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

併用薬	併用薬の用量	例数	リルピビリ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)		
			$C_{\max}$	AUC	$C_{\min}$
ジダノシン	400mg 1 日 1 回	13～21	100 (90-110)	100 (95-106)	100 (92-109)
テノホビル ジソ プロキシルフマル 酸塩	300mg 1 日 1 回	15～16	96 (81-113)	101 (87-118)	99 (83-116)
ダルナビル/リト ナビル	800mg/100mg 1 日 1 回	14～15	179 (156-206)	230 (198-267)	278 (239-324)
ロビナビル/リト ナビル	400mg/100mg 1 日 2 回	15	129 (118-140)	152 (136-170)	174 (146-208)
ラルテグラビル ^{a)}	400mg 1 日 2 回	24	112 (104-120)	112 (105-119)	103 (96-112)
リファブチン	300mg 1 日 1 回	14～17	65 (58-74)	54 (50-58)	51 (48-54)
リファブチン ^{a)}	300mg 1 日 1 回	10～18	69 (62-76)	58 (52-65)	52 (46-59)
リファブチン ^{b)}	300mg 1 日 1 回	17～18	143 (130-156) ^{c)}	116 (106-126) ^{c)}	93 (85-101)
ファモチジン	リルピビリン製剤 投与 12 時間前	22～24	99 (84-116)	91 (78-107)	—
ファモチジン	リルピビリン製剤 投与 2 時間前	22～24	15 (12-19)	24 (20-28)	—
ファモチジン	リルピビリン製剤 投与 4 時間後	22～24	121 (106-139)	113 (101-127)	—
リファンビシン	400mg 1 日 1 回	15～16	31 (27-36)	20 (18-23)	11 (10-13)
ケトコナゾール	400mg 1 日 1 回	14～15	130 (113-148)	149 (131-170)	176 (157-197)
オメプラゾール	20mg 1 日 1 回	15～16	60 (48-73)	60 (51-71)	67 (58-78)
アセトアミノフェ ン	500mg 1 回	16	109 (101-118)	116 (110-122)	126 (116-138)
アトルバスタチン	40mg 1 日 1 回	16	91 (79-106)	90 (81-99)	90 (84-96)
クロルゾキサゾン	500mg 1 回	16	117 (108-127)	125 (116-135)	118 (109-128)
シルデナフィ ^{d)}	50mg 1 回	15～16	92 (85-99)	98 (92-105)	104 (98-109)
テラブレビル ^{a)}	750mg 8 時間毎 1 日 3 回	16	149 (120-184)	178 (144-220)	193 (155-241)
シメブレビル ^{a)}	150 mg 1 日 1 回	21	104 (95-113)	112 (105-119)	125 (116-135)
レジバスピ ^{c)} /ソ ホスブビル ^{a)}	90/400mg 1 日 1 回	14	97 (88-107)	102 (94-111)	112 (103-121)
ソホスブビル ^{a)}	400mg 1 日 1 回	17	105 (97-115)	106 (102-109)	99 (94-104)

未算出：—

a) リルピビリン製剤 25mg 1 日 1 回投与時

b) リルピビリン製剤 50mg 1 日 1 回投与時

c) リルピビリン製剤 25mg を単剤として投与したときとの比較

d) リルピビリン製剤 75mg 1 日 1 回投与時

e) 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/エムトリシタピン 配合剤（25/300/200 mg）1 日 1 回投与時

表 11 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	400mg 1 日 1 回	13～21	96 (80-114)	112 (99-127)	—
テノホビル ジソ プロキシルフマル 酸塩	300mg 1 日 1 回	15～16	119 (106-134)	123 (116-131)	124 (110-138)

ダルナビル	ダルナビル/リト ナビル 800mg/100mg 1 日 1 回	14～15	90 (81-100)	89 (81-99)	89 (68-116)
ロビナビル	ロビナビル/リト ナビル 400mg/100mg 1 日 2 回	15	96 (88-105)	99 (89-110)	89 (73-108)
ラルテグラビル ^{b)}	400mg 1 日 2 回	24	110 (77-158)	109 (81-147)	127 (101-160)
リファブチン	300mg 1 日 1 回	14～17	103 (93-114)	103 (97-109)	101 (94-109)
リファンビシン	600mg 1 日 1 回	15～16	102 (93-112)	99 (92-107)	—
ケトコナゾール	400mg 1 日 1 回	14～15	85 (80-90)	76 (70-82)	34 (25-46)
オメプラゾール	20mg 1 日 1 回	15～16	86 (68-109)	86 (76-97)	—
アセトアミノフェ ン	500mg 1 回	16	97 (86-110)	92 (85-99)	—
エチニルエストラ ジオール ^{b)}	エチニルエストラ ジオール/ノルエ チステロン 0.035mg/1mg 1 日 1 回	14～17	117 (106-130)	114 (110-119)	109 (103-116)
ノルエチステロン ^{b)}	エチニルエストラ ジオール/ノルエ チステロン 0.035mg/1mg 1 日 1 回	14～17	94 (83-106)	89 (84-94)	99 (90-108)
アトルバスタチン	40mg 1 日 1 回	16	135 (108-168)	104 (97-112)	85 (69-103)
クロルゾキサゾン	500mg 1 回	16	98 (85-113)	103 (95-113)	—
シルデナフィ ^{a)}	50mg 1 回	15～16	93 (80-108)	97 (87-108)	—
R (-) メサドン ^{b)}	60～100mg 1 日 1 回	12～13	86 (78-95)	84 (74-95)	78 (67-91)
S (+) メサドン ^{b)}	メサドン 60～100mg 1 日 1 回	12～13	87 (78-97)	84 (74-96)	79 (67-92)
メトホルミン ^{b)}	850mg 1 回	20	102 (95-110)	99 (94-104)	—
テラブレビル ^{b)}	750mg 8 時間毎 1 日 3 回	16	97 (79-121)	95 (76-118)	89 (67-118)
シメブレビル ^{b)}	150 mg 1 日 1 回	21	110 (97-126)	106 (94-119)	96 (83-111)
レジバスピ ^{c)} /ソ ホスブビル ^{c)}	レジバスピ ^{c)} /ソ ホスブビル ^{c)} 90/400 mg 1 日 1 回	15	101 (95-107)	108 (102-115)	116 (108-125) ^{d)}
ソホスブビルの主 代謝物 ^{c)}	ソホスブビル ^{b)} 400mg 1 日 1 回	17	105 (93-120)	110 (101-121)	—
ソホスブビルの主 代謝物 ^{c)}	ソホスブビル ^{b)} 400mg 1 日 1 回	17	106 (99-114)	115 (111-119)	118 (113-124)
ジゴキシ ^{b)}	0.5mg 1 回	22	106 (97-117)	98 (93-104)	—

未算出：—

a) リルピビリン製剤 75mg 1 日 1 回投与時

b) リルピビリン製剤 25mg 1 日 1 回投与時

c) 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/エムトリシタピン 配合剤（25/300/200 mg）1 日 1 回投与時

d) C_{24h}

表 12 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

併用薬	併用薬の用量	テノホビル アラフェナ ミドの用量	例数	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)		
				$C_{\max}$	AUC	$C_{\min}$
カルバマゼピ ン	300mg 1 日 2 回	25mg 1 回	26	43 (36-51)	45 (40-51)	—
アタザナビル	アタザナビル/リ トナビル 300mg/100mg 1 日 1 回	10mg 1 回	10	177 (128-244)	191 (155-235)	—
コビススタッ ト	150mg 1 日 1 回	8mg 1 日 1 回	12	283 (220-365)	265 (229-307)	—
ダルナビル	ダルナビル/コビ シスタット 800mg/150mg 1 日 1 回	25mg 1 日 1 回 ^{a)}	11	93 (72-121)	98 (80-119)	—
ドルテグラビ ル	ダルナビル/リト ナビル 800mg/100mg 1 日 1 回	10mg 1 回	10	142 (96-209)	106 (84-135)	—
エファビレン ツ	50mg 1 日 1 回	10mg 1 回	10	124 (88-174)	119 (96-148)	—
ロビナビル/リ トナビル	600mg 1 日 1 回	40mg 1 日 1 回	11	78 (58-105)	86 (72-102)	—
リルピビリン	800mg/200mg 1 日 1 回	10mg 1 回	10	219 (172-279)	147 (117-185)	—
セルトラリン	25mg 1 日 1 回	25mg 1 日 1 回	32	101 (84-122)	101 (94-110)	—
ソホスブビル (Velpatasvir (国 内未承認))	50mg 1 日 1 回 ^{b)}	10mg 1 日 1 回 ^{b)}	19	100 (86-116)	96 (89-103)	—
	400mg/100mg 1 日 1 回	10mg 1 日 1 回 ^{b)}	24	80 (68-94)	87 (81-94)	—

未算出：—

- a) 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 (28/200 mg) を用いた検討
b) 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 (150/150/11.2/200 mg) を用いた検討

表 13 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/コビススタット/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

併用薬	併用薬の用量	テノホビル アラフェナ ミドの用量	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}
カルバマゼピ ン アタザナビル	300mg 1日2回	25mg 1回	26	70 (65-74)	77 (74-81)	—
	アタザナビル/リ トナビル 300mg/100mg 1日1回	10mg 1回	10	98 (89-107)	99 (96-101)	100 (96-104)
コビススタッ ト ダルナビル	150mg 1日1回	25mg 1日1回 ^{a)}	14	106 (100-112)	109 (103-115)	111 (98-125)
	ダルナビル/コビ シスタット 800mg/150mg 1日1回	25mg 1日1回 ^{a)}	14	102 (96-109)	99 (92-107)	97 (82-115)
ドルテグラビ ル ロピナビル/リ トナビル ミダゾラム	800mg/100mg 1日1回	10mg 1回	10	99 (91-108)	101 (96-106)	113 (95-134)
	50mg 1日1回	10mg 1回	10	87 (79-96)	98 (93-103)	95 (88-103)
リルビリン	800mg/200mg 1日1回	10mg 1回	10	100 (95-106)	100 (92-109)	98 (85-112)
	2.5mg 1回経口	25mg 1日1回	18	102 (92-113)	112 (103-122)	—
セルトラリン	1mg 1回静脈内	25mg 1日1回	18	99 (89-111)	108 (104-114)	—
	25mg 1日1回	25mg 1日1回	32	93 (87-99)	101 (96-106)	113 (104-123)
Velpatasvir (国 内未承認) ソホスブビル	50mg 1回	10mg 1日1回 ^{b)}	20	114 (94-138)	109 (90-132)	—
	100mg 1日1回	10mg 1日1回 ^{b)}	24	130 (117-145)	150 (135-166)	160 (144-178)
ソホスブビル の主代謝物	400mg 1日1回	123 107-142)	24	137 (124-152)	—	—
		129 (125-133)		148 (143-153)	158 (152-165)	

- 未算出：—
a) 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 (28/200 mg) を用いた検討
b) 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 (150/150/11.2/200 mg) を用いた検討

表 14 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

併用薬	併用薬の用量	エムトリシ タビンの用 量	例 数	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)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
テノホビル ジソプロキシ ルフマル酸塩 インジナビル	300mg 1日1回 7日間	200mg 1日1回 7日間	17	96 (87-106)	107 (100-104)	120 (112-129)
	800mg 1回	200mg 1回	12	92 (82-104)	101 (94-109)	—
サニルブジン	40mg 1回	200mg 1回	6	104 (94-116)	102 (94-111)	—
	ジドブジン 300mg 1日2回 7日間	200mg 1日1回 7日間	27	97 (90-104)	97 (93-101)	96 (88-104)
ダルナビル	ダルナビル/コビ シスタット 800mg/150mg 1日1回	200mg 1日1回 ^{a)}	11	113 (102-124)	124 (117-131)	131 (124-138)
	エファビレン ツ 600mg 1日1回	200mg 1日1回	11	90 (81-99)	92 (87-96)	92 (86-98)
セルトラリン	50mg 1回	200mg 1日1回 ^{b)}	19	90 (82-98)	84 (81-88)	94 (90-99)
	ソホスブビル /Velpatasvir (国 内未承認) 400mg/100mg 1日1回	200mg 1日1回 ^{b)}	24	102 (97-106)	101 (98-104)	102 (97-107)
タクロリムス	0.05mg/kg 1日2回	200mg 1日1回 ^{c)}	21	89 (83-95)	95 (91-99)	103 (96-110)
	ファムシクロ ビル 500mg 1回	200mg 単回	12	90 (80-101)	93 (87-99)	—

- 未算出：—
a) 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 (28/200 mg) を用いた検討
b) 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 (150/150/11.2/200 mg) を用いた検討
c) エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフル酸塩配合剤 (200/300 mg) を用いた検討

表 15 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

併用薬	併用薬の用 量	エムトリシタ ビンの用量	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}
テノホビル ジ ソプロキシル フル酸塩	300mg 1日1回 7日間	200mg 1日1回 7日間	17	103 (95-111)	100 (92-109)	102 (92-113)

インジナビル	800mg 1回	200mg 1回	12	98 (84-113)	102 (89-117)	—
サニルブジン	40mg 1回	200mg 1回	6	105 (95-116)	109 (83-144)	—
ジドブジン	300mg 1日2回 7日間	200mg 1日1回 7日間	27	117 (100-138)	113 (105-120)	98 (89-109)

未算出：—

10. QT 間隔に対する影響
リルビリン¹³⁾、¹⁴⁾：健康成人 60 例を対象に、リルビリン 25 mg を 1 日 1 回反復投与したとき、QT/QTc 間隔の延長は認められなかった。なお、リルビリン 75 mg 及び 300 mg^{注)} を 1 日 1 回反復投与したとき、QT/QTc 間隔の延長が認められた(ベースラインからの変化量のプラセボとの差の平均値 (95%信頼区間の上限) はそれぞれ 10.7 (15.3) ms 及び 23.3 (28.4) ms)。
テノホビル アラフェナミド：健康成人 48 例を対象に、テノホビル アラフェナミド 125 mg^{注)} を 1 日 1 回反復投与したとき、QT/QTc 間隔及び PR 間隔の延長は認められなかった。
注) 本剤の用法・用量におけるリルビリン及びテノホビル アラフェナミドの 1 日量はそれぞれ 25 mg 及び 25 mg である。

【臨床成績】

＜本剤の海外臨床試験＞
抗 HIV 薬による治療経験があり、試験開始前 6 ヶ月以上ウイルス学的に抑制され、かつ本剤の有効成分に対する耐性がない HIV-1 感染患者対象：
GS-US-366-1216 試験¹⁵⁾
リルビリン (RPV) /テノホビル ジソプロキシルフル酸塩 (TDF) /エムトリシタビン (FTC) 配合剤による抗 HIV 薬により 6 ヶ月以上持続してウイルス学的に抑制され、かつ本剤の有効成分に対する耐性がない HIV-1 感染患者を対象とし、本剤に切り替えた際の有効性及び安全性を検討するために、RPV/TDF/FTC 配合剤の継続投与(継続投与群)を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。48 週時の臨床成績は表 16 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) %]。

表 16 48 週時の臨床成績の概要 (GS-US-366-1216 試験)		
例数 (%)	本剤群 316 例	継続投与群 313 例
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA 量<50 copies/mL	296 (93.7%)	294 (93.9%)
ウイルス学的失敗 ^{注)}	2 (0.6%)	0

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

GS-US-366-1160 試験¹⁶⁾
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 ヶ月以上持続してウイルス学的に抑制され、かつ本剤の有効成分に対する耐性がない HIV-1 感染患者を対象とし、本剤に切り替えた際の有効性及び安全性を検討するために、EFV/TDF/FTC 配合剤の継続投与(継続投与群)を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。48 週時の臨床成績は表 17 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) %]。

表 17 48 週時の臨床成績の概要 (GS-US-366-1160 試験)		
例数 (%)	本剤群 438 例	継続投与群 437 例
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA 量<50 copies/mL	394 (90.0%)	402 (92.0%)
ウイルス学的失敗 ^{注)}	5 (1.1%)	4 (0.9%)

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

＜RPV 含有製剤の臨床試験＞
抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染患者対象：C209 試験 (ECHO 試験) 及び C215 試験 (THRIVE 試験)¹⁷⁾
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 25 mg 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 600 mg 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 試験実施した。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 週時の臨床成績は表 18 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) %]。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)を表19に示す。

表 18 48 週時の臨床成績の概要

	ECHO 試験		THRIVE 試験	
	RPV+TDF/FTC 群	EFV+TDF/FTC 群	RPV+BR 群	EFV+BR 群
例数 (%)	346 例	344 例	340 例	338 例
ウイルス学的効果 ^{注1)}	287 (82.9)	285 (82.8)	291 (85.6)	276 (81.7)
HIV-1 RNA 量<50 copies/mL				
ウイルス学的失敗 ^{注2)}	38 (11.0)	15 (4.4)	24 (7.1)	18 (5.3)

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

表 19 ペースライン HIV-1 RNA 量別、ペースライン CD4 陽性リンパ球数別、48 週時のウイルス学的効果^{注1)} (HIV-1 RNA 量<50 copies/mL) 及びウイルス学的失敗例^{注2)}

	RPV+BR 群 686 例	EFV+BR 群 682 例
ペースライン HIV-1 RNA 量 (copies/mL) 別ウイルス学的効果		
$\leq 100,000$	90.2% (332/368 例)	83.6% (276/330 例)
$> 100,000$	77.4% (246/318 例)	81.0% (285/352 例)
ペースライン HIV-1 RNA 量 (copies/mL) 別ウイルス学的失敗		
$\leq 100,000$	3.8% (14/368 例)	3.3% (11/330 例)
$> 100,000$	15.1% (48/318 例)	6.3% (22/352 例)
ペースライン CD4 陽性リンパ球数 (cells/ μ L) 別ウイルス学的効果		
< 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)
ペースライン CD4 陽性リンパ球数 (cells/ μ L) 別ウイルス学的失敗		
< 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)

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

抗 HIV 薬による治療経験があり、試験開始前 6 ヶ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 感染患者対象 : GS-US-264-0106 試験¹⁸⁾
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した。24 週時の臨床成績は表 20 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) %]。

表 20 24 週時の臨床成績の概要 (GS-US-264-0106 試験)

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

注) 24 週時に HIV-1 RNA 量が 50 copies/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 50 copies/mL 以上であった症例

<FTC/TAF 含有製剤の臨床試験>

抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染患者対象 : GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験¹⁹⁾

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2試験実施した。48 週時の臨床成績は表 21 のとおりであり、両試験とも、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) : GS-US-292-0104 試験 ; 1.0 (-2.6-4.5) %、

GS-US-292-0111 試験 ; 3.1 (-1.0-7.1) %]。

表 21 48 週時の臨床成績の概要 (GS-US-292-0104 試験、GS-US-292-0111 試験)

	GS-US-292-0104 試験		GS-US-292-0111 試験	
	E/C/F/TAF 群	E/C/F/TDF 群	E/C/F/TAF 群	E/C/F/TDF 群
例数 (%)	435 例	432 例	431 例	435 例
ウイルス学的効果	405 (93.1%)	399 (92.4%)	395 (91.6%)	385 (88.5%)
HIV-1 RNA 量<50 copies/mL				
ウイルス学的失敗 ^{注)}	13 (3.0%)	11 (2.5%)	18 (4.2%)	24 (5.5%)

注) 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/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 50 copies/mL 以上であった症例

抗 HIV 薬による治療経験があり、試験開始前 6 ヶ月以上ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染患者対象 : GS-US-292-0109 試験²⁰⁾

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した。48 週時の臨床成績は表 22 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) %]。

表 22 48 週時の臨床成績の概要 (GS-US-292-0109 試験)

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

注) 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/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 50 copies/mL 以上であった症例

【薬効薬理】

1. 作用機序^{21)、22)}

リルピビリン (RPV) : RPV は非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) であり、HIV-1 逆転写酵素を非競合的に阻害する。
テノホビル アラフェナミド (TAF) : TAF は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。TAF は末梢血単核球及びマクロファージ中のカテプシン A により加水分解を受け、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。

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

2. 抗ウイルス作用 (*in vitro*)^{21)、23)}

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

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

TAF : リンバ芽球様細胞株、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、0.1~15.7 nmol/L であった。

FTC : リンバ芽球様細胞株、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 μ mol/L であった。

3. 薬剤耐性^{17)、21)}

(1) *In vitro* 試験

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

TAF : TAF に対する感受性が低下した HIV-1 分離株では、K65R

変異が発現しており、K70E 変異も一過性に認められた。

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

(2) 臨床試験

抗 HIV 薬の治療経験のない HIV-1 感染患者 :

RPV : 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、V79I、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。

TAF+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 400 copies/mL を超えた被験者を対象に耐性解析を実施した。解析結果が得られたエルビテグラビル (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 であった。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。

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

4. 交差耐性^{17)、21)、24)、25)}

RPV : RPV は、RT に K103N 及び Y181C 等の NNRTI 耐性関連アミノ酸変異を 1 個導入した HIV-1 実験室株 67 株のうち 64 株 (96%) に抗ウイルス作用を示した。RPV への感受性の低下をもたらした単一のアミノ酸変異は K101P、Y181I 及び Y181V であった。K103N のアミノ酸変異は、単一で RPV に対する感受性が低下しなかったが、K103N 及び L100I の二重変異では、RPV に対する感受性が 7 倍低下した。Y188L 変異により、RPV に対する感受性が臨床分離株と比べて 9 倍、部位特異的変異株と比べて 6 倍低下した。

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

TAF : K65R、K70E 変異によりアバカビル、ジダノシン、ラミブジン、FTC、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される。

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

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

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

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

【有効成分に関する理化学的知見】

<リルピビルン塩酸塩>

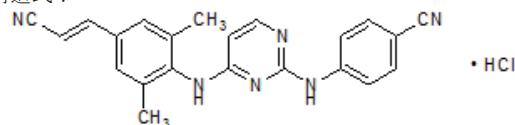
一般名 : リルピビルン塩酸塩 (JAN)、Rilpivirine Hydrochloride (JAN)

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

分子式 : $C_{22}H_{18}N_6 \cdot HCl$

分子量 : 402.88

化学構造式 :



性 状 : 白色の粉末

溶解性 : メタノール 5.8 mg/mL

エタノール 0.67 mg/mL

水 0.01 mg/mL

融 点 : 約 250°C (分解)

分配係数 : $\log P=4.86$ (1-オクタノール/pH 7.0 リン酸緩衝液)

<テノホビル アラフェナミドフマル酸塩>

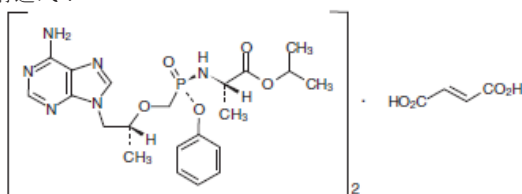
一般名 : テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 (JAN)、Tenofovir Alafenamide Fumarate (JAN)

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

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

分子量 : 1069.00

化学構造式 :



性 状 : 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 189 mg/mL

エタノール 69.6 mg/mL

イソプロパノール 27.7 mg/mL

アセトン 9.16 mg/mL

アセトニトリル 2.30 mg/mL

トルエン 0.14 mg/mL

融 点 : 約 132°C

分配係数 : $\log P=1.6$ (1-オクタノール/pH7 のリン酸塩緩衝液)

<エムトリシタビン>

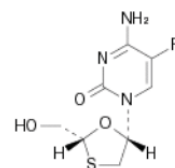
一般名 : エムトリシタビン (JAN)、Emtricitabine (JAN)

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

分子式 : $C_8H_{10}FN_3O_3S$

分子量 : 247.25

化学構造式 :



性 状 : 白色～オフホワイトの粉末

溶解性 : 水 112 mg/mL

アセトニトリル 4 mg/mL

酢酸イソプロピル 0.3 mg/mL

融 点 : 約 155°C

分配係数 : $\log P=-0.43$ (1-オクタノール/水)

【取扱い上の注意】

開栓後は、湿気を避けて保管すること。
小児の手の届かない所に保管すること。

【承認条件】

- 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 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。
- 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
- 日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その進捗状況

を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。

5. 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。

【包装】

オデフシ配合錠：30錠（バラ、乾燥剤入り）

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) リファンピシンとリルビピリンの相互作用（社内資料 TMC278-C108）
- 2) リファブチンとリルビピリンの相互作用（社内資料 TMC278-IFD1003）
- 3) オメブラゾールとリルビピリンの相互作用（社内資料 TMC278-C114）
- 4) ファモチジンとリルビピリンの相互作用（社内資料 TMC278-C140）
- 5) メサドンとリルビピリンの相互作用（社内資料 TMC278-C121）
- 6) Benaboud, S., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **55**, 1315, 2011
- 7) リルビピリン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン配合錠の薬物動態の検討（社内資料 TMC278FDCHIV4001）
- 8) リルビピリンの薬物動態の検討（社内資料 TMC278-C145）
- 9) リルビピリンの蛋白結合に関する検討（社内資料 TMC278-NC112）
- 10) リルビピリンの代謝に関する検討（社内資料 TMC278-NC141）
- 11) リルビピリンの薬物動態の検討（社内資料 TMC278-C119）
- 12) リルビピリンの薬物動態の検討（社内資料 TMC278-C130）
- 13) リルビピリンの QT 間隔に対する作用（社内資料 TMC278-C152）
- 14) リルビピリンの QT 間隔に対する作用（社内資料 TMC278-C131）
- 15) リルビピリン/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠のウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染患者に対する臨床成績（社内資料 GS-US-366-1216 試験）
- 16) リルビピリン/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠のウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染患者に対する臨床成績（社内資料 GS-US-366-1160 試験）
- 17) リルビピリンとエファビレンツの初回治療 HIV-1 感染患者に対する臨床成績（社内資料）
- 18) リルビピリン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン配合錠の HIV-1 感染患者に対する臨床成績（社内資料 GS-US-264-0106 試験）
- 19) エルビテグラビル/コビススタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠の初回治療 HIV-1 感染患者に対する臨床成績（社内資料）
- 20) エルビテグラビル/コビススタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠の HIV-1 感染患者に対する臨床成績（社内資料 GS-US-292-0109 試験）
- 21) Azijn, H., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **54**, 718, 2010
- 22) リルビピリンの作用機序（社内資料 TMC278-1646-0005343）
- 23) Schinazi, R. F., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **36**, 2423, 1992
- 24) リルビピリンの抗ウイルス作用（社内資料 TMC278-IV2-AVMR）
- 25) Miller, M. D., et al. : Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, **20**, 1025, 2001

〈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 ヤンセンコールセンター

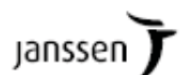
〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-183-275

FAX 0120-275-831

受付時間 9:00～17:40（土・日・祝日および会社休日を除く）

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



目次

1.8	添付文書（案）	2
1.8.1	効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠	2
1.8.1.1	効能・効果（案）及び用法・用量（案）	2
1.8.1.2	設定根拠	2
1.8.2	使用上の注意（案）及びその設定根拠	5

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）及び用法・用量（案）

(1) 効能・効果（案）

HIV-1 感染症

(2) 用法・用量（案）

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

1.8.1.2 設定根拠

リルピビリン塩酸塩/エムトリシタビン/テノホビルアラフェナミドフマル酸塩配合錠（以下，本剤）は，非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤のリルピビリン塩酸塩とヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤のエムトリシタビンとテノホビルアラフェナミドフマル酸塩の3成分を含有する固定用量配合剤である。本剤は，リルピビリン（RPV）として25 mg，エムトリシタビン〔FTC（F）〕として200 mg，テノホビルアラフェナミド（TAF）として25 mgを含有する。

RPVは既承認のエジュラント錠25 mg，コムプレラ配合錠に含まれる有効成分であり，いずれもRPVとして25 mgを含有する。FTCは，既承認のエムトリバカプセル200 mg，コムプレラ配合錠，ゲンボイヤ配合錠及びデシコビ配合錠等に含まれる有効成分であり，いずれもFTCとして200 mgを含有する。また，TAFは既承認のゲンボイヤ配合錠，デシコビ配合錠LT及びデシコビ配合錠HTに含まれる有効成分であり，それぞれTAFとして10 mg，10 mg及び25 mgを含有する。デシコビ配合錠のTAFの含有量の違いは，薬物動態学的増強因子〔リトナビル及びコビシスタット（COBI）〕の併用の有無に応じて使い分けられ，薬物動態学的増強因子の併用時にはデシコビ配合錠LTが，非併用時にはデシコビ配合錠HTが投与される。これらの製剤の効能・効果と用法・用量は，いずれも「HIV-1 感染症」で，「1日1回1錠経口投与」である。

以上のとおり，本剤は，既承認薬剤の有効成分を含有し，それらの有効成分がエジュラント錠25 mgとデシコビ配合錠HTと同量であり，1日1回1錠でこれらの有効成分を内服できるよう設計された配合剤である。

本剤の効能・効果及び用法・用量は，薬物動態学的ブリッジング戦略に基づき設定した。健康成人を対象とした生物学的同等性試験（GS-US-366-1159試験）により，本剤とRPV 25 mg 錠（エジュラント錠25 mg）において，RPVの曝露量（ C_{max} ， AUC_{last} 及び AUC_{inf} ）の生物学的同等性が，本剤とエルビテグラビル〔EVG（E）〕150 mg/COBI（C）150 mg/FTC 200 mg/TAF 10 mg 配合錠〔E/C/F/TAF 配合錠（ゲンボイヤ配合錠）〕において，FTC及びTAFの曝露量（ C_{max} ， AUC_{last} 及び AUC_{inf} ）で生物学的同等性が示された【2.7.1, 2.1.1.項】。これらの結果に基づき，既承認の

RPV 25mg 錠における RPV と E/C/F/TAF 配合錠における FTC 及び TAF の有効性及び安全性データが利用可能と判断した。

本剤の効能・効果及び用法・用量の設定根拠に利用可能と考えた RPV、FTC 及び TAF の臨床試験とその臨床試験成績の本申請資料内での参照先を表 1.8.1-1 に示す。

表 1.8.1-1 RPV、FTC 及び TAF における臨床試験

製剤	試験番号	対象患者	試験デザイン	参照先
RPV（エジュラント錠 25 mg）	TMC278-TiDP6-C209	抗 HIV 薬の治療未経験の成人 HIV-1 感染患者	抗 HIV 薬の治療未経験の成人 HIV-1 感染患者を対象とした RPV の長期有効性、安全性、忍容性をエファビレンツ（EFV）と比較し、評価する、第 3 相・ランダム化・二重盲検・ダブルダミー・実薬対照試験	【2.5.4, 4.2.2.項】 【2.5.5, 5.3.項】
RPV（エジュラント錠 25 mg）	TMC278-TiDP6-C215	抗 HIV 薬の治療未経験の成人 HIV-1 感染患者	抗 HIV 薬の治療未経験の成人 HIV-1 感染患者を対象とした RPV の長期有効性、安全性、忍容性を EFV と比較し、評価する、第 3 相・ランダム化・二重盲検・ダブルダミー・実薬対照試験	【2.5.4, 4.2.2.項】 【2.5.5, 5.3.項】
RPV/TDF/FTC 配合錠（コムブレラ配合錠）	GS-US-264-0111	ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染患者	ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染患者を対象とした EFV/FTC/デノビルジソプロキシルフル酸塩（TDF）配合錠から RPV/TDF/FTC 配合錠に切り替えた際の薬物動態、有効性及び安全性を評価する、第 2b 相・非盲検・多施設共同試験	【2.5.4, 4.3.2.項】 【2.5.5, 5.3.項】
RPV/TDF/FTC 配合錠（コムブレラ配合錠）	GS-US-264-0106	ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染患者	ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染患者を対象としたプロテアーゼ阻害剤、リトナビル及び 2 つの NRTI 併用から RPV/TDF/FTC 配合錠に切り替えた際の安全性及び有効性を評価する、第 3 相・ランダム化・非盲検・多施設共同試験	【2.5.4, 4.3.2.項】 【2.5.5, 5.3.項】
E/C/F/TAF 配合錠（ゲンボイヤ配合錠）	GS-US-292-0104	抗 HIV 薬の治療未経験の成人 HIV-1 感染患者	抗 HIV 薬の治療未経験の成人 HIV-1 感染患者を対象とした E/C/F/TAF 配合錠の安全性及び有効性をスタリビルド配合錠と比較し評価する、第 3 相・ランダム化・二重盲検・多施設共同・実薬対照試験	【2.5.4, 4.2.1.項】 【2.5.5, 5.3.項】
E/C/F/TAF 配合錠（ゲンボイヤ配合錠）	GS-US-292-0111	抗 HIV 薬の治療未経験の成人 HIV-1 感染患者	抗 HIV 薬の治療未経験の成人 HIV-1 感染患者を対象とした E/C/F/TAF 配合錠の安全性及び有効性をスタリビルド配合錠と比較し評価する、第 3 相・ランダム化・二重盲検・多施設共同・実薬対照試験	【2.5.4, 4.2.1.項】 【2.5.5, 5.3.項】
E/C/F/TAF 配合錠（ゲンボイヤ配合錠）	GS-US-292-0109	ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染患者	抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染患者を対象とした TDF を含有するレジメンから E/C/F/TAF 配合錠に切り替えた際の有効性、安全性及び忍容性を評価する、第 3 相・ランダム化・非盲検・多施設共同・実薬対照試験	【2.5.4, 4.3.1.項】 【2.5.5, 5.3.項】
E/C/F/TAF 配合錠（ゲンボイヤ配合錠）	GS-US-292-0112	軽度から中等度の腎機能障害を合併した成人 HIV-1 感染患者	軽度から中等度の腎機能障害を合併した成人 HIV-1 感染患者を対象とした E/C/F/TAF 配合錠を投与した際の安全性、有効性及び忍容性を評価する、第 3 相・非盲検・多施設共同・複数コホート試験	【2.5.4, 4.4.項】 【2.5.5, 5.3.項】
E/C/F/TAF 配合錠（ゲンボイヤ配合錠）	GS-US-292-0106	抗 HIV 薬治療未経験の小児 HIV-1 感染患者	抗 HIV 薬治療未経験の小児 HIV-1 感染患者（12 歳以上 18 歳未満かつ体重 35 kg 以上）を対象とした E/C/F/TAF 配合錠を投与した際の薬物動態、安全性、忍容性及び抗ウイルス活性を評価する、第 2/3 相・非盲検・多施設共同・2 パート・単投与群試験	【2.5.4, 4.5.1.項】 【2.5.5, 5.3.項】
RPV（エジュラント錠 25 mg）	TMC278-TiDP38-C213	抗 HIV 薬治療未経験の小児 HIV-1 感染患者	抗 HIV 薬治療未経験の小児 HIV-1 感染患者（12 歳以上 18 歳未満かつ体重 32 kg 以上）を対象とした RPV の薬物動態、安全性、忍容性及び抗ウイルス活性を評価する、第 2 相・非盲検、単投与群試験	【2.5.4, 4.5.2.項】 【2.5.5, 5.3.項】

また、上記の臨床試験に加え、本剤で、第3相試験を2試験（GS-US-366-1216試験及びGS-US-366-1160試験）実施した。両試験とも、対象患者は、過去に本剤の各有効成分に対する耐性がなく、本試験の開始前6ヵ月以上ウイルス学的に抑制されている（HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満）成人HIV-1感染患者とした。主要評価項目は、米国食品医薬品局が定義したスナップショットアルゴリズムに従って、投与開始48週目のHIV-RNA量50 copies/mL未満の被験者の割合とした。GS-US-366-1216試験では、RPV/TDF/FTC配合錠（コムプレラ配合錠）から本剤に切り替えた際の有効性及び安全性を検討するためにRPV/TDF/FTC配合錠の継続投与（治療継続群）を対照としたランダム化二重盲検比較試験を実施した。本剤群は本剤1錠とRPV/TDF/FTC配合錠のプラセボを、治療継続群はRPV/TDF/FTC配合錠1錠と本剤のプラセボを、食事中に1日1回経口投与した。48週時にHIV-1 RNA量が50 copies/mL未満に維持されていた患者の割合は、治療継続群93.9%に対し本剤群93.7%であり、治療継続群に対する本剤群の非劣性が検証された〔投与群間差（95.001%CI）：-0.3%（-4.2%～3.7%）〕。また、安全性については、本剤群、治療継続群のいずれも忍容性は良好であり、重篤な有害事象の発現割合（本剤群5.7%、治療継続群3.8%）及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合（本剤群1.3%、治療継続群1.0%）は低かった。また、治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は認められなかった。GS-US-366-1160試験では、EFV/FTC/TDF配合錠（国内未承認）から本剤に切り替えた際の有効性及び安全性を検討するためにEFV/FTC/TDF配合錠の継続投与（治療継続群）を対照としたランダム化二重盲検比較試験を実施した。本剤群は本剤1錠を食事中に、EFV/FTC/TDF配合錠のプラセボを就寝時空腹下で1日1回経口投与し、治療継続群は本剤のプラセボを食事中に、EFV/FTC/TDF配合錠1錠を就寝時空腹下で、1日1回経口投与した。48週時にHIV-1 RNA量が50 copies/mL未満に維持されていた患者の割合は、治療継続群92.0%に対し本剤群90.0%であり、治療継続群に対する本剤群の非劣性が検証された〔投与群間差（95.001%CI）：-2.0%（-5.9%～1.8%）〕。また、安全性については、本剤群、治療継続群のいずれも忍容性は良好であり、重篤な有害事象の発現割合（本剤群5.5%、治療継続群5.7%）及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合（本剤群2.5%、治療継続群1.8%）は低かった。また、治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は治療継続群で1例（0.2%）のみ認められた。

以上、本剤の生物学的同等性試験と臨床試験成績、既承認の有効成分及び薬剤の臨床試験成績に基づき、本剤の効能・効果を「HIV-1感染症」、用法・用量を「1回1錠を1日1回経口投与」と設定した。また、RPVを含有する薬剤は、これまでの臨床試験成績から食事中又は食直後に経口投与することとしているため、本剤も食事中又は食直後に経口投与することとした。小児の用法・用量については、抗HIV薬治療未経験の小児HIV-1感染患者を対象とした2試験の結果に基づき設定した。TMC278-TiDP38-C213試験では、12歳以上18歳未満かつ体重32 kg以上の小児患者を対象に、RPVの薬物動態、抗ウイルス活性及び安全性、忍容性を評価した。小児患者において、RPVの C_{max} 及び AUC_{24h} の平均値±標準偏差は、 109 ± 38.0 ng/mL、 $1,872 \pm 717$ ng·h/mLであり、TMC278-C209試験及びTMC278-C215試験での成人患者の C_{max} （ 134 ± 72.0 ng/mL）及び AUC_{24h} （ $2,005 \pm 970$ ng·h/mL）と同程度であった。また、投与開始48週目のHIV-RNA量50 copies/mL未満の被験者の割合は72.2%であった。GS-US-292-0106試験では、12歳以上18歳未満かつ体重35 kg以上の小児患者を対象に、E/C/F/TAF配合錠を投与した際の薬物動態、抗ウ

ウイルス活性及び安全性、忍容性を評価した。小児患者において、FTC の $C_{\max}$ 及び AUC_{tau} の平均値（% 変動係数）は、2,265.0 ng/mL（22.5%）、14,424.4 ng・h/mL（23.9%）であり、GS-US-292-0102 試験での成人患者での曝露量 [$C_{\max}$: 2,056.3 ng/mL（20.2%）及び AUC_{tau} : 11,714.1 ng・h/mL（16.6%）] の範囲と一致した。また、TAF の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} の平均値（% 変動係数）は、166.8 ng/mL（64.4%）、188.9 ng・h/mL（55.8%）であり、GS-US-292-0102 試験での成人患者の曝露量 [$C_{\max}$: 232.8 ng/mL（64.6%）及び AUC_{last} : 227.5 ng・h/mL（47.8%）] の範囲と一致した。また、投与開始 24 週目の HIV-RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合は 91.3%であった。以上のように、小児患者で、RPV の曝露量は成人患者と同程度であり、FTC 及び TAF の曝露量の範囲は成人患者と一致し、成人患者と同程度の有効性が示され、かつ安全性についても新たな懸念は認められなかった。よって、12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児患者についても成人患者と同じ用法・用量を設定した。

1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を以下に示す。

使用上の注意（案）	設定根拠
《効能・効果に関連する使用上の注意》 1. 以下のいずれかの HIV-1 感染患者に使用すること。 ① 抗 HIV 薬の治療経験がなく、HIV-1 RNA 量 100,000 copies/mL 以下である患者（「臨床成績」の項参照） ② ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前 6 ヶ月間以上においてウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が得られており、リルピビルン、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（「臨床成績」の項参照） 2. 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。	RPV/TDF/FTC 配合錠の添付文書に準じて設定した。
《用法・用量に関連する使用上の注意》 1. 本剤はリルピビルン塩酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩及びエムトリシタビンを含有する配合剤である。これらの成分又はテノホビルジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤と併用しないこと。 2. 投与開始時に、クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上であることを確認すること。また、本剤投与後、クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照）	1. 本剤の CCDS に基づき、RPV/TDF/FTC 配合錠及び FTC/TAF 配合錠の添付文書に準じて設定した。 2. 本剤の CCDS に基づき、FTC/TAF 配合錠の添付文書に準じて設定した。
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 重度の腎機能障害のある患者 [エムトリシタビン	1) FTC/TAF 配合錠の添付文書に準じて設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
の血中濃度が上昇する（「薬物動態」の項参照）。] 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）又は QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者〔リルピビリン 75 mg 及び 300 mg 投与時に QT 延長が認められており、これらの患者では QT 延長により不整脈が発現するおそれがある（「相互作用」、「薬物動態」の項参照）。] 3) B 型及び/又は C 型肝炎ウイルス重複感染患者〔リルピビリン製剤の海外臨床第 III 相試験において、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（「重要な基本的注意」の項参照）。] 4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕	2) ～4) RPV/TDF/FTC 配合錠の添付文書に準じて設定した。
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。 2) 本剤は、HIV-1 感染症に対して 1 剤で治療を行うものであるため、他の抗 HIV 薬と併用しないこと。また、エムトリシタビンと類似の薬剤耐性、ウイルス学的特性を有しているラミブジンを含む製剤と併用しないこと。 3) 未治療の HIV-1 感染患者を対象としたリルピビリンの海外臨床第 III 相試験において、以下の結果が得られていることから、本剤による治療開始時には、これらの情報について考慮すること。 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」の項	1) , 3) ～9) , 11) RPV/TDF/FTC 配合錠の添付文書に準じて設定した。 2) RPV/TDF/FTC 配合錠及び FTC/TAF 配合錠の添付文書に準じて設定した。 10) FTC/TAF 配合錠の添付文書に準じて設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
参照）。 ベースライン CD4 陽性リンパ球数が 200 cells/μL 未満の被験者では、200 cells/μL 以上の被験者と比べて、ウイルス学的失敗例の割合が高かった（「臨床成績」の項参照）。 4) HIV と B 型肝炎ウイルス（HBV）感染を合併している患者では、本剤の投与中止により、急激な肝炎の悪化がみられるおそれがある。本剤中止後数ヵ月間は、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。本剤中止後に肝炎が悪化した場合、非代償性の肝不全となる可能性があるので、必要に応じて抗 HBV 薬の投与を考慮すること。 5) リルピビリン製剤の海外臨床第 III 相試験において、B 型及び/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（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ことから〔重複感染患者 33.3%（18/54 例）、非重複感染患者 4.9%（31/632 例）〕、これらの患者に投与する場合には、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。 6) 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ので、乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常（アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等）が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。 7) 本剤投与前は、クレアチニンクリアランス等の腎機能検査を実施し、腎機能障害の有無を確認すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により、患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者にはクレアチニンクリアランス及び血清リンの検査を実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。 8) 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、症候性的のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。 9) 抗 HIV 薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積が	

使用上の注意（案）	設定根拠																		
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。 10) 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。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では、十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。 11) 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。																			
3. 相互作用 リルビピリンは、主に CYP3A により代謝される。テノホビル及びエムトリシタビンは、糸球体ろ過と能動的な尿細管分泌により腎排泄される。テノホビル アラフェナミドは、カテプシン A、CYP3A 及び P 糖蛋白の基質である。 1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><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><tr><td>リファンピシン アブテシン、 リファジン等 リファブチン ミコブティン</td><td>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（「薬物動態」の項参照）。</td><td>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。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。</td></tr><tr><td>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 アレビアチン等 ホスフェニトイン ホストイン</td><td>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。</td><td></td></tr><tr><td>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</td><td></td><td></td></tr><tr><td>デキサメタゾン全身投与 (単回投与を除く) デカドロン等</td><td>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。</td><td>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。</td></tr><tr><td>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 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 ボノプラザンフマル酸塩 タケキャブ</td><td>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（「薬物動態」の項参照）。</td><td>胃内の pH 上昇により、リルビピリンの吸収が低下する。</td></tr></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 アブテシン、 リファジン等 リファブチン ミコブティン	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、本剤の効果が減弱するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。	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。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 アレビアチン等 ホスフェニトイン ホストイン	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			デキサメタゾン全身投与 (単回投与を除く) デカドロン等	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 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 ボノプラザンフマル酸塩 タケキャブ	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（「薬物動態」の項参照）。	胃内の pH 上昇により、リルビピリンの吸収が低下する。	本剤の CCDS に基づき、RPV/TDF/FTC 配合錠及び FTC/TAF 配合錠の添付文書に準じて設定した。
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 アブテシン、 リファジン等 リファブチン ミコブティン	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、本剤の効果が減弱するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。	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。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 アレビアチン等 ホスフェニトイン ホストイン	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																			
デキサメタゾン全身投与 (単回投与を除く) デカドロン等	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 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 ボノプラザンフマル酸塩 タケキャブ	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（「薬物動態」の項参照）。	胃内の pH 上昇により、リルビピリンの吸収が低下する。																	

使用上の注意（案）			設定根拠
テラプレビル テラビック	テノホビル アラフェ ナミドの抗 HIV-1 活性 が低下するため、本剤 の効果が減弱する可能 性がある。	テラプレビルのカテプシ ン A 活性阻害作用による ため。	
2) 併用注意（併用に注意すること）			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
H ₂ 遮断剤 ファモチジン シメチジン ニザチジン ラニチジン	リルピビリンの血中濃度が 低下し、本剤の効果が減弱 するおそれがある。これら の薬剤は、本剤投与の 12 時 間以上前又は 4 時間以上後に 投与すること（「薬物動態」 の項参照）。	胃内の pH 上昇により、 リルピビリンの吸収が低 下する。	
制酸剤 乾燥水酸化アルミ ニウムゲル 沈降炭酸カルシウ ム等	リルピビリンの血中濃度が 低下し、本剤の効果が減弱 するおそれがある。これら の薬剤は、本剤投与の 2 時間 以上前又は 4 時間以上後に投 与すること。		
クラリスロマイシン エリスロマイシン	リルピビリンの血中濃度が 上昇する可能性がある。代 替としてアジスロマイシン 等を考慮すること。	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、リルピ ビリンの代謝が阻害され る。	
メサドン	メサドンの血中濃度が低下 することがある（「薬物動 態」の項参照）。	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 又はエムトリシタビンの血 中濃度が上昇し、有害事象 を増強するおそれがある。	尿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	QT 延長、心室性頻拍 （Torsades de Pointes を含 む）が発現するおそれがあ る。	リルピビリン 75 mg 及び 300 mg 投与時に QT 延長 が認められている（「薬 物動態」の項参照）。	
4. 副作用			
リルピビリン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン製剤により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て本剤に切り替えた海外第 III 相試験（GS-US-366-1216 試験）において、316 例中 20 例（6.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢 3 例（0.9%）、悪心 2 例（0.6%）であった。（承認時） エファビレンツ/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン製剤により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て本剤に切り替えた海外第 III 相試験（GS-US-366-1160 試験）において、438 例中 56 例（12.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、頭痛 7 例（1.6%）、鼓腸 6 例（1.4%）、不眠症 5 例（1.1%）、下痢 4 例（0.9%）、異常な夢 4 例（0.9%）であった。（承認時）			
1) 重大な副作用			
(1) 腎不全等の重度の腎機能障害（頻度不明） ^注 ： 急性腎障害、腎不全、腎尿細管壊死、ファンコニー症候群、近位尿細管腎症、間質性腎炎（急性を含む）、腎性尿崩症等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を			
副作用の概要は、既治療の HIV-1 感染患者を対象とした本剤の第 III 相試験である GS-US-366-1216 試験及び GS-US-366-1160 試験に基づき記載した。 「重大な副作用」及び「その他の副作用」における副作用の事象は、上記試験に加えて、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の臨床試験（GS-US-292-0104 試験，GS-US-292-0111 試験，GS-US-292-0109 試験，GS-US-292-0112 試験，GS-US-292-0106 試験），リルピビリン+テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン併用又はリルピビリン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン配合剤の臨床試験（TMC278-C209 試験，TMC278-C215 試験，TMC-278-C213 試験），並びに市販後の使用経験において副作用と評			

使用上の注意（案）	設定根拠																																				
行うなど観察を十分に行い、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。 (2) 乳酸アシドーシス（頻度不明）^{注)}：乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 2) その他の副作用 下記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は適切な処置を行うこと。 <table><tr><th></th><th>0.5%以上</th><th>0.5%未満</th><th>頻度不明^{注)}</th></tr><tr><td>免疫系障害</td><td></td><td></td><td>免疫再構築症候群</td></tr><tr><td>代謝および栄養障害</td><td></td><td>食欲減退</td><td>体重増加</td></tr><tr><td>精神障害</td><td>不眠症、異常な夢</td><td>うつ病、睡眠障害</td><td>抑うつ気分</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい、傾眠</td><td></td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>下痢、鼓腸、悪心</td><td>腹痛、嘔吐、腹部不快感、消化不良</td><td></td></tr><tr><td>肝胆道系障害</td><td></td><td></td><td>トランスアミナーゼ上昇</td></tr><tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td></td><td>発疹</td><td></td></tr><tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td></td><td>疲労</td><td></td></tr></table> 注) 本剤の海外臨床試験（GS-US-366-1216 試験及び GS-US-366-1160 試験）では認められなかったが、本剤の有効成分を含む製剤において認められた副作用を頻度不明とした。		0.5%以上	0.5%未満	頻度不明 ^{注)}	免疫系障害			免疫再構築症候群	代謝および栄養障害		食欲減退	体重増加	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	皮膚および皮下組織障害		発疹		一般・全身障害および投与部位の状態		疲労		価された事象を、本剤の CCDS に基づき記載した。 「重大な副作用」及び「その他の副作用」における副作用の発現頻度は、GS-US-366-1216 試験及び GS-US-366-1160 試験に基づき記載した。
	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明 ^{注)}																																		
免疫系障害			免疫再構築症候群																																		
代謝および栄養障害		食欲減退	体重増加																																		
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																																		
皮膚および皮下組織障害		発疹																																			
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労																																			
5. 高齢者への投与 本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。高齢者では一般に肝、腎及び心機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	本剤の CCDS に基づき、RPV/TDF/FTC 配合錠の添付文書に準じて設定した。																																				
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊婦への投与に関する安全性は確立していない。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) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[テノホビル及びエムトリシタビンのヒト乳汁への移行が報告されているが、テノホビルアラフェナミドのヒト乳汁への移行は不明である。また、リルピビルは、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。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。]	本剤の CCDS に基づき、RPV/TDF/FTC 配合錠及び FTC/TAF 配合錠の添付文書に準じて設定した。																																				

使用上の注意（案）	設定根拠
3) 妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤を投与したとき、出産後と比較し、リルピビリンの血中濃度低下が認められている（「薬物動態」の項参照）。	
7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満又は体重 35kg 未満の小児における安全性は確立していない（使用経験がない）。	本剤の CCDS に基づき、RPV/TDF/FTC 配合錠及び FTC/TAF 配合錠の添付文書に準じて設定した。
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。健康成人において、リルピビリン 75 mg 及び 300 mg 投与時に QT 延長が認められている（「薬物動態」の項参照）。 処置： 本剤を過量投与した場合、バイタルサイン及び臨床症状の観察並びに心電図（QT 間隔）の測定等、一般的な支持療法を行う。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。	本剤の CCDS に基づき、RPV/TDF/FTC 配合錠及び FTC/TAF 配合錠の添付文書に準じて設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 リルピビリン塩酸塩

1.9.1.1 医薬品一般的名称（JAN）

本薬の一般的名称（JAN）については、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（平成 23 年 7 月 29 日付薬食審査発 0729 第 3 号）により定められた。

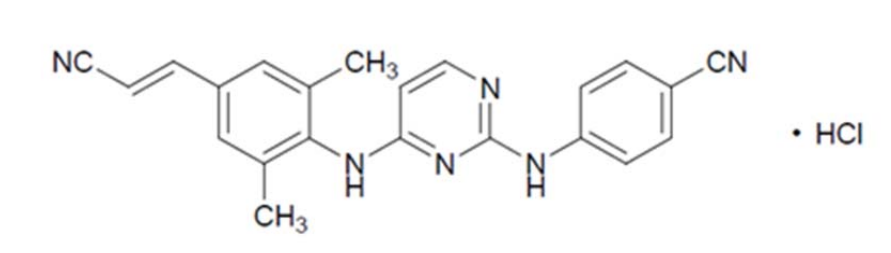
JAN	（日本名）	リルピビリン塩酸塩
	（英 名）	Rilpivirine Hydrochloride
化学名	（英 名）	4-{{4-[(1E)-2-Cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl}amino}pyrimidin-2-yl]amino} benzonitrile monohydrochloride

1.9.1.2 国際一般名（INN）

rilpivirine

(r-INN List 53, WHO Drug Information, Vol. 19, No. 1, 2005)

1.9.1.3 構造式



1.9.2 エムトリシタビン

1.9.2.1 医薬品一般的名称（JAN）

本薬の一般的名称（JAN）については、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（平成 16 年 7 月 16 日付薬食審査発 0716001 号）により定められた。

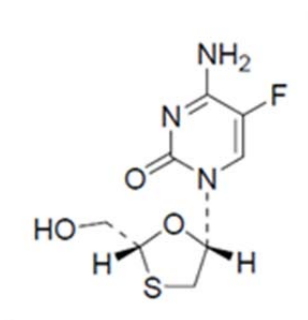
JAN	（日本名）	エムトリシタビン
	（英 名）	Emtricitabine
化学名	（英 名）	4-Amino-5-fluoro-1-[(2R,5S)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1H)-one

1.9.2.2 国際一般名（INN）

emtricitabine

(r-INN List 42, WHO Drug Information, Vol. 13, No. 3, 1999)

1.9.2.3 構造式



1.9.3 テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

1.9.3.1 医薬品一般的名称（JAN）

本薬の一般的名称（JAN）については、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（平成 27 年 5 月 18 日付薬食審査発 0518 第 5 号）により定められた。

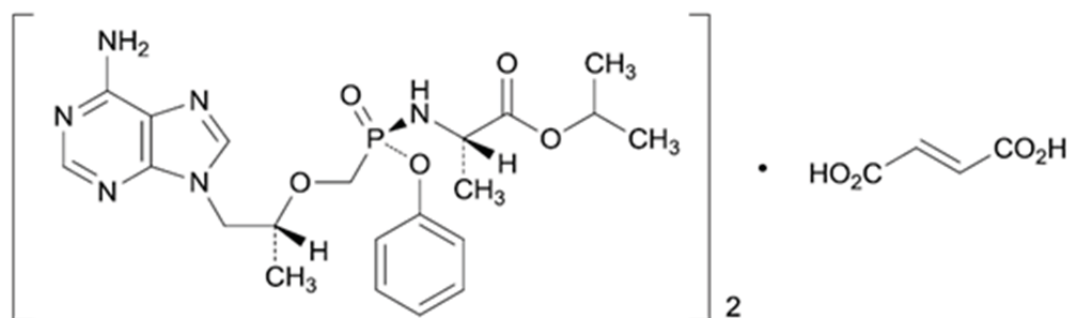
JAN	（日本名）	テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
	（英 名）	Tenofovir Alafenamide Fumarate
化学名	（英 名）	1-Methylethyl N-[(S)-{[(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate hemifumarate

1.9.3.2 国際一般名（INN）

tenofovir alafenamide

(r-INN List 73, WHO Drug Information, Vol. 29, No. 1, 2015)

1.9.3.3 構造式



薬食審査発 0729 第 3 号
平成 23 年 7 月 29 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

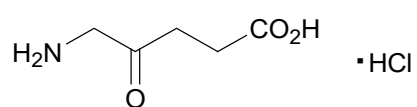
別表 1 INN との整合性が図られる可能性のあるもの

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 1)

登録番号：**22-3-A4**

JAN (日本名)：アミノレブリン酸塩酸塩

JAN (英 名)：Aminolevulinic Acid Hydrochloride



登録番号：**22-4-A 2**

JAN (日本名)：クエン酸第二鉄水和物

JAN (英 名)：Ferric Citrate Hydrate

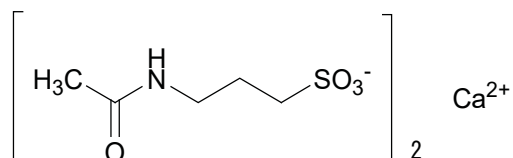
別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号：**22-3-B4**

JAN（日本名）：アカンプロサートカルシウム

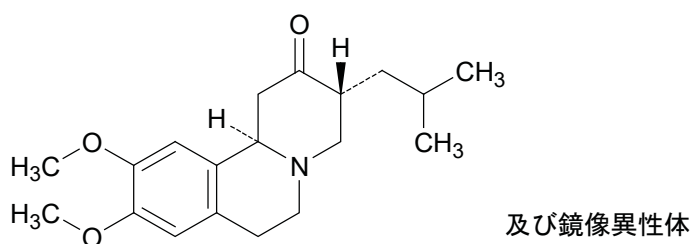
JAN（英名）：Acamprosate Calcium



登録番号：**22-3-B5**

JAN（日本名）：テトラベナジン

JAN（英名）：Tetrabenazine



登録番号：**22-3-B11**

JAN（日本名）：エルパモチド

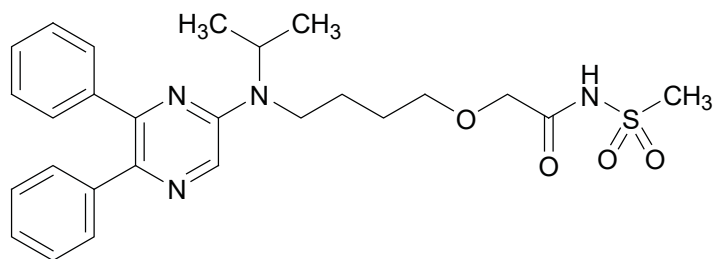
JAN（英名）：Elpamotide

登録番号：**22-3-B12**

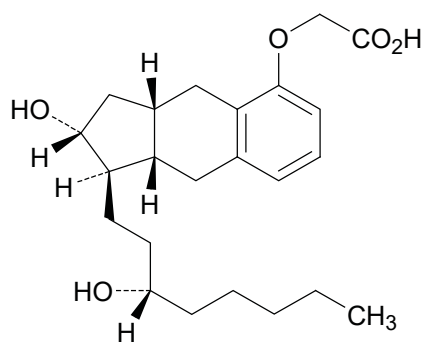
JAN（日本名）：ペギネサチド酢酸塩

JAN（英名）：Peginesatide Acetate

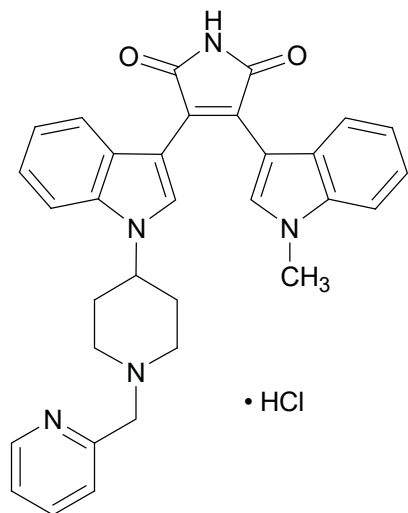
登録番号： **22-4-B1**
JAN（日本名）：セレキシパグ
JAN（英 名）：Selexipag



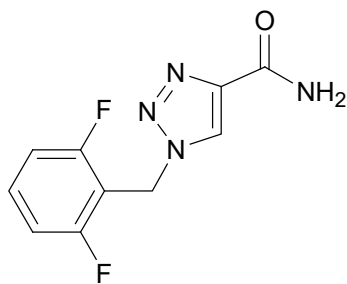
登録番号： **22-4-B5**
JAN（日本名）：トレプロスチニル
JAN（英 名）：Treprostinil



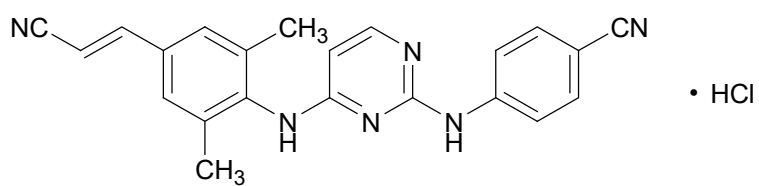
登録番号： **22-4-B7**
JAN（日本名）：エンザスタウリン塩酸塩
JAN（英 名）：Enzastaurin Hydrochloride



登録番号： **22-4-B9**
JAN（日本名）：ルフィナミド
JAN（英 名）：Rufinamide



登録番号： **22-4-B10**
JAN（日本名）：リルピビリン塩酸塩
JAN（英 名）：Rilpivirine Hydrochloride



International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 53

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–91) and Recommended (1–52) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 11, 2004* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 53

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–91) et recommandées (1–52) dans la *Liste récapitulative No. 11, 2004* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 53

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–91) y Recomendadas (1–52) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 11, 2004* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin , English, French, Spanish: <i>Recommended INN</i>	<i>Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula</i>
<i>DCI Recommandée</i>	<i>Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée</i>
<i>DCI Recomendada</i>	<i>Nombre químico o descripción; Fórmula empírica; Fórmula desarrollada</i>

abataceptum
abatacept

1-25-oncostatin M (human precursor) fusion protein with CTLA-4 (antigen) (human) fusion protein with immunoglobulin G1 (human heavy chain fragment), bimolecular (146→146')-disulfide

abatacept

(146→146')-disulfure bimoléculaire de [Gln¹⁵¹,Ser¹⁵⁶,Ser¹⁶²,Ser¹⁶⁵,Ser¹⁷⁴] (protéine de fusion entre le précurseur de l'oncostatine M humaine-(1-25)-peptide (séquence signal), la protéine 4 cytotoxique du lymphocyte-T humaine-[2-126]-peptide (partie extracellulaire de l'antigène CD152) et le peptide de 233 résidus fragment C-terminal de la chaîne lourde de l'immunoglobuline G1 humaine)

abatacept

1-25-oncostatina M (precursor humano) proteína da fusión con CTLA-4 (antígeno) (humano) proteína da fusión con inmunoglobulina G1 (fragmento humano de la pesada cadena), bimolecular (146→146')-disulfido

C₃₇₅₀H₅₈₇₂N₉₈₂O₁₁₅₄S₃₈

```

MGVLLTQRTL LSLVLALLFP SMASMAMHVA QPAVVLASSR
GIASFVCEYA SPGKATEVRV TVLRQADSQV TEVCAATYMM
GNELTFLDDS ICTGTSSGNQ VNLTIQGLRA MDTGLYICKV
ELMYPPPYL GIGNGTQIYV IDPEPCPDSQ QEPKSSDKTH
TSPPSPAPEL LGGSSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV
DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS
VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKQPR
EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN
GQPENNYKTT PPVLDSGGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS
CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PGK

```

2

* glycosylation site
* sites de glycosylation
* posiciones de glicosilación

acotiamidum

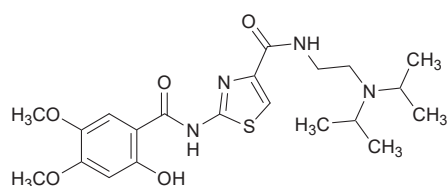
acotiamide

N-[2-[bis(1-methylethyl)amino]ethyl]-2-[(2-hydroxy-4,5-dimethoxybenzoyl)amino]thiazol-4-carboxamide

acotiamide

N-[2-[bis(1-méthyléthyl)amino]éthyl]-2-[(2-hydroxy-4,5-diméthoxybenzoyl)amino]thiazol-4-carboxamide

acotiamida

N-[2-[bis(1-metiletil)amino]etil]-2-[(2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoil)amino]tiazol-4-carboxamida $C_{21}H_{30}N_4O_5S$ **alagebrium chloridum**

alagebrium chloride

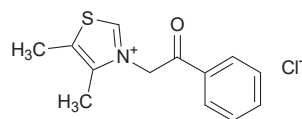
4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)thiazolium chloride

chlorure d'alagébrium

chlorure de 4,5-diméthyl-3-(2-oxo-2-phényléthyl)thiazolium

cloruro de alagebriro

cloruro de 4,5-dimetil-3-(2-fenil-2-oxoetil)tiazolio

 $C_{13}H_{14}ClNOS$ **alglucosidasum alfa**

alglucosidase alfa

human lysosomal prepro- α -glucosidase-(57-952)-peptide
199-arginine-223-histidine variant

alglucosidase alfa

199-arginine-223-histidine variant du (57-952)-peptide de la prépro- α -glucosidase lysosomale humaine

alglucosidasa alfa

199-arginina-223-histidina variante del (57-952)-peptido de la prepro- α -glucosidasa lisosómica humana

C₄₄₉₀H₆₈₂₃N₁₁₉₇O₁₂₉₈S₃₂

QQGASRPGPR DAQAHPGRPR AVPTQC^{*}DVPP NSRFD^{*}CAPDK
 AITQE^{*}QCEAR GCCYIPAKQG LQGAQMGPW CFFPPSYPSY
 KLEÑLSSEM GYTATLTRTT PTFFPKDILT LRLDVMME
 NRLHFTIKDP ANRRYEVPLE TPRVHSRAPS PLYSVEFSEE
 PFGVIVHRQL DGRVLL^{*}NTTV APLFFADQFL QLSTSLPSQY
 ITGLAEHLSP LMLSTSWTRI TLWNRDLAPT PGANLYGSHP
 FYLALEDGGS AHGVFL^{*}LNSN AMDVVLQPSP ALSWRSTGGI
 LDVYIFLGPE PKS^{*}VVQQYLD VVGYPFMP^{*}PY WGLGFHLCRW
 GYSSTA^{*}ITRQ VVEN^{*}MTRAHF PLDVQW^{*}NLDL YMDSRRDFTF
 NKDGF^{*}RDFPA MVQELHQGGR RYMMIVDPAI SSSGPAGSYR
 PYDEGLRRGV FITNETGQPL IGKVWPGSTA FPDTNPTAL
 AWWEDMVAEF HDQVPFDGMW IDMNEPSNFI RGS^{*}EDGCPNN
 ELENPPYVPG VVG^{*}GTLQAAT ICASSHQFLS THYNLHNLYG
 LTEA^{*}IASHRA LVKARGTRPF VISRSTFAGH GRYAGHWTGD
 VWSSWEQLAS SVPEILQFNL LGVPLVGADV CGFLG^{*}NTSEE
 LCVRW^{*}QLGA FYPFMRNHNS LLSLPQEPYS FSEPAQQAMR
 KALT^{*}RLYALL PHLYTLFHQA HVAGETVARP LFLEFPKDSS
 TWTVDHQLLW GEALLITPVL QAGKAEVTGY FPLGTWYDLQ
 TVPIEALGSL PPPPAAPREP AIHSEGQWVT LPAPLDTINV
 HLRAGYIPL QGPGLTTTES RQQPMALAVA LTKGGGEARGE
 LFWDDGESLE VLERGAYTQV IFLAR^{*}NTIV NELVRVTSEG
 AGLQLQKVTV LGVATAPQQV LSN^{*}GV^{*}PVS^{*}NF TYSPDTKVLD
 ICSVLLMGEQ FLVSWC

* glycosylation sites

* sites de glycosylation

* posiciones de glicosilación

armodafinilum

armodafinil

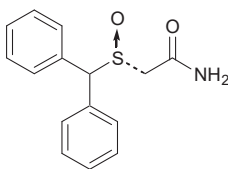
2-[(R)-(diphenylmethyl)sulfinyl]acetamide

armodafinil

(-)-2-[(R)-(diphénylméthyl)sulfinyl]acétamide

armodafinilo

(-)-2-[(R)-(difenilmetil)sulfinil]acetamida

C₁₅H₁₅NO₂S

bamirastinum

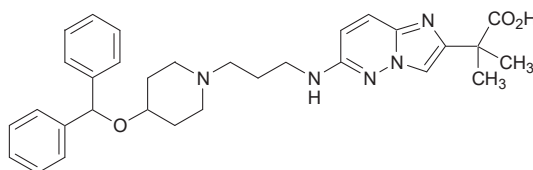
bamirastine

2-[6-({3-[4-(diphenylmethoxy)piperidin-1-yl]propyl}amino)imidazo=[1,2-*b*]pyridazin-2-yl]-2-methylpropanoic acid

bamirastine

acide 2-[6-[[3-[4-(diphénylméthoxy)pipéridin-1-yl]propyl]amino]=imidazo[1,2-*b*]pyridazin-2-yl]-2-méthylpropanoïque

bamirastina

ácido 2-[6-[[3-[4-(difenilmetoxi)piperidin-1-il]propil]amino]imidazo=[1,2-*b*]piridazin-2-il]-2-metilpropanoico $C_{31}H_{37}N_5O_3$ **befetupitatum**

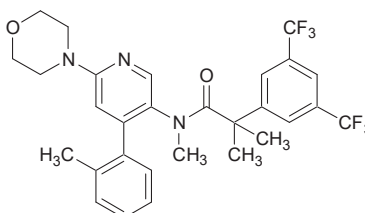
befetupitant

2-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-*N*,2-dimethyl-*N*-[4-(2-methylphenyl)-6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]propanamide

béfétupitant

2-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-*N*,2-diméthyl-*N*-[4-(2-méthylphényl)-6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]propanamide

befetupitant

2-[3,5-bis(trifluometil)fenil]-*N*,2-dimetil-*N*-[4-(2-metilfenil)-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]propanamida $C_{29}H_{29}F_6N_3O_2$ **belotecanum**

belotecan

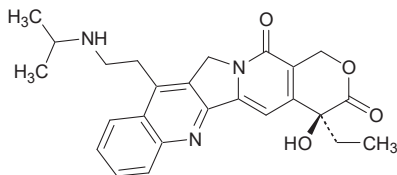
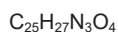
(4*S*)-4-ethyl-4-hydroxy-11-[2-(isopropylamino)ethyl]-1,12-dihydro-14*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,14(4*H*)-dione

bélotécan

(4*S*)-4-éthyl-4-hydroxy-11-[2-[(1-méthyléthyl)amino]éthyl]-1,12-dihydro-14*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,14(4*H*)-dione

belotecán

(4*S*)-4-etil-4-hidroxi-11-[2-(isopropilamino)etil]-1,12-dihidro-14*H*-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolina-3,14(4*H*)-diona

**carmoterolum**

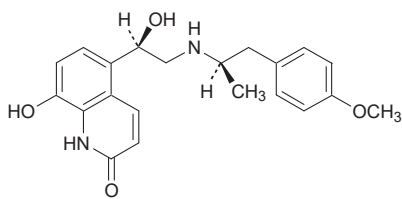
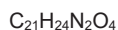
carmoterol

8-hydroxy-5-[(1*R*)-1-hydroxy-2-[[[(1*R*)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]quinolin-2(1*H*)-one

carmotérol

8-hydroxy-5-[(1*R*)-1-hydroxy-2-[[[(1*R*)-2-(4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl]amino]éthyl]quinoléin-2(1*H*)-one

carmoterol

8-hidroxi-5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-[[[(1*R*)-2-(4-metoxifenil)-propan-2-il]amino]etil]quinolin-2(1*H*)-ona**cetilistatum**

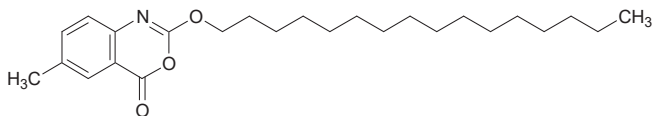
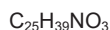
cetilistat

2-(hexadecyloxy)-6-methyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-one

cétilistat

2-(hexadécyloxy)-6-méthyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-one

cetilistat

2-(hexadeciloxy)-6-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona**dasantafilem**

dasantafilem

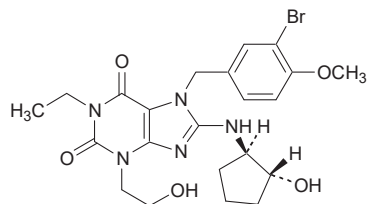
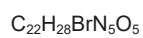
7-(3-bromo-4-methoxyphenylmethyl)-1-ethyl-8-[[[(1*R*,2*R*)-2-hydroxycyclopropyl]amino]-3-(2-hydroxyethyl)-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione

dasantafilem

7-(3-bromo-4-méthoxybenzyl)-1-éthyl-8-[[[(1*R*,2*R*)-2-hydroxycyclopentyl]amino]-3-(2-hydroxyéthyl)-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione

dasantafilem

7-(3-bromo-4-metoxibencil)-1-etil-8-[[[(1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclopentil]amino]-3-(2-hidroxietyl)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona

**deluceminum**

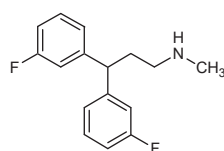
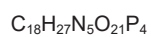
delucemine

3,3-bis(3-fluorophenyl)-*N*-methylpropan-1-amine

délucémine

3,3-bis(3-fluorophényl)-*N*-méthylpropan-1-amine

delucemina

3,3-bis(3-fluorofenil)-*N*-metilpropan-1-amina**denufosolum**

denufosol

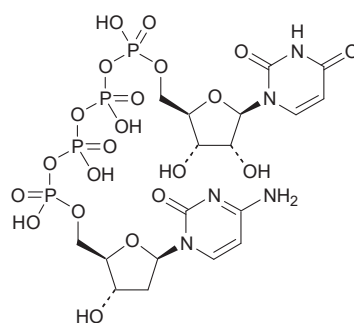
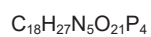
2'-deoxycytidine(5')tetraphospho(5')uridine

dénufosol

2'-désoxycytidine(5')tétraphospho(5')uridine

denufosol

2'-desoxicitidina(5')tetrafosfo(5')uridina



depelestatum

depelestat

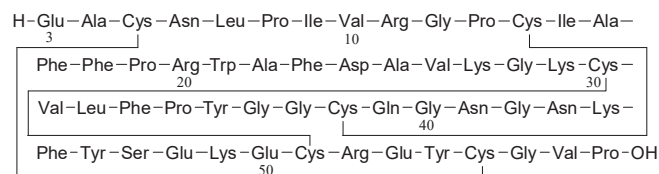
human recombinant neutrophil elastase inhibitor, homologue of the second Kunitz domain of Inter-alpha-trypsin inhibitor light chain: [Glu²⁸⁵, Ile²⁹⁷, Phe³⁰⁰, Pro³⁰¹, Arg³⁰²]AMB protein precursor-(285-340)-peptide (human)

dépelestat

[Glu²⁸⁵, Ile²⁹⁷, Phe³⁰⁰, Pro³⁰¹, Arg³⁰²]précurseur de la protéine AMBP humaine-(285-340)-peptide, homologue du second domaine Kunitz de la chaîne légère de l'inhibiteur de l'Inter-alpha-trypsine, inhibiteur de l'élastase neutrophile

depelestat

[Glu²⁸⁵, Ile²⁹⁷, Phe³⁰⁰, Pro³⁰¹, Arg³⁰²]precursor de la proteína AMBP humana-(285-340)-péptido, homólogo del segundo dominio Kunitz de la cadena ligera del inhibidor de la Inter-alfa-tripsina, inhibidor de la elastasa neutrófila

C₂₈₂H₄₁₂N₇₄O₇₅S₆**dirlotapidum**

dirlotapide

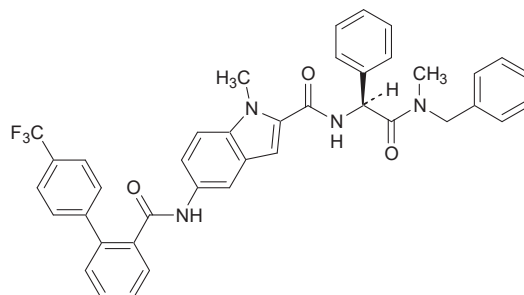
N-{[(1*S*)-2-[benzyl(methyl)amino]-2-oxo-1-phenylethyl]-1-methyl-5-[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-2-carboxamido]-1*H*-indol-2-carboxamide}

dirlotapide

N-[[(1*S*)-2-(benzylméthylamino)-2-oxo-1-phényléthyl]-1-méthyl-5-[[[4'-(trifluorométhyl)biphényl-2-yl]carbonyl]amino]-1*H*-indole-2-carboxamide]

dirlotapida

N-[[(1*S*)-2-(bencilmetilamino)-2-oxo-1-feniletíl]-1-metil-5-[[[4'-(trifluorometil)bifenil-2-il]carbonil]amino]-1*H*-indol-2-carboxamida]

C₄₀H₃₃F₃N₄O₃

edaglitazonum

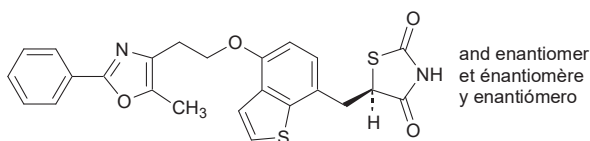
edaglitazone

(5*RS*)-5-({4-[2-(5-methyl-2-phenyl-1,3-oxazol-4-yl)ethoxy]-1-benzothiophen-7-yl}methyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione

édaglitazone

(5*RS*)-5-[[4-[2-(5-méthyl-2-phényloxazol-4-yl)éthoxy]-1-benzothiophén-7-yl]méthyl]thiazolidine-2,4-dione

edaglitazona

(5*RS*)-5-[[4-[2-(2-fenil-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-1-benzotiofen-7-il]metil]tiazolidina-2,4-diona $C_{24}H_{20}N_2O_4S_2$ **eslicarbazepinum**

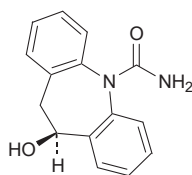
eslicarbazepine

(1*S*)-10-hydroxy-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-carboxamide

eslicarbazépine

(1*S*)-10-hydroxy-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azépin-5-carboxamide

eslicarbazepina

(1*S*)-10-hidroxi-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-carboxamida $C_{15}H_{14}N_2O_2$ **exbivirumabum**

exbivirumab

immunoglobulin G, anti-(hepatitis B surface antigen) (human monoclonal 19.79.5 heavy chain), disulfide with human monoclonal 19.79.5 λ chain, dimer

exbivirumab

immunoglobuline G, anti-(antigène de surface du virus de l'hépatite B) dimère du disulfure entre la chaîne lourde et la chaîne λ de l'anticorps monoclonal humain 19.79.5

exbivirumab

inmunoglobulina G, anti-(antígeno de superficie del virus de la hepatitis B) dímero del disulfuro entre la cadena pesada y la cadena λ del anticuerpo monoclonal humano 19.79.5 $C_{6416}H_{9924}N_{1732}O_{1982}S_{44}$

fampronilum

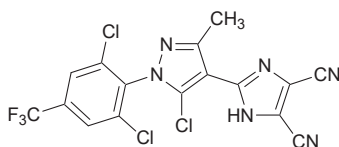
fampronil

2-[5-chloro-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-imidazole-4,5-dicarbonitrile

fampronil

2-[5-chloro-1-[2,6-dichloro-4-(trifluorométhyl)phényl]-3-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-imidazole-4,5-dicarbonitrile

fampronilo

2-[5-cloro-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-imidazol-4,5-dicarbonitrilo $C_{16}H_6Cl_3F_3N_6$ **fidexabanum**

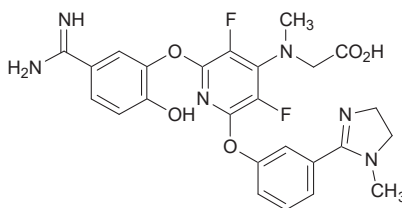
fidexaban

{[2-(5-carbamimidoyl-2-hydroxyphenoxy)-3,5-difluoro-6-[3-(1-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)phenoxy]pyridin-4-yl]methylamino}=acetic acid

fidexaban

acide {[2-(5-carbamimidoyl-2-hydroxyphénoxy)-3,5-difluoro-6-[3-(1-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)phénoxy]pyridin-4-yl]méthylamino]acétique

fidexabán

ácido {[2-(5-carbamimidoil-2-hidroxifenoxi)-3,5-difluoro-6-[3-(1-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)fenoxi]piridin-4-il]metilamino]acético $C_{25}H_{24}F_2N_6O_5$ **fingolimodum**

fingolimod

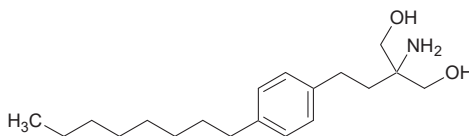
2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol

fingolimod

2-amino-2-[2-(4-octylphényl)éthyl]propane-1,3-diol

fingolimod

2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol

 $C_{19}H_{33}NO_2$ 

gadodenteratum

gadodenterate

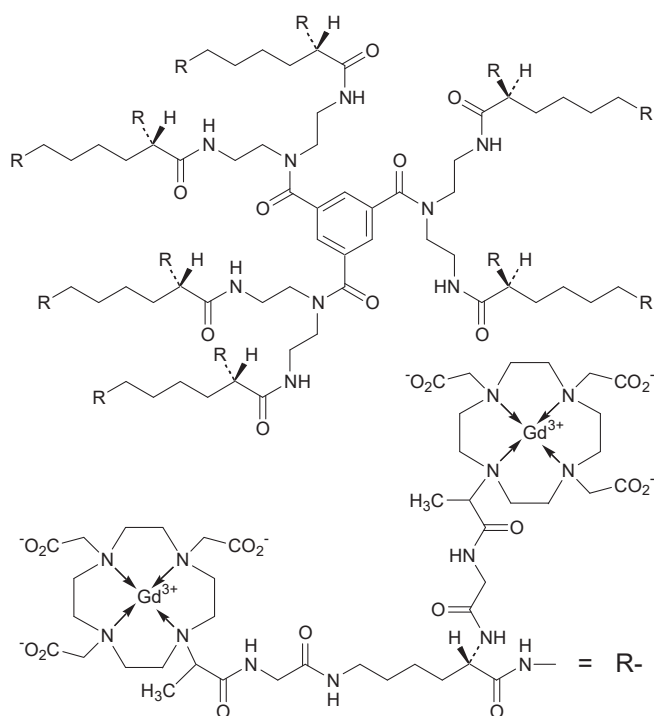
10,10',10'',10''',10''''',10''''',10''''',10''''',10''''',10''''',10''''',10''''',
 10''''''',10''''''',10''''''',10''''''',10''''''',10''''''',10''''''',10''''''',
 10''''''''',10''''''''',10''''''''',10''''''''',10''''''''',10''''''''',10''''''''',
 (benzene-1,3,5-triyltris(carbonylnitrilobis{(ethan-2,1-diylimino)
 [(5S)-6-oxohexane-6,1,5-triyl]bis(imino[(5S)-6-oxohexane-
 6,1,5-triyl]bis{(2-oxoethane-2,1-diyl)imino[(2S)-1-oxopropane-
 1,2-diyl]}}))}tetracosakis[1,4,7,10-tetraazacyclodecane-
 1,4,7-triacetato(3-)]gadolinium(III)]

gadodentérate

10,10',10'',10''',10''''',10''''',10''''',10''''',10''''',10''''',10''''',10''''',
 10''''''',10''''''',10''''''',10''''''',10''''''',10''''''',10''''''',10''''''',
 10''''''''',10''''''''',10''''''''',10''''''''',10''''''''',10''''''''',10''''''''',
 [benzène-1,3,5-triyltris[carbonylnitrilobis{éthylèneimino=
 [(5S)-6-oxohexane-6,1,5-triyl]bis(imino[(5S)-6-oxohexane-
 6,1,5-triyl]bis(imino(2-oxoéthylène)imino(1-méthyl-
 2-oxoéthylène)))]tétracosakis[[1,4,7,10-tétraazacyclododécane-
 1,4,7-triacétato(3-)]gadolinium]

gadodenterato

10,10',10'',10''',10''''',10''''',10''''',10''''',10''''',10''''',10''''',10''''',
 10''''''',10''''''',10''''''',10''''''',10''''''',10''''''',10''''''',10''''''',
 10''''''''',10''''''''',10''''''''',10''''''''',10''''''''',10''''''''',10''''''''',
 [benceno-1,3,5-triyltris[carbonilnitrilobis[etilenoinimo=
 [(5S)-6-oxohexano-6,1,5-triil]bis(imino[(5S)-6-oxohexano-
 6,1,5-triil]bis(imino(2-oxoetileno)imino(1-metil-
 2-oxoetileno)))]tetracosakis[[1,4,7,10-tetraazaciclododecano-
 1,4,7-triacetato(3-)]gadolinio]

C₅₈₅H₉₂₇Gd₂₄N₁₆₅O₂₁₃

gantacurium chloridum

gantacurium chloride

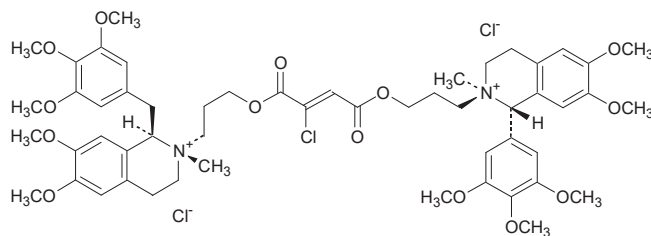
(1*R*,2*S*)-2-[3-[[[(2*Z*)-2-chloro-4-[3-[(1*S*,2*R*)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium-2-yl]propoxy]-4-oxobut-2-enoyl]oxy]propyl]-6,7-dimethoxy-2-methyl-1-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium dichloride

chlorure de gantacurium

dichlorure de (1*R*,2*S*)-2-[3-[[[(2*Z*)-2-chloro-4-[3-[(1*S*,2*R*)-6,7-diméthoxy-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléinio]propoxy]-4-oxobut-2-énoyl]oxy]propyl]-6,7-diméthoxy-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxybenzyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléinio

cloruro de gantacurio

dicloruro de (1*R*,2*S*)-2-[3-[[[(2*Z*)-2-cloro-4-[3-[(1*S*,2*R*)-2-metil-6,7-dimetoxi-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio]=propoxi]-4-oxobut-2-enoil]oxi]propil]-2-metil-6,7-dimetoxi-1-(3,4,5-trimetoxibencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio

C₅₃H₆₉Cl₃N₂O₁₄**golimumabum**

golimumab

immunoglobulin G1, anti-(human tumor necrosis factor α) (human monoclonal CNTO 148 γ 1-chain), disulfide with human monoclonal CNTO 148 κ -chain, dimer

golimumab

immunoglobuline G1, anti-(facteur α de nécrose tumorale humain) dimère du disulfure entre la chaîne γ 1 et la chaîne κ de l'anticorps monoclonal humain CNTO 148

golimumab

inmunoglobulina G1, anti-(factor α de necrosis tumoral humano) dímero del disulfuro entre la cadena γ 1 y la cadena κ del anticuerpo monoclonal humano CNTO 148

C₆₅₃₀H₁₀₀₆₈N₁₇₅₂O₂₀₂₆S₄₄**idronoxilum**

idronoxil

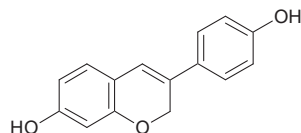
3-(4-hydroxyphenyl)-2*H*-chromen-7-ol

idronoxil

3-(4-hydroxyphényl)-2*H*-1-benzopyran-7-ol

idronoxilo

3-(4-hidroxifenil)-2*H*-1-benzopiran-7-ol

$C_{15}H_{12}O_3$ 

imiglitazarum
imiglitazar

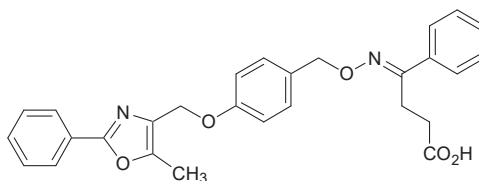
(4*E*)-4-[[[4-[(5-methyl-2-phenyl-1,3-oxazol-4-yl)methoxy]phenyl]=methoxy]imino]-4-phenylbutanoic acid

imiglitazar

acide (4*E*)-4-[[[4-[(5-méthyl-2-phényloxazol-4-yl)méthoxy]benzyl]=oxy]imino]-4-phénylbutanoïque

imiglitazar

ácido (4*E*)-4-[[[4-[(2-fenil-5-metiloxazol-4-il)metoxi]bencil]oxi]imino]-4-fenilbutanoico

 $C_{28}H_{26}N_2O_5$ 

indacaterolum
indacaterol

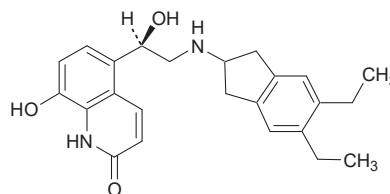
5-[(1*R*)-2-[(5,6-diethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)amino]-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one

indacatérol

5-[(1*R*)-2-[(5,6-diéthyl-2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)amino]-1-hydroxyéthyl]-8-hydroxyquinoléin-2(1*H*)-one

indacaterol

5-[(1*R*)-2-[(5,6-dietil-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)amino]-1-hidroxietyl]-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona

 $C_{24}H_{28}N_2O_3$ 

indibulinum
indibulin

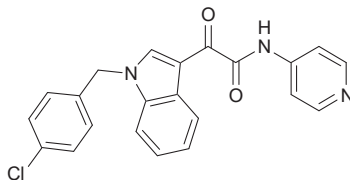
2-[1-(4-chlorophenylmethyl)-1*H*-indol-3-yl]-2-oxo-*N*-(pyridin-4-yl)acetamide

indibuline

2-[1-(4-chlorobenzyl)-1*H*-indol-3-yl]-2-oxo-*N*-(pyridin-4-yl)acétamide

indibulina

2-[1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-(piridin-4-il)acetamida

**ismomultinum alfa**

ismomultin alfa

47-261-Glycoprotein gp 39 (human clone CDM8-gp39 reduced)

ismomultine alfa

[290-isoleucine]glycoprotéine 39 constituant du cartilage humain (glycoforme alfa)

ismomultina alfa

fragmento 47-261 de la glicoproteina 39 constituyente del cartílago humano (variante [Arg¹²⁴] producida por el clon humano CDM8-gp39)

```

YKLVCCYTSW SQYREGDGSC FPDALDRFLC THIIYSFANI*
SNDHIDTWEW NDVTLYGMLN TLKNRNPNLK TLLSVGGWNF
GSQRFSKIAS NTQSRRTFIK SVPPFLRTHG FDGLDLAWLY
PGRRDQKHFT TLIKEMKAEF IKEAQPGKKQ LLLSAALSAG
KVTIDSSYDI AKISQHLDFI SIMTYDFHGA WRGTTGHHSP
LFRGQEDASP DRFSNTDYAV GYMLRLGAPA SKLVMGIPTF
GRSFTLASSE TGVGAPISGP GIPGRFTKEA GTLAYYEICD
FLRGATVHRI LGQQVPYATK GNQWVGYYDDQ ESVKSKVQYL
KDRQLAGAMV WALDLDDFQG SFCGQDLRFP LTNAIKDALA
AT

```

* glycosylation site

* sites de glycosylation

* posiciones de glicosilación

lanimostimum

lanimostim

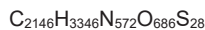
4-221-colony-stimulating factor 1 (human clone p3ACSF-69 reduced)

lanimostim

facteur-1 de stimulation de colonie de macrophage humain-(4-221)-peptide (clone humain p3ACSF-69)

lanimostim

factor-1 de la estímulo de colonia de macrófago humano -(4-221)-péptido (clon humano p3ACSF-69)



```

[ SEYCSTM IGSGHLQSLQ RLIDSQMETS CQITFEFVDQ ]
[ EQLKDPVCYL KKAFLLVQDI MEDTMRFRDN TPNAIAIVQL ]
[ QELSLRLKSC FTKDYEEHDK ACVRTFYETP LQLEKVKNV ]
[ FNETKNLLDK DWNIFSKNCN NSFAECSSQD VVTKPDCNCL ]
[ YPKAIPSSDP ASVSPHQPLA PSMAPVAGLT WEDSEGTEGS ]
[ SLLPGEQPLH TVDPGSAKQR P ]
] 2

```

lemuteporfinum

lemuteporfin

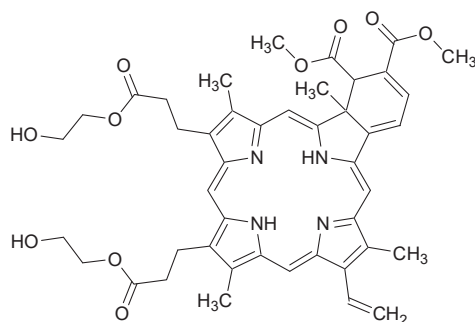
dimethyl (2*RS*,2'*SR*)-8-ethenyl-13,17-bis=[3-(2-hydroxyethoxycarbonyl)-3-oxopropyl]-2,7,12,18-tetramethyl-2,2'-dihydrobenzo[*b*]porphyrin-2',2'-dicarboxylate

lémutéporfine

trans-8-éthényl-13,17-bis[3-(2-hydroxyéthoxy)-3-oxopropyl]-2,7,12,18-tétraméthyl-2,2'-dihydrobenzo[*b*]porphyrine-2',2'-dicarboxylate de diméthyle

lemuteporfina

trans-8-etenil-13,17-bis[3-(2-hidroxietoxi)-3-oxopropil]-2,7,12,18-tetrametil-2,2'-dihidrobenzo[*b*]porfirine-2',2'-dicarboxylate de dimetilo

C₄₄H₄₈N₄O₁₀**lenalidomidum**

lenalidomide

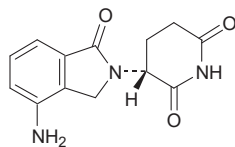
(3*RS*)-3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)piperidine-2,6-dione

lénalidomide

(3*RS*)-3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)pipéridine-2,6-dione

lenalidomide

(3*RS*)-3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona

C₁₃H₁₃N₃O₃

and enantiomer
et énantiomère
y enantiómero

lestaurtinibum

lestaurtinib

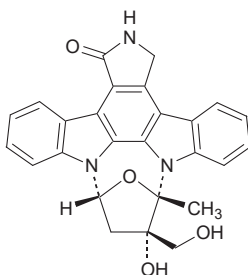
(9*S*,10*S*,12*R*)-10-hydroxy-10-(hydroxymethyl)-9-methyl-2,3,9,10,11,12-hexahydro-1*H*-9,12-epoxydiindolo[1,2,3-*fg*:3',2',1'-*k*]pyrrolo=[3,4-*l*][1,6]benzodiazocin-1-one

lestaurtinib

(9*S*,10*S*,12*R*)-10-hydroxy-10-(hydroxyméthyl)-9-méthyl-2,3,9,10,11,12-hexahydro-9,12-époxy-1*H*-diindolo[1,2,3-*fg*:3',2',1'-*k*]pyrrolo=[3,4-*l*][1,6]benzodiazocin-1-one

lestaurtinib

(9*S*,10*S*,12*R*)-10-hidroxi-10-(hidroximetil)-9-metil-2,3,9,10,11,12-hexahidro-9,12-epoxi-1*H*-diindolo[1,2,3-*fg*:3',2',1'-*k*]pirrolo=[3,4-*l*][1,6]benzodiazocin-1-ona

C₂₆H₂₁N₃O₄**libivirumabum**

libivirumab

immunoglobulin G, anti- (hepatitis B surface antigen)(human monoclonal 17.1.41 heavy chain), disulfide with human monoclonal 17.1.41 κ -chain, dimer

libivirumab

immunoglobuline G, anti-(antigène de surface du virus de l'hépatite B) ; dimère du disulfure entre la chaîne lourde et la chaîne κ de l'anticorps monoclonal humain 17.1.41

libivirumab

inmunoglobulina G, anti-(antígeno de superficie del virus de la hepatitis B) ; dímero del disulfuro entre la cadena pesada y la cadena κ del anticuerpo monoclonal humano 17.1.41

C₆₅₉₈H₁₀₂₃₂N₁₇₈₈O₂₀₆₀S₄₆**maraviroccum**

maraviroc

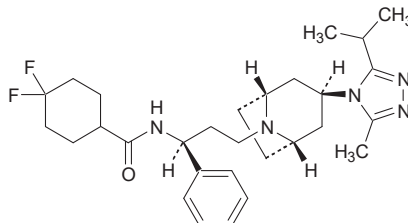
isopropyl, 4,4-difluoro-*N*-[(1*S*)-3-[(1*R*,3*s*,5*S*)-3-[3-methyl-5-(propan-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl]-1-phenylpropyl]cyclohexanecarboxamide

maraviroc

4,4-difluoro-*N*-[(1*S*)-3-[(1*R*,3*s*,5*S*)-3-[3-méthyl-5-(1-méthyléthyl)-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phénylpropyl]=cyclohexanecarboxamide

maraviroc

4,4-difluoro-*N*-[(1*S*)-1-fenil-3-[(1*R*,3*s*,5*S*)-3-[3-isopropil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabíciclo[3.2.1]oct-8-il] propil]=ciclohexanocarboxamida

$C_{29}H_{41}F_2N_5O$ 

mecaserminum rinfabas
mecasermin rinfabate

insulin-like growth factor I (human), complex with insulin-like growth factor-binding protein IGFBP-3 (human)

mécasermine rinfabate

facteur I de croissance humain analogue à l'insuline (mécasermine) lié à la [5-alanine]protéine-3 humaine se liant au facteur de croissance analogue à l'insuline (IGFBP-3 humaine)

mecasermina rinfabato

factor I del crecimiento humano semejante a la insulina (mecasermina) unida a la [5-alanina]proteína-3 humana unida con el factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-3 humana)

 $C_{1231}H_{1967}N_{371}O_{384}S_{20}$

```

GPETLCGAEL VDALQFVCGD RGFYFNKPTG YGSSSRRAPQ
TGIVDECCFR SCDLRRLEMY CAPLKPAKSA

GASSAGLGVP VRCEPCDARA LAQCAPPAV CAELVREPGC
GCCLTCALSE GQPCGIYTER CGSGLRCQPS PDEARPLQAL
LDGRGLCVNA SAVSRLRAYL LPAPPAGNA SESEEDRSAG
SVESPSVSST HRVSDPKFHP LHSKIIIIKK GHAKDSQRYK
VDYESQSTD T QNFSSSESKRE TEYGPCRREM EDTLNHLKFL
NVLSRPGVHI PNCDDKGFYK KKQCRPSKGR KRGFCWCVDK
YGQPLPGYTT KGKEDVHCYS MQSK

```

milataxelum
milataxel

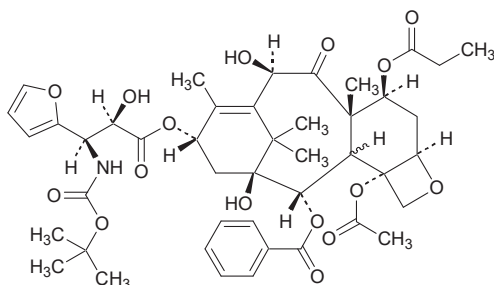
1,10β-dihydroxy-9-oxo-5β,20-epoxy-3ζ-tax-11-ene-2α,4,7β,13α-tetrayl 4-acetate 2-benzoate 13-[(2R,3R)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-(furan-2-yl)-2-hydroxypropanoate] 7-propanoate

milataxel

12b-acétate, 12-benzoate, 9-[(2R,3R)-3-[[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-3-(furan-2-yl)-2-hydroxypropanoate] et 4-propanoate de (2aR,4S,4aS,6R,7E,9S,11S,12S,12bS)-6,11-dihydroxy-4a,8,13,13-tétraméthyl-5-oxo-3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a-décahydro-7,11-méthano-1H-cyclodéca[3,4]benzo[1,2-b]oxète-4,9,12,12b(2aH)-tétrayle

milataxel

12b-acetato, 12-benzoato, 9-[(2R,3R)-3-[[[(1,1-dimétoxi)carbonil]amino]-3-(furan-2-il)-2-hidroxiopropanoato] y 4-propanoato de (2aR,4S,4aS,6R,7E,9S,11S,12S,12bS)-6,11-dihidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a-decahidro-7,11-metano-1H-ciclodéca[3,4]benzo[1,2-b]oxeto-4,9,12,12b(2aH)-tetraile

C₄₄H₅₅NO₁₆

mirococeptum
mirococept

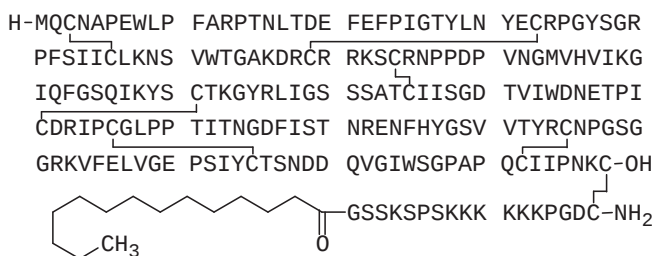
protein APT070 (synthetic human clone pET04-01 complement receptor type 1 short consensus repeat 1-3 fragment), (198→17')-disulfide with *N*-(tetradecanoyl)glycyl-L-seryl-L-seryl-L-lysyl-L-seryl-L-prolyl-L-seryl-L-lysyl-L-lysyl-L-lysyl-L-lysyl-L-lysyl-L-lysyl-L-prolylglycyl-L-aspartyl-L-cysteinamide

mirococept

(238-17')-disulfure entre le [41-méthionyl]précurseur du récepteur de type 1 du complément-(41-238)-peptide et le (*N*-tétradécanoylglycyl)-L-séryl-L-séryl-L-lysyl-L-séryl-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-lysyl-L-lysyl-L-lysyl-L-lysyl-L-lysyl-L-lysyl-L-prolylglycyl-L-aspartyl-L-cystéinamide

mirococept

(238-17')-disulfuro entre el [41-metionil]precursor del receptor de tipo 1 del complemento -(41-238)- péptido y el (*N*-tetradecanoilglicil)-L-seril-L-seril-L-lisil-L-seril-L-prolil-L-seril-L-lisil-L-lisil-L-lisil-L-lisil-L-lisil-L-prolilglicil-L-aspartil-L-cisteinamida

C₁₀₅₄H₁₆₃₅N₂₉₃O₃₁₂S₁₆

paclitaxelum ceribas
paclitaxel ceribate

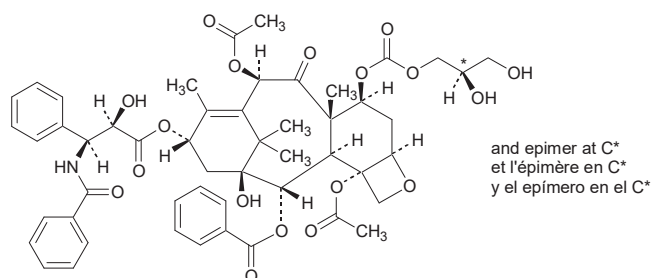
7β-[(2*RS*)-2,3-dihydroxypropoxycarbonyloxy]-1-hydroxy-9-oxo-5β,20-epoxytax-11-ene-2α,4,10β,13α-tetraol 4,10-diacetate 2-benzoate 13-[(2*R*,3*S*)-3-benzamido-2-hydroxy-3-phenylpropanoate]

céribate de paclitaxel

6,12b-diacétate, 12-benzoate, 4-[[[(2*RS*)-2,3-dihydroxypropoxy]=carboxylate] et 9-[(2*R*,3*S*)-3-(benzoylamino)-2-hydroxy-3-phénylpropanoate] de (2*aR*,4*S*,4*aS*,6*R*,7*E*,9*S*,11*S*,12*S*,12*aR*,12*bS*)-11-hydroxy-4*a*,8,13,13-tétraméthyl-5-oxo-3,4,4*a*,5,6,9,10,11,12,12*a*-décahydro-7,11-méthano-1*H*-cyclodéca[3,4]benzo[1,2-*b*]oxète-4,6,9,12,12*b*(2*aH*)-pentayle

ceribato de paclitaxel

6,12*b*-diacetato, 12-benzoato, 4-[[[(2*RS*)-2,3-dihidroxiopropoxi]=carboxilato] y 9-[(2*R*,3*S*)-3-(benzoilamino)-3-fenilpropanoato-2-hidroxi] de (2*aR*,4*S*,4*aS*,6*R*,7*E*,9*S*,11*S*,12*S*,12*aR*,12*bS*)-11-hidroxi-4*a*,8,13,13-tetrametil-5-oxo-3,4,4*a*,5,6,9,10,11,12,12*a*-decahidro-7,11-metano-1*H*-ciclodeca[3,4]benzo[1,2-*b*]oxeto-4,6,9,12,12*b*(2*aH*)-pentailo

C₅₁H₅₇NO₁₈**palosuranum**
palosuran

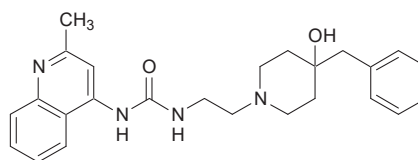
1-[2-(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl]-3-(2-methylquinolin-4-yl)urea

palosuran

1-[2-(4-benzyl-4-hydroxypipéridin-1-yl)éthyl]-3-(2-méthylquinoléin-4-yl)urée

palosurán

1-[2-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)etil]-3-(2-metilquinolin-4-il)urea

C₂₅H₃₀N₄O₂

panitumumabum

panitumumab

immunoglobulin, anti-(human epidermal growth factor receptor)
(human monoclonal ABX-EGF heavy chain), disulfide with human
monoclonal ABX-EGF light chain, dimer

panitumumab

immunoglobuline, anti-(récepteur du facteur de croissance épidermal
humain) dimère du disulfure entre la chaîne lourde et la chaîne
légère de l'anticorps monoclonal humain ABX-EGF

panitumumab

inmunoglobulina, anti-(receptor del factor de crecimiento epidérmico
humano) dímero del disulfuro entre la cadena pesada y la cadena
ligera del anticuerpo monoclonal humano ABX-EGF

$$\text{C}_{6306}\text{H}_{9732}\text{N}_{1672}\text{O}_{1994}\text{S}_{46}$$
pegamotecanum

pegamotecan

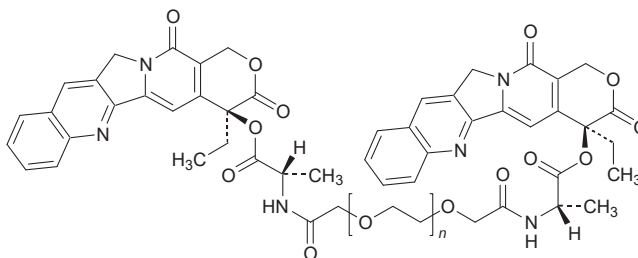
α -{2-[(2*S*)-1-[[[(4*S*)-4-ethyl-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahydro-
1*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-4-yl]oxy]-1-oxopropan-
2-ylamino]-2-oxoethyl]- ω -(2-[(2*S*)-1-[[[(4*S*)-4-ethyl-3,14-dioxo-
3,4,12,14-tetrahydro-1*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-
4-yl]oxy]-1-oxopropan-2-ylamino]-2-oxoethoxy)poly(oxyethane-
1,2-diyl)

pégamotécán

dérivé pégylé de la camptothécine obtenu par amidification entre le
(2*S*)-2-aminopropanoate de (4*S*)-4-éthyl-3,14-dioxo-3,4,12,14-
tétrahydro-1*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléin-4-yle
(*L*-alaninate de camptothécine) et le α -(carboxyméthyl)-
 ω -(carboxyméthoxy)poly(oxyéthylène)

pegamotecán

derivado pegilado de la camptotecina obtenido por amidificación
entre el (2*S*)-2-aminopropanoato de (4*S*)-4-etil-3,14-dioxo-3,4,12,14-
tetrahidro-1*H*-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolín-4-ilo
(*L*-alaninato de camptotecina) y el α -(carboximetil)-
 ω -(carboximetoxi)poli(oxi-etileno)

$$\text{C}_{50}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_{13} [\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_n$$
**pelitinibum**

pelitinib

(2*E*)-*N*-[4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-3-cyano-
7-ethoxyquinolin-6-yl]-4-(dimethylamino)but-2-enamide

pélitinib

(2*E*)-*N*-[4-[(3-chloro-4-fluorophényl)amino]-3-cyano-
7-éthoxyquinoléin-6-yl]-4-(diméthylamino)but-2-énamide

pelitinib

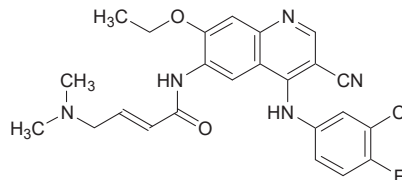
(2*E*)-*N*-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il]-
4-(dimetilamino)but-2-enamida

perflubutanum

perflubutane

perflubutane

perflubutano



1,1,1,2,2,3,3,4,4,4-decafluorobutane

décafluorobutane

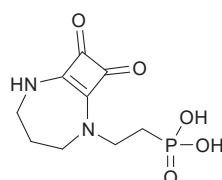
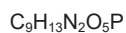
decafluorobutano

**perzinfotelum**

perzinfotel

perzinfotel

perzinfotel

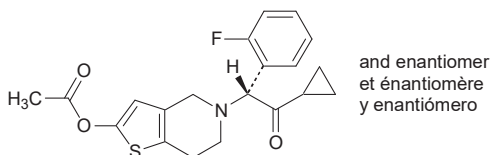
[2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl)ethyl]=
phosphonic acidacide [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-én-2-yl)éthyl]=
phosphoniqueácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabíciclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil]=
fosfónico**prasugrelum**

prasugrel

prasugrel

prasugrel

5-[(1*RS*)-2-cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-
4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridin-2-yl acetateacétate de 5-[(1*RS*)-2-cyclopropyl-1-(2-fluorophényl)-2-oxoéthyl]-
4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-*c*]pyridin-2-yleacetato de 5-[(1*RS*)-2-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]-
4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-*c*]piridin-2-ilo

**radafaxinum**

radafaxine

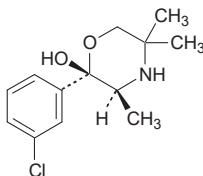
(2S,3S)-2-(3-chlorophenyl)-3,5,5-trimethylmorpholin-2-ol

radafaxine

(+)-(2S,3S)-2-(3-chlorophényl)-3,5,5-triméthylmorpholin-2-ol

radafaxina

(+)-(2S,3S)-2-(3-clorofenil)-3,5,5-trimetilmorfolin-2-ol

**ranirestatum**

ranirestat

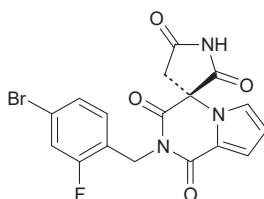
(3R)-2'-(4-bromo-2-fluorobenzyl)spiro[pyrrolidine-3,4'-(1'H)-pyrrolo[1,2-a]pyrazine]-1',2,3',5(2'H)-tetrone

ranirestat

(-)-(3R)-2'-(4-bromo-2-fluorobenzyl)spiro[pyrrolidine-3,4'-(1'H)-pyrrolo[1,2-a]pyrazine]-1',2,3',5(2'H)-tétrone

ranirestat

(-)-(3R)-2'-(4-bromo-2-fluorobencil)espiro[pirrolidina-3,4'-(1'H)-pirrolo[1,2-a]pirazina]-1',2,3',5(2'H)-tetrona

**regadenosonum**

regadenoson

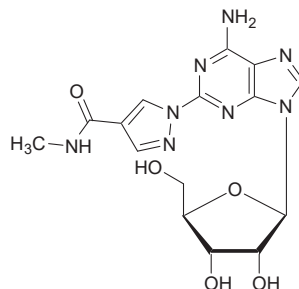
1-(6-amino-9-beta-D-ribofuranosyl-9H-purin-2-yl)-N-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamide

régadénoson

1-(6-amino-9-beta-D-ribofuranosyl-9H-purin-2-yl)-N-méthyl-1H-pyrazole-4-carboxamide

regadenosón

1-(6-amino-9-beta-D-ribofuranosil-9H-purin-2-il)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

$C_{15}H_{18}N_8O_5$ **reparixinum**

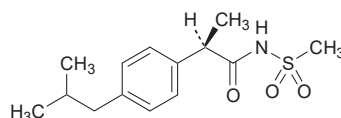
reparixin

(2*R*)-2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]-*N*-methylsulfonylpropanamide

réparixine

(-)-(2*R*)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]-*N*-(méthylsulfonyl)propanamide

reparixina

(-)-(2*R*)-2-[4-(2-metilpropil)fenil]-*N*-(metilsulfonyl)propanamida $C_{14}H_{21}NO_3S$ **retapamulinum**

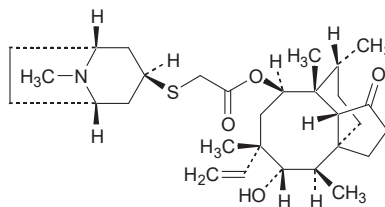
retapamulin

(3*aS*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9*aR*,10*R*)-6-ethenyl-5-hydroxy-4,6,9,10-tetramethyl-1-oxodecahydro-3*a*,9-propanocyclopenta[8]annulen-8-yl[[1*R*,3*s*,5*S*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl]sulfanyl]acetate

rétapamuline

[[[(1*R*,3*s*,5*S*)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]sulfanyl]acétate de (3*aS*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9*aR*,10*R*)-6-éthényl-5-hydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-1-oxodécahydro-3*a*,9-propano-3*aH*-cyclopenta[8]annulén-8-yle

retapamulina

[[[(1*R*,3*s*,5*S*)-8-metyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]sulfanil]acetato de (3*aS*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9*aR*,10*R*)-6-etenil-5-hidroxi-4,6,9,10-tetrametil-1-oxodecahidro-3*a*,9-propano-3*aH*-ciclopenta[8]anulen-8-ilo $C_{30}H_{47}NO_4S$ 

revaprazanum

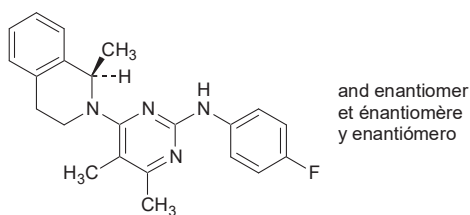
revaprazan

N-(4-fluorophenyl)-4,5-dimethyl-6-[(1*RS*)-1-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]pyrimidin-2-amine

révaprazan

N-(4-fluorophényl)-4,5-diméthyl-6-[(1*RS*)-1-méthyl-3,4-dihydroisoquinoléin-2(1*H*)-yl]pyrimidin-2-amine

revaprazán

N-(4-fluorofenil)-4,5-dimetil-6-[(1*RS*)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]pirimidin-2-amina $C_{22}H_{23}FN_4$ **rilpivirinum**

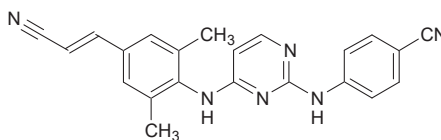
rilpivirine

4-[[4-[(1*E*)-2-cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl]amino]pyrimidin-2-yl]amino]benzonitrile

rilpivirine

4-[[4-[[4-[(1*E*)-2-cyanoéthényl]-2,6-diméthylphényl]amino]pyrimidin-2-yl]amino]benzonitrile

rilpivirina

4-[[4-[[4-[(1*E*)-2-cianoetenil]-2,6-dimetilfenil]amino]pirimidin-2-il]amino]benzonitrilo $C_{22}H_{18}N_6$ **ritobegronum**

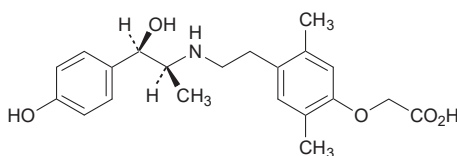
ritobegron

[4-(2-[[[(1*R*,2*S*)-1-hydroxy-1-(4-hydroxyphenyl)propan-2-yl]amino]ethyl]-2,5-dimethylphenoxy]acetic acid

ritobégron

acide [4-[2-[[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-1-méthyléthyl]amino]éthyl]-2,5-diméthylphénoxy]acétique

ritobegrón

ácido [4-[2-[[[(1*R*,2*S*)-1-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)prop-2-il]amino]etil]-2,5-dimetilfenoxi]acético $C_{21}H_{27}NO_5$ 

robenacoxibum

robenacoxib

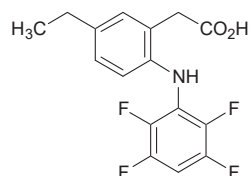
{5-ethyl-2-[(2,3,5,6-tetrafluorophenyl)amino]phenyl}acetic acid

robénacoxib

acide [5-éthyl-2-[(2,3,5,6-tétrafluorophényl)amino]phényl]acétique

robenacoxib

ácido [5-etil-2-(2,3,5,6-tetrafluoroanilino)fenil]acético

 $C_{16}H_{13}F_4NO_2$ **rostafuroxinum**

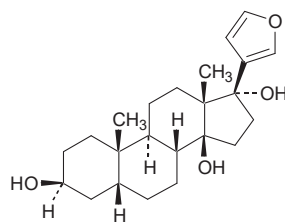
rostafuroxin

21,23-epoxy-24-nor-14 β ,5 β -chola-20,21-diene-3 β ,14,17 α -triol

rostafuroxine

17-(furan-3-yl)-5 β ,14 β -androstane-3 β ,14,17 α -triol

rostafuroxina

17-(furan-3-il)-5 β ,14 β -androstano-3 β ,14,17 α -triol $C_{23}H_{34}O_4$ **selodenosonum**

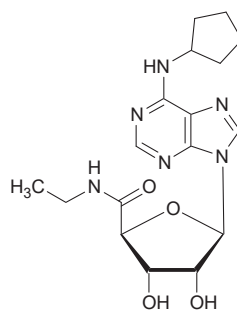
selodenoson

1-[6-(cyclopentylamino)-9*H*-purin-9-yl]-1-deoxy-*N*-ethyl- β -D-ribofuranuronamide

sélodénoson

1-[6-(cyclopentylamino)-9*H*-purin-9-yl]-1-désoxy-*N*-éthyl- β -D-ribofuranuronamide

selodenosón

1-[6-(ciclopentilamino)-9*H*-purin-9-il]-1-desoxi-*N*-etil- β -D-ribofuranuronamida $C_{17}H_{24}N_6O_4$ 

taltobulinum

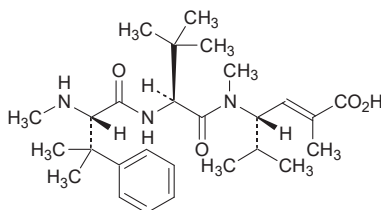
taltobulin

(2*E*,4*S*)-4-[(2*S*)-*N*,3,3-trimethyl-2-[(2*S*)-3-methyl-2-(methylamino)-3-phenylbutanamido]butanamido]-2,5-dimethylhex-2-enoic acid

taltobuline

acide (2*E*,4*S*)-4-[[[(2*S*)-3,3-diméthyl-2-[[[(2*S*)-3-méthyl-2-(méthylamino)-3-phénylbutanoyl]amino]butanoyl]méthylamino]-2,5-diméthylhex-2-énoïque

taltobulina

ácido (2*E*,4*S*)-4-[(2*S*)-*N*,3,3-trimetil-2-[(2*S*)-3-metil-2-(metilamino)-3-fenilbutanamido]butanamido]-2,5-dimetilhex-2-enoico $C_{27}H_{43}N_3O_4$ **tandutinibum**

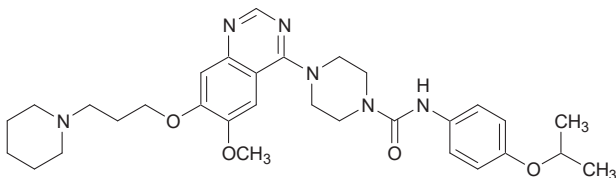
tandutinib

4-[6-methoxy-7-[3-(piperidin-1-yl)propoxy]quinazolin-4-yl]-*N*-[4-(propan-2-yloxy)phenyl]piperazine-1-carboxamide

tandutinib

4-[6-méthoxy-7-[3-(pipéridin-1-yl)propoxy]quinazolin-4-yl]-*N*-[4-(1-méthyléthoxy)phényl]pipérazine-1-carboxamide

tandutinib

4-[6-metoxi-7-[3-(piperidin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il]-*N*-[4-(1-metiletoxi)fenil]piperazina-1-carboxamida $C_{31}H_{42}N_6O_4$ **teglicarum**

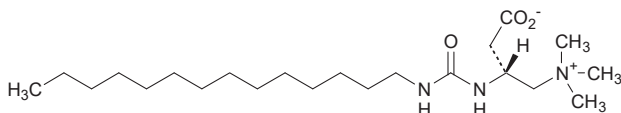
teglicar

(3*R*)-3-[(tetradecylaminocarbonylamino)-4-(trimethylazaniumyl)=butanoate

téglicar

(3*R*)-3-[(tétradécylcarbamoyle)amino]-4-(triméthylammonio)butanoate

teglicar

(3*R*)-3-[(tetradecilcarbamoil)amino]-4-(trimetilamonio)butanoato $C_{22}H_{45}N_3O_3$ 

telavancinum

telavancin

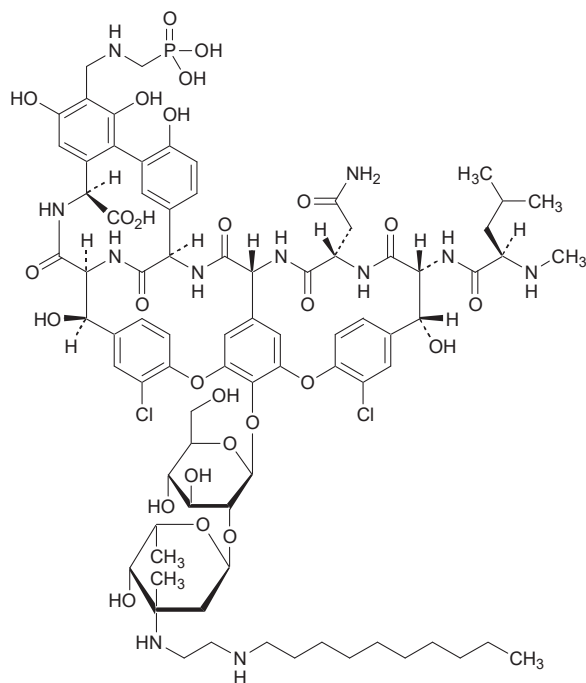
(3*S*,6*R*,7*R*,22*R*,23*S*,26*S*,36*R*,38*aR*)-3-(2-amino-2-oxoethyl)-10,19-dichloro-44-[[3-[[2-(decanyl amino)ethyl]amino]-2,3,6-trideoxy-3-*C*-methyl- α -*L*-lyxo-hexopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glucopyranosyl]oxy]-7,22,28,30,32-pentahydroxy-6-[[2*R*]-4-methyl-2-(methylamino)=pentanamido]-2,5,24,38,39-pentaoxo-29-[[[(phosphonomethyl)=amino]methyl]-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38*a*-tetradecahydro-1*H*,22*H*-23,36-(epiminomethano)-8,11:18,21-dietheno-13,16:31,35-bis(metheno)[1,6,9]oxadiazacyclohexadecino[4,5-*m*][10,2,16]=benzoxadiazacyclotetracosine-26-carboxylic acid

télavancine

acide (3*S*,6*R*,7*R*,22*R*,23*S*,26*S*,36*R*,38*aR*)-3-(2-amino-2-oxoéthyl)-10,19-dichloro-44-[[2-*O*-[3-[[2-(décylamino)éthyl]amino]-2,3,6-tridésoxy-3-*C*-méthyl- α -*L*-lyxo-hexopyranosyl]- β -D-glucopyranosyl]oxy]-7,22,28,30,32-pentahydroxy-6-[[2*R*]-4-méthyl-2-(méthylamino)pentanoyl]amino]-2,5,24,38,39-pentaoxo-29-[[[(phosphonométhyl)amino]méthyl]-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38*a*-tétradécahydro-23,36-(épiminométhano)-8,11:18,21-diéthéno-22*H*-13,16:31,35-diméthéno-1*H*,13*H*-[1,6,9]oxadiazacyclohexadécino=[4,5-*m*][10,2,16]benzoxadiazacyclotétracosine-26-carboxylique

telavancina

ácido (3*S*,6*R*,7*R*,22*R*,23*S*,26*S*,36*R*,38*aR*)-3-(2-amino-2-oxoetil)-10,19-dicloro-44-[[2-*O*-[3-[[2-(decilamino)etil]amino]-2,3,6-tridesoxi-3-*C*-metil- α -*L*-lixo-hexopiranosil]- β -D-glucopiranosil]oxi]-7,22,28,30,32-pentahidroxi-6-[[2*R*]-4-metil-2-(metilamino)=pentanoil]amino]-2,5,24,38,39-pentaoxo-29-[[[(fosfonometil)amino]=metil]-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38*a*-tetradecahidro-23,36-(epiminometano)-8,11:18,21-dieteno-22*H*-13,16:31,35-dimeteno-1*H*,13*H*-[1,6,9]oxadiazaciclohexadecino=[4,5-*m*][10,2,16]benzoxadiazaciclotetracosina-26-carboxílico

C₈₀H₁₀₆Cl₂N₁₁O₂₇P

tifuvirtidum

tifuvirtide

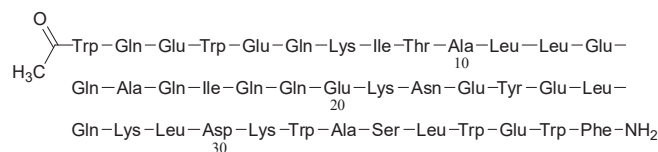
N-acetyl-L-tryptophyl-L-glutaminy-L-glutamyl-L-tryptophyl-L-glutamyl-L-glutaminy-L-lysyl-L-isoleucyl-L-threonyl-L-alanyl-L-leucyl-L-leucyl-L-glutamyl-L-glutaminy-L-alanyl-L-glutaminy-L-isoleucyl-L-glutaminy-L-glutaminy-L-glutamyl-L-lysyl-L-asparagyl-L-glutamyl-L-tyrosyl-L-glutamyl-L-leucyl-L-glutaminy-L-lysyl-L-leucyl-L-aspartyl-L-lysyl-L-tryptophyl-L-alanyl-L-seryl-L-leucyl-L-tryptophyl-L-glutamyl-L-tryptophyl-L-phenylalaninamide

tifuvirtide

acétyl-L-tryptophyl-L-glutaminy-L-glutamyl-L-tryptophyl-L-glutamyl-L-glutaminy-L-lysyl-L-isoleucyl-L-thréonyl-L-alanyl-L-leucyl-L-leucyl-L-glutamyl-L-glutaminy-L-alanyl-L-glutaminy-L-isoleucyl-L-glutaminy-L-glutaminy-L-glutamyl-L-lysyl-L-asparaginy-L-glutamyl-L-tyrosyl-L-glutamyl-L-leucyl-L-glutaminy-L-lysyl-L-leucyl-L-aspartyl-L-lysyl-L-tryptophyl-L-alanyl-L-séryl-L-leucyl-L-tryptophyl-L-glutamyl-L-tryptophyl-L-phénylalaninamide

tifuvirtida

acetyl-L-triptofil-L-glutaminil-L-glutamil-L-triptofil-L-glutamil-L-glutaminil-L-lisil-L-isoleucil-L-treonil-L-alanil-L-leucil-L-leucil-L-glutamil-L-glutaminil-L-alanil-L-glutaminil-L-isoleucil-L-glutaminil-L-glutaminil-L-glutamil-L-lisil-L-asparaginil-L-glutamil-L-tirosil-L-glutamil-L-leucil-L-glutaminil-L-lisil-L-leucil-L-aspartil-L-lisil-L-triptofil-L-alanil-L-seril-L-leucil-L-triptofil-L-glutamil-L-triptofil-L-fenilalaninamida

C₂₃₅H₃₄₁N₅₇O₆₇**tilargininum**

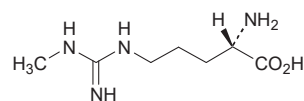
tilarginine

*N*⁵-(methyamidino)-L-ornithine

tilarginine

acide (2*S*)-2-amino-5-(3-méthylguanidino)pentanoïque

tilarginina

*N*⁵-(metilamidino)-L-ornitinaC₇H₁₆N₄O₂**topilutamidum**

topilutamide

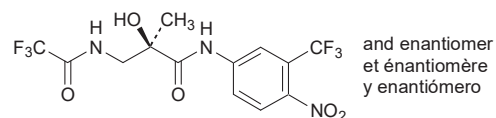
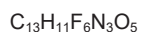
(2*RS*)-2-hydroxy-2-methyl-*N*-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-3-[(trifluoroacétyl)amino]propanamide

topilutamide

(2*RS*)-2-hydroxy-2-méthyl-*N*-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-3-[(trifluoroacétyl)amino]propanamide

topilutamida

(2*RS*)-2-hidroxi-2-metil-*N*-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-3-[(trifluoroacetil)amino]propanamida



torapselum
torapsel

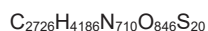
42-89-glycoprotein (human clone PMT21:PL85 P-selectin glycoprotein ligand fusion protein with immunoglobulin (human constant region))

torapsel

dimère de la protéine de fusion de la [48-proline]glycoprotéine
(ligand 1 de la sélectine-P humaine)-(1-48)-peptide avec le peptide
de 224 résidus, partie C-terminale de la chaîne lourde de
l'immunoglobuline G1 humaine

torapsel

dímero de la proteína de fusión de la [48-prolina]glicoproteína (ligando 1 de la selectina-P humana)-(1-48)-péptido con el péptido de 224 residuos, parte C-terminal de la cadena pesada de la inmunoglobulina G1 humana



QATEYEYLDY	DFLPETERPE
MLRNSTDTP	LTGPGTPEST
TVEPAARPHT	CPPCPAPEAL
GAPSVFLFPP	KPKDTLMISR
TPEVTCVVVD	VSHEDPEVKF
NWYVDGVEVH	NAKTKPREEQ
YNSTYRVVSV	LTVLHQDWLN
GKEYKCKVSN	KALPVPIEKT
ISKAKGQPRE	PQVYTLPPSR
EEMTKNQVSL	TCLVKGFYPS
DIAEWESNG	QPENNYKTTT
PVLDSGDGFF	LYSKLTVDKS
RWQQGNVFSC	SVMHEALHNN
YTQKSLSLSP	GK

trodsqueminum
trodsquemine

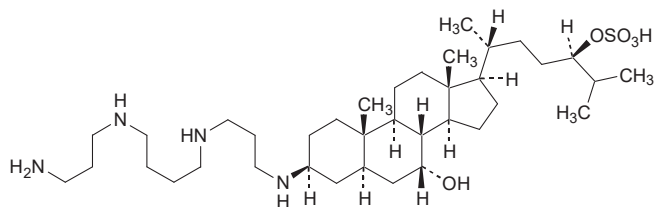
(24*R*)-3β-[[3-({3-[(3-aminopropyl)amino]butyl}amino)propyl]amino]-7α-hydroxy-5α-cholestan-24-yl hydrogen sulfate

trodusquémine

hydrogénosulfate de (24*R*)-3β-[[3-[[4-[(3-aminopropyl)amino]butyl]=amino]propyl]amino]-7α-hydroxy-5α-cholestan-24-yle

trodusquemina

hidrogénosulfato de (24R)-3β-[[3-[[4-[(3-aminopropil)amino]butil]=amino]propil]amino]-7α-hidroxi-5α-colestan-24-ilo

$C_{37}H_{72}N_4O_5S$ **vandetanibum**

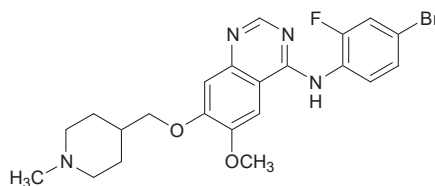
vandetanib

N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]quinazolin-4-amine

vandétanib

N-(4-bromo-2-fluorophényl)-6-méthoxy-7-[(1-méthylpipéridin-4-yl)méthoxy]quinazolin-4-amine

vandetanib

N-(4-bromo-2-fluorofenil)-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-6-metoxiquinazolin-4-amina $C_{22}H_{24}BrFN_4O_2$ **vestipitantum**

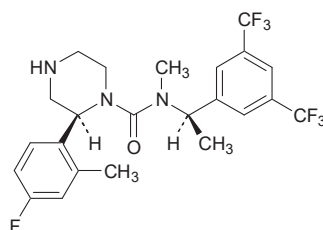
vestipitant

(2*S*)-*N*-{[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]-2-(4-fluoro-2-methylphenyl)-*N*-methylpiperazine-1-carboxamide

vestipitant

(+)-(2*S*)-*N*-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]éthyl]-2-(4-fluoro-2-méthylphényl)-*N*-méthylpipérazine-1-carboxamide

vestipitant

(+)-(2*S*)-*N*-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-metilpiperazina-1-carboxamida $C_{23}H_{24}F_7N_3O$ 

AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 51
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 51
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 51
(WHO Drug Information, Vol. 18, No. 1, 2004)

p. 94 **eptoterminum alfa**

eptotermín alfa
eptotermine alfa
eptotermína alfa

replace the graphic formula by:
remplacer la formule développée par:
sustitúyase la fórmula desarrollada por la siguiente:

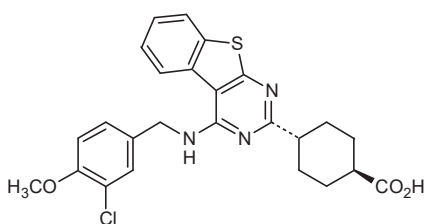
STGSKQRSQN	RSKTPKNQEA	LRMANVAENS	SSDQRQACKK
HELYVSFRDL	GWQDWIIAPE	GYAAYYCEGE	CAFPLNSYMN
ATNHAIVQTL	VHFINPETVP	KPCCAPTQLN	AISVLYFDDS
SNVILKKYRN	MVVRACGCH		

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 52
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 52
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 52
(WHO Drug Information, Vol. 18, No. 3, 2004)

p. 248 **beminafilum**

beminafil
béminafil
beminafilo

replace the graphic formula by the following:
remplacer la formule développée par la suivante:
sustitúyase la fórmula desarrollada por la siguiente:



p. 264 **zanolimumabum**

zanolimumab
zanolimumab
zanolimumab

delete the graphic formula
supprimer la formule développée
suprímase la fórmula desarrollada

Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les listes des DCI proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en las listas de DCI propuestas.

薬食審査発第 0716001 号
平成 16 年 7 月 16 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名の申請又は届出のありました物質につきまして、新たに一般的名称を別表 1 及び別表 2 のとおり定めましたので、御了知の上、別表 3 の「既に通知された一般的名称等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願います。

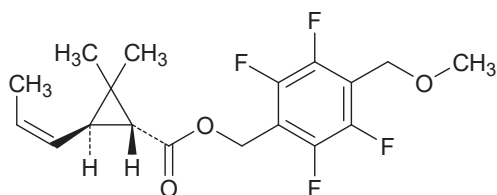
別表 1 は、医薬品名称調査会において J A N が決定されましたが、まだ I N N との整合が図られる可能性のある物質について、別表 2 は、本体若しくは遊離体について r - I N N が決定しているもの又は I S O 規格として採択されたもので、届出内容について医薬品名称調査会において検討し、J A N に収載された物質についてまとめたものです。

(別表 1)

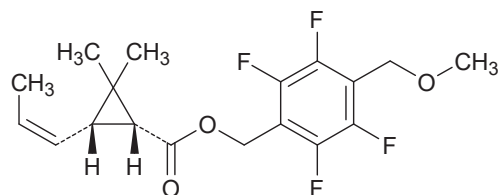
登録番号 : 14-4-A1

J A N (日本名) : メトフルトリン

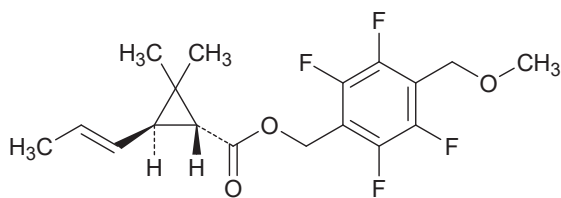
J A N (英名) : Metofluthrin



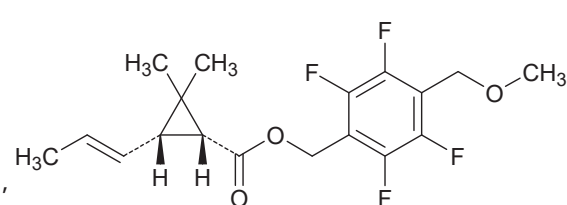
及び鏡像異性体



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体

登録番号 : 15-1-A1

J A N (日本名) : ゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え)

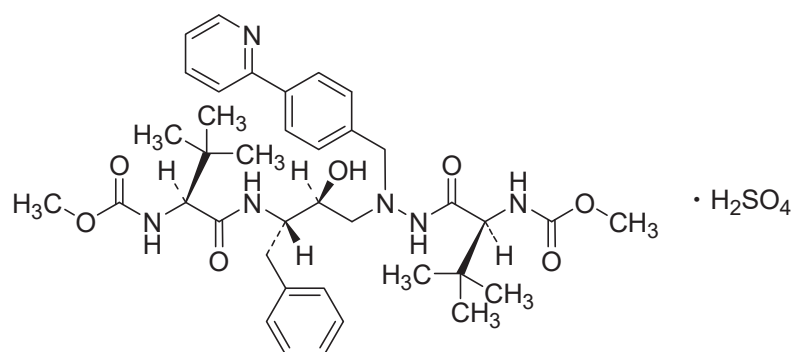
J A N (英名) : Gemtuzumab Ozogamicin (Genetical Recombination)

構造式なし

登録番号 : 15-1-A2

J A N (日本名) : 硫酸アタザナビル

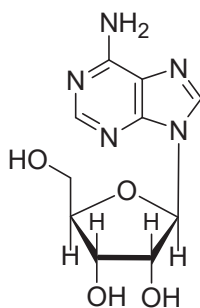
J A N (英名) : Atazanavir Sulfate



登録番号 : 15-3-A1

J A N (日本名) : アデノシン

J A N (英名) : Adenosine

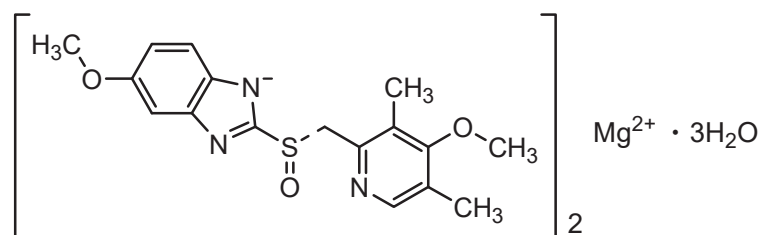


(別表 2)

登録番号 : 15-1-B1

J A N (日本名) : エソメプラゾールマグネシウム水和物

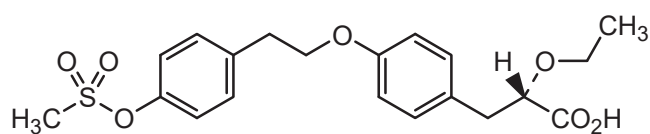
J A N (英名) : Esomeprazole Magnesium Hydrate



登録番号 : 15-1-B2

J A N (日本名) : テサグリタザル

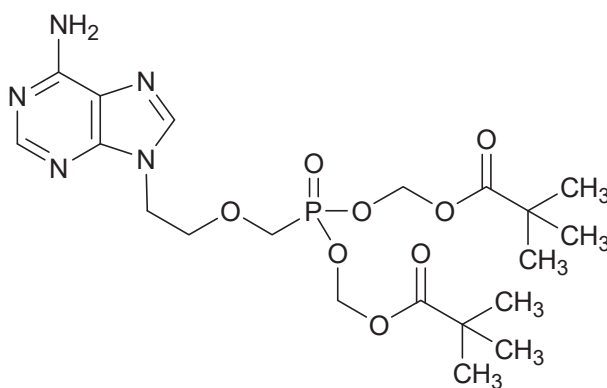
J A N (英名) : Tesaglitazar



登録番号 : 15-1-B3

J A N (日本名) : アデホビルピボキシル

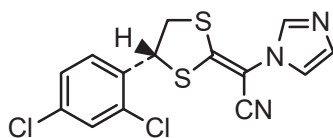
J A N (英名) : Adefovir Pivoxil



登録番号 : 15-1-B4

JAN (日本名) : ルリコナゾール

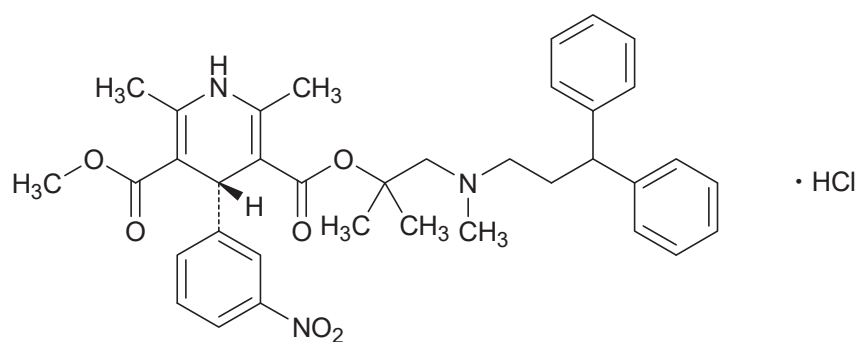
JAN (英名) : Luliconazole



登録番号 : 15-1-B5

JAN (日本名) : 塩酸レルカニジピン

JAN (英名) : Lercanidipine Hydrochloride

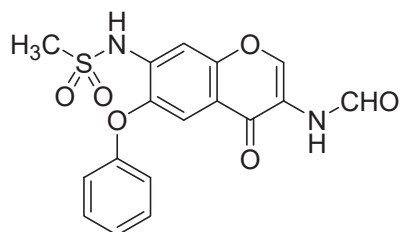


及び鏡像異性体

登録番号 : 15-1-B6

JAN (日本名) : イグラチモド

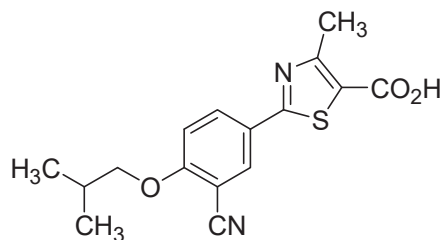
JAN (英名) : Iguratimod



登録番号 : 15-2-B1

JAN (日本名) : フェブキソスタット

JAN (英名) : Febuxostat



登録番号 : 15-2-B2

JAN (日本名) : インターフェロン ベータ-1a (遺伝子組換え)

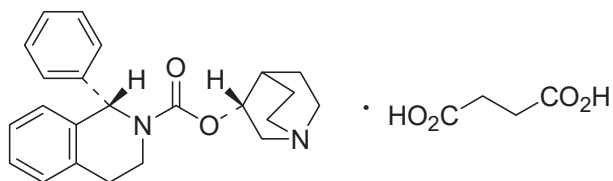
JAN (英名) : Interferon Beta-1a (Genetical Recombination)

構造式なし

登録番号 : 15-2-B3

JAN (日本名) : コハク酸ソリフェナシン

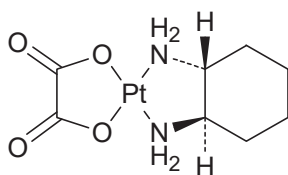
JAN (英名) : Solifenacin Succinate



登録番号 : 15-2-B4

JAN (日本名) : オキサリプラチン

JAN (英名) : Oxaliplatin



登録番号 : 15-2-B5

JAN (日本名) : インスリン デテムル (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Insulin Detemir (Genetical Recombination)

構造式なし

登録番号 : 15-3-B1

JAN (日本名) : オマリズマブ (遺伝子組換え)

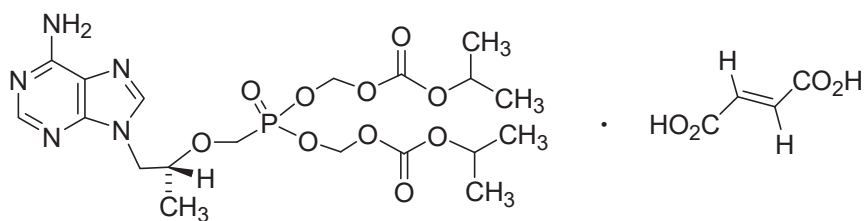
JAN (英名) : Omalizumab (Genetical Recombination)

構造式なし

登録番号 : 15-3-B2

JAN (日本名) : フマル酸テノホビル ジソプロキシル

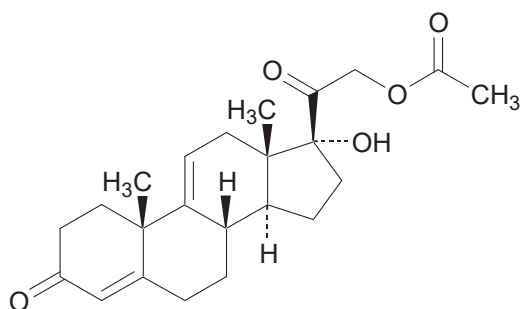
JAN (英名) : : Tenofovir Disoproxil Fumarate



登録番号 : 15-3-B3

JAN (日本名) : 酢酸アネコルタブ

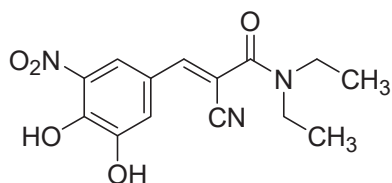
JAN (英名) : Anecortave Acetate



登録番号 : 15-3-B4

J A N (日本名) : エンタカポン

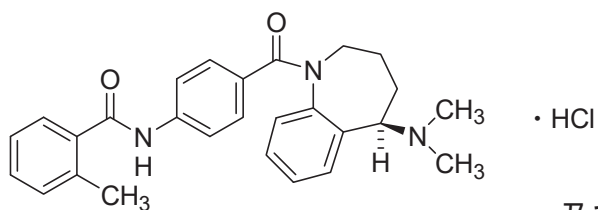
J A N (英名) : : Entacapone



登録番号 : 15-3-B5

J A N (日本名) : 塩酸モザバプタン

J A N (英名) : Mozavaptan Hydrochloride

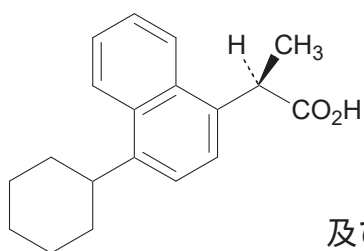


及び鏡像異性体

登録番号 : 15-3-B6

J A N (日本名) : ベダプロフェン

J A N (英名) : Vedaprofen

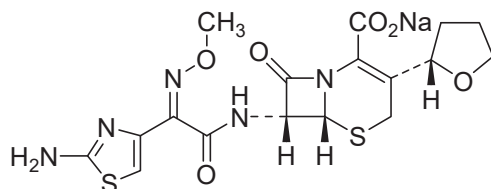


及び鏡像異性体

登録番号 : 15-3-B7

J A N (日本名) : セフォベシンナトリウム

J A N (英名) : Cefovecin Sodium



登録番号 : 15-3-B8

J A N (日本名) : ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)

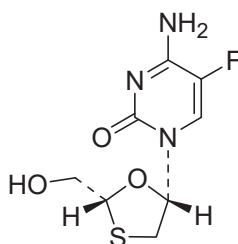
J A N (英名) : Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination)

構造式なし

登録番号 : 15-3-B9

J A N (日本名) : エムトリシタビン

J A N (英名) : Emtricitabine



(別表 3)

登録番号 : 10-2-A1

[変更前]

J A N (日本名) : テビペネム

J A N (英名) : tebipenem

[変更後]

J A N (日本名) : テビペネム ピボキシル

J A N (英名) : Tebipenem Pivoxil

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 42

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, 60, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, 173, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy. Lists of Proposed (1–73) and Recommended (1–35) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 9, 1996*.

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES (DCI Rec): Liste 42

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, 60, 3 (résolution EB15.R7); 1969, 173, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie. On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–73) et recommandées (1–35) dans la *Liste récapitulative No. 9, 1996*.

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS (DCI Rec.): Lista 42

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, 60, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, 173, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia. Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–73) y Recomendadas (1–35) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 9, 1996*.

Latin, English, French, Spanish:
Recommended INN

Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula

DCI Recommandée

Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée

DCI Recomendada

Nombre químico o descripción; Fórmula empírica; Fórmula desarrollada

abaperidonum

abaperidone

7-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]propoxy]-3-(hydroxymethyl)-4H-1-benzopyran-4-one

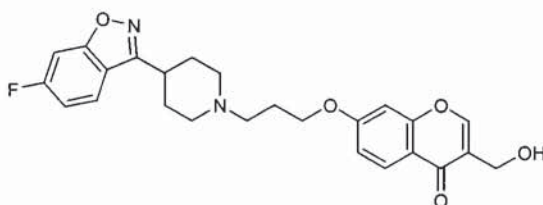
abapérídone

7-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)pipéridin-1-yl]propoxy]-3-(hydroxyméthyl)-4H-chromén-4-one

abaperidona

7-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidino]propoxi]-3-(hidroximetil)-4H-1-benzopirán-4-ona

C₂₅H₂₅FN₂O₅



alitretinoinum

alitretinoin

(2E,4E,6Z,8E)-3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-2,4,6,8-nonatetraenoic acid

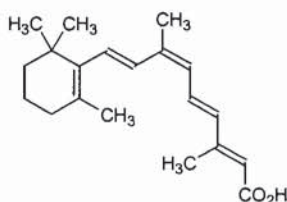
alitréтиноïne

acide (2E,4E,6Z,8E)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)nona-2,4,6,8-tétraénoïque

alitretinoína

ácido (2E,4E,6Z,8E)-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraenoico

C₂₀H₂₈O₂



anecortavum

anecortave

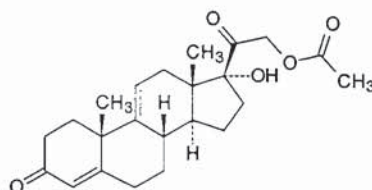
17,21-dihydroxypregna-4,9(11)-diene-3,20-dione 21-acetate

anécortave

21-acétate de 17-hydroxy-3,20-dioxopréгна-4,9(11)-dién-21-yle

anecortava

21-acetato de 17-hidroxi-3,20-dioxopregna-4,9(11)-dien-21-ilo

 $C_{23}H_{30}O_5$ **artemotilum**

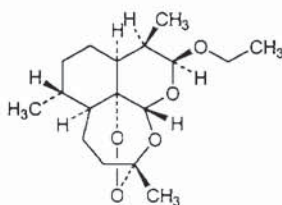
artemotil

(3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*S*,12*R*,12*aR*)-10-ethoxydecahydro-3,6,9-trimethyl-3,12-epoxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepin

artémotil

(3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*S*,12*R*,12*aR*)-10-éthoxy-3,6,9-triméthyl-décahydro-3,12-époxy-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépine

artemotilo

(3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*S*,12*R*,12*aR*)-10-etoxidecahidro-3,6,9-trimetil-3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina $C_{17}H_{28}O_5$ **arzoxifenum**

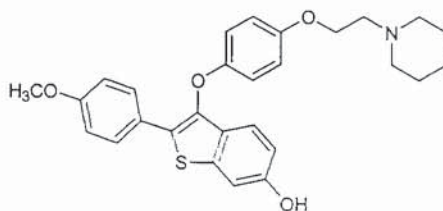
arzoxifene

2-(*p*-methoxyphenyl)-3-[*p*-(2-piperidinoethoxy)phenoxy]benzo[*b*]thiophene-6-ol

arzoxifène

2-(4-méthoxyphényl)-3-[4-[2-(pipéridin-1-yl)éthoxy]phénoxy]benzo[*b*]thiophén-6-ol

arzoxifeno

2-(*p*-metoxifenil)-3-[*p*-(2-piperidinoetoxi)fenoxi]benzo[*b*]tiofeno-6-ol $C_{28}H_{29}NO_4S$ 

atorolimumabum

atorolimumab

immunoglobulin G3, anti-(human Rh(D) antigen) (human monoclonal clone P3x22914G4 γ 3-chain), disulfide with human monoclonal P3x22914G4 κ -chain, dimer

atorolimumab

immunoglobuline G3, anti-(antigène Rh(D) humain) (chaîne γ 3 de l'anticorps monoclonal humain P3x22914G4), dimère du disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal humain P3x22914G4

atorolimumab

inmunoglobulina G3, anti-(antígeno Rh(D) humano) (cadena γ 3 del clon monoclonal humano P3x22914G4), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal humano P3x22914G4**avasimibum**

avasimibe

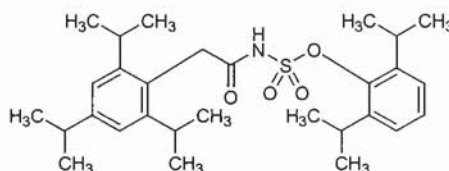
2,6-diisopropylphenyl[(2,4,6-triisopropylphenyl)acetyl]sulfamate

avasimibe

[[2,4,6-tris(1-méthyléthyl)phényl]acétyl]sulfamate de 2,6-bis-(1-méthyléthyl)phényle

avasimiba

[(2,4,6-triisopropilfenil)acetil]sulfamato de 2,6-diisopropilfenilo

 $C_{29}H_{43}NO_4S$ **bexarotenum**

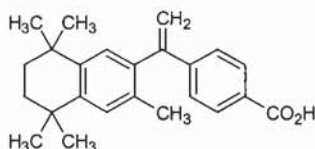
bexarotene

p-[1-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentamethyl-2-naphthyl)vinyl]benzoic acid

bexarotène

acide 4-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl)éthényle]=benzoïque

bexaroteno

ácido *p*-[1-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)vinil]benzoico $C_{24}H_{28}O_2$ **carabersatum**

carabersat

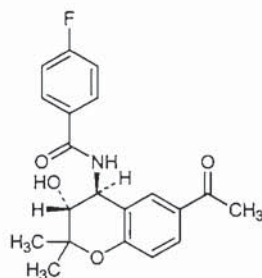
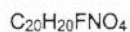
N-[(3*R*,4*S*)-6-acetyl-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-chromanyl]-*p*-fluorobenzamide

carabersate

N-[(3*R*,4*S*)-6-acétyl-3-hydroxy-2,2-diméthyl-3,4-dihydro-2*H*-chromén-4-yl]-4-fluorobenzamide

carabersato

N-[(3*R*,4*S*)-6-acetil-3-hidróxi-2,2-dimetil-4-cromanil]-*p*-fluorobenzamida

**caspofunginum**

caspofungin

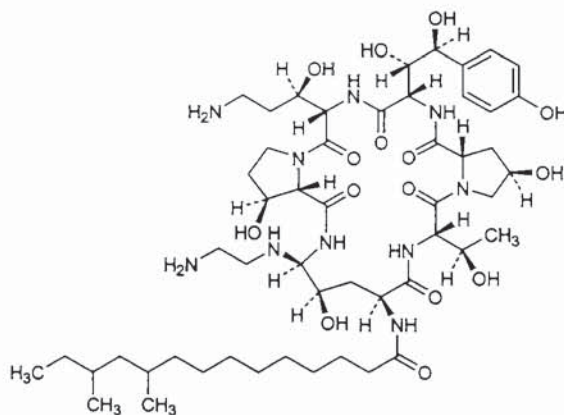
(4*R*,5*S*)-5-[(2-aminoethyl)amino]-*N*²-(10,12-dimethyltetradecanoyl)-4-hydroxy-L-ornithyl-L-threonyl-*trans*-4-hydroxy-L-prolyl-(*S*)-4-hydroxy-4-(*p*-hydroxyphenyl)-L-threonyl-*threo*-3-hydroxy-L-ornithyl-*trans*-3-hydroxy-L-proline cyclic (6→1)-peptide

caspofungine

N-[(2*R*,6*S*,9*S*,11*R*,12*S*,14*aS*,15*S*,20*S*,23*S*,25*aS*)-12-[(2-aminoéthyl)amino]-20-[(1*R*)-3-amino-1-hydroxypropyl]-23-[(1*S*,2*S*)-1,2-dihydroxy-2-(4-hydroxyphényl)éthyl]-2,11,15-trihydroxy-6-[(1*R*)-1-hydroxyéthyl]-5,8,14,19,22,25-hexaoxotétracosahydro-1*H*-dipyrrolo[2,1-*c*:2',1'-*f*]=[1,4,7,10,13,16]hexaazacyclohénicosén-9-yl]-10,12-diméthyltétradécamide

caspofungina

(4*R*,5*S*)-5-[(2-aminoetil)amino]-*N*²-(10,12-dimetiltetradecanoil)-4-hidroxi-L-ornitil-L-treonil-*trans*-4-hidroxi-L-prolil-(*S*)-4-hidroxi-4-(*p*-hidroxifenil)-L-treonil-*threo*-3-hidroxi-L-ornitil-*trans*-3-hidroxi-L-prolina, péptido cíclico (6→1)



celecoxibum

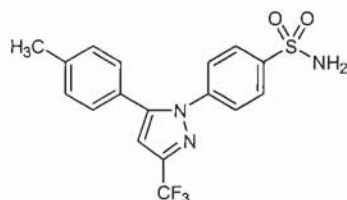
celecoxib

p-[5-*p*-tolyl-3-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide

célécoxib

4-[5-(4-méthylphényl)-3-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzènesulfonamide

celecoxib

p-[5-*p*-tolil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]bencenosulfonamidaC₁₇H₁₄F₃N₃O₂S**corifollitropinum alfa**

corifollitropin alfa

follicle-stimulating hormone (human α -subunit reduced), complex with follicle-stimulating hormone (human β -subunit reduced) fusion protein with 118-145-chorionic gonadotropin (human β -subunit)

corifollitropine alfa

hormone folliculostimulante modifiée formée de deux sous-unités α et β sous-unité α : gonadotropine chorionique (partie protéique réduite de la sous-unité α humaine) sous-unité β : hormone folliculostimulante (partie protéique réduite de la sous-unité β humaine)-112-139-gonadotropine chorionique (partie protéique réduite de la sous-unité β humaine)

corifollitropina alfa

Hormona estimulante del foliculo modificada, formada por dos subunidades α y β : Subunidad α : gonadotropina corionica (fracción proteica reducida de la subunidad α humana) Subunidad β : hormona estimulante del foliculo (fracción proteica reducida de la subunidad β humana)-112-139-gonadotropina corionica (fracción proteica reducida de la subunidad β humana)

APDVQDCPEC	TLQENPFFSQ	PGAPILQCMG	CCFSRAYPTP
LRSKKTMLVQ	KNVTSESTCC	VAKSYNRVTV	MGGFKVENHT
ACHCSTCYHH	K $\dot{\text{S}}$		
NSCELT $\dot{\text{N}}$ ITI	AIEKEECRFC	ISIN $\dot{\text{T}}$ WCAG	YCYTRDLVYK
DPARPKIQKT	CTFKELVYET	VRVPGCAHHA	DSLYTYPVAT
QCHCGKCDSD	STDCTVRGLG	PSYCSFGEMK	ESSS $\dot{\text{S}}$ KAPPP
SLPSP $\dot{\text{S}}$ RLLPG	P $\dot{\text{S}}$ DTPILP $\dot{\text{Q}}$		

* glycosylation sites

* sites de glycosylation

* posiciones de glicosilación

darbufelonum

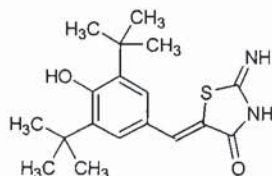
darbufelone

5-[(Z)-3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzylidene]-2-imino-4-thiazolidinone

darbufélone

(Z)-5-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxybenzylidène]-2-iminothiazolidin-4-one

darbufelona

5-[(Z)-3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxibencilideno]-2-imino-4-tiazolidinona $C_{18}H_{24}N_2O_2S$ **depreotidum**

depreotide

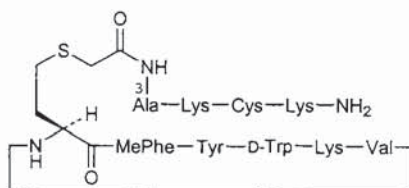
cyclo(L-homocysteinyl-N-methyl-L-phenylalanyl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-valyl), (1→1')-sulfide with 3-(2-mercaptoacetamido)-L-alanyl-L-lysyl-L-cysteinyl-L-lysineamide

dépreotide

(1→1')-sulfure de cyclo[L-homocystéinyl-(N-méthyl-L-phénylalanil)-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-valyl] et de [3-[(sulfanylacétyl)amino]-L-alanyl]-L-lysyl-L-cystéinyl-L-lysineamide

depreotida

(1→1')-sulfuro de ciclo[L-homocisteinil-(N-metil-L-fenilalanil)-L-tirosil-D-triptofil-L-lisil-L-valilo] y 3-(2-mercaptoacetamido)-L-alanil-L-lisil-L-cisteinil-L-lisinamida

 $C_{65}H_{96}N_{16}O_{12}S_2$ **deracoxibum**

deracoxib

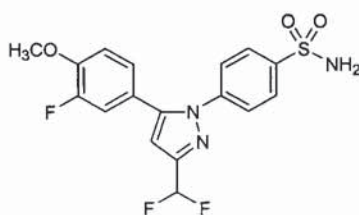
p-[3-(difluoromethyl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide

déracoxib

4-[3-(difluorométhyl)-5-(3-fluoro-4-méthoxyphényl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzènesulfonamide

deracoxib

p-[3-(difluorometil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirazol-1-il]bencenosulfonamida

C₁₇H₁₄F₃N₃O₃S**desloratadinum**

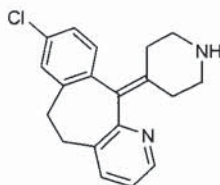
desloratadine

8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-piperidylidene)-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta-[1,2-*b*]pyridine

desloratadine

8-chloro-11-(pipéridin-4-ylidène)-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta-[1,2-*b*]pyridine

desloratadina

8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5*H*-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-*b*]piridinaC₁₉H₁₉ClN₂**desmoteplasmum**

desmoteplase

plasminogen activator (*Desmodus rotundus*, isoform α1 protein moiety reduced)

desmotéplase

activateur du plasminogène (*Desmodus rotundus*, isoforme α1, partie protéique réduite)

desmoteplasa

activador del plasminógeno (isoforma α1, fracción proteica reducida de *Desmodus rotundus*)**dexbudesonidum**

dexbudesonide

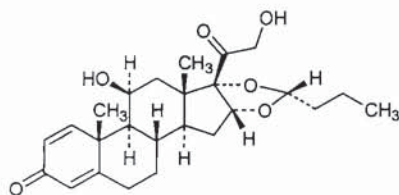
(R)-11β,16α,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione 16,17-acetal with butyraldehyde

dexbudésouide

16α,17-[(1*R*)-butylidènebis(oxy)]-11β,21dihydroxyprégna-1,4-diène-3,20-dione

dexbudesonida

16,17-acetal butiraldehídico de (R)-11β,16α,17,21-tetrahidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona

$C_{25}H_{34}O_6$ **ecopipamum**

ecopipam

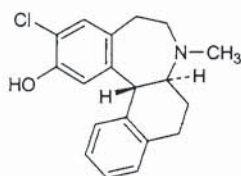
(-)-(6a*S*,13b*R*)-11-chloro-6,6a,7,8,9,13b-hexahydro-7-methyl-5*H*-benzo[*d*]naphth[2,1-*b*]azepin-12-ol

écopipam

(-)-(6a*S*,13b*R*)-11-chloro-7-méthyl-6,6a,7,8,9,13b-hexahydro-5*H*-benzo[*d*]naphtho[2,1-*b*]azépin-12-ol

ecopipam

(-)-(6a*S*,13b*R*)-11-cloro-6,6a,7,8,9,13b-hexahidro-7-metil-5*H*-benzo[*d*]naft[2,1-*b*]azepin-12-ol

 $C_{19}H_{20}ClNO$ **emtricitabinum**

emtricitabine

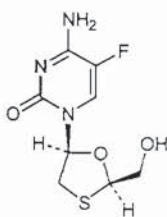
5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine

emtricitabine

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

emtricitabina

5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]citosina

 $C_8H_{10}FN_3O_3S$ 

enrasentanum

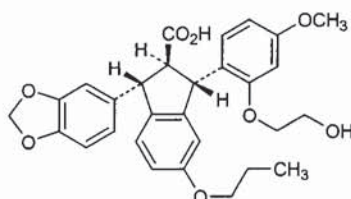
enrasentan

(1*S*,2*R*,3*S*)-3-[2-(2-hydroxyethoxy)-4-methoxyphenyl]-1-[3,4-(methylenedioxy)phenyl]-5-propoxy-2-indancarboxylic acid

enrasentan

acide (1*S*,2*R*,3*S*)-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-[2-(2-hydroxyéthoxy)-4-méthoxyphényl]-5-propoxy-2,3-dihydro-1*H*-indène-2-carboxylique

enrasentano

ácido (1*S*,2*R*,3*S*)-3-[2-(2-hidroxietoxi)-4-metoxifenil]-1-[3,4-(metilenodioxo)fenil]-5-propoxi-2-indanocarboxílicoC₂₉H₃₀O₈**eplivanserinum**

eplivanserin

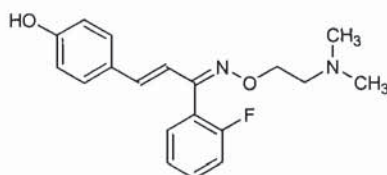
(E)-2'-fluoro-4-hydroxychalcone (Z)-O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxime

éplivansérine

(E)-1-(2-fluorophényl)-3-(4-hydroxyphényl)prop-2-énone
(Z)-O-[2-(diméthylamino)éthyl]oxime

eplivanserina

(Z)-O-[2-(dimetilamino)etil]oxima de la (E)-2'-fluoro-4-hidroxicalcona

C₁₉H₂₁FN₂O₂**ethylcellulosum**

ethylcellulose

cellulose ethyl ether

éthylcellulose

éther éthylique de cellulose

etilcelulosa

éter etílico de celulosa

etilevodopum

etilevodopa

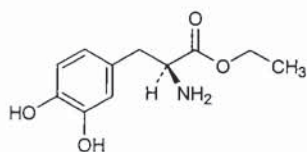
(-)-3,4-dihydroxy-L-phenylalanine, ethyl ester

étilevodopa

(-)-(2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphényl)propanoate d'éthyle

etilevodopa

éster etílico de (-)-3,4-dihidroxi-L-fenilalanina

$C_{11}H_{15}NO_4$ **exisulindum**

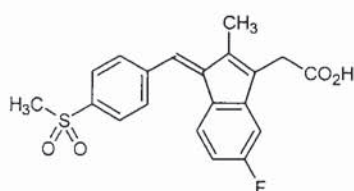
exisulind

5-fluoro-2-methyl-1-[(Z)-*p*-(methylsulfonyl)benzylidene]indene-3-acetic acid

exisulind

acide 2-[5-fluoro-2-méthyl-1-[(Z)-4-(méthylsulfonyl)benzylidène]-1*H*-indén-3-yl]acétique

exisulind

ácido 5-fluoro-2-metil-1-[(Z)-*p*-(metilsulfonyl)bencilideno]indeno-3-acético $C_{20}H_{17}FO_4S$ **fanapanelum**

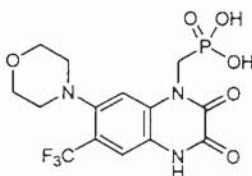
fanapanel

[[3,4-dihydro-7-morpholino-2,3-dioxo-6-(trifluoromethyl)-1(2*H*)-quinoxaliny]methyl]phosphonic acid

fanapanel

acide [[7-(morpholin-4-yl)-2,3-dioxo-6-(trifluorométhyl)-3,4-dihydroquinoxalin-1(2*H*)-yl]méthyl]phosphonique

fanapanel

ácido [[3,4-dihidro-7-morfolino-2,3-dioxo-6-(trifluorometil)-1(2*H*)-quinoxalinil]metil]fosfónico $C_{14}H_{15}F_3N_3O_6P$ 

galarubicinum

galarubicin

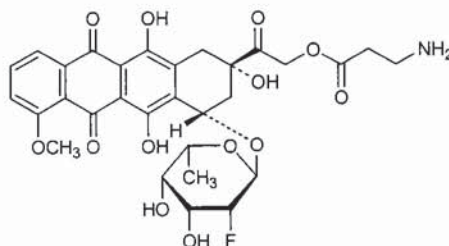
(8*S*,10*S*)-10-[(2,6-dideoxy-2-fluoro- α -L-talopyranosyl)oxy]-8-glycoloyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12-naphthacenedione 8²-ester with β -alanine

galarubicine

3-aminopropanoate de 2-[(2*S*,4*S*)-4-[(2-fluoro-2,6-didésoxy- α -L-talopyranosyl)oxy]-2,5,12-trihydroxy-7-méthoxy-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahydrotétracén-2-yl]-2-oxoéthyle

galarubicina

8*S*,10*S*-8-(3-aminopropanoiloxiacetil)-10-[(2,6-didesoxi-2-fluoro- α -L-talopiranosil)=oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenodiona

C₃₀H₃₂FNO₁₃**gantofibanum**

gantofiban

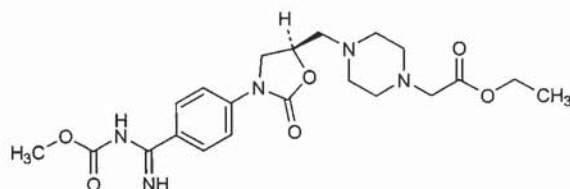
4-[[[(5*R*)-3-[*p*-(carboxyamidino)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]-1-piperazineacetic acid, 1-ethyl methyl ester

gantofiban

2-[4-[[[(5*R*)-3-[4-[(méthoxycarbonyl)carbamidoyl]phényl]-2-oxooxazolidin-5-yl)méthyl]pipérazin-1-yl]acétate d'éthyle

gantofibán

4-[(5*R*)-3-[(4-metoxicarbonilaminoiminometil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinilmetil]-1-piperazinilacetato de etilo

C₂₁H₂₉N₅O₆**gimeracilum**

gimeracil

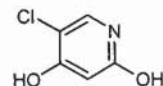
5-chloro-2,4-pyridinediol

giméracil

5-chloropyridine-2,4-diol

gimeracilo

5-cloro-2,4-piridinadiol

C₅H₄ClNO₂

hemoglobinum glutamerum

hemoglobin glutamer

hemoglobin glutamer; the species specificity should be indicated in brackets behind the name, "(bovine)"; the average mass of the polymer is given as e.g., hemoglobin glutamer-250 for 250kD

hémoglobine glutamère

produit de la réaction du pentanedial avec l'hémoglobine; l'origine de l'hémoglobine doit être indiquée, "(bovine)"; la masse moléculaire moyenne doit être donnée, par exemple: hémoglobine glutamère-250 pour 250 kD

hemoglobina glutámero

hemoglobina polimerizada con glutaraldehído; debe indicarse entre paréntesis el origen del material, "(bovino)"; la masa del polímero medio se da como, por ej., hemoglobina glutámero-250 para 250kD

hyetellosum

hyetellose

cellulose 2-hydroxyethyl ether

hyétellose

éther 2-hydroxyéthylique de cellulose

hietelosa

éter 2-hidroxietílico de celulosa

hymetellosum

hymetellose

cellulose 2-hydroxyethyl methyl ether

hymétellose

éther 2-hydroxyéthylique et méthylique de cellulose

himetelosa

éter 2-hidroxílico metílico de celulosa

hyprolosum

hyprolose

cellulose 2-hydroxypropyl ether

hyprolose

éther 2-hydroxypropylique de cellulose

hiprolosa

éter 2-hidroxipropílico de celulosa

insulinum detemirum

insulin detemir

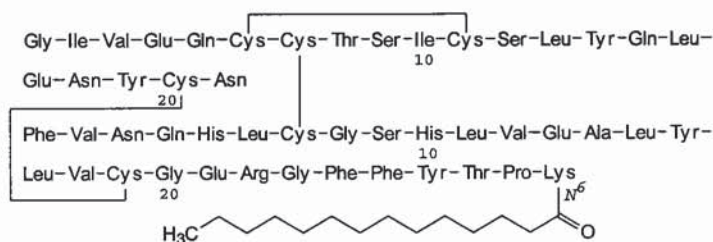
29^B-(N⁶-myristoyl-L-lysine)-30^B-de-L-threonineinsulin (human)

insuline détémir

29^B-(N⁶-tétradécanoyl-L-lysine)-30^B-dès-L-thréonineinsuline humaine

insulina detemir

29^B-(N⁶-miristoil-L-lisina)-30^B-des-L-treoninainsulina (humana)



leridistimum

leridistim

14-L-alanine-50-L-aspartic acid-14-125-interleukin 3 (human reduced) fusion protein with peptide (synthetic) linked with 17-L-serinegranulocyte colony-stimulating factor (human reduced)

lérídistim

protéine de fusion entre la [14-L-alanine-50-acide L-aspartique]-
14-125-interleukine 3 (humaine, réduite) et le [17-L-sérine]facteur de stimula-
tion des colonies de granulocytes
(humain, réduit)

leridistim

proteína de fusión de la [14-L-alanina-50-ácido L-aspartico]-14-125-interleucina-3 (humana reducida) con el [17-L-serina]factor de estimulación de las colonias de granulocitos (humano reducido)



ANCSNMIDEI	ITHLKQPLP	LLDFNNLNGE	DQDIILMDNNL
RRPNLEAFNR	AVKSLQNASA	IESILKNLLP	CLPLATAAPT
RHPIHIKDGD	WNEFRRLTF	YLKTLENAQA	QQYVEGGGGS
PGEPSGPIST	INSPSPSKES	HKSPNMATPL	GPASSLPQSF
LLKSLEQVRK	IQGDGAALQE	KLCATYKLCH	PEELVLLGHS
LGIPWAPLSS	CPSQALQLAG	CLSQLHSGLF	LYQGLLQALE
GISELGPRTL	DTLQLDVADF	ATTIWQQMEE	LGMAPALQPT
QGAMPAFASA	FORRAGGVLV	ASHLOSFLEV	SYRVLRLHAQ

P

leteprimum

leleprinin

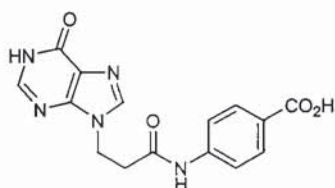
p-[3-(1,6-dihydro-6-oxo-9*H*-purin-9-yl)propionamido]benzoic acid

létéprinim

acide 4-[[3-(6-oxo-1,6-dihydro-9H-purin-9-yl)propanoyl]amino]benzoïque

leteprinim

ácido *p*-[3-(1,6-dihidro-6-oxo-9*H*-purin-9-il)propionamido]benzoico

$C_{15}H_{13}N_5O_4$ **lopinavirum**

lopinavir

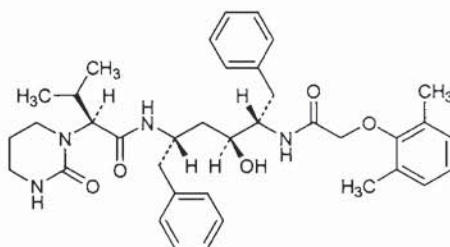
(α S)-tetrahydro-N-[(α S)- α -[(2S,3S)-2-hydroxy-4-phenyl-3-[2-(2,6-xylyloxy)=acetamido]butyl]phenethyl]- α -isopropyl-2-oxo-1(2H)-pyrimidineacetamide

lopinavir

(2S)-N-[(1S,3S,4S)-1-benzyl-4-[[[(2,6-diméthylphénoxy)acétyl]amino]-3-hydroxy-5-phénylpentyl]-3-méthyl-2-(2-oxotétrahydropyrimidin-1(2H)-yl)butanamide

lopinavir

(α S)-tetrahydro-N-[(α S)- α -[(2S,3S)-2-hidroxi-4-fenil-3-[2-(2,6-xililoxi)=acetamido]butil]fenetil]- α -isopropil-2-oxo-1(2H)-pirimidinacetamida

 $C_{37}H_{48}N_4O_5$ **lusupultidum**

lusupultide

glycyl-L-isoleucyl-L-prolyl-L-phenylalanyl-L-phenylalanyl-L-prolyl-L-valyl-L-histidyl-L-leucyl-L-lysyl-L-arginyl-L-leucyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-valyl-L-valyl-L-valyl-L-valyl-L-valyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-valyl-L-valyl-L-valyl-L-isoleucyl-L-valylglycyl-L-alanyl-L-leucyl-L-leucyl-L-isoleucylglycyl-L-leucine

lusupultide

glycyl-L-isoleucyl-L-prolyl-L-phénylalanyl-L-phénylalanyl-L-prolyl-L-valyl-L-histidyl-L-leucyl-L-lysyl-L-arginyl-L-leucyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-valyl-L-valyl-L-valyl-L-valyl-L-valyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-valyl-L-valyl-L-valyl-L-isoleucyl-L-valyl-glycyl-L-alanyl-L-leucyl-L-leucyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucine

lusupultida

glycyl-L-isoleucil-L-proliil-L-fenilalanil-L-fenilalanil-L-proliil-L-valil-L-histidil-L-leucil-L-lisil-L-arginil-L-leucil-L-leucil-L-isoleucil-L-valil-L-valil-L-valil-L-valil-L-valil-L-valil-L-leucil-L-isoleucil-L-valil-L-valil-L-valil-L-isoleucil-L-valilglycil-L-alanil-L-leucil-L-leucil-L-isoleucilglycil-L-leucina

C₁₈₂H₃₁₀N₄₀O₃₅

Gly—Ile—Pro—Phe—Phe—Pro—Val—His—Leu—Lys—
 Arg—Leu—Leu—Ile—Val—Val—Val—Val—Val—
 Leu—Ile—Val—Val—Val—Ile—Val—Gly—Ala—Leu—
 Leu—Ile—Gly—Leu

maribavirum

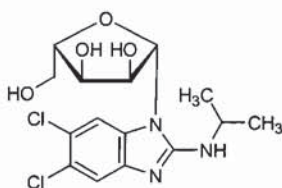
maribavir

5,6-dichloro-2-(isopropylamino)-1-β-L-ribofuranosylbenzimidazole

maribavir

5,6-dichloro-*N*-(1-méthyléthyl)-1-(β-L-ribofuranosyl)-1*H*-benzimidazol-2-amine

maribavir

5,6-dicloro-2-(isopropilamino)-1-β-L-ribofuranosilbenzimidazol
*antiviral*C₁₅H₁₉Cl₂N₃O₄**minopafantum**

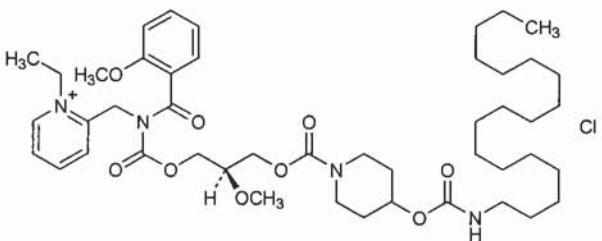
minopafant

(+) -1-ethyl-2-[[*N*-[[*(2R)*]-2-methoxy-3-[[[4-octadecylcarbamoyl]oxy]piperidino]=carbonyl]oxy]propoxy]carbonyl]-*o*-anisamido]methyl]pyridinium chloride

minopafant

(+) -chlorure de 1-éthyl-2-[[[(2-méthoxybenzoyl)[[(*2R*)-2-méthoxy-3-[[[4-[(octadécylcarbamoyl)oxy]pipéridin-1-yl]carbonyl]oxy]propoxy]=carbonyl]amino]méthyl]pyridinium

minopafant

(+) -1-etil-2-[[*N*-[[*(2R)*]-2-metoxi-3-[[[4-[(octadecilcarbamoi)oxi]piperidino]=carbonil]oxi]propoxi]carbonil]-*o*-anisamido]metil]piridinioC₄₆H₇₃ClN₄O₉

minretumomabum

minretumomab

immunoglobulin G1 anti-(human tumor-associated glycoprotein 72) (mouse monoclonal Mab CC-49 γ 1-chain), disulfide with mouse monoclonal Mab CC-49-chain, dimer

minrétumomab

immunoglobuline G1 anti-(glycoprotéine 72 humaine associée aux tumeurs) (chaîne γ 1 de l'anticorps monoclonal de souris Mab CC-49), dimère du disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris Mab CC-49

minretumomab

Inmunoglobulina G1 anti-(glicoproteína 72 humana asociada a los tumores) (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal de ratón Mab CC-49), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal de ratón Mab CC-49**mivotilatam**

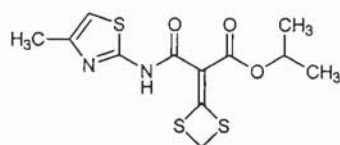
mivotilate

isopropyl *N*-(4-methyl-2-thiazolyl)-1,3-dithietane- $\Delta^{2,\alpha}$ -malonamate

mivotilate

2-(1,3-dithiétan-2-ylidène)-3-[(4-méthylthiazol-2-yl)amino]-3-oxopropanoate de 1-méthyléthyle

mivotilato

N-(4-metil-2-tiazolil)-1,3-ditietano- $\Delta^{2,\alpha}$ -malonamato de isopropilo $C_{12}H_{14}N_2O_3S_3$ **nelarabinum**

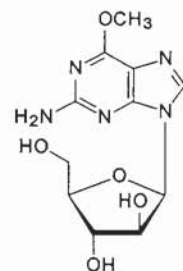
nelarabine

2-amino- β -D-arabinofuranosyl-6-methoxy-9*H*-purine

nélarabine

9-(β -D-arabinofuranosyl)-6-méthoxy-9*H*-purin-2-amine

nelarabina

2-amino- β -D-arabinofuranosil-6-metoxi-9*H*-purina $C_{11}H_{15}N_5O_5$ 

nesiritidum

nesiritide

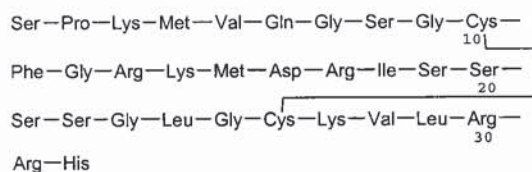
L-seryl-L-prolyl-L-lysyl-L-methionyl-L-valyl-L-glutaminyglycyl-L-serylglycyl-L-cysteinyl-L-phenylalanylglycyl-L-arginyl-L-lysyl-L-methionyl-L-aspartyl-L-arginyl-L-isoleucyl-L-seryl-L-seryl-L-seryl-L-serylglycyl-L-leucylglycyl-L-cysteinyl-L-lysyl-L-valyl-L-leucyl-L-arginyl-L-arginyl-L-histidine cyclic (10→26)-disulfide

nésiritide

1,32-facteur natriurétique (cerveau humain, clone λ hBNP57)

nesiritida

(10→26)-disulfuro cíclico de L-seril-L-prolil-L-lisil-L-metionil-L-valil-L-glutaminilglicil-L-serilglicil-L-cisteinil-L-fenilalanilglicil-L-arginil-L-lisil-L-metionil-L-aspartil-L-arginil-L-isoleucil-L-seril-L-seril-L-seril-L-serilglicil-L-leucilglicil-L-cisteinil-L-lisil-L-valil-L-leucil-L-arginil-L-arginil-L-histidina

 $C_{143}H_{244}N_{50}O_{42}S_4$
**olmesartanum**

olmesartan

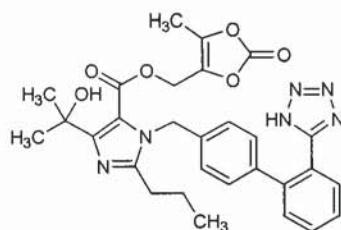
2,3-dihydroxy-2-butenyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[*p*-(*o*-1*H*-tetrazol-5-ylphenyl)benzyl]imidazole-5-carboxylate, cyclic 2,3-carbonate

olmésartan

4-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)-2-propyl-1-[4-[2-(1*H*-tétrazol-5-yl)phényl]benzyl]-1*H*-imidazole-5-carboxylate de (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthyle

olmesartán

4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]-1*H*-imidazol-5-carboxilato de 5(metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo

 $C_{29}H_{30}N_6O_6$
**oseltamivirum**

oseltamivir

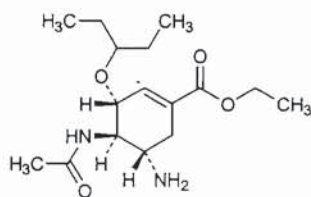
ethyl (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)-1-cyclohexene-1-carboxylate

oséltamivir

(3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acétylamino)-5-amino-3-(1-éthylpropoxy)cyclohex-1-ène-1-carboxylate d'éthyle

oseltamivir

(3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo

**oteracilum**

oteracil

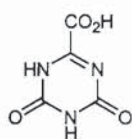
otéracil

oteracilo

1,4,5,6-tetrahydro-4,6-dioxo-s-triazine-2-carboxylic acid

acide 4,6-dioxo-1,4,5,6-tétrahydro-1,3,5-triazine-2-carboxylique

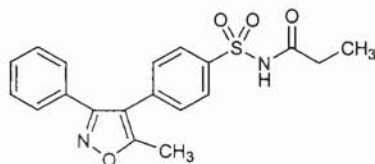
ácido 1,4,5,6-tetrahidro-4,6-dioxo-s-triazina-2-carboxílico

**parecoxibum**

parecoxib

parécoxib

parecoxib

N-[[*p*-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)phenyl]sulfonyl]propionamide*N*-[[4-(5-méthyl-3-phénylisoxazol-4-yl)phényl]sulfonyl]propanamide*N*-[[*p*-(5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)fenil]sulfonyl]propionamida**pegacaristimum**

pegacaristim

pégacaristim

pegacaristim

N-(3-hydroxypropyl)-1-163-megakaryocyte growth and development factor (human), monoether with polyethylene glycol monomethyl ether*N*-[3-[[méthylpoly(oxyéthylène)]oxy]propyl]-1-163-facteur de croissance et de développement de mégakaryocyte (humain)*N*-(3-hidroxipropil)-1-163-factor de desarrollo y crecimiento de megacariocitos (humano), monoéter con el éter monometílico de polietilenglicol

*SPAPPACDLR	VLSKLLRDSH	VLHSRLSQCP	EVHPLPTPVL
LPVDFSLGE	WKTQMEETKA	QDILGAVTLL	LEGVMAARGQ
LGPTCLSSLL	GQLSGQVRL	LGALQSLLGT	QLPPQGRTTA
HKDPNAIFLS	FQHLLRGKVR	FLMLVGGSTL	CVRRAPPTTA

VPS

* pegylation site
 * site de pégylation
 * posición de pegilación

pegcartograstim
 pegcartograstim

N-L-methionyl-1-L-alanine-3-L-threonine-4-L-tyrosine-5-L-arginine-17-L-serine colony-stimulating factor (human clone 1034), reaction product with succinic anhydride, esters with polyethylene glycol monomethyl ether

pegcartograstim

esters entre le produit de réaction du *N*-L-méthionyl-[1-L-alanine-3-L-thréonine-4-L-tyrosine-5-L-arginine-17-L-sérine] facteur de stimulation de colonie (clone humain 1034) avec l'anhydride succinique et le α -méthyl- ω -hydroxypoly(oxyéthylène)

pegcartograstim

ésteres con el éter monometílico de polietilenglicol del producto de reacción con anhidrido succínico del *N*-L-metionil-1-L-alanina-3-L-treonina-4-L-tirosina-5-L-arginina-17-L-serina-factor-estimulante de colonias (clon humano 1034)

APTYRASSLP	QSFFLK [*] SLEQ	VRKI [*] QGDGAA	LQE [*] KLCATY [*] K ^M
LCHPEELVLL	GHSLGIPWAP	LSSCPSQALQ	LAGCLS [*] QLHS
GLFLYQGLLQ	ALEGISP [*] ELG	PTLDTLQLDV	ADFATTIWQQ
MEELGMAPAL	QPTQGAMPAF	ASAFQRRAGG	VLVASHLQSF
LEVSYRVLRH	LAQP		

* pegylation site
 * site de pégylation
 * posición de pegilación

ponazurilum
 ponazuril

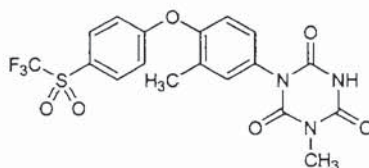
1-methyl-3-[4-[*p*-[(trifluoromethyl)sulfonyl]phenoxy]-*m*-tolyl]-s-triazine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione

ponazuril

1-méthyl-3-[3-méthyl-4-[4-[(triflorométhyl)sulfonyl]phénoxy]phényl]-1,3,5-triazine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione

ponazurilo

1-metil-3-[4-[*p*-[(trifluorometil)sulfonyl]fenoxi]-*m*-tolil]-s-triazina-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona

C₁₈H₁₄F₃N₃O₆S**rofecoxibum**

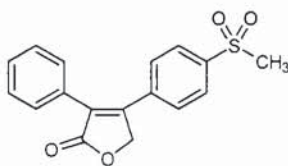
rofecoxib

4-[p-(methylsulfonyl)phenyl]-3-phenyl-2(5*H*)-furanone

rofécoxib

4-[4-(méthylsulfonyl)phényl]-3-phénylfuran-2(5*H*)-one

rofecoxib

4-[p-(metilsulfonii)fenil]-3-fenil-2(5*H*)-furanonaC₁₇H₁₄O₄S**sarizotanum**

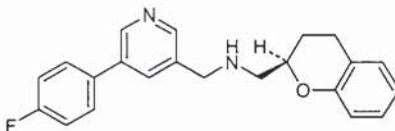
sarizotan

(-)-3-[[[(*R*)-2-chromanyl]methyl]amino]methyl-5-(*p*-fluorophenyl)pyridine

sarizotan

(-)-*N*-[[[(2*R*)-3,4-dihydro-2*H*-chromén-2-yl]méthyl][5-(4-fluorophényl)pyridin-3-yl]méthanamine

sarizotán

(-)-3-[[[(*R*)-2-cromanilmetil]amino]metil]-5-(*p*-fluorofenil)piridinaC₂₂H₂₁FN₂O**satraplatinum**

satraplatin

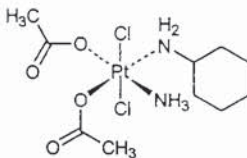
(OC-6-43)-bis(acetato)amminedichloro(cyclohexylamine)platinum

satraplatine

(OC-6-43)-bis(acétato)amminedichloro(cyclohexanamine)platine

satraplatino

(OC-6-43)-bis(acetato)aminadicloro(ciclohexilamina)platino

C₁₀H₂₂Cl₂N₂O₄Pt

semparatidum

semparatide

L-alanyl-L-valyl-L-seryl-L- α -glutamyl-L-histidyl-L-glutamyl-L-leucyl-L-leucyl-L-histidyl-L- α -aspartyl-L-lysylglycyl-L-lysyl-L-seryl-L-isoleucyl-L-glutamyl-L- α -aspartyl-L-leucyl-L-arginyl-L-arginyl-L-arginyl-L- α -glutamyl-L-leucyl-L-leucyl-L- α -glutamyl-L-lysyl-L-leucyl-L-leucyl-L- α -glutamyl-L-lysyl-L-leucyl-L-histidyl-L-threonyl-L-alaninamide

semparatide

L-alanyl-L-valyl-L-seryl-L-glutamyl-L-histidyl-L-glutamyl-L-leucyl-L-leucyl-L-histidyl-L-aspartyl-L-lysylglycyl-L-lysyl-L-seryl-L-isoleucyl-L-glutamyl-L-aspartyl-L-leucyl-L-arginyl-L-arginyl-L-arginyl-L-glutamyl-L-leucyl-L-leucyl-L-glutamyl-L-lysyl-L-leucyl-L-leucyl-L-glutamyl-L-lysyl-L-leucyl-L-histidyl-L-thréonyl-L-alaninamide

semparatida

L-alanil-L-valil-L-seril-L- α -glutamil-L-histidil-L-glutaminil-L-leucil-L-leucil-L-histidil-L- α -aspartil-L-lisilglicil-L-lisil-L-seril-L-isoleucil-L-glutaminil-L- α -aspartil-L-leucil-L-arginil-L-arginil-L-arginil-L- α -glutamil-L-leucil-L-leucil-L- α -glutamil-L-lisil-L-leucil-L-leucil-L- α -glutamil-L-lisil-L-leucil-L-histidil-L-treonil-L-alaninamida

$C_{175}H_{300}N_{56}O_{51}$

Ala—Val—Ser—Glu—His—Gln—Leu—Leu—His—Asp—
 10
 Lys—Gly—Lys—Ser—Ile—Gln—Asp—Leu—Arg—Arg—
 20
 Arg—Glu—Leu—Leu—Glu—Lys—Leu—Leu—Glu—Lys—
 30
 Leu—His—Thr—Ala—NH₂

simeticonum

simeticone

α -(trimethylsilyl)- ω -methylpoly[oxy(dimethylsilylene)], mixture with silicon dioxide

siméticone

mélange de α -(triméthylsilyl)- ω -méthylpoly[oxy(diméthylsilylène)] et de dioxyde de silicium

simeticona

α -(trimetilsilil)- ω -metilpoli[oxi(dimetilsilileno)], mezcla con dióxido de silicio

sitamaquinum

sitamaquine

8-[[6-(diethylamino)hexyl]amino]-6-methoxy-4-methylquinoline

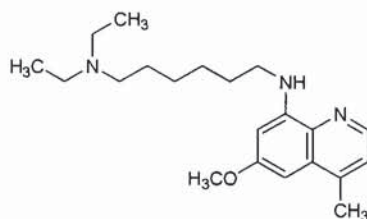
sitamaquine

N,N-diéthyl-*N'*-(6-méthoxy-4-méthylquinoléin-8-yl)hexane-1,6-diamine

sitamaquina

8-[[6-(dielilamino)hexil]amino]-6-metoxi-4-metilquinolina

$C_{21}H_{33}N_3O$



solimastatum

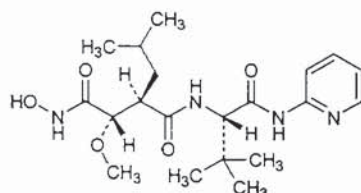
solimastat

(2*S*,3*R*)-3-[[[(1*S*)-2,2-diméthyl-1-(2-pyridylcarbamoyl)propyl]carbamoyl]-2-méthoxy-5-méthylhexanohydroxamic acid

solimastat

(2*R*,3*S*)-*N*¹-[[[(1*S*)-2,2-diméthyl-1-[(pyridin-2-yl)carbamoyl]propyl]-*N*⁴-hydroxy-3-méthoxy-2-(2-méthylpropyl)butanediamide

solimastat

ácido (2*S*,3*R*)-3-[[[(1*S*)-2,2-dimetil-1-(2-piridilcarbamoi)propil]carbamoi]-2-metoxi-5-metilhexanohidroxiámicoC₂₀H₃₂N₄O₅**sonepiprazolum**

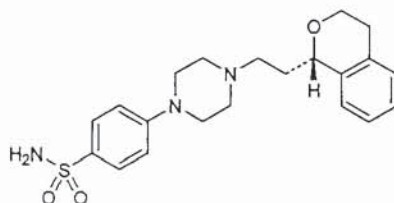
sonepiprazole

(-)-*p*-[4-[2-[(*S*)-1-isochromanyl]éthyl]-1-piperaziny]benzenesulfonamide

sonépiprazole

(-)-4-[4-[2-[(1*S*)-3,4-dihydro-1*H*-isochromén-1-yl]éthyl]pipérazin-1-yl]benzènesulfonamide

sonepiprazol

(-)-*p*-[4-[2-[(*S*)-1-isocromaniil]etil]-1-piperazinil]bencenosulfonamidaC₂₁H₂₇N₃O₃S**tabimorelinum**

tabimorelin

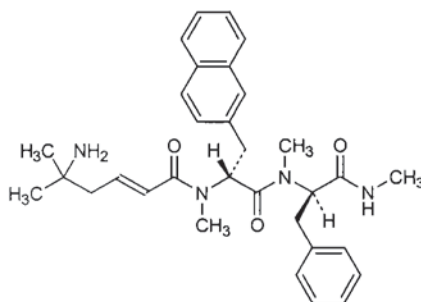
(R)-α-[(*E*)-5-amino-*N*,5-diméthyl-2-hexenamido]-*N*-méthyl-*N*-[(R)-α-(méthylcarbamoyl)phenéthyl]-2-naphtalénopropionamide

tabimoréline

(*E*)-5-amino-*N*-[[(1*R*)-2-[[[(1*R*)-1-benzyl-2-(méthylamino)-2-oxoéthyl]=éthylamino]-1-(naphtalén-2-ylméthyl)-2-oxoéthyl]-*N*,5-diméthylhex-2-énamide

tabimorelina

(R)-α-[(*E*)-5-amino-*N*,5-dimetil-2-hexenamido]-*N*-metil-*N*-[(R)-α-(metilcarbamoi)fenetil]-2-naftalenopropionamid

$C_{32}H_{40}N_4O_3$ **tafenoquinum**

tafenoquine

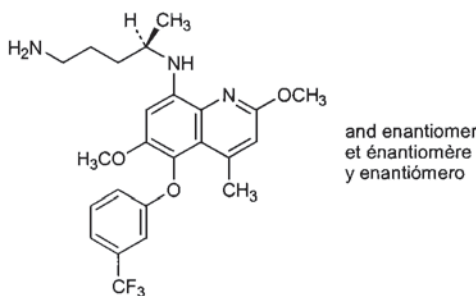
(±)-8-[(4-amino-1-methylbutyl)amino]-2,6-dimethoxy-4-methyl-5-[(α,α,α-trifluoro-*m*-tolyl)oxy]quinoline

tafénoquine

(4*RS*)-*N*⁴-[2,6-diméthoxy-4-méthyl-5-[3-(trifluorométhyl)phénoxy]quinoléin-8-yl]pentane-1,4-diamine

tafenoquina

(±)-8-[(4-amino-1-metilbutil)amino]-2,6-dimetoxi-4-metil-5-[(α,α,α-trifluoro-*m*-tolil)oxi]quinolina

 $C_{24}H_{28}F_3N_3O_3$ **talampanelum**

talampanel

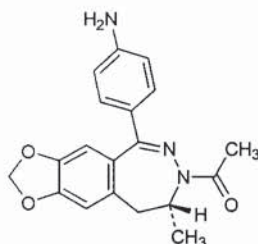
(*R*)-7-acetyl-5-(*p*-aminophenyl)-8,9-dihydro-8-methyl-7*H*-1,3-dioxolo=[4,5-*h*][2,3]benzodiazepine

talampanel

(8*R*)-7-acétyl-5-(4-aminophényl)-8-méthyl-8,9-dihydro-7*H*-1,3-dioxolo=[4,5-*h*][2,3]benzodiazépine

talampanel

(*R*)-7-acetil-5-(*p*-aminofenil)-8,9-dihidro-8-metil-7*H*-1,3-dioxolo=[4,5-*h*][2,3]benzodiazepina

**telithromycinum**

telithromycin

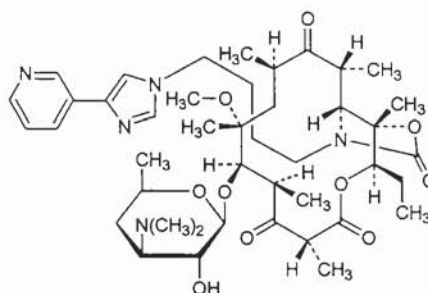
(3a*S*,4*R*,7*R*,9*R*,10*R*,11*R*,13*R*,15*R*,15a*R*)-4-ethyloctahydro-11-methoxy-3a,7,9,11,13,15-hexamethyl-1-[4-[4-(3-pyridyl)imidazol-1-yl]butyl]-10-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-2*H*-oxacyclotetradecino[4,3-*d*]oxazole-2,6,8,14(1*H*,7*H*,9*H*)-tetrone

télithromycine

(3a*S*,4*R*,7*R*,9*R*,10*R*,11*R*,13*R*,15*R*,15a*R*)-10-[[3-(diméthylamino)-3,4,6-tridésoxy-β-*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-4-éthyl-11-méthoxy-3a,7,9,11,13,15-hexaméthyl-1-[4-[4-(pyridin-3-yl)-1*H*-imidazol-1-yl]butyl]=octahydro-2*H*-oxacyclotétradécino[4,3-*d*]oxazole-2,6,8,14(1*H*,7*H*,9*H*)-tétrone

telitromicina

(3a*S*,4*R*,7*R*,9*R*,10*R*,11*R*,13*R*,15*R*,15a*R*)-4-etiloctahidro-11-metoxi-3a,7,9,11,13,15-hexametil-1-[4-[4-(3-piridil)imidazol-1-il]butil]-10-[3,4,6-tridesoxy-3-(dimetilamino)-β-*D*-xilo-hexopiranosil]oxi]-2*H*-oxaciclótetradecino[4,3-*d*]oxazol-2,6,8,14(1*H*,7*H*,9*H*)-tetrona

**tenatoprazolum**

tenatoprazole

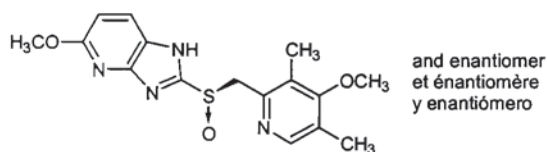
(±)-5-methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

ténatoprazole

5-méthoxy-2-[(*RS*)-[(4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl]sulfinyl]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

tenatoprazol

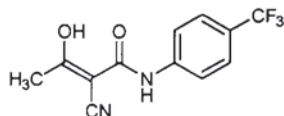
(±)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]sulfinil]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

$C_{16}H_{18}N_4O_3S$ **teriflunomidum**

teriflunomide

tériflunomide

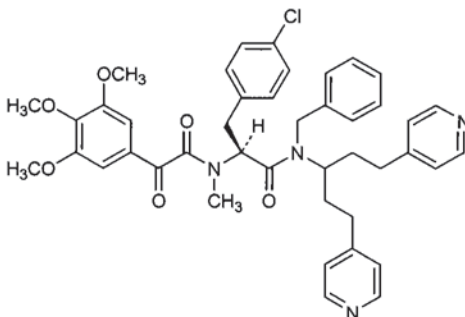
teriflunomida

(Z)-2-cyano- α,α,α -trifluoro-3-hydroxy-*p*-crotonotoluidide(Z)-2-cyano-3-hydroxy-*N*-[4-(trifluorométhyl)phényl]but-2-énamide(Z)-2-ciano- α,α,α -trifluoro-3-hidroxi-*p*-crotonotoluidida $C_{12}H_9F_3N_2O_2$ **timcodarum**

timcodar

timcodar

timcodar

(S)-*N*-benzyl-*p*-chloro- α -[*N*-methyl-2-(3,4,5-trimethoxyphényl)glyoxylamido]-*N*-[3-(4-pyridyl)-1-[2-(4-pyridyl)éthyl]propyl]hydrocinnamamide(2S)-*N*-benzyl-3-(4-chlorophényl)-2-[méthyl[2-oxo-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)acétyl]amino]-*N*-[3-(pyridin-4-yl)-1-[2-(pyridin-4-yl)éthyl]propyl]propanamide(S)-*N*-bencil-*p*-cloro- α -[*N*-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)glioxilamido]=*N*-[3-(4-piridil)-1-[2-(4-piridil)etil]propil]hidrocinnamamida $C_{43}H_{45}ClN_4O_6$ 

tipranavirum

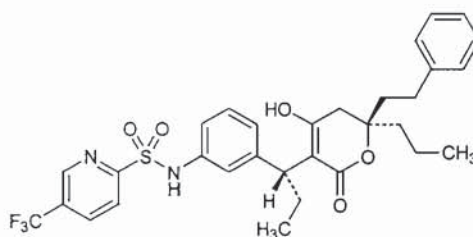
tipranavir

3'-[(1*R*)-1-[(6*R*)-5,6-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-6-phenethyl-6-propyl-2*H*-pyran-3-yl]propyl]-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinesulfonanilide

tipranavir

N-[3-[(1*R*)-1-[(6*R*)-4-hydroxy-2-oxo-6-(2-phényléthyl)-6-propyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl]propyl]phényl]-5-(trifluorométhyl)pyridine-2-sulfonamide

tipranavir

3'-[(1*R*)-1-[(6*R*)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-6-fenetil-6-propil-2*H*-piran-3-il]propil]-5-(trifluorometil)-2-piridinasulfonanilidaC₃₁H₃₃F₃N₂O₅S**tonabersatum**

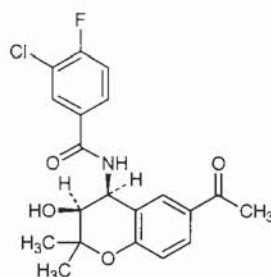
tonabersat

N-[(3*S*,4*S*)-6-acetyl-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-chromanyl]-3-chloro-4-fluorobenzamide

tonabersate

N-[(3*S*,4*S*)-6-acétyl-3-hydroxy-2,2-diméthyl-3,4-dihydro-2*H*-chromén-4-yl]-3-chloro-4-fluorobenzamide

tonabersato

N-[(3*S*,4*S*)-6-acetil-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-cromanil]-3-cloro-4-fluorobenzamidaC₂₀H₁₉ClFNO₄**tositumomabum**

tositumomab

immunoglobulin G2a anti-(human antigen CD 20) (mouse monoclonal clone B1R1 γ2a-chain), disulfide with mouse monoclonal clone B1R1 λ_x-chain, dimer

tositumomab

immunoglobuline G2a anti-(antigène CD 20 humain) (chaîne γ2a de l'anticorps monoclonal de souris B1R1), dimère du disulfure avec la chaîne λ_x de l'anticorps monoclonal de souris B1R1

tositumomab

Inmunoglobulina G2a anti-(antígeno CD 20 humano) (cadena γ2a del anticuerpo monoclonal de ratón B1R1), dímero del disulfuro con la cadena λ_x del anticuerpo monoclonal de ratón B1R1

travoprostum

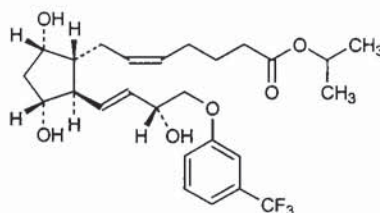
travoprost

isopropyl (Z)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-[(1*E*,3*R*)-3-hydroxy-4-[(α , α , α -trifluoro-*m*-tolyl)oxy]-1-butenyl]cyclopentyl]-5-heptenoate

travoprost

(5*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-[(1*E*)-(3*R*)-3-hydroxy-4-[3-(trifluorométhyl)phénoxy]but-1-ényl]cyclopentyl]hept-5-énoate de 1-méthyléthyle

travoprost

(Z)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxi-2-[(1*E*,3*R*)-3-hidroxi-4-[(α , α , α -trifluoro-*m*-tolil)oxi]-1-butenil]ciclopentil]-5-heptenoato de isopropiloC₂₆H₃₅F₃O₆**valdecoxibum**

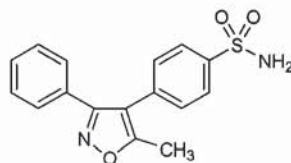
valdecoxib

p-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)benzenesulfonamide

valdécoxib

4-(5-méthyl-3-phénylisoxazol-4-yl)benzènesulfonamide

valdecoxib

p-(5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)bencenosulfonamidaC₁₆H₁₄N₂O₃S**vangatacitum**

vangatacite

dialuminum tetramagnesium carbonate dodecahydroxide trihydrate

vangatacite

carbonate et dodécahydroxyde de dialuminium et de tétramagnésium trihydraté

vangatacita

dodecahidróxido carbonato de dialuminio y tetramagnesio trihidrato

Al₂Mg₄(OH)₁₂CO₃, 3 H₂O

vepalimomabum

vepalimomab

immunoglobulin M (mouse monoclonal 1B2 μ -chain anti-human vascular adhesion protein VAP-1), disulfide with mouse monoclonal 1B2 light chain, dimer

vépalimomab

immunoglobuline M anti-(protéine d'adhésion vasculaire humaine VAP-1) (chaîne μ de l'anticorps monoclonal de souris 1B2), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris 1B2

vepalimomab

inmunoglobulina M (cadena μ del anticuerpo monoclonal de ratón 1B2 dirigido contra la proteína humana de adhesión vascular VAP-1), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de ratón 1B2

volpristinum

volpristin

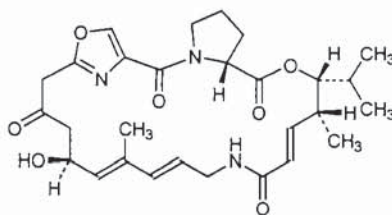
(3*R*,4*R*,5*E*,10*E*,12*E*,14*S*,26*aR*)-8,9,14,15,24,25,26,26*a*-octahydro-14-hydroxy-3-isopropyl-4,12-dimethyl-3*H*-21,18-nitrilo-1*H*,22*H*-pyrrolo=[2,1-*c*][1,8,4,19]dioxadiazacyclotetracosine-1,7,16,22(4*H*,17*H*)-tetrone

volpristine

(5*E*,10*E*,12*E*)-(3*R*,4*R*,14*S*,26*aR*)-14-hydroxy-4,12-diméthyl-3-(1-méthyléthyl)-3,4,8,9,14,15,24,25,26,26*a*-décahydro-7*H*-21,18-nitrilo-1*H*,22*H*-pyrrolo=[2,1-*c*][1,8,4,19]dioxadiazacyclotétracosène-1,7,16,22(17*H*)-tétrone

volpristina

(3*R*,4*R*,5*E*,10*E*,12*E*,14*S*,26*aR*)-8,9,14,15,24,25,26,26*a*-octahidro-14-hidroxi-3-isopropil-4,12-dimetil-3*H*-21,18-nitrilo-1*H*,22*H*-pirrolo=[2,1-*c*][1,8,4,19]dioxadiazacyclotetracosina-1,7,16,22(4*H*,17*H*)-tetrona

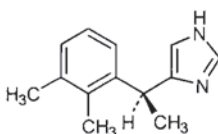
C₂₈H₃₇N₃O₇

AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 29
(WHO Drug Information, Vol. 3, No. 3, 1989)

p. 4 **dexmedetomidinum**
dexmedetomidine

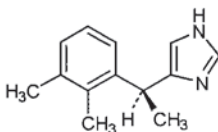
replace the chemical name and the graphic formula by the following:
(+)-(S)-4-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1H-imidazole



Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 29
(Informations Pharmaceutiques OMS, Vol. 3, No. 3, 1989)

p. 4 **dexmedetomidinum**
dexmédétomidine

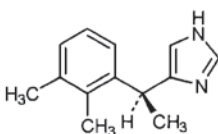
remplacer le nom chimique et la formule développée par:
(+)-(S)-4-[1-(2,3-diméthylphényl)éthyl]-1H-imidazole



Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 29
(Información Farmacéutica OMS, Vol. 3, No. 3, 1989)

p. 4 **dexmedetomidinum**
dexmedetomidina

sustitúyanse el nombre químico y la fórmula desarrollada por:
(+)-(S)-4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol



Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 36**Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 36****Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 36***(WHO Drug Information, Vol. 10, No. 3, 1996)***p. 153 odulimomabum**

odulimomab

*replace the description by the following:*immunoglobulin G1, anti-(human CD11 (antigen) α -chain) (mouse monoclonal 25.3 γ 1-chain), disulfide with mouse monoclonal 25.3 light chain, dimer

odulimomab

*remplacer la description par la suivante:*immunoglobuline G1, anti-(chaîne α de l'antigène CD11 humain) (chaîne γ 1 de l'anticorps monoclonal de souris 25.3), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris 25.3

odulimomab

*sustitúyase la descripción por la siguiente:*inmunoglobulina G1, anti-(cadena α del antígeno CD11 humano) (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal de ratón 25.3), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de ratón 25.3**Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 37****Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 37****Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 37***(WHO Drug Information, Vol. 11, No. 1, 1997)***p. 35 bectumomabum**

bectumomab

*replace the description by the following:*immunoglobulin G2a, anti-(human CD22 (antigen)) Fab' fragment (mouse monoclonal IMMU-LL23 γ 2a-chain), disulfide with mouse monoclonal IMMU-LL2 light chain

bectumomab

*remplacer la description par la suivante:*immunoglobuline G2a, anti-(antigène CD22 humain) fragment Fab' (chaîne γ 2a de l'anticorps monoclonal de souris IMMU-LL2), disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris IMMU-LL2

bectumomab

*sustitúyase la descripción por la siguiente:*inmunoglobulina G2a, anti-(antígeno CD22 humano) fragmento Fab' (cadena γ 2a del anticuerpo monoclonal de ratón IMMU-LL2), disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de ratón IMMU-LL2

p. 48 **sulesomabum**

sulesomab

*replace the description by the following:*immunoglobulin G1, anti-(human NCA-90 granulocyte cell antigen) Fab' fragment (mouse monoclonal IMMU-MN3 γ 1-chain), disulfide with mouse monoclonal IMMU-MN3 light chain

sulésomab

*remplacer la description par la suivante:*immunoglobuline G1, anti-(antigène cellulaire NCA-90 de granulocyte humain) fragment Fab' (chaîne γ 1 de l'anticorps monoclonal de souris IMMU-MN3), disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris IMMU-MN3

sulesomab

*sustitúyase la descripción por la siguiente:*inmunoglobulina G1, anti-(antígeno NCA-90 de células de granulocito humano) fragmento Fab' (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal de ratón IMMU-MN3), disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de ratón IMMU-MN3p. 49 **technetium (^{99m}Tc) pintumomabum**technetium (^{99m}Tc) pintumomab*replace the description by the following:*immunoglobulin G1, anti-(human adenocarcinoma antigen) (mouse monoclonal 170 γ 1-chain), disulfide with mouse monoclonal 170 κ -chain, dimer, technetium [^{99m}Tc] salttechnétium (^{99m}Tc) pintumomab*remplacer la description par la suivante:*sel de [^{99m}Tc]technétium de l'immunoglobuline G1, anti-(antigène associé aux adénocarcinomes humains) (chaîne γ 1 de l'anticorps monoclonal de souris 170), dimère du disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris 170tecnecio (^{99m}Tc) pintumomab*sustitúyase la descripción por la siguiente:*sal de [^{99m}Tc]tecnecio del inmunoglobulina G1, anti-(antígeno asociado a los adenocarcinomas humanos) fragmento Fab' (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal de ratón 170), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal de ratón 170**Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 38****Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 38****Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 38***(WHO Drug Information, Vol. 11, No. 3, 1997)*p. 161 **basiliximabum**

basiliximab

*replace the description by the following:*immunoglobulin G1, anti-(human interleukin 2 receptor) (human-mouse monoclonal CHI621 γ 1-chain), disulfide with human-mouse monoclonal CHI621 light chain, dimer

basiliximab	<i>remplacer la description par la suivante:</i> immunoglobuline G1, anti-(récepteur de l'interleukine 2 humain) (chaîne γ 1 de l'anticorps monoclonal chimérique homme-souris CHI621), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal chimérique homme-souris CHI621
basiliximab	<i>sustitúyase la descripción por la siguiente:</i> inmunoglobulina G1, anti-(receptor de interleukina 2 humano) (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal hombre-ratón CHI621), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal quimérico hombre-ratón CHI621
p. 174 nerelimomabum nerelimomab	<i>replace the description by the following:</i> immunoglobulin G1, anti-(human tumor necrosis factor α) (mouse monoclonal BAYX1351 γ 1-chain), disulfide with mouse monoclonal BAYX1351 light chain, dimer
nérélimomab	<i>remplacer la description par la suivante:</i> immunoglobuline G1, anti-(facteur de nécrose tumorale α humain) (chaîne γ 1 de l'anticorps monoclonal de souris BAYX1351), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris BAYX1351
nerelimomab	<i>sustitúyase el nombre químico por:</i> inmunoglobulina G1, anti-(factor de necrosis tumoral α humano) (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal de ratón BAYX1351), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de ratón BAYX1351
p. 178 technetium (^{99m}Tc) nofetumomabum merpentanum	
technetium (^{99m}Tc) nofetumomab merpentan	<i>replace the description by the following:</i> immunoglobulin G2b, anti-(human tumor) Fab fragment (mouse monoclonal NR-LU-10 γ 2b-chain), disulfide with mouse monoclonal NR-LU-10 κ -chain, oxo[[N,N'-[1-(3-oxopropyl)-1,2-ethanediyl]bis[2-mercaptoacetamidato]]=(4-)-N,N',S,S']technetate(1-)-[^{99m}Tc] conjugate
technétium (^{99m}Tc) nofétumomab merpentan	<i>remplacer la description par la suivante:</i> immunoglobuline G2b, anti-(tumeur humaine) fragment Fab (chaîne γ 2b de l'anticorps monoclonal de souris NR-LU-10), disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris NR-LU-10, conjuguée avec l'oxo=[[N,N'-[1-(3-oxopropyl)éthylène]bis[2-sulfanylacétamidato]]=(4-)-N,N',S,S']technétate(1-)
tecnecio (^{99m}Tc) nofetumomab merpentán	<i>sustitúyase el nombre químico por:</i> inmunoglobulina G2b, anti-(tumor humano) fragmento Fab (cadena γ 2b del anticuerpo monoclonal de ratón NR-LU-10), disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal de ratón NR-LU-10, conjugado con el oxo[[N,N'-[1-(3-oxopropil)etano-1,2-diil]bis[2-sulfanilacetamidato]]=(4-)-N,N',S,S']tecnetato(1-)

Proposed International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 39

Dénominations communes internationales proposées (DCI Rec.): Liste 39

Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Rec.): Lista 39

(WHO Drug Information, Vol. 12, No. 1, 1998)

p. 43 cedelizumabum

cedelizumab

replace the description by the following:

immunoglobulin G4, anti-(human CD4 (antigen)) (human-mouse monoclonal OKTcdr4a complementary determining region-grafted γ 4-chain), disulfide with human-mouse monoclonal OKTcdr4a complementary determining region-grafted κ -chain, dimer

cédélizumab

remplacer la description par la suivante:

immunoglobuline G4, anti-(antigène CD4 humain) (chaîne γ 4 de l'anticorps monoclonal de souris OKTcdr4a humanisé), dimère du disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris OKTcdr4a humanisé

cedelizumab

sustitúyase la descripción por la siguiente:

inmunoglobulina G4, anti-(antígeno CD4 humano) (cadena γ 4 del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón OKTcdr4a), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón OKTcdr4a

p. 148 igovomabum

igovomab

replace the description by the following:

immunoglobulin G1, anti-(human CA 125 (carbohydrate antigen)) F(ab')₂ fragment (mouse monoclonal OC125F(AB')₂ γ 1-chain), disulfide with mouse monoclonal OC125F(AB')₂ light chain, dimer

igovomab

remplacer la description par la suivante:

immunoglobuline G1, anti-(antigène osidique CA 125 humain) fragment F(ab')₂ (chaîne γ 1 de l'anticorps monoclonal de souris OC125F(AB')₂), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris OC125F(AB')₂

igovomab

sustitúyase la descripción por la siguiente:

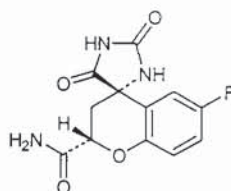
inmunoglobulina G1, anti-[(antígeno hidrato de carbono) CA 125 humano] (fragmento F(ab')₂ (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal de ratón OC125F(AB')₂), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de ratón OC125F(AB')₂)

Proposed International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 40**Dénominations communes internationales proposées (DCI Rec.): Liste 40****Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Rec.): Lista 40***(WHO Drug Information, Vol. 12, No. 2, 1998)***p. 181 fidarestatum**

fidarestat

fidarestat

fidarestat

*replace the graphic formula by the following:**remplacer la formule développée par:**sustitúyase la fórmula desarrollada por:***Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales**

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in uneven numbers of proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue de choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* ont été publiés avec la liste 81 des DCI proposées et seront, à nouveau, publiés avec la prochaine liste des DCI proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en los números impares de las listas de DCI propuestas.

薬食審査発 0518 第 5 号
平成 27 年 5 月 18 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdbs.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

(別表) INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 2)

登録番号 25-1-B20

JAN (日本名) : エロツズマブ (遺伝子組換え)

JAN (英 名) : Elotuzumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCKASQDVG	IAVAWYQQKP	GKVPKLLIYW
		└──────────┘		
ASTRHTGVPD	RFSGSGSGTD	FTLTISSLQP	EDVATYYCQQ	YSSYPYTFGQ
		└──────────┘		
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV
		└──────────┘		
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN	RGEC			

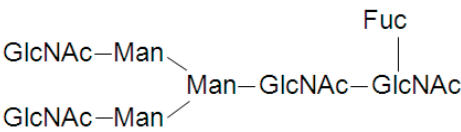
H鎖

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFDfs	RYWMSWVRQA	PGKGLEWIGE
		└──────────┘		
INPDSSTINY	APSLKDKFII	SRDNAKNSLY	LQMNSLRAED	TAVYYCARPD
		└──────────┘		
GNYWYFDVWG	QGTILVTVSSA	STKGPSVFPL	APSSKSTSGG	TAALGCLVKD
		└──────────┘		
YFPEPVTVSW	NSGALTSGVH	TFPAVLQSSG	LYSLSSVVTV	PSSSLGTQTY
		└──────────┘		
ICNVNHKPSN	TKVDKKVEPK	SCDKTHTCPP	CPAPELLGGP	SVFLFPPKPK
DTLMISRTPE	VTCVVVDVSH	EDPEVKFNNWY	VDGVEVHNAK	TKPREEQYNS
		└──────────┘		
TYRVVSVLTV	LHQDWLNGKE	YKCKVSNKAL	PAPIEKTISK	AKGQPREPQV
		└──────────┘		
YTLPPSRDEL	TKNQVSLTCL	VKGFPYPSDIA	VEWESNGQPE	NNYKTTPPVL
		└──────────┘		
DSDGSFFLYS	KLTVDKSRWQ	QGNVFSCSVM	HEALHNHYTQ	KSLSLSPGK

H鎖N299 : 糖鎖結合 ; H鎖K449 : 部分的プロセシング

L鎖C214 – H鎖C222, H鎖C228 – H鎖C228, H鎖C231 – H鎖C231 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₄₇₆H₉₉₈₂N₁₇₁₄O₂₀₁₆S₄₂ (タンパク質部分, 4 本鎖)

H 鎖 C₂₂₀₅H₃₃₉₆N₅₈₂O₆₇₃S₁₅

L 鎖 C₁₀₃₃H₁₅₉₉N₂₇₅O₃₃₅S₆

エロツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト SLAM ファミリーメンバー7 (SLAMF7) 抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。エロツズマブは、マウスミエローマ (NS0) 細胞により産生される。エロツズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 148,000) である。

Elotuzumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human SLAM family member 7 (SLAMF7) monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Elotuzumab is produced in mouse myeloma (NS0) cell line. Elotuzumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 25-2-B3

JAN（日本名）：タバルマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Tabalumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

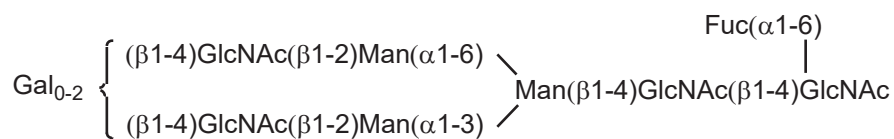
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS RYLAWYQQKP GQAPRLLIYD
ASN RATGIPA RFSGSGSGTD STLTISSELP EDFAVYYCQQ RSNWPRTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSENTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H 鎖

QVQLQQWGAG LLKPSETLSL TCAVYGGSF S GYYWSWIRQP PGKGLEWIGE
INHSGSTNYN PSLKSRVTIS VDTSKNQFSL KLSSVTAADT AVYYCARGYY
DILTGYYYYF DYWGQGT LVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTPSSSLG
TKTYTCNV DH KPSNTKVDKR VESKYGP PCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP
KDTLMIS RTP EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ
VYITLPPSQEE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV
LDSDGSFFLY SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGK

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N300：糖鎖結合；H 鎖 K450：部分的プロセシング
L 鎖 C214－H 鎖 C137，H 鎖 C229－H 鎖 C229，H 鎖 C232－H 鎖 C232：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₅₁₈H₁₀₀₀₈N₁₇₂₄O₂₀₃₂S₃₈（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 C₂₂₃₁H₃₄₀₁N₅₇₅O₆₈₃S₁₄

L 鎖 C₁₀₂₈H₁₆₀₇N₂₈₇O₃₃₃S₅

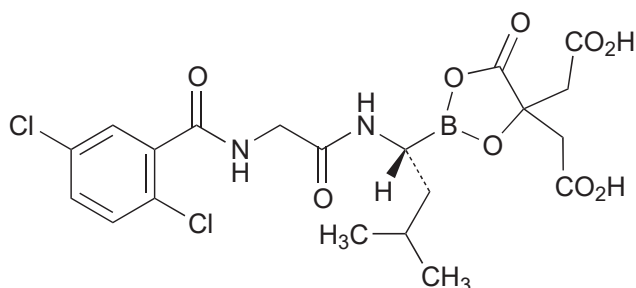
タバルマブは、ヒト B 細胞活性化因子 (BAFF) に対する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、H 鎖 231 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。タバルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。タバルマブは、450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 4 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 149,000) である。

Tabalumab is a recombinant human IgG4 monoclonal antibody against the human B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family (BAFF), whose amino acid residue at position 231 in the H-chain is substituted by Pro. Tabalumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Tabalumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 450 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 26-1-B4

JAN（日本名）：イキサゾミブクエン酸エステル

JAN（英 名）：Ixazomib Citrate



$C_{20}H_{23}BCl_2N_2O_9$

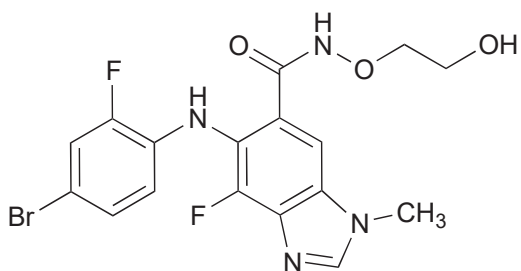
2,2'-{2-[(1*R*)-1-([(2,5-ジクロロベンゾイル)アミノ]アセチル)アミノ]-3-メチルブチル]-5-オキソ-1,3,2-ジオキサボロラン-4,4-ジイル}二酢酸

2,2'-{2-[(1*R*)-1-([(2,5-Dichlorobenzoyl)amino]acetyl)amino]-3-methylbutyl]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolane-4,4-diyl}diacetic acid

登録番号 26-1-B5

JAN（日本名）：ビニメチニブ

JAN（英 名）：Binimetinib



$C_{17}H_{15}BrF_2N_4O_3$

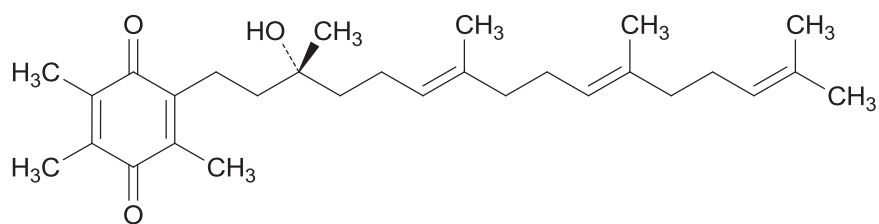
5-[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アミノ]-4-フルオロ-*N*-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1*H*-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミド

5-[(4-Bromo-2-fluorophenyl)amino]-4-fluoro-*N*-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

登録番号 26-1-B6

JAN（日本名）：バチキノン

JAN（英 名）：Vatiquinone



C₂₉H₄₄O₃

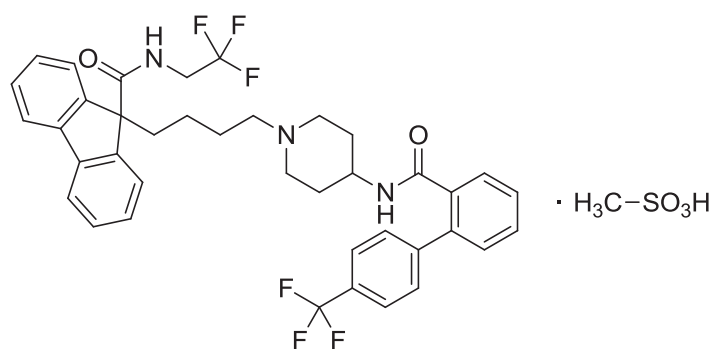
2-[(3*R*,6*E*,10*E*)-3-ヒドロキシ-3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-6,10,14-トリエン-1-イル]-3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン

2-[(3*R*,6*E*,10*E*)-3-Hydroxy-3,7,11,15-tetramethylhexadeca-6,10,14-trien-1-yl]-3,5,6-trimethylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione

登録番号 26-1-B10

JAN（日本名）：ロミタピドメシル酸塩

JAN（英 名）：Lomitapide Mesilate



$C_{39}H_{37}F_6N_3O_2 \cdot CH_4O_3S$

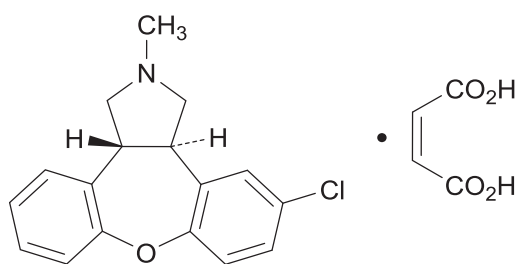
N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9-[4-({4-[4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]カルボキサミド}ピペリジン-1-イル)ブチル]-9*H*-フルオレン-9-カルボキサミド ーメタンスルホン酸塩

N-(2,2,2-Trifluoroethyl)-9-[4-({4-[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]carboxamido}piperidin-1-yl)butyl]-9*H*-fluorene-9-carboxamide monomethanesulfonate

登録番号 26-1-B18

JAN（日本名）：アセナピンマレイン酸塩

JAN（英 名）：Asenapine Maleate



及び鏡像異性体

$C_{17}H_{16}ClNO \cdot C_4H_4O_4$

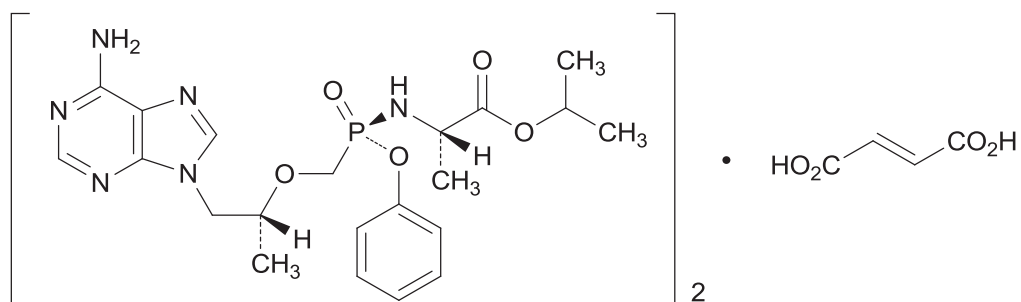
(3a*RS*,12b*RS*)-5-クロロ-2-メチル-2,3,3a,12b-テトラヒドロ-1*H*-ジベンゾ[2,3:6,7]オキセピノ[4,5-*c*]ピロー
ールマレイン酸塩

(3a*RS*,12b*RS*)-5-Chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1*H*-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pyrrole
monomaleate

登録番号 26-1-B21

JAN（日本名）：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

JAN（英 名）：Tenofovir Alafenamide Fumarate



(C₂₁H₂₉N₆O₅P)₂ · C₄H₄O₄

N-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-アミノ-9*H*-プリン-9-イル)-1-メチルエトキシ]メチル}フェノキシホスフィノイル]-L-アラニン 1-メチルエチル ヘミフマル酸塩

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

登録番号 26-2-B5

JAN（日本名）：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Pembrolizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASKGVS TSGYSYLHWY QQKPGQAPRL
LIYLASYLES GVPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQHSRDLPL
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLs STLTLsKADY EKHKVYACEV
THQGLSSPVT KSFNRGEC

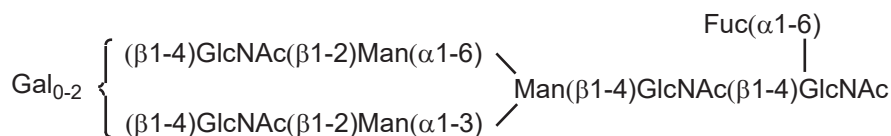
H鎖

QVQLVQSGVE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYMYWVRQA PGQGLEWMGG
INPSNGGTNF NEKFKNRVTL TTDSSTTTAY MELKSLQFDD TAVYYCARRD
YRFDMGFDYW GQGTTVTIVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT
YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT
LMISRTPEVT CVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY
RVVSVLTIVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT
LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPPVLDs
DGSFFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK

H鎖Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖N297：糖鎖結合；H鎖K447：部分的プロセシング

L鎖C218-H鎖C134, H鎖C226-H鎖C226, H鎖C229-H鎖C229：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₅₀₄H₁₀₀₀₄N₁₇₁₆O₂₀₃₆S₄₆（タンパク質部分，4本鎖）

H鎖 C₂₂₀₁H₃₃₇₆N₅₇₈O₆₈₁S₁₈

L鎖 C₁₀₅₁H₁₆₃₀N₂₈₀O₃₃₇S₅

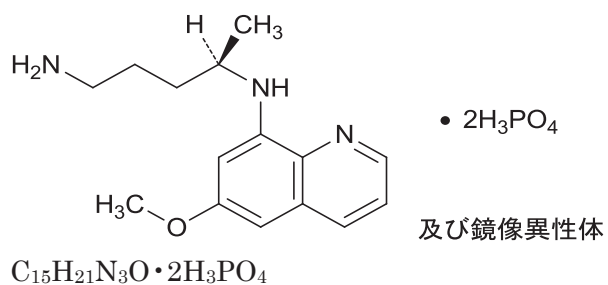
ペムブロリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト PD-1 抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり、H 鎖 228 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。ペムブロリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ペムブロリズマブは、447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ4 鎖) 2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 149,000) である。

Pembrolizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human PD-1 monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG4, whose amino acid residue at position 228 in the H-chain is substituted by Pro. Pembrolizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Pembrolizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 218 amino acid residues each.

登録番号 26-3-B4

JAN（日本名）：プリマキンリン酸塩

JAN（英 名）：Primaquine Phosphate



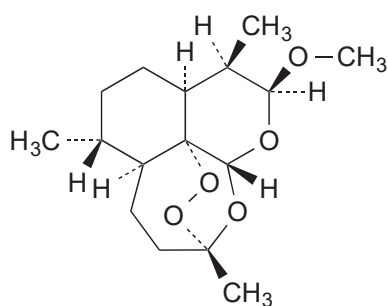
(4*RS*)-*N*⁴-(6-メトキシキノリン-8-イル)ペンタン-1,4-ジアミン 二リン酸塩

(4*RS*)-*N*⁴-(6-Methoxyquinolin-8-yl)pentane-1,4-diamine diphosphate

登録番号 26-4-B1

JAN（日本名）：アルテメテル

JAN（英 名）：Artemether



C₁₆H₂₆O₅

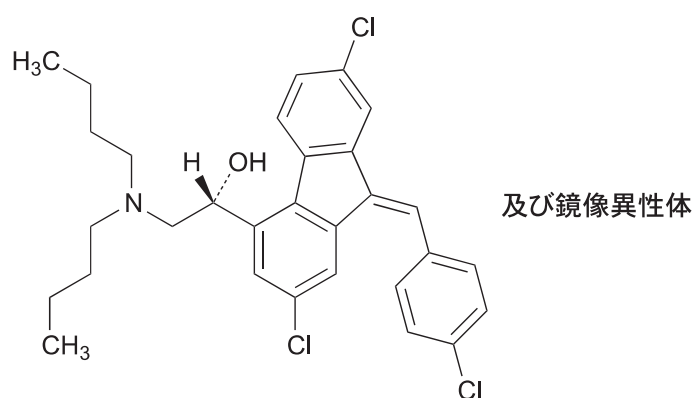
(3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*S*,12*R*,12a*R*)-10-メトキシ-3,6,9-トリメチルデカヒドロ-1*H*-3,12-エポキシ[1,2]ジオキセピノ[4,3-*l*]イソクロメン

(3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*S*,12*R*,12a*R*)-10-Methoxy-3,6,9-trimethyldecahydro-1*H*-3,12-epoxy[1,2]dioxepino[4,3-*l*]isochromene

登録番号 26-4-B2

JAN（日本名）：ルメファントリン

JAN（英 名）：Lumefantrine



$C_{30}H_{32}Cl_3NO$

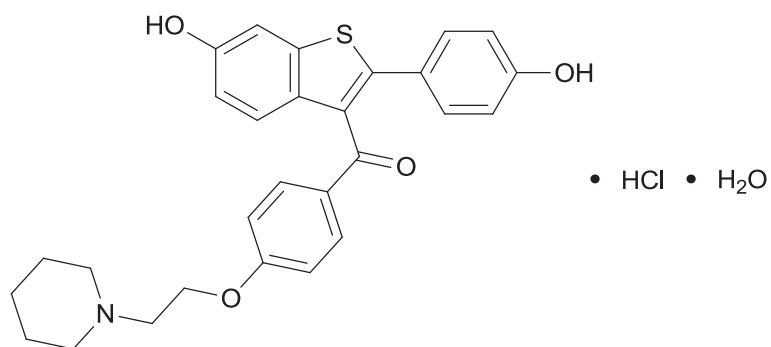
(1*RS*)-2-ジブチルアミノ-1-[(*Z*)-2,7-ジクロロ-9-(4-クロロベンジリデン)-9*H*-フルオレン-4-イル]エタノール

(1*RS*)-2-Dibutylamino-1-[(*Z*)-2,7-dichloro-9-(4-chlorobenzylidene)-9*H*-fluoren-4-yl]ethanol

登録番号 26-5-B2

JAN（日本名）：ラロキシフェン塩酸塩水和物

JAN（英 名）：Raloxifene Hydrochloride Hydrate



C₂₈H₂₇NO₄S • HCl • H₂O

[6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゾ[*b*]チエン-3-イル][4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]メタノン 一塩酸塩一水和物

[6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[*b*]thien-3-yl][4-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]methanone monohydrochloride monohydrate

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 73

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–109) and Recommended (1–70) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 15, 2011* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 73

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–109) et recommandées (1–70) dans la *Liste récapitulative No. 15, 2013* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 73

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–109) y Recomendadas (1–70) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 15, 2013* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish: Recommended INN	Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula
DCI Recommandée	Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée
DCI Recomendada	Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada
abrilumabum # abrilumab	immunoglobulin G2-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> integrin ITGA4_ITGB7 (integrin alpha4 (CD49d)_beta7, integrin $\alpha 4 \beta 7$, lymphocyte Peyer's patch adhesion molecule 1, LPAM-1)], <i>Homo sapiens</i> monoclonal antibody; gamma2 heavy chain (1-444) [<i>Homo sapiens</i> VH(IGHV1-24*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.11] (1-118) -IGHG2*01 (CH1 (119-216), hinge (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV1-12*01 (95.80%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimer (220-220":221-221":224-224":227-227")-tetrakisdisulfide
abrilumab	immunoglobuline G2-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> intégrine ITGA4_ITGB7 (intégrine alpha4 (CD49d)_bêta7, intégrine $\alpha 4 \beta 7$, récepteur d'adressage spécifique des plaques de Peyer, LPAM-1)], <i>Homo sapiens</i> anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma2 (1-444) [<i>Homo sapiens</i> (IGHV1-24*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.11] (1-118) -IGHG2*01 (CH1 (119-216), charnière (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV1-12*01 (95.80%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère(220-220":221-221":224-224":227-227")-tétrakisdisulfure
abrilumab	inmunoglobulina G2-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> integrina ITGA4_ITGB7 (integrina alfa4 (CD49d)_beta7, integrina $\alpha 4 \beta 7$, molécula de adhesión específica de linfocitos de las placas de Peyer, LPAM-1)], anticuerpo monoclonal de <i>Homo sapiens</i> ; cadena pesada gamma2 (1-444) [<i>Homo sapiens</i> (IGHV1-24*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.11] (1-118) -IGHG2*01 (CH1 (119-216), bisagra (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV1-12*01 (95.80%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero(220-220":221-221":224-224":227-227")-tetraakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLS DLSIHWRQA PGKGLEWMGG 50
 FDPQDGETIY AQKFQGRVTM TEDTSTDYAY MELSSLKSED TAVYYCATGS 100
 SSSWFDPWGQ GTLVTYSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY 150
 FPEPVTWSN SGALTSVHT FPAVLQSSGL YSLSSVTVTP SSNFGTQTYT 200
 CNVDHKPSNT KYDKTVERKC CVECPCPCAP PVAGPSVFLF PPKPKDTLMI 250
 SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTFRVV 300
 SVLTVVHQDW LNGKEYCKV SNKGLPAPIE KTISKTKGQP REPQVYTLPP 350
 SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPMLDSDGS 400
 FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK 444

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIQMTQSPSS VSASVGDRVT ITCRASQGIS SWLAWYQQKP GKAPKLLIYG 50
 ASNLESQVPS RFSGSGSGTD FTLTISLQP EDFANYCQQ ANSFPWTFGQ 100
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
 LSSPVTKSFN RGEC 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22-96 145-201 258-318 364-422
 22"-96" 145"-201" 258"-318" 364"-422"

Intra-L (C23-C104) 23"-88" 134"-194"
 23"-88" 134"-194"

Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 132-214' 132"-214"

Inter-H-H (h 4, h 5, h 8, h 11) 220-220" 221-221" 224-224" 227-227"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 H CH2 N84.4:
 294, 294"

acorafloxacinum

acorafloxacin

7-[(3*E*)-3-(2-amino-1-fluoroethylidene)piperidin-1-yl]-
 1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-4-oxo-
 1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

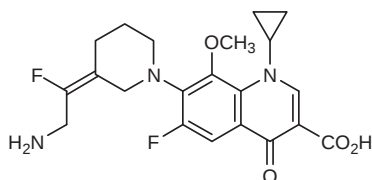
acorafloxacin

acide 7-[(3*E*)-3-(2-amino-1-fluoroéthylidène)pipéridin-1-yl]-
 1-cyclopropyl-6-fluoro-8-méthoxy-4-oxo-
 1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique

acorafloxacin

ácido 7-[(3*E*)-3-(2-amino-1-fluoroetilideno)piperidin-1-il]-
 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-
 3-carboxílico

C₂₁H₂₃F₂N₃O₄



acumapimodum

acumapimod

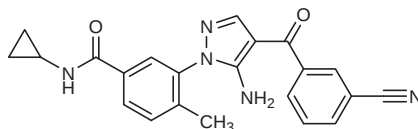
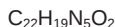
3-[5-amino-4-(3-cyanobenzoyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-
N-cyclopropyl-4-methylbenzamide

acumapimod

3-[5-amino-4-(3-cyanobenzoyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-
N-cyclopropyl-4-méthylbenzamide

acumapimod

3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-ciclopropil-
 4-metilbenzamida



albenatidum #
albenatide

S^{3,34} -{1-[(23S)-23-[[exendin-4 *Heloderma suspectum* precursor-(48-86)-peptidyl (exenatidyl)]amino]-3,12,24-trioxo-7,10-dioxo-4,13,18,25-tetraazapentacosyl]-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl}human serum albumin. Peptide is synthetic, and human serum albumin is produced in *Saccharomyces cerevisiae*.

albénatide

S^{3,34} -{1-[(23S)-23-[[précurseur de l'exendin-4 de *Heloderma suspectum*-(48-86)-peptidyl (exénatidyl)]amino]-3,12,24-trioxo-7,10-dioxo-4,13,18,25-tétraazapentacosyl]-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl}albumine sérique humaine. Le peptide est synthétique et l'albumine sérique humaine est produite par *Saccharomyces cerevisiae*.

albenatida

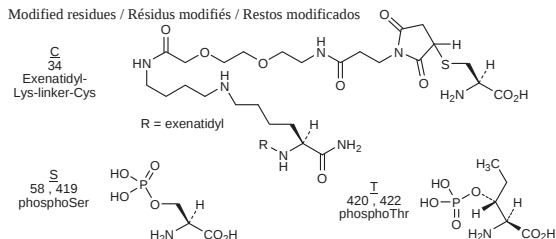
S^{3,34} -{1-[(23S)-23-[[precursor de la exendina-4 de *Heloderma suspectum*-(48-86)-peptidil (exenatidil)]amino]-3,12,24-trioxo-7,10-dioxo-4,13,18,25-tetraazapentacosil]-2,5-dioxopirrolidin-3-il}albúmina sérica humana. El péptido es sintético y la albúmina sérica humana la produce el *Saccharomyces cerevisiae*.

Human Albumin / Albumine humaine / Albumina humana
 DAHKSEVAHR FKDLGEENFK ALVLI AFAQY LQQCPFEDHV KLVNEVTEFA 50
 KTCVADESAR NCDKSLHTLF GDKLCTVATL RETYGMADC CAKQEPERNE 100
 CFLQHKDDNP NLPRLVRPEV DVMCTAFHDN EETFLKKYLY EIARRHPYFY 150
 APELLFFAKR YKAAFTCECC AADKAACLLP KLDEL RDEGK ASSAKQRLKC 200
 ASLQKFGERA FKAWAVARLS QRFPKAEFAE VSKLVTDLT VHTCECHGDL 250
 LECADDRADL AKYICENQDS ISSKLKECC KPLLEKSHCI AEVENDEMPA 300
 DLPSLAADFV ESKDVCKNYA EAKDVFLGMF LYEYARRHPD YSVVLLRLA 350
 KTYETTLKCK CAAADPHECY AKVDFDEKPL VEEPQNLIKQ NCELFEQLGE 400
 YKFNALLVR YTKKVPQVST PTLVEVSRNL GKVGSKCCKH PEAKRMPCAE 450
 DYLSVVLNQL CVLHEKTPVS DRVTCKCTES LVNRRPCFSA LEVDETYVPK 500
 EFNAETFTFH ADICTLSEKE RQIKKQTLV ELVKHKPKAT KEQLKAVMDD 550
 FAAFVEKCKC ADDKETCFAE EGKKLVAASQ AALGL 585

Exenatidyl / Exénatidyl / Exenatidil
 HGEGTFTSDL SKQMEEEAVR LFIEWLKNKG PSSGAPPPS- 39

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 53-62 75-91 90-101 124-169 168-177 200-246 245-253 265-279 278-289
 316-361 360-369 392-438 437-448 461-477 476-487 514-559 558-567

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



asvasiranum

asvasiran

small interfering ARN (siRNA) inhibitor of human Respiratory Syncytial Virus replication;
duplex of guanylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-thymidine and thymidylyl-(5'→3')-thymidylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidine

asvasiran

petit ARN interférant (siRNA) inhibiteur de la réplication du virus respiratoire syncytial humain;
duplex de guanylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-thymidine et de thymidylyl-(5'→3')-thymidylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidine

asvasirán

ARN pequeño de interferencia (ARNip) (siRNA) inhibidor de la replicación del virus respiratorio sincitial humano;
duplex de guanilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-timidilil-(3'→5')-timidina y de timidilil-(5'→3')-timidilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-citidina

C₄₀₁H₅₀₀N₁₅₀O₂₉₀P₄₀

[(3'→5')-G-G-C-U-C-U-U-A-G-C-A-A-G-U-C-A-A-G-dT-dT]

.

[(5'→3')-dT-dT-C-C-G-A-G-A-U-C-G-U-U-U-C-A-G-U-U-C]

azeliragonum

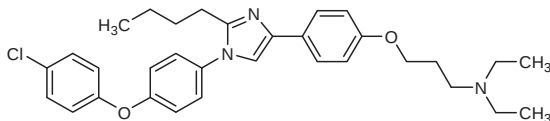
azeliragon

3-(4-{2-butyl-1-[4-(4-chlorophenoxy)phenyl]-1*H*-imidazol-4-yl}phenoxy)-*N,N*-diethylpropan-1-amine

azéliragon

3-(4-{2-butyl-1-[4-(4-chlorophénoxy)phényl]-1*H*-imidazol-4-yl}phénoxy)-*N,N*-diéthylpropan-1-amine

azeliragón

3-(4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1*H*-imidazol-4-il}fenoxi)-*N,N*-dietilpropan-1-amina $C_{32}H_{38}ClN_3O_2$ **basmisaniolum**

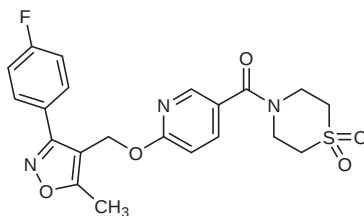
basmisaniil

(1,1-dioxo-1λ⁶-thiomorpholin-4-yl)(6-[[3-(4-fluorophenyl)-5-methyl-1,2-oxazol-4-yl]methoxy]pyridin-3-yl)methanone

basmisaniil

(1,1-dioxo-1λ⁶-thiomorpholin-4-yl)(6-[[3-(4-fluorophényl)-5-méthyl-1,2-oxazol-4-yl]méthoxy]pyridin-3-yl)méthanone

basmisaniil

(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)(6-[[3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,2-oxazol-4-il]metoxi]piridin-3-il)metanona $C_{21}H_{20}FN_3O_5S$ **beclabuvirum**

beclabuvir

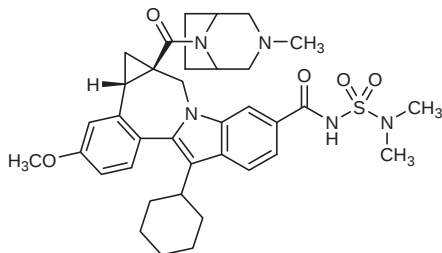
(4*bS*,5*aR*)-12-cyclohexyl-*N*-(dimethylsulfamoyl)-3-methoxy-5*a*-[(3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-4*b*,5,5*a*,6-tetrahydrocyclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-9-carboxamide

béclabuvir

(4*bS*,5*aR*)-12-cyclohexyl-*N*-(diméthylsulfamoyl)-3-méthoxy-5*a*-[(3-méthyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-4*b*,5,5*a*,6-tétrahydrocyclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazépine-9-carboxamide

beclabuvir

(4*bS*,5*aR*)-12-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-3-metoxi-5*a*-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-4*b*,5,5*a*,6-tetrahidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepina-9-carboxamida



begelomabum #
begelomab

immunoglobulin G2b-kappa, anti-[*Homo sapiens* DPP4(dipeptidyl-peptidase 4, dipeptidylpeptidase IV, adenosine deaminase complexing protein 2, ADCP2, TP103, T cell activation antigen CD26, CD26)], *Mus musculus* monoclonal antibody; gamma2b heavy chain (1-456) [*Mus musculus* VH (IGHV1-85*01 (88.80%) -(IGHD)-IGHJ1*01) [8.8.13] (1-120) -IGHG2B*02 (CH1 (121-217), hinge (218-239), CH2 (240-349), CH3 (350-454), CHS (455-456)) (121-456)], (135-213')-disulfide with kappa light chain (1'-213') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV4-57*01 (98.90%) -IGKJ1*01) [5.3.9] (1'-106') -IGKC*01 (107'-213')]; dimer (229-229'':232-232'':235-235'':238-238'')-tetrakisdisulfide

bégélomab

immunoglobuline G2b-kappa, anti-[*Homo sapiens* DPP4 (dipeptidyl-peptidase 4, dipeptidylpeptidase IV, protéine 2 complexant l'adénosine désaminase, ADCP2, TP103, antigène CD26 d'activation des cellules T, CD26)], *Mus musculus* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma2b (1-456) [*Mus musculus* VH (IGHV1-85*01 (88.80%) -(IGHD)-IGHJ1*01) [8.8.13] (1-120) -IGHG2B*02 (CH1 (121-217), charnière (218-239), CH2 (240-349), CH3 (350-454), CHS (455-456)) (121-456)], (135-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-213') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV4-57*01 (98.90%) -IGKJ1*01) [5.3.9] (1'-106') -IGKC*01 (107'-213')]; dimère (229-229'':232-232'':235-235'':238-238'')-tétrakisdisulfure

begelomab

inmunoglobulina G2b-kappa, anti-[*Homo sapiens* DPP4 (dipeptidil-peptidasa 4, dipeptidilpeptidasa IV, proteína 2 complejante de la adenosina desaminasa, ADCP2, TP103, antígeno CD26 de activación de las células T, CD26)], anticuerpo monoclonal de *Mus musculus*; cadena pesada gamma2b (1-456) [*Mus musculus* VH (IGHV1-85*01 (88.80%) -(IGHD)-IGHJ1*01) [8.8.13] (1-120) -IGHG2B*02 (CH1 (121-217), bisagra (218-239), CH2 (240-349), CH3 (350-454), CHS (455-456)) (121-456)], (135-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-213') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV4-57*01 (98.90%) -IGKJ1*01) [5.3.9] (1'-106') -IGKC*01 (107'-213')]; dímero (229-229'':232-232'':235-235'':238-238'')-tetrakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 QVQLQQSGAE LVKPGASVKL SCKASGYTFR SYDINWVRQR PEQGLEWIGW 50
 IFPGDGSTKY NEKFKGKATL TTDKSSSTAY MQLSRLTSED SAVYFCARWT 100
 VVGPGYFDVW GAGTTVTVSS AKTTPPSVYP LAPGCGDTTG SSVTLGCLVK 150
 GYFPESVTVT WNSGSLSSSV HTFPALLQSG LYTMSSSVTV PSSTWPSQTV 200
 TCSVAHPASS TTVDKKLEPS GPISTINPCP PCKECKKCPA PNLEGGPSVF 250
 IFPPNKKDVL MISLTPKVTC VVVDVSEDDP DVQISWFVNN VEVHTAQQT 300
 HREDYNSTIR VVSTLPIQH Q DWMSGKEFKC KVNNDLPSP IERTISKIKG 350
 LVRAPQVYIL PPPAEQLSRK DVSLTCLVVG FNPGDISVEW TSNHGTEENY 400
 KDTAPVLDSG GSYFIYSKLN MKTSKWEKTD SFSCNVRHEG LKNYYLKKTI 450
 SRSPGK 456

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 QIVLTQSPAI MSASPGGEKVT ITCSASSSVS YMNWFQKPG TSPKLWIYST 50
 SNLASGVPAR FSGSGSGTSY SLTISRMEAE DAATYYCQQR SSYPNTFGGG 100
 TKLEIKRADA APTVISFPSP SEQLTSGGAS VVCFLNNFYP KDINVKKID 150
 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYMSSTLT TLKDEYERHNS YTCEATHKTS 200
 TSPIVKSFNR NEC 213

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22"-96" 147"-202" 270"-330" 376"-434"
 22"-96" 147"-202" 270"-330" 376"-434"

Intra-L (C23-C104) 23"-87" 133"-193"
 23"-87" 133"-193"

Inter-H-L (CH1 11-CL 126) 135"-213" 135"-213"

Inter-H-H (h 12, h 15, h 18, h 21) 229"-229" 232"-232" 235"-235" 238"-238"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
 306, 306"

benzhydrocodonum

benzhydrocodone

4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methyl-6,7-didehydromorphinan-6-yl benzoate

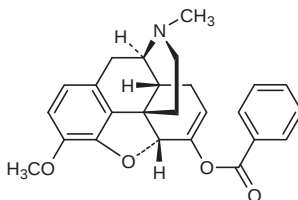
benzhydrocodone

benzoate de 4,5 α -époxy-3-méthoxy-17-méthyl-6,7-didéhydromorphinan-6-yle

benzhidrocodona

benzoato de 4,5 α -epoxi-17-metil-3-metoxi-6,7-dideshidromorfinan-6-ilo

C₂₅H₂₅NO₄



bradaniclinum

bradanicline

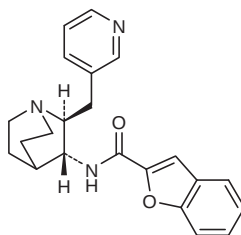
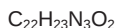
N-[(2*S*,3*R*)-2-[(pyridin-3-yl)methyl]-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamide

bradanicline

N-[(2*S*,3*R*)-2-(pyridin-3-ylméthyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofurane-2-carboxamide

bradaniclina

N-[(2*S*,3*R*)-2-(piridin-3-ilmetil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida

**briciclibum**

briciclib

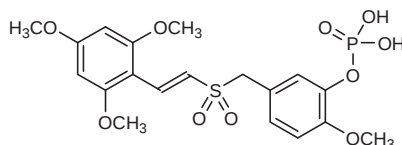
2-methoxy-5-(([(E)-2-(2,4,6-trimethoxyphenyl)ethenyl]sulfonyl)methyl)phenyl dihydrogen phosphate

briciclib

dihydrogénophosphate de 2-méthoxy-5-([2-(2,4,6-triméthoxyphényl)éthényl]sulfonyl)méthyl)phényl

briciclib

dihidrógenofosfato de 2-metoxi-5-([2-(2,4,6-trimetoxifenil)etenil]sulfonil)metil)fenilo

**brontictuzumabum #**

brontictuzumab

immunoglobulin G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* NOTCH1 (Notch 1, Translocation-associated notch-1, TAN-1, TAN1)], humanized monoclonal antibody; gamma2 heavy chain (1-447) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-24*01 (80.40%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (116)) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH1 (122-219), hinge (220-231), CH2 (232-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (122-447)], (135-214')-disulfide with lambda light chain (1'-215') [humanized V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV7-46*01 (83.20%) -IGLJ2*01 [9.3.9] (1'-109') -*Homo sapiens* IGLC7*01 (110'-215'))]; dimer (223-223'':224-224'':227-227'':230-230'')-tetrakisdisulfide

brontictuzumab

immunoglobuline G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* NOTCH1 (Notch 1, notch-1 associé aux translocations, TAN-1, TAN1)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma2 (1-447) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-24*01 (80.40%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (116)) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH1 (122-219), charnière (220-231), CH2 (232-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (122-447)], (135-214')-disulfure avec la chaîne légère lambda (1'-215') [V-LAMBDA humanisé (*Homo sapiens* IGLV7-46*01 (83.20%) -IGLJ2*01 [9.3.9] (1'-109') -*Homo sapiens* IGLC7*01 (110'-215'))]; dimère (223-223'':224-224'':227-227'':230-230'')-tétrakisdisulfure

brontictuzumab

inmunoglobulina G2-lambda, anti-[NOTCH1 de *Homo sapiens* (Notch 1, notch-1 asociado a las translocaciones, TAN-1, TAN1)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma2 (1-447) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-24*01 (80.40%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (116)) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH1 (122-219), bisagra (220-231), CH2 (232-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (122-447)], (135-214')-disulfuro con la cadena ligera lambda (1'-215') [V-LAMBDA humanizada (*Homo sapiens* IGLV7-46*01 (83.20%) -IGLJ2*01) [9.3.9] (1'-109) -*Homo sapiens* IGLC7*01 (110'-215')]; dímero (223-223":224-224":227-227":230-230")-tetrakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLVQSGAE VKKPGASVKI SKVSGYTLR GYIEWVRQA PGKGLEWIGQ 50
ILPGTGRNTY NEKFKGRVTM TADTSTDTAY MELSSLRSED TAVYYCARFD 100
GNYGYAYMDY WQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ 200
TYTCNVDHKP SNTKVDKTV RKCCVECPSP PAPPVAGPSV FLFPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNKTK PREEQFNSTF 300
RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTIISKTK GQPREPQVYT 350
LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPMLDS 400
DGSFFLYSKL TVDKSRWQGG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK 447

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

QAVVTQEPST TVSPGGTVTL TCRSSTGAVT TSNYANWFQQ KPGQAPRTLI 50
GGTNNRAPGV PARFSGSLLG GKAALTLSGA QPEDEAEYYC ALWYSNHWVF 100
GGGKTLTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLVS DFYPGAVTVA 150
WKADGSPVKV GVETTKPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCRVT 200
EGSTVEKTVA PAECS 215

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22-96 148-204 261-321 367-425
22"-96" 148"-204" 261"-321" 367"-425"
Intra-L (C23-C104) 22'-90' 137'-196'
22'''-90''' 137'''-196'''

Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 135-214" 135"-214"
Inter-H-H (h 4, h 5, h 8, h 11) 223-223" 224-224" 227-227" 230-230"
Possible other H-L and H-H crosslinks
Inter-H-L 223-214" 223"-214"
Inter-H-H 135-224" 135"-224" 227-227" 230-230"
Possible other H-L and H-H crosslinks
Inter-H-L 135-214" 223"-214"
Inter-H-H 223-135" 224-224" 227-227" 230-230"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
297, 297"

butylphthalidum

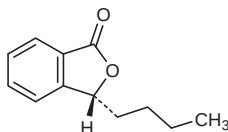
butylphthalide

rac-3-butyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

butylphthalide

rac-3-butyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

butilftalida

rac-3-butil-2-benzofuran-1(3*H*)-onaC₁₂H₁₄O₂

and enantiomer
et énantiomère
y enantiómero

cabotegravirum

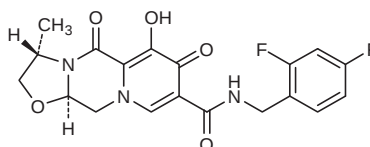
cabotegravir

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-difluorophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazine-8-carboxamide

cabotégavir (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-difluorophényl)méthyl]-6-hydroxy-3-méthyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazine-8-carboxamide

cabotegavir (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazina-8-carboxamida

C₁₉H₁₇F₂N₃O₅



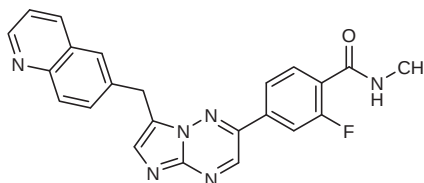
capmatinibum
capmatinib

2-fluoro-*N*-methyl-4-{7-[(quinolin-6-yl)méthyl]imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-yl}benzamide

capmatinib 2-fluoro-*N*-méthyl-4-{7-[(quinoléin-6-yl)méthyl]imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-yl}benzamide

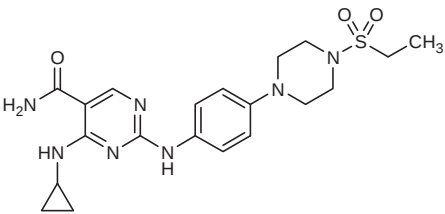
capmatinib 2-fluoro-*N*-metil-4-{7-[(quinolein-6-il)metil]imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il}benzamida

C₂₃H₁₇FN₆O



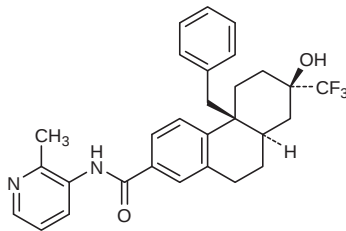
cefilavancinum
cefilavancin

(6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-2-(2-amino-5-chloro-1,3-thiazol-4-yl)-2-({3-[(3*S*,6*R*,7*R*,22*R*,23*S*,26*S*,30*aS*_a,36*R*,38*aR*)-3-(2-amino-2-oxoethyl)-44-[[2-*O*-(3-amino-2,3,6-trideoxy-3-*C*-methyl- α -*L*-lyxo-hexopyranosyl)- β -*D*-glucopyranosyl]oxy]-10,19-dichloro-7,22,28,30,32-pentahydroxy-6-[(*N*-methyl-*D*-leucyl)amino]-2,5,24,38,39-pentaoso-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38*a*-tetradecahydro-1*H*,22*H*-8,11:18,21-dietheno-23,36-(iminomethano)-13,16:31,35-dimetheno[1,6,9]oxadiazacyclohexadecino[4,5-*m*][10,2,16]benzoxadiazacyclotetracosine-26-carboxamido]propoxy)imino)acetamido]-8-oxo-3-[(pyridin-1-ium-1-yl)méthyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

cerdulatinib	4-(cyclopropylamino)-2-({4-[4-(éthanesulfonyl)pipérazin-1-yl]phényl}amino)pyrimidine-5-carboxamide
cerdulatinib	4-(ciclopropilamino)-2-({4-[4-(etanosulfonyl)piperazin-1-il]fenil}amino)pirimidina-5-carboxamida
	$C_{20}H_{27}N_7O_3S$ 
cerliponasum alfa # cerliponase alfa	immature human tripeptidyl-peptidase 1 (cell growth-inhibiting gene 1 protein, lysosomal pepstatin-insensitive protease, TPP-1, EC 3.4.14.9), 544 residues protein, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa
cerliponase alfa	tripeptidyl-peptidase 1 humaine immature (protéine du gène 1 inhibitrice du développement cellulaire, protéase lysosomiale non-contrôlée par la pepstatine, TPP-1, EC 3.4.14.9), protéine de 544 résidus, produite par des cellules ovariennes de hamster chinois, forme glycosylée alfa
cerliponasa alfa	tripeptidil-peptidasa 1 humana inmadura (proteína del gen 1 inhibidora del desarrollo celular, proteasa lisosomial no controlada por la pepstatina, TPP-1, EC 3.4.14.9), proteína de 544 restos, producida por células ováricas de hamster chino, forma glicosilada alfa
	$C_{2657}H_{4042}N_{734}O_{793}S_{11}$ Sequence / Séquence / Secuencia <pre> SYSPEPDQRR TLPPGWVSLG RADPEEELS TFALRQQNVE RLSLVQAVS 50 DPSSPYGKY LTLENVADLV RPSPLTLHTV QKWLLAAGAQ KCHSVITQDF 100 LTCWL SIRQA ELLLPGAEFH HYVGPTETH VVRSPHYQL PQALAPHVDF 150 VGGLHRFPPT SSLRQRPPEQ VTGTVLHLG VTPSVIRKRY NLTSQDVGSG 200 TSNNSQACAQ FLEQYFHDS LAQFMRLFGG NFAHQASVAR VVGQQRGRGA 250 GTEASLDVQY LMSAGANIST WYSSPGRHE GQEPFLQWLM LLSNESALPH 300 VHTVSYGDDE DLSASAYTQR VNTELMKAAA RGLTLLFASG DSGAGCWSVS 350 GRHQFRPTFP ASSPYVTIVG GTSFQEPFLI TNEIVDYISG GGFSNVFPRP 400 SYQEEAVTKF LSSSPHLPPS SYFNASGRAY PDVAALSDGY WVFSNRPPIP 450 WVSGTSASTP VFGGILSLIN EHRILSGRPP LGFLNPRLYQ QHGAGLFDVT 500 RGCHESCLDE EVEGQGFCSG PGWDPVTGWG TPNFPALLKT LLNP 544 </pre> Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro 92-103 346-507 503-518 Glycosylation sites (N)/ Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N) Asn-191 Asn-203 Asn-267 Asn-294 Asn-424
dagrocoratum dagrocorat	(4bS,7R,8aR)-4b-benzyl-7-hydroxy-N-(2-methylpyridin-3-yl)-7-(trifluoromethyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide
dagrocorat	(4bS,7R,8aR)-4b-benzyl-7-hydroxy-N-(2-méthylpyridin-3-yl)-7-(trifluorométhyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophénanthrène-2-carboxamide

dagrocorat

(4bS,7R,8aR)-4b-bencil-7-hidroxi-N-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida

 $C_{29}H_{29}F_3N_2O_2$


dalazatidum
dalazatide

a 37-residue, synthetic peptide derivative of the *Stichodactyla* toxin:
O-phosphono-L-tyrosyl-2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]acetyl[potassium channel toxin kappa-stichotoxin-Shela *Stoichactis helianthus* (Caribbean sea anemone)] peptidamide

dalazatide

peptide synthétique de 37 acides aminés dérivé de la toxine extraite de *Stichodactyla*:
O-phosphono-L-tyrosyl-2-[2-(2-aminoéthoxy)éthoxy]acétyl[toxine kappa du canal potassique-stichotoxine-Shela *Stoichactis helianthus* (anémone de mer des Antilles)] peptidamide

dalazatida

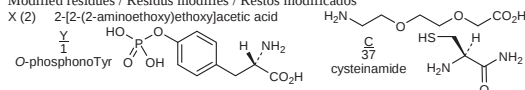
péptido sintético de 37 aminoácidos derivado de la toxina extraída de *Stichodactyla*:
O-fosfono-L-tirosil-2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]acetil[toxina kappa del canal de potasio-stichotoxina-Shela *Stoichactis helianthus* (anémona del Mar de las Antillas)] peptidamida

 $C_{184}H_{296}N_{57}O_{55}P_7$

Sequence / Séquence / Secuencia
YXRSCIDTIP KSRCTAFQCK HSMKYRLSFC RKTGCTC 37

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
5-37 14-30 19-34

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



dapaconazolum
dapaconazole

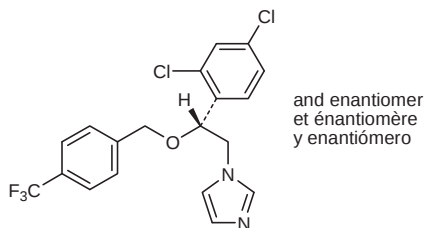
1-[rac-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy]ethyl]-1H-imidazole

dapaconazole

1-[rac-2-(2,4-dichlorophényl)-2-[[4-(trifluorométhyl)phényl]méthoxy]éthyl]-1H-imidazole

dapaconazol

1-[rac-2-(2,4-diclorofenil)-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]etil]-1H-imidazol

**defactinibum**

defactinib

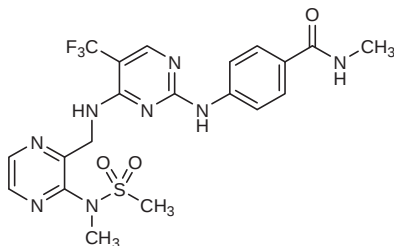
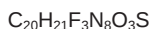
N-methyl-4-({4-({[3-(*N*-methylmethanesulfonamido)pyrazin-2-yl]methyl}amino)-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl}amino)benzamide

défactinib

N-méthyl-4-({4-({[3-(*N*-méthylméthanesulfonamido)pyrazin-2-yl]méthyl}amino)-5-(trifluorométhyl)pyrimidin-2-yl}amino)benzamide

defactinib

N-metil-4-({4-({[3-(*N*-metilmetanesulfonamido)pirazin-2-il]metil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino)benzamida

**denintuzumabum mafodotinum #**

denintuzumab mafodotin

immunoglobulin G1-kappa auristatin F conjugate, anti-*[Homo sapiens]* CD19 (B lymphocyte surface antigen B4, Leu-12), humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-450) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV4-31*02 (84.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01 [10.7.12] (1-120) -*Homo sapiens*IGHG1*01 (CH1 (121-218), hinge (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)), (223-213')-disulfide with kappa light chain (1'-213') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV3-11*01 (85.30%) -IGKJ2*02 [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens*IGKC*01 (107'-213'))]; dimer (229-229'':232-232'')-bisdisulfide; conjugated, on an average of 4 cysteinyl, to monomethylauristatin F (MMAF), via a noncleavable maleimidocaproyl (mc) linker

For the *mafodotin* part, please refer to the document "INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others".

dénintuzumab mafodotiné

immunoglobuline G1-kappa conjuguée à l'auristatine F, anti-[*Homo sapiens* CD19 (antigène de surface B4 des lymphocytes B, Leu-12)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-450) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV4-31*02 (84.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [10.7.12] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (121-218), charnière (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-213') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV3-11*01 (85.30%) -IGKJ2*02) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (107'-213')]; dimère (229-229'':232-232'')-bisdisulfure; conjugué, sur 4 cystéinyl en moyenne, au monométhylauristatine F (MMAF), via un linker maléimidocaproyl (mc) non clivable

Pour la partie mafodotiné, veuillez-vous référer au document "INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others".

denintuzumab mafodotina

immunoglobulina G1-kappa conjugada con la auristatina F, anti-[CD19 de *Homo sapiens* (antígeno de superficie B4 de los linfocitos B, Leu-12)], anticuerpo monoclonal humanizado;

cadena pesada gamma1 (1-450) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV4-31*02 (84.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [10.7.12] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (121-218), bisagra (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-213') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV3-11*01 (85.30%) -IGKJ2*02) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (107'-213')]; dímero (229-229'':232-232'')-bisdisulfuro; conjugado, en 4 restos cisteinil por término medio, con monometilauristatina F (MMAF), mediante un conector maleimidocaproyl (mc) no escindible

La fracción mafodotina, pueden encontrarla en el documento "INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others".

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 QVQLQESGPGLVKPSQTLTSLTCTVSGGSGIS TSGMGVGWIR QHPGKGLEWI 50
 GIHWDDDKR YNPALKSRVT ISVDTSKNQF SLKLSSTVTA DTAVYYCARM 100
 ELWSYYFDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSTV VPSSSLGTQT 200
 YICNVNKKPS NTKVNVKVEP KSCDKHTHTCP PCPAPPELLGG PSVFLFPPK 250
 KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
 STYRVVSVLT VLNQDNLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTI KAKGQPREPQ 350
 VYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV 400
 LQSDGSEFLY SKLTVDKSRW QGQNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASSSVS YMHVYQKPG QAPRLLIYDT 50
 SKLASGIPAR FSGSGSGTDFLTITSSLEPE DVAIVYCFQG SVYPFTFGQ 100
 TKLEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD 150
 NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSTLT SKADYEKHKV YACEVTHQGL 200
 SSPVTKSNR GEC 213

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H (C23-C104) 22-97 147-203 264-324 370-428
 22"-97" 147"-203" 264"-324" 370"-428"

Intra-L (C23-C104) 23'-87' 133'-193'
 23'''-87''' 133'''-193'''

Inter-H-L (h 5-CL 126) * 223-213' 223"-213"
 Inter-H-H (h 11, h 14) * 229-229' 232-232"

*Two inter-chain disulfide bridges are not present on average, the antibody being conjugated to an average of 4 drug linkers, each bound to a cysteinyl via a thioether bond

*Deux des ponts disulfure inter-chaînes ne sont pas présents en moyenne, l'anticorps étant conjugué à une moyenne de 4 linker-principe actif, chacun via une liaison thioéther.

* Faltan dos puentes disulfuro intercatenarios por estar el anticuerpo conjugado, con sendos enlaces tioéter, a una media de 4 conectores de principio activo.

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 H CH2 N84.4:
 300, 300"

dianhydrogalactitol

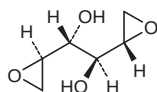
dianhydrogalactitol

meso-(1*R*,2*S*)-1-[(2*R*)-oxiran-2-yl]-2-[(2*S*)-oxiran-2-yl]ethane-1,2-diol

dianhydrogalactitol

*més*o-(1*R*,2*S*)-1-[(2*R*)-oxiran-2-yl]-2-[(2*S*)-oxiran-2-yl]éthane-1,2-diol

dianhidrogalactitol

meso-(1*R*,2*S*)-1-[(2*R*)-oxiran-2-il]-2-[(2*S*)-oxiran-2-il]etano-1,2-diol $C_6H_{10}O_4$ **diclofenaci etalhyaluronas**

diclofenac etalhyaluronate

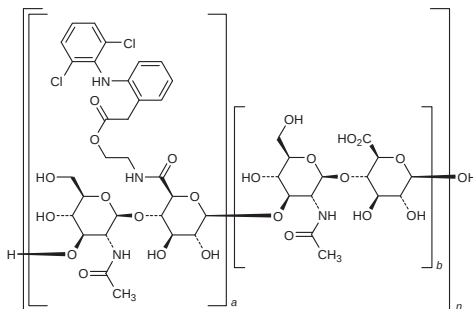
hyaluronic acid partly amidified with 2-(2-{[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl}acetyloxy)ethanamine

étalhyaluronate de diclofénac

acide hyaluronique partiellement amidifié par la 2-(2-{[(2,6-dichlorophényl)amino]phényl}acétyloxy)éthanamine

etalhialuronato de diclofenaco

ácido hialurónico parcialmente amidificado por 2-(2-{[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acetiloxi)etanamina

 $[(C_{30}H_{35}Cl_2N_3O_{12})_a(C_{14}H_{21}NO_{11})_b]_nH_2O$ **diridavumabum #**

diridavumab

immunoglobulin G1-lambda2, anti-[influenza A virus hemagglutinin HA2 subunit (H1, H2, H5, H6, H8 and H9 subtypes)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69*01 (84.70%) -(IGHD)-IGHJ6*03) [8.8.14](1-121) -IGHG1*03 (CH1 (122-219), hinge (220-234), CH2 (235-344), CH3 (345-449), CHS K2>del (450)(122-450)], (224-216)-disulfide with lambda2 light chain(1'-217') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-51*01 (92.90%) -IGLJ2*01) [8.3.12] (1'-111') -IGLC2*01 (112'-217')]; dimer (230-230":233-233")-bisdisulfide

diridavumab

immunoglobuline G1-lambda2, anti-[sous-unité HA2 de l'hémagglutinine du virus de la grippe A (sous-types H1, H2, H5, H6, H8 et H9)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69*01 (84.70%) -(IGHD)-IGHJ6*03 [8.8.14](1-121) -IGHG1*03 (CH1 (122-219), charnière (220-234), CH2 (235-344), CH3 (345-449), CHS K2>del (450)(122-450)), (224-216')-disulfure avec la chaîne légère lambda2 (1'-217') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-51*01 (92.90%) -IGLJ2*01 [8.3.12] (1'-111') -IGLC2*01 (112'-217'))]; dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure

diridavumab

immunoglobulina G1-lambda2, anti-[subunidad HA2 de la hemaglutinina del virus de la gripe A (sub-tipos H1, H2, H5, H6, H8 y H9)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens* ;
cadena pesada gamma1 (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69*01 (84.70%) -(IGHD)-IGHJ6*03 [8.8.14] (1-121) -IGHG1*03 (CH1 (122-219), bisagra (220-234), CH2 (235-344), CH3 (345-449), CHS K2>del (450) (122-450)], (224-216')-disulfuro con la cadena ligera lambda2 (1'-217') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-51*01 (92.90%) -IGLJ2*01 [8.3.12] (1'-111') -IGLC2*01 (112'-217'))]; dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
EVQLVESGAE VKKPGSSVKV SCKASGGPFR SYAISWVRQA PGQGPPEWMGG 50
IIPFGITTKY APKFQGRVTI TADDFAGTVY MELSSLRSED TAMYYCAKHM 100
GYQVRETMV WGKGTTTVTS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSVV TVPSSSLGTQ 200
TYICNVNKKP SNTKVDKRVK PKSCDKHTHC PRCPELLELG GPSCVFLFPK 250
PKDTLISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDCGEVHN AKTKPREEQY 300
NSTYRVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP 350
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFPYSD IAVEWESNGQ PENNYKTTTP 400
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQGGNVFSCS VMHEALHNNHY TQKSLSLSPG 450

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
QSVLTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSNIG NDYVSWYQQL PGTAPKLLIY 50
DNNKRPSGIP DRFSGSGSGT SATLGITGLQ TGDEANYCA TWDRRPTAYV 100
VFGGGTKLTV LGQPKAAPSV TLFPPSSEEL QANKATLVCL ISDFYPGAVT 150
VAMKADSSPV KAGVETTTTPS KQSNNKYAAS SYLSLTPEQW KSHRSYSCQV 200
THEGSTVEKT VAPTECS 217

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 148-204 265-325 371-429
22"-96" 148"-204" 265"-325" 371"-429"
Intra-L (C23-C104) 22-89" 139"-198"
22"-89" 139"-198"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 224-216" 224"-216"
Inter-H-H (h 11, h 14) 230-230" 233-233"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
301, 301"

Other post-translational modifications
Autres modifications post-traduccionnelles
Otras modificaciones post-traduccionales
Lacking H chain C-terminal lysine (CHS K2>del)

eflapeggrastimum #
eflapeggrastim

human granulocyte colony-stimulating factor and human IgG4 Fc dimer linked together with polyethylene glycol derivative, produced in *Escherichia coli*:
N^{a.1},N^{1.9}-[ω-(oxypropane-1,3-diyl)-α-(propane-1,3-diyl)poly(oxyethylene)] des-(1-L-alanine,37-39)-[18-L-serine(C>S),69-L-serine(P>S)]human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, pluripoiectin) (1-174)-peptide and des-(1-8)-human immunoglobulin G4 Fc fragment (IGHG4*01 H-CH2-CH3) (9'-229')-peptide dimer (11'-11'')-disulfide

éflapégrastim

le facteur de stimulation de colonies de granulocytes humain et le dimère du fragment Fc de l'IgG4 humaine, produits par *Escherichia coli*, reliés par un radical substituant dérivé du polyéthylèneglycol:
 $N^{a.1}, N^{1.9}$ -[ω -(oxypropane-1,3-diyl)- α -(propane-1,3-diyl)poly(oxyethylene)] dès-(1-L-alanine,37-39)-[18-L-sérine(C>S), 69-L-sérine(P>S)]facteur de stimulation de colonies de granulocytes humain (G-CSF, pluripoiétine) (1-174)-peptide et (11'-11'')-disulfure du dimère de dès-(1-8)-fragment Fc de l'immunoglobuline G4 humaine (IGHG4*01 H-CH2-CH3) (9'-229')-peptide

eflapegrastim

producto de la unión, mediante un radical derivado del polietilenglicol, del factor estimulante de colonias de granulocitos humano y el dímero del fragmento Fc de la IgG4 humana, producidos por *Escherichia coli*.
 $N^{a.1}, N^{1.9}$ -[ω -(oxipropano-1,3-diil)- α -(propano-1,3-diil)poli(oxietileno)] des-(1-L-alanina,37-39)-[18-L-serina(C>S),69-L-serina(P>S)]factor estimulante de colonias de granulocitos humano (G-CSF, pluripoyetina) (1-174)-péptido y (11'-11'')-disulfuro del dímero de des-(1-8)-fragmento Fc de la inmunoglobulina G4 humana (IGHG4*01 H-CH2-CH3) (9'-229')-péptido

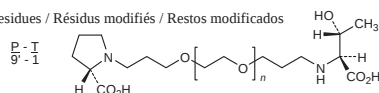
Human G-CSF derivative sequence / Séquence dérivée du G-CSF humain / Secuencia derivada de G-CSF humano
 TPLGPASSLP QSFLLKSLEQ VRKIQGDGAA LQEKLCAATYK LCHPEELVLL 50
 GHSLGIPWAP LSSCSSQALQ LAGCLSQLHS GLFLYQGLLQ ALEGISPELG 100
 PTLDTLQLDV ADFATTIWQQ MEELGMAPAL QPTQGAMPAP ASAFQRRAGG 150
 VLVASHLQSF LEVSYRVLRH LAQP 174

hIGHG4 Fc monomer / Monomère du Fc de hIGHG4 / Monómero de Fc de hIGHG4
 PS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ 50'
 EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE 100'
 YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL 150'
 VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPPV L DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ 200'
 EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK 229'

hIGHG4 Fc monomer / Monomère du Fc de hIGHG4 / Monómero de Fc de hIGHG4
 PS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ 50'
 EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE 100'
 YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL 150'
 VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPPV L DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ 200'
 EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK 229'

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 11'-11'' 36-42 43'-103' 43''-103'' 64-74 149'-207' 149''-207''

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



efmorotocogum alfa #
 efmorotocog alfa

recombinant DNA derived (1-742)-(1637-2332)-human blood coagulation factor VIII fusion protein with immunoglobulin G1 Fc domain fragment, produced in HEK293H cells, glycoform alfa:
 des-(743-1636)-human blood coagulation factor VIII (antihemophilic factor, procoagulant component) fusion protein with human immunoglobulin G1 Fc fragment (IGHG1*01 H-CH2-CH3)-(6-231)-peptide (1444-6':1447-9')-bisdisulfide with human immunoglobulin G1 Fc fragment (IGHG1*01 H-CH2-CH3)-(6-231)-peptide

efmorotocog alfa

(1-742)-(1637-2332)-facteur VIII de coagulation humain protéine de fusion avec le fragment Fc de l'immunoglobuline G1, produite dans les cellules HEK293H à partir d'ADN recombinant, forme glycosylée alfa: dés-(743-1636)-facteur VIII de coagulation humain (facteur antihémophilique, composé procoagulant) protéine de fusion avec le fragment Fc de l'immunoglobuline G1 humaine (IGHG1*01 H-CH2-CH3)-(6-231)-peptide (1444-6':1447-9')-bisdisulfure avec le fragment Fc de l'immunoglobuline G1 humaine (IGHG1*01 H-CH2-CH3)-(6-231)-peptide

efmorotocog alfa

(1-742)-(1637-2332)-factor VIII de coagulación humano proteína de fusión con el fragmento Fc de la inmunoglobulina G1, producida en las células HEK293H a partir de ADN recombinant, forma glicosilada alfa: des-(743-1636)-factor VIII de coagulación humano (factor antihemofílico, componente procoagulante) proteína de fusión con el fragmento Fc de la inmunoglobulina G1 humana (IGHG1*01 H-CH2-CH3)-(6-231)-péptido (1444-6':1447-9')-bisdisulfuro con el fragmento Fc de la inmunoglobulina G1 humana (IGHG1*01 H-CH2-CH3)-(6-231)-péptido

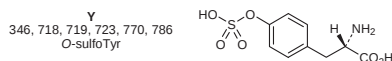
Fusion protein / Protéine de fusion / Proteína de fusión
 ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSPFF NTSVVYKTL 50
 FVEFTDHLFN IAKPRPPMGM LLGPTIQAEV YDVTVITLKN MASHPVSLHA 100
 VGVSYWKASE GAEDDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVMQV LKENGPMASD 150
 PLLCTYSYLS HYDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSJAKEKTQ TLHKFLLFA 200
 VFDEGKSMHS ETKNSLMODR DAASARAWPK MHTVNGVYNR SLPLGLGCHR 250
 KSVYVHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISF ITFLTAQTLL 300
 MDLGQFLLCF HISSHQHDM EAYVKVDSCP EEPQLRMKN EEAEDYDDL 350
 TDSEMDVVRF DDDNSPSFIQ IRSVAKHKPK TWVHYIAEE EDWDYAPLVL 400
 APDDRSYKQ YLNNGPRIQ RYKVKRFMA YDTEFKTRE AIQHESGILG 450
 PLLYGEVGD TLLIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD 500
 FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSFYVME RDLASGLIGP 550
 LLLCYKESVD QRGNQMSDK RNVLFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG 600
 VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDLSQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDLS 650
 VVFSGYTFKH KMYVEDTLTL PPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR 700
 GMTALLKVSS CDKNTGDYIE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNPVVK 750
 RHQREITRTT LQSDQEEIDY DDTISVEMKK EDFDIYDEDE NQSPRSFQKK 800
 TRHYFIAAVE RLWDYGMSS PHVLRNRAQS GSVPQFKKVV FQEFDTGSFT 850
 QPLYRGELNE HLGLLGPYIR AEVEDNIMVT FRNQASRPYS FYSSLISYEE 900
 QDRQGAEPKR NFVKPHETKT YFKVQHHMA PTKDEFCKA WAYFSDVDLE 950
 KDVSGLIGP LLVCHNTLM PAHGRQVTV EFALFTIFD ETKSWFTEN 1000
 MERNCRAPCN IQMEDPTFKE NYRFAHNGY IMDTLPLGLVM AQDQRIRYL 1050
 LSMGSNENIH SIHFSGHVFT VRKKEEYKMA LYNLYPGVFE TVENLPSKAG 1100
 IWRVECLIGE HLHAGMSTLF LVYSNCKQTP LGMASGHIRD FQITASGQYG 1150
 QWAPKLARLH YSGSINAWST KEPFSWIKVD LLAPMIHIGI KTQGARQKFS 1200
 SLYISQFIIM YSLDGKKWQT YRGNSTGTLM VFFGNVDSSG IKHNFNPPI 1250
 IARYIRLHPT HYSIRSTLRM ELMGCDLNSC SMPLGESKA ISDAQITASS 1300
 YFTNMFATWS PSKARLHLQG RSNAMRPQVN NPKEWLQVDF QKTMKVTVGT 1350
 TQGVKSLTS MYVKEFLISS SQDGHQWTLF FQNGKVKVQF GNQDSFTPVV 1400
 NSLDPLLLTR YLRHPQSWV HQIALRMEVL GCEAQDLYDK THTCPPCPAP 1450
 ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VDVSHEDPE VKFNWYVDGV 1500
 EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLVNGKEYCK VSNKALPAPI 1550
 EKTISKAKGQ PREPQVYTLF PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE 1600
 SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMEAL 1650
 HNHYTQKSL LSPG 1664

Immunoglobulin Fc fragment / fragment Fc d'immunoglobuline / fragmento Fc de inmunoglobulina

DKTHTCPPCP APDLLGGPSV FLFPKPKPDT LMTSRTPEVT CVVVDVSHED 50'
 PEVKFNWYVD GVEVHNATK PREEQYNSTY RVSVLTVLH QDWLNGKEYK 100'
 CKVSNKALPA PIEKTIKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK 150'
 GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDSDG DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG 200'
 NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPG 226'

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 6'-1444 9'-1447 41'-101' 147'-205' 153-179 248-329 528-554
 630-711 938-964 1005-1009 1127-1275 1280-1432 1479-1539 1585-1643

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)
 Asn-41 Asn-77 Asn-239 Asn-916 Asn-1224 Asn-1515

efpeglenatidum #

efpeglenatide

exenatide derivative and human IgG4 Fc dimer linked together with polyethylene glycol derivative:
 $N^{6,27},N^{1,9}$ -[ω -(oxypropane-1,3-diyl)- α -(propane-1,3-diyl)poly(oxyethylene)] [1-(imidazol-4-ylacetic acid)]exendin-4 *Heloderma suspectum* (Gila monster), human immunoglobulin G4 Fc fragment-(9'-229')-peptide dimer (11'-11'')-disulfide

efpèglénatide

dérivé de l'exénatide et du dimère de l'IgG4 Fc liés par un pont dérivé du polyéthylèneglycol :
 $N^{6,27},N^{1,9}$ -[ω -(oxypropane-1,3-diyl)- α -(propane-1,3-diyl)poly(oxyéthylène)] [1-acide (imidazol-4-yl)acétique]exendine-4 *Heloderma suspectum* (monstre de Gila), fragment Fc de l'immunoglobuline G4 humaine-(9'-229')-peptide (11'-11'')-disulfure du dimère

efpeglenatida

derivado de la exenatida y del dímero de la IgG4 Fc unidos por un puente derivado del polietilenglicol :
 $N^{6,27},N^{1,9}$ -[ω -(oxipropano-1,3-diil)- α -(propano-1,3-diil)poli(oxitileno)] [1-ácido (imidazol-4-il)acético]exendina-4 *Heloderma suspectum* (monstruo de Gila), fragmento Fc de la inmunoglobulina G4 humana-(9'-229')-péptido (11'-11'')-disulfuro del dímero

Modified exendin-4 / Exendine-4 modifiée / Exendina-4 modificada
 HGEGTFTSDL SKQMEEEAVR LFIEWLKNGG PSSGAPPPS

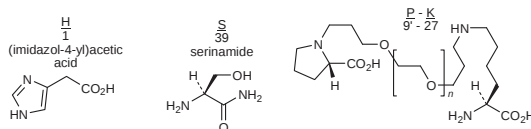
39

hIGHG4 Fc monomer / Monomère du Fc de hIGHG4 / Monómero del Fc de hIGHG4
 PS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMSRTP VTCVVVDVSQ 50'
 EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLT V LHDQWLNGKE 100'
 YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL 150'
 VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPVVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ 200'
 EGNVFCSCVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK 229'

hIGHG4 Fc monomer / Monomère du Fc de hIGHG4 / Monómero del Fc de hIGHG4
 PS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMSRTP VTCVVVDVSQ 50'
 EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLT V LHDQWLNGKE 100'
 YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL 150'
 VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPVVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ 200'
 EGNVFCSCVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK 229'

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 11'-11" 43'-103' 43"-103" 149'-207" 149"-207"

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados

**emactuzumabum #**

emactuzumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CSF1R (colony stimulating factor 1 receptor, CSF-1R, CSF-1R, macrophage colony-stimulating factor 1 receptor, c-fms, FMS, CD115)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-446) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01 [8.7.10] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (117-214), hinge (215-229), CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-213')-disulfide with kappa light chain (1'-213') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (86.30%) -IGKJ2*01 [6.3.8] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (107'-213')]; dimer (225-225'':228-228'')-bisdisulfide

émactuzumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CSF1R (récepteur du facteur 1 stimulant de colonies, CSF-1R, CSF-1-R, récepteur du facteur 1 stimulant des colonies de macrophages, c-fms, FMS, CD115)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma1 (1-446) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV1-18*01 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.7.10] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (117-214), charnière (215-229), CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-213') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (86.30%) -IGKJ2*01) [6.3.8] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (107'-213')]; dimère (225-225":228-228")-bisdisulfure

emactuzumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CSF1R (receptor del factor 1 estimulante de colonias, CSF-1R, CSF-1-R, receptor del factor 1 estimulante de colonias de macrófagos, c-fms, FMS, CD115)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma1 (1-446) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.7.10] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (117-214), bisagra (215-229), CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-213') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (86.30%) -IGKJ2*01) [6.3.8] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (107'-213')]; dímero (225-225":228-228")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYDISWVRQA PGQGLEWMGV 50
IWTDGGNTYA QKLQGRVTMT TDTSTSTAYM ELRSLRSDDT AVYYCARDQR 100
LYFDVWGQGT TVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP 150
EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVTVTPSS SLGTQTYICN 200
VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL 250
MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR 300
VSVLTVLHQ DLWNGKEYKC KVSINKALPAP IEKISKAKG QPREPVYTL 350
PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNQGPENNY KTTTPVLDS 400
GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK 446

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
DIQMTQSPSS LSASVGRVT ITCRASEDVN TVYVSWYQKP GKAPKLLIYA 50
ASNRYTGVPS RFGSGSGTD FTLTISLQQL EDFATYYCQQ SFSYPTFGQG 100
TKLEIKRTVA APSVFIFFPS DEQLKSGTAS VVCLLNFPY REAKVQWKVD 150
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSLTLL SKADYEKHKV YACEVTHQGL 200
SSPVTKSFNR GEC 213

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22-95 143-199 260-320 366-424
22"-95" 143"-199" 260"-320" 366"-424"

Intra-L (C23-C104) 23"-88" 133"-193"
23"-88" 133"-193"

Inter-H-L (h 5-CL 126) 219-213' 219"-213"
Inter-H-H (h 11, h 14) 225-225" 228-228"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
296, 296"

emibetuzumabum

emibetuzumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MET (met proto-oncogene, hepatocyte growth factor receptor, HGFR, scatter factor receptor, HGF/SF receptor, receptor tyrosine-protein kinase c-Met, papillary renal cell carcinoma 2, RCCP2)], humanized monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain (1-441) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ5*01 L123>T (110) (1-115)), IGHG4*01 (CH1 (116-213), hinge S10>P (223) (214-225), CH2 F1.3>A (229), L1.2>A (230) (226-335), CH3 (336-440), CHS K2>del (441)) (116-441)], (129-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (84.40%) -IGKJ4*01) [7.3.9] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01 (109'-215')]; dimer (221-221":224-224")-bisdisulfide

émibétuzumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MET (proto-oncogène met, récepteur du facteur de croissance hépatocytaire, HGFR, récepteur du facteur de dispersion, récepteur de l'HGF/SF, récepteur protéine-tyrosine kinase c-Met, carcinome papillaire à cellules rénales 2, RCCP2)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma4 (1-441) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ5*01 L123>T (110) (1-115)), IGHG4*01 (CH1 (116-213), charnière S10>P (223) (214-225), CH2 F1.3>A (229), L1.2>A (230) (226-335), CH3 (336-440), CHS K2>del (441)) (116-441)], (129-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (84.40%) -IGKJ4*01 [7.3.9] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01 (109'-215'))]; dimère (221-221'':224-224')-bisdisulfure

emibetuzumab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MET (proto-oncogén met, receptor del factor de crecimiento de hepatocitos, HGFR, receptor del factor de dispersión, receptor del HGF/SF, receptor proteína-tirosina kinasa c-Met, carcinoma papilar de células renales 2, RCCP2)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma4 (1-441) [VH humanizada (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ5*01 L123>T (110) (1-115)) , IGHG4*01 (CH1 (116-213), bisagra S10>P (223) (214-225), CH2 F1.3>A (229), L1.2>A (230) (226-335), CH3 (336-440), CHS K2>del (441)) (116-441)], (129-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (84.40%) -IGKJ4*01 [7.3.9] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01 (109'-215'))]; dímero (221-221'':224-224')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SKASGYTFT DYYMHWRQA PGQGLEWMGR 50
 VNPNRRTTYY NQKFEGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSD TAVYYCARAN 100
 WLDYWGQGT VTSVSSASTGK PSVFPLAPCS RSTSESTAAL GCLVKDYFPE 150
 PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYS SSVTVPS SSG LGTKTYTCNV 200
 DHKPSNTKVD KRVESKYGPP CPPCPAPEAA GGPSVFLFPP KPKDTLMISR 250
 TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV 300
 LTVLHQDWL N GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSQ 350
 EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTT PVLDSGGSFF 400
 LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNN YTQKSLSLSL G 441

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIQMTQSPSS LSASVGRVT ITCSVSSSV SIYLMWYQK PGKAPKLLIY 50
 STSNLASGVP SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ VYSGYPLTFG 100
 GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVCLLN NF YPREAKVQWK 150
 VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYGLSSTL TLSKADYEKH KVIACEVTHQ 200
 GLSSPVTKSF NRGE C 215

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H (C23-C104) 22-96 142-198 256-316 362-420
 22"-96" 142"-198" 256"-316" 362"-420"
 Intra-L (C23-C104) 23'-89' 135'-195'
 23'''-89''' 135'''-195'''
 Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 129-215' 129"-215"
 Inter-H-H (h 8, h 11) 221-221" 224-224"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 H CH2 N84.4:
 292, 292"

Other post-translational modifications
 Autres modifications post-traductionnelles
 Otras modificaciones post-traduccionales
 Lacking H chain C-terminal lysine (CHS K2>del)

enadenotucirevum #

enadenotucirev

chimeric oncolytic adenovirus Ad3/Ad11p containing two deletions in the viral genome in the E3 region (2444 bp) and in the E4 region (24 bp) and 197 non-homologous nucleotides in the E2B region

énadénotucirev

adénovirus chimérique oncolytique Ad3/Ad11p contenant deux suppressions dans le génome viral, dans la région E3 (2444 pb) et dans la région E4 (24 pb) et 197 nucléotides non-homologues dans la région E2B

enadenotucirev

adenovirus quimérico oncolítico Ad3/Ad11p que contiene dos deleciones en el genoma viral, en la región E3 (2444 pb) y en la región E4 (24 pb) y 197 nucléotidos no-homólogos en la región E2B

enceniclinum

encenicline

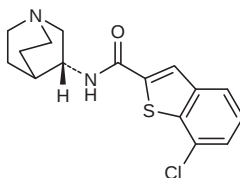
N-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl]-7-chloro-1-benzothiophene-2-carboxamide

encénicline

N-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl]-7-chloro-1-benzothiophène-2-carboxamide

enceniclina

N-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il]-7-cloro-1-benzotiofeno-2-carboxamida

$$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{OS}$$
**esuberaprostum**

esuberaprost

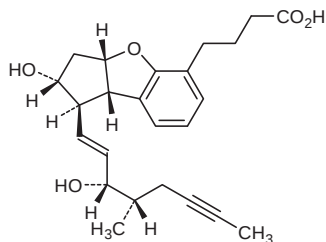
(+)-4-[(1*R*,2*R*,3*aS*,8*bS*)-2-hydroxy-1-[(1*E*,3*S*,4*S*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-2,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*][1]benzofuran-5-yl]butanoic acid

ésubéraprost

(+)-acide 4-[(1*R*,2*R*,3*aS*,8*bS*)-2-hydroxy-1-[(1*E*,3*S*,4*S*)-3-hydroxy-4-méthyloct-1-én-6-yn-1-yl]-2,3,3*a*,8*b*-tétrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*][1]benzofuran-5-yl]butanoïque

esuberaprost

(+)-ácido 4-[(1*R*,2*R*,3*aS*,8*bS*)-2-hidroxi-1-[(1*E*,3*S*,4*S*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il]-2,3,3*a*,8*b*-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*][1]benzofuran-5-il]butanoico

**evofosfamidum**

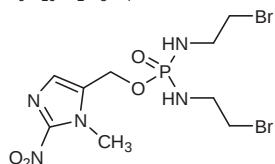
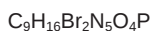
evofosfamide

(1-methyl-2-nitro-1*H*-imidazol-5-yl)methyl *N,N'*-bis(2-bromoethyl)phosphorodiamidate

évofosfamide

N,N'-bis(2-bromoéthyl)phosphorodiamidate de (1-méthyl-2-nitro-1*H*-imidazol-5-yl)méthyle

evofosfamida

N,N'-bis(2-bromoetil)fosforodiamidato de (1-metil-2-nitro-1*H*-imidazol-5-il)metilo**ferricum maltolum**

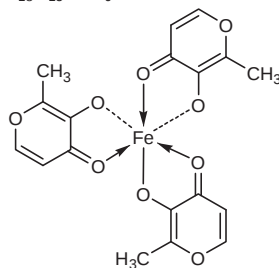
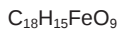
ferric maltol

tris(2-methyl-4-oxo-κ*O*-4*H*-pyran-3-olato-κ*O*)iron(III)

maltol ferrique

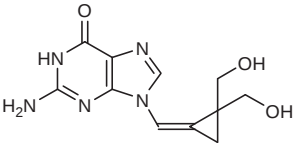
tris(2-méthyl-4-oxo-κ*O*-4*H*-pyran-3-olato-κ*O*)fer(III)

maltol férrico

tris(2-metil-4-oxo-κ*O*-4*H*-piran-3-olato-κ*O*)hierro(III)**filociclovirum**

filociclovir

2-amino-9-[(*Z*)-[2,2-bis(hydroxymethyl)cyclopropylidene]methyl]-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one

filociclovir	2-amino-9-[(Z)-[2,2-bis(hydroxyméthyl)cyclopropylidène]méthyl]-1,9-dihydro-6H-purin-6-one
filociclovir	2-amino-9-[(Z)-[2,2-bis(hydroximetil)ciclopropilideno]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona
	$C_{11}H_{13}N_5O_3$
	
firivumabum # firivumab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[influenza A virus hemagglutinin HA], <i>Homo sapiens</i> monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-453) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV1-69*01 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.16] (1-123) -IGHG1*03 (CH1 (124-221), hinge (222-236), CH2 (237-346), CH3 E12>D (362), M14>L (364), A110>G (437) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV3-15*01 (83.20%) -IGKJ3*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimer (232-232":235-235")-bisdisulfide
firivumab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[hémagglutinine HA du virus de la grippe A], <i>Homo sapiens</i> anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-453) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV1-69*01 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.16] (1-123) -IGHG1*03 (CH1 (124-221), charnière (222-236), CH2 (237-346), CH3 E12>D (362), M14>L (364), A110>G (437) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV3-15*01 (83.20%) -IGKJ3*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (232-232":235-235")-bisdisulfure
firivumab	immunoglobulina G1-kappa, anti-[hemagglutinina HA del virus de la gripe A], anticuerpo monoclonal de <i>Homo sapiens</i> ; cadena pesada gamma1 (1-453) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV1-69*01 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.16] (1-123) -IGHG1*03 (CH1 (124-221), bisagra (222-236), CH2 (237-346), CH3 E12>D (362), M14>L (364), A110>G (437) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV3-15*01 (83.20%) -IGKJ3*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (232-232":235-235")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 QVQLVQSGAE VKMPGSSVKV SCKTSGVFFS SHAISWVRQA PGQGLEWMGG 50
 ISPMFGTTHY AQKFQGRVTI TADQSTTTAY MELTSLTSED TAVYYCARDG 100
 AGSYYPPLNWF DPWGQGTLLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC 150
 LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLS VVTVPSSSLG 200
 TQTYICNVNH KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSTFLFP 250
 PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHPDPEVK FHWYVDGVEV HNAKTKPREE 300
 QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR 350
 EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT 400
 PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQGNVFS CSVMHEGLHN HYTKQSLSL 453
 P6K

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASENIW NNLAHYQQKP GQAPRLISG 50
 ASTGATGVPS RFRGSGSRTE FTLTISLQS EDFAIYFCQQ YNSWPRTFGP 100
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQ 200
 LSSPVTKSFN RGEC 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22"-96" 150"-206" 267"-327" 373"-431"
 22"-96" 150"-206" 267"-327" 373"-431"

Intra-L (C23-C104) 23"-88" 134"-194"
 23"-88" 134"-194"

Inter-H-L (h 5-CL 126) 226"-214" 226"-214"

Inter-H-H (h 11, h 14) 232"-232" 235"-235"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
 303, 303"

fosdagrocoratum

fosdagrocorat

(2*R*,4*aS*,10*aR*)-4*a*-benzyl-7-[(2-methylpyridin-3-yl)carbamoyl]-2-(trifluoromethyl)-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahydrophenanthren-2-yl dihydrogen phosphate

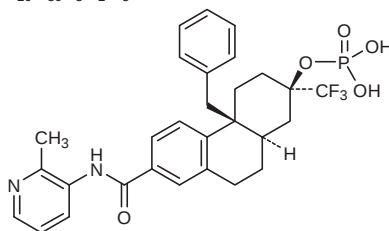
fosdagrocorat

dihydrogénophosphate de (2*R*,4*aS*,10*aR*)-4*a*-benzyl-7-[(2-méthylpyridin-3-yl)carbamoyl]-2-(trifluorométhyl)-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahydrophénanthrén-2-yle

fosdagrocorat

dihidrógenofosfato de (2*R*,4*aS*,10*aR*)-4*a*-bencil-7-[(2-metilpiridin-3-il)carbamoil]-2-(trifluorometil)-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahidrofenantren-2-ilo

C₂₉H₃₀F₃N₂O₅P



funapidum

funapide

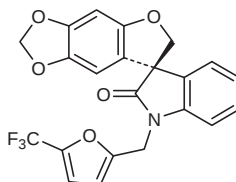
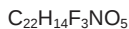
(3'*S*)-1'-[5-(trifluoromethyl)furan-2-yl]methyl]-2*H*,6*H*-spiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxole-7,3'-indol]-2'-(1'*H*)-one

funapide

(3'*S*)-1'-[5-(trifluorométhyl)furan-2-yl]méthyl]-2*H*,6*H*-spiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxole-7,3'-indol]-2'-(1'*H*)-one

funapida

(3'*S*)-1'-[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2*H*,6*H*-espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'-(1'*H*)-ona



furaprevirum
furaprevir

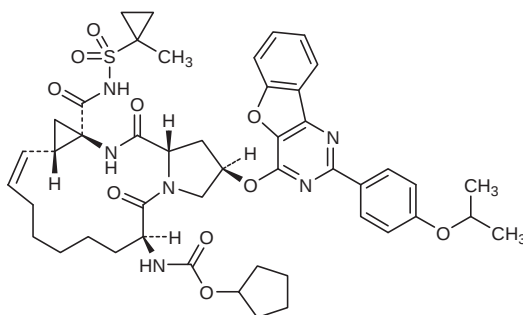
cyclopentyl {(2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-14*a*-[(1-methylcyclopropane-1-sulfonamido)carbonyl]-2-[(2-{4-[(propan-2-yl)oxy]phenyl}benzofuro[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy]-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,14*a*,15,16,16*a*-hexadecahydrocyclopropa[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazacyclopentadecin-6-yl}carbamate

furaprévir

{(2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-14*a*-[(1-méthylcyclopropane-1-sulfonamido)carbonyl]-2-[(2-{4-[(propan-2-yl)oxy]phényl}benzofuro[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy]-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,14*a*,15,16,16*a*-hexadécahydrocyclopropa[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazacyclopentadécin-6-yl}carbamate de cyclopentyle

furaprevir

{(2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-14*a*-[(1-metilciclopropano-1-sulfonamido)carbonil]-2-[(2-{4-[(propan-2-il)oxil]fenil}benzofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxil]-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,14*a*,15,16,16*a*-hexadecahidrociclopropa[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazaciclopentadecin-6-il}carbamato de ciclopentilo



gedatolisibum
gedatolisib

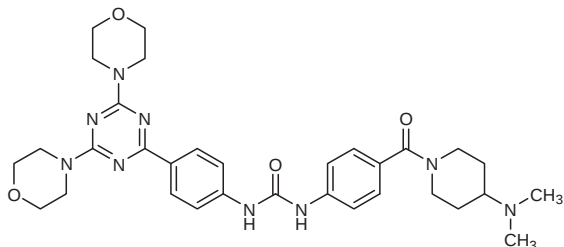
N-(4-{[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]carbonyl}phenyl)-*N'*-(4-[4,6-di(morpholin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl)urea

gédatolisib

N-(4-{[4-(diméthylamino)pipéridin-1-yl]carbonyl}phényl)-*N'*-(4-[4,6-di(morpholin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]phényl)urée

gedatolisib

N-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-
N'-{4-[4,6-di(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea

C₃₂H₄₁N₉O₄

glasdegibum
 glasdegib

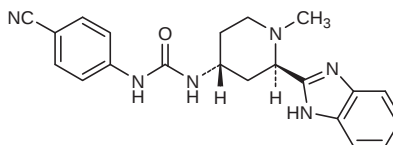
N-[(2*R*,4*R*)-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-1-methylpiperidin-4-yl]-*N'*-(4-cyanophenyl)urea

glasdégib

N-[(2*R*,4*R*)-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-1-méthylpipéridin-4-yl]-*N'*-(4-cyanophényl)urée

glasdegib

N-[(2*R*,4*R*)-2-(1*H*-benzoimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-*N'*-(4-cianofenil)urea

C₂₁H₂₂N₆O

idasanutlinum
 idasanutlin

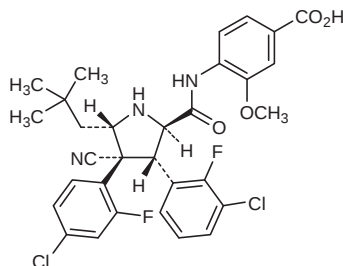
4-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethylpropyl)pyrrolidine-2-carboxamido]-3-methoxybenzoic acid

idasanutline

acide 4-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-chloro-2-fluorophényl)-4-(4-chloro-2-fluorophényl)-4-cyano-5-(2,2-diméthylpropyl)pyrrolidine-2-carboxamido]-3-méthoxybenzoïque

idasanutlina

ácido 4-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidina-2-carboxamido]-3-metoxibenzoico



imalumabum #
imalumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* MIF (macrophage migration inhibitory factor, glycosylation-inhibiting factor, GLIF, GIF)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-448) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (92.80%) -(IGHD)-IGHJ3*01) [8.8.11] (1-118) -IGHG1*03 (CH1 (119-216), hinge (217-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39*01 (85.30%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimer (227-227'':230-230'')-bisdisulfide

imalumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* MIF (facteur inhibiteur de la migration des macrophages, facteur inhibant la glycosylation, GLIF, GIF)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-448) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (92.80%) -(IGHD)-IGHJ3*01) [8.8.11] (1-118) -IGHG1*03 (CH1 (119-216), charnière (217-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39*01 (85.30%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (227-227'':230-230'')-bisdisulfure

imalumab

immunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* MIF (facteur inhibidor de la migración de macrófagos, factor inhibidor de la glicosilación, GLIF, GIF)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens* ;
cadena pesada gamma1 (1-448) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (92.80%) -(IGHD)-IGHJ3*01) [8.8.11] (1-118) -IGHG1*03 (CH1 (119-216), bisagra (217-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-214')-disulfuro con la cadena kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39*01 (85.30%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (227-227'':230-230'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS IYSMNWVRQA PGKGLEWVSS 50
 IGSSGGTTY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAGSQ 100
 WLYGMDVWQG GTTIVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
 FPEPVTWSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVTVTP SSSLGTQTYI 200
 CNVNHKPSNT KVKRVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
 TLMISRTPEV TCVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPVY 350
 TLPSPREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD 400
 SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSMH EALHNHYTQK SLSLSPGK 448

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQRI TYLNWYQKPK GKAPKLLIFV 50
 ASHSQSGVPS RFRGSGSETD FTLTISGLQP EDSATYYCQ SFWTPLTFGG 100
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNFFY BREAKVQWKV 150
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKKH VYACEVTHQG 200
 LSSPVTKSFN RGEK 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H (C23-C104) 22-96 145-201 262-322 368-426
 22"-96" 145"-201" 262"-322" 368"-426"
 Intra-L (C23-C104) 23"-88" 134"-194"
 23"-88" 134"-194"
 Inter-H-L (h 5-CL 126) 221-214' 221"-214"
 Inter-H-H (h 11, h 14) 227-227" 230-230"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 H CH2 N84.4:
 298, 298"

indoximodum

indoximod

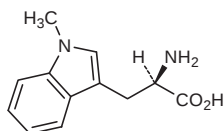
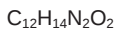
1-methyl-D-tryptophan

indoximod

1-méthyl-D-tryptophane

indoximod

1-metil-D-triptófano

**lemborexantum**

lemborexant

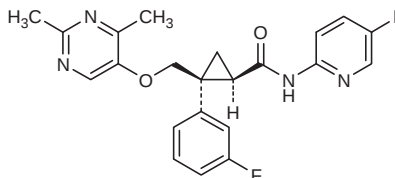
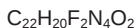
(1*R*,2*S*)-2-[[[(2,4-dimethylpyrimidin-5-yl)oxy]methyl]-
 2-(3-fluorophenyl)-*N*-(5-fluoropyridin-
 2-yl)cyclopropanecarboxamide

lemborexant

(1*R*,2*S*)-2-[[[(2,4-diméthylpyrimidin-5-yl)oxy]méthyl]-
 2-(3-fluorophényl)-*N*-(5-fluoropyridin-
 2-yl)cyclopropanecarboxamide

lemborexant

(1*R*,2*S*)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-
 2-(3-fluorofenil)-*N*-(5-fluoropiridin-
 2-il)ciclopropanocarboxamida



lenzilumabum #

lenzilumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CSF2 (colony stimulating factor 2 (granulocyte-macrophage), granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-3*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (CH1 (120-217), hinge (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (85.40%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimer (228-228":231-231")-bisdisulfide

lenzilumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CSF2 (facteur 2 stimulant de colonies (granulocyte-macrophage), facteur stimulant des colonies de granulocytes et macrophages, GM-CSF)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-3*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (CH1 (120-217), charnière (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (85.40%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure

lenzilumab

immunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CSF2 (factor 2 estimulante de colonias (granulocitos-macrófagos), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, GM-CSF)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-3*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (CH1 (120-217), bisagra (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-214')-disulfuro con la ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (85.40%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYST NYYIHWVRQA PGQRLEWMGW 50
 INAGNGNTKY SQKFQGRVTI TRDTSASTAY MELSSLRSED TAVYYCVRRQ 100
 RFPYYFDYWG QGTLTVSSA STKGPVFPPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
 YFPPEPTVSW NSGALTGVH TFPVAVLQSSG LYSLSVSTV PSSSLGTQT 200
 ICNVNHKPSN TKVDKRVEPK SCDKTHCTPP CPAPELLGSP SVFLPPPKPK 250
 DTLMSIRTPV VTCVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNK TKPREEQYNS 300
 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
 YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 400
 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVN HEALNHHYQ KSLSLSPGK 449

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 EIVLTQSPAT LSVSPGERAT LSCRASQSVG TNVAWYQKPK GQAPRVLIYS 50
 TSSRATGTD RFGSGSGSDT FTLTISRLEP EDFAVYYCQ FNKSPFLTGG 100
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV 150
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
 LSSPVTKSFN RGEK 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H (C23-C104) 22°-96' 146°-202' 263°-323' 369°-427'
 22°-96" 146°-202" 263°-323" 369°-427"
 Intra-L (C23-C104) 23°-88" 134°-194"
 23°-88" 134°-194"
 Inter-H-L (h 5-CL 126) 222°-214' 222°-214"
 Inter-H-H (h 11, h 14) 228°-228' 231°-231"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 H CH2 N84.4:
 299, 299"

lonoctocogum alfa #

lonoctocog alfa

recombinant DNA derived B domain deleted single-chain human blood coagulation factor VIII, produced in Chinese hamster ovary (CHO) D944 cells, glycoform alfa: des-(765-1652)-human blood coagulation factor VIII (antihemophilic factor, procoagulant component)

lonoctocog alfa

facteur VIII de coagulation humain dont le domaine B a été supprimé, chaîne unique, produit par les cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO) D944 à partir d'ADN recombinant, forme glycosylée alfa; dès-(765-1652)-facteur VIII de coagulation humain (facteur antihémophilique, composé procoagulant)

lonoctocog alfa

factor VIII de coagulación humano al que se ha suprimido el dominio B, monocatenario, producido por células ováricas de hamster chino (CHO) D944 a partir de ADN recombinante, forma glicosilada alfa; des-(765-1652)-factor VIII de coagulación humano (factor antihemofílico, componente procoagulante)

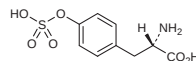
Sequence / Séquence / Secuencia

ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPP NTSVVYKCTL 50
 FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA 100
 VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVPF GGSHTYVWQV LKENGPMASD 150
 PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA 200
 VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGVYNR SLPGLIGCHR 250
 KSVYVHVGIM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL 300
 MDLGQFLLCF HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNM EEAEDYDDDL 350
 TDSEMDVVRP DDDNSPFSIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL 400
 APDDRYSKQ YLNNRPQIRG RYKVKVRFMA YTDFTFKTRE AIQHEGILG 450
 PLLYGVGDT LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRP LPKGVKHLKD 500
 FPILPGEIFK YKWTVTVEDE PTKSDPRCLT RYSSSFVNME RDLASGLTGP 550
 LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVTLSVDFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG 600
 VQLEDPFQA SNIMHSINGY VFDLSQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQDFLS 650
 VFFSGYTFKH KMVYEDTLTL FPFSGETVMF SMENPGLWIL GCHNSDFRNR 700
 GMTALLKVSS CDKNTGDYIE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNSRHPS 750
 TRQKQFNATT IPENTTLQSD QEEIDYDDTI SVMKKEDFD IYDEDENQSP 800
 RSFQKTRHY FIAAVERLWD YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVFQEF 850
 TDGSFTQPLY RGELNEHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFRNG ASRPYSFYSS 900
 LISYEEDQRQ GAEPKRNFKV PNETKTYFWK VQHHMPTKD EFDCCKAWAYF 950
 SDVDLEKDVH SGLIGPLLLVC HTNTLNPAHG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS 1000
 WYFTENMERN CRAPCNIQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT LPLGVMAQDQ 1050
 RIRWYLLSMG SNENIHSIHF SGHVFTVRKK EEEKMALYNL YPGVFETVEM 1100
 LPSKAGIWRV ECLIGEHLHA GMSTLFLVYS NKCQTPGLMA SGHIRDFQIT 1150
 ASGQYGQWAP KLARLHYSGS INAWSTKEPF SWIKVDLLAP MIIHGKIQG 1200
 ARQKFSSLYI SQFIIMYSLD GKKWQTYRGN STGTLMVFFG NVDSGSIKHN 1250
 IFNPPPIARY IRLHPTHYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMESKAISDA 1300
 QITASSYFTN MFATWSPSKA RLHLQGRSNA WRPVVNNPKE WLQVDFQKTH 1350
 KVTGVTTQGV KSLLTSMYVK EFLISSSQDG HQWTLFFQNG KVKVFQGNQD 1400
 SFTPVVNSLD PPLLTRYLRI HPQSMWVHQA LRMEVLGCEA QDLY 1444

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 153-179 248-329 528-554 630-711 944-970 1011-1015 1133-1281 1286-1438

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados

Y
 346-718-719-723-776-792
 O-sulfoTyr



Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)

Asn-41 Asn-239 Asn-757 Asn-764 Asn-922 Asn-1230

Glycosylation site (Q) / Site de glycosylation (Q) / Posición de glicosilación (Q)

Ser-743

lulizumabum pegolum #

lulizumab pegol

immunoglobulin V-kappa pegylated, anti-[*Homo sapiens* CD28 (TP44, T cell specific surface glycoprotein CD28)], humanized monoclonal antibody;
 V-kappa domain (1-107) [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1D-13*01 (84.30%) D86>C (70) -IGKJ1*01 G119>S (99)) [6.3.9] (1-107)] -arginylnyl (108); conjugated via a linker of the maleimide group (thioether bond with cysteinyl 86 (70)) to two linear chains of methoxy polyethylene glycol 20 (mPEG20)

lulizumab pégol	immunoglobuline V-kappa pégylé, anti-[<i>Homo sapiens</i> CD28 (TP44, glycoprotéine de surface CD28 spécifique des cellules T)], anticorps monoclonal humanisé; domaine V-kappa (1-107) [V-KAPPA humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGKV1D-13*01 (84.30%) D86>C (70) -IGKJ1*01 G119>S (99)) [6.3.9] (1-107)] -arginyl (108); conjugué via un linker du groupe maléimide (liaison thioéther avec cystéinyl 86 (70)) à deux chaînes linéaires de méthoxy polyéthylène glycol 20 (mPEG20)
lulizumab pegol	immunoglobulina V-kappa pegilada, anti-[<i>Homo sapiens</i> CD28 (TP44, glicoproteína de superficie CD28 específico de células T)], anticuerpo monoclonal humanizado; dominio V-kappa (1-107) [V-KAPPA humanizado (<i>Homo sapiens</i> IGKV1D-13*01 (84.30%) D86>C (70) -IGKJ1*01 G119>S (99)) [6.3.9] (1-107)] -arginil (108); conjugado mediante conector del grupo maleimida (unión tioéter con cisteinil 86 (70)) con dos cadenas lineales de metoxi polietilen glicol 20 (mPEG20) DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCRASRPW PFLEWYQQKPK GKAPKLLIYF 50 TSRLRHGVPS RFGSGSGSTC FTLTISSLQP EDFATYYCLQ NVANPATFSQ 100 GTKVEIKR 108 Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro Intra-L (C23-C104) 23-88 Pegylation site / Site de pegylation / Posición de pegilación D86>C: 70
lumretuzumabum # lumretuzumab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> ERBB3 (receptor tyrosine-protein kinase erbB-3, HER3)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-449) [humanized VH (<i>Homo sapiens</i> IGHV1-18*01 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*01(CH1 (121-218), hinge (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS K2>del (449)) (121-449)],(223-220')-disulfide with kappa light chain (1'-220') [humanized V-KAPPA (<i>Homo sapiens</i> IGKV4-1*01 (93.10%) -IGKJ2*01) [12.3.9] (1'-113') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (114'-220')]; dimer (229-229'':232-232'')-bisdisulfide
lumrétuzumab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> ERBB3 (récepteur tyrosine-protéine kinase erbB3, HER3)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-449) [VH humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGHV1-18*01 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*01(CH1 (121-218), charnière (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS K2>del (449)) (121-449)],(223-220')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-220') [V-KAPPA humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGKV4-1*01 (93.10%) -IGKJ2*01) [12.3.9] (1'-113') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (114'-220')]; dimère (229-229'':232-232'')-bisdisulfure

lumretuzumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB3 (receptor tirosina-proteína kinasa erbB3, HER3)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-449) [VH humanizada (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01 [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (121-218), bisagra (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS K2>del (449)) (121-449)], (223-220')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-220') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (93.10%) -IGKJ2*01 [12.3.9] (1'-113') -*Homo sapiens* IGKC*01 (114'-220')]; dímero (229-229":232-232")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFR SSYISWVRQA PGQGLEWMGW 50
 IYAGTGPSY NQKLQGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARHR 100
 DYYNSLTYY GQGTLTVTSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
 DYFPEPVTYS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
 YICNVNKKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
 KDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
 STYRVVSVLT VLNQDNLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIK KAKGQPREPQ 350
 VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPPV 400
 LQSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSQSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG 449

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSVL NSGNQKNYLT WYQQKPGQPP 50
 KLLIYWASTR ESGVPDRFSG SGSSTDTFTL ISSLQAEDVA VYQCQSDYSY 100
 PYTFGQGTKL EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA 150
 KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDTSTY LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC 200
 EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC 220

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22-96 147-203 264-324 370-428
 22"-96" 147"-203" 264"-324" 370"-428"

Intra-L (C23-C104) 23"-94" 140"-200"
 23"-94" 140"-200"

Inter-H-L (h 5-CL 126) 223-220" 223"-220"

Inter-H-H (h 11, h 14) 229-229" 232-232"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:

300, 300"

Enriched in bisected non-fucosylated oligosaccharides

Enrichi en oligosaccharides non-fucosylés bisectés

Enriquecido con oligosacáridos bisecados no fucosilados

Other post-translational modifications

Autres modifications post-traduccionnelles

Otras modificaciones post-traduccionales

Lacking H chain C-terminal lysine (CHS K2>del)

merotocinum

merotocin

N-(4-sulfanylbutoyl)-L-tyrosyl-L-isoleucyl-L-glutaminyll-
 L-asparaginyll-L-cysteinyl-*N*-[(4-fluorophenyl)methyl]glycyl-
 L-leucylglycinamide cyclic (1-5)-thioether

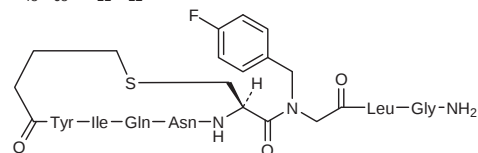
mérotocine

(1-5)-thioéthercyclique du *N*-(4-sulfanylbutoyl)-L-tyrosyl-
 L-isoleucyl-L-glutaminyll-L-asparaginyll-L-cystéinyl-
N-[(4-fluorophényl)méthyl]glycyl-L-leucylglycinamide

merotocina

(1-5)-tioetercíclico del *N*-(4-sulfanilbutanoil)-L-tirosil-
 L-isoleucil-L-glutaminil-L-asparaginil-L-cisteinil-
N-[(4-fluorofenil)metil]glicil-L-leucilglicinamida

C₄₈H₆₈FN₁₁O₁₂S



mibenratidum

mibenratide

an 18 amino acid cyclic peptide largely homologous to amino acids 202-220 of the β_1 -adrenergic receptor second extracellular loop (AR-ECII) that binds to anti- β_1 -AR pathological autoantibodies:

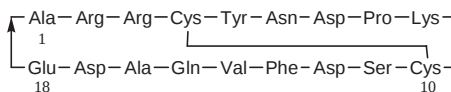
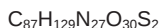
cyclo(L-alanyl-L-arginyl-L-arginyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-L-asparaginyl-L- α -aspartyl-L-prolyl-L-lysyl-L-cysteinyl-L-seryl-L- α -aspartyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-glutaminyll-alanyl-L- α -aspartyl-L- α -glutamyl), cyclic (4-10)-disulfide

mibenratide

peptide cyclique de 18 acides aminés largement homologue aux acides aminés 202-220 de la seconde boucle extracellulaire de l'adrénorécepteur β_1 (AR-ECII) qui se lie aux autoanticorps anti- β_1 -AR pathologiques: (4-10)-disulfure cyclique du cyclo(L-alanyl-L-arginyl-L-arginyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-asparaginyl-L- α -aspartyl-L-prolyl-L-lysyl-L-cystéinyl-L-séryl-L- α -aspartyl-L-phénylalanyl-L-valyl-L-glutaminyll-alanyl-L- α -aspartyl-L- α -glutamyl)

mibenratida

péptido cíclico de 18 aminoácidos altamente homólogo a los aminoácidos 202-220 del segundo bucle extracelular del adrenoreceptor β_1 (AR-ECII) que se une a los autoanticuerpos anti- β_1 -AR patológicos: (4-10)-disulfuro cíclico del ciclo (L-alanil-L-arginil-L-arginil-L-cisteinil-L-tirosil-L-asparaginil-L- α -aspartil-L-prolil-L-lisil-L-cisteinil-L-seril-L- α -aspartil-L-fenilalanil-L-valil-L-glutaminil-L-alanil-L- α -aspartil-L- α -glutamil)

**modimelanotidum**

modimelanotide

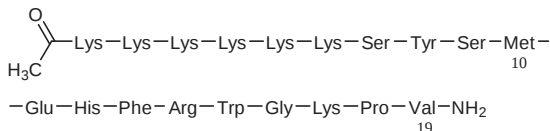
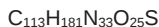
acetylhexa-L-lysyl[human melanotropin alpha (alpha-MSH)]

modimélanotide

acétylhexa-L-lysyl[mélanotropine alpha humaine (alpha-MSH)]

modimelanotida

acetilhexa-L-lisil[melanotropina alfa humana (alfa-MSH)]



mongersenenum

mongersen

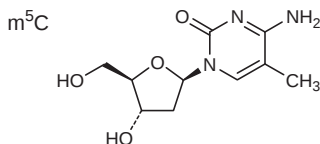
all-P-ambo-2'-deoxy-P-thioguanilyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioadenilyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-deoxycytidine

mongersen

tout-P-ambo-2'-déoxy-P-thioguanilyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-5-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-5-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thioadényl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-déoxycytidine

mongersén

todo-P-ambo-2'-desoxi-P-tioguanilil-(3'→5')-P-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-P-tiotimidilil-(3'→5')-P-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxicitidina

C₂₀₀H₂₆₁N₆₉O₁₀₇P₂₀S₂₀(3'→5')d(P-thio)(G-T-m⁵C-G-C-C-C-C-T-T-C-T-C-C-m⁵C-G-C-A-G-C)**napabucasinum**

napabucasin

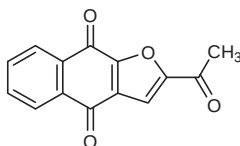
2-acetylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione

napabucasine

2-acétylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione

napabucasina

2-acetilnafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona



odasvirum
odasvir

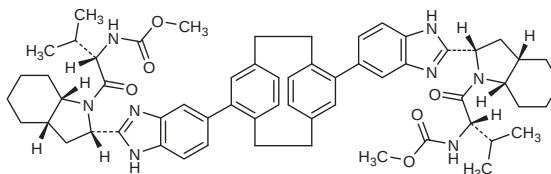
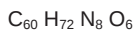
dimethyl *N,N'*-(1,4(1,4)-dibenzenacyclohexaphane-1²,4²-diylbis{1*H*-benzimidazole-5,2-diyl}[(2*S*,3*aS*,7*aS*)-octahydro-1*H*-indole-2,1-diyl][(2*S*)-3-methyl-1-oxobutan-1,2-diyl])biscarbamate

odasvir

N,N'-(1,4(1,4)-dibenzénacyclohexaphane-1²,4²-diylbis{1*H*-benzimidazole-5,2-diyl}[(2*S*,3*aS*,7*aS*)-octahydro-1*H*-indole-2,1-diyl][(2*S*)-3-méthyl-1-oxobutan-1,2-diyl])biscarbamate de diméthyle

odasvir

N,N'-(1,4(1,4)-dibencenacyclohexafano-1²,4²-diilbis{1*H*-benzoimidazol-5,2-diil}[(2*S*,3*aS*,7*aS*)-octahidro-1*H*-indol-2,1-diil][(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil])biscarbamato de dimetilo



olipudasum alfa #
olipudase alfa

recombinant DNA derived des-(1-13)-human sphingomyelin phosphodiesterase (acid sphingomyelinase, EC-3.1.4.12), produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

olipudase alfa

dès-(1-13)-sphingomyéline phosphodiesterase humaine (sphingomyélinase acide, EC-3.1.4.12), produite par des cellules ovariennes de hamster chinois à partir d'ADN recombinant, forme glycosylée alfa

olipudasa alfa

des-(1-13)-esfingomieline fosfodiesterasa humana (esfingomielinasa ácida, EC-3.1.4.12), producida en células ováricas de hamster chino a partir de ADN recombinante, forma glicosilada alfa

Sequence / Séquence / Secuencia

HPLSPQG HPARLHRIVP RLRDVFGWGN LTCPICKGLF 50
 TAINLGLKKE PNVARVGSVA IKLCNLLKIA PPAVCQSIVH LFEDDMVEVW 100
 RRSVLSPSEA CGLLLGSTCG HWDIFSSWNI SLPTVPKPPP KPPSPAPGA 150
 PVSRIFLFTD LHWDDHYLEG TDPDCADPLC CRRGSLPPA SRPGAGYWGE 200
 YSKCDLRLRT LESLLSGLGP AGPDMVYWT GDIPAHDVWH QTRQDQLRAL 250
 TTVTALVRKF LGPVVYPYPAV GNHESHPVNS FPPPFIEGNH SSRWLYEAMA 300
 KAWEPWLP AE ALRTLRI GGF YALSPYPGLR LISLNMNFC S RENFWLLINS 350
 TDPAGQLQWL VGE LQAADR GDKVHIIGHI PPGHCLKSWS WNYRIVARY 400
 ENT LAAQFFG HTHVDEFEV YDEETLSRPL AVAF LAPSAT TYIGLNPGR 450
 VYQIDGNYS S SHVVDHET YILNLTQANI GAIPHQQL YRARETYGLP 500
 NTLPTAWHNL VYMRGDMQL FQTFWFLYHK GHPPSEPCGT PCRLATLCAQ 550
 LSARADSPAL CRHLMPDGSL PEAQSLWPRP LFC 583

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 43-119 46-111 74-85 175-180 181-204 339-385 538-542 548-561

Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)
 Asn-40 Asn-129 Asn-289 Asn-349 Asn-457 Asn-474

omipalisibum
 omipalisib

2,4-difluoro-*N*-{2-methoxy-5-[4-(pyridazin-4-yl)quinolin-6-yl]pyridin-3-yl}benzenesulfonamide

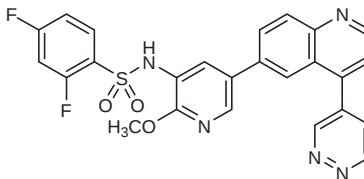
omipalisib

2,4-difluoro-*N*-{2-méthoxy-5-[4-(pyridazin-4-yl)quinoléin-6-yl]pyridin-3-yl}benzènesulfonamide

omipalisib

2,4-difluoro-*N*-{2-metoxi-5-[4-(piridazin-4-il)quinolein-6-il]piridin-3-il}bencenosulfonamida

$C_{25}H_{17}F_2N_5O_3S$



orilotimodum
 orilotimod

D-γ-glutamyl-D-tryptophan

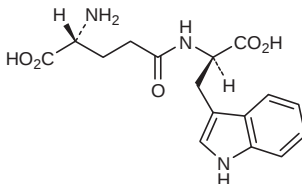
orilotimod

D-γ-glutamyl-D-tryptophane

orilotimod

D-γ-glutamyl-D-triptófano

$C_{16}H_{19}N_3O_5$



paritaprevirum
 paritaprevir

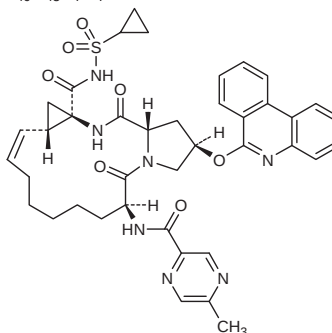
(2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-*N*-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16*a*-tetradecahydrocyclopropa[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazacyclopentadecine-14*a*(5*H*)-carboxamide

paritaprévir

(2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-*N*-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-méthylpyrazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phénanthridin-6-yloxy)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16*a*-tétradécahydrocyclopropa[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazacyclopentadécine-14*a*(5*H*)-carboxamide

paritaprevir

(2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-*N*-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxy)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16*a*-tetradecahidrociopro[a]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazaciclopentadecina-14*a*(5*H*)-carboxamida

C₄₀H₄₃N₇O₇S

pasotuxizumabum #
pasotuxizumab

immunoglobulin scFv-scFv, anti-[*Homo sapiens* FOLH1 (folate hydrolase, prostate specific membrane antigen, PSMA)]/anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon)], humanized and chimeric monoclonal antibody bispecific single chain;
scFv anti-FOLH1 (1-243) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-11*01 (85.70%)-(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14](1-121)-15-mer tris(tetraglycyl-seryl) linker (122-136) -humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (81.10%)-IGKJ2*01Q120>G (236)) [6.3.9](137-243)] -6-mer seryl-tetraglycyl-seryl linker (244-249) -scFv anti-CD3E (250-498) [*Mus musculus* VH (*Mus musculus* IGHV10-1*02 (91.90%)-(IGHD)-IGHJ3*01) [8.10.16] (250-374) -15-mer tris(tetraglycyl-seryl) linker (375-389) -humanized V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV7-43*01(85.10%)-IGLJ3*02 [9.3.9] (390-498)] -hexahistidine (499-504)

pasotuxizumab

immunoglobuline scFv-scFv, anti-[*Homo sapiens* FOLH1 (folate hydrolase, antigène membranaire spécifique de la prostate, PSMA)]/anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon)], anticorps monoclonal humanisé et chimérique bispécifique à chaîne unique;
scFv anti-FOLH1(1-243) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-11*01 (85.70%)-(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14](1-121)-15-mer tris(tétraglycyl-séryl) linker (122-136) - V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (81.10%)-IGKJ2*01Q120>G (236)) [6.3.9](137-243)] -6-mer séryl-tétraglycyl-séryl linker (244-249) -scFv anti-CD3E (250-498) [*Mus musculus* VH (*Mus musculus* IGHV10-1*02 (91.90%)-(IGHD)-IGHJ3*01) [8.10.16] (250-374) -15-mer tris(tétraglycyl-séryl) linker (375-389) – V-LAMBDA humanisé (*Homo sapiens* IGLV7-43*01(85.00%)-IGLJ3*02 [9.3.9] (390-498)] -hexahistidine (499-504)

pasotuxizumab

inmunoglobulina scFv-scFv, anti-[*Homo sapiens* FOLH1 (folato hidrolasa, antígeno de membrana específico de la próstata, PSMA)]/anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 épsilon)], anticuerpo monoclonal humanizado y quimérico biespecífico monocatenario;
IGHV3-11*01 (85.70%)-(IGHD)-IGHJ4*01 [8.8.14] (1-121) -15-mer tris(tetraglicil-seril) conector (122-136) - V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (81.10%)-IGKJ2*01Q120>G (236)) [6.3.9] (137-243)] -6-mer seril-tetraglicil-seril conector (244-249) -scFv anti-CD3E (250-498) [*Mus musculus* VH (*Mus musculus* IGHV10-1*02 (91.90%)-(IGHD)-IGHJ3*01 [8.10.16] (250-374) -15-mer tris(tetraglicil-seril) conector 375-389) -V-LAMBDA humanizado (*Homo sapiens* IGLV7-43*01(85.00%)-IGLJ3*02 [9.3.9] (390-498)] -hexahistidina (499-504)

```

QVQLVESGGG LVKPGESLRL SCAASGFTFS DYYMYWRQA PGKGLEWVAI 50
ISDGGYYTTY SDIIGKRFTI SRDPAKNSLY LQMNSLKAED TAVYYCARGF 100
PLLRHGAMDY WGQGTLVTVS SGGGGSGGGG SGGGGSDIQM TQSPSSLSAS 150
VGDRVTITCK ASQNVDTNVA WYQKPGQAP KSLIYSASYR YSDVPSRFSG 200
SASGTDFTLT ISSVQSEDFA TYYCQYDYS PYTFGGGTKL EIKSGGGGSE 250
VQLVESGGGL VQPGGSLKLS CAASGFTFNK YAMNWRQAP KGKLEWVARI 300
RSKYNINATY YADSVKDRFT ISRDSDKNTA YLQMNNLKTE DTAVYYCVRH 350
GNFGNSYISY WAYWGQGTLV TVSSGGGGSG GGGSGGGGSQ TVVTQEPSTL 400
VSPGGTTLT CGSSTGAVTS GNYPNWPQK PGQAPRLIG GTKFLAPGTP 450
ARFSGSLGG KAALTLSGVQ PEDEAEYVC LWYSNRWVFG GGTCLTVLHH 500
HHHH 504

```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-chain C23 C104 22-96 159-224 271-347 411-479

patidegibum

patidegib

N-[*(2S,3R,3'R,3aS,4'aR,6S,6'aR,6'bS,7aR,12'aS,12'bS)*-3,6,11',12'b-tetramethyl-2',3',3a,4,4',4'a,5,5',6,6',6'a,6'b,7,7',7a,8',10',12',12'a,12'b-icosahydro-1'*H*,3*H*-spiro[furo[3,2-*b*]pyridine-2,9'-naphtho[2,1-*a*]azulen]-3'-yl]methanesulfonamide

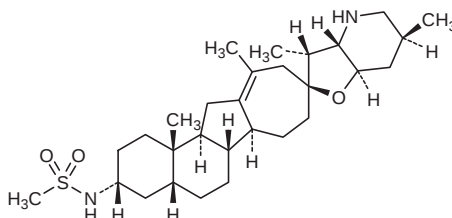
patidégeb

N-[*(2S,3R,3'R,3aS,4'aR,6S,6'aR,6'bS,7aR,12'aS,12'bS)*-3,6,11',12'b-tétraméthyl-2',3',3a,4,4',4'a,5,5',6,6',6'a,6'b,7,7',7a,8',10',12',12'a,12'b-icosahydro-1'*H*,3*H*-spiro[furo[3,2-*b*]pyridine-2,9'-naphtho[2,1-*a*]azulen]-3'-yl]méthanesulfonamide

patidegib

N-[*(2S,3R,3'R,3aS,4'aR,6S,6'aR,6'bS,7aR,12'aS,12'bS)*-3,6,11',12'b-tetrametil-2',3',3a,4,4',4'a,5,5',6,6',6'a,6'b,7,7',7a,8',10',12',12'a,12'b-icosahidro-1'*H*,3*H*-espiro[furo[3,2-*b*]piridina-2,9'-nafto[2,1-*a*]azulen]-3'-il]metanosulfonamida

C₂₉H₄₈N₂O₃S



peficitinibum

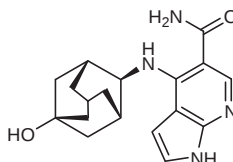
peficitinib

4-[[[(1*R*,2*s*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-hydroxyadamantan-2-yl]amino]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide

péficitinib

4-[[[(1*R*,2*s*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-hydroxyadamantan-2-yl]amino]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide

peficitinib

4-[[[(1*R*,2*s*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-hidroxiadamantan-2-il]amino]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-carboxamida $C_{18}H_{22}N_4O_2$ **pegargiminasum #**

pegargininase

[111-glutamic acid,209-serine]arginine deiminase (ADI, arginine dihydrolase, AD) from *Mycoplasma hominis*, an average of five amino groups are amidified with 4-[ω-methoxypoly(oxyethylene)]-4-oxobutanoyl, produced in *Escherichia coli*

pégargiminase

[111-acide glutamique,209-sérine]arginine désiminase (ADI, arginine dihydrolase, AD) de *Mycoplasma hominis*, produite par *Escherichia coli*, et dont cinq groupes amino, en moyenne, sont amidifiés par le 4-[ω-méthoxypoly(oxyéthylène)]-4-oxobutanoyl

pegargininasa

[111-ácido glutámico,209-seria]arginina desiminasa (ADI, arginina dihidrolasa, AD) de *Mycoplasma hominis*, producida en *Escherichia coli*, en la cual 5 grupos amino por término medio, están amidificado por 4-[ω-metoxipoli(oxiétileno)]-4-oxobutanoyl $C_{2091}H_{3276}N_{540}O_{607}S_{15} ((C_5H_6O_3(C_2H_4O)_n)_a$

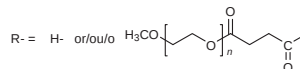
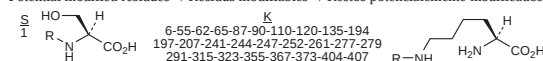
Sequence / Séquence / Secuencia

```

SVFDSKFNGI  HVYSEIGELE  TVLVHEPGRE  IDYITPARLD  ELLFSAILSE  50
HDARKEHQSF  VKIMKDRGIN  VVELTDLVAE  TYDLASKAAK  EEFLETFLSE  100
TVPVLTEANK  EAVRAFLLSK  PTHEMVEFMM  SGITKYELGV  ESENELIVDP  150
MPNLFTTRDP  FASVGNVGTI  HFMRIVRRR  ETLFARFVFR  NHPKLVKTPW  200
YYDPAMKMSI  EGGDVFYINN  ETLVGVGSR  TDLTITLLA  KNIKANKVEV  250
FKRIVAINVP  KWTNLMHLD  WLTMLDKNKF  LYSPIANDVF  KFWDYDLVNG  300
GAEPQPQLNG  LPLDKLLASI  INKEPVLPI  GGAGATEMEI  ARETNFDGTN  350
YLAIKPGPLVI  GYDRNEKTNA  ALKAAGITVL  PFHGNQLSLG  MGNARCMSMP  400
LSRKDVKW  408

```

Potential modified residues* / Résidus modifiables* / Restos potencialmente modificados*



* an average of 5 (a) out of 28 are pegylated / 5 (a) sur les 28 sont en moyenne pégylés / 5 (a) cada 28 por término medio están pegilados

pegcrisantaspasum #

pegcrisantaspase

recombinant L-asparaginase derived from *Erwinia chrysanthemi* pegylated with 5 kDa methoxy polyethylene glycol (m-PEG-NHS), produced in *Escherichia coli*: L-asparaginase (EC 3.5.1.1, L-asparagine amidohydrolase) *Erwinia chrysanthemi* tetramer α_4 , an average of 10 (a) out of 18 amino groups of each monomer are amidified with 5-[[α -methylpoly(oxyethylene)]amino]-5-oxopentanoyl

pegcrisantaspase

L-asparaginase recombinante dérivée d'*Erwinia chrysanthemi* pégylée par du méthoxy polyéthylène glycol (m-PEG-NHS) de 5kDa, produite par *Escherichia coli*: tétramère α_4 de la L-asparaginase (EC 3.5.1.1, L-asparagine amidohydrolase) d'*Erwinia chrysanthemi* dont 10 (a) groupes amino, en moyenne, sur les 18 de chaque monomère sont amidifiés par le radical substituant 5-[[α -méthylpoly(oxyéthylène)]amino]-5-oxopentanoyle

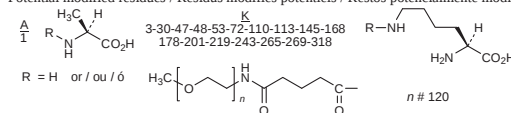
pegcrisantaspasa

L-asparaginasa recombinante derivada de *Erwinia chrysanthemi* pegilada por metoxi polietilenglicol (m-PEG-NHS) de 5kDa, producida en *Escherichia coli*: tetrámero α_4 de la L-asparaginasa (EC 3.5.1.1, L-asparagina amidohidrolasa) d'*Erwinia chrysanthemi* de la cual 10 (a) grupos amino, por término medio, de los 18 de cada monómero están amidificados por 5-[[α -metilpoli(oxietileno)]amino]-5-oxopentanoilo

$$\text{C}_{1546}\text{H}_{2510}\text{N}_{432}\text{O}_{476}\text{S}_9(\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_n)_a \text{ (monomer)}$$

Monomer sequence / Séquence du monomère/ Secuencia del monómero
 ADKLPNIVIL ATGGTIAGSA ATGTQTTGYK AGALGVDTLI NAVPEVKKLA 50
 NVKGEQFSNM ASENMTGDVV LKLSQRVNEI LARDVDGVV ITHGDTVEE 100
 SAYFLHLTVK SDKPVVFVAA MRPATIASD GPMNLEAVR VAGDKQSRGR 150
 GVMVVLNDRIT GSARYITKTN ASTLDTFKAN EEGYLGVIIG NRIYQNRID 200
 KLHTTRSVFD VRGLTSLPKV DILYGYQDDP EYLYDAAIQH GVKGIVYAGM 250
 GAGSVSVRGI AGMRKAMEKG VVIVIRSTRTG NGIVPPDEEL PGLVSDSLNP 300
 AHARILLMLA LTRTSDPKVI QEYFHTY 327

Potential modified residues / Résidus modifiés potentiels / Restos potencialmente modificados

**pegvaliasum #**

pegvaliase

pegylated, recombinant DNA derived *Anabaena variabilis* phenylalanine ammonia lyase mutein (S 503, S 565), produced in *Escherichia coli*: [503,565-diserine (C>S)]phenylalanine ammonia-lyase (EC 4.3.1.24) *Anabaena variabilis* in which an average of 5 lysyl residues are N^6 -{ ω -methoxypoly(oxyethylene)]hexanoyl} substituted

pegvaliase

mutéine (S 503, S 565) de phénylalanine ammoniac-lyase de *Anabaena variabilis*, pégylée, produite par *Escherichia coli* à partir d'ADN recombinant: [503,565-disérine (C>S)]phénylalanine ammoniac-lyase (EC 4.3.1.24) de *Anabaena variabilis* dont une moyenne de 5 résidus lysyl sont N^6 -{ ω -méthoxypoly(oxyéthylène)]hexanoyl} substitués

pegvaliasa

mutéina (S 503, S 565) de la fenilalanina amoniaco-liasa de *Anabaena variabilis*, pegilada, producida en *Escherichia coli* a partir de ADN recombinante: [503,565-diserine (C>S)]fenilalanina amoniaco-liase (EC 4.3.1.24) de *Anabaena variabilis* de cuyos restos lisil 5, por término medio, están N^6 -{6-[ω-metoxipoli(oxietileno)]hexanoil} substituidos



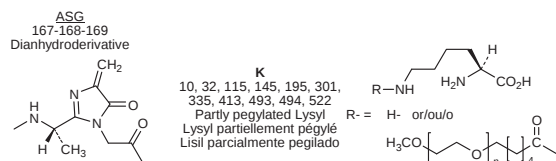
Sequence / Séquence / Secuencia

```

MKTLSQAQSK TSSQQFSFTG NSSANVIIGN QKLTINDVAR VARNGTLVSL 50
TNNTDILQGI QASCDYINNA VESGEPIYGV TSGFGGMANV AISREQASEL 100
QTNLVWFLKT GAGNKLPLAD VRAAMLLRAN SHMRGASGIR LELIKRMEIF 150
LNAGVTPYVY EFGSIGASGD LVPLSYITGS LIGLDPSEFKV DFNGKEMDAP 200
TALRQLNLSP LTLLPKEGLA MMNGTSVMTG IAANCYVDTQ ILTAIAMGVH 250
ALDIQALNGT NQSFHPIHNN SKPHPGQLWA ADQMISLLAN SQLVRDELGD 300
KHDYRDHELI QDRYSLRCLP QYLGPIVDGI SQIAKQIEIE INSVTDNPLI 350
DVDNQASYHG GNFLGQYVGM GMDHLRYIIG LLAKHLVDQI ALLASPEFSN 400
GLPPSLLGNN ERKVNMLGKG LQICGNSIMP LLTFYGNSTIA DRFPHTAEQF 450
NQNINSQGYT SATLARRSVD IFQNYVAIAL MFGVQAVDLR TYKKTGHYDA 500
RASLSPATER LYSAVRHVVG QKPTSDRPYI WNDNEQGLDE HIARISADIA 550
AGGVIVQAVQ DILPSLH 567

```

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



polmacoxibum

polmacoxib

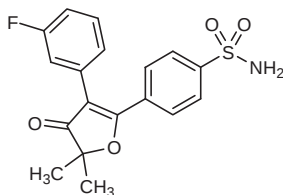
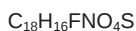
4-[3-(3-fluorophenyl)-5,5-dimethyl-4-oxo-4,5-dihydrofuran-2-yl]-benzenesulfonamide

polmacoxib

4-[3-(3-fluorophényl)-5,5-diméthyl-4-oxo-4,5-dihydrofuran-2-yl]-benzènesulfonamide

polmacoxib

4-[3-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il]-bencenosulfonamida



presatovirum

presatovir

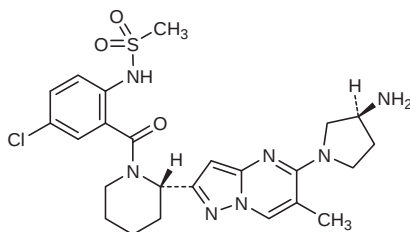
N-(2-[[[(2*S*)-2-{5-[(3*S*)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-6-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-2-yl}piperidin-1-yl]carbonyl]-4-chlorophenyl)methanesulfonamide

présatovir

N-(2-[[[(2*S*)-2-{5-[(3*S*)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-6-méthylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-2-yl}pipéridin-1-yl]carbonyl]-4-chlorophényl)méthanesulfonamide

presatovir

N-(2-[[[(2*S*)-2-[5-[(3*S*)-3-aminopirrolidin-1-il]-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il]piperidin-1-il]carbonil]-4-clorofenil)metanosulfonamida

 $C_{24}H_{30}ClN_7O_3S$


rabacfosadinum

rabacfosadine

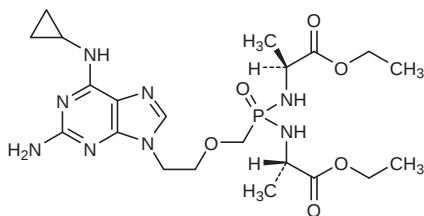
diethyl *N,N'*-[({2-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl]ethoxy)methyl}phosphinylidene]bis-L-alaninate

rabacfosadine

N,N'-[({2-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl]éthoxy)méthyl}phosphinylidène]bis-L-alaninate de diéthyle

rabacfosadina

N,N'-[({2-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9*H*-purin-9-il]etoxi}metil}fosfinilideno]bis-L-alaninato de dietilo

 $C_{21}H_{35}N_8O_6P$


rapastinelum

rapastinel

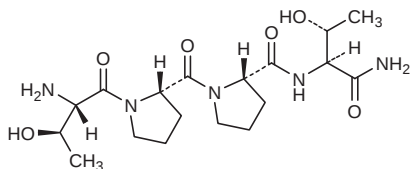
L-threonyl-L-prolyl-L-prolyl-L-threoninamide

rapastinel

L-thréonyl-L-prolyl-L-prolyl-L-thréoninamide

rapastinel

L-treonil-L-prolil-L-prolil-L-treoninamida

 $C_{18}H_{31}N_5O_6$


relenopridum

relenopride

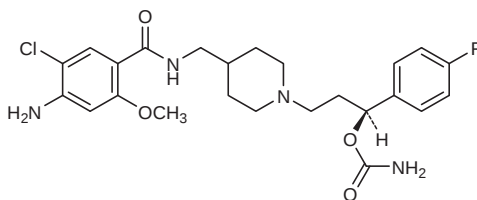
4-amino-*N*-[1-[(3*S*)-3-[(carbamoyl)oxy]-3-(4-fluorophenyl)propyl]-piperidin-4-yl)methyl]-5-chloro-2-methoxybenzamide

rélénopride

4-amino-*N*-[1-[(3*S*)-3-[(carbamoyl)oxy]-3-(4-fluorophényl)propyl]-pipéridin-4-yl)méthyl]-5-chloro-2-méthoxybenzamide

relenoprida

4-amino-*N*-[1-[(3*S*)-3-[(carbamoi)oxi]-3-(4-fluorofenil)propil]-piperidin-4-il)metil]-5-cloro-2-metoxibenzamida

C₂₄H₃₀ClFN₄O₄**reveglucosidasum alfa #**

reveglucosidase alfa

des-(2-7)-human insulin-like growth factor II fusion protein with glycyl-L-alanyl-L-prolyl-human lysosomal alpha-glucosidase (acid maltase, aglucosidase alfa) produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

révéglucosidase alfa

dès-(2-7)-facteur II de croissance humain semblable à l'insuline, protéine de fusion avec la glycyl-L-alanyl-L-prolyl-alpha-glucosidase lysosomiale humaine (maltase acide, aglucosidase alfa), forme glycosylée alfa produite par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO)

reveglucosidasa alfa

des-(2-7)-factor II de crecimiento humano semejante a la insulina, proteína de fusión con la glicil-L-alanil-L-proil-alfa-glucosidasa lisosómica humana (maltasa ácida, aglucosidasa alfa), forma glicosilada alfa, producida por células ováricas de hamster chino (CHO)

C₄₇₃₅H₇₁₈₉N₁₂₆₁O₁₃₇₁S₃₈

Sequence / Séquence / Secuencia

```

ALGGELVDIT LQFVGDRGF YFSRPASRVV RRSRGIVEEC CFRSCDLALL 50
ETYCATAPAKS EGAPAHGPRP RAVPTQCDVP PMSRFDCAPD KAITQEQCEA 100
RGCCYIPAKQ GLQGAQMGPQ WCFPPSPSYP YKLENLSSE MGTYATLTRT 150
TPTFFPKDIL TRLDVMET ENRLHFTIKD PANRRYEVPL ETPHVSRAAP 200
SPLYSVEFSE EPFGVIVHRQ LDGRVLLNTT VAPLFFADQF LQLSTLPSQ 250
YITGLAEHLN PLMLSTSMR ITLWNRDAP TPGANLYGSH PFYLALEDGG 300
SAHGVEFLNS NAMDVLPQPS PALSWRSTGG ILDVYIFLGP EPKSVVQQYL 350
DVVGYPFMPP YWGLGFHLCR WGYSSAITR QVVENMTRAH FPLDVQWDL 400
DYMDSRRDFT FNKDGFRDPP AMVQELHGG RRYMMIVDPA ISSSGPAGSY 450
RPYDEGLRRG VFITNETGQP LIGKVPQST AFPDFTNPTA LAWMEHVAE 500
FHDQVPFDGM WIDMREPSNF IRGSEDECPN NELENPPYVP GVVGGLQAA 550
TICASSHQEL STHYLNHLNY GLTEAIAHR ALVKARGTRP FVTSRSTFAG 600
HGRYAGHWGT DWSSWEQLA SSVPEILQFN LLGVPLVGD VCGFLGNTSE 650
ELCVRWTLQG AFYPMRNNH SLLSLPQEPY SFSEPAQQAM RKALTLRYAL 700
LPHLYTLFHQ AHVAGETVAR PLFLEFPKDS STWTVDHQLL WGEALLITPV 750
LQAGKAEVTG YFFPLSTWYDL QTVPEALGS LPPPPAPRE PAIHSEGGWV 800
TLPAPLDYIN VHLRAGYTIP LQSGPLTTTE SRQQPMALAV ALTKGGEARG 850
ELFVDDGESL EVLERGAYTQ VIFLARNTTI VNELVRVTS GAGLQKQVT 900
VLGVATAPQQ VLSNGVPSV FTYSPDKVL DICVSLLMGE QFLVSWC 947

```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 3-41 15-54 40-45 77-103 87-104 98-122 528-553 642-653 933-947

Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)
 Asn-135 Asn-228 Asn-465 Asn-487 Asn-647 Asn-877 Asn-920

revusiranum

revusiran

[(2*S*,4*R*)-1-{30-(2-acetamido-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl)-14,14-bis[16-(2-acetamido-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl)-5,11-dioxo-2,16-dioxo-6,10-diazahexadecyl]-12,19,25-trioxo-16,30-dioxo-13,20,24-triazatriacontanoyl]-4-hydroxypyrrolidin-2-yl]methyl hydrogen 2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroguanlylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-methyladenylyl-(3'→5')-2'-O-methyladenylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-O-methyladenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylate duplex with 2'-O-methyl-*P*-thiocytidylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluoro-*P*-thiouridylyl-(5'→3')-2'-O-methyladenylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(5'→3')-2'-O-methylcytidylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(5'→3')-2'-O-methyluridylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(5'→3')-2'-O-methyladenylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(5'→3')-2'-O-methylguanylyl-(5'→3')-2'-O-methyluridylyl-(5'→3')-2'-O-methyladenylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(5'→3')-2'-O-methyladenylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluoroguanlylyl-(5'→3')-2'-O-methylguanylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(5'→3')-2'-O-methyluridylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(5'→3')-2'-O-methyluridine

révusiran

duplex de l'hydrogène-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluoroguanlylyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluoroadénylyl-(3'→5')-2'-O-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluoroadénylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthyladenylyl-(3'→5')-2'-O-méthyladenylyl-(3'→5')-2'-O-méthylcytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-O-méthyladenylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluoroadénylyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluoroadénylate de [(2*S*,4*R*)-1-{30-(2-acétamido-2-déoxy-β-D-galactopyranosyl)-14,14-bis[16-(2-acétamido-2-déoxy-β-D-galactopyranosyl)-5,11-dioxo-2,16-dioxo-6,10-diazahexadecyl]-12,19,25-trioxo-16,30-dioxo-13,20,24-triazatriacontanoyl]-4-hydroxypyrrolidin-2-yl]méthyle, avec le 2'-O-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluoro-*P*-thiouridylyl-(5'→3')-2'-O-méthyladenylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(5'→3')-2'-O-méthylcytidylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(5'→3')-2'-O-méthyluridylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluoroadénylyl-(5'→3')-2'-O-méthyladenylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluoroadénylyl-(5'→3')-2'-O-méthylguanylyl-(5'→3')-2'-O-méthyluridylyl-(5'→3')-2'-O-méthyladenylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(5'→3')-2'-O-méthyladenylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluoroguanlylyl-(5'→3')-2'-O-méthylguanylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(5'→3')-2'-O-méthyluridylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(5'→3')-2'-O-méthyluridine

revusirán

dúplex del hidrógeno-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroguanilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-O-metiladenilil-(3'→5')-2'-O-metiladenilil-(3'→5')-2'-O-metilcitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-O-metiladenilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilato de [(2S,4R)-1-{30-(2-acetamido-2-desoxi-β-D-galactopiranosil)-14,14-bis[16-(2-acetamido-2-desoxi-β-D-galactopiranosil)-5,11-dioxo-2,16-dioxa-6,10-diazahexadecil]-12,19,25-trioxo-16,30-dioxa-13,20,24-triazatriacontanoil}-4-hidroxi-pirolidin-2-il]metilo, con el 2'-O-metil-*P*-tiocitidilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluoro-*P*-tiouridilil-(5'→3')-2'-O-metiladenilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(5'→3')-2'-O-metilcitidilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(5'→3')-2'-O-metiluridilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(5'→3')-2'-O-metiladenilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(5'→3')-2'-O-metilguanilil-(5'→3')-2'-O-metiluridilil-(5'→3')-2'-O-metiladenilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(5'→3')-2'-O-metiladenilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluoroguanilil-(5'→3')-2'-O-metilguanilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(5'→3')-2'-O-metiluridilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(5'→3')-2'-O-metiluridina

C₅₁₇H₆₇₆F₂₂N₁₇₁O₃₁₄P₄₃S₂

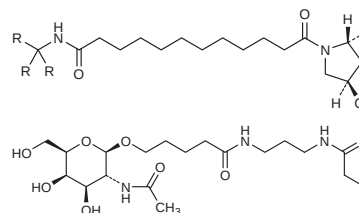
[(3'→5') U-G-G-G-A-U-U-C-A-U-G-U-A-A-C-C-A-A-G-A-R1]

[(5'→3') Cs-Us-A-C-C-C-U-A-A-A-G-U-A-C-A-U-U-G-G-U-C-U]

Legend

X = 2'-deoxy-2'-fluoroX = 2'-O-methyl- = -PO₃H-

s- = -POSH-

**ribociclibum**

ribociclib

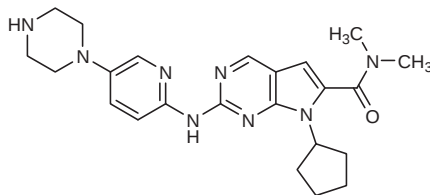
7-cyclopentyl-*N,N*-dimethyl-2-[[5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide

ribociclib

7-cyclopentyl-*N,N*-diméthyl-2-[[5-(pipérazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide

ribociclib

7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-[[5-(piperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida

$C_{23}H_{30}N_8O$ **rimiducidum**

rimiducid

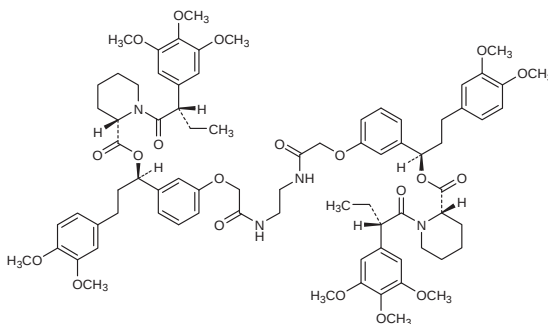
1,1'-{ethane-1,2-diylbis[azanediyl(2-oxoethan-2,1-diyl)oxy-3,1-phenylene]bis[(1*R*)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propyl] bis[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)butanoyl]-piperidine-2-carboxylate}

rimiducid

bis{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)butanoïl]pipéridine-2-carboxylate} de 1,1'-{éthane-1,2-diylbis[azanediyl(2-oxoéthan-2,1-diyl)oxy-3,1-phénylène]bis[(1*R*)-3-(3,4-diméthoxyphényl)propyl]}

rimiducid

bis{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)butanoïl]pipéridina-2-carboxilato} de 1,1'-{étano-1,2-diylbis[azanodiil(2-oxoéthan-2,1-diil)oxi-3,1-phénylène]bis[(1*R*)-3-(3,4-diméthoxyphényl)propil]}

 $C_{78}H_{98}N_4O_{20}$ **rociletinibum**

rociletinib

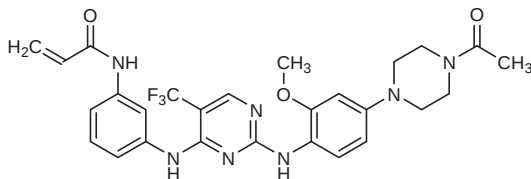
N-[3-({2-[4-(4-acetyl)piperazin-1-yl]-2-methoxyanilino]-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-yl}amino)phenyl]prop-2-enamide

rocilétinib

N-[3-({2-[4-(4-acétylpipérazin-1-yl)-2-méthoxyanilino]-5-(trifluorométhyl)pyrimidin-4-yl}amino)phényl]prop-2-énamide

rociletinib

N-[3-({2-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxianilino]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il}amino)fenil]prop-2-enamida

 $C_{27}H_{28}F_3N_7O_3$


rurioctocogum alfa pegolum #
rurioctocog alfa pegol

pegylated recombinant DNA derived human blood coagulation factor VIII, produced in Chinese hamster ovary (CHO cells), glycoform alfa:
human blood coagulation factor VIII (antihemophilic factor, procoagulant component)-(1-1648)-peptide associated to (1649-2332)-peptide, glycoform alfa produced in CHO cells, some of its lysine residues are *N*⁶ substituted with 4-[1,3-bis({[α-methylpoly(oxyethylene)]carbamoyl}oxy)propan-2-yloxy]butanoyl radicals

rurioctocog alfa pégol

facteur VIII de coagulation humain, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois à partir d'ADN recombinant, péglylé, forme glycosylée alfa;
association des peptides (1-1648)- et (1649-2332)- du facteur VIII de coagulation humain (facteur antihémophilique, composé procoagulant) produite par des cellules ovariennes de hamster chinois sous forme glycosylée alfa dont quelques résidus lysine sont *N*⁶ substitués par le radical 4-[1,3-bis({[α-méthylpoly(oxyéthylène)]carbamoyl}oxy)propan-2-yloxy]butanoyle

rurioctocog alfa pegol

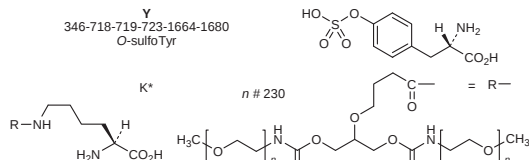
factor VIII de coagulación humano, producido por células ováricas de hamster chino a partir de ADN recombinante, pegilado, forma glicosilada alfa;
asociación de péptidos (1-1648)- y (1649-2332)- del factor VIII de coagulación humano (factor antihemofílico, componente procoagulante) producido por células ováricas de hamster chino en forma glicosilada alfa algunos de cuyos restos lisina están *N*⁶ substituidos por radicales 4-[1,3-bis({[α-metilpoli(oxiétileno)]carbamoi}oxi)propan-2-iloxi]butanoilo

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada					
ATRRYGLDLAV	ELSWRQMQSD	LGELEIYDAR	PRVPKSFPP	NTSVYVKKTL	50
YGVGTVLHVF	LAKPRFQVQD	LLTTQIQGV	YDVTVIITLK	MASHPVSLHA	100
YGVGTVLHVF	HAQVLDQDTS	REKEDQKVP	EGSGHTYVQV	LKHPHMPSAD	150
PLCYVSYKASE	GVDYDDKTSQ	SLGASAVCR	EGSLTQKFLQ	LKHPHMPSAD	200
YGVGSKWYSLF	ETTPQVQVQD	SLGASAWPKP	MLTNGVYVNR	SLPLGIRHVF	250
YGVGTVLHVF	YGVGTVLHVF	LEGHTFLVRN	HRQASLESLT	ITFLTAQTLQ	300
MDLQGVHWMG	HTSHQHQHGM	EAYVYKDDSV	EEPLRMKNH	EAEADYDDL	350
PLDSEMDLRF	DDDNSSPQRI	IRSVAKVHGF	TQWLIAAAE	EDWDYAPVL	400
ADPDRSKYQS	YLLNGPQRIQ	RRYKVKRFMA	YDTEFTKTR	AIQHEGSLG	450
PLLYGEGVDT	LLIIFKNQAS	RPYNIYPHGI	TDRLPYLRK	LPKGVKHLKD	500
PLTLPGEIHF	YKMTVTVEGD	TKSDPDRCL	RYSSFVNME	RLDASLGEJ	550
VLICYKESVD	QRNGQIKVSD	RNVLSFVSD	ENRSWYTLN	IQRFLPNPA	600
QVQDVEPEQA	SNIMHSINGY	VFDSLQSLVD	LHEVAYWYL	SIGAQDFLS	650
YVFSGYTFKH	KMYEDNTLL	PFSSGETVFN	SMENPLGLW	GCNDSFRNR	700
GTTALLKVVH	DKNEDGDYYE	DSYEDISAYL	LSKNNAETEP	SFQSNRHPSS	750
TROKQFANT	IPENDTEKTD	PWFHAFTARP	KTPQVSSSLD	LMLLRQSPST	800
GLGLSLDLQE	AYKIEFTSDD	SPGAIDSNN	LESMTHFRP	LHPSGDMMGT	850
PESGLQLRLN	EKLGTGTAATE	LKGLDFSLST	TSNNLITST	SDMLAAGTON	900
SLTSGPPSM	VHYSDQDTLE	LFGKKNPKTS	ESGGPLSSLS	ENNDSKGLN	950
GLMNSQESSW	GKNVSSSTEG	RLFKGKRAHG	PALLTKDNAL	FKVSYSLTKL	1000
KNTLNNSANT	KRTHIDGSPH	LTENSPSVQV	NITLEDSTFK	PTVLPIHDM	1050
LMDKTATLAR	LNHMSNKTTT	SKNMENMVQ	KEGPTTPDAQ	NPDMSSFKNV	1100
PLFESARWIO	TRHGKNSLNS	GOGSPQKVLQ	SLPGKSEVS	QNFSEKKNKV	1150
VVGKGEFTFKD	VGLKMEMVPS	SRNLLTLNLD	NLRNHNENY	EKKIQEITEK	1200
KTLIQENVYR	LOPIHTVTHF	KNMKNLFLN	TLONGVEGSY	DGAYAPVLQD	1250
FRSLNDNSTNR	TKKTHAFHSK	GLEEENLEGL	GNOQTQIVEK	YACTTRISPN	1300
TSQNFVTRFL	SKRALQKFRP	PLEETEELER	ITVDOTSTQW	KMKMTLTPS	1350
TLTYDNYNFK	EKGATITPAS	SDCLTRSHSI	POANRSLPT	AKNSFSPFIR	1400
PYITVLTRVFL	DNSSHLQAOL	YRKKDSGSGV	SSHFLQGAKK	NNLSLAITL	1450
EMTDGQREVRE	SLGTSATNSV	TYKKEVNTVL	PKPDLPKNSG	KVELLPKVHI	1500
QKQLFLPFTT	SSNGSPGHLD	VEGSLQGTTE	GAIKWNEANR	PGKVPFLRVA	1550
TESSAKTSPT	LLDPLADNHL	YGTQIPKEEW	KSQSEKSPET	AFKKDKTLLS	1600
ILNACSFNAT	AATNEGONKP	FTEYIVWAKR	RTERI CSQNP	PVI.RRHOR	1648

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera				EI	1650
TRTTLQSDQE	EIDYDDTIVS	EMKKEDFDIY	DEDENQSPRS	FQKTKRHYFI	1700
AAVERLRWDYG	MSSSPDHVLR	RAQSGSVPOF	KKVVFQEFTD	GSFTOPLYRG	1750
ELNEHLHGLD	PYTRAEEVKN	IMVTFRQNAS	RPYSFYSYSL	VLDEQDQRGA	1800
EPKRNKFNKPN	EKTKTYFVKQ	HMAHPATDF	DCKAAVAFSD	VLYEKKDVHSG	1850
LPGCLLVCHT	NTLNPAKHYR	VTQVEQFALF	TFIDETKSWY	FTEENMKRNR	1900
ACINLTQYMD	TKFENRFRHA	INGYIMDTLP	GLVMQAQDRI	RWLLSMGNS	1950
ENIH5IHSQG	HVFTRYVSKK	YKMALNYLNP	GVFETVEMLP	SKAGIWRVEC	2000
LIGELHAGM	STLFLVSNKE	CTPQLMGASD	HIRDFQITGS	QYQGWAPKPL	2050
ARLHYSGDGN	AWSTKEPFSW	IKVDLLAPMI	HIGTKTGQAT	QKFSSLY210	2100
FIMYSLDGSL	KQWQTYRGST	LKLVMMFNGN	DSSGIKHNIF	NPIIARYIRN	2150
LWTHYSISRS	TLRLEMGCSD	LNSNCPKML	ESKAISDAQI	TASSYFTNMF	2200
APDPSPKARL	HLQGRSNGEM	PQVNMPELGM	QVDFQKMTK	TGVTQTGVKS	2250
LSTSMYKFEK	LISQSDGQHD	MTLFFQNGKV	KFYQGQNSDF	TPVWNSLDP	2300
LTTRYLYRIK	QSWWHQIALR	WEVLEGEAOD	LVQ		2362

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
153-179 248-329 528-554 630-711 1832-1858 1899-1903 2021-2169 2174-2326

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



* potential pegylated residues / résidus pouvant être pégylés / restos potencialmente pegilados

Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)

Asn-41	Asn-239	Asn-582	Asn-757	Asn-784	Asn-828	Asn-900	Asn-943
Asn-963	Asn-1001	Asn-1005	Asn-1055	Asn-1066	Asn-1185	Asn-1255	
Asn-1259	Asn-1282	Asn-1300	Asn-1412	Asn-1442	Asn-1810	Asn-2118	

sarolanerum
sarolaner

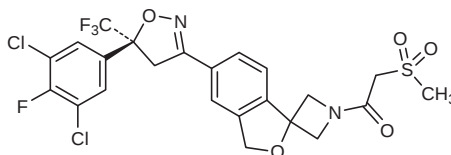
1-{5'-[(5*S*)-5-(3,5-dichloro-4-fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-3'-*H*-spiro[azetidine-3,1'-[2]benzofuran]-1-yl]-2-(methanesulfonyl)ethanone

sarolaner

1-{5'-[(5*S*)-5-(3,5-dichloro-4-fluorophényl)-5-(trifluorométhyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-3'-*H*-spiro[azétidine-3,1'-[2]benzofuran]-1-yl]-2-(méthanesulfonyl)éthanone

sarolaner

1-{5'-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-3'-*H*-espiro[azetidina-3,1'-[2]benzofuran]-1-il]-2-(metilsulfonyl)etanona

 $C_{23}H_{18}Cl_2F_4N_2O_5S$
**savolitinibum**

savolitinib

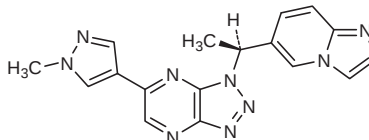
1-[(1*S*)-1-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)ethyl]-6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pirazina

savolitinib

1-[(1*S*)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-yl)éthyl]-6-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pirazina

savolitinib

1-[(1*S*)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)etil]-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pirazina

 $C_{17}H_{15}N_9$
**sembragilinum**

sembragiline

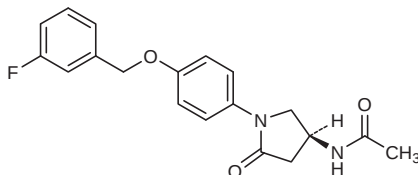
N-[(3*S*)-1-{4-[(3-fluorophenyl)methoxy]phenyl}-5-oxopyrrolidin-3-yl]acetamide

sembragiline

N-[(3*S*)-1-{4-[(3-fluorophényl)méthoxy]phényl}-5-oxopyrrolidin-3-yl]acétamide

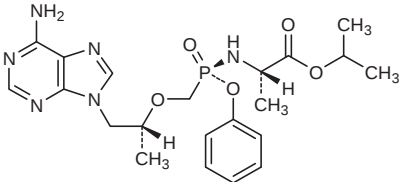
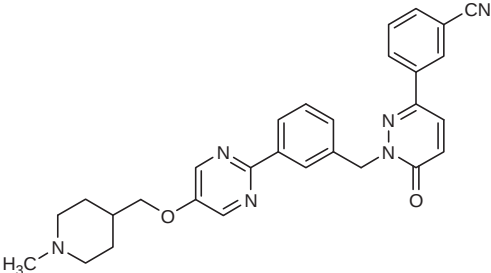
sembragilina

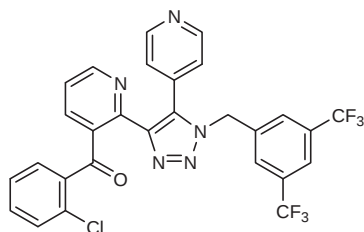
N-[(3*S*)-1-{4-[(3-fluorofenil)metoxi]fenil}-5-oxopirrolidin-3-il]acetamida

 $C_{19}H_{19}FN_2O_3$
**tenofovirum alafenamidum**

tenofovir alafenamide

propan-2-yl *N*-[(*S*)-{[(2*R*)-1-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)propan-2-yl]oxy}methyl]phenoxyphosphinoyl]-*L*-alaninate

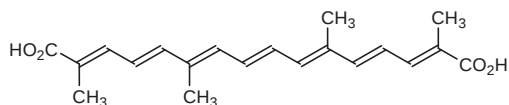
ténofovir alafénamide	<i>N</i> -[<i>(S)</i> -({[(<i>2R</i>)-1-(6-amino-9 <i>H</i> -purin-9-yl)propan-2-yl]oxy}méthyl)phénoxyphosphinoyl]-L-alaninate de propan-2-yle
tenofovir alafenamida	<i>N</i> -[<i>(S)</i> -({[(<i>2R</i>)-1-(6-amino-9 <i>H</i> -purin-9-il)propan-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de propan-2-ilo
	$C_{21}H_{29}N_6O_5P$
	
tepotinibum	
tepotinib	3-{1-[(3-{5-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]pyrimidin-2-yl}phényl)méthyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile
tépotinib	3-{1-[(3-{5-[(1-méthylpipéridin-4-yl)méthoxy]pyrimidin-2-yl}phényl)méthyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile
tepotinib	3-{1-[(3-{5-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]pirimidin-2-il}fenil)metil]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}benzonitrilo
	$C_{29}H_{28}N_6O_2$
	
tradipitantum	
tradipitant	{2-[1-{[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)méthyl]-5-(pyridin-4-yl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl]pyridin-3-yl}(2-chlorophényl)méthanone
tradipitant	{2-[1-{[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)méthyl]-5-(pyridin-4-yl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl]pyridin-3-yl}(2-chlorophényl)méthanone
tradipitant	{2-[1-{[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}-5-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]piridin-3-il}(2-clorofenil)metanona

**transcrocetinum**

transcrocetin

transcrocétine

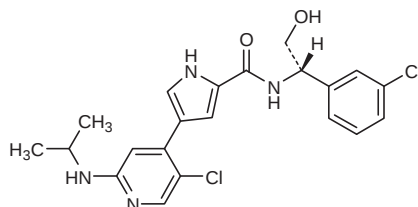
transcrocetina

all-trans-8,8'-diapocartene-8,8'-dioic acidacide *tout-trans*-8,8'-diapocarotène-8,8'-dioïqueácido *todo-trans*-8,8'-diapocaroteno-8,8'-dioico**ulixertinibum**

ulixertinib

ulixertinib

ulixertinib

4-{5-chloro-2-[(propan-2-yl)amino]pyridin-4-yl}-*N*-[(1*S*)-1-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl]-1*H*-pyrrole-2-carboxamide4-{5-chloro-2-[(propan-2-yl)amino]pyridin-4-yl}-*N*-[(1*S*)-1-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]-1*H*-pyrrole-2-carboxamide4-{5-cloro-2-[(propan-2-il)amino]piridin-4-il}-*N*-[(1*S*)-1-(3-clorofenil)-2-hidroxietyl]-1*H*-pirrol-2-carboxamida

uprosertibum

uprosertib

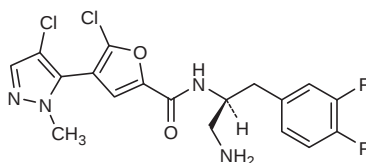
N-[(2*S*)-1-amino-3-(3,4-difluorophenyl)propan-2-yl]-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)furan-2-carboxamide

uprosertib

N-[(2*S*)-1-amino-3-(3,4-difluorophényl)propan-2-yl]-5-chloro-4-(4-chloro-1-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)furan-2-carboxamide

uprosertib

N-[(2*S*)-1-amino-3-(3,4-difluorofenil)propan-2-il]-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)furan-2-carboxamida

$$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$$
**vanucizumabum #**

vanucizumab

immunoglobulin recombined G1-kappa/lambda, anti-[*Homo sapiens* ANGPT2 (angiotensinogen 2, Ang2)]/anti-[*Homo sapiens* VEGFA (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A, VEGF)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain anti-ANGPT2 (1-463) [*Homo sapiens* VH (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (100.00%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.22] (1-129) -*Homo sapiens* IGKC*01 R1.4>A (130), T1.3>S (131) (130-236) -IGHG1*01 hinge-CH2-CH3-CHS (hinge 6-15 (237-246), CH2 (247-356), CH3 Y5>C (365), T22>S (382), L24>A (384), Y86>V (423) (357-461), CHS (462-463)) (237-463)], (236-213')-disulfide with light chain anti-ANGPT2 (1'-213') [glutaminyl-prolyl-glycyl (1'-3') -*Homo sapiens* V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV3-21*02 (100.00%) -IGLJ1*01) [6.3.11] (4'-108') -linker seryl-seryl (109'-110') -*Homo sapiens* IGHG1*01 CH1-hinge (CH1 (111'-208') -hinge (1-5) (209'-213'))]; gamma1 heavy chain anti-VEGFA (1-453) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*03 (76.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (124-221), hinge (222-236), CH2 (237-346), CH3 S10>C (360), T22>W (372) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-214')-disulfide with kappa light chain anti-VEGFA (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (88.40%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimer (242-232'':245-235'':365-360'')-trisdisulfide

vanucizumab

immunoglobuline recombinée G1-kappa/lambda, anti-[*Homo sapiens* ANGPT2 (angiopoietine 2, Ang2)]/anti-*Homo sapiens* VEGFA (facteur de croissance A de l'endothélium vasculaire, VEGF-A, VEGF)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma1 anti-ANGPT2 (1-463) [*Homo sapiens* VH (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (100.00%) - (IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.22] (1-129) -*Homo sapiens* IGKC*01 R1.4>A (130), T1.3>S (131) (130-236) - IGHG1*01 charnière-CH2-CH3-CHS (charnière 6-15 (237-246), CH2 (247-356), CH3 Y5>C (365), T22>S (382), L24>A (384), Y86>V (423) (357-461), CHS (462-463)) (237-463)], (236-213')-disulfure avec la chaîne légère anti-ANGPT2 (1'-213') [glutaminyl-prolyl-glycyl (1'-3') -*Homo sapiens* V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV3-21*02 (100.00%) -IGLJ1*01) [6.3.11] (4'-108') -linker séryl-séryl (109'-110') -*Homo sapiens* IGHG1*01 CH1-charnière (CH1 (111'-208') -charnière (1-5) (209'-213'))]; chaîne lourde gamma1 anti-VEGFA (1-453) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-23*03 (76.80%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (124-221), charnière (222-236), CH2 (237-346), CH3 S10>C (360) T22>W (372) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa anti-VEGFA (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (88.40%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimère (242-232":245-235":365-360")-trisdisulfure

vanucizumab

immunoglobulina recombinada G1-kappa/lambda, anti-[*Homo sapiens* ANGPT2 (angiopoyetina 2, Ang2)]/anti-*Homo sapiens* VEGFA (factor de crecimiento A del endotelio vascular, VEGF-A, VEGF)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma1 anti-ANGPT2 (1-463) [*Homo sapiens* VH (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (100.00%) - (IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.22] (1-129) -*Homo sapiens* IGKC*01 R1.4>A (130), T1.3>S (131) (130-236) - IGHG1*01 bisagra-CH2-CH3-CHS (bisagra 6-15 (237-246), CH2 (247-356), CH3 Y5>C (365), T22>S (382), L24>A (384), Y86>V (423) (357-461), CHS (462-463)) (237-463)], (236-213')-disulfuro con la cadena ligera anti-ANGPT2 (1'-213') [glutaminil-prolil-glicil (1'-3') -*Homo sapiens* V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV3-21*02 (100.00%) -IGLJ1*01) [6.3.11] (4'-108') -conector seril-seril (109'-110') -*Homo sapiens* IGHG1*01 CH1-bisagra (CH1 (111'-208') -bisagra (1-5) (209'-213'))]; cadena pesada gamma1 anti-VEGFA (1-453) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-23*03 (76.80%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (124-221), bisagra (222-236), CH2 (237-346), CH3 S10>C (360) T22>W (372) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa anti-VEGFA (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (88.40%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dímero (242-232":245-235":365-360")-trisdisulfuro

anti- ANGPT2 Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYMHVVRQA PGQGLEWMGW 50
 INPNSGGTNY AQKFQGRVTM TRDTISISTAY MELSLRLSDD TAVYYCARSP 100
 NPYYYDSSSGY YYPGAFDIWG QGTMTVTVSSA SVAAPSVFIF PPSDEQLKSG 150
 TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYSLSS 200
 LTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGECCKTH TCPPCPAPEL 250
 LGGSPVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV 300
 HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYCKCKV NKALPAPIEK 350
 TISKAKGQPR EPQVCTLPSS RDELTKNQVS LSCAVKGFYP SDIAVEWESN 400
 GQPENNYKTT PPVLDSGDSF FLVSKLTVDK SRWQQGNVFS CSMHEALHN 450
 HYTKQSLSL S PKG 463

anti- ANGPT2 Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 QPGLTQPPSV SVAPGQTARI TCGGNNIGSK SVHWYQKPG QAPVLVYDD 50
 SDRPSGIPER FSGNSNGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQW DSSSDHYVFG 100
 TGTKVTVLSS ASTKGSPVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS 150
 WNSGALTSKV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS 200
 NTKVDKKVEP KSC 213

anti-VEGFA Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFT NYGMNWRQA PGKGLEWVGW 50
 INTYTGEPTY AADFKRRFTF SLDTSKSTAY LQMNSLRAD TAVYYCAKYP 100
 HYGGSSHWFY DVWQGGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC 150
 LVKDYFPEPV TVSNWSALT SGVHTFPAPV LQSSGLYSLSS VVTVPSSSLG 200
 TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGSPVFLFP 250
 PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE 300
 QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYCKCKV NKALPAPIEK TISKAKGQPR 350
 EPQVYTLPPC RDELTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT 400
 PPVLDSGDSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSMHEALHN HYTKQSLSL 450
 PKG 463

anti-VEGFA Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCSASQDIS NYLNMWYQKP GKAPKVLIFY 50
 TSSLHSGVPS RFGSGSGSDT FTLTISSLQP EDFATYYCQ YSTVPWTFGQ 100
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWVK 150
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHGQ 200
 LSSPVTKSFN RGEK 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22-96 156-216 277-337 383-441
 22"-96" 150"-206" 267"-327" 373"-431"

Intra-L (C23-C104) 22'-87' 137'-193'
 23'''-88''' 134'''-194'''

Inter-H-L 236-213' 226"-214'''

Inter-H-H 242-232" 245-235" 365-360"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:

313, 303"

varlilumabum # varlilumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* anti-CD27 (TNFRSF7, tumor necrosis factor receptor superfamily member 7)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-452)[*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12](1-119) -IGHG1*01 (CH1 (120-217), hinge (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449) (120-449) -glycyl-seryl-seryl (450-452)], (222-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1D-16*01 (97.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimer (228-228":231-231")-bisdisulfide

varlilumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* anti-CD27 (TNFRSF7, membre 7 de la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-452)[*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12](1-119) -IGHG1*01 (CH1 (120-217), charnière (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449) (120-449) -glycyl-séryl-séryl (450-452)], (222-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1D-16*01 (97.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure

varililumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* anti-CD27 (TNFRSF7, miembro 7 de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral)] anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;

cadena pesada gamma1 (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*01 (CH1 (120-217), bisagra (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449) (120-449) -glicil-seril-seril (450-452)], (222-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1D-16*01 (97.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 QVQLVESGGG VVQPGKSLRL SCAASGFTFS SYDMHWVRQA PGKGLEWVAV 50
 IWYDGSNKYY ADSVKGRTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGS 100
 GNWGFDDYWG QGTLTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
 YFPEPTVSW NSGALTSGVH TFPAYLQSSG LYSLSVTV PSSSLGTQTY 200
 ICNVNKKPSN TKVDKKVEPK SCDKHTCTPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 250
 DTLMSRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300
 YTRVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 400
 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSQSVN HEALHNHYTQ KSLSLSPGKG 450
 SS 452

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS RWLAWYQKP EKAPKSLIYA 50
 ASSLSQGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YNTYRTFQ 100
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWVK 150
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
 LSSPVTKSFN RGEK 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22-96 146-202 263-323 369-427
 22"-96" 146"-202" 263"-323" 369"-427"
 Intra-L (C23-C104) 23"-88" 134"-194"
 23"-88" 134"-194"

Inter-H-L (h 5-CL 126) 222-214' 222"-214"
 Inter-H-H (h 11, h 14) 228-228" 231-231"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 H CH2 N84.4:
 299, 299"

velpatasvirum

velpatasvir

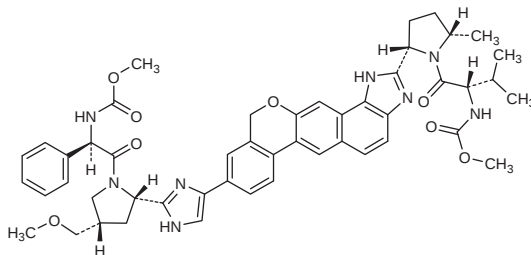
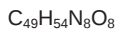
methyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylacetyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}-1,11-dihydro[2]benzopyrano[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate

velpatasvir

{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(méthoxycarbonyl)amino]-2-phénylacétyl]-4-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}-1,11-dihydro[2]benzopyrano[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-méthylpyrrolidin-1-yl]-3-méthyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate de méthyle

velpatasvir

{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(metoxycarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-1,11-dihidro[2]benzopirano[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

**venetoclaxum**

venetoclax

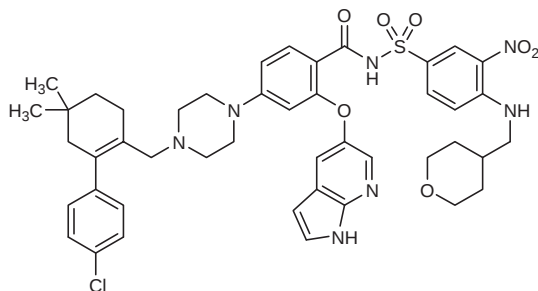
4-(4-{[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl]methyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-[(oxan-4-yl)methyl]amino)phenyl)sulfonyl]-2-[(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy]benzamide

vénétoclax

4-(4-{[2-(4-chlorophényl)-4,4-diméthylcyclohex-1-én-1-yl]méthyl}pipérazin-1-yl)-*N*-[(3-nitro-4-[(oxan-4-yl)méthyl]amino)phényl)sulfonyl]-2-[(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy]benzamide

venetoclax

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(3-nitro-4-[(oxan-4-il)metil]amino)fenil)sulfonyl]-2-[(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)oxil]benzamida

**verinuradum**

verinurad

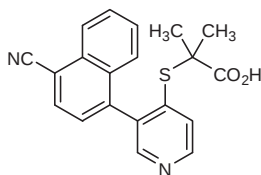
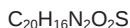
2-[[3-(4-cyanonaphthalen-1-yl)pyridin-4-yl]sulfonyl]-2-methylpropanoic acid

vérinurad

acide 2-[[3-(4-cyanonaphtalén-1-yl)pyridin-4-yl]sulfonyl]-2-méthylpropanoïque

verinurad

ácido 2-[[3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il]sulfanil]-2-metilpropanoico

**vonapanitasum**

vonapanitase

recombinant DNA derived type I pancreatic elastase, produced in *Pichia pastoris*: [26-tryptophan(Arg>Trp),202-leucine(Val>Leu),225-arginine(Gln>Arg)]mature human CELA1 (chymotrypsin-like elastase family member 1, pancreatic elastase 1, elastase 1, EC 3.4.21.36) non-glycosylated

vonapanitase

élastase pancréatique de type I, produite à partir d'ADN recombinant, produite par *Pichia pastoris*: [26-tryptophane(Arg>Trp),202-leucine(Val>Leu),225-arginine(Gln>Arg)]CELA1 humaine à maturité (membre 1 de la famille des élastases analogues de la chymotrypsine, élastase 1 pancréatique, élastase 1, EC 3.4.21.36) non-glycosylée

vonapanitasa

elastasa pancreática de tipo I, producida a partir de ADN recombinante, producida por *Pichia pastoris*: [26-triptófano(Arg>Trp),202-leucina(Val>Leu),225-arginina(Gln>Arg)]CELA1 humana madura (miembro 1 de la familia de elastasas análogas a la quimotripsina, elastasa 1 pancreática, elastasa 1, EC 3.4.21.36) no glicosilada

Sequence / Séquence / Secuencia
 VVGTEAGR N SWPSQISLQY RSGGSWYHTC GGT LIRQNWV MTAACHVDYQ 50
 KTRFRVAGDH NLSQNDGTEQ YVSVQKIVVH PYWNSDNVAA GYDIALRLA 100
 QSVTLNSYVQ LGVLPQEGAI LANNPCYIT GWGKTKTNGQ LAQTLQQAYL 150
 PSVDYAICSS SSYWGSTVKN TMVCAGGDSG RSGCQGDSGG PLHCLVNGKY 200
 SLHGVTSFVS SRGCNVS RKP TVFTRVSAYI SWINNVIASN 240

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 30-46 127-194 158-174 184-214

vorhyaluronidasum alfa #

vorhyaluronidase alfa

human hyaluronidase PH-20 (hyaluronoglucosaminidase PH-20, sperm adhesion molecule 1, EC 3.2.1.35) precursor-(36-482)-peptide (mature-(1-447)-peptide), produced in Chinese hamster ovary (CHO) DG44dhfr-cells, glycoform alfa

vorhyaluronidase alfa

hyaluronidase PH-20 humaine (hyaluronoglucosaminidase PH-20, molécule adhésive 1 du sperme, EC 3.2.1.35) précurseur-(36-482)-peptide (à maturité-(1-447)-peptide), produite par des cellules ovariennes de hamster chinois DG44dhfr-, forme glycosylée alfa

vorhialuronidasa alfa

hialuronidasa PH-20 humana (hialuronoglucosaminidasa PH-20, molécula de adhesión 1 de esperma, EC 3.2.1.35) precursor-(36-482)-péptido (maduro-(1-447)-péptido), producida por células ováricas de hamster chino DG44dhfr-, forma glicosilada alfa

C₂₃₂₇H₃₅₅₃N₅₈₉O₆₆₇S₂₀ (protein)

Sequence / Séquence / Secuencia

```

LNFRAPPVIP  NVPFLAWNA  PSEFC LGKFD  EPLDMSLFSF  IGSPRINATG  50
QGVTFYVDR  LGYYPIYSI  TGVTVNGGIP  QKISLDQHL  KAKKDIIFYM  100
PVDNLGMAVI  DWEEWRPTWA  RNWKPKDVYK  NRSIELVQQQ  NVQLSLTEAT  150
EKAKQEFKA  GKDFLVETIK  LGKLLRPNHL  WGYLFPDCY  NHYKPKPGYN  200
GSCFNVEIKR  NDDLSQLWNE  STALYPSIYL  NTQQSPVAAT  LYVRNRVREA  250
IRVSKIPDAK  SPLPVFAYTR  IVFTDQVLKF  LSQDELVYTF  GETVALGASG  300
IVIWGTLSIM  RSMKSCLLLD  NYMETILNPY  IINVTLAAKM  CSQVLCQEQG  350
VCIRKNWNSS  DYHLNPDNF  AIQLEKGGKF  TVRGKPTLED  LEQFSEKFCY  400
SCYSTLSCKE  KADVKTDAV  DVCIA DGVC  I  DAFLKPPMET  EEPQIFY  447

```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 25-316 189-203 341-352 346-400 402-408 423-429

Glycosylation sites (N, T) / Sites de glycosylation (N, T) / Posiciones de glicosilación (N, T)
 Asn-47 Asn-131 Asn-200 Asn-219 Asn-333 Asn-358 Thr-440

AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 57
Dénominations communes internationales proposées (DCI Rec.): Liste 57
Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Rec.): Lista 57
 (WHO Drug Information, Vol. 21, No. 1, 2007)

p. 60 **beroctocogum alfa #**

beroctocog alfa *replace the description by the following one*
 béroctocog alfa *remplacer la description par la suivante*
 beroctocog alfa *sustitúyase la descripción por la siguiente*

human blood-coagulation factor VIII-(1-741)-peptide complex with human blood-coagulation factor VIII-(1649-2332)-peptide

combinaison du facteur VIII de coagulation humain-(1-741)-peptide avec le facteur VIII de coagulation humain-(1649-2332)-peptide

combinación del factor VIII de coagulación humano-(1-741)-péptido con el factor VIII de coagulación humano-(1649-2332)-péptido

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 59
Dénominations communes internationales proposées (DCI Rec.): Liste 59
Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Rec.): Lista 59
(WHO Drug Information, Vol. 22, No. 1, 2008)

p. 74 & **beroctocogum alfa #**
 75 beroctocog alfa *replace the structure by the following one*
 béroctocog alfa *remplacer la structure par la suivante*
 beroctocog alfa *sustitúyase la estructura por la siguiente*

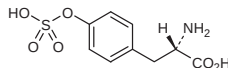
Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 ATRRYYLGAVAL ELSDWYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKKTLL 50
 FVEFTDHLFN IAKPRPPMMG LLGPTIAQEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA 100
 VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD 150
 PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA 200
 VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPLIGCHR 250
 KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISF ITFLTAQTLT 300
 MDLGQFLLCF HISSHQHDM EAYVKVDSCP EEPQLRMKN EEAEDYDDDL 350
 TDSEMDVVRF DDDNSPSF IQ IRSVAKKHPK TWVHYIAEE EDWDYAPLV 400
 APDRSRYKSQ YLNNGPQRIG RYKVKVRFMA YTDFTFKTRE AIQHSGLTG 450
 PLLYGEVGD TLLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD 500
 FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSSFVNM RDLASGLIGP 550
 LLLCYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFVSVD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG 600
 VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS 650
 VFFSGYTFFKH KMVYEDTLTL PFFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR 700
 GMTALLKVSS CDKNTGDYEE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR S 741

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 EI 1650
 TRTTLQSDQE EIDYDDTISV EMKKEDFDIY DEDENQSPRS FQKKTRHYFI 1700
 AAVERLWDYG MSSSPHVLNR RAQSGSVQPF KKVVFQFTD GSFTQPLYRG 1750
 ELNEHLGLLG PYIRAEVEDN IMVTFRNQAS RPYSFYSLI SYEEDQRQGA 1800
 EPRKNFVKPN ETKTYFWKVQ HHMAPTKDEF DCKAWAYFSD VDLEKDVHSG 1850
 LIGPLLCHT NTLNPAHGRQ VTVQEFALFF TIFDETQSWY FTENMERNCR 1900
 APCNIQMEDP TFKENYRFHA INGYIMDTLP GLVMAQDQRI RWYLLSMGSN 1950
 ENTHSIHFSG HVFTVRKKEE YKMALYNLYP GVFEVEMLP SKAGIWRVEC 2000
 LIGELHAGM STLFLVYSNK CQTPLGMAAG HIRDFQITAS GQYQWAPKL 2050
 ARLHYSGSIN AWSTKEPFSW IKVDLLAPMI IHGIKTQGAR QKFSSLYISQ 2100
 FIIMYSLDGK KWQTYRGNST GTLMVFFGNV DSSGIKHNIF NPPIIARYIR 2150
 LHPTHYSIRS TLRMELMGCD LNSCSMPLGM ESKAISDAQI TASSYFTNMF 2200
 ATWSPSKARL HLQGRSNAWR PQVNNPKEWL QVDFQKTMKV TGVTTQGVKS 2250
 LLTSMYVKEF LISSSQDGHQ WTLFFQNGKV KVFQGNQDSF TPVNSLNDPP 2300
 LLTRYLRIPH QSWVHQIALR MEVLGCEAQD LY 2332

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 153-179 248-329 528-554 630-711 1832-1858 1899-1903 2021-2169 2174-2326

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados

Y
 346-718-719-723-1664-1680
 O-sulfoTyr



Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)
 Asn-41 Asn-239 Asn-1810 Asn-2118

delete/supprimer/suprimase

C₃₈₂₁H₅₈₁₃N₁₀₀₃O₁₁₃₉S₃₅ + C₃₅₄₇H₅₄₀₀N₉₅₆O₁₀₃₃S₃₅

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 71
Dénominations communes internationales proposées (DCI Rec.): Liste 71
Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Rec.): Lista 71
(WHO Drug Information, Vol. 28, No. 1, 2014)

p. 96 **ombitasvirum**
 ombitasvir *replace the chemical name by the following one*
 ombitasvir *remplacer le nom chimique par le suivant*
 ombitasvir *sustitúyase el nombre químico por el siguiente*

dimethyl N,N'-([[(2S,5S)-1-(4-*tert*-butylphenyl)pyrrolidine-2,5-diyl]bis{4,1-phenyleneazanediy]carbonyl}[(2S)-pyrrolidine-2,1-diyl]][(2S)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl])biscarbamate

N,N'-([(2*S*,5*S*)-1-(4-*tert*-butylphényl)pyrrolidine-2,5-diyl]bis[4,1-phénylèneazanediylicarbonyl[(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl][(2*S*)-3-méthyl-1-oxobutane-1,2-diyl]])biscarbamate de diméthyle

N,N'-([(2*S*,5*S*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis[4,1-fenilenoazanodiilcarbonil[(2*S*)-pirrolidina-2,1-diil][(2*S*)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]])biscarbamato de dimetilo

p. 98
& 99 **paclitaxelum trevatidum**
paclitaxel trevatide
paclitaxel trévatide
paclitaxel trevatida

replace the chemical name by the following one
remplacer le nom chimique par le suivant
sustitúyase el nombre químico por el siguiente

short modified fragment of human amyloid beta A4 protein covalently linked to three molecules of paclitaxel through succinyl linkers:

N^{2.1},*N*^{6.10},*N*^{6.15}-tris(4-([(1*S*,2*R*)-1-benzamido-3-{[4,10β-bis(acetyloxy)-2α-(benzoyloxy)-5β,20-epoxy-1,7β-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13α-yl]oxy}-3-oxo-1-phenylpropan-2-yl]oxy)-4-oxobutanoyl) ([318-L-threonine(P>T1),324-L-serine(C>S7),325-L-arginine(G>R8),327-L-lysine(N>K10),332-L-lysine(D>K15)] human amyloid beta A4 protein precursor-(318-336)-peptide)

fragment court et modifié de la protéine bêta A4 amyloïde humaine lié de façon covalente à trois molécules de paclitaxel par autant de succinyles :

N^{2.1},*N*^{6.10},*N*^{6.15}-tris(4-([(1*S*,2*R*)-1-benzamido-3-{[4,10β-bis(acétyloxy)-2α-(benzoyloxy)-5β,20-époxy-1,7β-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13α-yl]oxy}-3-oxo-1-phénylpropan-2-yl]oxy)-4-oxobutanoyl) ([318-L-thréonine(P>T1),324-L-sérine(C>S7),325-L-arginine(G>R8),327-L-lysine(N>K10),332-L-lysine(D>K15)] précurseur de la protéine amyloïde bêta A4 humaine-(318-336)-peptide)

fragmento corto y modificado de la proteína beta A4 amiloide humana unido covalentemente a tres moléculas de paclitaxel mediante succinilos :

N^{2.1},*N*^{6.10},*N*^{6.15}-tris(4-([(1*S*,2*R*)-1-benzamido-3-{[4,10β-bis(acetiloxi)-2α-(benzoiloxi)-5β,20-epoxi-1,7β-dihidroxi-9-oxotax-11-en-13α-il]oxi}-3-oxo-1-fenilpropan-2-il]oxi)-4-oxobutanoyl) ([318-L-treonina(P>T1),324-L-serina(C>S7),325-L-arginina(G>R8),327-L-lisina(N>K10),332-L-lisina(D>K15)] precursor de la proteína amiloide beta A4 humana-(318-336)-péptido

p. 115 **vedroprevirum**
vedroprevir
védroprévir
vedroprevir

replace the chemical name by the following one
remplacer le nom chimique par le suivant
sustitúyase el nombre químico por el siguiente

(1*R*,2*R*)-1-([(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[[[(1*R*,3*r*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]oxy]carbonyl]amino]-3,3-dimethylbutanoyl]-4-[(8-chloro-7-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]-2-[2-[(propan-2-yl)amino]-1,3-thiazol-4-yl]quinolin-4-yl)oxy]pyrrolidine-2-carboxamido)-2-ethylcyclopropane-1-carboxylic acid

acide (1*R*,2*R*)-1-[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[[[(1*R*,3*r*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]oxy}carbonyl)amino]-3,3-diméthylbutanoyl]-4-[(8-chloro-7-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]-2-{2-[(propan-2-yl)amino]-1,3-thiazol-4-yl}quinoléin-4-yl)oxy]pyrrolidine-2-carboxamido]-2-éthylcyclopropane-1-carboxylique

ácido (1*R*,2*R*)-1-[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[[[(1*R*,3*r*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-il]oxi}carbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-4-[(8-cloro-7-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-{2-[(propan-2-il)amino]-1,3-tiazol-4-il}quinolin-4-il)oxi]pirrolidina-2-carboxamido]-2-etilciclopropano-1-carboxílico

Electronic structure available on Mednet: <http://mednet.who.int/>

Structure électronique disponible sur Mednet: <http://mednet.who.int/>

Estructura electrónica disponible en Mednet: <http://mednet.who.int/>

* http://www.who.int/entity/medicines/services/inn/Radical_Book_2012.pdf

Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les listes des DCI proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en las listas de DCI propuestas.

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る資料について、本申請に係る内容を次ページより示す。

オデフシ配合錠に含まれるリルピピリン塩酸塩，テノホビル アラフェナミドフマル酸塩，
エムトリシタビンの3成分の原薬及び製剤はいずれも既に劇薬に指定されている。

化学名・別名																																			
構造式																																			
効能・効果	HIV-1 感染症																																		
用法・用量	通常，成人及び 12 歳以上かつ体重 35kg 以上の小児には，1 回 1 錠（リルピビリンとして 25 mg，テノホビルアラフェナミドとして 25 mg 及びエムトリシタビンとして 200 mg を含有）を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。																																		
劇薬等の指定																																			
市販名及び有効成分・分量	原体：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 製剤：オデフシィ配合錠（1 錠中，リルピビリン塩酸塩 27.5 mg（リルピビリンとして 25 mg），テノホビルアラフェナミドフマル酸塩 28 mg（テノホビルアラフェナミドとして 25 mg）及びエムトリシタビン 200 mg 含有）																																		
毒性	リルピビリン																																		
	単回投与																																		
	<table><tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>概略の致死量 (mg/kg)</td></tr><tr><td>マウス</td><td>経口</td><td>♂♀:> 1,600</td></tr><tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>♂♀:> 800</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>経口</td><td>♂♀:> 80</td></tr></table>					動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	マウス	経口	♂♀:> 1,600	ラット	経口	♂♀:> 800	イヌ	経口	♂♀:> 80																		
	動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)																																
	マウス	経口	♂♀:> 1,600																																
	ラット	経口	♂♀:> 800																																
	イヌ	経口	♂♀:> 80																																
	反復投与																																		
	<table><tr><td>動物種</td><td>投与期間 投与経路</td><td>性別</td><td>投与量 (mg/kg/日)</td><td>無毒性量 (mg/kg/日)</td><td>主な所見</td></tr><tr><td>マウス</td><td>3 カ月間 経口投与</td><td>♂♀</td><td>0/20/80/320</td><td>♂♀: 20</td><td>80≦ TP↑(♀),Alb↑(♀),肝重量↑,肝臓:肝細胞肥大 320: RBC↓,Hb↓,Ht↓,網状赤血球数↑(♀), ALP↑,ALT↑,肝臓:肝細胞空胞化,単細胞壊死,ペルオキシソーム増殖,腎臓:腎症(♀),副腎:索状帯の濃染細胞質/腫脹細胞↑(♂),副腎皮質 X 帯↓(♀),褐色変性↑(♀)</td></tr><tr><td>ラット</td><td>1 カ月間 経口投与</td><td>♂♀</td><td>0/10/40/160</td><td>♂♀: 10</td><td>40≦: 肝重量↑,甲状腺重量↑,甲状腺:濾胞肥大 160: 下垂体重量↑</td></tr><tr><td>ラット</td><td>6 カ月間 経口投与</td><td>♂♀</td><td>0/40/120/400</td><td>♂♀:-</td><td>40≦ APTT↑(♂),PT↑(♂),TG↓,T.Bil↓,TSH↑, T₄↓,甲状腺重量↑,甲状腺:びまん性濾胞肥大,下垂体前葉:腫脹細胞/空胞化細胞↑(♂) 120≦ALP↑(♂),Alb↑,コルチコステロン↓,プロゲステロン↑,肝重量↑,肝臓:肝細胞肥大 400: RBC↓(♂),Hb↓(♂),Ht↓(♂),TP↑(♀), ACTH↑(♀)</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>1 カ月間 経口投与</td><td>♂♀</td><td>0/5/10/40</td><td>♂♀:-</td><td>5≦: 卵巣重量↑,卵巣:三次卵胞明瞭化 10≦: Alb↓,TP↓,TG↓,ACTH↑,コルチゾール↓,プロゲステロン↑,副腎皮質:濃染細胞質/腫脹細胞↑,Oil Red O 染色性↓,雌性生殖器官,乳腺:活性化,肝臓:炎症反応(♂),多発性血管周囲線維化,単細胞壊死,単核貧食細胞凝集,多発性胆管増生 40: 体重↓,体重増加量↓,摂餌量↓,RBC↓, Hb↓,Ht↓,Chol↑,T.Bil↑,ALP↑,ALT↑</td></tr></table>					動物種	投与期間 投与経路	性別	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	マウス	3 カ月間 経口投与	♂♀	0/20/80/320	♂♀: 20	80≦ TP↑(♀),Alb↑(♀),肝重量↑,肝臓:肝細胞肥大 320: RBC↓,Hb↓,Ht↓,網状赤血球数↑(♀), ALP↑,ALT↑,肝臓:肝細胞空胞化,単細胞壊死,ペルオキシソーム増殖,腎臓:腎症(♀),副腎:索状帯の濃染細胞質/腫脹細胞↑(♂),副腎皮質 X 帯↓(♀),褐色変性↑(♀)	ラット	1 カ月間 経口投与	♂♀	0/10/40/160	♂♀: 10	40≦: 肝重量↑,甲状腺重量↑,甲状腺:濾胞肥大 160: 下垂体重量↑	ラット	6 カ月間 経口投与	♂♀	0/40/120/400	♂♀:-	40≦ APTT↑(♂),PT↑(♂),TG↓,T.Bil↓,TSH↑, T ₄ ↓,甲状腺重量↑,甲状腺:びまん性濾胞肥大,下垂体前葉:腫脹細胞/空胞化細胞↑(♂) 120≦ALP↑(♂),Alb↑,コルチコステロン↓,プロゲステロン↑,肝重量↑,肝臓:肝細胞肥大 400: RBC↓(♂),Hb↓(♂),Ht↓(♂),TP↑(♀), ACTH↑(♀)	イヌ	1 カ月間 経口投与	♂♀	0/5/10/40	♂♀:-	5≦: 卵巣重量↑,卵巣:三次卵胞明瞭化 10≦: Alb↓,TP↓,TG↓,ACTH↑,コルチゾール↓,プロゲステロン↑,副腎皮質:濃染細胞質/腫脹細胞↑,Oil Red O 染色性↓,雌性生殖器官,乳腺:活性化,肝臓:炎症反応(♂),多発性血管周囲線維化,単細胞壊死,単核貧食細胞凝集,多発性胆管増生 40: 体重↓,体重増加量↓,摂餌量↓,RBC↓, Hb↓,Ht↓,Chol↑,T.Bil↑,ALP↑,ALT↑
	動物種	投与期間 投与経路	性別	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																													
マウス	3 カ月間 経口投与	♂♀	0/20/80/320	♂♀: 20	80≦ TP↑(♀),Alb↑(♀),肝重量↑,肝臓:肝細胞肥大 320: RBC↓,Hb↓,Ht↓,網状赤血球数↑(♀), ALP↑,ALT↑,肝臓:肝細胞空胞化,単細胞壊死,ペルオキシソーム増殖,腎臓:腎症(♀),副腎:索状帯の濃染細胞質/腫脹細胞↑(♂),副腎皮質 X 帯↓(♀),褐色変性↑(♀)																														
ラット	1 カ月間 経口投与	♂♀	0/10/40/160	♂♀: 10	40≦: 肝重量↑,甲状腺重量↑,甲状腺:濾胞肥大 160: 下垂体重量↑																														
ラット	6 カ月間 経口投与	♂♀	0/40/120/400	♂♀:-	40≦ APTT↑(♂),PT↑(♂),TG↓,T.Bil↓,TSH↑, T ₄ ↓,甲状腺重量↑,甲状腺:びまん性濾胞肥大,下垂体前葉:腫脹細胞/空胞化細胞↑(♂) 120≦ALP↑(♂),Alb↑,コルチコステロン↓,プロゲステロン↑,肝重量↑,肝臓:肝細胞肥大 400: RBC↓(♂),Hb↓(♂),Ht↓(♂),TP↑(♀), ACTH↑(♀)																														
イヌ	1 カ月間 経口投与	♂♀	0/5/10/40	♂♀:-	5≦: 卵巣重量↑,卵巣:三次卵胞明瞭化 10≦: Alb↓,TP↓,TG↓,ACTH↑,コルチゾール↓,プロゲステロン↑,副腎皮質:濃染細胞質/腫脹細胞↑,Oil Red O 染色性↓,雌性生殖器官,乳腺:活性化,肝臓:炎症反応(♂),多発性血管周囲線維化,単細胞壊死,単核貧食細胞凝集,多発性胆管増生 40: 体重↓,体重増加量↓,摂餌量↓,RBC↓, Hb↓,Ht↓,Chol↑,T.Bil↑,ALP↑,ALT↑																														

	イヌ	6 カ月間 経口投与	♂ ♀	0/5/10/40	♂ ♀: -	5≦: ALP↑(♀),ACTH↑(♂),17α-ヒドロキシプロゲステロン↑(♂),コルチゾール↓(♂), 卵巣:三次卵胞数↑,副腎皮質:索状帯/網状帯の濃染細胞質/腫脹細胞↑,Oil Red O 染色性↓ 10≦:ALP↑(♂),T.Bil↑(♀),プロゲステロン↑, 卵巣重量↑,肝臓:色素沈着マクロファージの血管周囲への集簇(♂),卵巣:閉鎖卵胞数↑ 40: 体重↓,摂餌量↓,Chol↑,T.Bil↑(♂),肝臓:色素沈着マクロファージの血管周囲への集簇(♀),卵巣:退行黄体数↑,胆嚢上皮:褐色色素沈着,精巣:ライディッシュ細胞肥大,卵巣,子宮,陰: 腫脹
	イヌ	12 カ月間 経口投与	♂ ♀	0/5/10/40	♂ ♀: -	5≦: 体重増加量↓(♂),プロゲステロン↑(♂), 17α-ヒドロキシプロゲステロン↑(♂),コルチゾール↓(♀),副腎皮質:索状帯/網状帯の濃染細胞質↑(♀) 10≦:体重増加量↓(♀),卵巣重量↑,卵巣:三次卵胞数↑,黄体明確化,副腎皮質: 索状帯/網状帯の濃染細胞質↑(♂) 40: RBC↓(♂),Hb↓(♂), Ht↓(♂),ALP↑, T.Bil↑,副腎重量↑,肝臓:肝細胞/毛細胆管の黄色色素沈着,胆嚢上皮:褐色色素沈着(♂),副腎皮質:索状帯域の大型化,索状帯の限局性細胞肥大(♂),色素沈着,精巣:ライディッシュ細胞肥大,腎臓:急性間質性腎炎(♂),皮髄境界部の鉍質沈着(♀)
-: 算定できず						
エムトリシタビン						
単回投与（急性）						
動物種		投与経路		概略の致死量 (mg/kg)		
ラット		経口		>4,000		
マウス		経口		>4,000		
反復投与（亜急性及び慢性）						
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	
マウス	4 週	経口	120/600/3,000	600	3,000 mg/kgで赤血球数低下,MCH,MCV及び赤血球分布幅増加,脾,心,下垂体,卵巣重量増加,精巣及び胸腺重量低下	
マウス	6 カ月	経口	120/600/3,000	600	3,000 mg/kg(♀)で赤血球数低下,MCH,MCV及び赤血球分布幅増加,尿量増加,甲状腺重量増加	
ラット	3 カ月	経口	120/600/3,000	600	3,000 mg/kgで軽度貧血,下垂体及び甲状腺重量の低値	
サル	4 週	経口	80/400/2,000	>2,000	2,000 mg/kg(♀)で軟便	
サル	3 カ月	経口	40/200/1,000	>1,000	毒性所見なし	
サル	1 年	経口	50/200/500	500	500 mg/kg(♀)で軽度赤血球数低下,MCH増加	
テノヒビル アラフェナミドフマル酸						
単回投与（急性）						
動物種		投与経路		概略の致死量 (mg/kg)		
ラット		経口		>1,000		
イヌ		経口		>270		
反復投与（亜急性及び慢性）						
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	

	ラット	28 日	経口	1.5/6.25/25/ 100/400	6.25	400 mg/kg で体重増加抑制(♂),摂餌量減少(♂♀),BUN 及び尿中カルシウムの増加(♂♀),骨塩含量,骨断面積及び骨膜周囲長の減少,大腿骨の海綿骨萎縮(♂♀),胸腺の萎縮に伴う胸腺重量の減少(♂♀),腎臓重量の変動(♂♀),尿細管上皮細胞の巨核化/好塩基性変化(♂♀) 100 mg/kg で尿細管上皮細胞の硝子滴(♂) 25 mg/kg 以上で一過性の体重増加抑制(♂♀) 25 mg/kg 以上(♂)及び 400 mg/kg(♀)で白血球数の減少 6.25 mg/kg 以上で 1,25-ビタミン D ₃ の減少(♂♀)
	イヌ	28 日	経口	0.1/0.3/1/3/10	1	10 mg/kg で軽微な AST 上昇(♀) 3 mg/kg 以上で軽微な尿細管上皮細胞の巨核化及び/あるいは好塩基性変化(♂♀)
	サル	28 日	経口	3/30	≥30	被験物質に起因した所見なし
	マウス	13 週	経口	10/30/100	<10	10 mg/kg 以上で軽微～軽度の鼻甲介の気道・嗅粘膜の好中球浸潤,軽微～中等度の嗅上皮の変性(♂♀) 100 mg/kg で軽微な直腸粘膜上皮のアポトーシスの増加(♂♀)
	ラット	26 週	経口	5/25/100	25	100 mg/kg で軽微な尿細管上皮細胞の巨核化(♂♀),骨密度の変化(♂♀),軽微～軽度の脛骨海綿骨萎縮(♀) 25 mg/kg 以上で骨代謝マーカーの変化(♂♀)
	イヌ	9 ヶ月	経口	2/6/18 (18→12*)	2	18/12 mg/kg で骨代謝マーカーの変化,体重減少による二次的な骨成長の変化,全身状態の悪化に起因したと思われる眼球(脈絡膜・毛様体)・肺・脾臓の組織球浸潤:いずれの所見も 3 カ月間の休薬により消失あるいは軽減 6 mg/kg 以上で体重減少(♂),軽度な PR 間隔及び QT 間隔の延長(血清中 T3 濃度の顕著な減少に関連する可能性あり)(♂♀),用量依存的な血液学的及び血液生化学的パラメータの変化(♂♀),尿細管上皮細胞の変性/好塩基性変化及び巨核化(♂♀)
*: 18 mg/kg 群は重篤な全身状態の悪化により, 雄は投与 45 日目及び雌は 51 日目に用量を 12 mg/kg に変更し投与を継続した						
副作用	リルピビルン/テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩/エムトリシタビン製剤により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て本剤に切り替えた海外第 III 相試験 (GS-US-366-1216 試験) において, 316 例中 20 例 (6.3%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は, 下痢 3 例 (0.9%), 悪心 2 例 (0.6%) であった。(承認時) エファビレンツ/テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩/エムトリシタビン製剤により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て本剤に切り替えた海外第 III 相試験 (GS-US-366-1160 試験) において, 438 例中 56 例 (12.8%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は, 頭痛 7 例 (1.6%), 鼓腸 6 例 (1.4%), 不眠症 5 例 (1.1%), 下痢 4 例 (0.9%), 異常な夢 4 例 (0.9%) であった。(承認時)					
会社	ヤンセンファーマ株式会社 製剤: 製造販売					

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2 データ又は報告書			
3.2. P	m3-2-p-drug-product	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2 試験報告書			
4.2.1 薬理試験			
4.2.1.1 効力を裏付ける試験			
4.2.1.1.1 (5.3.5.4.1の 重複記載)	Effect of Human Serum on the Anti-HIV-1 Activity of FTC, (2R-cis)-4-amino-5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-2(1H)-pyrimidinone	社内資料 試験番号 : 463	参考資料
4.2.1.1.2 (5.3.5.4.2の 重複記載)	<i>In vitro</i> synergy studies of FTC in combination with MKC 442, AZT, Nelfinavir (NELF), Nevirapine (NEV) against HIV	社内資料 試験番号 : 470	参考資料 (既提出)
4.2.1.1.3 (5.3.5.4.3の 重複記載)	DXG, FTC, and AZT: Time of Addition	社内資料 試験番号 : 10247	参考資料
4.2.1.1.4 (5.3.5.4.5の 重複記載)	<i>In Vitro</i> Synergy Studies with FTC and other Anti-HIV Compounds	社内資料 試験番号 : 10804	参考資料 (既提出)
4.2.1.1.5 (5.3.5.4.6の 重複記載)	Effect of multiplicity of infection on inhibition of HIV-1 replication by FTC	社内資料 試験番号 : 11773	参考資料
4.2.1.1.6 (5.3.5.4.4の 重複記載)	MAGI-LU ASSAY VALIDATION 1: Inhibitory effect of FTC on HIV-1 xLAI viral infection is independent of multiplicity of infection (MOI) of the infecting virus	社内資料 試験番号 : 10518-v2	参考資料
4.2.1.1.7 (5.3.5.4.7の 重複記載)	Phosphates of 523W91 and 524W91: Results with dCMP Kinase	社内資料 試験番号 : TEIT/92/0005	参考資料
4.2.1.1.8 (5.3.5.4.8の 重複記載)	Phosphorylation of 523W91 and 524W91 by Calf Thymus Deoxycytidine Kinase	社内資料 試験番号 : TESF/91/0014	参考資料
4.2.1.1.9 (5.3.5.4.9の 重複記載)	Kinetic Constants for 523W91 and 524W91 with Calf Thymus Deoxycytidine Kinase	社内資料 試験番号 : TESF/92/0002	参考資料
4.2.1.1.10 (5.3.5.4.10 の重複記載)	Anabolism of (-)3' -Thia-2' ,3' -dideoxy-5-[6- ³ H]fluorocytidine (524W91, (-)FTC) and (+)3' -Thia-2' ,3' -dideoxy-5-[6- ³ H]fluorocytidine (524W91, (+)FTC) in Hep G ₂ 2.2.15 (P5A) Cells	社内資料 試験番号 : TEZA/92/0062	参考資料
4.2.1.1.11 (5.3.5.4.11 の重複記載)	Anabolism of (-)3' -Thia-2' ,3' -dideoxy-5-[6- ³ H]fluorocytidine (524W91, (-)FTC) in CEM T-lymphoblast Cells	社内資料 試験番号 : TEZA/92/0103	参考資料
4.2.1.1.12 (5.3.5.4.12 の重複記載)	Anabolism of (-)3' -Thia-2' ,3' -dideoxy-5-[6- ³ H]fluorocytidine (524W91, (-)FTC) in Hep G ₂ (Human Hepatocellular Carcinoma) Cells	社内資料 試験番号 : TEZA/92/0111	参考資料
4.2.1.1.13 (5.3.5.4.13 の重複記載)	Inhibition of HeLa DNA Polymerases α , β , γ , and ϵ , and HIV-1 Reverse Transcriptase by the Triphosphates of ddC (16Y82), (+)FTC (523W91), (-)FTC (524W91), (+)3TC (1960U90), and (-)3TC (1961U90)	社内資料 試験番号 : TEZZ/93/0007	参考資料
4.2.1.1.14 (5.3.5.4.14 の重複記載)	Phosphorylation of the 5' -Monophosphate of 524W91 to the 5' -Di-and-5' -Triphosphate by Cellular Enzymes	社内資料 試験番号 : TGZZ/93/0025	参考資料
4.2.1.1.15 (5.3.5.4.17 の重複記載)	Evaluation of the Antiviral Activity of emtricitabine against HIV-1 (Group M and Subtype O) and HIV-2	社内資料 試験番号 : 10498 v-2	参考資料
4.2.1.1.16 (5.3.5.4.18 の重複記載)	Phenotypic Evaluation of FTC, DXG, and MCK-442 on Recombinant Clinical Isolates of HIV-1	社内資料 試験番号 : 11148	参考資料
4.2.1.1.17 (5.3.5.4.19 の重複記載)	Evaluation of the Antiviral Activity of Emtricitabine against HIV-1 (Group M and Subtype O) and HIV-2 using the MAGI-LU assay in cMAGI cells	社内資料 試験番号 : 11419 v-2	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.1.1.18 (5.3.5.4.20 の重複記載)	Effect of orally administered emtricitabine [(-)-FTC] and lamivudine [3TC] in the HuPBMSC-SCID mouse model of HIV-1 infection	社内資料 試験番号：11985	参考資料
4.2.1.1.19 (5.3.5.4.21 の重複記載)	Activity of Emtricitabine on the HIV-1 Reverse Transcriptase Mutant K65R: Biochemical and Phenotypic Analyses	社内資料 試験番号：15883	参考資料
4.2.1.1.20 (5.3.5.4.15 の重複記載)	Antiviral activity of FTC, (2R-cis)-4-amino-5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-2(1H)-pyrimidinone, against HIV-1	社内資料 試験番号：462 V.2	参考資料
4.2.1.1.21 (5.3.5.4.16 の重複記載)	Inhibition of Human Mitochondrial DNA Polymerase by (+)FTC, (-)FTC, and DXG Triphosphates	社内資料 試験番号：9501	参考資料
4.2.1.1.22 (5.3.5.4.25 の重複記載)	Exploratory Analysis of Genotypic and Phenotypic Changes Observed in the TMC278-C204 Clinical Trial - Week 240 Analysis	社内資料 試験番号：TMC278-C204-W240-AVMR	参考資料 (既提出)
4.2.1.1.23 (5.3.5.4.26-1 の重複記載)	Exploratory Analysis of Genotypic and Phenotypic Changes Observed in the TMC278-TiDP6-C209 and TMC278-TiDP6-C215 Clinical Trial Virologic Failures by Week 48	社内資料 試験番号：TMC278-C209-C215-C904-W48-AVMR	参考資料 (既提出)
4.2.1.1.24 (5.3.5.4.26-2 の重複記載)	Exploratory Analysis of Genotypic and Phenotypic Changes Observed in the TMC278-TiDP6-C209, TMC278-TiDP6-C215 and the Pooled Phase III Trials by Week 96	社内資料 試験番号：TMC278-C209-C215-C904-W96-AVMR	参考資料 (既提出)
4.2.1.1.25-1 (5.3.5.4.27 の重複記載)	Mechanism of action and in vitro antiviral activity of TMC278 against wild type and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant HIV	社内資料 試験番号：TMC278-IV1-AVMR	参考資料 (既提出)
4.2.1.1.25-2	Raw data for TMC278-IV1-AVMR-RD	社内資料 試験番号：TMC278-IV1-AVMR-RD	参考資料 (既提出)
4.2.1.1.26-1 (5.3.5.4.28 の重複記載)	Mechanism of Action and in-Vitro Antiviral Activity of TMC278 Against Wild Type and NNRT1-Resistant HIV (Part 2)	社内資料 試験番号：TMC278-IV2-AVMR	参考資料 (既提出)
4.2.1.1.26-2	Raw data for TMC278-IV2-AVMR-RD	社内資料 試験番号：TMC278-IV2-AVMR-RD	参考資料 (既提出)
4.2.1.1.27 (5.3.5.4.30 の重複記載)	Tenofovir Alafenamide Antiviral Activity in Combination with Antiretroviral Agents	社内資料 試験番号：PC-120-2002	評価資料
4.2.1.1.28 (5.3.5.4.31 の重複記載)	Antiviral Activity of Tenofovir Alafenamide (GS-7340) and Tenofovir against a Panel of Animal Viruses	社内資料 試験番号：PC-120-2003	評価資料
4.2.1.1.29 (5.3.5.4.32 の重複記載)	Profiling of Tenofovir Alafenamide (GS-7340) Antiviral Activity against HIV-1 and HIV-2 Clinical Isolates in Primary Cells	社内資料 試験番号：PC-120-2004	評価資料
4.2.1.1.30	In Vitro Evaluation of GS-7340 Effects on Mitochondrial DNA Content	社内資料 試験番号：PC-120-2006	評価資料
4.2.1.1.31 (5.3.5.4.33 の重複記載)	Cytotoxicity Profile of Tenofovir Alafenamide (GS-7340)	社内資料 試験番号：PC-120-2007	評価資料
4.2.1.1.32	Lack of TAF Cytotoxic Effect on Primary Osteoblasts at Clinically Relevant Drug Concentrations	社内資料 試験番号：PC-120-2008	評価資料
4.2.1.1.33 (5.3.5.4.34 の重複記載)	Cytotoxicity of Tenofovir Alafenamide (GS-7340) in Resting and Dividing Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs)	社内資料 試験番号：PC-120-2009	評価資料
4.2.1.1.34 (5.3.5.4.35 の重複記載)	Tenofovir Alafenamide In Vitro Resistance Studies with Wild-Type HIV-1	社内資料 試験番号：PC-120-2011	評価資料
4.2.1.1.35 (5.3.5.4.36 の重複記載)	TAF In Vitro Resistance Selection Studies with TDF-Resistant HIV-1 Isolates	社内資料 試験番号：PC-120-2012	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.1.1.36 (5.3.5.4.37 の重複記載)	In Vitro Evaluation of TAF Resistance Barrier	社内資料 試験番号：PC-120-2013	評価資料
4.2.1.1.37 (5.3.5.4.38 の重複記載)	In Vitro Resistance Profile of TAF against Patient-Derived Recombinant HIV-1 Isolates	社内資料 試験番号：PC-120-2014	評価資料
4.2.1.1.38 (5.3.5.4.39 の重複記載)	Tenofovir Alafenamide Resistance Profile in Multi-Cycle MT-2 In Vitro Assay	社内資料 試験番号：PC-120-2015	評価資料
4.2.1.1.39 (5.3.5.4.40 の重複記載)	Metabolism and Antiretroviral Activity of Tenofovir Alafenamide in CD4+ T Cells and Macrophages from Demographically Diverse Donors	社内資料 試験番号：PC-120-2017	評価資料
4.2.1.1.40	Antiviral Activity and Cytotoxicity of TAF Metabolites	社内資料 試験番号：PC-120-2021	評価資料
4.2.1.1.41	<i>In vitro</i> Anti-HIV Activity of Tenofovir Alafenamide in Combination with Emtricitabine, Rilpivirine, and Efavirenz	社内資料 試験番号：PC-120-2022	評価資料
4.2.1.1.42 (5.3.5.4.41 の重複記載)	Intracellular Kinetics of ¹⁴ C-PMPA in Rhesus Monkeys	社内資料 試験番号：P2001025	参考資料
4.2.1.1.43 (5.3.5.4.42 の重複記載)	Activity of Tenofovir and Tenofovir Disoproxil Fumarate Against Hepatitis B Virus in Cell Culture	社内資料 試験番号：P4331-00038	参考資料 (既提出)
4.2.1.1.44 (5.3.5.4.43 の重複記載)	Effects of the K65R Mutation on HIV-1 Replication Capacity	社内資料 試験番号：PC-104-2004	参考資料 (既提出)
4.2.1.1.45 (5.3.5.4.44 の重複記載)	In Vitro Phosphorylation of Tenofovir and Abacavir	社内資料 試験番号：PC-104-2008	参考資料
4.2.1.1.46	Effect of HIV Protease Inhibitors and Other Therapeutics on the Transport of Tenofovir by Human Renal Organic Anion Transporter Type 1 (hOAT1)	社内資料 試験番号：PC-104-2010	参考資料 (既提出)
4.2.1.1.47	Effect of HIV Protease Inhibitors on the Transport of Tenofovir by Human Renal Organic Anion Transporter Type 3 (hOAT3)	社内資料 試験番号：PC-104-2011	参考資料 (既提出)
4.2.1.1.48 (5.3.5.4.45 の重複記載)	In Vitro Susceptibility of HBV rtA194T Mutants to Tenofovir	社内資料 試験番号：PC-104-2012	参考資料 (既提出)
4.2.1.1.49 (5.3.5.4.47 の重複記載)	Comparative <i>in vitro</i> anti-HBV activity of Adefovir, Tenofovir, Entecavir, Lamivudine, Emtricitabine, and Telbivudine. Results of cross-resistance testing against clinically important HBV mutants using the recombinant HBV-baculovirus assay system.	社内資料 試験番号：PC-174-2003	参考資料 (既提出)
4.2.1.1.50 (5.3.5.4.46 の重複記載)	In Vitro Phosphorylation of Tenofovir and Emtricitabine	社内資料 試験番号：PC-164-2001	参考資料 (既提出)
4.2.1.1.51 (5.3.5.4.50 の重複記載)	<i>In Vitro</i> Resistance Selection with Tenofovir and Emtricitabine	社内資料 試験番号：PC-164-2005	参考資料
4.2.1.1.52 (5.3.5.4.49 の重複記載)	Virology Study Report for the Truvada Subset of the TMC278-TiDP6-C209 and TMC278-TiDP6-C215 Clinical Trial Virologic Failures by Week 48	社内資料 試験番号：PC-264-2005	参考資料 (既提出)
4.2.1.1.53 (5.3.5.4.51 の重複記載)	Virology Analysis Plan for the E/C/F/TAF Clinical Studies	社内資料 試験番号：PC-120-2010	評価資料
4.2.1.1.54 (5.3.5.4.52 の重複記載)	Integrated Virology Study Report for Phase 2 and Phase 3 Clinical Studies Evaluating E/C/F/TAF for the Treatment of HIV-1 Infection	社内資料 試験番号：PC-120-2020	評価資料
4.2.1.2 副次的薬理試験			
4.2.1.2.1	Effect of Antiviral Nucleoside Analogues on Mitochondrial DNA Synthesis in Molt-4 Cells	社内資料 試験番号：TGZZ/93/0016	参考資料 (既提出)
4.2.1.2.2	Effect of 524W91 on Mitochondrial DNA Synthesis in Molt-4 Cells	社内資料 試験番号：TGZZ/93/0023	参考資料 (既提出)

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.1.2.3	An <i>in vitro</i> evaluation of the effects on cell growth and mitochondrial functions in the MT2 cell line after long term exposure to antiviral xenobiotics	社内資料 試験番号：11963-V2	参考資料
4.2.1.2.4	FTC: In Vitro Autonomic Pharmacology of 524W91 and its Effects on Peripheral Autonomic Receptors	社内資料 試験番号：TPZZ/92/0055	参考資料 (既提出)
4.2.1.2.5	FTC: In Vitro Receptor Binding Potencies of 524W91	社内資料 試験番号：TPZZ/93/0002	参考資料 (既提出)
4.2.1.2.6-1	PHARMACOLOGY DATA REPORT (To evaluate possible gastric anti-secretory activity of TMC278.HCL in the Gastric Acidity, Pentagastrin assay)	社内資料 試験番号：TMC278-TiDP6-NC204 (TOX7649)	参考資料 (既提出)
4.2.1.2.6-2	Individual Tests Data Report (To evaluate, in Tissue assays, the activity of test compound TMC278.HCL)	社内資料 試験番号：TMC278-TiDP6-NC204 (TOX7649)	参考資料 (既提出)
4.2.1.2.6-3	Individual Tests Data Report (To evaluate, in Enzyme assays, the activity of test compound TMC278.HCL)	社内資料 試験番号：TMC278-TiDP6-NC204 (TOX7649)	参考資料 (既提出)
4.2.1.2.7	Testing of TMC278 compound with pol α , pol β and pol γ	社内資料 試験番号：1646_0005343	参考資料 (既提出)
4.2.1.2.8	STUDY OF R278474 IN VARIOUS RECEPTOR BINDING ASSAYS	社内資料 試験番号：870219	参考資料 (既提出)
4.2.1.2.9 (4.2.1.1.30 の重複記載)	In Vitro Evaluation of GS-7340 Effects on Mitochondrial DNA Content	社内資料 試験番号：PC-120-2006	評価資料
4.2.1.2.10	Evaluation of Tenofovir Alafenamide (GS-7340) Effects on Human Myeloid and Erythroid Progenitors	社内資料 試験番号：PC-120-2016	評価資料
4.2.1.2.11	Tenofovir Alafenamide is Not a Substrate for Renal Organic Anion Transporters (OATs) and Does Not Exhibit OAT-Dependent Cytotoxicity	社内資料 試験番号：PC-120-2018	評価資料
4.2.1.2.12 (4.2.1.1.40 の重複記載)	Antiviral Activity and Cytotoxicity of TAF Metabolites	社内資料 試験番号：PC-120-2021	評価資料
4.2.1.2.13	In vitro assessment of tenofovir mitochondrial toxicity - comparison with approved NRTIs	社内資料 試験番号：P1278-00042	参考資料 (既提出)
4.2.1.2.14	MINI-VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF GS-1278 (R-PMPA) IN DOG PLASMA (EDTA)	社内資料 試験番号：P4331-0037	参考資料
4.2.1.2.15	■■■■■ SpectrumScreen™ of GS-1278 and GS-4331-05	社内資料 試験番号：V2000020	参考資料 (既提出)
4.2.1.2.16	Mitochondrial Toxicity of Combinations of Nucleoside and Nucleotide Analogue Reverse-Transcriptase Inhibitors in HepG2 cells	社内資料 試験番号：TX-104-2001	参考資料 (既提出)
4.2.1.3 安全性薬理試験			
4.2.1.3.1	General High Dose Pharmacology Testing Results for FTC	社内資料 試験番号：477	参考資料 (既提出)

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.1.3.2	FTC: Effects of 524W91 on Isolated Cardiac Muscle of Rat, Guinea-Pig and Cat	社内資料 試験番号 : TPZZ/92/0056	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.3	FTC: Effects of 524W91 on Systolic Blood Pressure and Heart Rate of Conscious Normotensive Rats	社内資料 試験番号 : TPZZ/92/0057	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.4	FTC: Effects of Intravenous Injections of 524W91 on Cardiovascular, Respiratory and Autonomic Function in Anesthetized Dogs	社内資料 試験番号 : TPZZ/92/0076	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.5	FTC: General Pharmacology of 524W91 Over an Extended Dose Range in Mice and Rats	社内資料 試験番号 : TPZZ/93/0001	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.6	FTC: Effect of 524W91 on Conditioned Avoidance Responding in Rats	社内資料 試験番号 : TPZZ/93/0119	参考資料
4.2.1.3.7	Evaluation of the concentration of JNJ-16150108-AAA-23562791 (TMC278: rilpivirine) in dummy runs of the isolated, Langendorff-perfused rabbit heart experimental set-up [HIV]	社内資料 試験番号 : TMC278-TiDP6-NC381	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.8	Effects of R278474 on cardio-haemodynamic and - electrophysiological parameters in combination with the determination of R278474 in plasma, heart and lung tissue in anaesthetized guinea-pigs: dose 0.16, 0.32, 0.64, 1.25, 2.5 and 5 mg/kg intravenously [anti-HIV; Dip 29]	社内資料 試験番号 : CPF643	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.9	Plasma concentrations of R278474 during a single intravenous 1-h infusion of the compound at 5 mg/kg in anesthetized beagle dogs in a pharmacological study on the cardiovascular, cardio-electrophysiologic and pulmonary effects of R278474 (CPF648)	社内資料 試験番号 : FK4126	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.10-1	Effects of R278474 on cardiovascular and behaviour parameters in instrumented, awake dogs: single oral dose of 20 mg/kg [anti-HIV; Dip 29]	社内資料 試験番号 : CPF654	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.10-2	Plasma concentrations of R278474 after single oral administration of the compound at 20 mg/kg to awake, chronically instrumented beagle dogs in a pharmacological study on the cardiovascular and behavioural effects of R278474 (CPF654)	社内資料 試験番号 : FK4125	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.11	Effects of R278474 on the membrane K ⁺ current I _{Kr} in HERG-transfected CHO cells compared to astemizole and terfenadine [anti-HIV; Dip 29]	社内資料 試験番号 : CPF730/GEP_JAN_108_02_02_00	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.12-1	Effects on cardiovascular and respiratory function in the telemetered dog	社内資料 試験番号 : Exp5555	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.12-2	Toxicokinetics of R278474 in the telemetered beagle dog in a single dose escalation oral toxicity study (study No. 843412/Exp. No. 5555) on aqueous solutions of R278474 at 20, 80 and 160 mg/kg	社内資料 試験番号 : FK4280	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.13	Single Dose Oral Safety Pharmacology Study in the Rat: The Modified Irwin's Test	社内資料 試験番号 : Exp5560	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.14	Effects of R278474 in the isolated, spontaneously beating right atrium of the guinea-pig [anti-HIV; Dip 29]	社内資料 試験番号 : N168576	参考資料 (既提出)

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.1.3.15	Effects of a daily oral dose of 10 mg/kg of TMC278 (JNJ-16150108-AAA) or 160 mg/kg p.o. of JNJ-26892567-AAA (efavirenz) during 16 days on ECG parameters, heart rate and body temperature in freely-moving telemetered guinea-pigs	社内資料 試験番号 : TMC278-TiDP6-NC327	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.16	HERG-Lite Assay: Effects of 10 Test Articles on Cloned hERG Channel Surface Expression in Mammalian Cells	社内資料 試験番号 : TMC278-TiDP6-NC330	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.17	Effects of JNJ-16150108-AAA and JNJ-26892567-AAA on Cardiac Ion Channels Expressed in Mammalian Cells	社内資料 試験番号 : TMC278-TiDP6-NC331	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.18	The chemical stability ^{14}C -TMC278 in HERG medium	社内資料 試験番号 : TMC278-TiDP6-NC338	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.19	Electrophysiological evaluation of TMC278 (rilpivirine: JNJ-16150108-AAA-23562791; TMC181560) in isolated, arterially-perfused rabbit ventricular wedge preparations [Anti-HIV]	社内資料 試験番号 : TMC278-TiDP6-NC341	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.20	Effects of rilpivirine (JNJ-16150108-AAA-23562791, TMC278) on the membrane K^+ current I_{Ks} in KvLQT1/minK-transfected CHO cells compared to HMR 1556 [antiviral HIV]	社内資料 試験番号 : TMC278-TiDP6-NC342	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.21	A CARDIOVASCULAR PROFILE STUDY FOLLOWING A SINGLE ORAL ADMINISTRATION OF GS-7340-02 IN THE UNRESTRAINED CONSCIOUS BEAGLE DOG	社内資料 試験番号 : D2000006	評価資料
4.2.1.3.22	Effects of GS-7340-03 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	社内資料 試験番号 : PC-120-2005	評価資料
4.2.1.3.23	A PHARMACOLOGICAL ASSESSMENT OF THE EFFECT OF GS-7340-02 ON GASTROINTESTINAL MOTILITY IN THE RAT	社内資料 試験番号 : R990187	評価資料
4.2.1.3.24	A PHARMACOLOGICAL SAFETY ASSESSMENT OF THE EFFECT OF GS-7340-02 ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF THE RAT	社内資料 試験番号 : R990188	評価資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験			
4.2.1.4.1 (5.3.5.4.48 の重複記載)	HIV-1 Dual Drug Combination Study of Emtricitabine, Rilpivirine, and Tenofovir	社内資料 試験番号 : PC-264-2001	参考資料 (既提出)
4.2.1.4.2	HIV-1 Triple Drug Combination Study of Emtricitabine, Rilpivirine, and Tenofovir	社内資料 試験番号 : PC-264-2002	参考資料 (既提出)
4.2.1.4.3	<i>In Vitro</i> Anti-HIV Synergy Studies of Tenofovir and Emtricitabine	社内資料 試験番号 : PC-164-2002	参考資料 (既提出)
4.2.1.4.4	Combination Study of GS-9137 with Emtricitabine and Tenofovir	社内資料 試験番号 : PC-183-2004	参考資料 (既提出)
4.2.2 薬物動態試験			
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書			
4.2.2.1.1	DETERMINATION OF EMTRICITABINE IN MOUSE, MONKEY AND RABBIT PLASMA BY LC/MS/MS	社内資料 試験番号 : 6159v1	参考資料
4.2.2.1.2	Determination of Emtricitabine in Human, Rat, and Mouse Plasma using LC/MS/MS	社内資料 試験番号 : 6447v5	参考資料
4.2.2.1.3	Determination of Emtricitabine in Human or Monkey Urine by LC/MS/MS	社内資料 試験番号 : 7582v1	参考資料
4.2.2.1.4	DETERMINATION OF TP-0006/96 IN HUMAN, MOUSE AND MONKEY PLASMA AND HUMAN URINE BY HPLC-MS (SIM)	社内資料 試験番号 : 97/001.01	参考資料
4.2.2.1.5	Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of R278474 in rabbit EDTA plasma	社内資料 試験番号 : BA104	参考資料 (既提出)

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.1.6	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of R278474 in dog EDTA and heparin plasma	社内資料 試験番号 : FK4169	参考資料 (既提出)
4.2.2.1.7	Validation (full) of an LC-MS/MS method for the determination of R278474 in rat EDTA plasma	社内資料 試験番号 : FK4170	参考資料 (既提出)
4.2.2.1.8	Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of R278474 in mouse EDTA plasma	社内資料 試験番号 : FK4240	参考資料 (既提出)
4.2.2.1.9	The metabolic stability, metabolism and excretion of R278474 in the male SPF Sprague-Dawley rat after a single oral dose of ¹⁴ C-R278474 at 10 mg/kg	社内資料 試験番号 : FK4686	参考資料 (既提出)
4.2.2.1.10	Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of TMC278 (JNJ-16150108) in cynomolgus EDTA plasma	社内資料 試験番号 : TMC278- NC273	参考資料 (既提出)
4.2.2.1.11	THE DETERMINATION OF GS-1278 (R-PMPA) IN RAT PLASMA (HEPARIN) USING HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY WITH MASS SPECTROMETRIC DETECTION	社内資料 試験番号 : 001092/NGE	評価資料
4.2.2.1.12	THE DETERMINATION OF GS-1278 (R-PMPA) IN RHESUS MONKEY PLASMA (EDTA) USING A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC MASS SPECTROMETRIC METHOD	社内資料 試験番号 : 010520/PDW	評価資料
4.2.2.1.13	THE DETERMINATION OF GS-7340 IN RHESUS MONKEY PLASMA (EDTA) USING A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC MASS SPECTROMETRIC METHOD	社内資料 試験番号 : 010521/PHZ	評価資料
4.2.2.1.14	THE DETERMINATION OF GS-1278 (R-PMPA) IN DOG PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS (PBMC) USING HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY WITH MASS SPECTROMETRIC DETECTION	社内資料 試験番号 : 993680/MYS	評価資料
4.2.2.1.15	A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF TOTAL GS-1278 (R-PMPA) IN MONKEY PBMC	社内資料 試験番号 : AA01240- RQZ	評価資料
4.2.2.1.16	Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GS-7340 and R-PMPA in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	社内資料 試験番号 : BA-120- 2003	評価資料
4.2.2.1.17	Validation of a Method for the Determination of GS-7340 and R-PMPA in Mouse Plasma by HPLC with MS/MS Detection	社内資料 試験番号 : BA-120- 2004	評価資料
4.2.2.1.18	Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GS-7340 and R-PMPA in Rabbit Plasma by HPLC with MS/MS Detection	社内資料 試験番号 : BA-120- 2005	評価資料
4.2.2.1.19	The Determination of GS-7340 in Rhesus Monkey Plasma Using High Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	社内資料 試験番号 : BA-120- 2010	評価資料
4.2.2.1.20	The Determination of Tenofovir in Rhesus Monkey Plasma Using High Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	社内資料 試験番号 : BA-120- 2011	評価資料
4.2.2.1.21	The Determination of GS-1278 (R-PMPA) in Rhesus Monkey Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) Using High Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	社内資料 試験番号 : BA-120- 2012	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.1.22	A High Performance Liquid Chromatographic Mass Spectrometric Method for the Determination of Total GS-1278 (R-PMPA) in Monkey PBMC in PBS	社内資料 試験番号 : BA-120-2013	評価資料
4.2.2.1.23	A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF GS-1278 (R-PMPA) IN RAT PLASMA SPECIFIC TO GILEAD SCIENCES	社内資料 試験番号 : R-BA TOX-120-001	評価資料
4.2.2.1.24	VALIDATION OF AN HPLC ASSAY FOR THE QUANTITATION OF GS-1278 (PMPA) IN RAT PLASMA AND CROSS-VALIDATION IN CYNOMOLGUS MONKEY PLASMA	社内資料 試験番号 : P1278-00001	参考資料
4.2.2.1.25	CROSS-VALIDATION OF AN HPLC ASSAY FOR THE QUANTITATION OF GS-1278 (PMPA) IN DOG PLASMA	社内資料 試験番号 : P1278-00017	参考資料
4.2.2.1.26	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Mass Spectrometric Method for the Determination of GS-1278 (R-PMPA) in Rat Plasma (Sodium Citrate); Cross-Validation of GS-1278 (R-PMPA) in Rat Plasma (Heparin)	社内資料 試験番号 : P1278-00028	参考資料
4.2.2.1.27	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF GS-1278 (R-PMPA) IN MONKEY PLASMA (EDTA)	社内資料 試験番号 : P1278-00029	参考資料
4.2.2.1.28	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF GS-1278 (R-PMPA) IN RAT MILK	社内資料 試験番号 : P1278-00034	参考資料
4.2.2.1.29 (4.2.1.2.14 の重複記載)	MINI-VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF GS-1278 (R-PMPA) IN DOG PLASMA (EDTA)	社内資料 試験番号 : P4331-0037	参考資料
4.2.2.1.30	CROSS-VALIDATION OF AN HPLC METHOD FOR THE QUANTITATION OF GS-1278 (PMPA) IN RABBIT PLASMA AND DETERMINATION OF PMPA IN RABBIT PLASMA SAMPLES	社内資料 試験番号 : P4331-035-3	参考資料
4.2.2.2 吸収			
4.2.2.2.1	Pharmacokinetic Study in Male Mice Following Single Oral and Intravenous Administration of L-(-)-2',3'-Dideoxy-5-Fluoro-3'-Thiacytidine	社内資料 試験番号 : ■■■00101	参考資料 (既提出)
4.2.2.2.2	Pharmacokinetic Study in Male Cynomolgus Monkeys Following Single Oral and Intravenous Administration of L-(-)-2',3'-Dideoxy-5-Fluoro-3'-Thiacytidine	社内資料 試験番号 : ■■■00301	参考資料 (既提出)
4.2.2.2.3	FTC: Pharmacokinetics of 524W91 in Male CD-1 Mice Following Oral and Intravenous Administration	社内資料 試験番号 : TEIN/93/0003	参考資料 (既提出)
4.2.2.2.4	FTC: EXT012: Pharmacokinetics of 100 mg/kg Oral and Intravenous 524W91 in Male CD-1 Mice	社内資料 試験番号 : TEIN/93/0004	参考資料 (既提出)
4.2.2.2.5	FTC: A Pharmacokinetic Study of 524W91 in Cynomolgus Monkeys following Oral and Intravenous Administration	社内資料 試験番号 : TEZZ/93/0019	参考資料 (既提出)
4.2.2.2.6	Evaluation of the Oral Bioavailability and Pharmacokinetics of R278474 in Male Cynomolgus Monkeys following Single Oral and Intravenous Bolus Administration	社内資料 試験番号 : DM02403	参考資料 (既提出)

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.2.7	Pharmacokinetics and tissue distribution in male Sprague-Dawley rats after single intravenous administration (slow bolus injection) of a PEG400/sterile water (75/25) solution at 4 mg R278474/kg and absorption and tissue distribution after single oral administration of a solution of PEG400 + citric acid (10%) at 40, 160 and 400 mg R278474/kg and of a solution of PEG400 at 40 mg R278474/kg	社内資料 試験番号 : FK4195	参考資料 (既提出)
4.2.2.2.8	Pharmacokinetics and absolute and relative bioavailability in male beagle dogs after single intravenous administration of a 75 % PEG400/25 % sterile water solution of R278474 at 1.25 mg/kg and after single oral administration of different formulations of R278474 at 5 mg/kg	社内資料 試験番号 : FK4231	参考資料 (既提出)
4.2.2.2.9	Pharmacokinetics of R278474 in female white New Zealand rabbits after single intravenous administration of a 75 % PEG400 / 25 % sterile water solution of R278474 at 1.25, 2.9 and 4 mg/kg	社内資料 試験番号 : FK4293	参考資料 (既提出)
4.2.2.2.10 (5.3.2.3.1の 重複記載)	Determination of the <i>in vitro</i> transport characteristics of TMC278, evaluation of the possible role of P-glycoprotein in TMC278 transport and assessment of possible inhibition of P-glycoprotein activity by TMC278: a study in Caco-2 monolayers	社内資料 試験番号 : TMC278- NC104	参考資料 (既提出)
4.2.2.2.11	Pharmacokinetics and relative bioavailability of R278474 in SPF Sprague Dawley rats after single oral administration of R278474 at 40 mg base eq./kg given as an oral PEG400 solution R278474.HCl (R314585) and R278474-fumarate salt (R366650) given as a suspension (Tibotec Ref. No. R278474-NC106)	社内資料 試験番号 : TMC278- NC106	参考資料 (既提出)
4.2.2.2.12	A study on the possible food effect on the pharmacokinetics and relative bioavailability of R278474 after single oral administration of R278474 at 5 mg eq./kg given as an oral PEG400/Citric acid solution (Tibotec Ref. No. R278474/NC163)	社内資料 試験番号 : TMC278- NC163	参考資料 (既提出)
4.2.2.2.13	TMC278 HCl Oral (gavage) pharmacokinetic study in the female cynomolgus monkey	社内資料 試験番号 : TMC278- NC249	参考資料 (既提出)
4.2.2.2.14	TMC278 HCl Pharmacokinetics of TMC278 after single and repeated oral administration of TMC278 HCl in female monkeys	社内資料 試験番号 : TMC278- NC326	参考資料 (既提出)
4.2.2.2.15	A pilot study on the transepithelial transport of R278474, the role of P-glycoprotein (P-gp) in the transepithelial transport of R278474 across Caco-2 monolayers and on the possible inhibition of human intestinal P-gp by R278474	社内資料 試験番号 : TMC278- TiDP6-FK4155	参考資料 (既提出)
4.2.2.2.16	Analysis of Data from SRI Oral Bioavailability Study M059-98 of GS-7340 in Dogs	社内資料 試験番号 : 99-DDM- 1278-001-PK	評価資料
4.2.2.2.17	Collection of Samples for Determination of the Pharmacokinetics of GS-7340-02 and GS-7340-03 After a Single Oral Dose to Mice	社内資料 試験番号 : AD-120- 2014	評価資料
4.2.2.2.18	Collection of Samples for Determination of the Pharmacokinetics of GS-7340-02 and GS-7340-03 After a Single Oral Dose to Rats	社内資料 試験番号 : AD-120- 2015	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.2.19	Collection of Samples for Determination of the Pharmacokinetics of GS-7340-03 After a Single Oral Gavage Dose to Male and Female 001178-W (wild type) Mice	社内資料 試験番号 : AD-120-2016	評価資料
4.2.2.2.20	Plasma and Liver Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide (GS-7340) Following 7-Day Oral Administration in Male Beagle Dogs	社内資料 試験番号 : AD-120-2033	評価資料
4.2.2.2.21	Plasma and Liver Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide (TAF) Following Single Oral Administration in Male Beagle Dogs	社内資料 試験番号 : AD-120-2034	評価資料
4.2.2.2.22 (5.3.2.2.28 の重複記載)	Concentration Dependent Permeability of Tenofovir Alafenamide through Caco-2 Cell Monolayers	社内資料 試験番号 : AD-120-2037	評価資料
4.2.2.2.23	Toxicokinetics of a 28-Day Oral Gavage Toxicity Study of GS-7340-02 in the Beagle Dog	社内資料 試験番号 : D990175-PK	評価資料
4.2.2.2.24	A Single Dose Pharmacokinetic and Oral Bioavailability Study of GS-7340-02 in Rhesus Monkeys	社内資料 試験番号 : P2000087	評価資料
4.2.2.2.25	Toxicokinetics from a 28 Day Toxicity Study of GS-7340-02 and Tenofovir (GS-1278) Administered Orally to Rhesus Monkeys	社内資料 試験番号 : P2000114-PK	評価資料
4.2.2.2.26	Comparison of Plasma Pharmacokinetics in Rats of Tenofovir Following Oral Administration of GS-7340-02 or Tenofovir DF as Either a Suspension in CMC or a Solution in Citric Acid	社内資料 試験番号 : R2000065	参考資料
4.2.2.2.27	Tenofovir (GS-1278) Plasma Pharmacokinetics Following a Single Oral Dose of GS-7340-02 in the Male Albino Rat	社内資料 試験番号 : R990130	評価資料
4.2.2.2.28	A Single Dose Oral Bioavailability Study of Tenofovir DF in Rhesus Monkeys	社内資料 試験番号 : P2000031	参考資料 (既提出)
4.2.2.3 分布			
4.2.2.3.1 (5.3.2.2.4の 重複記載)	Protein Binding of 524W91 in Human, Monkey, Mouse and Rabbit Plasma	社内資料 試験番号 : TBZZ/93/0025	参考資料 (既提出)
4.2.2.3.2	[¹⁴ C]TP-0006: A Tissue Distribution and Excretion Study in Rats	社内資料 試験番号 : TOX092	参考資料 (既提出)
4.2.2.3.3-1	FTC: Toxicokinetic Study to Determine Fetal Exposures in CD-1 Mice Given TP-0006 Orally	社内資料 試験番号 : TOX103	参考資料 (既提出)
4.2.2.3.3-2	FTC: Toxicokinetic Study to Determine Fetal Exposures in CD-1 Mice Given TP-0006 Orally (AMENDMENT TO THE FINAL REPORT)	社内資料 試験番号 : TOX103	参考資料 (既提出)
4.2.2.3.4	The protein binding of R278474 in plasma from man, male dog, male and female rat and male and female mouse	社内資料 試験番号 : FK4217	参考資料 (既提出)
4.2.2.3.5	Tissue distribution of ¹⁴ C-R278474, as studied by whole-body autoradiography, in the pigmented male rat after single oral administration of ¹⁴ C-R278474 at 40 mg/kg (Tibotec Ref. No. TMC278-NC108)	社内資料 試験番号 : TMC278-NC108	参考資料 (既提出)
4.2.2.3.6	Tissue distribution and placental transfer of ¹⁴ C-TMC278, as studied by whole-body autoradiography, in the pregnant Sprague-Dawley rat after single oral administration at 40 mg/kg (Tibotec Ref: TMC278-TiDP6-NC109)	社内資料 試験番号 : TMC278-NC109	参考資料 (既提出)
4.2.2.3.7 (5.3.2.1.1の 重複記載)	The plasma protein binding and blood distribution of TMC278 in animals and man	社内資料 試験番号 : TMC278-NC112	参考資料 (既提出)
4.2.2.3.8	The distribution of ¹⁴ C-TMC278 in blood and protein binding of ¹⁴ C-TMC278 in plasma from monkey and guinea pig	社内資料 試験番号 : TMC278-NC332	参考資料 (既提出)

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.3.9	Absorption and Distribution of ¹⁴ C-GS-7340 Following Single and Multiple Oral Doses to Dogs	社内資料 試験番号：AD-120-2009	評価資料
4.2.2.3.10	Pharmacokinetics, Absorption, Distribution, and Excretion of ¹⁴ C-GS-7340 Following Oral Administration to Mice	社内資料 試験番号：AD-120-2011	評価資料
4.2.2.3.11	Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of ¹⁴ C-GS-7340 Following Single Oral Administration to Rats	社内資料 試験番号：AD-120-2020	評価資料
4.2.2.3.12 (5.3.2.1.2の 重複記載)	Plasma Protein Binding of GS-7340	社内資料 試験番号：AD-120-2026	評価資料
4.2.2.3.13	Analysis of Data from Oread BioSafety Study G545 "Tissue Distribution of ¹⁴ C-GS-7340 in Beagle Dogs Following Oral Administration"	社内資料 試験番号：D990173-BP	評価資料
4.2.2.3.14	Determination of Distribution of [¹⁴ C]PMPA (GS-1278) in Male Rats Following Single Administration Using Whole Body Autoradiography	社内資料 試験番号：95-DDM-1278-002	参考資料 (既提出)
4.2.2.3.15	Placental Transfer and Pharmacokinetics of PMPA (GS-1278) in Infant Rhesus Monkeys	社内資料 試験番号：96-DDM-1278-005	参考資料 (既提出)
4.2.2.3.16 (5.3.2.2.33の 重複記載)	Protein Binding of Cidofovir, Cyclic HPMP, PMEA and PMPA in Human Plasma and Serum	社内資料 試験番号：P0504-00039.1	参考資料 (既提出)
4.2.2.3.17	<i>Pharmacokinetics of Tenofovir in Healthy Adult Female Lactating Rhesus Monkeys Following a Single 30 mg/kg Subcutaneous Dose of Tenofovir</i>	社内資料 試験番号：P2000116	参考資料 (既提出)
4.2.2.4 代謝			
4.2.2.4.1 (5.3.2.2.1の 重複記載)	In Vitro Evaluation of Emtricitabine (FTC) as an Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes and 5' - Uridine Diphosphate Glucuronosyl Transferase (UGT) (██████ Project No. 48171, Triangle Protocol No. PDM-006)	社内資料 試験番号：15247	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.2 (5.3.2.2.2の 重複記載)	IDENTIFICATION OF THE PRINCIPAL HUMAN CYTOCHROME P450 ISOENZYME(S) AND POTENTIAL GLUCURONIDATION RESPONSIBLE FOR THE METABOLISM OF EMTRICITABINE (FTC) USING HUMAN LIVER MICROSOMES AND BACTOSOMES CONTAINING cDNA-EXPRESSED HUMAN CYTOCHROME P450 ISOENZYMES	社内資料 試験番号：15396v1	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.3	FTC: Metabolic Disposition and Balance Studies in Male CD-1 Mice Following Oral Administration of 120 mg/kg [6- ³ H]524W91 (EXT020)	社内資料 試験番号：TEIN/93/0015	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.4	FTC: Metabolic Disposition of 80 mg/kg Orally Administered [6- ³ H]524W91 in Cynomolgus Monkeys (EXT021)	社内資料 試験番号：TEIN/93/0016	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.5	Metabolism and Excretion of [¹⁴ C]TP-0006 Following Oral Administration to Male Cynomolgus Monkeys (██████ Study No. 6758-118; Quest Study No. 60-9809; TOX063)	社内資料 試験番号：TOX063	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.6	An <i>in-vitro</i> study on the mechanism based inhibition (MBI) of CYP2C9 by TMC278 (non-GLP)	社内資料 試験番号：FK10162	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.4.7 (5.3.2.2.5の 重複記載)	A pilot study on the interaction of R278474 on CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, 9, 10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5 and CYP4A in human liver microsomes	社内資料 試験番号 : FK4123	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.8	An <i>in vitro</i> study on the microsomal cytochrome P-450 form(s) involved in the metabolism of R278474	社内資料 試験番号 : FK4151	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.9	The <i>in vitro</i> metabolism of R278474 in hepatocytes and liver subcellular fractions of male and female Albino Swiss mouse, male and female Sprague Dawley rat, female rabbit, male Beagle dog and man	社内資料 試験番号 : FK4152	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.10	Study on the possible induction and/or inhibition of hepatic drug metabolizing enzymes by R278474 in male and female Sprague Dawley rats, after oral administration by gavage for 2 weeks at doses of 0, 40, 120 and 400 mg/kg body weight/day (Exp.No. 5535)	社内資料 試験番号 : FK4247	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.11	Estimation of the effect of R278474 on the metabolism of co-administered drugs by the determination of the K_m and V_{max} of R278474	社内資料 試験番号 : FK4288	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.12	Identification of the GST isoforms (alpha, mu and pi) involved in the metabolism of ^{14}C -R278474	社内資料 試験番号 : FK4789	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.13	<i>In vitro</i> Evaluation of Four NCEs as Inducers of Glutathione S-transferases in Cultured Human Hepatocytes	社内資料 試験番号 : FK4824	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.14 (5.3.2.2.6の 重複記載)	The <i>in-vitro</i> metabolism of ^{14}C -TMC278 in hepatocytes and liver subcellular fractions of male and female Swiss albino mice, male and female black Agouti rash2 microinjected mice, male and female rats, female rabbit, male dog and man	社内資料 試験番号 : TMC278-NC102	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.15	The metabolism and excretion of ^{14}C -TMC278 in the male and female Sprague-Dawley rat after single oral administration of ^{14}C -TMC278 at 40 mg/kg	社内資料 試験番号 : TMC278-NC113	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.16	The absorption, metabolism and excretion of TMC278 in the male Beagle dog after a single oral dose of ^{14}C -TMC278 at 5 mg/kg (Tibotec Ref: TMC278-NC114)	社内資料 試験番号 : TMC278-NC114	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.17	A study of the effects of TMC278 on some hepatic enzyme activities after oral administration for six months at doses of 0, 5, 10 and 40 mg/kg/day to male and female beagle dogs	社内資料 試験番号 : TMC278-NC140	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.18 (5.3.2.2.7の 重複記載)	An <i>in vitro</i> study to (a) identify the microsomal cytochrome P-450 iso-enzymes mediating TMC278 metabolism (reaction phenotyping) and to (b) determine the kinetics of TMC278 metabolism in human liver microsomes	社内資料 試験番号 : TMC278-NC141	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.19	Biliary excretion and identification of biliary metabolites of TMC278 in male Sprague-Dawley rats after a single oral dose of ^{14}C -TMC278 at 40 mg/kg (Tibotec Ref: TMC278-NC145)	社内資料 試験番号 : TMC278-NC145	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.20	Metabolite patterns of R278474 in plasma of man, dogs, rats, mice and rabbits	社内資料 試験番号 : TMC278-NC155	参考資料 (既提出)

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.4.21 (5.3.2.2.8の 重複記載)	The absorption, metabolism and excretion of TMC278 after a single oral dose of 150 mg in healthy male subjects (clinical trial TMC278-C119) (TMC278-TiDP6-NC157)	社内資料 試験番号：TMC278-NC157	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.22 (5.3.2.2.9の 重複記載)	An in vitro study to assess the potential of TMC278 to induce CYP enzyme activities in cryopreserved human hepatocytes	社内資料 試験番号：TMC278-NC186	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.23	The metabolism, excretion and plasma kinetics of TMC278 in the male and female CD-1 mouse after single oral administration of ¹⁴ C-TMC278 at 20 and 320 mg/kg (Tibotec study number TMC278-NC190)	社内資料 試験番号：TMC278-NC190	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.24	A study of the effects of TMC278 hydrochloride on some hepatic enzyme activities after oral administration for three months at doses of 0, 20, 80 and 320 mg/kg/day to male and female Swiss albino CD1 mice	社内資料 試験番号：TMC278-NC192	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.25	A study of the effects of TMC278 on some hepatic enzyme activities after oral administration for six months at doses of 0, 40, 120, and 400 mg/kg/day to male and female Sprague-Dawley rats	社内資料 試験番号：TMC278-NC193	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.26 (5.3.2.2.11 の重複記載)	An <i>in-vitro</i> study on the inhibition of paclitaxel (CYP2C8-mediated) and S-warfarin (CYP2C9-mediated) metabolism by TMC278	社内資料 試験番号：TMC278-NC283	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.27	LC-MS identification of the metabolites in plasma from male and female Sprague-Dawley rats after repeated oral administration of TMC 278 for 1 day, 27 weeks and 39 weeks	社内資料 試験番号：TMC278-NC290	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.28	The in vitro metabolism of ¹⁴ C-TMC-278 in liver 12000x g supernatant and hepatocytes of guinea pig and monkey	社内資料 試験番号：TMC278-NC333	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.29	Profiling and Identification of Metabolites in Selected Plasma, Urine, Bile, Feces, Bone, and Liver Samples from Dogs after Oral Administration of ¹⁴ C-GS-7340	社内資料 試験番号：AD-120-2008	評価資料
4.2.2.4.30	Profiling and Identification of Metabolites in Selected Plasma, Urine, Feces, Kidney, Liver, and Nasal Turbinate Samples from Mice after Oral Administration of ¹⁴ C-GS-7340 and Stability of ¹⁴ C-GS-7340 <i>in vitro</i> using CD-1 Mouse Hepatic Microsomes and Plasma	社内資料 試験番号：AD-120-2012	評価資料
4.2.2.4.31 (5.3.2.2.17 の重複記載)	In Vitro Activation of GS-1278, GS-4331 and GS-7340 in Primary Human Hepatocytes	社内資料 試験番号：AD-120-2017	評価資料
4.2.2.4.32	Profiling and Identification of Metabolites in Selected Plasma, Urine, Bile, and Feces Samples from Rats after Oral Administration of ¹⁴ C-GS-7340	社内資料 試験番号：AD-120-2021	評価資料
4.2.2.4.33 (5.3.2.2.21 の重複記載)	In Vitro Metabolism of GS-7340 in Hepatic Subcellular Fractions from Dog and Human	社内資料 試験番号：AD-120-2023	評価資料
4.2.2.4.34 (5.3.2.2.22 の重複記載)	In Vitro Metabolism of GS-7340 in Intestinal Subcellular Fractions from Dog and Human	社内資料 試験番号：AD-120-2024	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.4.35 (5.3.2.2.23 の重複記載)	In Vitro Metabolism of GS-7340 in Plasma from Dog and Human	社内資料 試験番号 : AD-120-2025	評価資料
4.2.2.4.36	<i>In Vitro</i> Metabolism of ¹⁴ C-PMPA in Human and Animal Tissues	社内資料 試験番号 : 96-DDM-1278-003	参考資料
4.2.2.5 排泄			
4.2.2.5.1 (4.2.2.4.15 の重複記載)	The metabolism and excretion of ¹⁴ C-TMC278 in the male and female Sprague-Dawley rat after single oral administration of ¹⁴ C-TMC278 at 40 mg/kg	社内資料 試験番号 : TMC278-NC113	参考資料 (既提出)
4.2.2.5.2 (4.2.2.4.16 の重複記載)	The absorption, metabolism and excretion of TMC278 in the male Beagle dog after a single oral dose of ¹⁴ C-TMC278 at 5 mg/kg (Tibotec Ref: TMC278-NC114)	社内資料 試験番号 : TMC278-NC114	参考資料 (既提出)
4.2.2.5.3 (4.2.2.4.19 の重複記載)	Biliary excretion and identification of biliary metabolites of TMC278 in male Sprague-Dawley rats after a single oral dose of ¹⁴ C-TMC278 at 40 mg/kg (Tibotec Ref: TMC278-NC145)	社内資料 試験番号 : TMC278-NC145	参考資料 (既提出)
4.2.2.5.4 (5.3.2.2.8の 重複記載)	The absorption, metabolism and excretion of TMC278 after a single oral dose of 150 mg in healthy male subjects (clinical trial TMC278-C119) (TMC278-TiDP6-NC157)	社内資料 試験番号 : TMC278-NC157	参考資料 (既提出)
4.2.2.5.5 (4.2.2.4.23 の重複記載)	The metabolism, excretion and plasma kinetics of TMC278 in the male and female CD-1 mouse after single oral administration of ¹⁴ C-TMC278 at 20 and 320 mg/kg (Tibotec study number TMC278-NC190)	社内資料 試験番号 : TMC278-NC190	参考資料 (既提出)
4.2.2.5.6	Pharmacokinetics, Absorption, and Excretion of ¹⁴ C-GS-7340 Following Oral Administration to Intact and Bile Duct-Cannulated Dogs	社内資料 試験番号 : AD-120-2007	評価資料
4.2.2.5.7	Effect of Dose on Recovery of ¹⁴ C-PMPA Following Intravenous Administration to Sprague-Dawley Rats	社内資料 試験番号 : 96-DDM-1278-001	参考資料 (既提出)
4.2.2.5.8	A PILOT STUDY OF BILIARY EXCRETION OF [¹⁴ C]-PMPA IN THE BEAGLE DOG	社内資料 試験番号 : 96-DDM-1278-002	参考資料 (既提出)
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床)			
4.2.2.6.1 (5.3.2.2.3の 重複記載)	In Vitro Assessment of Induction Potential of GS-9019 in Humans	社内資料 試験番号 : AD-162-2005	評価資料
4.2.2.6.2	An in vitro study on the inhibition of MATE-1 (SLC47A1) and MATE-2K (SLC47A2) by TMC278	社内資料 試験番号 : FK10420	評価資料
4.2.2.6.3	The possible inhibition by TMC278 in CHO cell lines overexpressing OCT2 (SLC22A2) (Tibotec study nr. 1646_0025128)	社内資料 試験番号 : FK10042	評価資料
4.2.2.6.4 (5.3.2.2.10 の重複記載)	An <i>in vitro</i> study on the possible inhibitory effect of TMC278 on the metabolism of sertraline, paroxetine, clarithromycin, sildenafil, 17 α -ethinyloestradiol, omeprazole, S-mephenytoin, abacavir, norethindron and chlorzoxazone in human liver microsomes	社内資料 試験番号 : TMC278-NC194	参考資料 (既提出)
4.2.2.6.5 (5.3.2.2.12 の重複記載)	In Vitro Assessment of Human Liver Cytochrome P450 Inhibition Potential of GS-7340	社内資料 試験番号 : AD-120-2003	評価資料
4.2.2.6.6 (5.3.2.2.13 の重複記載)	Cytochrome P450 Metabolic Reaction Phenotyping of GS-7340	社内資料 試験番号 : AD-120-2004	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.6.7 (5.3.2.2.14 の重複記載)	In Vitro Assessment of Induction Potential of GS-7340 in Humans	社内資料 試験番号：AD-120-2005	評価資料
4.2.2.6.8 (5.3.2.2.15 の重複記載)	In Vitro Assessment of Human UGT1A1 Inhibition Potential of GS-7340	社内資料 試験番号：AD-120-2006	評価資料
4.2.2.6.9 (5.3.2.2.16 の重複記載)	Effect of GS-9350 on the Bi-Directional Permeability of GS-7340 through Caco 2 Cells	社内資料 試験番号：AD-120-2013	評価資料
4.2.2.6.10 (5.3.2.2.18 の重複記載)	Bi-Directional Permeability of GS-7340 Through Monolayers of P-glycoprotein and BCRP Over-expressing Cells	社内資料 試験番号：AD-120-2018	評価資料
4.2.2.6.11 (5.3.2.2.19 の重複記載)	In Vitro Assessment of GS-7340 Inhibition of Human OATP1B1, OATP1B3, Pgp and BCRP	社内資料 試験番号：AD-120-2019	評価資料
4.2.2.6.12 (5.3.2.2.20 の重複記載)	In Vitro Assessment of GS-7340 as a Substrate for Human OATP1B1 and OATP1B3	社内資料 試験番号：AD-120-2022	評価資料
4.2.2.6.13 (5.3.2.2.24 の重複記載)	Effects of HIV Protease Inhibitors and Pharmacokinetic Enhancers on the In Vitro Metabolism of GS-7340 in Human Intestinal Subcellular Fraction	社内資料 試験番号：AD-120-2027	評価資料
4.2.2.6.14 (5.3.2.2.25 の重複記載)	Effect of Inhibitors of Cathepsin A, Carboxylesterase1, and CYP3A4 on Metabolism of Tenofovir Alafenamide Fumarate (GS-7340) in Primary Human Hepatocytes	社内資料 試験番号：AD-120-2031	評価資料
4.2.2.6.15 (5.3.2.2.26 の重複記載)	Evaluation of Induction Potential of GS-7340 in Cultured Human Hepatocytes	社内資料 試験番号：AD-120-2032	評価資料
4.2.2.6.16	Effect of Cyclosporin A Pretreatment on Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide in Dogs	社内資料 試験番号：AD-120-2035	評価資料
4.2.2.6.17 (5.3.2.2.27 の重複記載)	Studies to Determine if Tenofovir Alafenamide (GS-7340) is an Inhibitor of OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, and BSEP or a Substrate for OCT1	社内資料 試験番号：AD-120-2036	評価資料
4.2.2.6.18 (5.3.2.2.29 の重複記載)	In Vitro Assessment of Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Mechanism-Based Inhibition Potential of GS-7340	社内資料 試験番号：AD-120-2040	評価資料
4.2.2.6.19 (5.3.2.2.30 の重複記載)	Effect of HIV Protease Inhibitors on the Transport of Tenofovir by the Multidrug Resistance Related Proteins 2 and 4	社内資料 試験番号：AD-104-2001	参考資料
4.2.2.6.20 (5.3.2.2.31 の重複記載)	Lack of a Contribution from P-glycoprotein (Pgp) in the Active Tubular Secretion of Tenofovir	社内資料 試験番号：AD-104-2002	参考資料 (既提出)
4.2.2.6.21 (5.3.2.2.32 の重複記載)	In Vitro Inhibition Studies of Tenofovir with Human OCT2 and MATE1 Transporters	社内資料 試験番号：AD-104-2012	評価資料
4.2.2.6.22 (5.3.2.2.34 の重複記載)	In vitro interactions of acyclic nucleoside phosphonate analogs with human organic cation and anion transporters	社内資料 試験番号：PC-103-2001	参考資料 (既提出)
4.2.2.6.23 (5.3.2.2.35 の重複記載)	Lack of a Contribution from MRP1 in Tubular Re-absorption of Tenofovir	社内資料 試験番号：PC104-2014	参考資料 (既提出)
4.2.2.6.24 (5.3.2.2.36 の重複記載)	The Effect of Tenofovir and Tenofovir DF on the Activities of the Cytochrome P-450 Isoforms in Human Hepatic Microsomes	社内資料 試験番号：V990172-104	参考資料 (既提出)
4.2.2.6.25	Effects of HIV Protease Inhibitors on the Intestinal Absorption of Tenofovir Disoproxil Fumarate <i>in vitro</i>	社内資料 試験番号：AD-104-2010	参考資料 (既提出)
4.2.2.6.26 (5.3.2.2.37 の重複記載)	In Vitro Inhibition Studies of Elvitegravir, Emtricitabine, Tenofovir, and Cobicistat (Quad) with Human OCT2 and MATE1 Transporters	社内資料 試験番号：AD-236-2001	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.6.27 (5.3.2.2.38 の重複記載)	In Vitro Inhibition of Human Pgp and BCRP by Elvitegravir, Emtricitabine and Tenofovir	社内資料 試験番号 : AD-236-2003	評価資料
4.2.2.6.28 (5.3.2.2.39 の重複記載)	Bi-Directional Permeability of Elvitegravir, Emtricitabine, Tenofovir, and Cobicistat (Quad) through Monolayers of P-glycoprotein Over-expressing Cells	社内資料 試験番号 : AD-236-2004	評価資料
4.2.2.6.29 (5.3.2.2.40 の重複記載)	Bi-Directional Permeability of Elvitegravir, Emtricitabine, Tenofovir, and Cobicistat (Quad) through Monolayers of BCRP Over-expressing Cells	社内資料 試験番号 : AD-236-2005	評価資料
4.2.2.6.30 (5.3.2.2.41 の重複記載)	In Vitro Inhibition of Human OATP1B1 and OATP1B3 by Emtricitabine and Tenofovir	社内資料 試験番号 : AD-236-2006	評価資料
4.2.2.6.31 (5.3.2.2.42 の重複記載)	In Vitro Inhibition Studies of Quad Components with Human OAT1, OAT3 and MRP4 Transporters	社内資料 試験番号 : AD-236-2007	評価資料
4.2.2.6.32 (5.3.2.2.43 の重複記載)	In Vitro Inhibition Studies of Stribild Components with Human OCT1 and BSEP Transporters	社内資料 試験番号 : AD-236-2008	参考資料 (既提出)
4.2.2.6.33 (5.3.2.2.44 の重複記載)	In vitro Interaction Study of Emtricitabine with the Human OAT1 and OAT3 Uptake Transporters	社内資料 試験番号 : AD-236-2010	評価資料
4.2.2.6.34 (5.3.2.2.45 の重複記載)	In vitro Interaction Study of Emtricitabine and Tenofovir with the Human OCT2 Uptake Transporter	社内資料 試験番号 : AD-236-2011	評価資料
4.2.2.6.35 (5.3.2.2.46 の重複記載)	In Vitro Inhibition of Human MRP2 ABC (Efflux) Transporter by Stribild Components Elvitegravir and Emtricitabine	社内資料 試験番号 : AD-236-2012	評価資料
4.2.2.6.36 (5.3.2.2.47 の重複記載)	In Vitro Interaction Study of Emtricitabine with the Human MRP2 ABC (Efflux) Transporter	社内資料 試験番号 : AD-236-2013	評価資料
4.2.2.6.37 (5.3.2.2.48 の重複記載)	In vitro effect of cobicistat on the accumulation of tenofovir in fresh human renal tissue	社内資料 試験番号 : PC-236-2007	評価資料
4.2.2.6.38 (5.3.2.2.49 の重複記載)	In vitro effect of cobicistat on the transport of tenofovir by renal organic anion transporters OAT1 and OAT3	社内資料 試験番号 : PC-236-2008	評価資料
4.2.2.6.39 (5.3.2.2.50 の重複記載)	Effect of cobicistat on MRP4-mediated efflux of tenofovir	社内資料 試験番号 : PC-236-2009	評価資料
4.2.2.6.40 (5.3.2.2.51 の重複記載)	Assessment of the Effect of Cobicistat and Other Components of STRIBILD™ on the <i>In Vitro</i> Cytotoxicity of Tenofovir in Primary Renal Proximal Tubule Cells	社内資料 試験番号 : PC-236-2012	評価資料
4.2.2.6.41	Assessment of the Effect of Cobicistat and Other Components of STRIBILD™ on the <i>in vitro</i> Cytotoxicity of Tenofovir in 293T Human Embryonic Kidney Cells Transiently Expressing OAT1 and MRP4	社内資料 試験番号 : PC-236-2013	評価資料
4.2.2.6.42	Interaction of GS-9350 and Ritonavir with MRP1, MRP2, and Pgp	社内資料 試験番号 : AD-216-2030	参考資料 (既提出)
4.2.2.7 その他の薬物動態試験			
	該当資料なし		
4.2.3 毒性試験			
4.2.3.1 単回投与毒性試験			
4.2.3.1.1	FTC: An Acute Oral Toxicity Study in the Mouse with 524W91	社内資料 試験番号 : TTEP/93/0020	参考資料 (既提出)
4.2.3.1.2	FTC: An Acute Oral Toxicity Study in the Rat with 524W91	社内資料 試験番号 : TTEP/93/0021	参考資料 (既提出)

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.1.3	FTC: An Acute Intravenous Toxicity Study in the Mouse with 524W91	社内資料 試験番号 : TTEP/93/0023	参考資料 (既提出)
4.2.3.1.4	FTC: An Acute Intravenous Toxicity Study in the Rat with 524W91	社内資料 試験番号 : TTEP/93/0024	参考資料 (既提出)
4.2.3.1.5-1	Single dose escalation oral toxicity study followed by a 5-day repeated dose oral toxicity study in the beagle dog (tolerance study)	社内資料 試験番号 : TMC278-EXP5461	参考資料 (既提出)
4.2.3.1.5-2	Toxicokinetics of R278474 in the beagle dog in a tolerance study on oversaturated PEG 400 solutions of R278474, consisting of a single dose escalation oral toxicity study at 40 and 80 mg/kg, followed by a 5-day repeated dose oral toxicity study at 80 mg/kg (Exp. No. 5461)	社内資料 試験番号 : TMC278-EXP5461 Addendum FK4102	参考資料 (既提出)
4.2.3.1.6-1	Single Dose Oral Toxicity Study in the Rat	社内資料 試験番号 : TMC278-EXP5559	参考資料 (既提出)
4.2.3.1.6-2	Toxicokinetics of R278474 in a single dose oral toxicity study on the effects of polyethylene glycol (PEG-400) with citric acid solutions of R278474 at 800 mg/kg in the SPF Sprague-Dawley rat (Exp. No. 5559)	社内資料 試験番号 : TMC278-EXP5559 Addendum FK4278	参考資料 (既提出)
4.2.3.1.7	TAF: AN ACUTE ORAL GAVAGE TOXICITY STUDY OF GS-7340-02 IN THE BEAGLE DOG	社内資料 試験番号 : D990181	評価資料
4.2.3.1.8	TAF: <i>An Acute Oral Toxicity Study of GS-7340-02 in Sprague-Dawley Rats</i>	社内資料 試験番号 : R990133	参考資料
4.2.3.1.9	TAF: AN ACUTE ORAL TOXICITY STUDY OF GS-7340-02 IN THE ALBINO RAT	社内資料 試験番号 : R990185	評価資料
4.2.3.1.10	TDF: PMPA in SIV-Infected and Uninfected Rhesus Macaques: Studies from [REDACTED]	社内資料 試験番号 : T1278-00034	参考資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験			
4.2.3.2.1	FTC: 14 Day Oral (Gavage) Toxicity Study in Mice Given FTC	社内資料 試験番号 : [REDACTED]00701	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.2-1	FTC: Six Month Oral (Gavage) Toxicity Study in Mice Given FTC with 3-month Interim Kill ([REDACTED] Study No. [REDACTED]01001; TOX022)	社内資料 試験番号 : TOX022	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.2-2	FTC: TOXICOKINETIC REPORT FOR A 6-MONTH ORAL (GAVAGE) TOXICITY STUDY IN MICE GIVEN FTC WITH A 3-MONTH INTERIM KILL - (TOX-022) (Performed at [REDACTED]; Study No. [REDACTED]01001)	社内資料 試験番号 : TOX022 PK Addendum	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.3	FTC: 52-Week Oral Toxicity Study with TP-0006 in Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Recovery Period	社内資料 試験番号 : TOX032	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.4	FTC: TP-0006: A 3-MONTH ORAL GAVAGE STUDY FOR BIOASSAY DOSE SELECTION IN CD RATS	社内資料 試験番号 : TOX097	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.5	FTC: A 1-month mouse oral toxicity study of emtricitabine containing [不純物 FA*] and two potential process impurities	社内資料 試験番号 : TOX118	参考資料
4.2.3.2.6-1	FTC: A 30 Day Oral Toxicity Study in Mice Given 524W91	社内資料 試験番号 : TOX599	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.6-2	FTC: Addendum - A 30 Day Oral Toxicity Study in Mice Given 524W91	社内資料 試験番号 : TOX599 Addendum	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.7-1	FTC: A 30-Day Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys Given 524W91	社内資料 試験番号 : TOX600	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.7-2	FTC: A 30 Day Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys Given 524W91	社内資料 試験番号 : TOX600 Addendum	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.8	FTC: A 3-Month Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys Given 524W91	社内資料 試験番号 : TOX627	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.9	FTC: A Six Month Oral Toxicity Study (With a Three Month Interim Sacrifice) in Mice Given 524W91	社内資料 試験番号 : TOX628	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.10-1	Five-day repeated dose oral toxicity study in the rat (investigative tolerance study)	社内資料 試験番号 : EXP5463	参考資料 (既提出)

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.2.10-2	Toxicokinetics of R278474 in the male SPF Sprague-Dawley rat in a five-day repeated dose oral toxicity study (Exp. No. 5463) on oversaturated PEG400 solutions of R278474 at 40 and 400 mg/kg/day, respectively	社内資料 試験番号 : EXP5463 Addendum FK4103	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.11-1	7-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study in the Beagle Dog	社内資料 試験番号 : EXP5534	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.11-2	Toxicokinetics of R278474 in the male beagle dog in a 7-day repeated dose oral toxicity study (Exp. No. 5534) on polyethylene glycol (PEG400) with citric acid solutions of R278474 at 20, 40 and 80 mg/kg/day	社内資料 試験番号 : EXP5534 Addendum FK4244	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.12-1	2-Week Repeated Dose Oral Toxicity Study in the Rat	社内資料 試験番号 : EXP5535	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.12-2	Toxicokinetics of R278474 in a 2-week repeated dose oral toxicity study on the effects of polyethylene glycol (PEG-400) with citric acid solutions of R278474 at 40, 120 and 400 mg/kg/day in the SPF Sprague-Dawley rat (Exp. No. 5535)	社内資料 試験番号 : EXP5535 Addendum FK4243	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.13	1-month Repeated Dose Oral Toxicity Study in the Beagle Dog with 1-month recovery	社内資料 試験番号 : TMC278- EXP5650	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.14	R278474: 4-week oral (gavage) immunotoxicity study in the rat	社内資料 試験番号 : TMC278- EXP5692	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.15	6-Month Repeated Dose Oral Toxicity Study with 1-Month Recovery in the Rat	社内資料 試験番号 : TMC278- NC101	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.16-1	R278474 - 52 week oral (gavage) toxicity study in the beagle dog	社内資料 試験番号 : TMC278- NC107	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.16-2	REPORT OF TOXICOKINETICS IN ■■■ AA17330/T06314 52 week oral (gavage) toxicity study in the beagle dog	社内資料 試験番号 : TMC278- NC107	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.17	6-Month Repeated Dose Oral Toxicity Study with 3-Month Interim Kill in the Beagle Dog	社内資料 試験番号 : TMC278- NC115	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.18	1-Month Repeated Dose Oral Toxicity Study in the Beagle Dog	社内資料 試験番号 : TMC278- NC116	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.19	1-month Repeated Dose Oral Toxicity Study in the Rat	社内資料 試験番号 : TMC278- NC117	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.20	2-Week Repeated Dose Oral Toxicity Study in the Swiss Mouse	社内資料 試験番号 : TMC278- NC118	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.21	3-month Repeated Dose Oral Toxicity Study in the Swiss Mouse	社内資料 試験番号 : TMC278- NC119	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.22-1	4-week toxicity study by oral route (gavage) in CF6F1-nonTgrasH2 mice	社内資料 試験番号 : TMC278- NC121	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.22-2	REPORT OF TOXICOKINETICS IN ■■■ 28359 ■■■/TOX6740 4 Week toxicity study by oral route (gavage) in CB6F1-nonTgrasH2 mice	社内資料 試験番号 : TMC278- NC121	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.23	5-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study in the Female Rabbit	社内資料 試験番号 : TMC278- NC126	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.24	2-Week Repeated Dose Oral Toxicity Study in the Rat	社内資料 試験番号 : TMC278- NC136	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.25	2-Week Repeated Dose Oral Toxicity Study of R314585 in the Rat	社内資料 試験番号 : TMC278- NC177	参考資料 (既提出)

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.2.26	TMC278 HCl Endocrinological oral (gavage) 8-week study in the female sexually immature cynomolgus monkey	社内資料 試験番号：TMC278-TiDP38-NC248-TOX8862	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.27	TAF: A 28-DAY ORAL GAVAGE TOXICITY STUDY OF GS-7340-02 IN THE BEAGLE DOG	社内資料 試験番号：D990175	評価資料
4.2.3.2.28	TAF: A 28-Day Toxicity Study of GS-7340-02 and Tenofovir (GS-1278) Administered Orally to Rhesus Monkeys	社内資料 試験番号：P2000114	評価資料
4.2.3.2.29	TAF: <i>A 7-Day Repeat Dose Oral Toxicity Study of GS-7340-02 in Sprague-Dawley Rats</i>	社内資料 試験番号：R990139	参考資料
4.2.3.2.30	TAF: A 28-DAY ORAL TOXICITY STUDY OF GS-7340-02 IN THE ALBINO RAT	社内資料 試験番号：R990182	評価資料
4.2.3.2.31	TAF: A 26-WEEK ORAL GAVAGE TOXICITY STUDY OF GS-7340-02 IN THE ALBINO RAT	社内資料 試験番号：TOX-120-001	評価資料
4.2.3.2.32	TAF: A 9 MONTH ORAL GAVAGE TOXICITY STUDY OF GS-7340-02 IN THE BEAGLE DOG WITH A 3 MONTH RECOVERY PERIOD FOR SELECTED ANIMALS	社内資料 試験番号：TOX-120-002	評価資料
4.2.3.2.33	TAF: A Tolerability Study of GS-7340-02 by Oral Gavage in the Non-pregnant Rabbit	社内資料 試験番号：TX-120-2003	参考資料
4.2.3.2.34	TAF: 2-Week Non-GLP Oral Gavage Dose Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study of GS-7340-02 in CD-1 Mice	社内資料 試験番号：TX-120-2006	参考資料
4.2.3.2.35	TAF: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-7340-02 in Mice	社内資料 試験番号：TX-120-2007	評価資料
4.2.3.2.36	TDF: 5 Day Repeated Oral Dose Toxicity Study with GS-4331 in Dogs	社内資料 試験番号：96-TOX-4331-001	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.37	TDF: Five Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of GS-4331-02 in Male Sprague-Dawley Rats	社内資料 試験番号：96-TOX-4331-002	参考資料
4.2.3.2.38	TDF: <i>A 14-Day Repeat Dose Oral Toxicity Study of Tenofovir DF in ICR CD-1[®] Mice</i>	社内資料 試験番号：M990191	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.39	FTC/TDF: A 14-DAY ORAL GAVAGE TOXICITY STUDY COMPARING NON-DEGRADED AND DEGRADED TDF/FTC IN SPRAGUE-DAWLEY RATS	社内資料 試験番号：TX-164-2001	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.40	FTC/TDF: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) in Male Dogs with a 4-Week Recovery Period	社内資料 試験番号：TX-164-2004	参考資料 (既提出)
4.2.3.3 遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1 In Vitro 試験			
4.2.3.3.1.1	FTC: MUTAGENICITY TEST WITH FTC IN THE <i>SALMONELLA - ESCHERICHIA COLI</i> /MAMMALIAN-MICROSOME REVERSE MUTATION ASSAY WITH A CONFIRMATORY ASSAY	社内資料 試験番号：18637-0-409R	参考資料 (既提出)
4.2.3.3.1.2	FTC: MUTAGENICITY TEST OF FTC USING MICROORGANISMS	社内資料 試験番号：K01-3154	参考資料 (既提出)
4.2.3.3.1.3	FTC: <i>SALMONELLA</i> /MAMMALIAN-MICROSOME ASSAYS WITH 524W91	社内資料 試験番号：MUT203	参考資料 (既提出)
4.2.3.3.1.4	FTC: <i>In Vitro</i> Mammalian Cell Gene Mutation Test (Mouse Lymphoma Assay)	社内資料 試験番号：TOX012	参考資料 (既提出)
4.2.3.3.1.5	<i>In Vitro</i> Bacterial Reverse Mutation Test of TMC278 in <i>Salmonella typhimurium</i> with human liver S9-mix	社内資料 試験番号：TMC278-TiDP6-NC279	参考資料 (既提出)
4.2.3.3.1.6	<i>In Vitro</i> Bacterial Reverse Mutation Test with R314585 (TMC278.HCl) in <i>Salmonella typhimurium</i>	社内資料 試験番号：TMC278-TiDP6-NC335	参考資料 (既提出)
4.2.3.3.1.7	Mutation at the thymidine kinase (<i>tk</i>) locus of mouse lymphoma L5178Y Cells (MLA) using the Microtitre [®] fluctuation technique	社内資料 試験番号：TMC278-TiDP6-NC336	参考資料 (既提出)
4.2.3.3.1.8	<i>In Vitro</i> Mammalian Forward Mutation Test with L5178Y Mouse Lymphoma Cells (TK-locus) using the Microtiter [®] Fluctuation Technique	社内資料 試験番号：TMC278-PRD-EXP5539	参考資料 (既提出)

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.3.1.9	<i>In Vitro</i> Bacterial Reverse Mutation Test with <i>Salmonella typhimurium</i>	社内資料 試験番号：TMC278-PRD-EXP5540	参考資料 (既提出)
4.2.3.3.1.10	<i>In Vitro</i> Bacterial Reverse Mutation Test with <i>Salmonella typhimurium</i>	社内資料 試験番号：TMC278-PRD-EXP5693	参考資料 (既提出)
4.2.3.3.1.11	TAF: <i>Salmonella</i> - <i>Escherichia coli</i> /Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay with GS-7340-02	社内資料 試験番号：V990212	評価資料
4.2.3.3.1.12	TAF: L5178Y TK ⁺ / Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay with a Confirmatory Assay with GS-7340-02	社内資料 試験番号：V990213	評価資料
4.2.3.3.1.13	FTC/TDF: Bacterial Reverse Mutation Assay with Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate	社内資料 試験番号：TX-164-2002	参考資料
4.2.3.3.1.14	FTC/TDF: <i>In Vitro</i> Mammalian Cell Gene Mutation Test (L5178Y/TK ⁺ Mouse Lymphoma Assay) with Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate	社内資料 試験番号：TX-164-2003	参考資料 (既提出)
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験			
4.2.3.3.2.1	FTC: <i>IN VIVO</i> MAMMALIAN ERYTHROCYTE MICRONUCLEUS TEST	社内資料 試験番号：TOX011	参考資料 (既提出)
4.2.3.3.2-1	<i>In vivo</i> micronucleus test on bone marrow cells of mice	社内資料 試験番号：TMC278-PRD-EXP5538	参考資料 (既提出)
4.2.3.3.2-2	Toxicokinetics of R278474 in SPF Albino Swiss mice after single dose oral administration of PEG 400/citric acid solutions of R278474 at 100, 400 and 1600 mg/kg in the <i>in vivo</i> micronucleus test (Exp. No. 5538)	社内資料 試験番号：TMC278-PRD-EXP5538 Addendum FK4259	参考資料 (既提出)
4.2.3.3.2.3	TAF: <i>In Vivo</i> Mouse Micronucleus Assay with GS-7340-02	社内資料 試験番号：M2000113	評価資料
4.2.3.3.2.4	TDF: MUTAGENICITY TEST ON GS-4331-05 IN THE <i>IN VIVO</i> MOUSE MICRONUCLEUS ASSAY	社内資料 試験番号：97-TOX-4331-008	参考資料 (既提出)
4.2.3.4 がん原性試験			
4.2.3.4.1 長期がん原性試験			
4.2.3.4.1.1	FTC: TP-0006: TWO-YEAR ORAL ONCOGENICITY STUDY IN CD RATS (TOX-108)	社内資料 試験番号：TOX108	参考資料 (既提出)
4.2.3.4.1.2	FTC: TP-0006: TWO-YEAR ORAL ONCOGENICITY STUDY IN CD-1 MICE (TOX-109)	社内資料 試験番号：TOX109	参考資料 (既提出)
4.2.3.4.1.3	Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to CD-1 mice for 104 Weeks	社内資料 試験番号：TMC278-NC120	参考資料 (既提出)
4.2.3.4.1.4	Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to CD Rats for 104 Weeks	社内資料 試験番号：TMC278-NC123	参考資料 (既提出)
4.2.3.4.1.5	TDF: AN ORAL CARCINOGENICITY STUDY OF TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE (TENOFOVIR DF) IN THE ALBINO MOUSE	社内資料 試験番号：M990205	参考資料 (既提出)
4.2.3.4.1.6	TDF: AN ORAL CARCINOGENICITY STUDY OF TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE (TENOFOVIR DF) IN THE ALBINO RAT	社内資料 試験番号：R990204	参考資料 (既提出)
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4.3 その他の試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5 生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験			
4.2.3.5.1.1	FTC: Study of Fertility and Early Embryonic Development of TP-0006 Administered by Gavage to CD-1® Mice (Segment I)	社内資料 試験番号：TOX036	参考資料 (既提出)
4.2.3.5.1.2	FTC: A Fertility Study in Male Rats Given 524W91 by Gavage	社内資料 試験番号：TTEP/95/0028	参考資料 (既提出)
4.2.3.5.1.3	Oral (Gavage) Male Fertility Study in the Rat	社内資料 試験番号：TMC278-NC124	参考資料 (既提出)

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.5.1.4	Oral Female Fertility Study in the Rat	社内資料 試験番号：TMC278-NC125	参考資料 (既提出)
4.2.3.5.1.5	TAF: Oral Gavage Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation with GS-7340-03 in Rats	社内資料 試験番号：TX-120-2012	評価資料
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験			
4.2.3.5.2.1	FTC: A DOSE RANGE-FINDING STUDY OF THE EFFECTS OF TP-0006 ON EMBRYO/FETAL DEVELOPMENT IN MICE	社内資料 試験番号：TOX033	参考資料 (既提出)
4.2.3.5.2.2	FTC: A DOSE RANGE-FINDING STUDY OF THE EFFECTS OF TP-0006 ON EMBRYO/FETAL DEVELOPMENT IN RABBITS	社内資料 試験番号：TOX034	参考資料 (既提出)
4.2.3.5.2.3-1	FTC: A STUDY OF THE EFFECTS OF TP-0006 (FTC) ON EMBRYO/FETAL DEVELOPMENT IN MICE	社内資料 試験番号：TOX037	参考資料 (既提出)
4.2.3.5.2.3-2	FTC: A Study of the Effects of TP-0006 (FTC) on Embryo/Fetal Development in Mice	社内資料 試験番号：TOX037 Amendment	参考資料 (既提出)
4.2.3.5.2.4-1	FTC: A Study of the Effects of TP-0006 on Embryo/Fetal Development in Rabbits	社内資料 試験番号：TOX038	参考資料 (既提出)
4.2.3.5.2.4-2	FTC: A Study of the Effects of TP-0006 on Embryo/Fetal Development in Rabbits	社内資料 試験番号：TOX038 Amendment	参考資料 (既提出)
4.2.3.5.2.5	FTC: Pre- and Postnatal Development Study in CD-1® Mice Given TP-0006 by Gavage (Segment III)	社内資料 試験番号：TOX039	参考資料 (既提出)
4.2.3.5.2.6	Oral Developmental Toxicity Study in the Rat	社内資料 試験番号：TMC278-NC105	参考資料 (既提出)
4.2.3.5.2.7	Pilot oral developmental toxicity study in the rat	社内資料 試験番号：TMC278-NC127	参考資料 (既提出)
4.2.3.5.2.8	Pilot Oral Developmental Toxicity Study in the Rabbit	社内資料 試験番号：TMC278-NC128	参考資料 (既提出)
4.2.3.5.2.9	Pilot oral developmental toxicity study in the rabbit	社内資料 試験番号：TMC278-NC129	参考資料 (既提出)
4.2.3.5.2.10	Oral Developmental Toxicity Study in the Rabbit	社内資料 試験番号：TMC278-NC130	参考資料 (既提出)
4.2.3.5.2.11	TAF: GS-7340-02: An Oral Range-finding Teratology Study in the Rat	社内資料 試験番号：TX-120-2001	参考資料
4.2.3.5.2.12	TAF: An Embryo-fetal Development Study of GS-7340-02 by Oral Gavage in Rats	社内資料 試験番号：TX-120-2002	評価資料
4.2.3.5.2.13	TAF: A Dosage Range-finding Embryo-fetal Development Study of GS-7340-02 by Oral Gavage in Rabbits	社内資料 試験番号：TX-120-2004	参考資料
4.2.3.5.2.14	TAF: An Embryo-fetal Development Study of GS-7340-02 by Oral Gavage in Rabbits	社内資料 試験番号：TX-120-2005	評価資料
4.2.3.5.3 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			
4.2.3.5.3.1 (4.2.3.5.2.5の重複記載)	FTC: Pre- and Postnatal Development Study in CD-1® Mice Given TP-0006 by Gavage (Segment III)	社内資料 試験番号：TOX039	参考資料 (既提出)
4.2.3.5.3.2	Oral (Gavage) Pre and Post-natal Development Toxicity Study in the Rat	社内資料 試験番号：TMC278-NC131	参考資料 (既提出)
4.2.3.5.3.3	Oral (Gavage) Pre and Post-natal Developmental Toxicity and Juvenile Toxicity Dose Range Finding Study in the rat	社内資料 試験番号：TMC278-NC168	参考資料 (既提出)
4.2.3.5.3.4-1	TDF: ORAL (GAVAGE) DEVELOPMENTAL AND PERINATAL/POSTNATAL REPRODUCTION TOXICITY STUDY OF GS-4331-05 ([不純物TE*]) IN RATS, INCLUDING A POSTNATAL BEHAVIORAL/FUNCTIONAL EVALUATION	社内資料 試験番号：R990202	参考資料 (既提出)

* 新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.5.3.4-2	TDF: Tenofovir (GS-1278) Plasma Toxicokinetics from a Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of Tenofovir DF in Female Rats	社内資料 試験番号：R990202-PK	参考資料 (既提出)
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験			
	該当資料なし		
4.2.3.6 局所刺激性試験			
4.2.3.6.1	TMC278: Primary Skin Irritation Study in Rabbits (4-Hour Semi-occlusive Application)	社内資料 試験番号：TMC278-TiDP6-NC159	参考資料 (既提出)
4.2.3.6.2	In Vitro Phototoxicity Testing of R314585 by the Neutral Red Uptake Assay Using Balb/c 3T3 Mouse Fibroblasts (Study TOX7218; Tibotec Study TMC278-NC188)	社内資料 試験番号：TMC278-NC188	参考資料 (既提出)
4.2.3.6.3	EVALUATION OF THE SENSITISATION POTENTIAL OF TMC278 AND VARIOUS NANOSUSPENSIONS OF TMC278 (BASE) IN THE LOCAL LYMPH NODE ASSAY (RESEARCH NON-GLP STUDY)	社内資料 試験番号：TMC278-TiDP15-NC199	参考資料 (既提出)
4.2.3.6.4	<i>In Vitro</i> Bovine Corneal Opacity-Permeability Eye Irritation Test	社内資料 試験番号：TMC278-NC202	参考資料 (既提出)
4.2.3.6.5	TAF: Primary Dermal Irritation/Corrosion Study with GS-7340 in Rabbits	社内資料 試験番号：TX-120-2011	評価資料
4.2.3.6.6	TAF: GS-7340-03: The Bovine Corneal Opacity and Permeability Assay (BCOP)	社内資料 試験番号：TX-120-2013	評価資料
4.2.3.7 その他の毒性試験			
4.2.3.7.1 抗原性試験			
4.2.3.7.1.1	TAF: GS-7340-03: Assessment of Skin Sensitization Potential using the Local Lymph Node Assay in the Mouse (Individual animal approach)	社内資料 試験番号：TX-120-2014	評価資料
4.2.3.7.2 免疫毒性試験			
4.2.3.7.2.1	FTC: TP-0006 - 28 Day Oral (Gavage) Immunotoxicity Study in Rats	社内資料 試験番号：TOX146	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.2.2 (4.2.3.2.14 の重複記載)	R278474: 4-week oral (gavage) immunotoxicity study in the rat	社内資料 試験番号：TMC278-EXP5692	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験			
4.2.3.7.3.1	Single Dose Oral Endocrinology Study in the Beagle Dog	社内資料 試験番号：EXP5627	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.3.2	A study on the effect of R278474 on the biosynthesis of cortisol in crude subcellular fractions of dog adrenal cortex	社内資料 試験番号：FK4790	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.3.3	In-Vitro Guinea-Pig Adrenal Cell Test for the evaluation of the cortisol biosynthesis	社内資料 試験番号：EXP5653	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.3.4	TAF: Five-Day Oral Toxicity Study of GS-7340-02 and GS-7503 in Beagle Dogs	社内資料 試験番号：D990142	評価資料
4.2.3.7.3.5	TAF: <i>A 6-Day Repeat Dose Oral Exploratory Study of GS-7340-02 in Male Sprague-Dawley Rats</i>	社内資料 試験番号：R2000044	参考資料
4.2.3.7.3.6	TAF: <i>7-Day Repeat Dose Toxicity Study of GS-7340-02 and GS-7503 in Male Sprague-Dawley Rats</i>	社内資料 試験番号：R990177	参考資料
4.2.3.7.3.7	TAF: A PHARMACOLOGICAL ASSESSMENT OF THE EFFECT OF GS-7340-02 ON THE RENAL SYSTEM OF THE RAT	社内資料 試験番号：R990186	評価資料
4.2.3.7.4 依存性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験			
4.2.3.7.6.1	FTC: Bacterial Reverse Mutation Assay of TP-0006 to Qualify Degradant [不純物FA*]	社内資料 試験番号：TOX151	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.6.2	FTC: <i>IN VITRO</i> MAMMALIAN CHROMOSOME ABERRATION STUDY OF TP-0006 TO QUALITY DEGRADANT [不純物FA*]	社内資料 試験番号：TOX152	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.6.3	FTC: A ONE-MONTH MOUSE ORAL QUALIFICATION STUDY OF TP-0006 AND [不純物FA*] (DEGRADANT)	社内資料 試験番号：TOX153	参考資料 (既提出)

* 新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.7.6.4	FTC: A ONE-MONTH ORAL QUALIFICATION STUDY OF TP-0006 PRODUCED BY THE ██████ PROCESS IN CD1 MICE	社内資料 試験番号: TX-162-2001	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.6.5	<i>In Vitro</i> Bacterial Reverse Mutation Test with 不純物E* in <i>Salmonella typhimurium</i>	社内資料 試験番号: TOX9645	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.6.6	<i>In Vitro</i> Bacterial Reverse Mutation Test with 不純物F* in <i>Salmonella typhimurium</i>	社内資料 試験番号: TOX9644	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.6.7	<i>In Vitro</i> Bacterial Reverse Mutation Test with 不純物H* in <i>Salmonella typhimurium</i>	社内資料 試験番号: TOX9643, TMC278-1646_0016451	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.6.8	<i>In Vitro</i> Bacterial Reverse Mutation Test with <i>Salmonella typhimurium</i>	社内資料 試験番号: TMC278-NC165	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.6.9	<i>In Vitro</i> Bacterial Reverse Mutation Test with <i>Salmonella typhimurium</i>	社内資料 試験番号: TMC278-NC179	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.6.10	不純物H*: SCREENING CHROMOSOME ABERRATION TEST IN HUMAN LYMPHOCYTES <i>IN VITRO</i>	社内資料 試験番号: TMC278-NC184	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.6.11	<i>In Vitro</i> Bacterial Reverse Mutation Test with R314585 (TMC278.HCl) spiked with 4% 不純物A* (不純物A*.HCl) in <i>Salmonella typhimurium</i>	社内資料 試験番号: TMC278-TiDP6-NC308	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.6.12	<i>In Vitro</i> Bacterial Reverse Mutation Test with R314585 (TMC278.HCl) spiked with 4% 不純物B* (不純物B*.HCl) in <i>Salmonella typhimurium</i>	社内資料 試験番号: TMC278-TiDP6-NC309	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.6.13	Mutation at the thymidine kinase (<i>tk</i>) locus of mouse lymphoma L5178Y cells (MLA) using the Microtitre ^R fluctuation technique	社内資料 試験番号: TMC278-TiDP6-NC311	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.6.14	Mutation at the thymidine kinase (<i>tk</i>) locus of mouse lymphoma L5178Y cells (MLA) using the Microtitre ^R fluctuation technique	社内資料 試験番号: TMC278-TiDP6-NC312	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.6.15	1-Month Repeated Dose Oral Impurity Qualification Study for TMC278.HCl in the Rat	社内資料 試験番号: TMC278-TiDP6-NC314	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.6.16	TAF: 2-Week Oral Gavage Qualification Toxicity and Toxicokinetics Study of GS-7340 in Male Rats	社内資料 試験番号: TX-120-2008	評価資料
4.2.3.7.6.17	TAF: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Bridging Study with GS-7340-03 in Sprague Dawley Rats	社内資料 試験番号: TX-120-2021	評価資料
4.2.3.7.6.18 (4.2.3.2.39 の重複記載)	FTC/TDF: A 14-DAY ORAL GAVAGE TOXICITY STUDY COMPARING NON-DEGRADED AND DEGRADED TDF/FTC IN SPRAGUE-DAWLEY RATS	社内資料 試験番号: TX-164-2001	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.6.19	FTC/TDF: A 14-day Study of Non-degraded and Degraded TDF/FTC by Oral Gavage in Rats	社内資料 試験番号: TX-164-2005	評価資料
4.2.3.7.7 その他の試験			
4.2.3.7.7.1	TDF: MUTAGENICITY TEST WITH GS-1278 (PMPA) Lot# ██████ IN THE <i>SALMONELLA - ESCHERICHIA COLI</i> /MAMMALIAN-MICROSOME REVERSE MUTATION ASSAY	社内資料 試験番号: 95-TOX-1278-006	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.7.2	TDF: MUTAGENICITY TEST ON GS-1278 (PMPA) IN THE L5178Y TK +/- MOUSE LYMPHOMA FORWARD MUTATION ASSAY	社内資料 試験番号: 95-TOX-1278-007	参考資料 (既提出)
4.3 参考文献			
4.3.1 (5.4の重複記載)	Mechanism for effective lymphoid cell and tissue loading following oral administration of nucleotide prodrug GS-7340.	Babusis D, et al. Mol Pharm. 2013;10:459-66.	参考資料
4.3.2	Differential antiherpesvirus and antiretrovirus effects of the (<i>S</i>) and (<i>R</i>) enantiomers of acyclic nucleoside phosphonates: potent and selective in vitro and in vivo antiretrovirus activities of (<i>R</i>)-9-(2-phosphonomethoxypropyl)-2, 6-diaminopurine.	Balzarini J, et al. Antimicrob Agents Chemother. 1993;37:332-8.	参考資料

* 新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.3.3	Cathepsin A is the major hydrolase catalyzing the intracellular hydrolysis of the antiretroviral nucleotide phosphonoamidate prodrugs GS-7340 and GS-9131.	Birkus G, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:543-50.	参考資料
4.3.4	Activation of GS-7340 and other tenofovir phosphonoamidate prodrugs by human proteases.	Birkus G, et al. Antiviral Res. 2007;74:A57.	参考資料
4.3.5	Activation of 9-[(R)-2-[(S)-[(S)-1-(Isopropoxycarbonyl)ethyl]amino]phenoxyphosphinyl]-methoxy]propyladenine (GS-7340) and other tenofovir phosphonoamidate prodrugs by human proteases.	Birkus G, et al. Mol Pharmacol. 2008;74:92-100.	参考資料
4.3.6	Intracellular activation pathways for GS-7340 and the effect of antiviral protease inhibitors [poster J-115].	Birkus G, et al. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2012 March 5-8; Seattle, Washington.	参考資料
4.3.7	Bis(POC)PMPA, an orally bioavailable prodrug of the antiretroviral agent PMPA.	Bischofberger N, et al. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 1997 Jan 22-26; Washington, DC. p.104 (Abstract #214).	参考資料
4.3.8	Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway.	Brinkman K, et al. AIDS. 1998;12:1735-44.	参考資料
4.3.9	Mechanisms of toxicity : Thyroid follicular cells.	Capen CC. Thyroid and Parathyroid Toxicology. 1999;42-7.	参考資料
4.3.10 (5.4の重複 記載)	Kinetic interaction of the diphosphates of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine and other anti-HIV active purine congeners with HIV reverse transcriptase and human DNA polymerases α , β and γ .	Cherrington JM, et al. Antivir Chem Chemother. 1995;6:217-21.	参考資料
4.3.11	Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the nephrotoxicity of antiviral nucleotide analogs.	Cihlar T, et al. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2001;20:641-8.	参考資料
4.3.12	Tenofovir exhibits low cytotoxicity in various human cell types: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors.	Cihlar T, et al. Antiviral Res. 2002;54:37-45.	参考資料
4.3.13	Antiviral acyclic nucleotide analogs tenofovir and adefovir are substrates for human kidney organic anion, but not cation transporters: implications for potential renal drug interactions [poster A-443].	Cihlar T, et al. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2004 October 30-November 2; Washington, DC, USA.	参考資料
4.3.14	Roles of conformational and positional adaptability in structure-based design of TMC125-R165335 (etravirine) and related non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors that are highly potent and effective against wild-type and drug-resistant HIV-1 variants.	Das K, et al. J Med Chem. 2004;47:2550-60.	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.3.15	High-resolution structures of HIV-1 reverse transcriptase/TMC278 complexes: strategic flexibility explains potency against resistance mutations.	Das K, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105:1466-71.	参考資料
4.3.16	HHS panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents recommends a fixed-dose combination product of elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine as an alternative regimen in antiretroviral treatment-naïve individuals with HIV-1 infection.	U.S. Department of Health and Human Services. 2012.	参考資料
4.3.17	Two-dimensional infrared spectra reveal relaxation of the nonnucleoside inhibitor TMC278 complexed with HIV-1 reverse transcriptase.	Fang C, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105:1472-7.	参考資料
4.3.18	Pharmacokinetics, oral bioavailability, and metabolic disposition in rats of (-)- <i>cis</i> -5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl] cytosine, a nucleoside analog active against human immunodeficiency virus and hepatitis B virus.	Frick LW, et al. Antimicrob Agents Chemother. 1993;37:2285-92.	参考資料
4.3.19	Pharmacokinetics, oral bioavailability, and metabolism in mice and cynomolgus monkeys of (2' <i>R</i> , 5' <i>S</i>)- <i>cis</i> -5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl] cytosine, an agent active against human immunodeficiency virus and human hepatitis B virus.	Frick LW, et al. Antimicrob Agents Chemother. 1994;38:2722-9.	参考資料
4.3.20	The anti-hepatitis B virus activities, cytotoxicities, and anabolic profiles of the (-) and (+) enantiomers of <i>cis</i> -5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine.	Furman PA, et al. Antimicrob Agents Chemother. 1992;36:2686-92.	参考資料
4.3.21	Intermittent antiretroviral prophylaxis with tenofovir and emtricitabine protects macaques against repeated rectal SHIV exposures [abstract 85].	Garcia-Lerma JG, et al. 16th International HIV Drug Resistance Workshop; 2007 June 12-16; Bridgetown, Barbados.	参考資料
4.3.22	Evidence for and possible mechanisms of non-genotoxic carcinogenesis in rodent liver.	Grasso P, et al. Mutat Res. 1991;248:271-90.	参考資料
4.3.23	Liver and Pancreas. In: Histopathology of Preclinical Toxicity Studies, Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation, 3rd ed.	Greaves P. Elsevier Academic Press. 2007:457-569.	参考資料
4.3.24	Mode of action in relevance of rodent liver tumors to human cancer risk.	Holsapple MP, et al. Toxicol Sci. 2006;89:51-6.	参考資料
4.3.25	Efficacy of 9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine for therapy of acute feline immunodeficiency virus infection [abstract].	Hoover EA, et al. 11th International Conference on Antiviral Research; 1998 April 5-10; San Diego, Calif. Abstract 60.	参考資料
4.3.26	Functional involvement of multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4/ABCC4) in the renal elimination of the antiviral drugs adefovir and tenofovir.	Imaoka T, et al. Mol Pharmacol. 2007;71:619-27.	参考資料
4.3.27	Asymmetric synthesis and biological evaluation of β -L-(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- and α -L-(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1,3-oxathiolane-pyrimidine and -purine nucleosides as potential anti-HIV agents.	Jeong LS, et al. J Med Chem. 1993;36:181-95.	参考資料
4.3.28	Toxicity of antiviral nucleoside analogs and the human mitochondrial DNA polymerase.	Johnson AA, et al. J Biol Chem. 2001;276:40847-57.	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.3.29	Effects of thyroid hormone and thyroid dysfunction on the cardiovascular system.	Kienle RD, et al. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 1994;24:495-507.	参考資料
4.3.30	Structural features of acyclic nucleotide analogs conferring inhibitory effects on cellular replicative DNA polymerases.	Kramata P, et al. In: Collection Symposium Series (Holy A and Tocik Z, eds), Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of Czech Republic, Prague, Czech Republic. 1996;1:188-91.	参考資料
4.3.31	Species differences in the hepatic effects of inducers of CYP2B and CYP4A subfamily forms: relationship to rodent liver tumour formation.	Lake BG. Xenobiotica. 2009;39:582-96.	参考資料
4.3.32	Crystal structures of HIV-1 reverse transcriptase with etravirine (TMC125) and rilpivirine (TMC278): implications for drug design.	Lansdon EB, et al. J Med Chem. 2010;53:4295-9.	参考資料
4.3.33	Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor tenofovir leads to preferential distribution and accumulation in lymphatic tissue.	Lee WA, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:1898-906.	参考資料
4.3.34	Contribution of the organic anion transporter OAT2 to the renal active tubular secretion of creatinine and mechanism for serum creatinine elevations caused by cobicistat.	Lepist EI, et al. Kidney Int. 2014;86:350-7.	参考資料
4.3.35	The epidemiology, treatment patterns, and costs of cytomegalovirus retinitis in the post-haart era among a national managed-care population.	Mahadevia PJ, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004;36:972-7.	参考資料
4.3.36	Use of topical PMPA to prevent vaginal transmission of SIV [oral presentation].	Miller C, et al. 9th International Conference on Antiviral Research; 1996 May 19-24; Fukushima, Japan.	参考資料
4.3.37	Human immunodeficiency virus type 1 expressing the lamivudine-associated M184V mutation in reverse transcriptase shows increased susceptibility to adefovir and decreased replication capability in vitro.	Miller MD, et al. J Infect Dis. 1999;179:92-100.	参考資料
4.3.38	Antiretroviral efficacy and pharmacokinetics of oral bis(isopropylloxycarbonyloxymethyl)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine in mice.	Naesens L, et al. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42:1568-73.	参考資料
4.3.39	The utility of in vitro cytochrome P450 inhibition data in the prediction of drug-drug interactions.	Obach RS, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2006;316:336-48.	参考資料
4.3.40	Intracellular metabolism of (-)- and (+)- <i>cis</i> -5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine in HepG2 derivative 2.2.15 (subclone P5A) cells.	Paff MT, et al. Antimicrob Agents Chemother. 1994;38:1230-8.	参考資料
4.3.41	524W91. Anti-HIV, Anti-Hepatitis B Virus.	Painter GR, et al. Drugs of the Future. 1995;20:761-5.	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.3.42	Efflux of tenofovir by the multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4) is not affected by HIV protease inhibitors [poster 91].	Ray AS, et al. 7th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV; 2005 November 13-16; Dublin, Ireland.	参考資料
4.3.43 (4.2.1.1.13 , 5.3.5.4.13 の重複記載)	Inhibition of HeLa DNA Polymerases α , β , γ , and ϵ , and HIV-1 Reverse Transcriptase by the Triphosphates of ddC (16Y82), (+)FTC (523W91), (-)FTC (524W91), (+)3TC (1960U90), and (-)3TC (1961U90).	TEZZ/93/0007	参考資料
4.3.44 (5.4の重複記載)	Anti-human immunodeficiency virus activity and cellular metabolism of a potential prodrug of the acyclic nucleoside phosphonate 9- <i>R</i> -(2-phosphonomethoxypropyl)adenine (PMPA), Bis(isopropylloxymethylcarbonyl)PMPA.	Robbins BL, et al. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42:612-7.	参考資料
4.3.45	Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study.	Sax PE, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014;67:52-8.	参考資料
4.3.46	Selective inhibition of human immunodeficiency viruses by racemates and enantiomers of <i>cis</i> -5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine.	Schinazi RF, et al. Antimicrob Agents Chemother. 1992;36:2423-31.	参考資料
4.3.47	Administration of 9-[2-(<i>R</i>)-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (PMPA) to gravid and infant rhesus macaques (<i>Macaca mulatta</i>): safety and efficacy studies.	Tarantal AF, et al. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1999;20:323-33.	参考資料
4.3.48	Thyroid hormones and cardiac arrhythmias.	Tribulova N, et al. Vascul Pharmacol. 2010;52:102-12.	参考資料
4.3.49	Prevention of SIV infection in macaques by (<i>R</i>)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine.	Tsai CC, et al. Science. 1995;270:1197-9.	参考資料
4.3.50	Effects of (<i>R</i>)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine monotherapy on chronic SIV infection in macaques.	Tsai CC, et al. AIDS Res Hum Retroviruses. 1997;13:707-12.	参考資料
4.3.51	Influence of stereochemistry on antiviral activities and resistance profiles of dideoxycytidine nucleosides.	Van Draanen NA, et al. Antimicrob Agents Chemother. 1994;38:868-71.	参考資料
4.3.52	9-[2-(Phosphonomethoxy)propyl]adenine therapy of established simian immunodeficiency virus infection in infant rhesus macaques.	Van Rompay KKA, et al. Antimicrob Agents Chemother. 1996;40:2586-91.	参考資料
4.3.53	Topical administration of low-dose tenofovir disoproxil fumarate to protect infant macaques against multiple oral exposures of low doses of simian immunodeficiency virus.	Van Rompay KKA, et al. J Infect Dis. 2002;186:1508-13.	参考資料
4.3.54	Biological effects of short-term or prolonged administration of 9-[2-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (tenofovir) to newborn and infant rhesus macaques.	Van Rompay KKA, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:1469-87.	参考資料
4.3.55	The clinical benefits of tenofovir for simian immunodeficiency virus-infected macaques are larger than predicted by its effects on standard viral and immunologic parameters.	Van Rompay KKA, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004;36:900-14.	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.3.56	Evaluation of oral tenofovir disoproxil fumarate and topical tenofovir GS-7340 to protect infant macaques against repeated oral challenges with virulent simian immunodeficiency virus.	Van Rompay KKA, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;43:6-14.	参考資料
4.3.57	Sequential emergence and clinical implications of viral mutants with K70E and K65R mutation in reverse transcriptase during prolonged tenofovir monotherapy in rhesus macaques with chronic RT-SHIV infection.	Van Rompay KKA, et al. Retrovirology. 2007;4:25.	参考資料
4.3.58	Chronic administration of tenofovir to rhesus macaques from infancy through adulthood and pregnancy: summary of pharmacokinetics and biological and virological effects.	Van Rompay KKA, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:3144-60.	参考資料
4.3.59	VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarate) tablets and powder for oral use. US Prescribing Information.	Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA. Revised August 2012.	参考資料
4.3.60	The 5'-triphosphates of the (-) and (+) enantiomers of <i>cis</i> -5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolane-5-yl]cytosine equally inhibit human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase.	Wilson JE, et al. Antimicrob Agents Chemother. 1993;37:1720-2.	参考資料
4.3.61	Inhibitory effects of acyclic nucleoside phosphonate analogues on hepatitis B virus DNA synthesis in HB611 cells.	Yokota T, et al. Antivir Chem Chemother. 1994;5:57-63.	参考資料
4.3.62	Generic guidance for estimating persistence and degradation kinetics from environmental fate studies on pesticides in EU registration.	Version: 1.1 2014 December 18.	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
5.2 全臨床試験一覧表			
5.3 臨床試験報告書			
5.3.1 生物薬剤学試験報告書			
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書			
5.3.1.1.1	A Study to Evaluate the Relative and Absolute Bioavailability of Emtricitabine in Healthy Volunteers	社内資料 試験番号 : FTC-110	参考資料 (既提出)
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書			
5.3.1.2.1	A Phase I, open-label, randomized, 2-way, crossover trial to compare the oral bioavailability of the Phase III tablet formulation of TMC278 relative to that of the Phase IIb tablet formulations after single-dose intake with food in healthy subjects	社内資料 試験番号 : TMC278-C117	参考資料 (既提出)
5.3.1.2.2	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Single-Dose, Three-Way, Six-Sequence, Cross-Over Study to Evaluate the Bioequivalence of Emtricitabine, Rilpivirine and Tenofovir Alafenamide from a Fixed Dose Combination of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (200/25/25 mg) Relative to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (150/150/200/10 mg) Fixed-Dose Combination and Rilpivirine (25 mg)	社内資料 試験番号 : GS-US-366-1159	評価資料
5.3.1.2.3	A Phase 1, Multiple Dose Study Evaluating the Relative Bioavailability of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 STR Relative to the Administration of Individual Components Cobicistat-Boosted Elvitegravir, Emtricitabine, and GS-7340	社内資料 試験番号 : GS-US-292-0103	参考資料
5.3.1.2.4	Bioequivalence Study of Two, Fixed-Dose, Combination Tablet Formulations Containing Emtricitabine, Rilpivirine, and Tenofovir Disoproxil Fumarate Compared to the Concurrent Administration of the Individual Components	社内資料 試験番号 : GS-US-264-0103	参考資料 (既提出)
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書			
5.3.1.4.1	Amendment 2: Validation of a Method for the Determination of Tenofovir in Human Urine by LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : QPS-60-1270	参考資料
5.3.1.4.2	Validation of standard bioanalytical method No. M-02-B10-TP0006-02: "Determination of Emtricitabine and tenofovir in Human Plasma and Canine Plasma by LC/MS/MS"	社内資料 試験番号 : 15401v9	参考資料
5.3.1.4.3	Validation of bioanalytical method No. M-04-B10-TP0006-01 "Determination of Emtricitabine and Didanosine in Human Plasma by LC/MS/MS"	社内資料 試験番号 : 20050v1	参考資料
5.3.1.4.4	Determination of TP-0006/96 in Human, Mouse and Monkey Plasma and Human Urine By LC-MS (SIM) (Docs #1010v1)	社内資料 試験番号 : 2638v1	参考資料

5.3.1.4.5	Validation of Standard Bio-Analytical Method No. 5480v1: Determination of Emivirine and Emtricitabine in Human Plasma Using LC/MS/MS AND Abbreviated Validation of Standard Bio-analytical Method No. 5887v1: Determination of Emivirine in Human Plasma Using LC/MS/MS AND Abbreviated Validation of Standard Bio-analytical Method No. 6159v2: Determination of Emtricitabine in Mouse, Monkey, Rabbit Plasma and Mouse Fetal Homogenate by LC/MS/MS (Report Number 6879v4)	社内資料 試験番号 : 6879v4	参考資料
5.3.1.4.6	Validation of Bioanalytical Method No. 6447 (Version No. 5) "Determination of Emtricitabine in Human, Rat, and Mouse Plasma by LC/MS/MS"	社内資料 試験番号 : 7536v6	参考資料
5.3.1.4.7	Validation of Bioanalytical Method No. 7582v1 "Determination of Emtricitabine in Human or Monkey Urine by LC/MS/MS" and Abbreviated Validation of Bioanalytical Method No. 7582v2 "Determination of Emtricitabine in Human or Monkey Urine by LC/MS/MS" (Using automated sample preparation on Packard Multiprobe II)	社内資料 試験番号 : 8361v2	参考資料
5.3.1.4.8	The validation of zidovudine and zidovudine-glucuronate in human plasma using LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : ABL3101	参考資料 (既提出)
5.3.1.4.9	The validation of the determination of TMC278 in human plasma using LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : ABL6187	参考資料 (既提出)
5.3.1.4.10	The cross validation of the determination of rifabutin and 25-O-desacetyl rifabutin in human plasma using API4000 LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : ABL6237	参考資料 (既提出)
5.3.1.4.11	The validation of the determination of famotidine in human plasma, using LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : ABL7044	参考資料 (既提出)
5.3.1.4.12	Cross validation of the determination of zidovudine and zidovudine-glucuronide in human plasma using LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : ABL8096	参考資料 (既提出)
5.3.1.4.13	Original, Amendment 1 and Amendment 2 combined: Validation (full) of an LC-MS/MS method for the determination of TMC278 (JNJ-16150108) in human heparin plasma	社内資料 試験番号 : BA1071	参考資料 (既提出)
5.3.1.4.14	Original plus Amendments 1, 2, 3 and 4: Quantitation of Norethindrone and Ethinyl Estradiol in Human Plasma via HPLC with MS/MS detection	社内資料 試験番号 : LCMSC 255	参考資料 (既提出)
5.3.1.4.15	Quantitation of Ethinyl Estradiol and Norethindrone in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	社内資料 試験番号 : LCMSC 255 .5	参考資料
5.3.1.4.16	Validation of a Method for the Determination of Digoxin in Human Urine	社内資料 試験番号 : PBR-035973	参考資料
5.3.1.4.17	Validation of a method for the determination of rifampicin and 25-Desacetyl rifampicin in human plasma samples	社内資料 試験番号 : PBRL-RD-667	参考資料 (既提出)

5.3.1.4.18	Validation of a Method For The Determination of Moxifloxacin in Human Plasma Samples	社内資料 試験番号：PBRL-RD-680	参考資料 (既提出)
5.3.1.4.19	Validation of a Method For The Determination of Cortisol and 6 β -Hydroxycortisol in Human Urine Samples	社内資料 試験番号：PBRL-RD-692	参考資料
5.3.1.4.20	Validation of a method for the determination of paracetamol, paracetamol glucuronide and paracetamol sulphate in human plasma samples	社内資料 試験番号：PBRL-RD-715	参考資料 (既提出)
5.3.1.4.21	Validation of a Method For the Determination of Atorvastatin and Five Metabolites in Human Plasma Samples	社内資料 試験番号：PBRL-RD-722	参考資料 (既提出)
5.3.1.4.22	Validation of a method for the determination of metformin in human plasma samples	社内資料 試験番号：PBRL-RD-1092	参考資料
5.3.1.4.23	Validation of a method for the determination of metformin in human urine samples	社内資料 試験番号：PBRL-RD-1278	参考資料
5.3.1.4.24	LC-MS/MS determination of digoxin in human K ₂ -EDTA plasma samples originating from clinical trial TMC435-TiDP16-C108	社内資料 試験番号：PBRL-RD-1304	参考資料
5.3.1.4.25	Quantitation of Efavirenz in Human Plasma via HPLC with Ultraviolet Detection	社内資料 試験番号：PPD-LC 346	参考資料 (既提出)
5.3.1.4.26	Quantitation of Ketoconazole in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	社内資料 試験番号：PPD-LCMSB 202	参考資料
5.3.1.4.27	Quantitation of Moxifloxacin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	社内資料 試験番号：PPD-LCMSB 276	参考資料 (既提出)
5.3.1.4.28	Quantitation of Sildenafil and Desmethylsildenafil in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	社内資料 試験番号：PPD-LCMS 231	参考資料
5.3.1.4.29	Quantitation of Sildenafil and Desmethylsildenafil in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	社内資料 試験番号：PPD-LCMS 231.1	参考資料
5.3.1.4.30	Quantitation of Methadone in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	社内資料 試験番号：PPD-LCMS 323	参考資料 (既提出)
5.3.1.4.31	Quantitation of Chlorzoxazone and 6-Hydroxychlorzoxazone in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	社内資料 試験番号：PPD-RHK2	参考資料 (既提出)
5.3.1.4.32	Quantitation of Chlorzoxazone and 6-Hydroxychlorzoxazone in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	社内資料 試験番号：PPD-RHK3	参考資料 (既提出)
5.3.1.4.33	Quantitation of Chlorzoxazone and 6-Hydroxychlorzoxazone in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	社内資料 試験番号：PPD-RHK9	参考資料 (既提出)

5.3.1.4.34	Validation (full) of an LCMS/MS method for the determination of R278474 in human heparin plasma	社内資料 試験番号 : R278474-BA28	参考資料 (既提出)
5.3.1.4.35	Validation (full) of an LC-MS/MS method for the determination of R278474 in human heparin plasma	社内資料 試験番号 : R278474-BA218	参考資料 (既提出)
5.3.1.4.36	LC/MS/MS determination of ketoconazole in human sodium heparin plasma	社内資料 試験番号 : R41400/014	参考資料
5.3.1.4.37	Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of TMC278 (JNJ-16150108) in human heparin plasma	社内資料 試験番号 : TMC278-SH08-J01-TR288/BA1099	参考資料
5.3.1.4.38	Addendum 3: Determination of Midazolam, 1'-Hydroxymidazolam (1'-OH Midazolam), and 4-Hydroxymidazolam (4-OH Midazolam) in Human Plasma by LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : QPS 42-0624	参考資料
5.3.1.4.39	Method Validation Amendment 2 Validation of a Method for the Determination of Tenofovir in Human Plasma by LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : QPS 60-1116	参考資料
5.3.1.4.40	Amendment 1: Validation of a Method for the Determination of GS-7340 and Tenofovir in Human Urine by LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : QPS 60-1220	参考資料
5.3.1.4.41	Validation of a Method for the Determination of Tenofovir in Human Plasma by LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : QPS 60-1352	参考資料
5.3.1.4.42	Validation of a Method for the Determination of FK506 in Human Whole Blood using High-Performance Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	社内資料 試験番号 : Covance 6332-138	参考資料
5.3.1.4.43	Validation of a Method for the Determination of Rilpivirine in Human Plasma by LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : QPS 42-1408	参考資料
5.3.1.4.44	Validation of a Method for the Determination of Emtricitabine (FTC) and Tenofovir (TFV) in Human Plasma by LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : QPS-42-1410	参考資料
5.3.1.4.45	Validation of a method for the determination of GS-5885 in K ₂ -EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : QPS 60-1028	参考資料
5.3.1.4.46	Amendment 2: Validation of a Method for the Determination of GS-7977, GS-566500, and GS-331007 in Human Plasma by LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : QPS 60-1323	参考資料
5.3.1.4.47	Partial Validation of a Method for the Determination of GS-5885 in Human Plasma by LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : QPS 60-1433	参考資料
5.3.1.4.48	Partial Validation of a Method for the Determination of Tenofovir in Acid Treated K ₂ EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : QPS 60-1435	参考資料
5.3.1.4.49	Amendment 3: Validation of a method for the determination of darunavir in human plasma by LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : QPS 42-0902	参考資料

5.3.1.4.50	Validation of a Method for the Determination of Carbamazepine and Carbamazepine-10,11-epoxide in Human Plasma by LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : QPS 42-1371	参考資料
5.3.1.4.51	Amendment 1: Validation of a Method for the Determination of Tenofovir-diphosphate (TFV-DP) in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) by LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : QPS 60-1574	参考資料
5.3.1.4.52	Qualification of a Method for the Determination of Tenofovir-diphosphate (TFV-DP) in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) by LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : QPS 60N-1419	参考資料
5.3.1.4.53	Validation of a Method for the Determination of Iohexol in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection, Covance Study No. 2100-775	社内資料 試験番号 : Covance 2100-775	参考資料
5.3.1.4.54	Amendment 3: Validation of a Method for the Determination of Efavirenz in Human Plasma by LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : QPS 42-0827	参考資料
5.3.1.4.55	Amendment 3: Validation of a Method for the Determination of Rilpivirine in Human Plasma by LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : QPS 42-1102	参考資料
5.3.1.4.56	Amendment 1: Validation of a Method for the Determination of Efavirenz in Human Plasma by LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : QPS 42-1216	参考資料
5.3.1.4.57	Amendment 2: Validation of a Method for the Determination of GS-7340 in Human Plasma by LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : QPS 60-1115	参考資料
5.3.1.4.58	Amendment 1: Long-term Storage Stability and Freeze/Thaw Stability of Combination Drugs [Emtricitabine (FTC) + Tenofovir (TFV) + GS-7340 + GS-9137 (EVG) + GS-9350 (COBI) + Darunavir (DRV) + Atazanavir (ATZ) + Rilpivirine (RPV) + Efavirenz (EFV)] in Human Plasma by LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : QPS 60-1325	参考資料
5.3.1.4.59	Amendment 2: Partial Validation of a Method for the Determination of GS-9137 and GS-9350 in Human Plasma by LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : QPS 60-1343	参考資料
5.3.1.4.60	Partial Validation of a Method for the Determination of Tenofovir in Human Plasma by LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : QPS 60-1368	参考資料
5.3.1.4.61	Partial Validation of a Method for the Determination of JNJ-16150108 (TMC278) [Rilpivirine] in Human Plasma Samples	社内資料 試験番号 : 20279v1	参考資料 (既提出)
5.3.1.4.62	Amendment 3: Validation of a Method for the Determination of Emtricitabine and Tenofovir in Human Plasma by LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : QPS 42-0831	参考資料
5.3.1.4.63	Amendment 5: Validation of a Method for the Determination of GS-9137 and GS-9350 in K ₂ EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	社内資料 試験番号 : QPS 60-0949	参考資料
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書			
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書			

5.3.2.1.1	The plasma protein binding and blood distribution of TMC278 in animals and man	社内資料 試験番号：TMC278-NC112	参考資料 (既提出)
5.3.2.1.2	Plasma protein binding of GS-7340	社内資料 試験番号：AD-120-2026	参考資料
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書			
5.3.2.2.1	CTBR Protocol No. 48171: In Vitro Evaluation of Emtricitabine (FTC) as an Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes and 5' -Uridine Diphosphate Glucuronosyl Transferase (UGT)	社内資料 試験番号：15247	参考資料
5.3.2.2.2	CTBR Protocol No. 48170 : Identification of the principal human cytochrome P450 isoenzyme(s) and potential glucuronidation responsible for the metabolism of emtricitabine (FTC) using human liver microsomes and bacosomes containing cDNA-expressed human cytochrome P450 isoenzymes	社内資料 試験番号：15396 V1	参考資料
5.3.2.2.3	In Vitro Assessment of Induction Potential of GS-9019 in Humans	社内資料 試験番号：AD-162-2005	参考資料
5.3.2.2.4	Protein Binding of 524W91 in Human, Monkey, Mouse and Rabbit Plasma	社内資料 試験番号：TBZZ/93/0025	参考資料
5.3.2.2.5	A pilot study on the interaction of R278474 on CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, 9, 10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5 and CYP4A in human liver microsomes	社内資料 試験番号：FK4123	参考資料 (既提出)
5.3.2.2.6	The in-vitro metabolism of ¹⁴ C-TMC278 in hepatocytes and liver subcellular fractions of male and female Swiss albino mice, male and female black Agouti rash2 microinjected mice, male and female rats, female rabbit, male dog and man	社内資料 試験番号：NC 102	参考資料 (既提出)
5.3.2.2.7	An in vitro study to (a) identify the microsomal cytochrome P-450 iso-enzymes mediating TMC278 metabolism (reaction phenotyping) and to (b) determine the kinetics of TMC278 metabolism in human liver microsomes	社内資料 試験番号：NC 141	参考資料 (既提出)
5.3.2.2.8	The absorption, metabolism and excretion of TMC278 after a single oral dose of 150 mg in healthy male subjects (clinical trial TMC278-C119) (TMC278-TiDP6-NC157)	社内資料 試験番号：NC 157	参考資料 (既提出)
5.3.2.2.9	An in vitro study to assess the potential of TMC278 to induce CYP enzyme activities in cryopreserved human hepatocytes	社内資料 試験番号：NC 186	参考資料 (既提出)
5.3.2.2.10	An in vitro study on the possible inhibitory effect of TMC278 on the metabolism of sertraline, paroxetine, clarithromycin, sildenafil, 17 α -ethinyloestradiol, omeprazole, S-mephenytoin, abacavir, norethindron and chlorzoxazone in human liver microsomes	社内資料 試験番号：NC 194	参考資料 (既提出)

5.3.2.2.11	An in-vitro study on the inhibition of paclitaxel (CYP2C8-mediated) and S-warfarin (CYP2C9-mediated) metabolism by TMC278	社内資料 試験番号 : NC 283	参考資料 (既提出)
5.3.2.2.12	In Vitro Assessment of Human Liver Cytochrome P450 Inhibition Potential of GS-7340	社内資料 試験番号 : AD-120-2003	参考資料
5.3.2.2.13	Cytochrome P450 Metabolic Reaction Phenotyping of GS-7340	社内資料 試験番号 : AD-120-2004	参考資料
5.3.2.2.14	In Vitro Assessment of Induction Potential of GS-7340 in Humans	社内資料 試験番号 : AD-120-2005	参考資料
5.3.2.2.15	In Vitro Assessment of Human UGT1A1 Inhibition Potential of GS-7340	社内資料 試験番号 : AD-120-2006	参考資料
5.3.2.2.16	Effect of GS-9350 on the Bi-Directional Permeability of GS-7340 through Caco 2 Cells	社内資料 試験番号 : AD-120-2013	参考資料
5.3.2.2.17	In Vitro Activation of GS-1278, GS-4331 and GS-7340 in Primary Human Hepatocytes	社内資料 試験番号 : AD-120-2017	参考資料
5.3.2.2.18	Bi-Directional Permeability of GS-7340 Through Monolayers of P-glycoprotein and BCRP Over-expressing Cells	社内資料 試験番号 : AD-120-2018	参考資料
5.3.2.2.19	In Vitro Assessment of GS-7340 Inhibition of Human OATP1B1, OATP1B3, Pgp and BCRP	社内資料 試験番号 : AD-120-2019	参考資料
5.3.2.2.20	In Vitro Assessment of GS-7340 as a Substrate for Human OATP1B1 and OATP1B3	社内資料 試験番号 : AD-120-2022	参考資料
5.3.2.2.21	In Vitro Metabolism of GS-7340 in Hepatic Subcellular Fractions from Dog and Human	社内資料 試験番号 : AD-120-2023	参考資料
5.3.2.2.22	In Vitro Metabolism of GS-7340 in Intestinal Subcellular Fractions from Dog and Human	社内資料 試験番号 : AD-120-2024	参考資料
5.3.2.2.23	In Vitro Metabolism of GS-7340 in Plasma from Dog and Human	社内資料 試験番号 : AD-120-2025	参考資料
5.3.2.2.24	Effects of HIV Protease Inhibitors and Pharmacokinetic Enhancers on the In Vitro Metabolism of GS-7340 in Human Intestinal Subcellular Fraction	社内資料 試験番号 : AD-120-2027	参考資料
5.3.2.2.25	Effect of Inhibitors of Cathepsin A, Carboxylesterase 1, and CYP3A4 on Metabolism of Tenofovir Alafenamide Fumarate (GS-7340) in Primary Human Hepatocytes	社内資料 試験番号 : AD-120-2031	参考資料
5.3.2.2.26	Evaluation of Induction Potential of GS-7340 in Cultured Human Hepatocytes	社内資料 試験番号 : AD-120-2032	参考資料

5.3.2.2.27	Studies to Determine if Tenofovir Alafenamide (GS-7340) is an Inhibitor of OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, and BSEP or a substrate for OCT1	社内資料 試験番号 : AD-120-2036	参考資料
5.3.2.2.28	Concentration Dependent Permeability of Tenofovir Alafenamide through Caco-2 Cell Monolayers	社内資料 試験番号 : AD-120-2037	参考資料
5.3.2.2.29	In Vitro Assessment of Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Mechanism-Based Inhibition Potential of GS-7340	社内資料 試験番号 : AD-120-2040	参考資料
5.3.2.2.30	Effect of HIV Protease Inhibitors on the Transport of Tenofovir by the Multidrug Resistance Related Proteins 2 and 4	社内資料 試験番号 : AD-104-2001	参考資料
5.3.2.2.31	Lack of a Contribution from P-glycoprotein (Pgp) in the Active Tubular Secretion of Tenofovir	社内資料 試験番号 : AD-104-2002	参考資料
5.3.2.2.32	In Vitro Inhibition Studies of Tenofovir with Human OCT2 and MATE1 Transporters	社内資料 試験番号 : AD-104-2012	参考資料
5.3.2.2.33	Protein Binding of Cidofovir, Cyclic HPMPG, PMEA and PMPA in Human Plasma and Serum	社内資料 試験番号 : P0504-00039.1	参考資料
5.3.2.2.34	In vitro interactions of acyclic nucleoside phosphonate analogs with human organic cation and anion transporters	社内資料 試験番号 : PC-103-2001	参考資料
5.3.2.2.35	Lack of a Contribution from MRP1 in Tubular Re-absorption of Tenofovir	社内資料 試験番号 : PC-104-2014	参考資料
5.3.2.2.36	The Effect of Tenofovir and Tenofovir DF on the Activities of the Cytochrome P-450 Isoforms in Human Hepatic Microsomes	社内資料 試験番号 : V990172-104	参考資料
5.3.2.2.37	In Vitro Inhibition Studies of Elvitegravir, Emtricitabine, Tenofovir, and Cobicistat (Quad) with Human OCT2 and MATE1 Transporters	社内資料 試験番号 : AD-236-2001	参考資料
5.3.2.2.38	In Vitro Inhibition of Human Pgp and BCRP by Elvitegravir, Emtricitabine and Tenofovir	社内資料 試験番号 : AD-236-2003	参考資料
5.3.2.2.39	Bi-Directional Permeability of Elvitegravir, Emtricitabine, Tenofovir, and Cobicistat (Quad) through Monolayers of P-glycoprotein Over-expressing Cells	社内資料 試験番号 : AD-236-2004	参考資料
5.3.2.2.40	Bi-Directional Permeability of Elvitegravir, Emtricitabine, Tenofovir, and Cobicistat (Quad) through Monolayers of BCRP Over-expressing Cells	社内資料 試験番号 : AD-236-2005	参考資料
5.3.2.2.41	In Vitro Inhibition of Human OATP1B1 and OATP1B3 by Emtricitabine and Tenofovir	社内資料 試験番号 : AD-236-2006	参考資料
5.3.2.2.42	In Vitro Inhibition Studies of Quad Components with Human OAT1, OAT3 and MRP4 Transporters	社内資料 試験番号 : AD-236-2007	参考資料

5.3.2.2.43	In Vitro Inhibition Studies of Stribild Components with Human OCT1 and BSEP Transporters	社内資料 試験番号 : AD-236-2008	参考資料
5.3.2.2.44	In vitro Interaction Study of Emtricitabine with the Human OAT1 and OAT3 Uptake Transporters	社内資料 試験番号 : AD-236-2010	参考資料
5.3.2.2.45	In vitro Interaction Study of Emtricitabine and Tenofovir with the Human OCT2 Uptake Transporter	社内資料 試験番号 : AD-236-2011	参考資料
5.3.2.2.46	In Vitro Inhibition of Human MRP2 ABC (Efflux) Transporter by STRIBILD Components Elvitegravir and Emtricitabine	社内資料 試験番号 : AD-236-2012	参考資料
5.3.2.2.47	In Vitro Interaction Study of Emtricitabine with the Human MRP2 ABC (Efflux) Transporter	社内資料 試験番号 : AD-236-2013	参考資料
5.3.2.2.48	In vitro effect of cobicistat on the accumulation of tenofovir in fresh human renal tissue	社内資料 試験番号 : PC-236-2007	参考資料
5.3.2.2.49	In vitro effect of cobicistat on the transport of tenofovir by renal organic anion transporters OAT1 and OAT3	社内資料 試験番号 : PC-236-2008	参考資料
5.3.2.2.50	Effect of Cobicistat on MRP4-mediated Efflux of Tenofovir	社内資料 試験番号 : PC-236-2009	参考資料
5.3.2.2.51	Assessment of the Effect of Cobicistat and Other Components of Stribild on the In Vitro Cytotoxicity of Tenofovir in Primary Renal Proximal Tubule Cells	社内資料 試験番号 : PC-236-2012	参考資料
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書			
5.3.2.3.1	Determination of the in vitro transport characteristics of TMC278, evaluation of the possible role of P-glycoprotein in TMC278 transport and assessment of possible inhibition of P-glycoprotein activity by TMC278: a study in Gaco-2 monolayers	社内資料 試験番号 : NC 104	参考資料 (既提出)
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書			
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
5.3.3.1.1	An Evaluation of the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of ¹⁴ C-labeled Emtricitabine (FTC) in Healthy Male Volunteers	社内資料 試験番号 : FTC-106	参考資料 (既提出)
5.3.3.1.2	Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Ex Vivo Pharmacodynamics of Single Oral Doses of R278474 in Healthy Male Subjects	社内資料 試験番号 : R278474-CDE-101	参考資料 (既提出)
5.3.3.1.3	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics and Ex Vivo Pharmacodynamics of Multiple Oral Doses of R278474 in Healthy Male Volunteers	社内資料 試験番号 : R278474-CDE-102	参考資料 (既提出)

5.3.3.1.4	Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Ex Vivo Pharmacodynamics of Single Oral Doses of R278474 in Healthy Male Subjects	社内資料 試験番号 : R278474-CDE-103	参考資料 (既提出)
5.3.3.1.5	A Phase I, open label, randomized, multiple dose ranging trial in four parallel panels of 12 healthy subjects each, to determine the pharmacokinetics, safety and tolerability of once daily dosing of TMC278 formulated as a solid formulation	社内資料 試験番号 : TMC278-C103	参考資料 (既提出)
5.3.3.1.6	A Phase I, open label, single dose, mass-balance trial with ¹⁴ C-labeled TMC278	社内資料 試験番号 : TMC278-C119	参考資料 (既提出)
5.3.3.1.7	A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Metabolism and Excretion of GS-7340	社内資料 試験番号 : GS-US-120-0109	参考資料
5.3.3.1.8	A Phase 1, Multiple-Dose Study Evaluating the Relative Bioavailability of Two Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Formulations vs Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen and GS-7340	社内資料 試験番号 : GS-US-292-0101	参考資料
5.3.3.1.9	A Phase 1 Single and Multiple Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single Tablet Regimen (STR) in Healthy Japanese and Caucasian Subjects	社内資料 試験番号 : GS-US-292-0108	評価資料
5.3.3.1.10	An Open-label, Single-dose Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of TMC278 After Oral Administration of TMC278 25 mg Tablet Under Fed Condition in Healthy Japanese Adult Male Subjects	社内資料 試験番号 : TMC278IFD4005	参考資料 (既提出)
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
5.3.3.2.1	A Phase I, Randomized, Single-Dose, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of 524W91 (Emtricitabine)	社内資料 試験番号 : 143-001	参考資料 (既提出)
5.3.3.2.2	A dose-escalation study to investigate the safety, tolerance, pharmacokinetics and anti-viral activity of multiple repeat doses of FTC in subjects who are infected with HIV-1	社内資料 試験番号 : FTC-101	参考資料 (既提出)
5.3.3.2.3	A Randomized, Comparative Trial of FTC Administered Once-Daily vs 3TC Administered Twice-Daily to HIV-1 Infected Subjects in a 10-day Dosing Regimen	社内資料 試験番号 : FTC-102	参考資料 (既提出)
5.3.3.2.4	Week 48 Ad Hoc TFLs	社内資料 試験番号 : GS-US-311-1089	参考資料
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書			
5.3.3.3.1	An evaluation of the pharmacokinetics of emtricitabine in volunteers with varying degrees of renal impairment	社内資料 試験番号 : FTC-107	参考資料 (既提出)

5.3.3.3.2	A Dose-Escalation Cohort Study to Investigate the Safety, Tolerance, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Single and Multiple Repeat Doses of FTC in Patients who are Infected with HBV	社内資料 試験番号 : FTCB-101	参考資料
5.3.3.3.3	Pharmacokinetics, safety and tolerability of TMC278 in subjects with mildly or moderately impaired hepatic function	社内資料 試験番号 : TMC278-TiDP6-C130	参考資料 (既提出)
5.3.3.3.4	A Phase 1, Open-Label, Parallel-Design Study to Evaluate the Pharmacokinetics of GS-7340 in Subjects with Severe Renal Impairment	社内資料 試験番号 : GS-US-120-0108	参考資料
5.3.3.3.5	A Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Single Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide in Subjects with Normal and Impaired Hepatic Function	社内資料 試験番号 : GS-US-120-0114	参考資料
5.3.3.3.6	A Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Single Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide (TAF) in Subjects with Normal Hepatic Function and Subjects with Severe Hepatic Impairment	社内資料 試験番号 : GS-US-320-1615	参考資料
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書			
5.3.3.4.1	An Open-Label , Randomized Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Emtricitabine and Famciclovir Administered Alone or in Combination in Healthy Volunteers	社内資料 試験番号 : FTC-108	参考資料 (既提出)
5.3.3.4.2	An Open-label, Randomized, Three-way Crossover Study to Evaluate the Potential for and Extent of Pharmacokinetic Interactions Between the Combination of Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate and Tacrolimus When Administered Alone and Together in Healthy Volunteers	社内資料 試験番号 : GS-US-174-0105	参考資料 (既提出)
5.3.3.4.3	A Phase I, open-label, randomized, three-way crossover trial in 16 healthy subjects to establish the two-way pharmacokinetic interaction between TMC278 and rifampin at steady-state	社内資料 試験番号 : TMC278-C108	参考資料 (既提出)
5.3.3.4.4	A Phase I, open-label, randomized, 2-way crossover trial in 16 healthy subjects to establish the 2-way pharmacokinetic interaction between steady-state TMC278 and paracetamol	社内資料 試験番号 : TMC278-C109	参考資料 (既提出)
5.3.3.4.5	A Phase I, open-label, randomized, two-way crossover trial in 16 healthy subjects to investigate the potential pharmacokinetic interaction between steady-state TMC278 and steady-state atorvastatin	社内資料 試験番号 : TMC278-C116	参考資料 (既提出)
5.3.3.4.6	A Phase I, open-label, randomized, two-way crossover trial in 16 healthy subjects to investigate the potential pharmacokinetic interaction between steady-state TMC278 and steady-state ketoconazole	社内資料 試験番号 : TMC278-C127	参考資料 (既提出)
5.3.3.4.7	A Phase I, open label trial in 16 healthy subjects to investigate the effect of single-dose and steady-state TMC278 on the pharmacokinetics of chlorzoxazone	社内資料 試験番号 : TMC278-C139	参考資料 (既提出)

5.3.3.4.8	A Phase I, open-label, randomized, 4-way, crossover trial in 24 healthy subjects to investigate the pharmacokinetic interaction between single doses of TMC278 and famotidine in 3 different dosing regimens	社内資料 試験番号 : TMC278-C140	参考資料 (既提出)
5.3.3.4.9	A Phase I, open-label trial to explore the pharmacokinetics, safety and tolerability of TMC278 25 mg once daily following a 2-week period receiving efavirenz, in healthy male and female subjects	社内資料 試験番号 : TMC278HIV1001	参考資料 (既提出)
5.3.3.4.10	A Phase I, open-label, randomized, crossover trial in healthy subjects to investigate the effect of steady-state TMC278 on the pharmacokinetics of a single dose of digoxin	社内資料 試験番号 : TMC278IFD1001	参考資料
5.3.3.4.11	A Phase I, open-label study in healthy subjects, to explore the pharmacokinetics of different dosing regimens of rilpivirine in combination with rifabutin, at steady-state	社内資料 試験番号 : TMC278IFD1003	参考資料 (既提出)
5.3.3.4.12	A Phase I, open-label study in healthy subjects to explore the potential for a pharmacokinetic interaction between steady-state rilpivirine and a single dose of metformin	社内資料 試験番号 : TMC278IFD1004	参考資料
5.3.3.4.13	A Phase I, open-label, single-sequence drug-drug interaction trial in subjects on stable methadone maintenance therapy, to investigate the potential interaction between TMC278 25 mg q.d. and methadone, at steady-state	社内資料 試験番号 : TMC278-TiDP6-C121	参考資料 (既提出)
5.3.3.4.14	A Phase I, open-label, randomized, 2-way crossover trial in 16 healthy subjects to investigate the potential pharmacokinetic interaction between TMC278 and sildenafil	社内資料 試験番号 : TMC278-TiDP6-C123	参考資料 (既提出)
5.3.3.4.15	A Phase I, open-label drug-drug interaction trial to investigate the effect of TMC278 25 mg q.d. on the steady-state pharmacokinetics of ethinylestradiol and norethindrone, in healthy women	社内資料 試験番号 : TMC278-TiDP6-C136	参考資料 (既提出)
5.3.3.4.16	A Phase I, open-label, randomized, 4-way crossover trial to evaluate the pharmacokinetics of TMC278 25 mg and 50 mg in the presence of omeprazole 20 mg q.d. in healthy subjects	社内資料 試験番号 : TMC278-TiDP6-C154	参考資料 (既提出)
5.3.3.4.17	A Phase I, 2-panel, open-label, randomized, cross-over trial in healthy subjects to investigate the pharmacokinetic interaction between TMC435 and antiretroviral agents, TMC278 and tenofovir disoproxil fumarate (TDF), at steady-state	社内資料 試験番号 : TMC435-TiDP16-C114	参考資料
5.3.3.4.18	A Phase 1 Single-Dose Study Evaluating the Pharmacokinetic Drug Interaction Potential between Rilpivirine and Tenofovir Alafenamide	社内資料 試験番号 : GS-US-120-0117	参考資料
5.3.3.4.19	A Fixed-Sequence, Open-Label, Study Evaluating the Pharmacokinetics and Drug Interaction Potential between Tenofovir Alafenamide and Midazolam (Oral and Intravenous) in Healthy Volunteers	社内資料 試験番号 : GS-US-120-1538	参考資料

5.3.3.4.20	A Fixed-Sequence, Randomized, Open-Label, 2-Cohort, 2-Period, Multiple-Dose Study Evaluating the Pharmacokinetics and Drug Interaction Potential between Tenofovir Alafenamide and Rilpivirine in Healthy Subjects	社内資料 試験番号 : GS-US-120-1554	参考資料
5.3.3.4.21	A Phase 1 Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Emtricitabine, Rilpivirine and Tenofovir Alafenamide (TAF) Administered as the Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (F/R/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) Tablet in Healthy Volunteers	社内資料 試験番号 : GS-US-366-1651	参考資料
5.3.3.4.22	A Phase 1 Study to evaluate Pharmacokinetic Drug-Drug interaction Potential between Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Fumarate (FTC/RPV/TAF) and Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed-Dose Combination (FDC) Tablets	社内資料 試験番号 : GS-US-366-1689	参考資料
5.3.3.4.23	A Phase 1 Study Evaluating the Drug Interaction Potential Between Once-Daily FTC/GS-7340 Fixed Dose Combination and Efavirenz or Cobicistat-Boosted Darunavir	社内資料 試験番号 : GS-US-311-0101	参考資料
5.3.3.4.24	A Phase 1, Open-Label, Adaptive, Two-Part, Three Period, Fixed Sequence Study to Evaluate the Effect of Carbamazepine on the PK of TAF and GS-9883 in Healthy Adult Subjects	社内資料 試験番号 : GS-US-311-1387	参考資料
5.3.3.4.25	A Phase 1, Randomized, Open Label, Drug Interaction Study Evaluating the Effect of Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Fixed-Dose Combination Tablet or GS-9883 on the Pharmacokinetics of a Representative Hormonal Contraceptive Medication, Norgestimate/Ethinyl Estradiol	社内資料 試験番号 : GS-US-311-1790	参考資料
5.3.3.4.26	A Phase 1, Randomized, Open-Label Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide When Administered as a Single Tablet Regimen Containing Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Healthy Volunteers	社内資料 試験番号 : GS-US-292-0110	参考資料
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書			
5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetic Analysis of Tenofovir Alafenamide and Tenofovir following Administration of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single Tablet Regimen	社内資料 試験番号 : 該当なし	参考資料
5.3.3.5.2	Population Pharmacokinetics of Cobicistat (COBI)-boosted Elvitegravir (EVG)	社内資料 試験番号 : 該当なし	参考資料
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書			
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			

5.3.4.1.1	A phase I, double-blind, double-dummy, randomized, placebo controlled and active controlled, 3-way crossover trial to evaluate the effect of TMC278 after a single dose and at steady-state on the QT/QTc interval in healthy subjects	社内資料 試験番号：TMC278-TiDP6-C131	参考資料 (既提出)
5.3.4.1.2	A Phase I, double-blind, double-dummy, randomized, placebo controlled and positive controlled, parallel trial to explore the effect of TMC278 25 mg q.d. at steady-state on the QT/QTc interval in healthy subjects	社内資料 試験番号：TMC278-TiDP6-C151	参考資料 (既提出)
5.3.4.1.3	A Phase I, double-blind, double-dummy, randomized, placebo controlled and active controlled trial to evaluate the effect of TMC278 25 mg q.d. at steady-state and the effect of efavirenz (EFV) 600 mg q.d. at steady-state on the QT/QTc interval, in 2 randomized panels of healthy subjects	社内資料 試験番号：TMC278-TiDP6-C152	参考資料 (既提出)
5.3.4.1.4	A Phase 1, Partially-Blinded, Randomized, Placebo- and Positive-Controlled Study to Evaluate the Effect of GS-7340 on the QT/QTc Interval in Healthy Subjects	社内資料 試験番号：GS-US-120-0107	参考資料
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			
5.3.4.2.1	Statistical Analysis of Emtricitabine Pharmacokinetic Parameter Estimates versus Demographic Variables in Adult Healthy and HIV-Infected Populations Evaluated in Emtricitabine HIV Clinical Program	社内資料 試験番号：13542v1	参考資料
5.3.4.2.2	A Phase 1/2 Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Dose Escalation Study of the Safety, Tolerance, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-7340-02 in Antiretroviral-Naive Patients Who Are Chronically Infected with HIV-1	社内資料 試験番号：GS-120-1101	参考資料
5.3.4.2.3	A Phase I Randomized, Partially-Blinded, Active and Placebo-Controlled Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-7340 Monotherapy in Subjects with HIV-1	社内資料 試験番号：GS-US-120-0104	参考資料
5.3.4.2.4	A Phase 1b Randomized, Open Label, Active-Controlled Study to Assess the Safety, Viral Kinetics, and Anti-HBV Activity of GS-7340 in Treatment-Naive Adults with Chronic Hepatitis B (CHB) Infection	社内資料 試験番号：GS-US-320-0101	参考資料
5.3.4.2.5	PK-PD Tables Figures and Listings_ECFTAF	社内資料 試験番号：該当なし	参考資料
5.3.4.2.6	PK-PD Tables Figures and Listings	社内資料 試験番号：該当なし	参考資料
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書			
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書			

5.3.5.1.1	FTC-301A; A randomized, double-blind, equivalence trial comparing emtricitabine to stavudine within a triple drug combination containing didanosine plus efavirenz in antiretroviral-drug naïve HIV-1 infected patients. (Final 48 week clinical/statistical report [with 571 evaluable patients at Week 48]) VOLUME 2 (1/2)	社内資料 試験番号 : FTC-301A	参考資料 (既提出)
5.3.5.1.2	FTC-302; A randomized, double-blind equivalence trial comparing emtricitabine to lamivudine within a triple combination in antiretroviral-drug naïve HIV 1 infected patients	社内資料 試験番号 : FTC-302	参考資料 (既提出)
5.3.5.1.3	FTC-303 (Including PK substudy); A randomized, open-label equivalence study of FTC vs. lamivudine in patients on a stable triple antiretroviral therapy regimen containing lamivudine, stavudine or zidovudine, and a protease inhibitor or a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor	社内資料 試験番号 : FTC-303	参考資料 (既提出)
5.3.5.1.4	A multicenter Phase IIa, exploratory proof-of-principle, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial in antiretroviral-naïve, HIV-1 infected subjects receiving 25, 50, 100, or 150 mg of R278474 once daily as monotherapy for 7 days	社内資料 試験番号 : R278474-C201	参考資料 (既提出)
5.3.5.1.5	A phase II, proof of principle (POP), randomized, open label trial in human immunodeficiency virus (HIV)-1 infected subjects with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) experience and/or genotypic evidence of NNRTI resistance, who received R278474 once daily for 7 days in substitution for the NNRTI or protease inhibitor (PI) in failing antiretroviral therapy (ART)	社内資料 試験番号 : R278474-C202	参考資料 (既提出)
5.3.5.1.6-1	A Phase IIb randomized, partially blinded, dose-finding trial of TMC278 in antiretroviral naïve HIV-1 infected subjects. Primary 48-Week analysis	社内資料 試験番号 : TMC278-C204 - Week 48 Analysis	参考資料 (既提出)
5.3.5.1.6-2	A Phase IIb randomized, partially blinded, dose-finding trial of TMC278 in antiretroviral naïve HIV-1 infected subjects. 96-Week analysis	社内資料 試験番号 : TMC278-C204 - Week 96 Analysis	参考資料 (既提出)
5.3.5.1.6-3	A Phase IIb randomized, partially blinded, dose-finding trial of TMC278 in antiretroviral naïve HIV-1 infected subjects. 192-Week analysis.	社内資料 試験番号 : TMC278-C204 - Week 192 Analysis	参考資料 (既提出)
5.3.5.1.6-4	A Phase IIb randomized, partially blinded, dose-finding trial of TMC278 in antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects	社内資料 試験番号 : TMC278-C204 - Week 240 Analysis	参考資料 (既提出)
5.3.5.1.7-1	A Phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a fixed background regimen consisting of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects	社内資料 試験番号 : TMC278-TiDP6-C209 - Week 48 Analysis	参考資料 (既提出)

5.3.5.1.7-2	A Phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a fixed background regimen consisting of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects	社内資料 試験番号 : TMC278-TiDP6-C209 - Week 96 Analysis	参考資料 (既提出)
5.3.5.1.8-1	A Phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a background regimen containing 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects	社内資料 試験番号 : TMC278-TiDP6-C215 - Week 48 Analysis	参考資料 (既提出)
5.3.5.1.8-2	A Phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a background regimen containing 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects	社内資料 試験番号 : TMC278-TiDP6-C215 - Week 96 Analysis	参考資料 (既提出)
5.3.5.1.9	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of the Treatment of Antiretroviral-Naïve, HIV-1-Infected Patients Comparing Tenofovir Disoproxil Fumarate Administered in Combination With Lamivudine and Efavirenz Versus Stavudine, Lamivudine, and Efavirenz	社内資料 試験番号 : GS-99-903 - Week 144	参考資料 (既提出)
5.3.5.1.10	A Phase 2, Randomized, Double-Blinded Study of the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	社内資料 試験番号 : GS-US-292-0102	参考資料
5.3.5.1.11-1	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	社内資料 試験番号 : GS-US-292-0104	評価資料
5.3.5.1.11-2	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	社内資料 試験番号 : GS-US-292-0104 Week 96	評価資料
5.3.5.1.11-3	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	社内資料 試験番号 : GS-US-292-0104 Week 144	評価資料

5.3.5.1.12-1	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects	社内資料 試験番号 : GS-US-292-0109	評価資料
5.3.5.1.12-2	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects	社内資料 試験番号 : GS-US-292-0109 Week 48 final	評価資料
5.3.5.1.13-1	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	社内資料 試験番号 : GS-US-292-0111	評価資料
5.3.5.1.13-2	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	社内資料 試験番号 : GS-US-292-0111 Week 96	評価資料
5.3.5.1.13-3	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	社内資料 試験番号 : GS-US-292-0111 Week 144	評価資料
5.3.5.1.14	A Phase 3 Randomized, Open-Label Study to Evaluate Switching from Regimens Consisting of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/ RPV/TDF) Fixed-dose Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Patients	社内資料 試験番号 : GS-US-264-0106	参考資料 (既提出)
5.3.5.1.15	A Phase 2B Open-Label Pilot Study to Evaluate Switching from a Regimen Consisting of an Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Single Tablet Regimen (STR) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/ RPV/TDF) STR in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Subjects	社内資料 試験番号 : GS-US-264-0111	参考資料 (既提出)
5.3.5.1.16	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Subjects who are Virologically Suppressed on Regimens Containing FTC/TDF	社内資料 試験番号 : GS-US-311-1089 Week 48	参考資料

5.3.5.1.17-1	A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study of the Treatment of Antiretroviral-Naive, HIV-1 Infected Subjects Comparing Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine in Combination with Efavirenz Versus Combivir (lamivudine/zidovudine) and Efavirenz (1/2)	社内資料 試験番号 : GS-01-934 - Interim Week 48	参考資料 (既提出)
5.3.5.1.17-2	A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study of the Treatment of Antiretroviral-Naive, HIV-1 Infected Subjects Comparing Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine in Combination with Efavirenz Versus Combivir (lamivudine/zidovudine) and Efavirenz (2/2)	社内資料 試験番号 : GS-01-934 - Interim Week 48	参考資料 (既提出)
5.3.5.1.18-1	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate Switching from a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Subjects	社内資料 試験番号 : GS-US-366-1160 Week 48	評価資料
5.3.5.1.18-2	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate Switching from a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Subjects	社内資料 試験番号 : GS-US-366-1160 Week 96	評価資料
5.3.5.1.19-1	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Subjects who are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF)	社内資料 試験番号 : GS-US-366-1216 Week 48	評価資料
5.3.5.1.19-2	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Subjects who are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF)	社内資料 試験番号 : GS-US-366-1216 Week 96	評価資料
5.3.5.2 非対照試験報告書			
5.3.5.2.1	An Open-Label Study of a Once Daily Dose of Emtricitabine in Combination with Other Antiretroviral Agents in HIV-Infected Pediatric Subjects	社内資料 試験番号 : FTC 203	参考資料

5.3.5.2.2	A Phase II, open-label, single arm trial to evaluate the pharmacokinetics, safety, tolerability, and antiviral activity of TMC278 in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adolescents aged 12 to <18 years	社内資料 試験番号 : TMC278-TiDP38-C213 - Week 48 Analysis	評価資料
5.3.5.2.3	Population pharmacokinetic model adjustment and Bayesian feedback of TMC278 in study TMC278-C213 in adolescents	社内資料 試験番号 : TMC278-C213	参考資料
5.3.5.2.4-1	A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naïve Adolescents	社内資料 試験番号 : GS-US-292-0106	評価資料
5.3.5.2.4-2	A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naïve Adolescents and Virologically Suppressed Children	社内資料 試験番号 : GS-US-292-0106 Week 48 Interim CSR 2	評価資料
5.3.5.2.5-1	A Phase 3 Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients with Mild to Moderate Renal Impairment	社内資料 試験番号 : GS-US-292-0112	評価資料
5.3.5.2.5-2	EMA Day 120 safety update	社内資料 試験番号 : GS-US-292-0112	評価資料
5.3.5.2.5-3	Safety Datasets Week 48	社内資料 試験番号 : GS-US-292-0112	評価資料
5.3.5.2.5-4	A Phase 3 Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients with Mild to Moderate Renal Impairment	社内資料 試験番号 : GS-US-292-0112 Week 96	評価資料
5.3.5.2.6	A Phase 3b Open-label Study of the Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults	社内資料 試験番号 : GS-US-292-1249 Week 48	参考資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書			
5.3.5.3.1	Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation of the effect of TMC278 on QTcF prolongation, based on pooled data from clinical trials TMC278-TiDP6-C152 and TMC278-TiDP6-C131 in healthy volunteers	社内資料 試験番号 : TMC278-0015283-PKPD-QT	参考資料 (既提出)

5.3.5.3.2-1	TMC278 Phase III (48 weeks) Population pharmacokinetic modelling, empirical Bayesian feedback and covariate analysis	社内資料 試験番号：TMC278-0016435 - Week 48	参考資料
5.3.5.3.2-2	Bayesian Feedback of Rilpivirine for Studies TMC278-C209 and TMC278-C215 (96-Week Analysis)	社内資料 試験番号：TMC278-0016435 - Week 96	参考資料
5.3.5.3.3	A substudy of TMC278-TiDP6-C209/C215 to evaluate and compare the long-term effects of TMC278 25 mg q.d. and efavirenz 600 mg q.d. on body fat and bone mineral density	社内資料 試験番号：TMC278-C904-DEXA Substudy	参考資料
5.3.5.3.4-1	Modelling of the 48 week decrease in viral load and increase in CD4 count to explore the relationship with TMC278 exposure and other prognostic factors for the phase-III studies of TMC278	社内資料 試験番号：TMC278-TiDP6-C209 and C215 GAM - Final	参考資料
5.3.5.3.4-2	Modeling of the decrease in viral load and the increase in CD4 count at 96 weeks, to explore the potential relationship with TMC278 exposure and other prognostic factors, for the pooled phase III studies of TMC278	社内資料 試験番号：TMC278-TiDP6-C209 and C215 GAM - Week 96	参考資料
5.3.5.3.5	Pooled analysis of TMC278-C209 and TMC278-C215. These are phase III, randomized, double-blind trials of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects. TMC278-C209 is in combination with a fixed background regimen consisting of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine. TMC278-C215 is in combination with a background regimen containing 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors. This document describes the statistical analysis plan for the pooled Week 48 Analysis when all subjects, in both trials, have been treated for 48 weeks or have discontinued earlier	社内資料 試験番号：TMC278-TiDP6-C904	参考資料 (既提出)
5.3.5.3.6	ISE: TFLs	社内資料 試験番号：該当なし	参考資料
5.3.5.3.7	ISS (general): TFLs	社内資料 試験番号：該当なし	参考資料
5.3.5.4 その他の試験報告書			
5.3.5.4.1	Effect of Human Serum on the Anti-HIV-1 Activity of FTC, (2R-cis)-4-amino-5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-2(1H)-pyrimidinone	社内資料 試験番号：463	参考資料
5.3.5.4.2	In vitro synergy studies of FTC in combination with MKC 442, AZT, Nelfinavir (NELF), Nevirapine (NEV) against HIV	社内資料 試験番号：470	参考資料

5.3.5.4.3	DXG, FTC, and AZT: Time of Addition	社内資料 試験番号 : 10247	参考資料
5.3.5.4.4	MAGI-LU ASSAY VALIDATION 1: Inhibitory effect of FTC on HIV-1 xLAI viral infection is independent of multiplicity of infection (MOI) of the infecting virus	社内資料 試験番号 : 10518v2	参考資料
5.3.5.4.5	In Vitro Synergy Studies with FTC and other Anti-HIV Compounds	社内資料 試験番号 : 10804	参考資料
5.3.5.4.6	Effect of multiplicity of infection on inhibition of HIV-1 replication by FTC	社内資料 試験番号 : 11773	参考資料
5.3.5.4.7	Phosphates of 523W91 and 524W91: Results with dCMP Kinase	社内資料 試験番号 : TEIT/92/0005	参考資料
5.3.5.4.8	TESF/91/0014 Phosphorylation of 523W91 and 524W91 by Calf Thymus Deoxycytidine Kinase	社内資料 試験番号 : TESH/91/0014	参考資料
5.3.5.4.9	TESF/92/0002 Kinetic Constants for 523W91 and 524W91 by Calf Thymus Deoxycytidine Kinase	社内資料 試験番号 : TESH/92/0002	参考資料
5.3.5.4.10	TEZA/92/0062 Anabolism of (-)3' -Thia-2' ,3' -dideoxy-5-[6- ³ H]fluorocytidine (524W91, (+)FTC) and (+)3' -Thia-2' ,3' -dideoxy-5-[6- ³ H]fluorocytidine (524W91, (+)FTC) in HepG ₂ 2.2.15 (P5A) Cells	社内資料 試験番号 : TEZA/92/0062	参考資料
5.3.5.4.11	TEZA/92/0103 Anabolism of (-)3' -Thia-2' ,3' -dideoxy-5-[6- ³ H]fluorocytidine (524W91, (-)FTC) in CEM T-lymphoblast Cells	社内資料 試験番号 : TEZA/92/0103	参考資料
5.3.5.4.12	TEZA/92/0111 Anabolism of (-)3' -Thia-2' ,3' -dideoxy-5-[6- ³ H]fluorocytidine (524W91, (-)FTC) in HepG ₂ (Human Hepatocellular Carcinoma) Cells	社内資料 試験番号 : TEZA/92/0111	参考資料
5.3.5.4.13	TEZZ/93/0007 Inhibition of HeLa DNA Polymerases α , β , γ , ϵ , and HIV-1 Reverse Transcriptase by the Triphosphates of ddC (16Y82), (+)FTC (523W91), (-)FTC (524W91), (+)3TC (1960U90), and (-)3TC (1961U90)	社内資料 試験番号 : TEZZ/93/0007	参考資料
5.3.5.4.14	TGZZ/93/0025 Phosphorylation of the 5' - Monophosphate of 524W91 to the 5' -Di-and-5' - Triphosphate by Cellular Enzymes	社内資料 試験番号 : TGZZ/93/0025	参考資料
5.3.5.4.15	TPI 462 v2 Antiviral activity of FTC, (2R-cis)-4-amino-5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-2(1H)-pyrimidinone, against HIV-1	社内資料 試験番号 : TPI 462v2	参考資料
5.3.5.4.16	TPI 9501 Inhibition of Human Mitochondrial DNA Polymerase by (+)FTC, (-)FTC, and DXG Triphosphates	社内資料 試験番号 : TPI 9501	参考資料

5.3.5.4.17	TPI 10498 v2 Evaluation of the Antiviral Activity of emtricitabine against HIV-1 (Group M and Subtype O) and HIV-2	社内資料 試験番号 : TPI 10498v2	参考資料
5.3.5.4.18	TPI 11148 Phenotypic Evaluation of FTC, DXG, and MCK-442 on Recombinant Clinical Isolates of HIV-1	社内資料 試験番号 : TPI 11148	参考資料
5.3.5.4.19	TPI 11419 v2 Evaluation of the Antiviral Activity of Emtricitabine against HIV-1 (Group M and Subtype O) and HIV-2 using the MAGI-LU assay in cMAGI cells	社内資料 試験番号 : TPI 11419v2	参考資料
5.3.5.4.20	TPI 11985 Effect of orally administered emtricitabine [(-)-FTC] and lamivudine [3TC] in the HuPBMc-SCID mouse model of HIV-1 infection	社内資料 試験番号 : TPI 11985	参考資料
5.3.5.4.21	TPI 15883 Activity of Emtricitabine on the HIV-1 Reverse Transcriptase Mutant K65R; Biochemical and Phenotypic Analyses	社内資料 試験番号 : TPI 15883	参考資料
5.3.5.4.22	HIV-1 Triple Drug Resistance Selection by Emtricitabine, Rilpivirine, and Tenofovir	社内資料 試験番号 : PC-264-2003	参考資料
5.3.5.4.23	Cross-Resistance of Rilpivirine-Resistant HIV-1 to Tenofovir and Emtricitabine	社内資料 試験番号 : PC-264-2004	参考資料
5.3.5.4.24	Virology Study Report for the Truvada Subset of the TMC278-TiDP6-C209 and TMC278-TiDP-C215 Clinical Trial Virologic Failures through Week 96	社内資料 試験番号 : PC-264-2007	参考資料
5.3.5.4.25	Exploratory Analysis of Genotypic and Phenotypic Changes Observed in the TMC278-C204 Clinical Trial - Week 240 Analysis	社内資料 試験番号 : TMC278-C204-240W-AVMR	参考資料 (既提出)
5.3.5.4.26-1	Exploratory Analysis of Genotypic and Phenotypic Changes Observed in the TMC278-TiDP6-C209 and TMC278-TiDP6-C215 Clinical Trial Virologic Failures by Week 48	社内資料 試験番号 : TMC278-C209-C215-C904-W48-AVMR	参考資料 (既提出)
5.3.5.4.26-2	Exploratory Analysis of Genotypic and Phenotypic Changes Observed in the TMC278-TiDP6-C209, TMC278-TiDP6-C215 and the Pooled Phase III Trials by Week 96	社内資料 試験番号 : TMC278-C209-C215-C904-W96-AVMR	参考資料 (既提出)
5.3.5.4.27	Mechanism of action and in vitro antiviral activity of TMC278 against wild type and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistant HIV	社内資料 試験番号 : TMC278-IV1-AVMR	参考資料 (既提出)
5.3.5.4.28	Mechanism of Action and in-Vitro Antiviral Activity of TMC278 Against Wild Type and NNRTI-Resistant HIV (Part 2)	社内資料 試験番号 : TMC278-IV2-AVMR	参考資料 (既提出)
5.3.5.4.29	Effects of Inhibitors of HIV, HCV and Host Cell Proteases on Cathepsin A-mediated Activation and Antiretroviral Activity of Tenofovir Alafenamide	社内資料 試験番号 : PC-120-2001	参考資料
5.3.5.4.30	Tenofovir Alafenamide Antiviral Activity in Combination with Antiretroviral Agents	社内資料 試験番号 : PC-120-2002	参考資料

5.3.5.4.31	Antiviral activity of GS-7340 and tenofovir against a panel of animal viruses	社内資料 試験番号 : PC-120-2003	参考資料
5.3.5.4.32	Profiling of GS-7340 antiviral activity against HIV-1 and HIV-2 clinical isolates in primary cells	社内資料 試験番号 : PC-120-2004	参考資料
5.3.5.4.33	Cytotoxicity Profile of GS-7340	社内資料 試験番号 : PC-120-2007	参考資料
5.3.5.4.34	Cytotoxicity of GS-7340 in resting and dividing peripheral blood mononuclear cells (PBMCs)	社内資料 試験番号 : PC-120-2009	参考資料
5.3.5.4.35	Tenofovir Alafenamide In Vitro Resistance Studies with Wild-Type HIV-1	社内資料 試験番号 : PC-120-2011	参考資料
5.3.5.4.36	TAF in vitro Resistance selection studies with TDF-resistant HIV-1 isolates	社内資料 試験番号 : PC-120-2012	参考資料
5.3.5.4.37	In vitro evaluation of TAF Resistance Barrier	社内資料 試験番号 : PC-120-2013	参考資料
5.3.5.4.38	In Vitro Resistance Profile of GS-7340 against Patient-Derived Recombinant HIV-1 Isolates	社内資料 試験番号 : PC-120-2014	参考資料
5.3.5.4.39	PC-120-2015 Tenofovir Alafenamide Resistance Profile in Multi-Cycle MT-2 In Vitro Assay	社内資料 試験番号 : PC-120-2015	参考資料
5.3.5.4.40	Metabolism and Antiretroviral Activity of Tenofovir Alafenamide in CD4+ T Cells and Macrophages from Demographically Diverse Donors	社内資料 試験番号 : PC-120-2017	参考資料
5.3.5.4.41	P2001025 Intracellular Kinetics of ¹⁴ C-PMPA in Rhesus Monkeys	社内資料 試験番号 : P2001025	参考資料
5.3.5.4.42	P4331-00038 Activity of Tenofovir and Tenofovir Disoproxil Fumarate Against Hepatitis B Virus in Cell Culture	社内資料 試験番号 : P4331-00038	参考資料
5.3.5.4.43	PC-104-2004 Effects of the K65R Mutation on HIV-1 Replication Capacity	社内資料 試験番号 : PC-104-2004	参考資料
5.3.5.4.44	PC-104-2008 In Vitro Phosphorylation of Tenofovir and Abacavir	社内資料 試験番号 : PC-104-2008	参考資料
5.3.5.4.45	PC-104-2012 In Vitro Susceptibility of HBV rtA194T Mutants to Tenofovir	社内資料 試験番号 : PC-104-2012	参考資料
5.3.5.4.46	PC-164-2001 In Vitro Phosphorylation of Tenofovir and Emtricitabine	社内資料 試験番号 : PC-164-2001	参考資料

5.3.5.4.47	Comparative in vitro anti-HBV activity of Adefovir, Tenofovir, Entecavir, Lamivudine, Emtricitabine, and Telbivudine. Results of cross-resistance testing against clinically important HBV mutants using the recombinant HBV-baculovirus assay system	社内資料 試験番号 : PC-174-2003	参考資料
5.3.5.4.48	PC-264-2001 Title: HIV-1 Dual Drug Combination Study of Emtricitabine, Rilpivirine, and Tenofovir	社内資料 試験番号 : PC-264-2001	参考資料
5.3.5.4.49	PC-264-2005 Virology Study Report for the Truvada Subset of the TMC278-TiDP6-C209 and TMC278-TiDP6-C215 Clinical Trial Virologic Failures by Week 48	社内資料 試験番号 : PC-264-2005	参考資料 (既提出)
5.3.5.4.50	PC-164-2005 In Vitro Resistance Selection with Tenofovir and Emtricitabine	社内資料 試験番号 : PC-164-2005	参考資料
5.3.5.4.51	PC-120-2010: Virology Analysis Plan for the E/C/F/TAF Clinical Studies	社内資料 試験番号 : PC-120-2010	参考資料
5.3.5.4.52	Integrated Virology Study Report for Phase 2 and Phase 3 Clinical Studies Evaluating E/C/F/TAF for the Treatment of HIV-1 Infection	社内資料 試験番号 : PC-120-2020	参考資料
5.3.5.4.53	Integrated Virology Study Report for Phase 3 Clinical Studies Evaluating E/C/F/TAF for the Treatment of HIV-1 Infection	社内資料 試験番号 : PC-120-2027	参考資料
5.3.5.4.54	Week 48 Virology Study Report for the Phase 3 Clinical Study GS-US-292-0109 Evaluating Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to E/C/F/TAF Regimen for the Treatment of HIV-1 Infection in Virologically-Suppressed HIV-1 Positive Subjects	社内資料 試験番号 : PC-120-2025	参考資料
5.3.5.4.55	Week 48 Virology Study Report for Study GS-US-292-1249 Evaluating E/C/F/TAF in HIV-1/HBV Coinfected Adults	社内資料 試験番号 : PC-120-2024	参考資料
5.3.5.4.56	Virology Study Report for the Phase 3 Clinical Study Evaluating E/C/F/TAF for the Treatment of HIV-1 Infection in Adult Subjects with Mild to Moderate Renal Impairment	社内資料 試験番号 : PC-120-2028	参考資料
5.3.5.4.57	Integrated Virology Study Report for two Phase 3 Clinical Studies Evaluating E/C/F/TAF for the Treatment of HIV-1 Infection (week 144, 292-0104/292-0111)	社内資料 試験番号 : PC-120-2031	参考資料
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書			
5.3.6.1	Cumulative Safety Review - March 2015 - Complera/Eviplera - Severe Skin and Hypersensitivity Reactions	社内資料 試験番号 : 該当なし	参考資料
5.3.6.2	Cumulative Safety Review - April 2015 - Complera/Eviplera - Weight Gain (NEW)	社内資料 試験番号 : 該当なし	参考資料

5.3.6.3	PSUR No 1 (01 March 2016 to 31 August 2016)	社内資料 試験番号：該当なし	参考資料
5.3.6.4	PSUR No 2 (01 September 2016 to 28 February 2017)	社内資料 試験番号：該当なし	参考資料
5.3.6.5	PSUR No 3 (01 March 2017 to 31 August 2017)	社内資料 試験番号：該当なし	参考資料
5.3.6.6	PSUR No 4 (01 September 2017 to 28 February 2018)	社内資料 試験番号：該当なし	参考資料
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録			
	該当資料なし		
5.4 参考文献			
5.4	参考文献	参考文献を添付	参考資料