

シムツーザ[®]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_{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)
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
C_{max}	最高血漿中薬物濃度 (maximum observed plasma concentration of drug)
COBI (C)	コビシタット (cobicistat)
CTD	コモン・テクニカル・ドキュメント (common technical document)
DRV (D)	ダルナビル (darunavir)
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)
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)
PI	プロテアーゼ阻害剤 (protease inhibitor)
TAF	テノホビル アラフェナミド (tenofovir alafenamide)
TDF	テノホビル ジソプロキシフマル酸塩 (tenofovir disoproxil fumarate)

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1400人が報告されており、2017年には累計数が約2万8750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治療未経験の患者に対する推奨レジメン又は代替レジメンは、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剤と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又はプロテアーゼ阻害剤（PI）〕から1つの抗HIV治療薬を併用する抗レトロウイルス療法とされている。新規の薬剤とそれらの併用治療により、ウイルスの複製をさらに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。

ダルナビル エタノール付加物/コビスタット/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（以下、本剤）は、ダルナビル〔DRV（D）〕800 mg、コビスタット〔COBI（C）〕150 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）10 mgの4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.と共同で開発された。本剤はSYMTUZAの販売名で、欧州では成人及び小児（12歳以上）のHIV-1感染症に対する治療薬として2017年9月に、米国では抗HIV治療未経験の成人又はウイルス学的に抑制された成人のHIV-1感染症に対する治療薬として2018年7月に製造販売承認を取得した。DRVはPI、COBIは薬物動態学的増強因子（ブースター）であり、DRV 800 mgとCOBI 150 mgを含む固定用量配合錠（D/C配合錠）は、日本ではプレジコビックス配合錠として販売され、N(t)RTI 2剤との併用でHIV感染症の治療薬として使用されている。また、FTC及びTAFはともにN(t)RTIであり、2成分の固定用量配合錠は、日本ではデシコビ配合錠として販売され、他のクラスの抗HIV治療薬と併用することでHIV-1感染症の治療薬として使用されている。デシコビ配合錠には、デシコビ配合錠LT（F/TAF 10 mg 配合錠）及びデシコビ配合錠HT（F/TAF 25 mg 配合錠）があり、それぞれTAFとして10 mg及び25 mgを含有する。このTAFの含有量の違いは、ブースター（リトナビル又はCOBI）の併用の有無に応じて使い分けられ、ブースター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。DRV 800 mg及びCOBI 150 mg又はD/C配合錠とF/TAF 10 mg 配合錠との併用投与は、日本のガイドライン³⁾で推奨されるレジメンの1つであり、本剤はこのレジメンのすべての有効成分を1日1回1錠で内服できるPIベースの初めての固定用量配合錠である。

抗HIV治療薬の治療は長期間にわたるため、高い服薬アドヒアランスの維持が重要であり、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回投与の処方が有利であり、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、ブースターを含むPI 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有する。

本剤の有効性及び安全性を確認するため、第2相試験を1試験（GS-US-299-0102試験）、第3相試験を2試験〔TMC114FD2HTX3001試験（以下、3001試験）及びTMC114IFD3013試験（以下、3013試験）〕実施した。抗HIV治療未経験の成人HIV-1感染患者を対象とした3001試験では、主要評価項目を投与開始48週目のウイルス学的効果（HIV-RNA量50 copies/mL未満の患者の割合）とし、DRV/COBI配合錠とF/テノホビルジソプロキシマル酸塩（TDF）配合錠との併用に対する本剤の非劣性が検証された。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3013試験では、主要評価項目を投与開始後48週時までのウイルス学的リバウンド

（HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上となった患者の割合）とし、DRVを含むいずれかのPI、COBIを含むいずれかのブースター及びF/TDF配合錠との併用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上の懸念は認められなかった。さらに、本剤は、健康成人を対象とした生物学的同等性試験（TMC114FD2HTX1001試験）において、本剤投与時とDRV 800 mg錠、COBI 150 mg錠及びF/TAF 10 mg配合錠の併用投与時で、DRV、COBI、FTC及びTAFそれぞれの曝露量（ C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} ）の生物学的同等性が示された。よって、本剤は既承認のD/C配合錠とF/TAF 10mg配合錠における有効性及び安全性データが利用可能である。以上の試験結果を踏まえ、「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2以降は、米国のコモン・テクニカルドキュメント（CTD）を利用した。米国では、本剤の有効成分は抗HIV治療薬として単剤、又はD/C配合錠やF/TAF 25 mg配合錠として既に販売されており、各有効成分の非臨床及び臨床の安全性データは十分あり、かつ本剤で新たに重大な薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。したがって、「Guidance for Industry Nonclinical Safety Evaluation of Drug or Biologic Combinations」〔米国保健福祉省、米国食品医薬品局、Center for Drug Evaluation and Research（CDER）、2006年3月〕に基づき、本剤の非臨床試験は実施されなかった。また、本邦では、各有効成分の非臨床試験報告書は、DRVとCOBIについてはプレジコビックス配合錠の承認申請時に、FTCとTAFについてはオデブシ配合錠の承認申請時に提出しているため、本剤のCTDモジュール4に添付しなかった。

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、臨床試験を表1.5-3、表1.5-4及び表1.5-5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 D/C/F/TAF 開発の根拠
HIV-1 感染症の病態、疫学及び治療	2.5.1.1 D/C/F/TAF 開発の根拠
開発の経緯	2.5.1.2 臨床開発プログラム
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 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-299-0101 (参考資料)	D/C/F/TAF 配合錠	バイオアベイラビリティ試験（標準食条件下）	年 月～年 月
TMC114FD2HTX1001 (評価試験)	D/C/F/TAF 配合錠	生物学的同位性試験（標準食条件下）	2015 年 11 月～2016 年 2 月
TMC114FD2HTX1002 (参考資料)	D/C/F/TAF 配合錠	バイオアベイラビリティ試験（標準食条件下） 食事の影響試験（絶食又は高脂肪食条件下）	2015 年 7 月～2015 年 8 月
TMC114FD2HTX1004 (参考資料)	D/C/F/TAF 配合錠	バイオアベイラビリティ試験（標準食条件下）	2016 年 12 月～2017 年 2 月

表 1.5-4 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
TMC114FD1HTX4002 (評価資料)	D/C 配合錠	薬物動態試験（標準食条件下）	2017 年 4 月～2017 年 5 月

表 1.5-5 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
GS-US-299-0102 (評価資料)	D/C/F/TAF 配合錠	抗 HIV 治療未経験の成人 HIV-1 感染患者	2012 年 4 月～2014 年 2 月
TMC114FD2HTX3001 (評価資料)	D/C/F/TAF 配合錠	抗 HIV 治療未経験の成人 HIV-1 感染患者	2015 年 7 月～2017 年 3 月
TMC114FD3013 (評価資料)	D/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	2015 年 4 月～2017 年 2 月
TMC114-C230 (評価資料)	DRV/rtv 単剤	抗 HIV 治療未経験の小児 HIV-1 感染患者	2009 年 8 月～2011 年 3 月
GS-US-292-0106 (評価資料)	E/C/F/TAF 配合錠	抗 HIV 治療未経験及びウイルス学的に抑制されている小児 HIV-1 感染患者	2013 年 5 月～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 2018 年. Available from: http://api-net.jfap.or.jp/status/2018/1803/20180316_HYO-02.pdf
- 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 adults and adolescents living with HIV. March 27 2018.
- 5) European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines. Version 9.0. Oct 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

シムツーザ配合錠は、2017 年 9 月に欧州で承認された後、2018 年 7 月に米国で承認され、2018 年 12 月現在、その他 3 か国で承認されている。

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）を添付する。

表 1.6-1 米国における DRV/COBI/FTC/TAF 配合錠の承認状況

販売名	SYMTUZA
承認時期	2018 年 7 月
剤形・含量	SYMTUZA 錠 1 錠中に 800 mg のダルナビルに相当するダルナビル エタノール付加物、コビススタット 150 mg、エムトリシタビン（FTC）200 mg 及び 10 mg のテノホビル アラフェナミド（TAF）に相当するテノホビル アラフェナミド フマル酸塩を含有する。
効能・効果	SYMTUZA は以下の HIV-1 感染症の成人患者に対する完全レジメンとして使用する。 - 抗レトロウイルス薬の治療未経験の患者 6 ヶ月以上一定した抗レトロウイルス薬レジメンにてウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量 50 コピー/mL 未満）が得られ、かつダルナビルもしくはテノホビルに対する耐性と関連する既知の変異がない患者
用法・用量	SYMTUZA の投与開始前の検査 SYMTUZA の投与開始前または開始時には、B 型肝炎ウイルス（HBV）感染の検査を実施する。 SYMTUZA による治療の開始前又は開始時及び投与中は、全ての患者において、血清クレアチニン、推定クレアチニンクリアランス並びに尿糖及び尿中タンパクを臨床的に適切な時期に評価する。慢性腎疾患を有する患者では血清リンも評価する。 推奨用法及び用量 SYMTUZA は、ダルナビル 800 mg、コビススタット 150 mg、エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル アラフェナミド 10 mg の 4 成分を含有する固定用量配合剤である。SYMTUZA の推奨用法及び用量として、成人では、1 日 1 回 1 錠を食事とともに内服する。錠剤丸ごとでの嚥下が困難な患者については、錠剤カッターを用いて SYMTUZA を 2 片に分割してもよいが、分割後は速やかに全用量を飲みきること。 重度の肝機能障害を有する患者には推奨しない クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の患者には、SYMTUZA は推奨されない。 重度の肝機能障害を有する患者には推奨しない 重度の肝機能障害（Child-Pugh クラス C）を有する患者には、SYMTUZA の使用は推奨されない。 妊娠中の投与は推奨しない 妊娠中のダルナビルとコビススタットの暴露がかなり低いいため、妊娠中の患者では SYMTUZA の使用は推奨されない。 妊婦では SYMTUZA の使用を開始しないこと。SYMTUZA 投与中に妊娠した場合には、他のレジメンが推奨される。
禁忌	SYMTUZA は、重篤及び／又は生命を脅かす事象の発現又は治療効果の減弱の可能性があるため、次の薬剤との併用は禁忌である。 - α 1-アドレナリン受容体拮抗薬：アルフゾシン - 抗狭心症薬：ranolazine - 抗不整脈薬：dronedarone

	- 抗痙攣薬：カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン - 抗痛風薬：腎機能又は肝機能障害患者に対するコルヒチン - 抗抗酸菌薬：リファンピシン - 抗精神病薬：lurasidone、ピモジド - 麦角誘導体：例：ジヒドロエルゴタミン、エルゴタミン、メチルエルゴメトリン - 消化管運動性薬物：シサプリド - ハーブ：セント・ジョーンズ・ワート (<i>Hypericum perforatum</i>) - C型肝炎直接作用型抗ウイルス薬：エルバスビル／グラゾプレビル - HMG-CoA還元酵素阻害薬：lovastatin、シンバスタチン - PDE-5阻害薬：肺動脈性肺高血圧症の治療に使用されるシルデナフィル - 鎮静薬／睡眠薬：経口投与のミダゾラム、トリアゾラム
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 感染症患者に対し、抗レトロウイルス療法開始前に、慢性 B 型肝炎ウイルスの有無を確認する検査を行うべきである。HIV-1 と HBV の重複感染患者では、エムトリシタビン及び／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、SYMTUZA の投与中止後にも同事象が発現するおそれがある。SYMTUZA 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カ月間にわたり、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 型肝炎の治療をしてもよい。 肝毒性 慢性肝炎を含む既存の肝機能障害を有する SYMTUZA の成分であるダルナビル投与患者での臨床試験では、薬剤誘発性肝炎（例：急性肝炎、肝細胞融解性肝炎）が報告されている。慢性活動性 B 型肝炎または C 型肝炎を含む肝機能障害を有する患者では、肝臓に関する重度の副作用を含む肝機能異常のリスクが増加した。 市販後に、数件の死亡例も含め、肝障害に関する症例がダルナビルで報告されている。これらの症例は、進行した HIV-1 疾患を有する患者のうち、複数の併用療法を受けている患者、B 型肝炎又は C 型肝炎の共感染を含む併存疾患がある患者、又は免疫再構築症候群を発症している患者では一般的に見られる症例である。ダルナビル療法との因果関係は確立されていない。 SYMTUZA での治療開始前に適切な臨床検査を実施し、臨床的に適切に、治療中患者を観察すべきである。特に SYMTUZA 療法の最初の数カ月間は、基礎疾患として慢性肝炎若しくは肝硬変を有する患者又は治療前にトランスアミナーゼ増加が認められた患者においては、AST/ALT 増加についての観察を考慮すべきである。 肝機能障害の新たな発現又は悪化（臨床的に問題となる肝酵素の上昇及び／又は疲労、食欲不振、悪心、黄疸、褐色尿、肝圧痛、肝腫大などの症状を含む）の徴候が認められた場合には、SYMTUZA の投与を中断又は中止することを迅速に検討すべきである。 重度の皮膚反応 SYMTUZA の成分であるダルナビルの投与を受けている患者には重度の皮膚反応が起こる可能性がある。重度の皮膚反応には発熱及び／又はトランスアミナーゼ増加を伴う病態が含まれる。スティーブンス・ジョンソン症候群はコビシスタットとの併用投与におけるダルナビルの臨床試験で 0.1% の割合で報告された。ダルナビル市販後においては、中毒性表皮壊死融解症、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS）、及び急性汎発性発疹性膿疱症が報告されている。重度の皮膚反応の徴候又は症状が発現した場合は直ちに SYMTUZA の投与を中止すること。徴候又は症状には、重度の発疹又は発熱、全身倦怠、疲労、筋肉又は関節の痛み、水疱、口腔病変、結膜炎、肝炎、及び／又は好酸球増加症を

	伴う発疹が含まれる（ただし、これらに限定されるわけではない）。AMBER 試験では、原因及びグレード不明の発疹が SYMTUZA による抗レトロウイルス療法の治療歴がない被験者の 15%に発現した。発疹は軽度～中等度であり、治療開始から 4 週間以内に発現することが多く、継続投与で回復した。SYMTUZA を投与した被験者では、発疹による投与中止の割合は 2%であった。 薬物相互作用による重篤な副作用のリスク又はウイルス学的効果の減弱 SYMTUZA と他の薬剤との併用は、既知または潜在的に重大な薬物相互作用を引き起こす可能性があり、以下の原因となる可能性がある。 • SYMTUZA の治療効果の減弱及び耐性発現の可能性 • 併用薬の曝露量が高くなることによる臨床的に重大な副作用の可能性 起こりうる既知の重大な薬物相互作用を回避又は管理するための措置については、推奨用法・用量の変更も含め、表 4 を参照のこと。SYMTUZA 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、SYMTUZA による治療中は併用薬を確認し、併用薬を用いた際の副作用について観察すること。併用薬と使用する際に、コビススタットをブースターとするダルナビルを含有する SYMTUZA では、リトナビルと併用投与したダルナビルで認められた又は予測された薬物相互作用とは異なる相互作用が起こる可能性がある。薬物相互作用の複雑又は未知のメカニズムにより、SYMTUZA の特定の相互作用に対して、リトナビルと併用投与したダルナビルとの薬物相互作用の外挿が不可能である。 免疫再構築症候群 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・イロベチイ肺炎（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障害（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、抗レトロウイルス療法開始から何カ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障害）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。SYMTUZA の臨床試験では、SYMTUZA 群において 48 週目までにファンコニー症候群を含む近位腎尿細管機能障害（PRT）は報告されなかった。クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の患者には、SYMTUZA は推奨されない。 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。 SYMTUZA による治療の開始前又は開始時及び投与中は、臨床的に適切な時期に、全ての患者で血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランス推定値の評価並びに尿糖及び尿中タンパクを測定すること。慢性腎疾患を有する患者では、血清リン値も測定すること。臨床的に重大な腎機能低下又はファンコニー症候群の徴候が認められた患者では SYMTUZA の投与を中止すること。 SYMTUZA の成分であるコビススタットは、糸球体濾過に影響を与えずにクレアチニンの尿細管分泌を阻害することにより、血清クレアチニンの増加を引き起こす。SYMTUZA の投与を開始した患者、特に推定クレアチニンクリアランスによる観察を要する病状の患者又は同じ観察を要する薬剤の投与を受けた患者の推定クレアチニンクリアランスの変化を読み取る際には、この作用について

	て考慮すること。この増加は、通常、治療開始から2週間以内に認められ、中止後は可逆的である。0.4 mg/dLを上回る血清クレアチニンの増加が確認された患者は、腎臓に関する安全性について綿密に観察すべきである。 サルファ剤アレルギー ダルナビルはスルホンアミド成分を含有する。SYMTUZAの投与開始後はスルホンアミドアレルギーの既往歴のある患者を観察すること。リトナビルとの併用投与におけるダルナビルでの臨床試験において、発疹の発現率と重症度はスルホンアミドアレルギーの既往歴に関わらず、被験者間で同様であった。 乳酸アシドーシス／脂肪肝を伴う重度の肝腫大 SYMTUZAの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TDFを含むヌクレオシドアナログの単剤投与又は他の抗レトロウイルス薬との併用投与で、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増加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、SYMTUZAの投与を中止すべきである。 糖尿病/高血糖 糖尿病の新たな発現、既存の糖尿病の増悪、及び高血糖が、HIVプロテアーゼ阻害剤（PI）による治療を受けたHIV感染症患者における市販後調査期間中に報告された。これらの事象の治療のために、インスリン又は経口血糖降下薬の投与開始又は用量調節が必要な患者もあった。一部の症例では糖尿病性ケトアシドーシスが発現した。PIによる治療を中止した患者では、高血糖が持続した例もあった。これらの事象は臨床現場から自発的に報告されたため、発現頻度の推定は不可能であり、これらの事象とHIV PIによる治療との因果関係は確立されていない。 脂肪再分布 中心性肥満、頸背部脂肪肥大（野牛肩）、末梢性脂肪萎縮、顔のやせ、乳房腫大、及び「クッシング様症状」などの体脂肪の再分布/蓄積が抗レトロウイルス療法を受けた患者に認められた。これらの事象の機序及び長期的な結果は現時点では明らかではなく、因果関係は確立されていない。 血友病 HIVプロテアーゼ阻害剤（PI）による治療を受けた血友病A及びBの患者において、自然皮膚血腫及び出血性関節症などの出血事象の増加が報告されている。一部の患者には第VIII因子が追加投与された。半数以上の報告例で、HIV PIによる治療を継続したか、治療が中止されていた場合は再開された。これらの症状とPIによる治療との因果関係は確立されていない。
添付文書の作成 年月	2018年7月

表 1.6-2 欧州における DRV/COBI/FTC/TAF 配合錠の承認状況

販売名	Symtuza
承認時期	2017年9月
剤形・含量	フィルムコーティング錠 1錠中にダルナビル 800 mg（エタノール付加物として）、コビススタット 150 mg、エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビルアラフエナミド 10 mg（フマル酸塩として）を含有する。
効能・効果	SYMTUZA は成人及び青少年（年齢 12 歳以上で体重 40 kg 以上）におけるヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）感染の治療を適応とする。 SYMTUZA による治療にあたっては、遺伝子型解析を指針にすること。
用法・用量	治療は HIV 感染管理の経験を積んだ医師が開始すること。 用法 成人及び青少年（年齢 12 歳以上で体重 40 kg 以上）の患者における推奨用法及び用量として、1錠を 1 日 1 回食事とともに服用する。 抗レトロウイルス薬の治療未経験の患者 推奨用法及び用量として、SYMTUZA フィルムコーティング錠 1錠を 1 日 1 回食事とともに服用する。 抗レトロウイルス薬の治療経験がある患者 抗レトロウイルス薬の治療経験がある患者は、SYMTUZA フィルムコーティング錠 1錠を 1 日 1 回食事とともに服用することができるが、ダルナビル耐性関連変異（DRV-RAM）* がなく、血漿中 HIV-1 RNA 量が 100,000 copies/mL 未満かつ CD4+細胞数が 100 細胞×10⁶/L 以上であること。 * ダルナビル耐性関連変異（DRV-RAM）：V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V 飲み忘れた場合の指導 SYMTUZA の飲み忘れが通常服用する時刻の 12 時間以内であった場合、できる限り速やかに処方された用量を食事とともに服用するよう患者に指導すること。通常服用する時刻から 12 時間以上経過した後に飲み忘れに気づいた場合は、飲み忘れた分は服用せず、通常の予定時刻に服用を再開する。 特別な患者集団 高齢者 本患者集団における SYMTUZA の投与に関して得られている情報は限られているため、65 歳を超える患者への SYMTUZA の投与は慎重に行うこと。 肝機能障害 軽度（Child-Pugh クラス A）又は中等度（Child-Pugh クラス B）の肝機能障害を有する患者では SYMTUZA の用量調節は不要であるが、SYMTUZA の成分であるダルナビル及びコビススタットは肝臓系で代謝されるため、これらの患者への SYMTUZA の投与は慎重に行うこと。 重度の肝機能障害（Child-Pugh クラス C）を有する患者を対象とした SYMTUZA の臨床試験は行われていないため、これらの患者に SYMTUZA を投与してはならない。 腎機能障害 Cockcroft-Gault 法による推算糸球体濾過率（eGFR_{CG}）が 30 mL/分以上の患者では SYMTUZA の用量調節は不要である。 eGFR_{CG} が 30 mL/分未満の患者における SYMTUZA 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 SYMTUZA を投与しないこと。 治療中に eGFR_{CG} が 30 mL/分未満に低下した患者は、SYMTUZA の投与を中止すること。

	小児集団 年齢 3～11 歳の小児及び体重 40 kg 未満の小児における SYMTUZA の安全性及び有効性は未だ確立していない。データは得られていない。 安全性上の懸念から、3 歳未満の小児患者に SYMTUZA を投与しないこと。 妊婦、産婦 妊娠中に、ダルナビル/コビススタット（SYMTUZA に配合の 2 成分）を用いた治療を行うと、ダルナビルの曝露量が低下するため、妊娠中には本剤の治療を開始をしないこと。また、本剤治療中に妊娠した女性は他の治療方法に切り替えること。 投与方法 SYMTUZA を 1 日 1 回、食事とともに服用する。錠剤は砕かないこと。
禁忌	本有効成分又は 6.1 項に記載の添加物に対して過敏症のある患者には禁忌である。 重度（Child-Pugh クラス C）の肝機能障害を有する患者には禁忌である。 治療効果を低下させることがあるため、以下の医薬品との併用投与は禁忌である。 - カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン - リファンピシン - ロピナビル／リトナビル - セイヨウオトギリソウ (<i>Hypericum perforatum</i>) 重度及び／又は生命を脅かす副作用のおそれがあるため、以下の医薬品との併用投与は禁忌である。 - アルフゾシン - アミオダロン, dronedarone, キニジン, ranolazine - 腎機能又は肝機能障害患者に対するコルヒチン - リファンピシン - 麦角誘導体（ジヒドロエルゴタミン, エルゴメトリン, エルゴタミン, メチルエルゴメトリンなど） - ピモジド, クエチアピン, sertindole, lurasidone - トリアゾラム, 経口投与のミダゾラム（非経口投与のミダゾラムは併用注意） - 肺動脈性肺高血圧症の治療に用いられるシルデナフィル, avanafil, シンバスタチン, lovastatin, ロミタピド - チカグレロル
警告及び使用上の注意	抗レトロウイルス薬（ART）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>抗レトロウイルス薬の治療経験がある患者</u> DRV-RAM を 1 つ以上有する抗レトロウイルス薬の治療経験がある患者又は HIV-1 RNA 量が 100,000 copies/mL 以上若しくは CD4+細胞数が 100 細胞×10⁶/L 未満の抗レトロウイルス薬の治療経験がある患者には、SYMTUZA を投与しないこと。 妊婦 妊娠中期から後期に、ダルナビル 800mg/コビススタット 150mg で治療をした場合、C_{min} が 90%程度低下するなどダルナビルの曝露量の低下が認められた。コビススタットのレベルが低下し、十分にブースターの機能を果たさなかったためと考えられる。ダルナビルの大幅な減少は、ウイルス学的失敗につながる可能性があり、HIV の母子感染のリスクを上昇させる可能性があるため、妊娠中には本剤の治療を開始しないこと。本剤治療中に妊娠した女性は他の治療方法に切り替えること。

	<u>HIV と B 型又は C 型肝炎ウイルスの重複感染患者</u> 抗レトロウイルス薬で治療された B 型又は C 型慢性肝炎患者では、重度で致死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 SYMTUZA 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。 C 型肝炎の抗ウイルス薬と併用する場合は、該当する医薬品の「医薬品の製品概要」も参照すること。 HIV と HBV の重複感染患者において、SYMTUZA 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 SYMTUZA を中止する場合は、中止後少なくとも数カ月間は臨床的追跡調査及び臨床検査による追跡調査により綿密に観察すること。適切と考えられる場合には、B 型肝炎の治療を開始してもよい。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を来すおそれがあるため、投与中止は推奨されない。 SYMTUZA は、B 型肝炎ウイルス感染の治療に使用されるテノホビル ジソプロキシル（フマル酸塩、リン酸塩、コハク酸塩など）、ラミブジン、アデホビルピボキシルを配合する医薬品と併用しないこと。 <u>ミトコンドリアの機能不全</u> ヌクレオシドアナログ及びヌクレオチドアナログは、様々な程度のミトコンドリア損傷を引き起こすことが <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> で実証されている。子宮内及び／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。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る。遅発型神経疾患（筋緊張亢進、痙攣、異常行動）も報告されている。この神経疾患が一過性か永続性かは、現在のところ不明である。子宮内でヌクレオシドアナログ及びヌクレオチドアナログに曝露された小児については、HIV 陰性であっても臨床的追跡調査及び臨床検査による追跡調査を実施し、関連する徴候又は症状が認められる場合はミトコンドリアの機能不全の可能性について十分検討すること。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>高齢者</u> 65 歳以上の患者における SYMTUZA の投与に関して得られている情報は限られているため、それらの患者では肝機能低下の発現頻度、併存疾患の発現頻度及び他の併用療法の実施頻度がより高くなることを考慮し、投与には注意を払うこと。 <u>肝毒性</u> ダルナビル／リトナビルの投与で薬剤誘発性肝炎（急性肝炎、肝細胞融解性肝炎など）が報告されている。ダルナビル／リトナビルの臨床開発プログラム（N=3,063）において、ダルナビル／リトナビルによる抗レトロウイルス薬の併用療法を受けていた患者の 0.5% に肝炎が報告された。B 型又は C 型慢性肝炎を含む肝機能障害を有する患者は、重度で致死的となりうる肝臓の副作用などの肝機能異常が生じるリスクが高い。B 型又は C 型肝炎の抗ウイルス薬と併用する場合は、該当する医薬品の製品情報も参照すること。 SYMTUZA の投与開始前に適切な臨床検査を実施し、投与中は患者を観察すること。基礎疾患として慢性肝炎若しくは肝硬変を有する患者又は投与前にトランスアミナーゼ増加がみられた患者では、特に SYMTUZA 投与開始から数カ月間は AST 及び ALT 増加の観察を検討すること。 SYMTUZA を投与した患者に新たな肝機能障害又は肝機能障害の増悪（臨床的に問題となる肝酵素の上昇又は疲労、食欲不振、悪心、黄疸、暗色尿、肝圧痛、肝腫大などの症状を含む）が認められた場合、投与の中断又は中止を速や

	かに検討すること。 <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>腎機能障害</u> コビシスタットは、尿細管からのクレアチニン分泌を阻害することによりクレアチニンクリアランス推定値を低下させることが示されている。臨床管理（併用投与する薬剤の用量調節など）の指針としてクレアチニンクリアランス推定値を用いる患者に SYMTUZA を投与する際は、クレアチニンクリアランス推定値の低下につながる血清クレアチニンへの影響を考慮すること。詳細はコビシスタットの「医薬品の製品概要」を参照のこと。 <u>合併症を有する患者</u> <u>肝機能障害</u> 基礎疾患として重篤な肝障害を有する患者における SYMTUZA 及びその成分の安全性及び有効性は確立されていない。したがって、SYMTUZA は重篤な肝機能障害を有する患者には禁忌である。 非結合型ダルナビルの血漿中濃度が上昇するため、軽度～中等度の肝機能障害を有する患者への SYMTUZA の投与は慎重に行うこと。 <u>血友病患者</u> HIV プロテアーゼ阻害剤による治療を受けた血友病 A 及び B 患者において、自然皮膚血腫及び出血性関節症などの出血事象の増加が報告されている。一部の患者には第 VIII 因子が追加投与された。半数以上の報告例で、HIV プロテアーゼ阻害剤による治療を継続したか、治療が中止されていた場合は再導入した。因果関係が示唆されるものの、作用機序は解明されていない。したがって、出血事象が増加する可能性を血友病患者に知らせること。 <u>重度の皮膚反応</u> ダルナビル／リトナビルの臨床開発プログラム（N=3,063）において、0.4%の患者で発熱又はトランスアミナーゼ増加を伴うことのある重度の皮膚反応が報告されている。DRESS 症候群（好酸球増加と全身症状を伴う薬疹）及びスティーヴンス・ジョンソン症候群がまれ（0.1%未満）に報告されている。市販後においては、中毒性表皮壊死融解症及び急性汎発性発疹性膿疱症が報告されている。重度の皮膚反応発現の徴候又は症状が認められた場合は、SYMTUZA の投与を直ちに中止すること。徴候又は症状としては、重度の発疹、発熱を伴う発疹、全身倦怠感、疲労、筋肉痛、関節痛、水疱、口腔病変、結膜炎、肝炎、好酸球増加症があるが、これらに限定されるものではない。 <u>スルホンアミドアレルギー</u> ダルナビルはスルホンアミド成分を含有している。スルホンアミドアレルギーを有する患者への SYMTUZA の投与は慎重に行うこと。 <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>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，高い肥満指数など），進行 HIV 疾患の患者及び／又は抗レトロウイルス多剤併用療法（CART）の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。 <u>免疫再構築症候群</u> CART による治療を受けた HIV 感染症患者で免疫再構築症候群が報告されている。CART 開始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カ月以内に認められた。関連する例として，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（旧名，ニューモシスチス・カリニ肺炎）がある。すべての炎症症状を評価し，必要に応じて治療すること。また，ダルナビルを低用量のリトナビルと同時投与した臨床試験において，単純ヘルペス及び帯状疱疹の再活性化が認められている。 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カ月も経ってから生じることがある。 <u>日和見感染</u> SYMTUZA 又は他の抗レトロウイルス薬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>医薬品との相互作用</u> 他の医薬品との併用投与 SYMTUZA は HIV-1 感染治療の完全なレジメンを意図したものであるため，他の抗レトロウイルス薬とは併用しないこと。SYMTUZA は，リトナビル又はコビシスタットによる薬物動態学的増強因子を必要とする製剤と併用しないこと。SYMTUZA は，HBV 感染の治療に用いられるテノホビルジソプロキシル（フマル酸塩，リン酸塩，コハク酸塩として），ラミブジン及びアデホビルピボキシルを含有する製剤と併用しないこと。 <u>小児集団</u> 3 歳未満の小児患者に SYMTUZA を投与しないこと。
添付文書の作成 年月	2018 年 7 月

Janssen Research & Development, LLC

COMPANY CORE DATA SHEET

Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide

LC Approval:

Version

以下、非公表のためCOMPANY CORE DATA SHEET 2~44頁を省略

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

SYMTUZA™ (darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2018

WARNING: POST TREATMENT ACUTE EXACERBATION OF HEPATITIS B

See full prescribing information for complete boxed warning.

Severe acute exacerbations of hepatitis B (HBV) have been reported in patients who are coinfecting with HIV-1 and HBV and have discontinued products containing emtricitabine and/or tenofovir disoproxil fumarate (TDF), and may occur with discontinuation of SYMTUZA. Hepatic function should be monitored closely in these patients. If appropriate, anti-hepatitis B therapy may be warranted. (5.1)

INDICATIONS AND USAGE

SYMTUZA is a four-drug combination of darunavir (DRV), a human immunodeficiency virus (HIV-1) protease inhibitor, cobicistat (COBI), a CYP3A inhibitor, and emtricitabine (FTC) and tenofovir alafenamide (TAF), both HIV-1 nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors, and is indicated as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in adults:

- who have no prior antiretroviral treatment history or
- who are virologically suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) on a stable antiretroviral regimen for at least 6 months and have no known substitutions associated with resistance to darunavir or tenofovir. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Testing: Prior to or when initiating SYMTUZA, test patients for HBV infection.

Prior to or when initiating SYMTUZA, and during treatment with SYMTUZA, on a clinically appropriate schedule, assess serum creatinine, estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein in all patients. In patients with chronic kidney disease, also assess serum phosphorus. (2.1)

Recommended dosage: One tablet taken once daily with food. (2.2)

Renal Impairment: SYMTUZA is not recommended in patients with estimated creatinine clearance below 30 mL/min. (2.3)

Hepatic Impairment: SYMTUZA is not recommended in patients with severe hepatic impairment. (2.4)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 800 mg of darunavir, 150 mg of cobicistat, 200 mg of emtricitabine, and 10 mg of tenofovir alafenamide (equivalent to 11.2 mg of tenofovir alafenamide fumarate). (3)

CONTRAINDICATIONS

SYMTUZA is contraindicated to be co-administered with certain drugs for which altered plasma concentrations are associated with serious and/or life-threatening events or which may lead to loss of therapeutic effect of SYMTUZA and development of resistance. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Drug-induced hepatitis (e.g., acute hepatitis, cytolytic hepatitis) including some fatalities can occur with SYMTUZA. Monitor liver function before and during therapy, especially in patients with underlying chronic hepatitis, cirrhosis, or in patients who have pre-treatment elevations of transaminases. (5.2)
- Severe skin reactions, including Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, and acute generalized exanthematous pustulosis may occur with SYMTUZA. Discontinue treatment if severe skin reaction develops. (5.3)
- Patients receiving SYMTUZA may develop new onset or exacerbations of immune reconstitution syndrome. (5.5)
- Monitor in patients with a known sulfonamide allergy. (5.7)
- Discontinue treatment in patients who develop symptoms or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity. (5.8)
- Patients receiving SYMTUZA may develop new onset or exacerbation of diabetes mellitus/hyperglycemia and redistribution/accumulation of body fat. (5.9, 5.10)
- Patients with hemophilia may develop increase bleeding events. (5.11)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (all grades, incidence greater than or equal to 2%) were diarrhea, rash, nausea, fatigue, headache, abdominal discomfort, and flatulence. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Janssen Products, LP at 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Co-administration of SYMTUZA with other drugs can alter the concentration of other drugs and other drugs may alter the concentrations of SYMTUZA components. Consult the full prescribing information prior to and during treatment for potential drug interactions. (4, 5.4, 7, 12.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- **Pregnancy:** SYMTUZA is not recommended during pregnancy due to substantially lower exposures of darunavir and cobicistat during pregnancy. (2.5, 8.1, 12.3)
- **Lactation:** Breastfeeding is not recommended. (8.2)

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

Revised: 01/2019

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 SYMTUZA
- 2.2 Recommended Dosage
- 2.3 Not Recommended in Patients with Severe Renal Impairment
- 2.4 Not Recommended in Patients with Severe Hepatic Impairment
- 2.5 Not Recommended During Pregnancy

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 Hepatotoxicity
- 5.3 Severe Skin Reactions
- 5.4 Risk of Serious Adverse Reactions or Loss of Virologic Response Due to Drug Interactions
- 5.5 Immune Reconstitution Syndrome

5.6 New Onset or Worsening Renal Impairment

5.7 Sulfa Allergy

5.8 Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis

5.9 Diabetes Mellitus/Hyperglycemia

5.10 Fat Redistribution

5.11 Hemophilia

6. ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

6.2 Postmarketing Experience

7. DRUG INTERACTIONS

7.1 Not Recommended With Other Antiretroviral Medications

7.2 Potential for SYMTUZA to Affect Other Drugs

7.3 Potential for Other Drugs to Affect SYMTUZA

7.4 Drugs Affecting Renal Function

7.5 Significant Drug Interactions

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 Subjects with no Prior Antiretroviral Treatment History

14.2 Clinical Trial Results in HIV-1 Virologically-Suppressed Subjects Who Switched to SYMTUZA

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

Severe acute exacerbations of hepatitis B (HBV) have been reported in patients who are coinfecting with HIV-1 and HBV and have discontinued products containing emtricitabine and/or tenofovir disoproxil fumarate (TDF), and may occur with discontinuation of SYMTUZA. Closely monitor hepatic function with both clinical and laboratory follow-up for at least several months in patients who are coinfecting with HIV-1 and HBV and discontinue SYMTUZA. If appropriate, anti-hepatitis B therapy may be warranted [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

1. INDICATIONS AND USAGE

SYMTUZA is indicated as a complete regimen for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults:

- who have no prior antiretroviral treatment history or
- who are virologically suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) on a stable antiretroviral regimen for at least 6 months and have no known substitutions associated with resistance to darunavir or tenofovir.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Testing Prior to Initiation of SYMTUZA

Prior to or when initiating SYMTUZA, test patients for hepatitis B (HBV) virus infection [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

Prior to or when initiating SYMTUZA, and during treatment with SYMTUZA, on a clinically appropriate schedule, assess serum creatinine, estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein in all patients. In patients with chronic kidney disease, also assess serum phosphorus [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

2.2 Recommended Dosage

SYMTUZA is a four-drug fixed dose combination product containing 800 mg of darunavir (DRV), 150 mg of cobicistat (COBI), 200 mg of emtricitabine (FTC), and 10 mg of tenofovir alafenamide (TAF). The recommended dosage of SYMTUZA is one tablet taken orally once daily with food in adults. For patients who are unable to swallow the whole tablet, SYMTUZA may be split into two pieces using a tablet-cutter, and the entire dose should be consumed immediately after splitting [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.3 Not Recommended in Patients with Severe Renal Impairment

SYMTUZA is not recommended in patients with creatinine clearance below 30 mL per minute [see *Use in Specific Populations (8.6)*].

2.4 Not Recommended in Patients with Severe Hepatic Impairment

SYMTUZA is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) [*see Use in Specific Populations (8.7)*].

2.5 Not Recommended During Pregnancy

SYMTUZA is not recommended during pregnancy because of substantially lower exposures of darunavir and cobicistat during the second and third trimesters [*see Use in Specific Populations (8.1) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

SYMTUZA should not be initiated in pregnant individuals. An alternative regimen is recommended for those who become pregnant during therapy with SYMTUZA.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Each SYMTUZA tablet contains darunavir ethanolate equivalent to 800 mg of darunavir, 150 mg of cobicistat, 200 mg of emtricitabine (FTC), and tenofovir alafenamide fumarate equivalent to 10 mg of tenofovir alafenamide (TAF). The yellow to yellowish-brown, capsule-shaped, film-coated tablet is debossed with “8121” on one side and “JG” on the other side.

4. CONTRAINDICATIONS

SYMTUZA is contraindicated with the following co-administered drugs due to the potential for serious and/or life-threatening events or loss of therapeutic effect [*see Drug Interactions (7.5)*].

- Alpha 1-adrenoreceptor antagonist: alfuzosin
- Antianginal: ranolazine
- Antiarrhythmic: dronedarone
- Anticonvulsants: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin
- Anti-gout: colchicine, in patients with renal and/or hepatic impairment
- Antimycobacterial: rifampin
- Antipsychotics: lurasidone, pimozide
- Ergot derivatives, e.g., dihydroergotamine, ergotamine, methylergonovine
- GI motility agent: cisapride
- Herbal product: St. John’s wort (*Hypericum perforatum*)
- Hepatitis C direct acting antiviral: elbasvir/grazoprevir
- Lipid modifying agents: lomitapide, lovastatin, simvastatin
- PDE-5 inhibitor: sildenafil when used for treatment of pulmonary arterial hypertension

- Sedatives/hypnotics: orally administered midazolam, triazolam

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 chronic hepatitis B virus before initiating antiretroviral therapy [see *Dosage and Administration (2.1)*]. 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 emtricitabine and/or tenofovir disoproxil fumarate, and may occur with discontinuation of SYMTUZA. Patients coinfecting with HIV-1 and HBV who discontinue SYMTUZA should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months after stopping treatment. If appropriate, anti-hepatitis 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 Hepatotoxicity

Drug-induced hepatitis (e.g., acute hepatitis, cytolytic hepatitis) has been reported in clinical trials with darunavir, a component of SYMTUZA. Patients with pre-existing liver dysfunction, including chronic active hepatitis B or C, have an increased risk for liver function abnormalities including severe hepatic adverse reactions.

Post-marketing cases of liver injury, including some fatalities, have been reported with darunavir. These have generally occurred in patients with advanced HIV-1 disease taking multiple concomitant medications, having co-morbidities including hepatitis B or C co-infection, and/or developing immune reconstitution syndrome. A causal relationship with darunavir therapy has not been established.

Appropriate laboratory testing should be conducted prior to initiating therapy with SYMTUZA and patients should be monitored during treatment as clinically appropriate. Increased AST/ALT monitoring should be considered in patients with underlying chronic hepatitis, cirrhosis, or in patients who have pre-treatment elevations of transaminases, especially during the first several months of SYMTUZA treatment.

Evidence of new or worsening liver dysfunction (including clinically significant elevation of liver enzymes and/or symptoms such as fatigue, anorexia, nausea, jaundice, dark urine, liver tenderness, hepatomegaly) should prompt consideration of interruption or discontinuation of SYMTUZA.

5.3 Severe Skin Reactions

In patients receiving darunavir, a component of SYMTUZA, severe skin reactions may occur. These include conditions accompanied by fever and/or elevations of transaminases. Stevens-Johnson syndrome was reported with darunavir co-administered with cobicistat in clinical trials at a rate of 0.1%. During darunavir post-marketing experience, toxic epidermal necrolysis, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), and acute generalized exanthematous

pustulosis have been reported. Discontinue SYMTUZA immediately if signs or symptoms of severe skin reactions develop. These can include but are not limited to severe rash or rash accompanied with fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, conjunctivitis, hepatitis, and/or eosinophilia.

Rash events of any cause and any grade occurred in 15% of subjects with no prior antiretroviral treatment history treated with SYMTUZA in the AMBER trial [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Rash events were mild-to-moderate, often occurring within the first four weeks of treatment and resolving with continued dosing. The discontinuation rate due to rash in subjects using SYMTUZA was 2%.

5.4 Risk of Serious Adverse Reactions or Loss of Virologic Response Due to Drug Interactions

The concomitant use of SYMTUZA and other drugs may result in known or potentially significant drug interactions, some of which may lead to [see *Contraindications (4) and Drug Interactions (7.5)*]:

- Loss of therapeutic effect of SYMTUZA and possible development of resistance.
- Possible clinically significant adverse reactions from greater exposures of concomitant drugs.

See Table 4 for steps to prevent or manage these possible and known significant drug interactions, including dosing recommendations. Consider the potential for drug interactions prior to and during SYMTUZA therapy; review concomitant medications during SYMTUZA therapy; and monitor for the adverse reactions associated with concomitant medications [see *Contraindications (4) and Drug Interactions (7)*].

When used with concomitant medications, SYMTUZA, which contains darunavir boosted with cobicistat, may result in different drug interactions than those observed or expected with darunavir co-administered with ritonavir. Complex or unknown mechanisms of drug interactions preclude extrapolation of drug interactions with darunavir co-administered with ritonavir to certain SYMTUZA interactions [see *Drug Interactions (7) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

5.5 Immune Reconstitution Syndrome

Immune reconstitution syndrome has been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy. During the initial phase of combination antiretroviral treatment, patients whose immune systems respond 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 antiretroviral treatment.

5.6 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 SYMTUZA, there were no cases of proximal renal tubulopathy (PRT), including Fanconi syndrome, reported in the SYMTUZA group through Week 48. SYMTUZA is not recommended in patients with creatinine clearance below 30 mL per minute.

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

Prior to or when initiating SYMTUZA and during treatment with SYMTUZA, on a clinically appropriate schedule, assess serum creatinine, estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein in all patients. In patients with chronic kidney disease, also assess serum phosphorus. Discontinue SYMTUZA in patients who develop clinically significant decreases in renal function or evidence of Fanconi syndrome.

Cobicistat, a component of SYMTUZA, produces elevations of serum creatinine due to inhibition of tubular secretion of creatinine without affecting glomerular filtration. This effect should be considered when interpreting changes in estimated creatinine clearance in patients initiating SYMTUZA, particularly in patients with medical conditions or receiving drugs needing monitoring with estimated creatinine clearance. The elevation is typically seen within 2 weeks of starting therapy and is reversible after discontinuation. Patients who experience a confirmed increase in serum creatinine of greater than 0.4 mg/dL should be closely monitored for renal safety.

5.7 Sulfa Allergy

Darunavir contains a sulfonamide moiety. Monitor patients with a known sulfonamide allergy after initiating SYMTUZA. In clinical studies with darunavir co-administered with ritonavir, the incidence and severity of rash were similar in subjects with or without a history of sulfonamide allergy.

5.8 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 SYMTUZA, and TDF, another prodrug of tenofovir, alone or in combination with other antiretrovirals. Treatment with SYMTUZA 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).

5.9 Diabetes Mellitus/Hyperglycemia

New onset diabetes mellitus, exacerbation of pre-existing diabetes mellitus, and hyperglycemia have been reported during postmarketing surveillance in HIV infected patients receiving HIV protease inhibitor (PI) therapy. Some patients required either initiation or dose adjustments of

insulin or oral hypoglycemic agents for treatment of these events. In some cases, diabetic ketoacidosis has occurred. In those patients who discontinued PI therapy, hyperglycemia persisted in some cases. Because these events have been reported voluntarily during clinical practice, estimates of frequency cannot be made and causal relationships between HIV PI therapy and these events have not been established.

5.10 Fat Redistribution

Redistribution/accumulation of body fat, including central obesity, dorsocervical fat enlargement (buffalo hump), peripheral wasting, facial wasting, breast enlargement, and “cushingoid appearance” have been observed in patients receiving antiretroviral therapy. The mechanism and long-term consequences of these events are currently unknown. A causal relationship has not been established.

5.11 Hemophilia

There have been reports of increased bleeding, including spontaneous skin hematomas and hemarthrosis in patients with hemophilia type A and B treated with HIV protease inhibitors (PIs). In some patients, additional factor VIII was given. In more than half of the reported cases, treatment with HIV PIs was continued or reintroduced if treatment had been discontinued. A causal relationship between PI therapy and these episodes has not been established.

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)*]
- Hepatotoxicity [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Severe skin reactions [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Immune reconstitution syndrome [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- New onset or worsening renal impairment [*see Warnings and Precautions (5.6)*]
- Lactic acidosis/severe hepatomegaly with steatosis [*see Warnings and Precautions (5.8)*]

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 cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Adverse Reactions in Adults with No Prior Antiretroviral Treatment History

The safety profile of SYMTUZA in HIV-1 infected adults with no prior antiretroviral treatment history is based on Week 48 data from the AMBER trial, a randomized, double-blind, active-controlled trial where a total of 362 subjects received SYMTUZA once daily and 363 subjects

received a combination of PREZCOBIX[®] (fixed-dose combination of darunavir and cobicistat) and fixed-dose combination of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF).

The proportion of subjects who discontinued treatment with SYMTUZA or PREZCOBIX+FTC/TDF due to adverse events, regardless of severity, were 2% and 4% respectively.

An overview of the most frequent (occurring in at least 2% of subjects) adverse reactions irrespective of severity reported in AMBER are presented in Table 1. An overview of the most frequent laboratory abnormalities of at least Grade 2 severity reported in AMBER are presented in Table 2. Changes from baseline in lipid parameters for patients receiving SYMTUZA and those receiving PREZCOBIX + FTC/TDF are presented in Table 3.

Most adverse reactions during treatment with SYMTUZA were grade 1 or 2 in severity. One grade 3 reaction was reported and no grade 4 adverse reactions were reported during treatment with SYMTUZA.

Table 1: Adverse Reactions Reported in $\geq 2\%$ of HIV-1 Infected Adults With No Prior Antiretroviral Treatment History in AMBER (Week 48 Analysis)

	SYMTUZA (N=362)		PREZCOBIX+FTC/TDF (N=363)	
	All Grades	At least Grade 2	All Grades	At least Grade 2
Diarrhea	9%	2%	11%	2%
Rash ^a	8%	4%	7%	5%
Nausea	6%	1%	10%	3%
Fatigue	4%	1%	4%	1%
Headache	3%	1%	2%	1%
Abdominal discomfort	2%	-	4%	<1%
Flatulence	2%	<1%	1%	-

^a Includes pooled reported terms: dermatitis, dermatitis allergic, erythema, photosensitivity reaction, rash, rash generalized, rash macular, rash maculo-papular, rash morbilliform, rash pruritic, toxic skin eruption, urticaria

Adverse Reactions in Virologically-Suppressed Adults

The safety profile of SYMTUZA in virologically-suppressed HIV-1 infected adults is based on Week 48 data from 1,141 subjects in the EMERALD trial, a randomized, open-label, active-controlled trial where 763 subjects with a stable antiretroviral regimen consisting of a boosted protease inhibitor [either darunavir once daily or atazanavir (both boosted with ritonavir or cobicistat), or lopinavir with ritonavir] combined with FTC/TDF switched to SYMTUZA, and 378 subjects who continued their treatment regimen of a boosted protease inhibitor with FTC/TDF. Overall, the safety profile of SYMTUZA in subjects in this study was similar to that in subjects with no prior antiretroviral treatment history. The proportion of subjects who discontinued treatment with SYMTUZA due to adverse events, regardless of severity, was 1%.

Less Frequent Adverse Reactions

The following adverse reactions occurred in less than 2% of adults with no antiretroviral treatment history or virologically suppressed subjects receiving SYMTUZA, or are from studies described in the prescribing information of the individual component PREZISTA (darunavir).

Gastrointestinal Disorders: dyspepsia, pancreatitis (acute), vomiting

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: angioedema, pruritus, Stevens-Johnson syndrome

Metabolism and Nutrition Disorders: anorexia, diabetes mellitus, lipodystrophy

Reproductive System and Breast Disorders: gynecomastia

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: myalgia, osteonecrosis

Psychiatric Disorders: abnormal dreams

Immune System Disorders: (drug) hypersensitivity, immune reconstitution inflammatory syndrome

Hepatobiliary Disorders: acute hepatitis

Laboratory Abnormalities

Table 2: Laboratory Abnormalities (Grade 2-4) Reported in $\geq 2\%$ of Adults With No Prior Antiretroviral Treatment History in AMBER (Week 48 Analysis)

Laboratory Parameter Grade	Limit	SYMTUZA N=362	PREZCOBIX+FTC/TDF N=363
Creatinine			
Grade 2	>1.3 to 1.8 x ULN	4%	14%
Grade 4	≥ 3.5 x ULN	<1%	0
Triglycerides			
Grade 2	301-500 mg/dL	7%	4%
Grade 3	501-1,000 mg/dL	1%	1%
Grade 4	>1,000 mg/dL	<1%	<1%
Total Cholesterol			
Grade 2	240-<300 mg/dL	17%	4%
Grade 3	≥ 300 mg/dL	2%	1%
Low-Density Lipoprotein Cholesterol			
Grade 2	160-189 mg/dL	9%	4%
Grade 3	≥ 190 mg/dL	5%	1%
Elevated Glucose Levels			
Grade 2	126-250 mg/dL	6%	6%
Grade 3	251-500 mg/dL	<1%	0

ALT and/or AST elevations (Grade 2-4 combined) occurred in 2% of adult subjects receiving SYMTUZA with no antiretroviral treatment history in AMBER (Week 48 Analysis). Results were consistent in subjects receiving PREZCOBIX+FTC/TDF.

Table 3: Lipid Values, Mean Change from Baseline, Reported in Adults With No Prior Antiretroviral Treatment History in AMBER (Week 48 Analysis)^a

	SYMTUZA N=356		PREZCOBIX+FTC/TDF N=355	
	Baseline	Week 48	Baseline	Week 48
Mean ^b	mg/dL	Change	mg/dL	Change
	N=304 ^c		N=290	

Total cholesterol	168	+30	164	+11
HDL cholesterol	45	+6	44	+2
LDL cholesterol	100	+19	98	+5
Triglycerides	117	+34	112	+21
Total cholesterol to HDL ratio	4.1	0.2	4.0	0.1

^a Subjects on lipid-lowering agents at screening/baseline were excluded from the analysis (6 out of 362 subjects on SYMTUZA, 8 out of 363 subjects on PREZCOBIX+FTC/TDF). Subjects initiating a lipid-lowering agent post-baseline had their last fasted on-treatment value (prior to starting the agent) carried forward (6 on SYMTUZA, 2 on PREZCOBIX+FTC/TDF).

^b The change from baseline is the mean of within-subject changes from baseline for subjects with both baseline and Week 48 values, or the last value carried forward prior to initiating lipid-lowering agent post-baseline.

^c One subject did not have a Week 48 result for LDL cholesterol (n=303).

The percentage of subjects starting any lipid lowering drug during treatment in the SYMTUZA and PREZCOBIX + FTC/TDF arm were 1.7% (n=6) and 0.6% (n=2), respectively.

Renal Laboratory Tests

In the AMBER trial, which had 670 adults with no prior antiretroviral treatment history with a median baseline eGFR (estimated glomerular filtration rate) of 119 mL/min (SYMTUZA) and 118 mL/min (PREZCOBIX + FTC/TDF), mean (SD) serum creatinine increased by 0.05 (0.10) mg/dL in the SYMTUZA group and by 0.09 (0.11) mg/dL in the PREZCOBIX + FTC/TDF group from baseline to Week 48. Median serum creatinine was 0.90 mg/dL (SYMTUZA) and 0.89 mg/dL (PREZCOBIX + FTC/TDF) at baseline and 0.95 mg/dL (SYMTUZA) and 0.97 mg/dL (PREZCOBIX +FTC/TDF) at Week 48. Increases in serum creatinine occurred by Week 2 of treatment and remained stable. Median urine protein-to-creatinine ratio (UPCR) was 47 mg/g (SYMTUZA) and 51 mg/g (PREZCOBIX + FTC/TDF) at baseline and 30 mg/g (SYMTUZA) and 34 mg/g (PREZCOBIX + FTC/TDF) at Week 48.

In the EMERALD trial which had 1,141 virologically-suppressed adults treated with an HIV protease inhibitor and TDF containing regimen with a median baseline eGFR of 104 mL/min (SYMTUZA) and 103 mL/min (bPI+FTC/TDF) who were randomized to continue their treatment regimen or switch to SYMTUZA, at Week 48, mean serum creatinine was similar to baseline for both those continuing baseline treatment and those switching to SYMTUZA. Mean (SD) serum creatinine was 0.98 (0.18) mg/dL (SYMTUZA) and 0.98 (0.19) mg/dL (bPI+FTC/TDF) at baseline and 0.99 (0.18) mg/dL (SYMTUZA) and 0.99 (0.21) mg/dL (bPI+FTC/TDF) at Week 48. Median serum creatinine was 0.97 mg/dL (SYMTUZA) and 0.98 mg/dL (bPI+FTC/TDF) at baseline and 1.0 mg/dL (SYMTUZA) and 0.97 mg/dL (bPI+FTC/TDF) at Week 48. Median UPCR was 62 mg/g (SYMTUZA) and 63 mg/g (bPI+FTC/TDF) at baseline and 37 mg/g (SYMTUZA) and 53 mg/g (bPI+FTC/TDF) at Week 48.

Bone Mineral Density

AMBER

The effects of SYMTUZA compared to PREZCOBIX + FTC/TDF on bone mineral density (BMD) change from baseline to Week 48 were assessed by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). The mean percentage change in BMD from baseline to Week 48 was -0.7% with SYMTUZA compared to -2.4% with DRV/COBI + FTC/TDF at the lumbar spine and 0.2% compared to -2.7% at the total hip. BMD declines of 5% or greater at the lumbar spine were

experienced by 16% of SYMTUZA subjects and 22% of PREZCOBIX + FTC/TDF subjects. BMD declines of 7% or greater at the femoral neck were experienced by 2% of SYMTUZA subjects and 15% of PREZCOBIX + FTC/TDF subjects. The long-term clinical significance of these BMD changes is not known.

EMERALD

In EMERALD, boosted Protease Inhibitor (bPI) and TDF-treated subjects were randomized to continue their TDF-based regimen or switch to SYMTUZA; changes in BMD from baseline to Week 48 were assessed by DXA. The mean percentage change in BMD from baseline to Week 48 was 1.5% with SYMTUZA compared to -0.6% with PREZCOBIX + FTC/TDF at the lumbar spine and 1.4% compared to -0.3% at the total hip. BMD declines of 5% or greater at the lumbar spine were experienced by 2% of SYMTUZA subjects and 9% of PREZCOBIX + FTC/TDF subjects. BMD declines of 7% or greater at the femoral neck were experienced by no SYMTUZA subjects and 2% of PREZCOBIX + FTC/TDF subjects. The long-term clinical significance of these BMD changes is not known.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postmarketing experience in patients receiving a darunavir-containing regimen. 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

Redistribution of body fat

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders

Rhabdomyolysis (associated with co-administration with HMG-CoA reductase inhibitors)

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Toxic epidermal necrolysis, acute generalized exanthematous pustulosis, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

7. DRUG INTERACTIONS

7.1 Not Recommended With Other Antiretroviral Medications

SYMTUZA is a complete regimen for HIV-1 infection and coadministration with other antiretroviral medications for the treatment of HIV-1 infection is not recommended. For this reason, information regarding potential drug-drug interactions with other antiretroviral medications is not provided.

7.2 Potential for SYMTUZA to Affect Other Drugs

Darunavir co-administered with cobicistat is an inhibitor of CYP3A and CYP2D6. Cobicistat inhibits the following transporters: P-glycoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 and

OATP1B3. Therefore, co-administration of SYMTUZA with drugs that are primarily metabolized by CYP3A and/or CYP2D6, or are substrates of P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 or OATP1B3 may result in increased plasma concentrations of such drugs, which could increase or prolong their therapeutic effect and can be associated with adverse events (see Table 4).

7.3 Potential for Other Drugs to Affect SYMTUZA

Darunavir is metabolized by CYP3A. Cobicistat is metabolized by CYP3A and, to a minor extent, by CYP2D6. Co-administration of drugs that induce CYP3A activity are expected to increase the clearance of darunavir and cobicistat, resulting in lowered plasma concentrations which may lead to loss of therapeutic effect and development of resistance. Co-administration of SYMTUZA with other drugs that inhibit CYP3A may result in increased plasma concentrations of darunavir and cobicistat (see Table 4).

Tenofovir alafenamide (TAF) is a substrate of P-gp, BCRP, OATP1B1, and OATP1B3. Drugs that strongly affect P-gp activity may lead to changes in TAF absorption. Drugs that induce P-gp activity are expected to decrease the absorption of TAF, resulting in decreased plasma concentrations of TAF, which may lead to loss of therapeutic effect of SYMTUZA and development of resistance. Co-administration of SYMTUZA with other drugs that inhibit P-gp may increase the absorption and plasma concentrations of TAF (see Table 4).

7.4 Drugs Affecting Renal Function

Because emtricitabine and tenofovir are primarily excreted by the kidneys through glomerular filtration and active tubular secretion, co-administration of SYMTUZA with drugs that reduce renal function or compete for active tubular secretion may increase concentrations of emtricitabine, 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 (5.6)*].

7.5 Significant Drug Interactions

Table 4 provides a listing of established or potentially clinically significant drug interactions with SYMTUZA and recommended steps to prevent or manage these interactions. These recommendations are based on drug interaction trials conducted with the components of SYMTUZA, as individual agents or in combination, or are predicted interactions. No drug interaction trials have been performed with SYMTUZA or with all the components administered together. Drug interaction trials have been conducted with darunavir co-administered with ritonavir or cobicistat or with emtricitabine and tenofovir prodrugs.

Table 4: Significant Drug Interactions		
Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration	Clinical Comment
Alpha 1-adrenoreceptor antagonist: alfuzosin	↑ alfuzosin	Co-administration is contraindicated due to potential for serious and/or life-threatening reactions such as hypotension.
Antianginal: ranolazine	↑ ranolazine	Co-administration is contraindicated due to potential for serious and/or life-threatening reactions.
Antiarrhythmics: dronedarone e.g., amiodarone, disopyramide, flecainide, lidocaine (systemic), mexiletine, propafenone, quinidine digoxin	↑ dronedarone ↑ antiarrhythmics ↑ digoxin	Co-administration is contraindicated due to potential for serious and/or life-threatening reactions such as cardiac arrhythmias Clinical monitoring is recommended upon co-administration with antiarrhythmics. When co-administering with digoxin, titrate the digoxin dose and monitor digoxin concentrations.
Antibacterials: clarithromycin, erythromycin, telithromycin	↑ darunavir ↑ cobicistat ↑ antibacterial	Consider alternative antibiotics with concomitant use of SYMTUZA.
Anticancer agents: dasatinib, nilotinib vinblastine, vincristine	↑ anticancer agent	A decrease in the dosage or an adjustment of the dosing interval of dasatinib or nilotinib may be necessary when co-administered with SYMTUZA. Consult the dasatinib and nilotinib prescribing information for dosing instructions. For vincristine and vinblastine, consider temporarily withholding the cobicistat-containing antiretroviral regimen in patients who develop significant hematologic or gastrointestinal side effects when SYMTUZA is administered concurrently with vincristine or vinblastine. If the antiretroviral regimen must be withheld for a prolonged period, consider initiating a revised regimen that does not include a CYP3A or P-gp inhibitor.
Anticoagulants: <u>Direct Oral Anticoagulants (DOACs)</u> apixaban rivaroxaban betrixaban dabigatran edoxaban	↑ apixaban ↑ rivaroxaban ↔ betrixaban ↔ dabigatran	Due to potentially increased bleeding risk, dosing recommendations for coadministration of apixaban with SYMTUZA depends on the apixaban dose. Refer to apixaban dosing instructions for coadministration with strong CYP3A and P-gp inhibitors in apixaban prescribing information. Coadministration of rivaroxaban with SYMTUZA is not recommended because it may lead to an increased bleeding risk. No dose adjustment is needed when betrixaban, dabigatran, or edoxaban is co-administered with SYMTUZA.

<u>Other Anticoagulants</u> warfarin	↔ edoxaban warfarin: effect unknown	Monitor international normalized ratio (INR) upon co-administration of SYMTUZA with warfarin.
Anticonvulsants: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin <u>Anticonvulsants with CYP3A induction effects that are NOT contraindicated:</u> e.g., eslicarbazepine, oxcarbazepine <u>Anticonvulsants that are metabolized by CYP3A:</u> e.g., clonazepam	↓ cobicistat ↓ darunavir ↓ tenofovir alafenamide ↓ cobicistat ↓ tenofovir alafenamide darunavir: effect unknown ↑ clonazepam	Co-administration is contraindicated due to potential for loss of therapeutic effect and development of resistance. Consider alternative anticonvulsant or antiretroviral therapy to avoid potential changes in exposures. If co-administration is necessary, monitor for lack or loss of virologic response. Clinical monitoring of anticonvulsants is recommended.
Antidepressants: <u>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs):</u> e.g., paroxetine, sertraline <u>Tricyclic Antidepressants (TCAs):</u> e.g., amitriptyline, desipramine, imipramine, nortriptyline <u>Other antidepressants:</u> trazodone	SSRIs: effects unknown ↑ TCAs ↑ trazodone	When co-administering with SSRIs, TCAs, or trazodone, careful dose titration of the antidepressant to the desired effect, including using the lowest feasible initial or maintenance dose, and monitoring for antidepressant response are recommended.
Antifungals: itraconazole, ketoconazole, posaconazole voriconazole	↑ darunavir ↑ cobicistat ↑ itraconazole ↑ ketoconazole ↔ posaconazole (not studied) voriconazole: effects unknown	Monitor for increased darunavir or cobicistat adverse reactions. Specific dosing recommendations are not available for co-administration with itraconazole or ketoconazole. Monitor for increased itraconazole or ketoconazole adverse reactions. Co-administration with voriconazole is not recommended unless benefit/risk assessment justifies the use of voriconazole.
Anti-gout: colchicine	↑ colchicine	Co-administration is contraindicated in patients with renal and/or hepatic impairment due to potential for serious and/or life-threatening reactions. <u>For patients without renal or hepatic impairment:</u> • <u>Treatment of gout flares – co-administration of colchicine:</u> 0.6 mg (1 tablet) ×1 dose, followed by 0.3 mg (half tablet) 1 hour later. Treatment course to be repeated no earlier than 3 days.

		• <u>Prophylaxis of gout flares – co-administration of colchicine</u>: If the original regimen was 0.6 mg twice a day, the regimen should be adjusted to 0.3 mg once a day. If the original regimen was 0.6 mg once a day, the regimen should be adjusted to 0.3 mg once every other day. • <u>Treatment of familial Mediterranean fever – co-administration of colchicine</u>: Maximum daily dose of 0.6 mg (may be given as 0.3 mg twice a day).
Antimalarial: artemether/lumefantrine	artemether: effect unknown lumefantrine: effect unknown	Monitor for a potential decrease of antimalarial efficacy or potential QT prolongation.
Antimycobacterials: rifampin	↓ cobicistat ↓ darunavir ↓ tenofovir alafenamide	Co-administration is contraindicated due to potential for loss of therapeutic effect and development of resistance.
rifabutin	↑ rifabutin ↓ TAF cobicistat: effects unknown darunavir: effects unknown	Co-administration of SYMTUZA with rifabutin is not recommended. If the combination is needed, the recommended dose of rifabutin is 150 mg every other day. Monitor for rifabutin-associated adverse reactions including neutropenia and uveitis.
rifapentine	↓ darunavir ↓ TAF	Co-administration with rifapentine is not recommended.
Antipsychotics: lurasidone	↑ lurasidone	Co-administration is contraindicated due to potential for serious and/or life-threatening reactions.
pimozide	↑ pimozide	Co-administration is contraindicated due to potential for serious and/or life-threatening reactions such as cardiac arrhythmias.
e.g., perphenazine, risperidone, thioridazine	↑ antipsychotic	A decrease in the dose of antipsychotics that are metabolized by CYP3A or CYP2D6 may be needed when co-administered with SYMTUZA.
quetiapine	↑ quetiapine	<u>Initiation of SYMTUZA in patients taking quetiapine</u>: Consider alternative antiretroviral therapy to avoid increases in quetiapine exposure. If co-administration is necessary, reduce the quetiapine dose to 1/6 of the current dose and monitor for quetiapine-associated adverse reactions. Refer to the quetiapine prescribing information for recommendations on adverse reaction monitoring. <u>Initiation of quetiapine in patients taking SYMTUZA</u>: Refer to the quetiapine prescribing information for initial dosing and titration of quetiapine.

β-Blockers: e.g., carvedilol, metoprolol, timolol	↑ beta-blockers	Clinical monitoring is recommended for co-administration with beta-blockers that are metabolized by CYP2D6.
Calcium channel blockers: e.g., amlodipine, diltiazem, felodipine, nifedipine, verapamil	↑ calcium channel blockers	Clinical monitoring is recommended for co-administration with calcium channel blockers metabolized by CYP3A.
Systemic/Inhaled/Nasal/Ophthalmic Corticosteroids: e.g., betamethasone budesonide ciclesonide dexamethasone fluticasone methylprednisolone mometasone triamcinolone	↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ corticosteroids	Co-administration with systemic dexamethasone or other systemic corticosteroids that induce CYP3A may result in loss of therapeutic effect and development of resistance to SYMTUZA. Consider alternative corticosteroids. Co-administration with corticosteroids of which exposures are significantly increased by strong CYP3A inhibitors can increase the risk for Cushing's syndrome and adrenal suppression. Alternative corticosteroids including beclomethasone, prednisone, and prednisolone (for which PK and/or PD are less affected by strong CYP3A inhibitors relative to other steroids) should be considered, particularly for long term use.
Endothelin receptor antagonists: bosentan	↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ bosentan	<u>Initiation of bosentan in patients taking SYMTUZA:</u> In patients who have been receiving SYMTUZA for at least 10 days, start bosentan at 62.5 mg once daily or every other day based upon individual tolerability. <u>Initiation of SYMTUZA in patients on bosentan:</u> Discontinue use of bosentan at least 36 hours prior to initiation of SYMTUZA. After at least 10 days following the initiation of SYMTUZA, resume bosentan at 62.5 mg once daily or every other day based upon individual tolerability. <u>Switching from darunavir co-administered with ritonavir to SYMTUZA in patients on bosentan:</u> Maintain bosentan dose.
Ergot derivatives: e.g., dihydroergotamine, ergotamine, methylergonovine	↑ ergot derivatives	Co-administration is contraindicated due to potential for serious and/or life-threatening reactions such as acute ergot toxicity characterized by peripheral vasospasm and ischemia of the extremities and other tissues.
GI motility agent: cisapride	↑ cisapride	Co-administration is contraindicated due to potential for serious and/or life-threatening reactions such as cardiac arrhythmias.
Hepatitis C virus (HCV): <u>Direct-Acting Antivirals:</u> elbasvir/grazoprevir	↑ elbasvir/grazoprevir	Co-administration is contraindicated due to potential for the increased risk of alanine transaminase (ALT) elevations.

glecaprevir/pibrentasvir	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	Co-administration of SYTMUZA with glecaprevir/pibrentasvir is not recommended.
simeprevir	darunavir: effects unknown ↑ simeprevir	Co-administration with simeprevir is not recommended.
Herbal product: St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ cobicistat ↓ darunavir ↓ tenofovir alafenamide	Co-administration is contraindicated due to potential for loss of therapeutic effect and development of resistance.
Hormonal contraceptives:		Additional or alternative (non-hormonal) forms of contraception should be considered when estrogen based contraceptives are coadministered with SYMTUZA.
drospirinone/ethinylestradiol	↑ drospirinone ↓ ethinylestradiol	For co-administration with drospirenone, clinical monitoring is recommended due to the potential for hyperkalemia.
other progestin/estrogen contraceptives	progestin: effects unknown estrogen: effects unknown	No data are available to make recommendations on co-administration with oral or other hormonal contraceptives.
Immunosuppressants: cyclosporine, sirolimus, tacrolimus	↑ immunosuppressants	These immunosuppressant agents are metabolized by CYP3A. Therapeutic drug monitoring is recommended with concomitant use.
Immunosuppressant /neoplastic: everolimus		Co-administration of everolimus and SYMTUZA is not recommended.
Inhaled beta agonist: salmeterol	↑ salmeterol	Co-administration with salmeterol is not recommended and may result in increased risk of cardiovascular adverse events associated with salmeterol, including QT prolongation, palpitations, and sinus tachycardia.
Lipid modifying agents: <u>HMG-CoA reductase inhibitors:</u> lovastatin, simvastatin	↑ lovastatin ↑ simvastatin	Co-administration is contraindicated due to potential for serious reactions such as myopathy including rhabdomyolysis.
e.g., atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	↑ atorvastatin ↑ fluvastatin ↑ pravastatin ↑ rosuvastatin pitavastatin: effect unknown	For atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, and rosuvastatin, start with the lowest recommended dose and titrate while monitoring for safety. Dosage recommendations with atorvastatin or rosuvastatin are as follows: • atorvastatin dosage should not exceed 20 mg/day • rosuvastatin dosage should not exceed 20 mg/day

Other lipid modifying agents: lomitapide	↑ lomitapide	Co-administration is contraindicated due to potential for markedly increased transaminases associated with increased plasma concentrations of lomitapide.
Narcotic analgesics metabolized by CYP3A: e.g., fentanyl, oxycodone	↑ fentanyl ↑ oxycodone	Careful monitoring of therapeutic effects and adverse reactions associated with CYP3A-metabolized narcotic analgesics (including potentially fatal respiratory depression) is recommended with co-administration.
tramadol	↑ tramadol	A dose decrease may be needed for tramadol with concomitant use.
Narcotic analgesic for treatment of opioid dependence: buprenorphine, buprenorphine/naloxone, methadone	buprenorphine or buprenorphine/ naloxone: effects unknown methadone: effects unknown	<u>Initiation of buprenorphine, buprenorphine/naloxone or methadone in patients taking SYMTUZA:</u> Carefully titrate the dose of buprenorphine, buprenorphine/naloxone or methadone to the desired effect; use the lowest feasible initial or maintenance dose. <u>Initiation of SYMTUZA in patients taking buprenorphine, buprenorphine/naloxone, or methadone:</u> A dose adjustment for buprenorphine, buprenorphine/naloxone, or methadone may be needed. Monitor clinical signs and symptoms.
Phosphodiesterase PDE-5 inhibitors: e.g., avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil	↑ PDE-5 inhibitors	Co-administration with avanafil is not recommended because a safe and effective avanafil dosage regimen has not been established. Co-administration with PDE-5 inhibitors may result in an increase in PDE-5 inhibitor-associated adverse reactions including hypotension, syncope, visual disturbances, and priapism. <u>Use of PDE-5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension (PAH):</u> Co-administration with sildenafil used for PAH is contraindicated due to potential for sildenafil associated adverse reactions (which include visual disturbances, hypotension, prolonged erection, and syncope). The following dose adjustments are recommended for use of tadalafil with SYMTUZA: • <u>Initiation of tadalafil in patients taking SYMTUZA:</u> In patients receiving SYMTUZA for at least one week, start tadalafil at 20 mg once daily. Increase to 40 mg once daily based upon individual tolerability. • <u>Initiation of SYMTUZA in patients taking tadalafil:</u> Avoid use of tadalafil during the initiation of SYMTUZA. Stop tadalafil at least 24 hours prior to starting SYMTUZA. After at least one week following the initiation of SYMTUZA, resume tadalafil at 20 mg once daily. Increase to 40 mg once daily based upon individual tolerability. • <u>Patients switching from darunavir co-</u>

		<u>administered with ritonavir to SYMTUZA:</u> Maintain tadalafil dose. <u>Use of PDE-5 inhibitors for erectile dysfunction:</u> Sildenafil at a single dose not exceeding 25 mg in 48 hours, vardenafil at a single dose not exceeding 2.5 mg dose in 72 hours, or tadalafil at a single dose not exceeding 10 mg dose in 72 hours can be used with increased monitoring for PDE-5 inhibitor-associated adverse reactions.
Platelet aggregation inhibitor: ticagrelor	↑ ticagrelor	Co-administration of SYMTUZA and ticagrelor is not recommended.
Sedatives/hypnotics: orally administered midazolam, triazolam metabolized by CYP3A: e.g., buspirone, diazepam, estazolam, zolpidem parenterally administered midazolam	↑ midazolam ↑ triazolam ↑ sedatives/hypnotics	Co-administration is contraindicated due to potential for serious and/or life-threatening reactions such as prolonged or increased sedation or respiratory depression. With concomitant use, titration is recommended with sedatives/hypnotics metabolized by CYP3A and a lower dose of the sedatives/hypnotics should be considered with monitoring for increased and prolonged effects or adverse reactions. Co-administration of parenteral midazolam should be done in a setting that ensures close clinical monitoring and appropriate medical management in case of respiratory depression and/or prolonged sedation. Dose reduction for parenteral midazolam should be considered, especially if more than a single dose of midazolam is administered.

This table is not all inclusive

↑ = increase, ↓ = decrease, ↔ = no effect

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in individuals exposed to SYMTUZA 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 SYMTUZA in pregnant individuals from the APR to inform on a potential drug-associated risk of birth defects and miscarriage. Available data from the APR show no difference in rate of overall birth defects for darunavir and emtricitabine compared with the background rate for major birth defects of 2.7% in a U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) (*see Data*). The rate of miscarriage is not reported in the APR. The estimated background rate of

miscarriage in clinically recognized pregnancies in the U.S. general population is 15-20%. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

The APR uses the MACDP as the U.S. reference population for birth defects in the general population. The MACDP evaluates pregnant individuals and infants from a limited geographic area and does not include outcomes for births that occurred at less than 20 weeks' gestation.

In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed when the components of SYMTUZA were administered separately at darunavir exposures less than 1- (mice and rabbits) and 2.6-times (rats) higher, at cobicistat exposures 1.7- and 4.1-times higher (rats and rabbits respectively) at emtricitabine exposures 88- and 7.3- times higher (mice and rabbits, respectively), and tenofovir alafenamide exposures equal to or 85- times higher (rats and rabbits, respectively) than human exposures at the recommended daily dose of these components in SYMTUZA (*see Data*). No adverse developmental effects were seen when cobicistat was administered to rats through lactation at cobicistat exposures up to 1.1 times the human exposure at the recommended therapeutic dose.

Clinical Considerations

Not Recommended During Pregnancy

SYMTUZA is not recommended for use during pregnancy because of substantially lower exposures of darunavir and cobicistat during pregnancy (*see Data*) and [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

SYMTUZA should not be initiated in pregnant individuals. An alternative regimen is recommended for individuals who become pregnant during therapy with SYMTUZA.

Data

Human Data

Darunavir/Cobicistat: Darunavir and cobicistat in combination with a background regimen was evaluated in a clinical trial of 7 pregnant individuals taking darunavir and cobicistat prior to enrollment and who were willing to remain on darunavir and cobicistat throughout the study. The study period included the second and third trimesters, and through 12 weeks postpartum. Six pregnant individuals completed the trial.

Exposure to darunavir and cobicistat as part of an antiretroviral regimen was substantially lower during the second and third trimesters of pregnancy compared with postpartum [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

One out of 6 pregnant individuals who completed the study experienced virologic failure with HIV-1 RNA >1,000 copies/mL from the third trimester visit through the postpartum period. Five pregnant individuals had sustained virologic response (HIV RNA <50 copies/mL) throughout the study period. There are no clinical data on the virologic response when darunavir and cobicistat are initiated during pregnancy.

Darunavir: Based on prospective reports to the APR of 679 live births following exposure to darunavir-containing regimens during pregnancy (including 425 exposed in the first trimester and 254 exposed in the second/third trimester), there was no difference in rate of overall birth defects for darunavir compared with the background rate for major birth defects in a U.S. reference population of the MACDP.

The prevalence of birth defects in live births was 2.1% (95% CI: 1.0% to 4.0%) with first trimester exposure to darunavir containing-regimens and 2.4% (95% CI: 0.9% to 5.1%) with second/third trimester exposure to darunavir-containing regimens.

Cobicistat: Insufficient numbers of pregnancies with exposure to cobicistat have been reported to the APR to estimate the rate of birth defects.

Emtricitabine: Based on prospective reports to the APR of 3749 exposures to emtricitabine-containing regimens during pregnancy (including 2614 exposed in the first trimester and 1135 exposed in the second/third trimester), there was no difference between emtricitabine 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: 1.8% to 2.9%) with first trimester exposure to emtricitabine-containing regimens and 2.1% (95% CI: 1.4% to 3.1%) with the second/third trimester exposure to emtricitabine-containing regimens.

Tenofovir alafenamide: Insufficient numbers of pregnancies with exposure to tenofovir alafenamide have been reported to the APR to estimate the rate of birth defects.

Animal Data

Darunavir: Reproduction studies conducted with darunavir showed no embryotoxicity or teratogenicity in mice (doses up to 1000 mg/kg from gestation day (GD) 6-15 with darunavir alone) and rats (doses up to 1000 mg/kg from GD 7-19 in the presence or absence of ritonavir) as well as in rabbits (doses up to 1000 mg/kg/day from GD 8-20 with darunavir alone). In these studies, darunavir exposures (based on AUC) were higher in rats (2.6-fold), whereas in mice and rabbits, exposures were lower (less than 1-fold) compared to those obtained in humans at the recommended daily dose of darunavir in SYMTUZA.

Cobicistat: Cobicistat was administered orally to pregnant rats at doses up to 125 mg/kg/day on GD 6-17. Increases in post-implantation loss and decreased fetal weights were observed at a maternal toxic dose of 125 mg/kg/day. No malformations were noted at doses up to 125 mg/kg/day. Systemic exposures (AUC) at 50 mg/kg/day in pregnant females were 1.7 times higher than human exposures at the recommended daily dose of cobicistat in SYMTUZA.

In pregnant rabbits, cobicistat was administered orally at doses up to 100 mg/kg/day during GD 7-20. No maternal or embryo/fetal effects were noted at the highest dose of 100 mg/kg/day. Systemic exposures (AUC) at 100 mg/kg/day were 4.1 times higher than human exposures at the recommended daily dose of cobicistat in SYMTUZA.

In a pre/postnatal developmental study in rats, cobicistat was administered orally at doses up to 75 mg/kg from GD 6 to postnatal day 20, 21, or 22. At doses of 75 mg/kg/day, neither maternal nor developmental toxicity was noted. Systemic exposures (AUC) at this dose were 1.1 times the human exposures at the recommended daily dose of cobicistat in SYMTUZA.

Emtricitabine: Emtricitabine was administered orally to pregnant mice and rabbits (up to 1000 mg/kg/day) through organogenesis (on GD 6 through 15, and 7 through 19, respectively). No significant toxicological effects were observed in embryo-fetal toxicity studies performed with emtricitabine in mice at exposures approximately 88 times higher and in rabbits approximately 7.3 times higher than human exposures at the recommended daily dose of emtricitabine in SYMTUZA.

In a pre/postnatal development study, 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 of approximately 88 times higher than human exposures at the recommended daily dose of emtricitabine in SYMTUZA.

Tenofovir Alafenamide (TAF): TAF was administered orally to pregnant rats (up to 250 mg/kg/day) and rabbits (up to 100 mg/kg/day) through organogenesis (on GD 6 through 17, and 7 through 20, respectively). No adverse embryo-fetal effects were observed in rats and rabbits at TAF exposures approximately similar to (rats) and 85 times higher (rabbits) than the exposure in humans at the recommended daily dose. TAF is rapidly converted to tenofovir; the observed tenofovir exposure in rats and rabbits were 51 (rats) and 80 (rabbits) times higher than human tenofovir exposures at the recommended daily dose of TAF in SYMTUZA.

Since TAF is rapidly converted to tenofovir and a lower tenofovir exposure in rats and mice was observed after TAF administration compared to TDF (another prodrug of 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 GD 7 [and lactation day 20] at tenofovir exposures of approximately 14 [21] times higher than the exposure in humans at the recommended daily dose of TDF.

8.2 Lactation

Risk Summary

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

Based on published data, emtricitabine has been shown to be present in human breast milk. There are no data on the presence of darunavir, cobicistat, or TAF in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Darunavir and cobicistat are present in the milk of lactating rats. Tenofovir has been shown to be present in the milk of lactating rats and rhesus monkeys after administration of TDF (*see Data*). Because of the potential for (1) HIV transmission (in HIV-negative infants), (2) developing viral resistance (in HIV-positive infants), and (3) serious adverse reactions in breastfed infants, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving SYMTUZA.

Data

Animal Data

Darunavir: Studies in rats (with darunavir alone or with ritonavir) have demonstrated that darunavir is excreted in milk. In the rat pre- and postnatal development study, a reduction in pup body weight gain was observed due to exposure of pups to drug substances via milk. The maximal maternal plasma exposures achieved with darunavir (up to 1000 mg/kg with ritonavir) were approximately 66% of those obtained in humans at the recommended clinical dose of darunavir with ritonavir.

Cobicistat: During the pre/postnatal developmental toxicology study, at doses up to 75 mg/kg/day, mean cobicistat milk to plasma ratio of up to 1.9 was measured 2 hours after administration to rats on lactation day 10.

Tenofovir Alafenamide: Studies in rats and monkeys have demonstrated that tenofovir is excreted 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. Tenofovir was excreted into the milk of lactating rhesus 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 safety and effectiveness of SYMTUZA in pediatric patients less than 18 years of age have not been established. Darunavir, a component of SYMTUZA is not recommended in pediatric patients below 3 years of age because of toxicity and mortality observed in juvenile rats dosed with darunavir.

Juvenile Animal Toxicity Data

Darunavir: In a juvenile toxicity study where rats were directly dosed with darunavir (up to 1000 mg/kg), deaths occurred from post-natal day 5 at plasma exposure levels ranging from 0.1 to 1.0 of the human exposure levels. In a 4-week rat toxicology study, when dosing was initiated on post-natal day 23 (the human equivalent of 2 to 3 years of age), no deaths were observed with a plasma exposure (in combination with ritonavir) 2 times the human plasma exposure levels.

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of SYMTUZA included 35 subjects aged above 65 years of which 26 received SYMTUZA. No differences in safety or efficacy have been observed between elderly subjects and those aged 65 years or less. In general, caution should be exercised in the administration and monitoring of SYMTUZA in elderly patients, reflecting the greater frequency of decreased hepatic function and of concomitant disease or other drug therapy [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.6 Renal Impairment

SYMTUZA is not recommended in patients with severe renal impairment (creatinine clearance below 30 mL per minute). No dosage adjustment of SYMTUZA is required in patients with creatinine clearance greater than or equal to 30 mL per minute [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

Cobicistat has been shown to decrease creatinine clearance without affecting actual renal glomerular function. Dosing recommendations are not available for drugs that require dosage adjustment for renal impairment when used in combination with SYMTUZA [*see Warnings and Precautions (5.6)*].

8.7 Hepatic Impairment

No dosage adjustment of SYMTUZA is required in patients with mild (Child Pugh Class A) or moderate (Child Pugh Class B) hepatic impairment. SYMTUZA has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh Class C) and there are only limited data regarding the use of SYMTUZA components in this population. Therefore, SYMTUZA is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

10. OVERDOSAGE

Human experience of acute overdose with SYMTUZA is limited. There is no specific antidote for overdose with SYMTUZA. Treatment of overdose with SYMTUZA consists of general supportive measures including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient.

Since darunavir and cobicistat are highly bound to plasma proteins, it is unlikely that they will be significantly removed by hemodialysis or peritoneal dialysis. Hemodialysis treatment removes approximately 30% of the emtricitabine dose over a 3-hour dialysis period starting within 1.5 hours of emtricitabine dosing (blood flow rate of 400 mL/min and a dialysate flow rate of 600 mL/min). 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.

11. DESCRIPTION

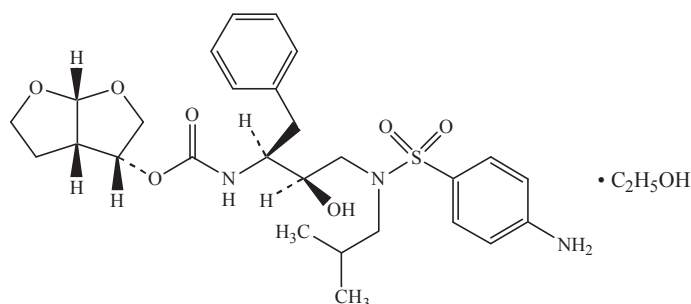
SYMTUZA (darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide) is a fixed-dose combination tablet.

- Darunavir is an inhibitor of the HIV-1 protease.
- Cobicistat is a mechanism-based inhibitor of cytochrome P450 (CYP) enzymes of the CYP3A family.
- Emtricitabine, a synthetic nucleoside analog of cytidine, is an HIV nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor (HIV NRTI).

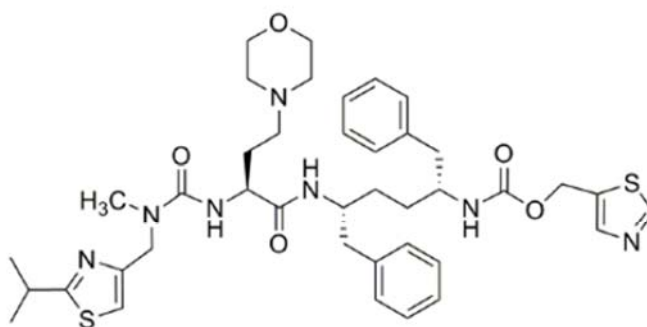
- Tenofovir alafenamide, an HIV NRTI, is converted *in vivo* to tenofovir, an acyclic nucleoside phosphonate (nucleotide) analog of adenosine 5'-monophosphate.

SYMTUZA tablets are for oral administration. Each tablet contains darunavir ethanolate equivalent to 800 mg of darunavir, 150 mg of cobicistat, 200 mg of emtricitabine, and 11.2 mg of tenofovir alafenamide fumarate equivalent to 10 mg of tenofovir alafenamide. The tablets include the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, magnesium stearate, and microcrystalline cellulose. The tablets are film-coated with a coating material containing polyethylene glycol (macrogol), polyvinyl alcohol (partially hydrolyzed), talc, titanium dioxide, and yellow ferric oxide.

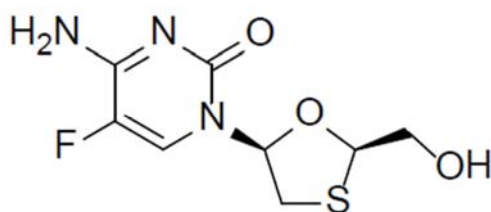
Darunavir: Darunavir, in the form of darunavir ethanolate, has the following chemical name: [(1*S*,2*R*)-3-[[[(4-aminophenyl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-carbamic acid (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-yl ester monoethanolate. Its molecular formula is $C_{27}H_{37}N_3O_7S \cdot C_2H_5OH$ and its molecular weight is 593.73. Darunavir ethanolate has the following structural formula:



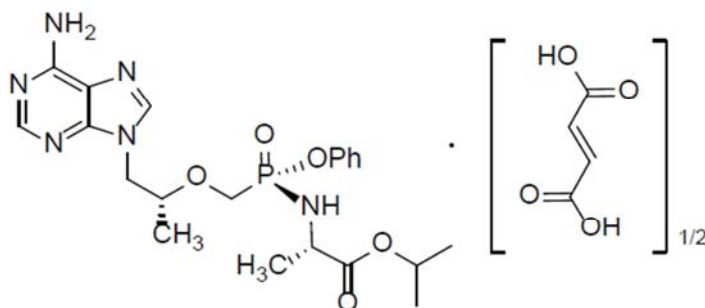
Cobicistat: Cobicistat is adsorbed onto silicon dioxide. The chemical name for cobicistat is 1,3-thiazol-5-ylmethyl[(2*R*,5*R*)-5-{[(2*S*)-2-[(methyl{2-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl)methyl} carbamoyl)amino]-4-(morpholin-4-yl)butanoyl]amino}-1,6-diphenylhexan-2-yl]carbamate. It has a molecular formula of $C_{40}H_{53}N_7O_5S_2$ and a molecular weight of 776.02. It has the following structural formula:



Emtricitabine: The chemical name of emtricitabine is 4-amino-5-fluoro-1-(2*R*-hydroxymethyl-[1,3]-oxathiolan-5*S*-yl)-(1*H*)-pyrimidin-2-one. Emtricitabine 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. Emtricitabine has a molecular formula of $C_8H_{10}FN_3O_3S$ and a molecular weight of 247.24. It has the following structural formula:



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 a molecular formula of $C_{21}H_{29}O_5N_6P \cdot \frac{1}{2}(C_4H_4O_4)$ and a formula weight of 534.50. It has the following structural formula:



12. CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

SYMTUZA is a fixed-dose combination of antiretroviral drugs darunavir (plus the CYP3A inhibitor cobicistat), emtricitabine, and tenofovir alafenamide [see *Microbiology* (12.4)].

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

Thorough QT trials have been conducted for darunavir, cobicistat, and tenofovir alafenamide. The effect of emtricitabine or the combination regimen SYMTUZA on the QT interval has not been evaluated.

Darunavir: In a thorough QT/QTc study in 40 healthy subjects, darunavir doses (co-administered with 100 mg ritonavir) of approximately 2 times the recommended darunavir dose did not affect the QT/QTc interval.

Cobicistat: In a thorough QT/QTc study in 48 healthy subjects, a single dose of cobicistat 250 mg and 400 mg (1.67 and 2.67 times the dose in SYMTUZA) did not affect the QT/QTc interval. Prolongation of the PR interval was noted in subjects receiving cobicistat. The maximum mean (95% upper confidence bound) difference in PR from placebo after baseline-correction was 9.5 (12.1) msec for the 250 mg cobicistat dose and 20.2 (22.8) for the 400 mg cobicistat dose.

Because the 150 mg cobicistat dose used in the SYMTUZA fixed-dose combination tablet is lower than the lowest dose studied in the thorough QT study, it is unlikely that treatment with SYMTUZA will result in clinically relevant PR prolongation.

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

Effects on Serum Creatinine

The effect of cobicistat on serum creatinine was investigated in a trial in subjects with normal renal function ($\text{eGFR}_{\text{CG}} \geq 80 \text{ mL/min}$, $N=12$) and mild-to-moderate renal impairment ($\text{eGFR}_{\text{CG}} 50\text{-}79 \text{ mL/min}$, $N=18$). A statistically significant decrease from baseline in the estimated glomerular filtration rate calculated by Cockcroft-Gault method (eGFR_{CG}) was observed after 7 days of treatment with cobicistat 150 mg among subjects with normal renal function ($-9.9 \pm 13.1 \text{ mL/min}$) and mild-to-moderate renal impairment ($-11.9 \pm 7.0 \text{ mL/min}$). No statistically significant changes in eGFR_{CG} were observed compared to baseline for subjects with normal renal function or mild-to-moderate renal impairment 7 days after cobicistat was discontinued. The actual glomerular filtration rate, as determined by the clearance of probe drug iohexol, was not altered from baseline during treatment with cobicistat among subjects with normal renal function and mild-to-moderate renal impairment, indicating that cobicistat inhibits tubular secretion of creatinine, reflected as a reduction in eGFR_{CG} , without affecting the actual glomerular filtration rate.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion

The bioavailability of the components of SYMTUZA was not affected when administered orally as a split tablet compared to administration as a tablet swallowed whole.

Pharmacokinetic (PK) properties and PK parameters of the components of SYMTUZA are provided in Table 5 and Table 6, respectively.

Table 5: Pharmacokinetic Properties of the Components of SYMTUZA

	Darunavir	Cobicistat	Emtricitabine	TAF
Absorption				
T_{max} (h)	3.0	3.0	1.5	0.5
Effect of high-fat meal ^a (compared to fasting)				
AUC_{last} LS mean ratio, 90% CI	1.52 (1.32-1.76)	1.41 (1.02-1.96)	1.00 (0.96-1.04)	1.12 (1.01-1.23)
C_{max} LS mean ratio, 90% CI	1.82 (1.55-2.14)	1.30 (0.94-1.80)	0.79 (0.71-0.89)	0.55 (0.42-0.71)
Distribution				
% bound to human plasma proteins	95 ^b	97-98	<4	~80
Source of protein binding data	<i>In vitro</i>	<i>In vitro</i>	<i>In vitro</i>	<i>Ex vivo</i>
Blood-to-plasma ratio	0.64	0.5	0.6	1.0

Metabolism				
Metabolism	CYP3A	CYP3A (major) CYP2D6 (minor)	Not significantly metabolized	Cathepsin A ^c (PBMCs) CES1 (hepatocytes) CYP3A (minimal)
Elimination				
t _{1/2} (h)	9.4	3.2	7.5	0.5 ^d
Major route of elimination	Metabolism	Metabolism	Glomerular filtration and active tubular secretion	Metabolism (>80% of oral dose)
% of dose excreted in feces ^e	79.5 ^f	86.2	13.7	31.7
% of dose excreted in urine ^e	13.9 ^f	8.2	70	<1

PBMCs = peripheral blood mononuclear cells; CES-1 = carboxylesterase-1

^a Approximately 928 kcal; 504 kcal from fat (56 g), 260 kcal from carbohydrates, and 164 kcal from protein.

^b Primarily alpha-1-acid glycoprotein

^c *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.

^d Note that the pharmacologically active metabolite tenofovir diphosphate has a half-life of 150-180 hours within PBMCs. Tenofovir in plasma has a median elimination half-life of approximately 44 hours.

^e Dosing in mass balance studies: darunavir (single dose administration of [¹⁴C] darunavir coadministered with multiple dose ritonavir 100 mg); cobicistat (single dose administration of [¹⁴C] cobicistat after multiple dosing of cobicistat for six days); emtricitabine (single dose administration of [¹⁴C] emtricitabine after multiple dosing of emtricitabine for ten days); TAF (single dose administration of [¹⁴C] TAF).

^f Unchanged darunavir accounted for approximately 41.2% and 7.7% of the administered dose in feces and urine, respectively.

Table 6: Steady State Pharmacokinetic Parameters of Darunavir, Cobicistat, Emtricitabine, Tenofovir Alafenamide (TAF) and its Metabolite Tenofovir Following Oral Administration of SYMTUZA with Food in HIV-Infected Adults

Parameter					
Mean (SD)	Darunavir	Cobicistat ^a	Emtricitabine ^a	TAF	Tenofovir ^a
C _{max} , ng/mL	8826 (33.3) ^a	1129 (35.3)	2056 (25.3)	163 (51.9) ^a	18.8 (37.6)
AUC _{24h} , ng.h/mL	87909 (20232) ^b	85972 (22413) ^c	8745 (43.9)	11918.0 (35.9)	339 (37.1)
C _{0h} , ng/mL	1899 (759) ^b	1813 (859) ^c	31 (135)	93.1 (58.3)	11.7 (39.3)

^a From Phase 2 PK substudy (N=21)

^b From population PK analysis in SYMTUZA Phase 3 study TMC114FD2HTX3001 in ARV naïve subjects (N=355)

^c From population PK analysis in SYMTUZA Phase 3 study TMC114IFD3013 in ARV experienced subjects (N=750)

Specific Populations

Geriatric Patients

Darunavir: Pharmacokinetic analysis in HIV-infected subjects taking darunavir co-administered with cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide showed no considerable differences in darunavir pharmacokinetics for ages below or equal to 65 years compared to ages greater than 65 years (N=25).

Cobicistat and Emtricitabine: The pharmacokinetics of cobicistat and emtricitabine have not been fully evaluated in the elderly (65 years of age and older).

Tenofovir alafenamide Population pharmacokinetics analysis of HIV-infected subjects in Phase 2 and Phase 3 trials of TAF combined with emtricitabine, elvitegravir, and cobicistat showed that age did not have a clinically relevant effect on exposures of TAF up to 75 years of age.

Gender and Race

There were no clinically relevant differences in the pharmacokinetics of darunavir, cobicistat, emtricitabine, or tenofovir alafenamide based on gender or race.

Patients with Renal Impairment

Darunavir: The pharmacokinetics of darunavir were not altered in HIV-1 infected subjects with moderate renal impairment taking darunavir co-administered with ritonavir (creatinine clearance between 30-60 mL/min, estimated by Cockcroft-Gault method, N=20). There are no pharmacokinetic data available in HIV-1 infected patients with severe renal impairment or end-stage renal disease taking darunavir co-administered with cobicistat [see *Use in Specific Populations* (8.6)].

Cobicistat: There were no clinically relevant differences in cobicistat pharmacokinetics observed between subjects with severe renal impairment (creatinine clearance below 30 mL/min, estimated by Cockcroft-Gault method) and healthy subjects [see *Use in Special Populations* (8.6)].

Emtricitabine: Mean systemic emtricitabine exposure was higher in patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 mL/min, estimated by Cockcroft-Gault method) than in subjects with normal renal function [see *Use in Special Populations* (8.6)].

Tenofovir alafenamide: In studies of TAF, no clinically relevant differences in the pharmacokinetics of TAF or its metabolite tenofovir were observed between subjects with severe renal impairment (creatinine clearance of 15-30 mL/min, estimated by Cockcroft-Gault method) and healthy subjects.

Patients with Hepatic Impairment

Darunavir: There were no clinically relevant differences in the pharmacokinetics of darunavir (600 mg with ritonavir 100 mg twice daily) in subjects with mild hepatic impairment (Child Pugh Class A, n=8), and moderate hepatic impairment (Child Pugh Class B, n=8), compared to subjects with normal hepatic function (n=16). The effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of darunavir has not been evaluated [see *Use in Specific Populations* (8.7)].

Cobicistat: There were no clinically relevant differences in the cobicistat pharmacokinetics between subjects with moderate hepatic impairment (Child Pugh Class B) and healthy subjects. The effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of cobicistat has not been evaluated [see *Use in Specific Populations* (8.7)].

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

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

Patients with Hepatitis B and/or Hepatitis C Virus Coinfection

Darunavir: In HIV-infected subjects taking darunavir co-administered with ritonavir, the 48-week analysis of the data from clinical trials indicated that hepatitis B and/or hepatitis C virus coinfection status had no apparent effect on the exposure of darunavir.

Cobicistat: There were insufficient pharmacokinetic data in the clinical trials to determine the effect of hepatitis B and/or C virus infection on the pharmacokinetics of cobicistat.

Emtricitabine and tenofovir alafenamide: The pharmacokinetics of emtricitabine and tenofovir alafenamide have not been fully evaluated in subjects coinfecting with hepatitis B and/or C virus.

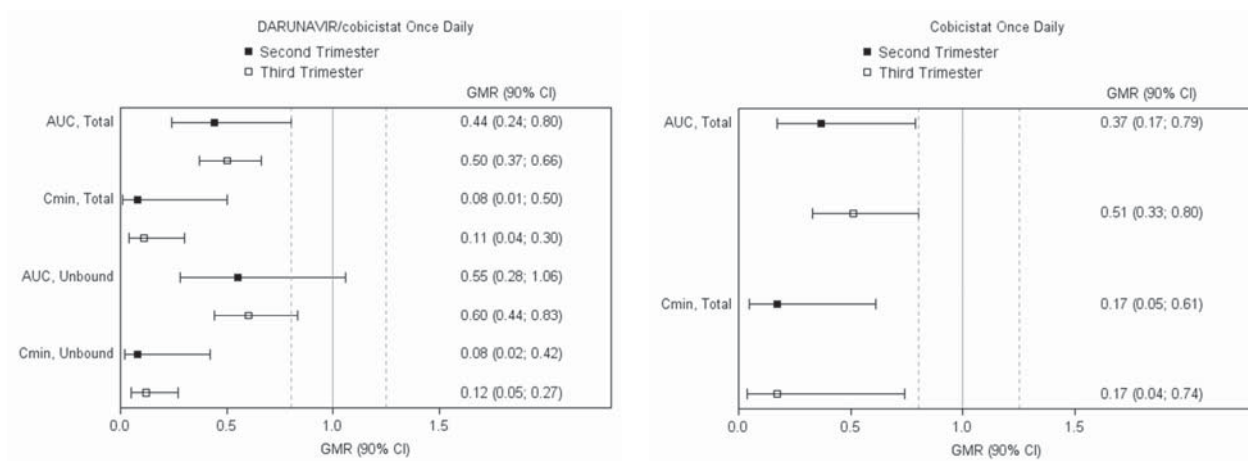
Pregnancy and Postpartum

The exposure to total and unbound darunavir boosted with cobicistat after intake of darunavir/cobicistat as part of an antiretroviral regimen was substantially lower during the second and third trimesters of pregnancy compared with 6-12 weeks postpartum (see Table 7 and Figure 1).

Table 7: Pharmacokinetic Results of Total Darunavir after Administration of Darunavir/Cobicistat Once Daily as Part of an Antiretroviral Regimen, During the 2nd Trimester of Pregnancy, the 3rd Trimester of Pregnancy, and Postpartum

Pharmacokinetics of total darunavir (mean ± SD)	2 nd Trimester of pregnancy N=7	3 rd Trimester of pregnancy N=6	Postpartum (6-12 weeks) N=6
C _{max} , ng/mL	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC _{24h} , ng·h/mL	47293 ± 19058	47991 ± 9879	99613 ± 34862
C _{min} , ng/mL	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Figure 1: Pharmacokinetic Results (Within-Subject Comparison) of Total and Unbound Darunavir and Total Cobicistat After Administration of Darunavir/Cobicistat at 800/150 mg Once Daily as Part of an Antiretroviral Regimen, During the 2nd and 3rd Trimester of Pregnancy Compared to Postpartum



Legend: 90% CI: 90% confidence interval; GMR: geometric mean ratio (i.e., second or third trimester/postpartum). Solid vertical line: ratio of 1.0; dotted vertical lines: reference lines of 0.8 and 1.25.

Drug Interactions

Darunavir is metabolized by CYP3A. Cobicistat is metabolized by CYP3A and, to a minor extent, by CYP2D6. Darunavir co-administered with cobicistat is an inhibitor of CYP3A and CYP2D6. Cobicistat inhibits the following transporters: P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1, and OATP1B3. Based on *in vitro* data, cobicistat is not expected to induce CYP1A2 or CYP2B6 and based on *in vivo* data, cobicistat is not expected to induce MDR1 or, in general, CYP3A to a clinically significant extent. The induction effect of cobicistat on CYP2C9, CYP2C19, or UGT1A1 is unknown, but is expected to be low based on CYP3A *in vitro* induction data.

Emtricitabine is not an inhibitor of human CYP450 enzymes. *In vitro* and clinical drug interaction studies have shown that the potential for CYP-mediated interactions involving emtricitabine with other medicinal products is low. Tenofovir alafenamide is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or UGT1A1. It is not an inhibitor or inducer of CYP3A *in vivo*.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Darunavir: Darunavir is an inhibitor of the HIV-1 protease. It selectively inhibits the cleavage of HIV-1 encoded Gag-Pol polyproteins in infected cells, thereby preventing the formation of mature virus particles.

Cobicistat: Cobicistat is a selective, mechanism-based inhibitor of CYP450 of the CYP3A subfamily. Inhibition of CYP3A-mediated metabolism by cobicistat enhances the systemic exposure of CYP3A substrates.

Emtricitabine: Emtricitabine, 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 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 .

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 diphosphate is a weak inhibitor of mammalian DNA polymerases that include mitochondrial DNA polymerase γ and there is no evidence of toxicity to mitochondria in cell culture.

Antiviral Activity

Darunavir: Darunavir exhibits activity against laboratory strains and clinical isolates of HIV-1 and laboratory strains of HIV-2 in acutely infected T-cell lines, human PBMCs, and human monocytes/macrophages with median EC_{50} values ranging from 1.2 to 8.5 nM (0.7 to 5.0 ng/mL). Darunavir demonstrates antiviral activity in cell culture against a broad panel of HIV-1 group M (A, B, C, D, E, F, G) and group O primary isolates with EC_{50} values ranging from less than 0.1 to 4.3 nM. The EC_{50} value of darunavir increases by a median factor of 5.4 in the presence of human serum.

Cobicistat: Cobicistat has no detectable antiviral activity in cell culture against HIV-1.

Emtricitabine: The antiviral activity of emtricitabine against laboratory and clinical isolates of HIV-1 was assessed in T lymphoblastoid cell lines, the MAGI-CCR5 cell line, and primary PBMCs. The EC_{50} values for emtricitabine were in the range of 0.0013–0.64 μ M. Emtricitabine 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 μ M) and showed strain specific activity against HIV-2 (EC_{50} values ranged from 0.007–1.5 μ M).

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 to 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 to 12.0 nM) and strain specific activity against HIV-2 (EC_{50} values ranged from 0.91 to 2.63 nM).

The combination of darunavir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide was not antagonistic in cell culture combination antiviral activity assays. In addition, darunavir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide were not antagonistic with a panel of representative agents from the major classes of approved HIV antivirals (PIs, NRTIs, NNRTIs, and INSTIs). The antiviral activity of approved HIV antivirals was not antagonized by cobicistat.

Resistance

Cell Culture

Darunavir: In cell culture, HIV-1 isolates with a decreased susceptibility to darunavir have been selected and obtained from subjects treated with darunavir co-administered with ritonavir. Darunavir-resistant virus derived in cell culture from wild-type HIV-1 had 21- to 88-fold decreased susceptibility to darunavir and developed 2 to 4 of the following amino acid substitutions S37D, R41E/T, K55Q, H69Q, K70E, T74S, V77I, or I85V in the protease. Selection in cell culture of darunavir resistant HIV-1 from nine HIV-1 strains harboring multiple PI resistance-associated substitutions resulted in the overall emergence of 22 mutations in the protease gene, coding for amino acid substitutions L10F, V11I, I13V, I15V, G16E, L23I, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, F53L, L63P, A71V, G73S, L76V, V82I, I84V, T91A/S, and Q92R, of which L10F, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, L63P, A71V, and I84V were the most prevalent. These darunavir-resistant viruses had at least eight protease substitutions and exhibited 50- to 641-fold decreases in darunavir susceptibility with final EC₅₀ values ranging from 125 nM to 3461 nM.

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

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.

Clinical Trials

Darunavir resistance-associated substitutions (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L or M, T74P, L76V, I84V, and L89V) in HIV-1 protease were derived from clinical trial data of antiretroviral therapy experienced patients, which were all protease inhibitor-experienced patients. Baseline International AIDS Society-USA (IAS-USA)-defined PI resistance substitutions confer reduced virologic response to darunavir.

In the AMBER clinical trial of subjects with no prior antiretroviral treatment history, there were 7 subjects with protocol-defined virologic failure and with HIV-1 RNA ≥ 400 copies/mL at failure or later timepoints who had post-baseline resistance data in the SYMTUZA arm. None of the subjects had detectable emergent darunavir resistance-associated substitutions or other primary protease inhibitor resistance substitutions and only one subject had emergent M184M/I/V, which confers resistance to emtricitabine and lamivudine. In the comparative PREZCOBIX + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate arm, there were 2 protocol-defined virologic failures with post-baseline resistance data and neither had detectable resistance emergence.

In the EMERALD clinical trial of virologically-suppressed subjects who switched to SYMTUZA, 1 subject who rebounded and 2 subjects who discontinued early from the study had post-baseline resistance genotypes. None of the subjects had darunavir, primary protease

inhibitor, emtricitabine, or tenofovir resistance substitutions. In the control arm, there were 3 subjects who rebounded with post-baseline genotypes and no resistance substitutions were observed.

Cross-Resistance

Darunavir: Cross-resistance among PIs has been observed. Darunavir has a less than 10-fold decreased susceptibility in cell culture against 90% of 3309 clinical isolates resistant to amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, and/or tipranavir showing that viruses resistant to these PIs remain susceptible to darunavir. A less than 10-fold decreased susceptibility was observed for the other PIs in 26% to 96% of these PI resistant clinical isolates [nelfinavir (26%), ritonavir (34%), lopinavir (46%), indinavir (57%), atazanavir (59%), saquinavir (64%), amprenavir (70%), and tipranavir (96%)].

Cross-resistance between darunavir and nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, gp41 fusion inhibitors, CCR5 co-receptor antagonists, or integrase strand transfer inhibitors is unlikely because the viral targets are different.

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

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

Darunavir: Darunavir was evaluated for carcinogenic potential by oral gavage administration to mice and rats up to 104 weeks. Daily doses of 150, 450, and 1000 mg/kg were administered to mice and doses of 50, 150, and 500 mg/kg were administered to rats. A dose-related increase in the incidence of hepatocellular adenomas and carcinomas was observed in males and females of both species and an increase in thyroid follicular cell adenomas was observed in male rats. The observed hepatocellular findings in rodents are considered to be of limited relevance to humans. Repeated administration of darunavir to rats caused hepatic microsomal enzyme induction and increased thyroid hormone elimination, which predispose rats but not humans to thyroid neoplasms. At the highest tested doses, the systemic exposures to darunavir (based on AUC) were between 0.5- and 0.6-fold (mice) and was 0.9-fold (rats) of exposures observed in humans at the recommended therapeutic dose of darunavir in SYMTUZA. Darunavir was not mutagenic or genotoxic in a battery of *in vitro* and *in vivo* assays including bacterial reverse mutation (Ames), chromosomal aberration in human lymphocytes, and *in vivo* micronucleus test in mice.

Cobicistat: In a long-term carcinogenicity study in mice, no drug-related increases in tumor incidence were observed at doses up to 50 and 100 mg/kg/day in males and females, respectively. Cobicistat exposures at these doses were approximately 8.6 (male) and 20 (females) times, respectively, the human systemic exposure at the therapeutic daily dose of cobicistat in SYMTUZA. In a long-term carcinogenicity study of cobicistat in rats, an increased incidence of follicular cell adenomas and/or carcinomas in the thyroid gland was observed at doses of 25 and 50 mg/kg/day in males, and at 30 mg/kg/day in females. The follicular cell findings are considered to be rat-specific, secondary to hepatic microsomal enzyme induction and thyroid hormone imbalance, and are not relevant for humans. At the highest doses tested in the rat carcinogenicity study, systemic exposures were approximately 2 times the human systemic exposure at the therapeutic daily dose of cobicistat in SYMTUZA. Cobicistat was not genotoxic in the reverse mutation bacterial test (Ames test), mouse lymphoma, or rat micronucleus assays.

Emtricitabine: In long-term carcinogenicity studies of emtricitabine, no drug-related increases in tumor incidence were found in mice at doses up to 750 mg per kg per day (26 times the human systemic exposure at the recommended dose of emtricitabine in SYMTUZA) or in rats at doses up to 600 mg per kg per day (31 times the human systemic exposure at the recommended dose). Emtricitabine was not genotoxic in the reverse mutation bacterial test (Ames test), mouse lymphoma, or mouse micronucleus assays. Emtricitabine did not affect fertility in male rats at approximately 107 times or in male and female mice at approximately 88 times higher exposures (AUC) than in humans given the recommended 200 mg daily dose in SYMTUZA. Fertility was normal in the offspring of mice exposed daily from before birth (*in utero*) through sexual maturity at daily exposures (AUC) of approximately 88 times higher than human exposures at the recommended 200 mg daily dose.

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 300 mg therapeutic dose of TDF 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 TAF. At the high dose in female mice, liver adenomas were increased at tenofovir exposures approximately 10 times (300 mg TDF) and 167 times (10 mg TAF) 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 155 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 3 and 9 month administration of tenofovir alafenamide; reversibility was seen after a 3-month recovery period. No eye toxicity was observed in the dog at systemic

exposures of 3.5 (TAF) and 0.62 (tenofovir) times the exposure seen in humans with the recommended daily dose of TAF in SYMTUZA.

14. CLINICAL STUDIES

14.1 Clinical Trial Results in HIV-1 Subjects with no Prior Antiretroviral Treatment History

The efficacy of SYMTUZA in HIV-1 subjects with no prior antiretroviral treatment history was evaluated in the Phase 3 trial TMC114FD2HTX3001 [NCT02431247, (AMBER)] in which subjects were randomized in a 1:1 ratio to receive either SYMTUZA (N=362) or a combination of PREZCOBIX (fixed-dose combination of darunavir and cobicistat) and fixed-dose combination of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) (N=363) once daily. The median age was 34.0 years (range 18-71), 88.3% were male, 83% White, 11% Black, and 2% Asian. The mean baseline plasma HIV-1 RNA was 4.5 log₁₀ copies/mL (range 1.3-6.7), and 17% had a baseline viral load ≥100,000 copies/mL. The median baseline CD4+ cell count was 453 cells/mm³ (range 38 to 1456 cells/mm³).

Virologic outcomes at 48 weeks of treatment are presented in Table 8.

Table 8: Virologic Outcomes in AMBER at Week 48 in HIV-1 Subjects with No Prior Antiretroviral Treatment History		
	SYMTUZA n=362	PREZCOBIX + FTC/TDF n=363
Virologic Response		
HIV-1 RNA <50 copies/mL	91%	88%
Treatment difference ^a	2.7 (95% CI: -1.6; 7.1)	
Virologic Failure ^b	4%	3%
No virologic data at Week 48 window ^c	4%	8%
Reasons		
Discontinued trial due to adverse event or death	2%	4%
Discontinued trial for other reasons ^d	1%	3%
Missing data during window but on trial	1%	1%

^a Based on stratum adjusted MH test where stratification factors are HIV-1 RNA level (≤100,000 or > 100,000 copies/mL) and CD4+ cell count (< 200 or ≥200 cells/μL).

^b Included subjects who had ≥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 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.

^c Day 295 – Day 378

^d Other includes reasons such as withdrew consent, loss to follow-up, and non-compliance.

The mean increase from baseline in CD4+ cell count at Week 48 was 189 and 174 cells/mm³ in the SYMTUZA and PREZCOBIX + FTC/TDF groups, respectively.

14.2 Clinical Trial Results in HIV-1 Virologically-Suppressed Subjects Who Switched to SYMTUZA

Phase 3 trial TMC114IFD3013 [NCT02269917, (EMERALD)] evaluated the efficacy of SYMTUZA in virologically-suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies/mL) HIV-1 infected

subjects. Subjects were virologically suppressed for at least 2 months and no more than once had a viral load elevation above 50 HIV-1 RNA copies/mL during the year prior to enrollment. Subjects were on a stable antiretroviral regimen (for at least 6 months), consisting of a boosted protease inhibitor (bPI) [either darunavir once daily or atazanavir (both boosted with ritonavir or cobicistat), or lopinavir with ritonavir] combined with emtricitabine and TDF. Subjects had no history of failure on darunavir treatment and no known or suspected darunavir resistance-associated substitutions. Emtricitabine or tenofovir resistance-associated substitutions were not specifically excluded by the protocol. They either switched to SYMTUZA (N=763) or continued their treatment regimen (N=378) (randomized 2:1). Subjects had a median age of 46 years (range 19-78), 82% were male, 75% White, 21% Black, and 2% Asian. The median baseline CD4+ cell count was 628 cells/mm³ (range 111-1921 cells/mm³). Overall, 15% (N=169) of subjects had prior virologic failure. Seven subjects had archived tenofovir resistance-associated substitutions and 53 subjects had archived emtricitabine resistance-associated substitutions, mainly at reverse transcriptase position M184. All of these subjects with emtricitabine resistance-associated substitutions had HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week 48 (N=50) or at the last on-treatment viral load (N=3). Virologic outcomes are presented in Table 9. Prior virologic failure did not impact treatment outcomes.

Table 9: Virologic Outcomes in EMERALD at Week 48 in HIV-1 Virologically-Suppressed Subjects Who Switched to SYMTUZA

	SYMTUZA N=763	bPI+FTC/TDF N=378
Virologic Failure ^a	0.8%	0.5%
Treatment difference ^b	0.3 (95% CI: -0.7; 1.2)	
HIV-1 RNA <50 copies/mL	94.9%	93.7%
No virologic data at Week 48 window ^c	4%	6%
Reasons		
Discontinued trial due to adverse event or death	1%	1%
Discontinued trial for other reasons ^d	3%	4%
Missing data during window ^c but on trial	0.4%	1%

^a Included subjects who had ≥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 an adverse event (AE), death, or lack or loss of efficacy and at the time of discontinuation had a viral value ≥ 50 copies/mL.

^b Based on MH test adjusting for bPI at screening (ATV with rtv or COBI, DRV with rtv or COBI, LPV with rtv).

^c Other includes reasons such as withdrew consent, loss to follow-up, and non-compliance

^d Day 295 – Day 378

The mean increase from baseline in CD4+ cell count at Week 48 was 20 cells/mm³ in subjects who switched to SYMTUZA and 8 cells/mm³ in subjects who stayed on their baseline PI + FTC/TDF.

16. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

SYMTUZA (darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide) tablets are supplied as yellow to yellowish-brown, capsule-shaped, film-coated tablets debossed with “8121” on one side and “JG” on the other side.

SYMTUZA is packaged in bottles of 30 tablets (NDC 59676-800-30), with a silica gel desiccant and child-resistant closure.

Storage:

- Store at 20°C-25°C (between 68°F-77°F); with excursions permitted to 15°C-30°C (59°F-86°F).
- Dispense only in the original container. Keep container tightly closed with desiccant inside to protect from moisture.

17. PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

Instructions for Use

Advise patients to take SYMTUZA with food every day on a regular dosing schedule, as missed doses can result in development of resistance. Inform patients not to alter the dose of SYMTUZA or discontinue therapy with SYMTUZA without consulting their physician. For patients who are unable to swallow tablets whole, SYMTUZA may be split using a tablet-cutter, and the entire dose should be consumed immediately after splitting [*see Dosage and Administration (2.2)*].

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

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

Hepatotoxicity

Inform patients that drug-induced hepatitis (e.g., acute hepatitis, cytolytic hepatitis) and liver injury, including some fatalities, could potentially occur with SYMTUZA. Advise patients to contact their healthcare provider immediately if signs and symptoms of liver problems develop [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Severe Skin Reactions

Inform patients that skin reactions ranging from mild to severe, including Stevens-Johnson syndrome, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, and toxic epidermal necrolysis, could potentially occur with SYMTUZA. Advise patients to contact their healthcare provider immediately if signs or symptoms of severe skin reactions develop, including but not limited to severe rash or rash accompanied with fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, and/or conjunctivitis [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

Pregnancy

Advise patients that SYMTUZA is not recommended during pregnancy and to alert their healthcare provider if they get pregnant while taking SYMTUZA. Inform patients that there is an antiretroviral pregnancy registry to monitor fetal outcomes of pregnant individuals exposed to SYMTUZA [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Lactation

Instruct individuals 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)].

Drug Interactions

SYMTUZA may interact with many drugs; therefore, inform patients of the potential serious drug interactions with SYMTUZA, and that some drugs are contraindicated with SYMTUZA and other drugs may require dosage adjustment. 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* (5.4), and *Drug Interactions* (7)].

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* (5.5)].

Renal Impairment

Advise patients to avoid taking SYMTUZA 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* (5.6)].

Lactic Acidosis and Severe Hepatomegaly

Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with use of drugs similar to SYMTUZA. Advise patients that they should stop SYMTUZA if they develop clinical symptoms suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity [see *Warnings and Precautions* (5.8)].

Fat Redistribution

Inform patients that redistribution or accumulation of body fat may occur in patients receiving antiretroviral therapy, including SYMTUZA, and that the cause and long-term health effects of these conditions are not known at this time [see *Warnings and Precautions* (5.10)].

Product of Canada

Manufactured by:

Patheon Inc

2100 Syntex Ct

Mississauga ON L5N 7K9, Canada

Manufactured for:

Janssen Therapeutics, Division of Janssen Products, LP, Titusville NJ 08560

PATIENT INFORMATION
SYMTUZA (sim too zah)
(darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide)
tablets

What is the most important information I should know about SYMTUZA?

SYMTUZA can cause serious side effects, including:

- **Worsening of Hepatitis B virus infection (HBV).** Your healthcare provider will test you for HBV before starting treatment with SYMTUZA. If you have HBV infection and take SYMTUZA, your HBV may get worse (flare-up) if you stop taking SYMTUZA. A “flare-up” is when your HBV infection suddenly returns in a worse way than before.
 - Do not stop taking SYMTUZA without first talking to your healthcare provider.
 - Do not run out of SYMTUZA. Refill your prescription or talk to your healthcare provider before your SYMTUZA is all gone.
 - If you stop taking SYMTUZA, your healthcare provider will need to check your health often and do blood tests regularly for several months to check your HBV infection, or give you a medicine to treat your HBV infection. Tell your healthcare provider about any new or unusual symptoms you may have after you stop taking SYMTUZA.
- **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 SYMTUZA. Liver problems can also happen during treatment with SYMTUZA 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 SYMTUZA.
- **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, vomiting, or stomach-area pain.

SYMTUZA may cause severe or life-threatening skin reactions or rash. Sometimes these skin reactions and skin rashes can become severe and require treatment in a hospital. Call your healthcare provider right away if you develop a rash. **Stop taking SYMTUZA** and call your healthcare provider right away if you develop any skin changes with symptoms below:

• fever	• blisters or skin lesions
• tiredness	• mouth sores or ulcers
• muscle or joint pain	• red or inflamed eyes, like “pink eye” (conjunctivitis)

See “What are the possible side effects of SYMTUZA?” for more information about side effects.

What is SYMTUZA?

SYMTUZA is a prescription medicine that is used without other antiretroviral medicines to treat Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) infection in adults who:

- have not received anti-HIV-1 medicines in the past, **or**
- when their healthcare provider determines that they meet certain requirements.

HIV-1 is the virus that causes Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS).

SYMTUZA contains the prescription medicines darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide.

It is not known if SYMTUZA is safe and effective in children under 18 years of age.

Who should not take SYMTUZA?

Do not take SYMTUZA with any of the following medicines:

- alfuzosin
- carbamazepine
- cisapride
- colchicine, if you have liver or kidney problems
- dronedarone
- elbasvir and grazoprevir
- ergot-containing medicines, such as:
 - dihydroergotamine
 - ergotamine tartrate
 - methylergonovine
- lomitapide
- lovastatin or a product that contains lovastatin
- lurasidone
- midazolam, when taken by mouth
- phenobarbital
- phenytoin
- pimozide
- ranolazine
- rifampin
- sildenafil, when used for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH)
- simvastatin or a product that contains simvastatin
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*), or a product that contains St. John's wort
- triazolam

Serious problems can happen if you take any of these medicines with SYMTUZA.

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

- have liver problems, including hepatitis B or hepatitis C
- have kidney problems
- are allergic to sulfa (sulfonamide)
- have diabetes
- have hemophilia
- are pregnant or plan to become pregnant.
 - It is not known if SYMTUZA will harm your unborn baby.
 - SYMTUZA should not be used during pregnancy because you may not have enough SYMTUZA

in your body during pregnancy.

- Tell your healthcare provider if you become pregnant while taking SYMTUZA. Your healthcare provider will prescribe different medicines if you become pregnant while taking SYMTUZA.

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

- are breastfeeding or plan to breastfeed. Do not breastfeed if you take SYMTUZA.
 - You should not breastfeed if you have HIV-1 because of the risk of passing HIV to your baby.
 - One of the medicines in SYMTUZA called emtricitabine can pass into your breast milk. It is not known if the other medicines in SYMTUZA can pass into your breast milk.
 - Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Some medicines interact with SYMTUZA. Keep a list of your medicines to show your healthcare provider and pharmacist.

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

How should I take SYMTUZA?

- Take SYMTUZA exactly as your healthcare provider tells you.
- Do not change your dose or stop taking SYMTUZA without talking to your healthcare provider.
- Take SYMTUZA 1 time a day with food.
- If you have difficulty swallowing, the tablet may be split using a tablet-cutter. After splitting the tablet, the entire dose (both halves) should then be taken right away.
- Do not miss a dose of SYMTUZA.
- When your SYMTUZA 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 SYMTUZA and become harder to treat.
- If you take too much SYMTUZA, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

What are the possible side effects of SYMTUZA?

SYMTUZA may cause serious side effects, including:

- See “**What is the most important information I should know about SYMTUZA?**”
- **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 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 while you are taking SYMTUZA. Your healthcare provider may tell you to stop taking SYMTUZA 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.
- **Diabetes and high blood sugar (hyperglycemia).** Some people who take protease inhibitors including SYMTUZA can get high blood sugar, develop diabetes, or your diabetes can get worse. Tell your healthcare provider if you notice an increase in thirst or if you start urinating more often while taking SYMTUZA.
- **Changes in body fat** can happen in people who take HIV-1 medicines. The changes may include an increased amount of fat in the upper back and neck (“buffalo hump”), breast, and around the middle of your body (trunk). Loss of fat from the legs, arms, and face may also happen. The exact cause and long-term health effects of these conditions are not known.
- **Increased bleeding for hemophiliacs.** Some people with hemophilia have increased bleeding with protease inhibitors.

The most common side effects of SYMTUZA, include:

○ diarrhea	○ headache
○ rash	○ stomach problems
○ nausea	○ gas
○ fatigue	

These are not all of the possible side effects of SYMTUZA.

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 SYMTUZA?

- Store SYMTUZA tablets at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- The SYMTUZA bottle contains a desiccant and has a child-resistant cap.
- Keep the SYMTUZA container tightly closed with the desiccant inside of it to protect SYMTUZA from moisture.

General information about the safe and effective use of SYMTUZA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use SYMTUZA for a condition for which it was not prescribed. Do not give SYMTUZA to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about SYMTUZA that is written for health professionals.

What are the ingredients in SYMTUZA?

Active ingredient: darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide

Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, magnesium stearate, and microcrystalline cellulose. The tablets are film-coated with a coating material containing polyethylene glycol (macrogol), polyvinyl alcohol (partially hydrolyzed), talc, titanium dioxide, and yellow ferric oxide.

Manufactured by: Patheon Inc, Mississauga ON L5N 7K9, Canada

Manufactured for: Janssen Therapeutics, Division of Janssen Products, LP, Titusville NJ 08560

© Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2018

For more information call 1-800-526-7736.

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

Issued: 01/2019

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

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 800 mg of darunavir (as ethanolate), 150 mg of cobicistat, 200 mg of emtricitabine, and 10 mg of tenofovir alafenamide (as fumarate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Yellow to yellowish-brown capsule shaped tablet of 22 mm x 10 mm, debossed with “8121” on one side and “JG” on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Symtuza is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults and adolescents (aged 12 years and older with body weight at least 40 kg). Genotypic testing should guide the use of Symtuza (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-1 infection.

Posology

The recommended dose regimen in adults and adolescents aged 12 years and older, weighing at least 40 kg, is one tablet taken once daily with food.

ART-naïve patients

The recommended dose regimen is one film-coated tablet of Symtuza once daily taken with food.

ART-experienced patients

One film-coated tablet of Symtuza once daily taken with food may be used in patients with prior exposure to antiretroviral medicinal products but without darunavir resistance associated mutations (DRV-RAMs)* and who have plasma HIV-1 RNA < 100,000 copies/mL and CD4+ cell count ≥ 100 cells $\times 10^6$ /L (see section 5.1).

* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V.

Advice on missed doses

If a dose of Symtuza is missed within 12 hours of the time it is usually taken, patients should be instructed to take the prescribed dose of Symtuza with food as soon as possible. If a missed dose is noticed later than 12 hours of the time it is usually taken, it should not be taken and the patient should resume the usual dosing schedule.

Special populations

Elderly

Limited information is available in this population, and, therefore, Symtuza should be used with caution in patients above 65 years of age (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment of Symtuza is required in patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment, however, Symtuza should be used with caution in these patients, as the darunavir and cobicistat components of Symtuza are metabolised by the hepatic system.

Symtuza has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C), therefore, Symtuza must not be used in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.3, 4.4 and 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment of Symtuza is required in patients with estimated glomerular filtration rate according to the Cockcroft-Gault formula ($\text{eGFR}_{\text{CG}} \geq 30 \text{ mL/min}$).

Symtuza should not be initiated in patients with $\text{eGFR}_{\text{CG}} < 30 \text{ mL/min}$, as there are no data available regarding the use of Symtuza in this population (see sections 5.1 and 5.2).

Symtuza should be discontinued in patients with eGFR_{CG} that declines below 30 mL/min during treatment (see sections 5.1 and 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of Symtuza in children aged 3-11 years, or weighing < 40 kg, have not yet been established. No data are available.

Symtuza should not be used in paediatric patients below 3 years of age because of safety concerns (see sections 4.4 and 5.3).

Pregnancy and postpartum

Treatment with darunavir/cobicistat (two of the components of Symtuza) during pregnancy results in low darunavir exposure (see sections 4.4 and 5.2). Therefore, therapy with Symtuza should not be initiated during pregnancy, and women who become pregnant during therapy with Symtuza should be switched to an alternative regimen (see sections 4.4 and 4.6).

Method of administration

Symtuza should be taken orally, once daily with food (see section 5.2). The tablet should not be crushed.

4.3 Contraindications

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

Patients with severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment.

Co-administration with the following medicinal products due to the potential for loss of therapeutic effect (see section 4.5):

- carbamazepine, phenobarbital, phenytoin
- rifampicin
- lopinavir/ritonavir
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

Co-administration with the following medicinal products due to the potential for serious and/or life-threatening adverse reactions (see section 4.5):

- alfuzosin
- amiodarone, dronedarone, quinidine, ranolazine
- colchicine when used in patients with renal and/or hepatic impairment (see section 4.5)
- rifampicin
- ergot derivatives (e.g. dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergonovine)
- pimozide, quetiapine, sertindole, lurasidone (see section 4.5)
- triazolam, midazolam administered orally (for caution on parenterally administered midazolam, see section 4.5)
- sildenafil - when used for the treatment of pulmonary arterial hypertension, avanafil, simvastatin, lovastatin and lomitapide (see section 4.5)
- dabigatran, ticagrelor

4.4 Special warnings and precautions for use

While effective viral suppression with antiretroviral therapy (ART) 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.

ART-experienced patients

Symtuza should not be used in treatment-experienced patients with one or more DRV-RAMs (see section 5.1) or with HIV-1 RNA $\geq 100,000$ copies/mL or CD4+ cell count < 100 cells $\times 10^6$ /L.

Pregnancy

Treatment with darunavir/cobicistat 800/150 mg during the second and third trimester has been shown to result in low darunavir exposure, with a reduction of around 90% in C_{min} levels (see section 5.2). Cobicistat levels decrease and may not provide sufficient boosting. The substantial reduction in darunavir exposure may result in virological failure and an increased risk of mother to child transmission of HIV infection. Therefore, therapy with Symtuza should not be initiated during pregnancy, and women who become pregnant during therapy with Symtuza should be switched to an alternative regimen (see sections 4.2 and 4.6).

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 Symtuza 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).

In case of concomitant antiviral therapy for hepatitis C, please refer also to the relevant Summary of Product Characteristics for these medicinal products.

Discontinuation of Symtuza 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 Symtuza should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months after stopping treatment. If appropriate, initiation of hepatitis B therapy may be warranted. In patients with advanced liver disease or cirrhosis, treatment discontinuation is not recommended since post-treatment exacerbation of hepatitis may lead to hepatic decompensation.

Symtuza should not be administered concomitantly with medicinal products containing tenofovir disoproxil (e.g. fumarate, phosphate, or succinate), lamivudine, or adefovir dipivoxil used for the treatment of HBV infection.

Mitochondrial dysfunction

Nucleoside and nucleotide analogues have been demonstrated *in vitro* and *in vivo* to cause a variable degree of mitochondrial damage. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV negative infants exposed *in utero* and/or postnatally to nucleoside analogues. The main adverse reactions reported are haematological disorders (anaemia, neutropenia) and metabolic disorders (hyperlactataemia, hyperlipasaemia). These events are often transitory. Some late-onset neurological disorders have been reported (hypertonia, convulsion, abnormal behaviour). Whether the neurological disorders are transient or permanent is currently unknown. Any child exposed *in utero* to nucleoside and nucleotide analogues, even HIV negative children, should have clinical and laboratory follow-up and should be fully investigated for possible mitochondrial dysfunction in case of relevant signs or symptoms. These findings do not affect current national recommendations to use antiretroviral therapy in pregnant women to prevent vertical transmission of HIV.

Elderly

As limited information is available on the use of Symtuza in patients aged 65 and over, caution should be exercised, reflecting the greater frequency of decreased hepatic function and of concomitant disease or other therapy (see sections 4.2 and 5.2).

Hepatotoxicity

Drug-induced hepatitis (e.g. acute hepatitis, cytolytic hepatitis) has been reported with darunavir/ritonavir. During the darunavir/ritonavir clinical development program (N = 3,063), hepatitis was reported in 0.5% of patients receiving combination antiretroviral therapy with darunavir/ritonavir. Patients with pre-existing liver dysfunction, including chronic hepatitis B or C, have an increased risk for liver function abnormalities including severe and potentially fatal hepatic adverse reactions. In case of concomitant antiviral therapy for hepatitis B or C, please refer to the relevant product information for these medicinal products.

Appropriate laboratory testing should be conducted prior to initiating therapy with Symtuza and patients should be monitored during treatment. Increased AST/ALT monitoring should be considered in patients with underlying chronic hepatitis, cirrhosis, or in patients who have pre-treatment elevations of transaminases, especially during the first several months of Symtuza treatment.

If there is evidence of new or worsening liver dysfunction (including clinically significant elevation of liver enzymes and/or symptoms such as fatigue, anorexia, nausea, jaundice, dark urine, liver tenderness, hepatomegaly) in patients using Symtuza, interruption or discontinuation of treatment should be considered promptly (see section 5.3).

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).

Renal impairment

Cobicistat has been shown to decrease estimated creatinine clearance due to inhibition of tubular secretion of creatinine. This effect on serum creatinine, leading to a decrease in the estimated creatinine clearance, should be taken into consideration when Symtuza is administered to patients, in whom the estimated creatinine clearance is used to guide aspects of their clinical management, including adjusting doses of co-administered medicinal products. For more information consult the cobicistat Summary of Product Characteristics.

Patients with co-existing conditions

Hepatic impairment

The safety and efficacy of Symtuza or its components have not been established in patients with severe underlying liver disorders. Symtuza is, therefore, contraindicated in patients with severe hepatic impairment. Due to an increase in the unbound darunavir plasma concentrations, Symtuza should be used with caution in patients with mild or moderate hepatic impairment (see sections 4.2, 4.3 and 5.2).

Haemophiliac patients

There have been reports of increased bleeding, including spontaneous skin haematomas and haemarthrosis in patients with haemophilia type A and B treated with HIV PIs. In some patients additional factor VIII was given. In more than half of the reported cases, treatment with HIV PIs was continued or reintroduced if treatment had been discontinued. A causal relationship has been suggested, although the mechanism of action has not been elucidated. Haemophiliac patients should, therefore, be made aware of the possibility of increased bleeding.

Severe skin reactions

During the darunavir/ritonavir clinical development program (N = 3,063), severe skin reactions, which may be accompanied with fever and/or elevations of transaminases, have been reported in 0.4% of patients. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) and Stevens-Johnson syndrome has been rarely (< 0.1%) reported, and during post-marketing experience toxic epidermal necrolysis and acute generalised exanthematous pustulosis have been reported. Symtuza should be discontinued immediately if signs or symptoms of severe skin reactions develop. These can include, but are not limited to, severe rash or rash accompanied with fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, conjunctivitis, hepatitis and/or eosinophilia.

Sulphonamide allergy

Darunavir contains a sulphonamide moiety. Symtuza should be used with caution in patients with a known sulphonamide allergy.

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.

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 combination antiretroviral therapy (CART). Patients should be advised to seek medical advice if they experience joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

Immune Reactivation Syndrome

In HIV infected patients treated with CART, immune reactivation syndrome has been reported. In HIV infected patients with severe immune deficiency at the time of initiation 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 weeks or months of initiation of CART. Relevant examples include cytomegalovirus retinitis, generalised and/or focal mycobacterial infections and pneumonia caused by *Pneumocystis jirovecii* (formerly known as *Pneumocystis carinii*). Any inflammatory symptoms should be evaluated and

treatment instituted when necessary. In addition, reactivation of herpes simplex and herpes zoster has been observed in clinical trials with darunavir co-administered with low dose ritonavir. Autoimmune disorders (such as Graves' disease and autoimmune hepatitis) 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 (see section 4.8).

Opportunistic infections

Patients receiving Symtuza or any other antiretroviral therapy 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.

Interactions with medicinal products

Co-administration of other medicinal products

Symtuza is indicated for use as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection and should not be administered with other antiretroviral products (see section 4.5). Symtuza should not be administered concomitantly with medicinal products requiring pharmacokinetic enhancement with ritonavir or cobicistat. Symtuza should not be administered concomitantly with medicinal products containing tenofovir disoproxil (as fumarate, phosphate or succinate), lamivudine, or adefovir dipivoxil used for the treatment of HBV infection.

Paediatric population

Symtuza should not be used in paediatric patients below 3 years of age (see sections 4.2 and 5.3).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No drug interaction trials have been performed using Symtuza. Interactions that have been identified in studies with individual components of Symtuza, i.e. with darunavir (in combination with low dose ritonavir), cobicistat, emtricitabine or tenofovir alafenamide, determine the interactions that may occur with Symtuza.

Darunavir and cobicistat

Darunavir is an inhibitor of CYP3A, a weak inhibitor of CYP2D6 and an inhibitor of P-gp. Cobicistat is a mechanism based inhibitor of CYP3A, and a weak CYP2D6 inhibitor. Cobicistat inhibits the transporters p-glycoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 and OATP1B3. Co-administration of cobicistat with medicinal products that are substrates of these transporters can result in increased plasma concentrations of the co-administered medicinal products. Cobicistat is not expected to inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 or CYP2C19. Cobicistat is not expected to induce CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1, or P-gp (MDR1).

Co-administration of Symtuza and medicinal products primarily metabolised by CYP3A may result in increased systemic exposure to such medicinal products, which could increase or prolong their therapeutic effect and adverse reactions. Symtuza, therefore, must not be combined with medicinal products that are highly dependent on CYP3A for clearance and for which increased systemic exposure is associated with serious and/or life-threatening events (narrow therapeutic index) (see section 4.3 or table below).

Darunavir and cobicistat are metabolised by CYP3A. Medicinal products that induce CYP3A activity would be expected to increase the clearance of darunavir and cobicistat, resulting in lowered plasma concentrations of darunavir and cobicistat (e.g. efavirenz, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, rifampicin, rifapentine, rifabutin, St. John's wort) (see section 4.3 and interaction table below).

Co-administration of Symtuza and other medicinal products that inhibit CYP3A may decrease the clearance of darunavir and cobicistat and may result in increased plasma concentrations of darunavir

and cobicistat (e.g. azole antifungals like clotrimazole). These interactions are described in the interaction table below.

Unlike ritonavir, cobicistat is not an inducer of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 or UGT1A1. If switching from ritonavir as a pharmacoenhancer to this regimen with cobicistat, caution is required during the first two weeks of treatment with Symtuza, particularly if doses of any concomitantly administered medicinal products have been titrated or adjusted during use of ritonavir.

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.

Emtricitabine did not inhibit the glucuronidation reaction of a non-specific UGT substrate *in vitro*. 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.

Tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide is transported by P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP). Medicinal products that strongly affect P-gp activity and BCRP may lead to changes in tenofovir alafenamide absorption. 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 tenofovir alafenamide and development of resistance. Co-administration of tenofovir alafenamide with other medicinal products that inhibit P-gp (e.g., cobicistat, ritonavir, ciclosporin) are expected to increase the absorption and plasma concentration of tenofovir alafenamide. It is not known whether the co-administration of tenofovir alafenamide and xanthine oxidase inhibitors (e.g. febuxostat) would increase systemic exposure to tenofovir.

Tenofovir alafenamide is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2D6 *in vitro*. It is not an inhibitor of CYP3A4 *in vivo*. Tenofovir alafenamide is a substrate of OATP1B1 and OATP1B3 *in vitro*. The distribution of tenofovir alafenamide in the body may be affected by the activity of OATP1B1 and OATP1B3.

Interaction table

Expected interactions between Symtuza with potential concomitant medicinal products are listed in Table 1 below and are based on the studies conducted with the components of Symtuza, as individual agents or combined, or are potential drug interactions that may occur.

Interaction trials with the components of Symtuza have only been performed in adults.

The interaction profile of darunavir depends on whether ritonavir or cobicistat is used as a pharmacokinetic enhancer; therefore, there may be different recommendations for the use of darunavir with concomitant medicines. Refer to the prescribing information for darunavir for further information.

Table 1: Interactions between the individual components of Symtuza and other medicinal products

INTERACTIONS AND DOSE RECOMMENDATIONS WITH OTHER MEDICINAL PRODUCTS		
Medicinal products by therapeutic areas	Interaction	Recommendations concerning co-administration
ALPHA ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS		
Alfuzozin	Based on theoretical considerations DRV/COBI is expected to increase alfuzozin concentrations (CYP3A4 inhibition)	The concomitant use of Symtuza with alfuzozin is contraindicated (see section 4.3).
ANAESTHETIC		
Alfentanil	Based on theoretical considerations DRV/COBI is expected to increase alfentanil plasma concentrations.	The concomitant use with Symtuza may require to lower the dose of alfentanil and requires monitoring for risks of prolonged or delayed respiratory depression.
ANTACIDS		
Aluminium/magnesium hydroxide Calcium carbonate	No mechanistic interaction expected based on theoretical considerations.	Symtuza and antacids can be used concomitantly without dose adjustment.
ANTIANGINA/ANTIARRHYTHMIC		
Disopyramide Flecainide Mexiletine Propafenone Lidocaine (systemic) Amiodarone Dronedarone Quinidine Ranolazine	Based on theoretical considerations DRV/COBI is expected to increase these antiarrhythmic plasma concentrations. (CYP3A inhibition)	Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring, if available, is recommended for these antiarrhythmics when co-administered with Symtuza. Co-administration of amiodarone, dronedarone, quinidine, or ranolazine and Symtuza is contraindicated (see section 4.3).
Digoxin	Based on theoretical considerations DRV/COBI is expected to increase digoxin plasma concentrations. (P-glycoprotein inhibition)	It is recommended that the lowest possible dose of digoxin should initially be given to patients on Symtuza. The digoxin dose should be carefully titrated to obtain the desired clinical effect while assessing the overall clinical state of the subject.
ANTIBIOTIC		
Clarithromycin	Based on theoretical considerations clarithromycin is expected to increase darunavir and/or cobicistat plasma concentrations. (CYP3A inhibition) Concentrations of clarithromycin may be increased upon co-administration with DRV/COBI. (CYP3A inhibition)	Caution should be exercised when clarithromycin is combined with Symtuza. For patients with renal impairment the Summary of Product Characteristics for clarithromycin should be consulted for the recommended dose.

ANTICOAGULANT/PLATELET AGGREGATION INHIBITOR		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Based on theoretical considerations co-administration of DRV/COBI with these anticoagulants may increase concentrations of the anticoagulant, which may lead to an increased bleeding risk. (CYP3A and/or P-glycoprotein inhibition)	Co-administration of Symtuza and these anticoagulants is not recommended.
Dabigatran Ticagrelor	Based on theoretical considerations co-administration of DRV/COBI with dabigatran or ticagrelor may increase concentrations of the anticoagulant. (CYP3A and/or P-glycoprotein inhibition).	Concomitant administration of Symtuza with dabigatran or ticagrelor is contraindicated (see section 4.3). Use of other antiplatelets not affected by CYP inhibition or induction (e.g. prasugrel) is recommended.
Warfarin	Based on theoretical considerations DRV/COBI may alter warfarin plasma concentrations.	It is recommended that the international normalised ratio (INR) be monitored when warfarin is co-administered with Symtuza.
ANTICONVULSANTS		
Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin Oxcarbazepine	Based on theoretical considerations these anticonvulsants are expected to decrease darunavir and/or cobicistat and/or tenofovir alafenamide plasma concentrations. (CYP3A and/or P-gp induction).	Co-administration of Symtuza and these anticonvulsants is contraindicated (see section 4.3). Co-administration of Symtuza with oxcarbazepine is not recommended. Alternative anticonvulsants should be considered.
Clonazepam	Based on theoretical considerations Symtuza is expected to increase concentrations of clonazepam (inhibition of CYP3A)	Clinical monitoring is recommended when co-administering Symtuza with clonazepam.
ANTI-DEPRESSANTS		
Herbal supplements St. John's wort	Based on theoretical considerations St. John's wort is expected to decrease darunavir and/or cobicistat and/or tenofovir alafenamide plasma concentrations. (CYP3A and/or P-gp induction)	Co-administration of St. John's wort and Symtuza is contraindicated (see section 4.3)

Paroxetine Sertraline	Based on theoretical considerations DRV/COBI is expected to increase these anti-depressant plasma concentrations. (CYP2D6 and/or CYP3A inhibition) Prior data with ritonavir-boosted darunavir however showed a decrease in these anti-depressant plasma concentrations (unknown mechanism); the latter may be specific to ritonavir.	If these anti-depressants are to be used with Symtuza clinical monitoring is recommended and a dose adjustment of the anti-depressant may be needed.
Amitriptyline Desipramine Imipramine Nortriptyline Trazodone	Based on theoretical considerations DRV/COBI is expected to increase these anti-depressant plasma concentrations. (CYP2D6 and/or CYP3A inhibition)	
ANTI-DIABETICS		
Metformin	Based on theoretical considerations DRV/COBI is expected to increase metformin plasma concentrations. (MATE1 inhibition)	Careful patient monitoring and dose adjustment of metformin is recommended in patients who are taking Symtuza.
ANTIFUNGALS		
Clotrimazole Fluconazole Itraconazole	Based on theoretical considerations DRV/COBI is expected to increase these antifungal plasma concentrations, and darunavir, cobicistat and/or tenofovir alafenamide plasma concentrations may be increased by the antifungals. (CYP3A and/or P-gp inhibition)	Caution is warranted and clinical monitoring is recommended. Therapeutic drug monitoring of voriconazole, posaconazole or itraconazole is recommended. When co-administration is required, the daily dose of itraconazole should not exceed 200 mg.
Isavuconazole Posaconazole		
Voriconazole	Concentrations of voriconazole may increase or decrease when co-administered with DRV/COBI.	Voriconazole should not be combined with Symtuza unless an assessment of the benefit/risk ratio justifies the use of voriconazole.
ANTIGOUT MEDICINES		
Colchicine	Based on theoretical considerations DRV/COBI is expected to increase colchicine plasma concentrations. (CYP3A and/or P-glycoprotein inhibition)	A reduction in colchicine dosage or an interruption of colchicine treatment is recommended in patients with normal renal or hepatic function if treatment with Symtuza is required. The combination of colchicine and Symtuza is contraindicated in patients with renal or hepatic impairment (see section 4.3).
ANTIMALARIALS		
Artemether/Lumefantrine	Based on theoretical considerations DRV/COBI is expected to increase lumefantrine plasma concentrations. (CYP3A inhibition)	Symtuza and artemether/lumefantrine can be used without dose adjustments; however, due to the increase in lumefantrine exposure, the combination should be used with caution.

ANTIMYCOBACTERIALS		
Rifampicin	Based on theoretical considerations rifampicin is expected to decrease darunavir and/or cobicistat and/or tenofovir alafenamide plasma concentrations. (CYP3A and/or P-gp induction)	The combination of rifampicin and Symtuza is contraindicated (see section 4.3).
Rifabutin Rifapentine	Based on theoretical considerations these antimycobacterials are expected to decrease darunavir and/or cobicistat and/or tenofovir alafenamide plasma concentrations. (CYP3A and/or P-gp induction)	Co-administration of Symtuza with rifabutin and rifapentine is not recommended. If the combination is needed, the recommended dose of rifabutin is 150 mg 3 times per week on set days (for example Monday-Wednesday-Friday). Increased monitoring for rifabutin associated adverse reactions including neutropenia and uveitis is warranted due to an expected increase in exposure to rifabutin. Further dosage reduction of rifabutin has not been studied. It should be kept in mind that the twice weekly dosage of 150 mg may not provide an optimal exposure to rifabutin thus leading to a risk of rifamycin resistance and a treatment failure. Consideration should be given to official guidance on the appropriate treatment of tuberculosis in HIV infected patients. This recommendation is different from ritonavir-boosted darunavir. Consult the Summary of Product Characteristics for darunavir for further details.
ANTI-NEOPLASTICS		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine Everolimus	Based on theoretical considerations DRV/COBI is expected to increase these anti-neoplastic plasma concentrations. (CYP3A inhibition)	Concentrations of these medicinal products may be increased when co-administered with Symtuza resulting in the potential for increased adverse events usually associated with these medicinal products. Caution should be exercised when combining one of these anti-neoplastic agents with Symtuza. Concomitant use of everolimus and Symtuza is not recommended.

ANTIPSYCHOTICS/NEUROLEPTICS		
Perphenazine Risperidone Thioridazine	Based on theoretical considerations DRV/COBI is expected to increase these neuroleptic plasma concentrations. (CYP3A, CYP2D6 and/or P-gp inhibition)	Clinical monitoring is recommended when co-administering Symtuza with perphenazine, risperidone or thioridazine. For these neuroleptics, consider reducing the dose of the neuroleptic upon co-administration with Symtuza.
Lurasidone Pimozide Quetiapine Sertindole		The combination of lurasidone, pimozide, quetiapine or sertindole and Symtuza is contraindicated (see section 4.3).
β-BLOCKERS		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Based on theoretical considerations DRV/COBI is expected to increase these beta-blocker plasma concentrations. (CYP2D6 inhibition)	Clinical monitoring is recommended when co-administering Symtuza with beta-blockers and a lower dose of the beta-blocker should be considered.
CALCIUM CHANNEL BLOCKERS		
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	Based on theoretical considerations DRV/COBI is expected to increase these calcium channel blocker plasma concentrations. (CYP3A inhibition)	Clinical monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when these medicines are co-administered with Symtuza.
CORTICOSTEROIDS		
Budesonide Fluticasone	Based on theoretical considerations DRV/COBI is expected to increase these corticosteroid plasma concentrations. (CYP3A inhibition)	Co-administration of Symtuza and budesonide or fluticasone is not recommended unless the potential benefit of treatment outweighs the risk of systemic corticosteroid side effects.
Prednisone		Concomitant use of Symtuza may increase the risk for development of systemic corticosteroid effects, including Cushing's syndrome and adrenal suppression. Clinical monitoring is recommended when co-administering Symtuza with corticosteroids.
Dexamethasone (systemic)	Based on theoretical considerations (systemic) dexamethasone is expected to decrease darunavir and/or cobicistat plasma concentrations. (CYP3A induction)	Systemic dexamethasone should be used with caution when combined with Symtuza.
ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS		
Bosentan	Based on theoretical considerations bosentan is expected to decrease darunavir and/or cobicistat plasma concentrations. (CYP3A induction) Symtuza is expected to increase bosentan plasma concentrations. (CYP3A inhibition)	Co-administration of Symtuza and bosentan is not recommended.

ERGOT DERIVATIVES		
e.g. Dihydroergotamine Ergometrine Ergotamine Methylethylergonovine	Based on theoretical considerations DRV/COBI may increase ergot derivative exposure.	Co-administration of Symtuza and ergot derivatives is contraindicated (see section 4.3).
HEPATITIS C VIRUS (HCV) DIRECT-ACTING ANTIVIRALS		
NS3-4A inhibitors		
Boceprevir	Based on theoretical considerations boceprevir may decrease darunavir and/or cobicistat plasma concentrations and adversely affect the intracellular activation and clinical antiviral efficacy of tenofovir alafenamide. Symtuza may decrease boceprevir plasma concentrations.	It is not recommended to co-administer Symtuza with boceprevir.
Glecaprevir/pibrentasvir	Based on theoretical considerations DRV/COBI may increase the exposure to glecaprevir and pibrentasvir. (P-gp, BCRP and/or OATP1B1/3 inhibition)	It is not recommended to co-administer Symtuza with glecaprevir/pibrentasvir.
Simeprevir	Based on theoretical considerations DRV/COBI is expected to increase simeprevir plasma concentrations. Simeprevir may increase darunavir and/or cobicistat plasma concentrations.	It is not recommended to co-administer Symtuza with simeprevir.
Daclatasvir Ledipasvir Sofosbuvir	Based on theoretical considerations, no clinically relevant interaction is expected.	Symtuza and sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir, or daclatasvir can be used concomitantly without dose adjustment
Herbal products		
St. John's wort (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Based on theoretical consideration, St. John's wort may substantially decrease DRV/COBI (CYP3A4 induction) and TAF exposures. (P-gp induction)	The concomitant use of Symtuza with these medicinal products is contraindicated (see section 4.3).
HMG CO-A REDUCTASE INHIBITORS		
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin	Atorvastatin (10 mg once daily): atorvastatin AUC ↑ 290% atorvastatin C _{max} ↑ 319% atorvastatin C _{min} ND Rosuvastatin (10 mg once daily): rosuvastatin AUC ↑ 93% rosuvastatin C _{max} ↑ 277% rosuvastatin C _{min} ND Based on theoretical considerations DRV/COBI is expected to increase the plasma concentrations of fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, lovastatin and simvastatin. (CYP3A inhibition and/or transport)	Concomitant use of a HMG CoA reductase inhibitor and Symtuza may increase plasma concentrations of the lipid lowering agent, which may lead to adverse reactions such as myopathy. When administration of HMG CoA reductase inhibitors and Symtuza is desired, it is recommended to start with the lowest dose and titrate up to the desired clinical effect while monitoring for safety.
Lovastatin Simvastatin		Concomitant use of Symtuza with lovastatin and simvastatin is contraindicated (see section 4.3).

OTHER LIPID MODIFYING AGENTS		
Lomitapide	Based on theoretical considerations, Symtuza is expected to increase the exposure of lomitapide when co-administered. (CYP3A inhibition)	Co-administration is contraindicated (see section 4.3)
H₂-RECEPTOR ANTAGONISTS		
Cimetidine Famotidine Nizatidine Ranitidine	Based on theoretical considerations, no mechanistic interaction is expected.	Symtuza can be co-administered with H ₂ -receptor antagonists without dose adjustments.
IMMUNOSUPPRESSANTS		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	Based on theoretical considerations DRV/COBI is expected to increase these immunosuppressant plasma concentrations. (CYP3A inhibition) Co-administration of ciclosporin is expected to increase plasma concentrations of tenofovir alafenamide. (P-gp inhibition)	Therapeutic drug monitoring of the immunosuppressive agent must be done when co-administration with Symtuza occurs.
Everolimus		Concomitant use of everolimus and Symtuza is not recommended.
INHALED BETA AGONISTS		
Salmeterol	Based on theoretical considerations DRV/COBI is expected to increase salmeterol plasma concentrations. (CYP3A inhibition)	Concomitant use of salmeterol and Symtuza is not recommended. The combination may result in increased risk of cardiovascular adverse events with salmeterol, including QT prolongation, palpitations and sinus tachycardia.
NARCOTIC ANALGESICS/TREATMENT OF OPIOID DEPENDENCE		
Buprenorphine/naloxone	Based on theoretical considerations DRV/COBI may increase buprenorphine and/or norbuprenorphine plasma concentrations.	Dose adjustment for buprenorphine may not be necessary when co-administered with Symtuza, but a careful clinical monitoring for signs of opiate toxicity is recommended.
Methadone	Based on theoretical considerations DRV/COBI may increase methadone plasma concentrations. With ritonavir-boosted darunavir, a small decrease in methadone plasma concentrations was observed. Consult the Summary of Product Characteristics for darunavir for further details.	No adjustment of methadone dosage is expected when initiating co-administration with Symtuza. Clinical monitoring is recommended, as maintenance therapy may need to be adjusted in some patients.
Fentanyl Oxycodone Tramadol	Based on theoretical considerations DRV/COBI may increase plasma concentrations of these analgesics. (CYP2D6 and/or CYP3A inhibition)	Clinical monitoring is recommended when co-administering Symtuza with these analgesics.

OESTROGEN-BASED CONTRACEPTIVES		
Drospirenone Ethinylestradiol (3 mg/0.02 mg once daily) Ethinyl estradiol Norethindrone	drospirenone AUC ↑ 58% drospirenone C_{max} ↑ 15% drospirenone C_{min} ND ethinylestradiol AUC ↓ 30% ethinylestradiol C_{max} ↓ 14% ethinylestradiol C_{min} ND Based on theoretical considerations DRV/COBI may alter norethindrone plasma concentrations.	Alternative or additional contraceptive measures are recommended when oestrogen based contraceptives are co- administered with Symtuza. Patients using oestrogens as hormone replacement therapy should be clinically monitored for signs of oestrogen deficiency. When Symtuza is co- administered with a drospirenone-containing product, clinical monitoring is recommended due to the potential for hyperkalaemia.
PHOSPHODIESTERASE, TYPE 5 (PDE-5) INHIBITORS		
For the treatment of erectile dysfunction Sildenafil Tadalafil Vardenafil Avanafil	Based on theoretical considerations DRV/COBI is expected to increase these PDE-5 inhibitor plasma concentrations. (CYP3A inhibition)	Concomitant use of PDE-5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction with Symtuza should be done with caution. If concomitant use of Symtuza with sildenafil, vardenafil or tadalafil is indicated, sildenafil at a single dose not exceeding 25 mg in 48 hours, vardenafil at a single dose not exceeding 2.5 mg in 72 hours or tadalafil at a single dose not exceeding 10 mg in 72 hours is recommended. The combination of avanafil and Symtuza is contraindicated (see section 4.3).
For the treatment of pulmonary arterial hypertension Sildenafil Tadalafil	Based on theoretical considerations DRV/COBI is expected to increase these PDE-5 inhibitor plasma concentrations. (CYP3A inhibition)	A safe and effective dose of sildenafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension co-administered with Symtuza has not been established. There is an increased potential for sildenafil-associated adverse events (including visual disturbances, hypotension, prolonged erection and syncope). Therefore, co-administration of Symtuza and sildenafil when used for the treatment of pulmonary arterial hypertension is contraindicated (see section 4.3). Co-administration of tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension with Symtuza is not recommended.
PROTON PUMP INHIBITORS		
Dexlansoprazole Esomeprazole Lansoprazole Omeprazole Pantoprazole Rabeprazole	Based on theoretical considerations, no mechanistic interaction is expected.	Symtuza can be co-administered with proton pump inhibitors without dose adjustments.

SEDATIVES/HYPNOTICS		
Buspirone Clorazepate Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem	Based on theoretical considerations DRV/COBI is expected to increase these sedative/hypnotic plasma concentrations. (CYP3A inhibition)	Clinical monitoring is recommended when co-administering Symtuza with these sedatives/hypnotics and a lower dose of the sedative/hypnotic should be considered. Caution should be used with co-administration of Symtuza and parenteral midazolam. If Symtuza is co-administered with parenteral midazolam, it should be done in an intensive care unit or similar setting, which ensures close clinical monitoring and appropriate medical management in case of respiratory depression and/or prolonged sedation. Dose adjustment for midazolam should be considered, especially if more than a single dose of midazolam is administered. Co-administration of oral midazolam or triazolam and Symtuza is contraindicated (see section 4.3).
Midazolam (oral) Triazolam		

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate and well controlled trials with darunavir, cobicistat, emtricitabine, or tenofovir alafenamide, alone or in combination, in pregnant women. Studies in animals do not indicate direct harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3).

Treatment with darunavir/cobicistat (two of the components of Symtuza) during pregnancy results in low darunavir exposure (see section 5.2), which may be associated with an increased risk of treatment failure and an increased risk of HIV transmission to the child. Therefore, therapy with Symtuza should not be initiated during pregnancy, and women who become pregnant during therapy with Symtuza should be switched to an alternative regimen (see sections 4.2 and 4.4).

Breast-feeding

Emtricitabine is excreted in human milk. It is not known whether darunavir, cobicistat, or tenofovir alafenamide are excreted in human milk. Studies in animals have demonstrated that darunavir, cobicistat and tenofovir are excreted in milk.

Because of both the potential for HIV transmission and the potential for adverse reactions in breast-fed infants, mothers should be instructed not to breast-feed if they are receiving Symtuza.

Fertility

No human data on the effect of darunavir, cobicistat, emtricitabine, or tenofovir alafenamide on fertility are available. There was no effect on mating or fertility in animals (see section 5.3). Based on animal studies, no effect on reproduction or fertility is expected with Symtuza.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Patients should be informed that dizziness may occur when treated with Symtuza (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The overall safety profile of Symtuza is based on data from a randomised, double-blinded, comparative Phase 2 trial, GS-US-299-0102 (N = 103 on D/C/F/TAF), from 2 Phase 3 trials TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N = 362 on D/C/F/TAF) and TMC114IFD3013 (EMERALD, N = 763 on D/C/F/TAF), and on all available clinical trial and post-marketing data of its components. As Symtuza contains darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide, the adverse reactions associated with each of the individual compounds may be expected.

The most frequent (> 5%) adverse reactions reported in treatment-naïve patients in the phase 2 (GS-299-0102) and phase 3 Study (AMBER, TMC114FD2HTX3001) were diarrhoea (20.0%), rash (12.0%), headache (11.6%), nausea (8.8%), and fatigue (7.1%).

The most frequent (> 5%) adverse reactions reported in suppressed treatment-experienced patients (EMERALD Study TMC114IFD3013) were diarrhoea (7.9%), headache (7.6%), and abdominal pain (5.4%).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed by system organ class (SOC) and frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) and not known (frequency cannot be estimated from the available data).

MedDRA system organ class	Adverse reaction
Frequency category	
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>	
common	anaemia
<i>Immune system disorders</i>	
uncommon	(drug) hypersensitivity, immune reconstitution inflammatory syndrome
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>	
common	anorexia, diabetes mellitus, hypercholesterolaemia, increased low density lipoprotein, hypertriglyceridaemia, hyperlipidaemia
uncommon	dyslipidaemia, hyperglycemia
<i>Psychiatric disorders</i>	
common	abnormal dreams
<i>Nervous system disorders</i>	
very common	headache
common	dizziness
<i>Gastrointestinal disorders</i>	
very common	diarrhoea, nausea

common	vomiting, abdominal pain, abdominal distension, dyspepsia, flatulence, pancreatic enzymes increased
uncommon	pancreatitis acute
<i>Hepatobiliary disorders</i>	
common	hepatic enzyme increased
uncommon	acute hepatitis ^a , cytolytic hepatitis ^a
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	
very common	rash (including macular, maculopapular, papular, erythematous, pruritic rash, generalised rash, and allergic dermatitis)
common	pruritus, urticaria
uncommon	angioedema
rare	drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms ^a , Stevens-Johnson syndrome ^a
not known	toxic epidermal necrolysis ^a , acute generalised exanthematous pustulosis ^a
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>	
common	arthralgia, myalgia
uncommon	osteonecrosis
<i>Reproductive system and breast disorders</i>	
uncommon	gynaecomastia ^a
<i>General disorders and administration site conditions</i>	
common	asthenia, fatigue
<i>Investigations</i>	
common	increased blood creatinine

^a Additional adverse drug reactions only seen with darunavir/ritonavir in other trials or postmarketing experience

Description of selected adverse reactions

Rash

Rash is a common adverse drug reaction in patients treated with darunavir. Rash was mostly mild to moderate, often occurring within the first four weeks of treatment and resolving with continued dosing (see section 4.4). In the Phase 2/3 trials in treatment-naïve patients, 12.0% (56/465) of patients receiving Symtuza experienced rash (most of which were grade 1), 1.5% (7/465) of patients discontinued treatment due to rash, of whom one for rash and hypersensitivity. In the Phase 3 trial in suppressed treatment-experienced patients (EMERALD Study TMC114IFD3013), 3.7% (28/763) of patients receiving Symtuza experienced rash (most of which were grade 1), none discontinued treatment due to rash.

Metabolic parameters

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

In the Phase 3 trial of Symtuza in treatment-naïve patients, increases from baseline were observed in the fasting lipid parameters total cholesterol, direct LDL and HDL cholesterol, and triglycerides at Week 48. The median increases from baseline were greater in the D/C/F/TAF group compared with the DRV/COBI+F/TDF group at Week 48.

The median change in total cholesterol was 0.74 mmol/L with D/C/F/TAF and 0.27 mmol/L with DRV/COBI+F/TDF ($p < 0.001$). Changes from baseline at Week 48 were observed in direct LDL cholesterol (0.45 mmol/L with D/C/F/TAF vs 0.13 mmol/L with DRV/COBI+F/TDF, $p < 0.001$), HDL cholesterol (0.11 mmol/L with D/C/F/TAF vs 0.04 mmol/L with DRV/COBI+F/TDF, $p = 0.001$), and triglycerides (0.27 mmol/L with D/C/F/TAF vs -0.16 mmol/L with DRV/COBI+F/TDF, $p < 0.001$).

Musculoskeletal abnormalities

Increased creatine phosphokinase (CPK), myalgia, myositis and rarely, rhabdomyolysis have been reported with the use of HIV protease inhibitors, particularly in combination with NRTIs.

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).

Immune reconstitution inflammatory syndrome

In HIV infected patients with severe immune deficiency at the time of CART, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic infections may arise. Autoimmune disorders (such as Graves' disease and autoimmune hepatitis) 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).

Bleeding in haemophiliac patients

There have been reports of increased spontaneous bleeding in haemophiliac patients receiving antiretroviral protease inhibitors (see section 4.4).

Decrease estimated creatinine clearance

Cobicistat increases serum creatinine due to inhibition of tubular secretion of creatinine without affecting renal glomerular function as assessed, for instance, by using Cystatin C (Cyst C) as filtration marker.

In the Phase 3 trial of Symtuza in treatment-naïve patients, increases in serum creatinine and decreases in $eGFR_{CG}$ occurred at the first on-treatment assessment (Week 2) and remained stable through 48 weeks. At Week 48 changes from baseline were smaller with darunavir/ cobicistat/ emtricitabine /tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) than with darunavir+cobicistat+ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (D+C+F/TDF). The median change in $eGFR_{CG}$ was -5.5 mL/min with D/C/F/TAF and -12.0 mL/min with D+C+F/TDF ($p < 0.001$). Using Cyst C as filtration marker, the median changes in estimated glomerular filtration rate calculated using the CKD-EPI ($eGFR_{CKD-EPI\ CystC}$) formula were respectively 4.0 mL/min/1.73 m² and 1.6 mL/min/1.73 m² ($p = 0.001$).

Paediatric population

The safety of Symtuza in paediatric patients has not been investigated. However, the safety of components of Symtuza was evaluated through the clinical study TMC114-C230 (N = 12) for darunavir with ritonavir and GS-US-292-0106 (N = 50) for a fixed dose combination containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine and tenofovir alafenamide. The data from these studies showed that the overall safety profile of components of Symtuza in paediatric patients aged 12 to < 18 years and weighing at least 40 kg was similar to that observed in the adult population (see section 5.1).

Other special populations

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

Limited information is available on the use of Symtuza components in patients co-infected with hepatitis B and/or C virus.

Among 1,968 treatment-experienced patients receiving darunavir co-administered with ritonavir 600/100 mg twice daily, 236 patients were co-infected with hepatitis B or C. Co-infected patients were more likely to have baseline and treatment emergent hepatic transaminase elevations than those without chronic viral hepatitis. The safety of emtricitabine and tenofovir alafenamide in combination with elvitegravir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet was evaluated in approximately 70 HIV/HBV co-infected patients currently receiving treatment for HIV in an open-label clinical study (GS-US-292-1249). Based on this limited experience, the safety profile of emtricitabine/tenofovir

alafenamide in patients with HIV/HBV co-infection appears to be similar to that in patients with HIV-1 monoinfection (see section 4.4).

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

Human experience of acute overdose with Symtuza is limited.

If overdose occurs the patient must be monitored for evidence of toxicity (see section 4.8).

There is no specific antidote for overdose with Symtuza. Treatment of overdose with Symtuza consists of general supportive measures, including monitoring of vital signs as well as observation of the clinical status of the patient.

Since darunavir and cobicistat are highly bound to plasma proteins, it is unlikely that they will be significantly removed by haemodialysis or peritoneal dialysis. Emtricitabine can be removed by haemodialysis, which removes approximately 30% of the emtricitabine dose over a 3 hour dialysis period starting within 1.5 hours of emtricitabine dosing. Tenofovir is efficiently removed by haemodialysis with an extraction coefficient of approximately 54%. It is not known whether emtricitabine or tenofovir can be removed by peritoneal dialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antivirals for systemic use, antivirals for treatment of HIV infection, combinations ATC code: J05AR22

Mechanism of action

Darunavir is an inhibitor of the dimerisation and of the catalytic activity of the HIV-1 protease (K_D of 4.5×10^{-12} M). It selectively inhibits the cleavage of HIV encoded Gag-Pol polyproteins in virus infected cells, thereby preventing the formation of mature infectious virus particles.

Cobicistat is a mechanism-based inhibitor of cytochrome P450 of the CYP3A subfamily. Inhibition of CYP3A-mediated metabolism by cobicistat enhances the systemic exposure of CYP3A substrates, such as darunavir, where bioavailability is limited and half-life is shortened due to CYP3A-dependent metabolism.

Emtricitabine is a nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) and nucleoside analogue of 2'-deoxycytidine. Emtricitabine is phosphorylated by cellular enzymes to form emtricitabine triphosphate. Emtricitabine triphosphate inhibits HIV replication through incorporation into viral DNA by the HIV reverse transcriptase (RT), which results in DNA chain-termination.

Tenofovir alafenamide is a nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NtRTI) and phosphonoamidate prodrug of tenofovir (2'-deoxyadenosine monophosphate analogue). Tenofovir alafenamide is permeable into cells and due to increased plasma stability and intracellular activation through hydrolysis by cathepsin A, tenofovir alafenamide is more efficient than tenofovir disoproxil in concentrating tenofovir in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) (including lymphocytes and other HIV target cells) and macrophages. Intracellular tenofovir is subsequently phosphorylated to the pharmacologically active metabolite tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate inhibits HIV

replication through incorporation into viral DNA by the HIV RT, which results in DNA chain-termination.

Antiviral activity *in vitro*

Darunavir, emtricitabine and tenofovir alafenamide demonstrated additive to synergistic antiviral effects in two-drug combination studies in cell culture.

Darunavir exhibits activity against laboratory strains and clinical isolates of HIV-1 and laboratory strains of HIV-2 in acutely infected T-cell lines, human PBMCs and human monocytes/macrophages with median EC₅₀ values ranging from 1.2 to 8.5 nM (0.7 to 5.0 ng/mL). Darunavir demonstrates antiviral activity *in vitro* against a broad panel of HIV-1 group M (A, B, C, D, E, F, G) and group O primary isolates with EC₅₀ values ranging from < 0.1 to 4.3 nM. These EC₅₀ values are well below the 50% cellular toxicity concentration range of 87 µM to > 100 µM.

Cobicistat has no detectable antiviral activity against HIV-1 and does not antagonise the antiviral effect of darunavir, emtricitabine, or tenofovir.

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 EC₅₀ values for emtricitabine were in the range of 0.0013 to 0.64 µM. Emtricitabine displayed antiviral activity in cell culture against HIV-1 clades A, B, C, D, E, F, and G (EC₅₀ values ranged from 0.007 to 0.075 µM) and showed strain specific activity against HIV-2 (EC₅₀ values ranged from 0.007 to 1.5 µM).

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 EC₅₀ 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, and O), including subtypes A, B, C, D, E, F, and G (EC₅₀ values ranged from 0.10 to 12.0 nM) and showed strain specific activity against HIV-2 (EC₅₀ values ranged from 0.91 to 2.63 nM).

Resistance

In vitro selection of darunavir-resistant virus from wild type HIV-1 was lengthy (> 3 years). The selected viruses were unable to grow in the presence of darunavir concentrations above 400 nM. Viruses selected in these conditions and showing decreased susceptibility to darunavir (range: 23-50-fold) harboured 2 to 4 amino acid substitutions in the protease gene. The decreased susceptibility to darunavir of the emerging viruses in the selection experiment could not be explained by the emergence of these protease mutations.

In vivo, darunavir resistance-associated mutations (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L or M, T74P, L76V, I84V and L89V) in HIV-1 protease were derived from clinical trial data of ART-experienced patients, all of whom were protease inhibitor experienced.

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

HIV-1 isolates with reduced susceptibility to tenofovir alafenamide express a K65R mutation in HIV-1 RT; in addition, a K70E mutation in HIV-1 RT has been transiently observed. HIV-1 isolates with the K65R mutation have low-level reduced susceptibility to abacavir, emtricitabine, tenofovir, and lamivudine.

In treatment-naïve patients

In double blind Phase 3 trial TMC114FD2HTX3001 (AMBER) resistance testing was performed on samples from patients experiencing protocol-defined virologic failure and who had HIV-1 RNA ≥ 400 copies/mL at failure or at later time points.

Table 2: Emerging Resistance in AMBER Trial (Week 48)					
Treatment Group	Patients N	Patients with PDVF, n (%)	Patients with PDVF and post-baseline resistance data, n (%)	Post-baseline resistance-associated mutations^a, n	
				Primary PI or DRV	N(t)RTI
Symtuza	362	8 (2.2)	7 (1.9)	0	1 (M184M/I/V ^b)
DRV/COBI+F/TDF	363	6 (1.7)	2 (0.6)	0	0

PDVF = protocol-defined virologic failure

^a Resistance-associated mutations are based on IAS-USA

^b Conferring phenotypic resistance to FTC and 3TC; patient had a NNRTI mutation K103N at screening

In virologically suppressed patients

In Phase 3 trial TMC114IFD3013 (EMERALD) few subjects with protocol-defined rebound were eligible for post-baseline resistance testing. One rebounder in the D/C/F/TAF group and 3 in the control group had post-baseline genotypes:

No DRV, primary PI, TDF/TAF, or FTC resistance-associated mutations were observed.

Cross-resistance in HIV-1 infected, treatment-naïve or virologically suppressed patients

The emtricitabine-resistant virus with the M184M/I/V mutation was cross-resistant to lamivudine, but retained sensitivity to abacavir, stavudine, tenofovir, and zidovudine.

Clinical data

HIV-1 Treatment naïve Patients

In double-blind Phase 3 Trial TMC114FD2HTX3001 (AMBER), treatment-naïve patients were randomised to receive either Symtuza (N = 362) or a combination of fixed-dose combination of darunavir and cobicistat and fixed-dose combination of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate (F/TDF) (N = 363) once daily. Virologic response was defined as < 50 copies/mL at Week 48 using the snapshot approach.

The 725 patients in total had a median age of 34 years (range 18-71), 88.3% were male, 83.2% White, 11.1% Black, 1.5% Asian. The mean baseline plasma HIV-1 RNA and the median baseline CD4+ cell count were 4.48 log₁₀ copies/mL (SD = 0.61) and 453 x 10⁶ cells/L (range 38 – 1,456 x 10⁶ cells/L), respectively.

Table 3: Virologic Outcomes in AMBER at Week 48 (FDA Snapshot)		
	Symtuza N = 362	DRV/COBI +F/TDF N = 363
Virologic Response, %		
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	91.4%	88.4%
Treatment difference ^a	2.7 (95% CI: -1.6; 7.1)	
Virologic Failure^b	4.4%	3.3%
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL	2.5%	2.5%
Virologic Failure Leading to Discontinuation	0.3% ^d	0
Discontinued study drug due to other reasons and last available HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL ^c	1.7%	0.8%
No virologic data^c	4.1%	8.3%
Reasons		
Discontinued trial due to adverse event or death	2.2%	4.4%
Discontinued study drug due to other reasons and last available HIV-1 RNA < 50 copies/mL	1.1%	2.5%
Missing data during window but on trial ^f	0.8%	1.4%

Virologic response (HIV-1-RNA < 50 copies/mL; Snapshot Analysis) by subgroup, n/N (%)		
Age		
< 50 years	299/326 (91.7%)	293/331 (88.5%)
≥ 50 years	32/36 (88.9%)	28/32 (87.5%)
Sex		
Male	292/318 (91.8%)	289/322 (89.8%)
Female	39/44 (88.6%)	32/41 (78.0%)
Race		
Black	34/40 (85.0%)	34/40 (85.0%)
Non-black	281/305 (92.1%)	275/309 (89.0%)
Baseline viral load		
≤ 100,000 copies/mL	278/303 (91.7%)	265/293 (90.4%)
> 100,000 copies/mL	53/59 (89.8%)	56/70 (80.0%)
Baseline CD4+ cell count		
< 200 cells/mm ³	16/22 (72.7%)	25/29 (86.2%)
≥ 200 cells/mm ³	315/340 (92.6%)	296/334 (88.6%)
CD4+ cell count mean change from baseline	188.7	173.8

^a Based on stratum adjusted MH test where stratification factors are HIV-1 RNA level (≤ 100,000 or > 100,000 copies/mL) and CD4+ cell count (< 200 or ≥ 200 cells/μL).

^b 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 per investigator's assessment; subjects 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 HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL.

^c Day 295 – Day 378

^d The subject reached a virologic endpoint per investigator's assessment (last on-treatment HIV-1 RNA of 31 copies/mL).

^e Reasons for discontinuation included lost to follow-up (4 vs 2 subjects), withdrawal by subject (1 vs 1 subject), and other (1 vs 0 subjects).

^f Reasons for discontinuation included lost to follow-up (0 vs 3 subjects), physician decision (2 vs 0 subjects), withdrawal by subject (1 vs 5 subjects), and other (1 vs 1 subject).

Changes in measures of bone mineral density

In a study in treatment-naïve patients, Symtuza was associated with no or smaller reductions in bone mineral density (BMD) compared DRV/COBI+F/TDF as measured by DXA analysis of hip (LS means percent change: 0.17% vs -2.69%, $p < 0.001$) and lumbar spine (LS means percent change: -0.68% vs -2.38%, $p = 0.004$) after 48 weeks of treatment. Longer term data is not available yet.

Changes in measures of renal function

In studies in treatment-naïve patients, Symtuza was associated with a lower impact on the estimated glomerular filtration rate by Cockcroft-Gault method compared to control group (DRV/COBI+F/TDF).

HIV-1 Treatment experienced Patients

Phase 3 trial TMC114IFD3013 (EMERALD) evaluated the efficacy of Symtuza in virologically-suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies/mL) HIV-1 infected patients. Patients were virologically suppressed for at least 2 months and no more than once had a viral load elevation above 50 HIV-1 RNA copies/mL during the year prior to enrollment. Patients were allowed in the study if they had previous failure on any non-darunavir ARV regimen. Patients had no history of virologic failure on darunavir-based regimens, and if historical genotypes were available, absence of darunavir RAMs. Patients were on a stable ARV regimen (for at least 6 months), consisting of a boosted protease inhibitor [either darunavir once daily or atazanavir (both boosted with ritonavir or cobicistat), or lopinavir with ritonavir] combined with emtricitabine and TDF. They either switched to Symtuza (N = 763) or continued their treatment regimen (N = 378) (randomised 2:1).

Patients had a median age of 46 years (range 19-78), 82% were male, 75.5% White, 20.9% Black, and 2.3% Asian. The median baseline CD4+ cell count was 628×10^6 cells/mm³ (range $111-1921 \times 10^6$ cells/mm³).

Table 4: Week 48 Virologic Outcomes in EMERALD Trial		
	Symtuza N = 763	bPI+F/TDF N = 378
Protocol-Defined Virologic Rebound ^a Cumulative through Week 48, %		
Protocol Defined Rebound Rate	2.5%	2.1%
(95% CI) ^b	(1.5; 3.9)	(0.9; 4.1)
Difference in Proportions	0.4 (95% CI: -1.5; 2.2)	
FDA Snapshot Outcome at Week 48		
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	94.9%	93.7%
Virologic Failure ^c	0.8%	0.5%
Treatment difference ^d	0.3 (95% CI: -0.7; 1.2)	
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL at Week 48	0.5%	0.5%
Virologic failure - leading to discontinuation	0	0
Virologic failure - discontinued due to other reason and last available HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL	0.3%	0
No virologic data at Week 48 window ^e	4.3%	5.8%
Reasons		
Discontinued trial due to adverse event or death	1.4%	1.1%
Discontinued trial for other reasons	2.5%	4.2%
Missing data during window ^b but on trial	0.4%	0.5%
Protocol-Defined Virologic Rebound Cumulative through Week 48 by subgroup, %		
Age		
< 50 years	13/507 (2.6%)	7/252 (2.8%)
≥ 50 years	6/256 (2.3%)	1/126 (0.8%)
Sex		
Male	14/623 (2.2%)	7/313 (2.2%)
Female	5/140 (3.6%)	1/65 (1.5%)
Race		
Black	6/155 (3.9%)	1/82 (1.2%)
Non-black	13/597 (2.2%)	7/293 (2.4%)
Previous ARV Failure		
0	16/647 (2.5%)	8/325 (2.5%)
≥ 1	3/116 (2.6%)	0/53 (0%)

^a 2 consecutive HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL, or in case of discontinuation or at Week 48 for any reason, (single) HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL as of baseline (included)

^b Two-sided Exact Clopper-Pearson 95% CI

^c Included subjects who had ≥ 50 copies/mL in the Week 48 window; subjects who discontinued early due to lack or loss of efficacy per investigator's assessment; subjects 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 ≥ 50 copies/mL.

^d Based on MH test adjusting for bPI at screening (ATV with rtv or COBI, DRV with rtv or COBI, LPV with rtv)

^e Day 295 – Day 378

Paediatric population

The use of Symtuza in ART-naïve adolescent patients from the age of 12 years to < 18 years, and weighing at least 40 kg is supported by two trials in HIV-1 infected paediatric patients (TMC114-C230 and GS-US-292-0106). For more details, refer to the prescribing information of darunavir and emtricitabine/ tenofovir alafenamide.

An open-label, Phase 2 trial (TMC114-C230) was conducted for evaluating the pharmacokinetics, safety, tolerability, and efficacy of darunavir with low dose ritonavir in 12 ART-naïve HIV-1 infected paediatric patients aged 12 to less than 18 years and weighing at least 40 kg. These patients received darunavir/ritonavir 800/100 mg once daily in combination with other antiretroviral agents. Virologic response was defined as a decrease in plasma HIV-1 RNA viral load of at least 1.0 log₁₀ versus baseline.

Table 5: Virologic Outcome in ART- *naïve* Adolescents at Week 48 (TLOVR algorithm)

TMC114-C230	
Outcomes at Week 48	Darunavir/ritonavir (N = 12)
HIV-1 RNA < 50 copies/mL ^a	83.3% (10)
CD4+ percent median change from baseline	14
CD4+ cell count mean change from baseline ^b	221
≥ 1.0 log ₁₀ decrease from baseline in plasma viral load	100%

^a Imputations according to the TLOVR algorithm.

^b Non-completer is failure imputation: patients who discontinued prematurely are imputed with a change equal to 0.

In the study GS-US-292-0106, the efficacy, safety, and pharmacokinetics of emtricitabine and tenofovir alafenamide were evaluated in an open-label study in which 50 HIV-1 infected, treatment-naïve adolescents received emtricitabine and tenofovir alafenamide (10 mg) given with elvitegravir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet. Patients had a median age of 15 years (range: 12-17), and 56% were female, 12% were Asian, and 88% were Black. At baseline, median plasma HIV-1 RNA was 4.7 log₁₀ copies/mL, median CD4+ cell count was 456 cells/mm³ (range: 95-1,110), 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. The mean increase from baseline in CD4+ cell count at Week 48 was 224 cells/mm³. No emergent resistance to E/C/F/TAF (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide) was detected through Week 48.

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

5.2 Pharmacokinetic properties

The bioavailability of all components of Symtuza was comparable to that when darunavir 800 mg, cobicistat 150 mg, and emtricitabine/tenofovir alafenamide 200/10 mg were co-administered as separate formulations; bioequivalence was established following single-dose administration under fed conditions in healthy subjects (N = 96).

Absorption

The absolute bioavailability of a single 600 mg dose of darunavir alone was approximately 37% and increased to approximately 82% in the presence of 100 mg twice daily ritonavir. The absolute bioavailability of the emtricitabine 200 mg capsule was 93%.

All components were rapidly absorbed following oral administration of Symtuza in healthy subjects. Maximum plasma concentrations of darunavir, cobicistat, emtricitabine and tenofovir alafenamide were achieved at 4.00, 4.00, 2.00, and 1.50 hours after dosing, respectively. The bioavailability of the components of Symtuza was not affected when administered orally as a split tablet compared to administration as a tablet swallowed whole.

The exposure to darunavir and cobicistat administered as the Symtuza was 30-45% lower and 16-29% lower, respectively, in fasted compared to fed condition. For emtricitabine, the C_{max} was 1.26-fold higher in a fasted condition, while the AUC was comparable in fed and fasted condition. For tenofovir alafenamide, the C_{max} was 1.82-fold higher in fasted condition, while the AUC was 20% lower to comparable in a fasted compared to fed condition. Symtuza tablets should be taken with food. The type of food does not affect exposure to Symtuza.

Distribution

Darunavir

Darunavir is approximately 95% bound to plasma protein. Darunavir binds primarily to plasma α_1 -acid glycoprotein.

Following intravenous administration, the volume of distribution of darunavir alone was 88.1 ± 59.0 L (mean $\pm$ SD) and increased to 131 ± 49.9 L (mean $\pm$ SD) in the presence of 100 mg twice-daily ritonavir.

Cobicistat

Cobicistat is 97% to 98% bound to human plasma proteins and the mean plasma to blood-drug concentration ratio was approximately 2.

Emtricitabine

In vitro binding of emtricitabine to human plasma proteins was $< 4\%$ and independent of concentration over the range of 0.02-200 mcg/mL. At peak plasma concentration, the mean plasma to blood drug concentration ratio was approximately 1.0 and the mean semen to plasma drug concentration ratio was approximately 4.0.

Tenofovir alafenamide

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

Biotransformation

Darunavir

In vitro experiments with human liver microsomes (HLMs) indicate that darunavir primarily undergoes oxidative metabolism. Darunavir is extensively metabolised by the hepatic CYP system and almost exclusively by isozyme CYP3A4. A [^{14} C]-darunavir trial in healthy volunteers showed that a majority of the radioactivity in plasma after a single 400/100 mg darunavir with ritonavir dose was due to the parent active substance. At least 3 oxidative metabolites of darunavir have been identified in humans; all showed activity that was at least 10-fold less than the activity of darunavir against wild type HIV.

Cobicistat

Cobicistat is metabolised via CYP3A (major)- and CYP2D6 (minor)-mediated oxidation and does not undergo glucuronidation. Following oral administration of [^{14} C]-cobicistat, 99% of circulating radioactivity in plasma was unchanged cobicistat. Low levels of metabolites are observed in urine and feces and do not contribute to the CYP3A inhibitory activity of cobicistat.

Emtricitabine

In vitro studies indicate that emtricitabine is not an inhibitor of human CYP enzymes. Following administration of [^{14} C]-emtricitabine, complete recovery of the emtricitabine dose was achieved in urine (approximately 86%) and faeces (approximately 14%). Thirteen percent of the dose was recovered in the urine as three putative metabolites. 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). No other metabolites were identifiable.

Tenofovir alafenamide

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 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 [^{14}C]-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

Darunavir

After a 400/100 mg [^{14}C]-darunavir with ritonavir dose, approximately 79.5% and 13.9% of the administered dose of [^{14}C]-darunavir could be retrieved in faeces and urine, respectively. Unchanged darunavir accounted for approximately 41.2% and 7.7% of the administered dose in faeces and urine, respectively.

The intravenous clearance of darunavir alone (150 mg) and in the presence of low dose (100 mg) ritonavir was 32.8 l/h and 5.9 l/h, respectively. The median terminal plasma half-life of darunavir following administration of Symtuza is 5.5 hours.

Cobicistat

Following oral administration of [^{14}C]-cobicistat, 86% and 8.2% of the dose were recovered in feces and urine, respectively. The median terminal plasma half-life of cobicistat following administration of Symtuza is 3.6 hours.

Emtricitabine

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 of Symtuza, the median terminal elimination half-life of emtricitabine is 17.2 hours.

Tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide is mainly eliminated following metabolism to tenofovir. The median terminal elimination half-life of tenofovir alafenamide was 0.3 hours when administered as Symtuza.

Tenofovir is eliminated from the body by the kidneys by both glomerular filtration and active tubular secretion. Tenofovir has a median plasma half-life of approximately 32 hours. Renal excretion of intact tenofovir alafenamide is a minor pathway with less than 1% of the dose eliminated in urine. The pharmacologically active metabolite, tenofovir diphosphate, has a half-life of 150-180 hours within PBMCs.

Special populations

Paediatric population

The pharmacokinetics of Symtuza have not been investigated in paediatric patients. However, there are pharmacokinetic data for the different components of Symtuza, indicating that doses of 800 mg darunavir, 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabine and 10 mg tenofovir alafenamide result in similar exposures in adults and adolescents aged 12 years and older, weighing at least 40 kg.

Elderly

Limited PK information is available in the elderly (age ≥ 65 years of age) for Symtuza as well as its individual components.

Population pharmacokinetic analysis in HIV infected patients showed that darunavir pharmacokinetics are not considerably different in the age range (18 to 75 years) evaluated in HIV infected patients (N = 12, age $\geq$ 65 years) (see section 4.4).

No clinically relevant pharmacokinetic differences due to age have been identified for cobicistat, emtricitabine or tenofovir alafenamide in the age range $\leq$ 65 years.

Gender

Population pharmacokinetic analysis showed a slightly higher darunavir exposure (16.8%) in HIV-1 infected females compared to males. This difference is not clinically relevant.

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

Renal impairment

Symtuza has not been investigated in patients with renal impairment. There are pharmacokinetic data for the (individual) components of Symtuza.

Darunavir

Results from a mass balance study with [^{14}C]-darunavir with ritonavir showed that approximately 7.7% of the administered dose of darunavir is excreted in the urine unchanged.

Although darunavir has not been studied in patients with renal impairment, population pharmacokinetic analysis showed that the pharmacokinetics of darunavir were not significantly affected in HIV infected patients with moderate renal impairment (eGFR_{CG} between 30-60 mL/min, N = 20) (see sections 4.2 and 4.4).

Cobicistat

A trial of the pharmacokinetics of cobicistat was performed in non-HIV-1 infected subjects with severe renal impairment (eGFR_{CG} below 30 mL/min). No meaningful differences in cobicistat pharmacokinetics were observed between subjects with severe renal impairment and healthy subjects, consistent with low renal clearance of cobicistat.

Emtricitabine

Mean systemic emtricitabine exposure was higher in patients with severe renal impairment (eGFR_{CG} < 30 mL/min) (33.7 mcg•h/mL) than in subjects with normal renal function (11.8 mcg•h/mL).

Tenofovir alafenamide

No clinically relevant differences in tenofovir alafenamide, or tenofovir pharmacokinetics were observed between healthy subjects and patients with severe renal impairment (eGFR_{CG} > 15 but < 30 mL/min) in studies of tenofovir alafenamide. There are no pharmacokinetic data on tenofovir alafenamide in patients with eGFR_{CG} < 15 mL/min.

Hepatic impairment

Symtuza has not been investigated in patients with hepatic impairment. There are pharmacokinetic data for the (individual) components of Symtuza.

Darunavir

Darunavir is primarily metabolised and eliminated by the liver. In a multiple dose trial with darunavir/ritonavir (600/100 mg) twice daily, it was demonstrated that the total plasma concentrations of darunavir in subjects with mild (Child-Pugh Class A, N = 8) and moderate (Child-Pugh Class B, N = 8) hepatic impairment were comparable with those in healthy subjects. However, unbound darunavir concentrations were approximately 55% (Child-Pugh Class A) and 100% (Child-Pugh Class B) higher, respectively. The clinical relevance of this increase is unknown. The effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of darunavir has not been studied (see sections 4.2, 4.3 and 4.4).

Cobicistat

Cobicistat is primarily metabolised and eliminated by the liver. A trial of the pharmacokinetics of cobicistat was performed in non-HIV-1 infected subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B). No clinically relevant differences in cobicistat pharmacokinetics were observed between subjects with moderate impairment and healthy subjects. The effect of severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) on the pharmacokinetics of cobicistat has not been studied.

Emtricitabine

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

Tenofovir alafenamide

Clinically relevant changes in tenofovir pharmacokinetics in patients with hepatic impairment were not observed in patients with mild to moderate hepatic impairment. The effect of severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) on the pharmacokinetics of tenofovir alafenamide has not been studied.

Hepatitis B and/or hepatitis C virus co-infection

There were insufficient pharmacokinetic data in the clinical trials to determine the effect of hepatitis B and/or C virus infection on the pharmacokinetics of darunavir, cobicistat, emtricitabine, or tenofovir alafenamide (refer to sections 4.4 and 4.8).

Pregnancy and postpartum

Treatment with darunavir/cobicistat 800/150 mg once daily during pregnancy results in low darunavir exposure. In women receiving darunavir/cobicistat during the second trimester of pregnancy, mean intra-individual values for total darunavir C_{max} , AUC_{24h} and C_{min} were 49%, 56% and 92% lower, respectively, as compared with postpartum; during the third trimester of pregnancy, total darunavir C_{max} , AUC_{24h} and C_{min} values were 37%, 50% and 89% lower, respectively, as compared with postpartum. The unbound fraction was also substantially reduced, including around 90% reductions of C_{min} levels. The main cause of these low exposures is a marked reduction in cobicistat exposure as a consequence of pregnancy-associated enzyme induction (see below).

Pharmacokinetic results of total darunavir after administration of darunavir/cobicistat 800/150 mg once daily as part of an antiretroviral regimen, during the second trimester of pregnancy, the third trimester of pregnancy, and postpartum			
Pharmacokinetics of total darunavir (mean $\pm$ SD)	Second trimester of pregnancy N = 7	Third trimester of pregnancy N = 6	Postpartum (6-12 weeks) N = 6
C_{max} , ng/mL	4,340 $\pm$ 1,616	4,910 $\pm$ 970	7,918 $\pm$ 2,199
AUC_{24h} , ng.h/mL	47,293 $\pm$ 19,058	47,991 $\pm$ 9,879	99,613 $\pm$ 34,862
C_{min} , ng/mL	168 $\pm$ 149	184 $\pm$ 99	1,538 $\pm$ 1,344

The exposure to cobicistat was lower during pregnancy, potentially leading to suboptimal boosting of darunavir. During the second trimester of pregnancy, cobicistat C_{max} , AUC_{24h} , and C_{min} were 50%, 63%, and 83% lower, respectively, as compared with postpartum. During the third trimester of pregnancy, cobicistat C_{max} , AUC_{24h} , and C_{min} , were 27%, 49%, and 83% lower, respectively, as compared with postpartum.

No pharmacokinetic data are available for emtricitabine and tenofovir alafenamide during pregnancy.

5.3 Preclinical safety data

Darunavir

Non-clinical data on darunavir reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential. Darunavir has no

effect on fertility or early embryonic development and DRV shows no teratogenic potential, at exposure levels below those at the recommended clinical dose in humans.

In juvenile rats receiving darunavir up to days 23-26 (equivalent to less than 2 years of age in humans), increased mortality was observed with convulsions in some animals. These findings were attributed to the immaturity of the liver enzymes and of the blood brain barrier. Due to uncertainties regarding the rate of development of the human blood brain barrier and liver enzymes Symtuza should not be used in paediatric patients below 3 years of age.

Cobicistat

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of repeated dose toxicity, genotoxicity, and toxicity to reproduction and development. No teratogenic effects were observed in rats and rabbit developmental toxicity studies. In rats, ossification changes in the spinal column and sternebrae of fetuses occurred at a dose that produced significant maternal toxicity.

Ex vivo rabbit studies and *in vivo* dog studies suggest that cobicistat has a low potential for QT prolongation, and may slightly prolong the PR interval and decrease left ventricular function at mean concentrations at least 10-fold higher than the human exposure at the recommended 150 mg daily dose.

A long term carcinogenicity study of cobicistat in rats revealed tumourigenic potential specific for this species, that is regarded as of no relevance for humans. A long term carcinogenicity study in mice did not show any carcinogenic potential.

Emtricitabine

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.

Emtricitabine had demonstrated low carcinogenic potential in mice and rats.

Tenofovir alafenamide

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 Symtuza. A minimal infiltration of histiocytes was present in the eye in dogs at tenofovir alafenamide and tenofovir exposures of approximately 15 and 40 times greater, respectively, than those expected after administration of Symtuza.

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, carcinogenicity studies and a rat peri-postnatal study were conducted only with tenofovir disoproxil. 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 fetal parameters. However, tenofovir disoproxil 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
Magnesium stearate
Cellulose, microcrystalline
Silica, colloidal anhydrous

Tablet coating

Macrogol 4000
Poly (vinyl alcohol)– partially hydrolysed
Talc
Titanium dioxide
Iron oxide yellow

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years
After first opening: 6 weeks

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package with desiccant inside the bottle in order to protect the tablets from moisture. Keep the bottle tightly closed.

6.5 Nature and contents of container

White, high density polyethylene (HDPE) bottle with a silica gel desiccant (contained in a separate sachet or canister) fitted with polypropylene (PP) child resistant closure with induction seal.

Each bottle contains 30 tablets.
Pack size of one bottle or three bottles per carton.
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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1225/001- 30 film-coated tablets

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 September 2017

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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(S) 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(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen, Borgo San Michele
04100
Latina
Italy

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**OUTER CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg film-coated tablets
darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 800 mg darunavir (as ethanolate), 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabine, and 10 mg tenofovir alafenamide (as fumarate).

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

30 film-coated tablets
90 film-coated tablets (3 bottles containing 30 tablets each)
The bottles are not to be distributed individually.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1225/001- 30 film-coated tablets
EU/1/17/1225/002- 90 film-coated tablets (3 x 30)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

symtuza

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING**BOTTLE LABEL****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg tablets
darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 800 mg darunavir (as ethanolate), 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabine, and 10 mg tenofovir alafenamide (as fumarate).

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

30 tablets
90 film-coated tablets (3 bottles containing 30 tablets each)
The bottles are not to be distributed individually.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1225/001- 30 film-coated tablets
EU/1/17/1225/002- 90 film-coated tablets (3 x 30)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg - film-coated tablets darunavir/cobicistat/emtricitabine/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, pharmacist or nurse.
- 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, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

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

1. What Symtuza is and what it is used for

Symtuza is an antiretroviral medicine used to treat infection with human immunodeficiency virus 1 (HIV-1). It is used in adults and adolescents aged 12 years and older who weigh at least 40 kg.

Symtuza contains four active substances:

- darunavir, an anti-HIV medicine known as a protease inhibitor
- cobicistat, a booster (enhancer) of darunavir
- emtricitabine, an anti-HIV medicine known as a nucleoside reverse transcriptase inhibitor
- tenofovir alafenamide, an anti-HIV medicine known as a nucleotide reverse transcriptase inhibitor

Symtuza reduces HIV-1 in your body and this will improve your immune system (your body's natural defences) and reduce the risk of developing illnesses linked to HIV infection but Symtuza is not a cure for HIV infection.

2. What you need to know before you take Symtuza

Do not take Symtuza

- if you are **allergic** (hypersensitive) to darunavir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir alafenamide, or any of the other ingredients of Symtuza (listed in section 6).
- if you have **severe liver problems**. Ask your doctor if you are unsure about the severity of your liver disease. Some additional tests might be necessary.

Do not combine Symtuza with any of the following medicines

If you are taking any of these, ask your doctor about switching to another medicine.

Medicine	Purpose of the medicine
<i>Alfuzosin</i>	to treat enlarged prostate
<i>Amiodarone, dronedarone, quinidine, or ranolazine</i>	to treat certain heart disorders (e.g. abnormal heart rhythm)
<i>Carbamazepine, phenobarbital and phenytoin</i>	to prevent seizures
<i>Colchicine</i> (if you have kidney/liver problems)	to treat gout
<i>The combination product lopinavir/ritonavir</i>	anti-HIV medicine
<i>Rifampicin</i>	to treat some infections such as tuberculosis
<i>Pimozide, lurasidone, quetiapine or sertindole</i>	to treat psychiatric conditions
<i>Ergot alkaloids</i> like <i>ergotamine, dihydroergotamine, ergometrine</i> and <i>methylergonovine</i>	to treat migraine headaches
<i>St. John's wort (Hypericum perforatum)</i>	a herbal product used for depression
<i>Lovastatin, simvastatin and lomitapide</i>	to lower cholesterol levels
<i>Triazolam or midazolam</i> (taken by mouth)	to help you sleep and/or relieve anxiety
<i>Sildenafil</i>	to treat a heart and lung disorder called pulmonary arterial hypertension. There are other uses for sildenafil. Please see section 'Other medicines and Symtuza'.
<i>Avanafil</i>	to treat erectile dysfunction
<i>Dabigatran, ticagrelor</i>	to help stop the clumping of platelets in the treatment of patients with a history of a heart attack

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking Symtuza.

You can still pass on HIV when taking this medicine, although the risk is lowered by effective antiretroviral therapy. Discuss with your physician the precautions needed to avoid infecting other people.

People taking Symtuza may still develop infections or other illnesses associated with HIV infection. You must keep in regular contact with your doctor.

People taking Symtuza may develop a skin rash. Infrequently a rash may become severe or potentially life-threatening. Please contact your doctor whenever you develop a rash.

Talk to your doctor before taking Symtuza. Tell your doctor immediately, if any of these apply to you.

- if you have had **problems with your liver**, including hepatitis B or C infection. Your doctor may evaluate how severe your liver disease is before deciding if you can take Symtuza.
- If you have **hepatitis B** infection, your liver problems may become worse after you stop taking Symtuza. It is important not to stop taking Symtuza without talking to your doctor first.
- if you have had **problems with your kidneys**. Your doctor will consider if Symtuza is the right medicine for you.
- if you have **diabetes**. Symtuza might increase sugar levels in the blood.
- if you notice any **symptoms of infection** (e.g. swollen lymph nodes and fever). In some patients with advanced HIV infection and who had unusual infections due to a weakened immune system (opportunistic infection), signs and symptoms of inflammation from previous infections may occur soon after you start HIV treatment. It is believed 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.
- if you notice 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, tell your doctor immediately. In addition to the opportunistic infections, **autoimmune disorders** (when the immune system attacks healthy body tissue) may also occur after you start taking medicines for

the treatment of your HIV infection, due to an improvement in the body's immune response. Autoimmune disorders may occur many months after the start of treatment.

- if you have **haemophilia**. Symtuza might increase the risk of bleeding.
- if you are **allergic to sulphonamides** (e.g. used to treat certain infections).
- if you notice any **muscle or bone problems**. Some patients taking anti-HIV medicines may develop a bone disease called osteonecrosis (bone damage caused by loss of blood supply to the bone). This may be more likely with long-term HIV treatment, more severe damage to the immune system, being overweight, or the use of alcohol or medicines called corticosteroids. Signs of osteonecrosis are joint stiffness, aches and pains (especially of the hip, knee and shoulder) and difficulty in movement. If you notice any of these symptoms tell your doctor.

Elderly

Symtuza has only been used in limited numbers of patients 65 years or older. If you belong to this age group, please discuss with your doctor if you can use Symtuza.

Children and adolescents

Symtuza is not for use in children younger than 12 years, or weighing less than 40 kg, as it has not been studied in children under 12 years.

Other medicines and Symtuza

Tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines.

There are some medicines that **you must not combine** with Symtuza. These are mentioned above under the heading 'Do not combine Symtuza with any of the following medicines:'

Symtuza must not be used with another antiviral medicine that contains a booster or another antiviral that requires boosting. In some cases dosage of other medicines might need to be changed. Therefore, always tell your doctor if you take other anti-HIV medicines and follow your doctor's instruction carefully on which medicines can be combined.

You should also not take Symtuza with medicines that contain tenofovir disoproxil (e.g. as fumarate, phosphate, or succinate), lamivudine or adefovir dipivoxil, or medicines that require boosting with ritonavir or cobicistat.

The effects of Symtuza might be reduced if you take any of the following products. Tell your doctor if you take:

- *Bosentan* (to treat high blood pressure in the pulmonary circulation)
- *Dexamethasone* (injection) (corticosteroid)
- *Boceprevir* (to treat hepatitis C virus infection)
- *Rifapentine, rifabutin* (to treat bacterial infections)
- *Oxcarbazepine* (to prevent seizures).

The effects of other medicines might be influenced if you take Symtuza. Tell your doctor if you take:

- *Amlodipine, diltiazem, disopyramide, felodipine, flecainide, mexiletine, nicardipine, nifedipine, propafenone, lidocaine, verapamil* (for heart disease) as the therapeutic effect or side effects of these medicines may be increased.
- *Bosentan* (to treat high blood pressure in the pulmonary circulation)
- *Apixaban, edoxaban, rivaroxaban* (to reduce clotting of the blood) as their therapeutic effect or side effects may be altered.
- *Clonazepam* (to prevent seizures).
- *Oestrogen-based* hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. Symtuza might reduce its effectiveness. When used for birth control, non-hormonal contraception methods are recommended.
- *Ethinylestradiol/drospirenone*. Symtuza might increase the risk for elevated potassium levels by drospirenone.
- *Budesonide, fluticasone* (to control asthma). Its use should only take place after medical evaluation and under close monitoring by your doctor for corticosteroid side effects.

- *Buprenorphine/naloxone, methadone* (medicines to treat opioid dependence)
- *Salmeterol* (medicine to treat asthma)
- *Artemether/lumefantrine* (a combination medicine to treat malaria)
- *Dasatinib, nilotinib, vinblastine, vincristine* (medicines to treat cancer)
- *Prednisone* (corticosteroid)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (for erectile dysfunction or to treat a heart and lung disorder called pulmonary arterial hypertension)
- *Glecaprevir/pibrentasvir, simeprevir, boceprevir* (to treat hepatitis C virus infection).
- *Fentanyl, oxycodone, tramadol* (to treat pain).

The dosage of other medicines might need to be changed since either their own or Symtuza's therapeutic effect or side effects may be influenced when combined.

Tell your doctor if you take:

- *Alfentanil* (injectable, strong and short-acting, painkiller that is used for surgical procedures)
- *Carvedilol, metoprolol, timolol* (for heart disease)
- *Warfarin* (to reduce clotting of the blood) as its therapeutic effect or side effects may be altered; your doctor may have to check your blood.
- *Digoxin* (to treat certain heart disorders)
- *Clarithromycin* (antibiotic)
- *Clotrimazole, fluconazole, Isavuconazole, itraconazole, posaconazole*, (for treating fungal infections). *Voriconazole should only be taken after medical evaluation.*
- *Atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin* (to lower cholesterol levels). The risk of muscle damage might be increased. Your doctor will evaluate which cholesterol lowering regimen is best for your specific situation.
- *Rifabutin* (against bacterial infections)
- *Tadalafil, sildenafil, vardenafil* (for erectile dysfunction or high blood pressure in the pulmonary circulation)
- *Amitriptyline, desipramine, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline, trazodone* (to treat depression and anxiety)
- *Perphenazine, risperidone, thioridazine* (psychiatric medicines)
- *Ciclosporin, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (for dampening down your immune system) as the therapeutic effect or side effects of these medicines might be increased. Your doctor might want to do some additional tests.
- *Colchicine* (antigout). If you have kidney or liver problems see section 'Do not combine Symtuza with any of the following medicines'.
- *Buspirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam* when used as an injection (medicines to treat trouble with sleeping or anxiety)
- *Metformin* (to treat type 2 diabetes)

This is **not** a complete list of medicines. Tell your healthcare provider about **all** medicines that you are taking.

Pregnancy and breast-feeding

Tell your doctor immediately if you are pregnant, planning to become pregnant or if you are breast-feeding. Pregnant or breast-feeding mothers should not take Symtuza.

It is recommended that women with HIV do not breast-feed their infants because of the possibility of the baby becoming infected with HIV through breast milk and because the medicine may affect the baby.

Driving and using machines

Symtuza can cause dizziness. Do not operate machines or drive if you feel dizzy after taking Symtuza.

3. How to take Symtuza

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

The recommended dose for adults and adolescents 12 years of age and older, who weigh at least 40 kg is one tablet each day with food.

You must take Symtuza every day and always **with food**. You must eat a meal or a snack within 30 minutes before taking your Symtuza. The type of food is not important.

- The tablet should not be crushed, but swallowed whole. The tablet can be taken with a drink such as water, milk or any nutritional drink. Take Symtuza at around the same time each day.

Removing the child resistant cap



The plastic bottle comes with a child resistant cap and must be opened as follows:

- Push the plastic screw cap down while turning it counter clockwise.
- Remove the unscrewed cap.

If you take more Symtuza than you should

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

If you forget to take Symtuza

It is important not to miss a dose of Symtuza.

If you do miss a dose:

- **If you notice within 12 hours** of the time you usually take Symtuza, you must take the tablet immediately, with food. Then take the next dose at your usual time.
- **If you notice 12 hours or more** after the time you usually take Symtuza, then do not take the missed dose and take the next doses with food at your usual time. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

Do not stop taking Symtuza without talking to your doctor first

Anti-HIV medicines may make you feel better. Even when you feel better, do not stop taking Symtuza. Talk to your doctor first.

When your supply of Symtuza 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 very important not to stop taking Symtuza without talking to your doctor first. You may require blood tests for several months after stopping treatment with Symtuza. In some patients with advanced liver disease or cirrhosis, stopping treatment may lead to worsening of 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, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

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

Tell your doctor if you develop any of the following side effects.

Liver problems that may occasionally be severe have been reported. Your doctor should do blood tests before you start Symtuza. If you have chronic hepatitis B or C infection, your doctor should check your blood tests more often because you have an increased chance of developing liver problems. Talk to your doctor about the signs and symptoms of liver problems. These may include yellowing of your skin or whites of your eyes, dark (tea coloured) urine, pale-coloured stools (bowel movements), nausea, vomiting, loss of appetite, or pain, aching, or pain and discomfort on your right side below your ribs.

Skin rash may affect more than 1 in 10 patients receiving Symtuza. Although most rashes are mild and disappear after a while as treatment is continued, a rash can occasionally be severe or potentially life-threatening. It is important to talk to your doctor if you develop a rash. Your doctor will advise you how to deal with your symptoms or whether Symtuza must be stopped.

Other severe side effects, seen up to 1 patient in 10, were diabetes, increased blood fat levels and symptoms of infection. Inflammation of the pancreas (pancreatitis) has been reported in up to 1 patient in 100.

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people)

- headache
- diarrhoea, feeling sick (nausea)
- rash

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)

- low red blood cell count (anaemia)
- allergic reactions such as nettle rash (urticaria), itching, decreased appetite (anorexia)
- abnormal dreams
- vomiting, pain or swelling of the belly, indigestion, flatulence (wind)
- abnormal blood test results such as some tests for your pancreas or kidney. Your doctor will explain these to you.
- dizziness
- joint pain
- muscle pain, muscle cramps or weakness
- weakness
- tiredness (fatigue)

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)

- severe swelling of the skin and other tissues (most often the lips or the eyes)
- symptoms of infection or of autoimmune disorders (immune reconstitution inflammatory syndrome)
- enlargement of breasts
- osteonecrosis (bone damage caused by loss of blood supply to the bone)

Rare side effects (may affect up to 1 in 1,000 people)

- a reaction called DRESS [severe rash, which may be accompanied by fever, fatigue, swelling of the face or lymph glands, increase of eosinophils (type of white blood cells), effects on liver, kidney or lung].

Some side effects are typical for anti-HIV medicines similar to Symtuza. These are:

- raised blood sugar and worsening of diabetes
- muscle pain, tenderness or weakness. On rare occasions, these muscle disorders have been serious.

- immune reconstitution inflammatory syndrome. In some patients with advanced HIV infection (AIDS) and a history of opportunistic infection (unusual infections due to a weakened immune system), signs and symptoms of inflammation from previous infections may occur soon after HIV treatment is started, including Symtuza. In addition to the opportunistic infections, autoimmune disorders (a condition that occurs when the immune system attacks healthy body tissue) may also occur after you start taking medicines for the treatment of your HIV infection. Autoimmune disorders may occur many months after the start of treatment.

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, pharmacist or nurse. 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 Symtuza

Keep Symtuza out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and on the 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 any medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Symtuza contains

The active substances are darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide. Each film-coated tablet contains 800 mg darunavir (as ethanolate), 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabine, and 10 mg tenofovir alafenamide (as fumarate).

The other ingredients are

Tablet core:

The tablet core contains croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose and colloidal silicon dioxide.

Film coating:

The film-coating contains polyethylene glycol (macrogol), polyvinyl alcohol (partially hydrolyzed), talc, titanium dioxide and yellow ferric oxide.

What Symtuza looks like and contents of the pack

Yellow to yellowish-brown capsule shaped film-coated tablet, mentioning “8121” on one side and “JG” on the other side.

Symtuza comes in bottles of 30 tablets (with 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.

The Symtuza tablets are available in packs containing one bottle or three bottles per carton.
Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium

Manufacturer

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Italy

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

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Konstitucijos pr. 21C
LT-08130 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Walterovo náměstí 329/1
CZ-158 00 Praha 5 - Jinonice
Tel.: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955 955

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Graaf Engelbertlaan 75
NL-4837 DS Breda
Tel: +31 76 711 1111

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeve 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
IRL – Co. Cork P43 FA46
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Lagoas Park, Edifício 9
PT-2740-262 PORTO SALVO
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 00

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalandie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 4042
SE-16904 Solna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

This leaflet was last revised in {MM/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

販売名	シムツーザ配合錠	ブリジスタ錠 600mg/ブリジスタナীব錠 800mg	プレジコビックス配合錠	デシコビ配合錠 LT/デシコビ配合錠 HT
一般名	ダルナビル エタノール付加物 /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	ダルナビル エタノール付加物	ダルナビル エタノール付加物 /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
会社名	ヤンセンファーマ株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	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
効能又は効果	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 薬の治療経験がない患者 ② 本剤への切り替え前に、抗 HIV 薬による治療が 6 カ月間以上変更なく継続され、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、ダルナビルに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切と判断される患者 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。 (「臨床成績」, 「薬効薬理」の項参照)	HIV 感染症 《効能・効果に関連する使用上の注意》 1. 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。 ① ブリジスタ錠 600mg 本剤は抗 HIV 薬の治療経験があり、少なくとも 1 つのダルナビル耐性関連変異を持つ HIV 感染患者に使用すること。 ② ブリジスタナীব錠 800mg 本剤は抗 HIV 薬の治療経験がない HIV 感染患者あるいはダルナビル耐性関連変異を持たない抗 HIV 薬既治療患者に使用すること [「用法・用量」に関連する使用上の注意] の項参照)。 2. 無症候性 HIV 感染症の治療開始時期は CD4 陽性リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量が指標とされている。本剤の使用にあたっては、患者の CD4 陽性リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量を確認するとともに、最新のガイドラインを確認すること。 3. 小児 HIV 感染症に対しては、本剤投与による有効性及び安全性が確立していない。	HIV 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 感染患者に使用すること。 ① 抗 HIV 薬の治療経験がない患者 ② ダルナビル耐性関連変異を持たない抗 HIV 薬既治療患者 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。 3. 小児 HIV 感染症に対しては、本剤投与による有効性及び安全性が確立していない。	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。
添付文書改訂日		2019 年 3 月	2019 年 3 月	2019 年 1 月

抗ウイルス化学療法剤

劇薬
処方箋医薬品*プリジスタ®錠 600mg
プリジスタナイーブ®錠 800mgPREZISTA® Tablets
PREZISTANAIVE® Tablets
ダルナビル エタノール付加物錠

*注意－医師等の処方箋により使用すること

	プリジスタ錠600mg	プリジスタナイーブ錠800mg
承認番号	22600AMX01408000	22500AMX01047000
薬価収載	2015年 5月	2013年11月
販売開始	2015年 5月	2013年11月
国際誕生	2006年 6月	2006年 6月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

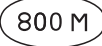
- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) トリアゾラム、ミダゾラム、ピモシド、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、プロナンセリン、シルデナフィル(レバチオ)、タダラフィル(アドシルカ)、アゼルニジピン、アスナプレビル、グラゾプレビル、リパロキサパンを投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- 3) 腎機能あるいは肝機能障害患者で、コルヒチンを投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- 4) 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児[「小児等への投与」、「その他の注意」の項参照]

【組 成・性 状】

<プリジスタ錠600mg>

販売名	プリジスタ錠600mg			
成分・含量	ダルナビル エタノール付加物650.46mg(ダルナビルとして600mg)			
添加物	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスボイドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、マクロゴール4000、酸化チタン、タルク、食用黄色5号アルミニウムレーキ			
色・剤形	だいたい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)
	21.1	10.5	7.2	1.30
識別記号	TMC			

<プリジスタナイーブ錠800mg>

販売名	プリジスタナイーブ錠800mg			
成分・含量	ダルナビル エタノール付加物867.28mg(ダルナビルとして800mg)			
添加物	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスボイドン、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、マクロゴール4000、三酸化鉄、タルク、酸化チタン			
色・剤形	暗赤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)
	20	10	7.5	1.14
識別記号	TMC			

【効 能・効 果】

HIV感染症

《効能・効果に関連する使用上の注意》

1. 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。
 - ①プリジスタ錠600mg
本剤は抗HIV薬の治療経験があり、少なくとも1つのダルナビル耐性関連変異を持つHIV感染患者に使用すること。
 - ②プリジスタナイーブ錠800mg
本剤は抗HIV薬の治療経験がないHIV感染患者あるいはダルナビル耐性関連変異を持たない抗HIV薬既治療患者に使用すること[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]。
2. 無症候性HIV感染症の治療開始時期はCD4陽性リンパ球数及び血漿中HIV RNA量が指標とされている。本剤の使用にあたっては、患者のCD4陽性リンパ球数及び血漿中HIV RNA量を確認するとともに、最新のガイドラインを確認すること。
3. 小児HIV感染症に対しては、本剤投与による有効性及び安全性が確立していない。

【用 法・用 量】

プリジスタ錠600mg

通常、成人にはダルナビルとして1回600mgとリトナビル1回100mgをそれぞれ1日2回食事中又は食直後に併用投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。

プリジスタナイーブ錠800mg

通常、成人にはダルナビルとして1回800mgとリトナビル1回100mgをそれぞれ1日1回食事中又は食直後に併用投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 本剤は下表を参照し使用すること。

抗HIV薬による治療経験がないHIV感染患者	抗HIV薬による治療経験のある患者	
	ダルナビル耐性関連変異を持たない患者	少なくとも1つのダルナビル耐性関連変異を持つ患者
プリジスタナイーブ錠800mg1錠を1日1回投与	プリジスタナイーブ錠800mg1錠を1日1回投与	プリジスタ錠600mg1錠を1日2回投与

- なお、抗HIV薬による治療経験のある患者には薬剤耐性遺伝子型検査の実施が推奨されるが、遺伝子型検査が行えない場合には、プリジスタ錠600mg1錠を1日2回投与が推奨される。
2. 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。
 3. 本剤の使用に際しては、「用法・用量」の記載に従い、必ず薬物動態学的増強因子(ブースター)としてリトナビルを併用すること。

4. ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は、感染初期から多種多様な変異株を生じ、薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので、本剤は他の抗HIV薬と併用すること。
5. 本剤と他の抗HIV薬との併用療法において、因果関係が特定できない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、本剤若しくは併用している他の抗HIV薬の一部を減量又は休薬するのではなく、原則として本剤及び併用している他の抗HIV薬の投与をすべて一旦中止すること。
6. ジダノシンと併用する場合には、ジダノシンは食間に投与することとされているので、本剤及びリトナビル投与の1時間前又は2時間後にジダノシンを投与すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 肝障害のある患者[本剤は主に肝臓で代謝され、肝障害患者では高い血中濃度が持続するおそれがあるため、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、悪化が認められた場合には休薬又は投与中止を考慮すること。]
- (1) 慢性活動性のB型及び/又はC型肝炎患者など投与前に肝機能異常が認められる患者では、肝機能をさらに悪化させる可能性がある。[外国第Ⅱb/Ⅲ相試験において、B型及び/又はC型肝炎重複感染患者では、有害事象及び臨床検査値異常のうち、肝酵素の上昇の発現頻度が非重複感染患者より高かった。]
- (2) 軽度及び中等度肝障害患者に本剤/リトナビルを投与するときには本剤の用量を調整する必要はないが、重度肝障害患者には慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]
- 2) 血友病患者及び著しい出血傾向を有する患者[HIVプロテアーゼ阻害剤で治療中の血友病患者において、皮膚血腫及び出血性関節症等の出血事象の増加が報告されている。]
- 3) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- 4) スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者[ダルナビルはスルホンアミド基を有するため、交叉過敏症があらわれる可能性がある。]

※※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) 本剤投与開始後、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) 本剤はリトナビルと併用するため、リトナビルの添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。
- 3) HIVプロテアーゼ阻害剤による治療中の患者で、糖尿病の発症又は増悪、高血糖が発現し、その中には糖尿病性ケトアシドーシスを合併した例が報告されている。

- 4) 本剤の投与により、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑及び急性汎発性発疹性膿疱症が報告されている。外国臨床試験において、発疹は因果関係の不明なものも含め10.3%の患者に認められ、本剤の投与中止を要する発疹は0.5%、発熱及び肝酵素値の上昇を伴う重度の発疹は0.4%、皮膚粘膜眼症候群は0.1%未満に認められた。また、発疹の多くは軽度から中等度であり、投与開始4週以内に発現したが投与継続中に寛解した。重度の発疹があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。なお、治療経験のある患者を対象とした外国臨床試験において、本剤及びラルテグラビルを含むレジメンを使用した場合、本剤又はラルテグラビルの一方を含むレジメンと比較して、薬剤との因果関係が明らかでない皮疹も含めた発疹の発現率が高かった。しかし、薬剤に関連した発疹の発現率には差がなく、発疹は軽度から中等度で治療制限及び投与中止はなかった。
- 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。
- 6) 本剤による治療中に浮動性めまいが報告されているので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には注意すること。

3. 相互作用

本剤は代謝酵素チトクロームP450(CYP3A4)阻害作用を有することから、CYP3A4により代謝される薬剤と併用したとき、併用薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤はCYP3A4によって代謝されることから、CYP3A4を誘導する薬剤と併用したとき本剤の血中濃度が低下し、CYP3A4を阻害する薬剤と併用したとき本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

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
トリアソラム ハルシオン ミダゾラム ドルミカム	これらの薬剤の血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	本剤及びリトナビルのCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ピモジド オーラップ	ピモジドの血中濃度上昇により、不整脈等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
エルゴタミン カフェルゴット等 ジヒドロエルゴタミン ジヒデルゴット エルゴメトリン エルゴメトリンマレイン酸塩 メチルエルゴメトリン メテルギン等	これらの薬剤の血中濃度上昇により、末梢血管痙攣、虚血等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
バルデナフィル レビトラ	バルデナフィルの血中濃度が上昇し、半減期が延長するおそれがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロナセリン ロナセン	プロナセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤及びリトナビル、CYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
シルデナフィル ¹⁾ レバチオ タダラフィル アドシルカ	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある(シルデナフィルとリトナビルとの併用により、シルデナフィルのC _{max} 及びAUCがそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加したとの報告がある)。	
アゼルニジピン レザルタス配合錠、カルブロック	アゼルニジピンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
アスナブレビル スンベブラ、シモンシー配合錠	アスナブレビルの血中濃度が上昇し、肝臓に関連した有害事象が発現し、また重症化する可能性がある。	
グラゾプレビル グラジナ	グラゾプレビルの血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤のCYP3A4及びOATP1Bに対する阻害作用により、グラゾプレビルの代謝が阻害される。
リバーロキサバン イグザレルト	リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	本剤及びリトナビルのCYP3A4に対する阻害作用又はP-糖蛋白阻害作用により、リバーロキサバンの血中濃度が上昇することがある。

※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
併用により、本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱することがあるので、併用する場合には注意して投与すること。		
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用はなるべく避けること。	これらの薬剤の薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
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		
フェノバルビタール フェニトイン		
デキサメタゾン (全身投与)	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。	
併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、併用する場合には必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど注意して投与すること。		
リファブチン ²⁾	本剤/リトナビル600/100mg1日2回とリファブチン150mg2日1回を併用したとき、リファブチンの活性代謝物のAUCが9.8倍に増加した。	本剤及びリトナビルのCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
シンバスタチン アトルバスタチン ³⁾	これらの薬剤の血中濃度上昇により、横紋筋融解症が起こる可能性がある。	
サルメテロール	サルメテロールの血中濃度上昇により、QT延長、動悸、洞性頻脈などの心血管系事象の発現リスクが増大する可能性がある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラリスロマイシン ⁴⁾	本剤/リトナビル400/100mg1日2回とクラリスロマイシン500mg1日2回を併用したとき、クラリスロマイシンのAUCが57%増加した。	本剤及びリトナビルのCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
カルバマゼピン ⁵⁾	本剤/リトナビル600/100mg1日2回とカルバマゼピン200mg1日2回を併用したとき、カルバマゼピンのAUCが45%増加した。	
シメプレビル ⁶⁾	本剤/リトナビル800/100mg1日1回とシメプレビル50mg1日1回を併用したとき、シメプレビル150mg1日1回単独投与したときと比較して、シメプレビルのAUCが2.6倍に上昇した。	
シルデナフィル ⁷⁾ バイアグラ タダラフィル シアリス、ザルティア	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	
アミオダロン ベプリジル リドカイン(全身投与) キニジン		
シクロスポリン タクロリムス		
Ca拮抗剤 (フェロジピン、ニフェジピン、ニカルジピン等)		
フルチカゾン		
ダサチニブ エベロリムス		
ボセンタン		
アビキサバン		
ロスバスタチン ⁸⁾ フラバスタチン ⁹⁾	これらの薬剤の血中濃度上昇により、横紋筋融解症が起こる可能性がある。	機序不明
ジゴキシン ¹⁰⁾	本剤/リトナビル600/100mg1日2回とジゴキシン0.4mg1日1回を併用したとき、ジゴキシンのAUCが77%増加した。	本剤及びリトナビルのP-糖蛋白阻害作用により、ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。
コルヒチン	コルヒチンの血中濃度を上昇させる可能性がある(コルヒチンとリトナビルとの併用により、コルヒチンのAUCが196%増加したとの報告がある)。腎機能あるいは肝機能障害患者においては、本剤/リトナビルを併用しないこと。	本剤及びリトナビルのCYP3A4に対する阻害作用又はP-糖蛋白阻害作用により、コルヒチンの血中濃度が上昇することがある。
グレカプレビル/ ビブレンタスビル	グレカプレビルの血中濃度を上昇させる可能性がある。	本剤及びリトナビルのP-糖蛋白、BCRP又はOATP1B阻害作用により、グレカプレビルの血中濃度が上昇することがある。
併用により、下記の薬剤の血中濃度を低下させることがあるので、併用する場合には注意して投与すること。		



薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口避妊剤 ¹¹⁾ (エチニルエスト ラジオール、ノル エチステロン等)	本剤/リトナビル600/100 mg1日2回とエチニルエ ストラジオール/ノルエチス テロン35μg/1mg1日1回 を併用したとき、エチニル エストラジオール及びノル エチステロンのAUCはそ れぞれ44及び14%減少し た。本剤を投与する場合は、 別の避妊方法を行うことが 望ましい。	リトナビルの薬物代謝 酵素誘導作用により、こ れらの薬剤の代謝が促 進される。
セルトラリン ¹²⁾ パロキセチン ¹²⁾	本剤/リトナビル400/100 mg1日2回と併用したと き、セルトラリン(50mg1 日1回)のAUCが49%、パ ロキセチン(20mg1日1回) のAUCが39%減少した。	機序不明
メサドン ¹³⁾	本剤/リトナビル600/100 mg1日2回とメサドンを併 用したとき、R(-)メサ ドン及びS(+)メサドンの AUCがそれぞれ16%及び 36%減少した。	機序不明
併用により、相互の血中濃度に影響を及ぼすことがあるので、併用する場合には必要に応じて本剤又は下記の薬剤の投与量を調節するなど注意して投与すること。		
イトラコナゾール ケトコナゾール ^{注14)} ボリコナゾール	本剤又はこれらの薬剤の血 中濃度が上昇する可能性が ある。	本剤及びリ トナビルとこ れらの薬剤 のCYP3A4に 対する阻害 作用により、 相互に代謝 が阻害され る。
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度に 影響を与えることがある。	本剤及びリ トナビルの 薬物代謝酵 素に対する 阻害作用に より、血中 濃度に変化 が起きること がある。

注) 国内では外用剤のみ発売

<抗HIV薬との相互作用>

①ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤(NRTI/NtRTI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジダノシン ¹⁵⁾	ジダノシン400mg1日1回 (空腹時投与)と本剤/リトナ ビル600/100mg1日2回(食 直後投与)を併用したとき、 本剤及びジダノシンの薬物 動態に有意な影響はみられ なかった。本剤/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。 なお、ジダノシンは空腹時 に服用することが望ましい ため、本剤服用の1時間前 又は2時間後にジダノシン を服用するなど本剤と同時 に投与しないこと。	機序不明
テノホビル ¹⁶⁾	テノホビル(フマル酸テノ ホビルジソプロキシル300 mg1日1回)と本剤/リトナ ビル300/100mg1日2回を 併用したとき、テノホビルの AUCが22%増加した。 本剤/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。	
ジドブジン ザルシタビン エムトリシタビン サニルブジン ラミブジン アバカビル	これらの薬剤との相互作用 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。

②非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エトラビル ¹⁷⁾	本剤/リトナビル600/100 mg1日2回とエトラビ リン100mg1日2回を併用し たとき、エトラビリンの AUCが37%減少した。本 剤/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。	機序不明
エファビレンツ ¹⁸⁾	本剤/リトナビル300/100 mg1日2回とエファビ レンツ600mg1日1回を併用 したとき、本剤のAUCが 13%減少し、エファビレ ンツのAUCが21%増加し た。本剤/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。	エファビレ ンツの薬物 代謝酵素誘 導作用によ り本剤の代 謝が促進さ れる。
ネビラピン ¹⁹⁾	本剤/リトナビル400/100 mg1日2回とネビラピ ン200mg1日2回を併用し たとき、ネビラピンのAUC が27%増加した。本剤/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。	本剤及びリ トナビルの CYP3A4に 対する阻害 作用により、 ネビラピン の代謝が阻 害される。
リルビビル ²⁰⁾	本剤/リトナビル800/100 mg1日1回とリルビビル 150mg1日1回を併用した とき、リルビビリンのAUC が130%増加した。本剤/ リトナビルとリルビビリン を併用する場合には、用量 を調節する必要はない。	本剤及びリ トナビルの CYP3A4に 対する阻害 作用により、 リルビビル の代謝が阻 害される。

③HIVプロテアーゼ阻害剤(PI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル ^{21)、22)}	本剤600mgとリトナビル 100mgをそれぞれ1日2回 併用したとき、リトナビル により本剤のAUCは14倍 に増加した。本剤はリトナ ビル100mgを併用投与す ることが推奨される。	リトナビル のCYP3A4 に対する阻 害作用によ り、本剤の 代謝が阻害 される。
ロビナビル/リト ナビル ²³⁾	本剤/リトナビル1200/100 mg1日2回とロビナビル/ リトナビル400/100mg1 日2回又は本剤1200mg1 日2回とロビナビル/リト ナビル533/133.3mg1日2 回を併用したとき、本剤の AUCは40%減少した。本 剤/リトナビルと併用した ときのロビナビル/リトナ ビルの推奨用量は確立して いないため、本剤及びリ トナビルとの併用は推奨さ れない。	本剤及びリ トナビルとこ れらの薬剤 のCYP3A4 に対する阻 害作用によ り、血中濃 度に変化が おきること がある。
サキナビル ²⁴⁾	本剤400mg、サキナビル 1000mg及びリトナビル 100mgを1日2回で併用し たとき、本剤のAUCは26 %減少し、サキナビルの AUCは影響を受けなかつ た。本剤及びリトナビルと の併用は推奨されない。	本剤及びリ トナビルとこ れらの薬剤 のCYP3A4 に対する阻 害作用によ り、血中濃 度に変化が おきること がある。
インジナビル ²⁵⁾	本剤/リトナビル400/100 mg1日2回とインジナビ ル800mg1日2回を併用し たとき、本剤のAUCは24 %増加し、インジナビル のAUCは23%増加した。 本剤/リトナビルと併用す る場合には、インジナビル の減量を考慮すること。本 剤/リトナビルと併用した ときのインジナビルの推奨 用量は確立していない。	本剤及びリ トナビルとイ ンジナビルの CYP3A4に 対する阻 害作用によ り、相互に 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
アタザナビル ²⁶⁾	本剤/リトナビル400/100mg1日2回とアタザナビル300mg1日1回を併用したとき、本剤及びアタザナビルの薬物動態に有意な影響はみられなかった。本剤/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。	機序不明
他の HIV プロテアーゼ阻害剤	上記以外のプロテアーゼ阻害剤は、本剤/リトナビルとの併用は推奨されない。	

④ インテグラーゼ阻害剤

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	本剤/リトナビルとラルテグラビルを併用したとき、本剤の血漿中濃度が減少する可能性がある。本剤/リトナビルとラルテグラビルを併用する場合には、用量を調節する必要はない。	機序不明
ドルテグラビル ²⁷⁾	本剤/リトナビル600/100mg1日2回とドルテグラビル30mg1日1回を併用したとき、ドルテグラビルのAUCが22%減少した。本剤/リトナビルとドルテグラビルを併用する場合には、用量を調節する必要はない。	機序不明

⑤ その他の抗HIV薬

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マラビロク	本剤/リトナビル600/100mg1日2回とマラビロク150mg1日2回を併用したとき、マラビロクのAUCが305%増加した。	リトナビルのCYP3A4に対する阻害作用により、マラビロクの代謝が阻害される。

4. 副作用

外国臨床試験においてダルナビルが投与された3,063例（ブリジスタ錠300mg2,720例、ブリジスタナীব錠400mg343例）について安全性評価を行った。副作用（臨床検査値異常を含む）は65.9%（2,017/3,063例）に認められた。主な副作用は、下痢（23.7%）、悪心（14.9%）、頭痛（13.8%）、発疹（10.3%）であった。なお、ブリジスタ錠300mgとブリジスタナীব錠400mgの安全性プロファイルは同様であった。

1) 重大な副作用

- (1) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群) (0.1%未満)、多形紅斑(0.1%未満)、急性汎発性発疹性膿疱症(頻度不明): 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれたとの報告があるので、異常が認められた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。
- (2) 肝機能障害、黄疸(頻度不明): AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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。
- (3) 急性膵炎(0.5%): 急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上 ^{注)}	1%未満
感染症および寄生虫症		毛包炎
免疫系障害	過敏症	免疫再構築症候群

	1%以上 ^{注)}	1%未満
代謝および栄養障害	高トリグリセリド血症(5.5%)、食欲不振、高コレステロール血症、高脂血症、糖尿病、高血糖	脂質異常症、LDL増加、食欲減退、肥満、低ナトリウム血症、多飲症
精神障害		異常な夢、錯乱状態、失見当識、易刺激性、気分変動、悪夢、不安
神経系障害	頭痛(13.8%)	末梢性ニューロパシー、感覚鈍麻、記憶障害、錯覚、傾眠、一過性脳虚血発作
耳および迷路障害		回転性めまい
心臓障害		心筋梗塞、頻脈
血管障害		高血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、しゃっくり
胃腸障害	下痢(23.7%)、悪心(14.9%)、腹痛(8.7%)、嘔吐(7.6%)、膵酵素増加、鼓腸、腹部膨満、消化不良	便秘、口内乾燥
肝胆道系障害	肝酵素増加	急性肝炎
皮膚および皮下組織障害	発疹(10.3%)、そう痒症(5.6%)、体脂肪の再分布/蓄積、血管浮腫	発汗、アレルギー性皮膚炎、湿疹、中毒性皮膚疹、脱毛症、薬剤性皮膚炎、多汗症、皮膚の炎症、斑状丘疹状皮膚疹、蕁麻疹
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	関節痛、四肢痛、骨減少症、骨粗鬆症、骨壊死
腎および尿路障害		急性腎障害、腎機能不全、腎結石症、多尿
生殖系および乳房障害		女性化乳房
全身障害および投与局所様態	疲労(8.6%)、無力症(5.5%)	発熱、悪寒、高熱、末梢性浮腫
臨床検査	白血球数減少、好中球数減少、好中球絶対数減少、リンパ球数減少、部分トロンプラスチン時間延長	

注) 5%以上発現した副作用について頻度を記載した。

5. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるため、副作用の発現に注意し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。〔ダルナビルは、動物実験(ラット)²⁸⁾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) 妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤/リトナビルを投与したとき、出産後と比較しダルナビル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

- 1) 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児には投与しないこと。〔その他の注意〕の項参照〕
- 2) 3歳以上の幼児、小児における安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候、症状:

過量投与に関するデータは限られている。健康成人に本剤3200mg単回投与したとき、又は本剤1600mgとリトナビル100mgを併用投与したとき、特異的な有害事象は認められなかった。

処置:

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

9. その他の注意

- 1) 動物実験(ラット)^{29) ~31)}では、造血系、血液凝固系、肝、腎、膵臓及び甲状腺に影響が認められた。活性化部分トロンボプラスチン時間の延長とともに、赤血球パラメータのわずかな減少がみられた。
- 2) 生後23から26日(ヒトの3歳未満に相当)まで、幼若ラットにダルナビルを20mg/kgから1,000mg/kgの

用量で投与した結果、死亡例が認められた。[「禁忌」の項参照]

- 3) マウス³²⁾及びラット³³⁾を用いたがん原性試験の結果、雌雄に用量依存的な肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発現率の増加、雄ラットに甲状腺濾胞細胞腺腫が認められた。
- 4) 遺伝毒性試験(*in vitro*及び*in vivo*)^{34) ~36)}においてダルナビルは陰性であった。

【薬 物 動 態】

<日本人における成績>

吸収・血漿中濃度³⁷⁾

プリシスタ錠300mg

健康成人に、リトナビル100mgを1日2回5日間反復経口投与中の3日目に本剤600mgを食後に単回経口投与したとき、血漿中ダルナビル濃度は2.0時間(中央値)後にC_{max}(5.96μg/mL)に達し、約18時間の半減期で消失した(表1、図1)。

表1 リトナビル100mgを反復経口投与中に本剤600mgを食後に単回経口投与したときの血漿中ダルナビルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤/リトナビル600/100mg
C _{max} (μg/mL)	5.96±0.888
t _{max} (h)	2.0(0.5-3.0)
AUC _∞ (μg・h/mL)	102±46.3
t _{1/2} (h)	17.8±10.3

t_{max}: 中央値(範囲)

平均値±標準偏差(N=8)

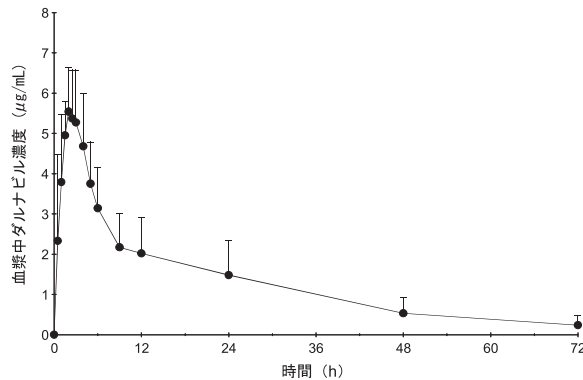


図1 リトナビル100mgを反復経口投与中に本剤600mgを食後に単回経口投与したときの血漿中ダルナビル濃度推移(平均値±標準偏差)

<外国人における成績>

1. 吸収・血漿中濃度^{22)、38) ~41)、63)、64)}

プリシスタ錠300mg/600mg

健康成人に、リトナビル100mgを1日2回5日間反復経口投与中の3日目に、本剤600mg錠1錠又は300mg錠2錠を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中ダルナビル濃度-時間推移を図2に、薬物動態パラメータを表2に示す。

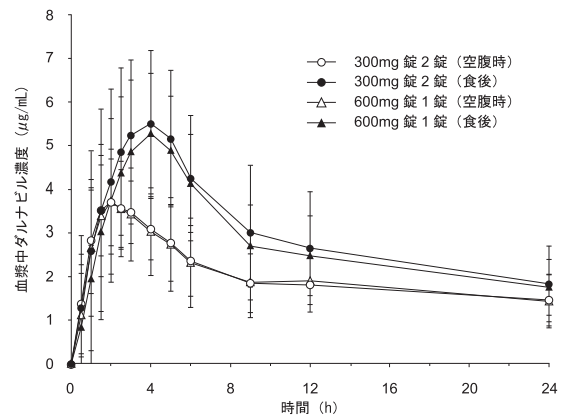


図2 リトナビル100mgを1日2回5日間反復経口投与中に本剤600mg錠1錠又は300mg錠2錠を空腹時又は食後に単回経口投与したときのダルナビルの血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)

表2 リトナビル100mgを反復経口投与中に本剤600mgを単回経口投与したときの血漿中ダルナビルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤/リトナビル600/100mg	
	300mg錠×2錠	600mg錠×1錠
空腹時投与		
N	47	47
t _{max} (h)	2.0(1.0-5.0)	2.0(1.0-5.0)
C _{max} (μg/mL)	4.13±0.81	4.21±1.18
AUC _∞ (μg・h/mL)	93.7±34.2	92.4±40.3(N=46)
t _{1/2} (h)	19.1±7.26	19.0±11.1(N=46)
食後投与		
N	47	46
t _{max} (h)	4.0(1.0-5.0)	4.0(1.0-6.0)
C _{max} (μg/mL)	6.02±1.60	5.80±1.08
AUC _∞ (μg・h/mL)	117±53.6	111±40.4
t _{1/2} (h)	15.8±5.28	15.9±6.84

t_{max}: 中央値(範囲)

平均値±標準偏差

健康成人に、本剤とリトナビルを食後に併用投与したときの本剤の絶対的バイオアベイラビリティは、本剤単独投与時の37%から82%に増加した。HIV患者に本剤/リトナビル600/100mgを食後に1日2回反復経口投与した2試験(C202及びC213試験)併合のダルナビルの母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータの推定値を表3に、定常状態におけるダルナビル及びリトナビルの平均血漿中濃度を図3に示す。

表3 ダルナビルの薬物動態パラメータの推定値

薬物動態パラメータ	本剤/リトナビル600/100mg 1日2回(N=119)
AUC ₁₂ (μg・h/mL)	62.3±16.1
平均±標準偏差 中央値(範囲)	61.7(33.9-106)
C ₀ (μg/mL)	3.58±1.15
平均±標準偏差 中央値(範囲)	3.54(1.26-7.37)

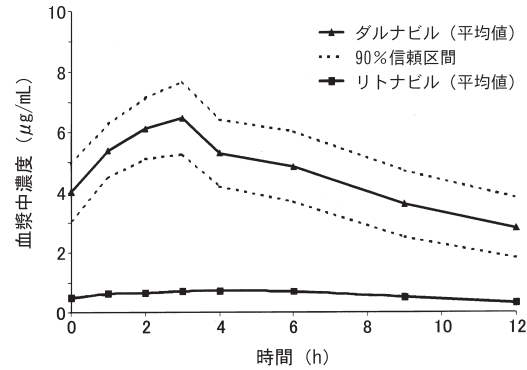


図3 本剤/リトナビル600/100mgを1日2回反復投与したときの定常状態におけるダルナビル及びリトナビルの血漿中濃度推移

プリシスタナীব錠400mg/800mg

健康成人に、リトナビル100mgを1日1回5日間反復経口投与中の3日目に、本剤800mg錠1錠又は400mg錠2錠を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中ダルナビル濃度-時間推移を図4に、薬物動態パラメータを表4に示す。

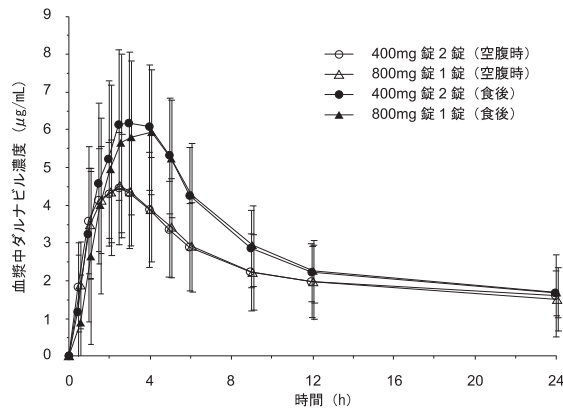


図4 リトナビル100mgを1日1回5日間反復経口投与中に本剤800mg錠1錠又は400mg錠2錠を空腹時又は食後に単回経口投与したときのダルナビルの血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)

表4 リトナビル100mgを反復経口投与中に本剤800mgを単回経口投与したときの血漿中ダルナビルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤/リトナビル800/100mg	
	400mg錠×2錠	800mg錠×1錠
空腹時投与		
N	81	78
t _{max} (h)	2.0(1.0-23.9)	2.0(1.0-5.0)
C _{max} (μg/mL)	4.87±1.44	4.91±1.33
AUC _∞ (μg・h/mL)	105±65.5	99.5±49.4
t _{1/2} (h)	16.1±8.38	17.0±17.2
食後投与		
N	43	44
t _{max} (h)	3.0(1.0-6.0)	3.0(1.0-5.0)
C _{max} (μg/mL)	7.03±1.67	6.77±1.67
AUC _∞ (μg・h/mL)	110±35.5	110±41.6
t _{1/2} (h)	13.5±4.77	14.0±4.62

t_{max}: 中央値(範囲)

平均値±標準偏差

本剤/リトナビル800/100mgを食後に1日1回反復経口投与したHIV感染患者335例の血漿中ダルナビル濃度値を用いた母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータの推定値を表5に、定常状態におけるダルナビルの平均血漿中濃度推移を図5に示す。

表5 ダルナビルの薬物動態パラメータの推定値(48週時、C211試験)

薬物動態パラメータ	本剤/リトナビル800/100mg 1日1回(N=335)
AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) 平均値±標準偏差 中央値(範囲)	93.0±27.1 87.9(45.0-219)
C ₀ ($\mu\text{g/mL}$) 平均値±標準偏差 中央値(範囲)	2.28±1.17 2.04(0.368-7.24)

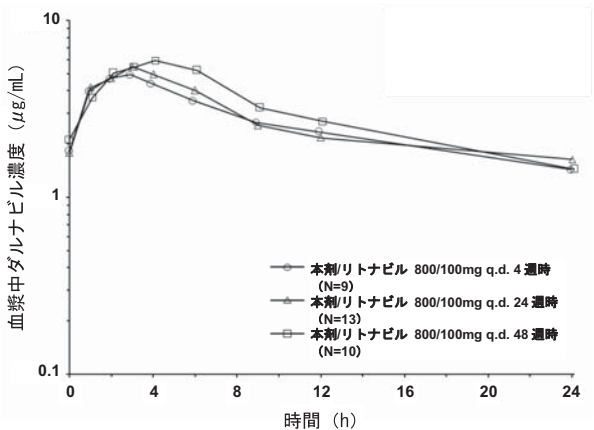


図5 本剤/リトナビル800/100mgを食後に1日1回反復投与したときの定常状態におけるダルナビルの平均血漿中濃度推移

食事の影響：本剤/リトナビル400/100mgを食事と共に投与したときのダルナビルのC_{max}及びAUC_{last}は、空腹時投与と比較して約30%増加した。異なる内容の食事(総カロリーは240～928Kcal)を摂取したとき、食事の内容によるダルナビルのC_{max}及びAUC_{last}に差はみられなかった。

制酸剤の影響：本剤/リトナビル400/100mg(1日2回)とオメプラゾール20mg(1日1回)又はラニチジン150mg(1日2回)を併用したとき、オメプラゾール及びラニチジンはダルナビルのC_{max}及びAUC₁₂に影響を及ぼさなかった。

性差：母集団薬物動態解析の結果、女性患者での本剤の曝露量は男性に比し16.8%高かったが、この差異に臨床的意義はない。

2. 血漿蛋白結合率⁴²⁾

ダルナビルのヒト血漿蛋白結合率は約95%であり、主に血漿α₁酸性糖蛋白質に結合した。(in vitro試験、平衡透析法)

3. 代謝⁴³⁾

ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験で、ダルナビルは主にCYP3A4により酸化的に代謝されることが示唆された。ダルナビルの主な代謝物は3種類あり、野生型HIV株に対する活性はいずれも未変化体の10%以下であった。健康成人に¹⁴C標識した本剤/リトナビル400/100mgを単回経口投与したとき、血漿中放射能の大部分は未変化体由来であることが示された。

4. 排泄^{22)、44)}

健康成人に¹⁴C標識した本剤/リトナビル400/100mgを単回経口投与したとき、投与放射能の約79.5%が糞中、約13.9%が尿中に排泄された。また、未変化体の排泄率は、糞中が約41.2%、尿中が約7.7%であった。

ダルナビル150mgを単独で静脈内投与したときの全身クリアランスは32.8L/hであり、リトナビル100mgと併用したときの全身クリアランスは5.9L/hであった。

5. 肝障害患者⁴⁵⁾

軽度及び中等度肝障害患者(各8例)に本剤/リトナビル600/100mgを1日2回反復投与したときのダルナビルの薬物動態を健康被験者と比較したとき、顕著な差は認められなかった。なお、重度肝障害患者を対象とした試験は実施していない。

6. 腎障害患者

中等度腎障害(CL_{CR}が30～60mL/分)を有するHIV-1感染患者(20例)において、腎機能の低下によりダルナビルの薬物動態に有意な影響がないことが示された。重度腎障害又は末期腎疾患を有するHIV-1感染患者における試験は実施されていないが、ダルナビルは主に肝臓で代謝されることから、腎障害患者でダルナビルの全身クリアランスは低下しないと推察される。ダルナビル及びリトナビルの血漿蛋白結合率は高いことから、血液透析や腹膜透析によって除去される可能性は低い。

7. 妊婦、産婦への投与⁴⁶⁾

妊娠中期のHIV感染患者(11例)に、本剤/リトナビル600/100mgを1日2回投与したとき、ダルナビルのC_{max}、AUC_{12h}及びC_{min}は、出産後(6～12週：11例)と比較してそれぞれ28%、24%及び17%減少した。妊娠後期(11例)では、ダルナビルのC_{max}及びAUC_{12h}はそれぞれ19%及び17%減少し、C_{min}は2%上昇した。妊娠中期のHIV感染患者(16例)に、本剤/リトナビル800/100mgを1日1回投与したとき、ダルナビルのC_{max}、AUC_{24h}及びC_{min}は、出産後(6～12週：15例)と比較してそれぞれ34%、34%及び32%減少し、妊娠後期(14例)では、それぞれ31%、35%及び50%減少した。

【臨床成績】

<外国臨床試験>

C214試験(TITAN試験)⁴⁷⁾：抗HIV薬の治療歴がありロピナビル・リトナビル(LPV/r)による治療経験がないHIV感染患者595例を対象としたダルナビル600mg及びリトナビル100mgの1日2回投与(DRV/r 600/100mg BID)とロピナビル・リトナビル400/100mgの1日2回投与(LPV/r 400/200mg BID)の無作為割付けによる非盲検Ⅲ相比較試験を実施した。両群とも背景治療は医師が至適化した抗HIV薬を用いた。両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず、DRV/r群298例の年齢中央値は40歳(範囲18-68)、男性が77%、人種は白人54%、黒人18%、ヒスパニック15%、アジア人9%であった。投与前の血中HIV RNA量平均値は4.33log₁₀コピー/mL、CD4陽性リンパ球数の中央値は235/mm³(範囲3-831)であった。96週時の臨床成績を表6に示す。

表6 臨床成績の概要(C214試験)

	DRV/r群 600/100mg BID +OBR ^{注7)} N=298	LPV/r群 400/100mg BID +OBR ^{注7)} N=297
ウイルス学的効果(HIV RNA量) <400コピー/mL ^{注1)} 、 ^{注2)} <50コピー/mL ^{注1)} 投与前からの変化 (平均値：log ₁₀ コピー/mL) ^{注3)}	66.8% 60.4% -1.71	58.9% 55.2% -1.52
CD4陽性リンパ球数の投与前からの 変化(中央値：/mm ³) ^{注3)}	+81	+93
ウイルス学的治療失敗 治療初期に無効 ^{注4)} リバウンド ^{注5)} ウイルス抑制なしによる投与中止 ^{注6)}	11.7% 7.4% 4.4% 0%	22.9% 13.8% 8.8% 0.3%
死亡又は有害事象による投与中止	7.7%	6.7%
他の理由による投与中止	14.1%	12.8%

注1) TLOVRアルゴリズムで補完

注2) 96週時が<400コピー/mLであっても「治療初期に無効」の患者は集計から除外した

注3) NC=Fで補完

注4) 16週時点のHIV RNA量が≥400コピー/mLであった例

注5) 96週時までにHIV RNA量が<400コピー/mLに至ったが、96週時は<400コピー/mLではなかった例

注6) 96週時までにHIV RNA量が<400コピー/mLに至らなかった例

注7) Optimized background regimen：至適化された背景治療の組合せ(2NRTI±NNRTI)

C202/C213試験(POWER1、2試験)⁴⁸⁾：高度なPI耐性レベルを示すHIV感染患者を対象とした2つの無作為割付けによる用量設定比較試験を実施した。併合解析の結果、DRV/r 600/100mg BID群131例の年齢中央値は43歳(範囲27-73)、男性が89%、人種は白人81%、黒人10%、ヒスパニック7%であった。投与前の血中HIV RNA量平均値は4.61log₁₀コピー/mL、CD4陽性リンパ球数の中央値は153/mm³(範囲3-776)であった。抗HIV薬の治療歴(平均薬剤数)は、DRV/r群(PIが4剤、NRTIが5剤、NNRTIが1剤)と対照PI群(PIが4剤、NRTIが6剤、NNRTIが1剤)と同様であり、Enfuvirtide(ENF)の使用歴はDRV/r群が20%、対照PI群が17%であった。96週時の臨床成績を表7に示す。

表7 臨床成績の概要(C202/C213試験 併合解析)

	DRV/r群 600/100mg BID +OBR ^{注6)} N=131	対照PI群 ^{注7)} +OBR ^{注6)} N=124
ウイルス学的効果 HIV RNAが1.0log ₁₀ コピー/mL以上減少 ^{注1)} 、 ^{注2)} HIV RNA量が<50コピー/mL ^{注1)}	56.5% 38.9%	9.7% 8.9%
ウイルス学的治療失敗 治療初期に無効 ^{注3)} リバウンド ^{注4)} ウイルス抑制なし ^{注5)}	29.0% 8.4% 16.8% 3.8%	79.8% 53.2% 18.5% 8.1%
死亡又は有害事象による投与中止	9.2%	3.2%
他の理由による投与中止	5.3%	7.3%

注1) TLOVRアルゴリズムで補完

注2) 96週時が1.0log₁₀コピー/mL以上減少であっても「治療初期に無効」の患者は集計から除外した

注3) ベースライン時から12週時のHIV RNAに0.5log₁₀コピー/mL以上の減少が認められなかった例

注4) 治療初期のHIV RNAに1.0log₁₀コピー/mL以上の減少がみられたが、96週時は1.0log₁₀コピー/mL以上の減少が認められなかった例

注5) 96週時までにHIV RNAが1.0log₁₀コピー/mL以上の減少に至らなかった例

注6) Optimized background regimen：至適化された背景治療の組合せ(2NRTI±ENF)

注7) 対照群のPIはロピナビル/リトナビル：36%、(ホス)アンブレナビル：34%、サキナビル：35%、アタザナビル：17%であり、23%の患者でboosted PIが2剤併用された。

薬剤耐性検査(遺伝子型解析及び表現型解析)別のウイルス学的効果：POWER試験及びDUET試験におけるDRV/r 600/100mg BID投与例の併合解析を表8及び表9に示す。投与前の遺伝子型解析ではV11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54L又はM、T74P、L76V、I84V又はL89Vの耐性変異が3つ以上認められる場合、DRV/rのウイルス学的効果が減少した。投与前のダルナビルの表現型解析はウイルス学的効果の予測因子であった。

表8 薬剤耐性検査(遺伝子型解析)別/ENF投与別の24週時のウイルス学的効果(<50コピー/mLの患者割合)：POWER、DUET試験の併合解析

PI mutations ^{注)} (ベースライン時)	全例	ENF未投与/ 再投与群	ENF新規投与群
全例	45% (455/1014例)	39% (290/741例)	60% (165/273例)
0-2	54% (359/660例)	50% (238/477例)	66% (121/183例)
3	39% (67/172例)	29% (35/120例)	62% (32/52例)
≥4	12% (20/171例)	7% (10/135例)	28% (10/36例)

注) 本剤/リトナビルに対する反応を減弱させる以下の変異の数(V11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54L又はM、T74P、L76V、I84V又はL89V)

表9 薬剤耐性検査(表現型解析)別/ENF投与別の24週時のウイルス学的効果 (＜50コピー/mLの患者割合)：POWER、DUET試験の併合解析			
ダルナビルの phenotype ^{※1} (ベースライン時)	全例	ENF未投与/ 再投与群	ENF新規投与群
All ranges	45% (455/1014例)	39% (290/741例)	60% (165/273例)
≤10	55% (364/659例)	51% (244/477例)	66% (120/182例)
10-40	29% (59/203例)	17% (25/147例)	61% (34/56例)
>40	8% (9/118例)	5% (5/94例)	17% (4/24例)

注) Fold Change(FC)：EC50の倍率変化

C229試験(ODIN試験)：抗HIV薬の使用経験のあるHIV感染患者590例を対象としたダルナビル800mg及びリトナビル100mgの1日1回投与(DRV/r 800/100mg QD)とダルナビル 600mg及びリトナビル100mgの1日2回投与(DRV/r 600/100mg bid)の無作為割り付けによる非盲検第Ⅲ相比較試験を実施した。両群ともに、2剤以上のNRTIsによる治療背景があり、ダルナビル耐性関連変異(V11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54M、I54L、T74P、L76V、I84V、L89V)をもたない患者であった。両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず、年齢中央値は40歳(範囲18-77)、男性が64%、人種は白人36%、黒人26%、ヒスパニック18%、アジア人15%であった。投与前の血中HIV RNA量平均値は4.16 log₁₀コピー/mL、CD4陽性リンパ球数の中央値は228/mm³(範囲24-1306)であった。48週時の臨床成績を表10に示す。

表10 臨床成績の概要(C229試験)			
	DRV/r群 800/100mg QD +OBR ^{注6)} N=294	DRV/r群 600/100mg bid +OBR N=296	群間比較 (95%信頼区間)
ウイルス学的効果 HIV RNA量<50コピー/mL ^{注1)}	212(72.1%)	210(70.9%)	1.2% (-6.1；8.5) ^{注2)}
HIV RNA量の投与前からの変化 (平均値：log ₁₀ コピー/mL) ^{注3)}	-1.84	-1.80	-0.04 ^{注4)} (-0.24；0.16)
CD4陽性リンパ球数の投与前からの変化(中央値：/mm ³) ^{注3)}	108	112	-5 ^{注4)} (-25；16)

注1) TLOVRアルゴリズムにより補完
注2) 反応率(%)の差の正規近似に基づく
注3) LOCF(Last Observation Carried Forward)補完
注4) 平均差
注5) NC=Fで補完
注6) Optimized background regimen：至適化された背景治療の組合せ

C211試験(ARTEMIS試験)⁴⁹⁾：抗HIV薬の使用経験のないHIV感染患者689例を対象としたダルナビル800mg及びリトナビル100mgの1日1回投与(DRV/r 800/100mg QD)とロピナビル・リトナビルの1日投与量800/200mg(LPV/r 800/200mg/日)の無作為割付けによる非盲検第Ⅲ相比較試験を実施した。両群ともテノホビル(TDF)300mg及びエムトリシタピン(FTC)200mgを背景治療とした。両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず、DRV/r群343例の年齢中央値は34歳(範囲18-70)、男性が70%、人種は白人40%、黒人23%、ヒスパニック23%、アジア人13%であった。投与前の血中HIV RNA量平均値は4.86log₁₀コピー/mL、CD4陽性リンパ球数の中央値は228/mm³(範囲4-750)であった。192週時の臨床成績を表11及び表12に示す。

表11 臨床成績の概要(C211試験)			
	DRV/r群 800/100mg QD +TDF/FTC N=343	LPV/r群 800/200mg/日 +TDF/FTC N=346	
ウイルス学的効果(HIV RNA量) <50コピー/mL ^{注1)} <400コピー/mL ^{注1)} 投与前からの変化 (平均値：log ₁₀ コピー/mL) ^{注2)}	68.8% 75.2% -2.35	57.2% 65.0% -2.03	
CD4陽性リンパ球数の投与前からの変化(中央値：/mm ³) ^{注2)}	+258	+263	
ウイルス学的治療失敗 リバウンド ^{注3)} ウイルス量の抑制なし ^{注4)}	16.0% 11.4% 4.7%	20.5% 14.2% 6.4%	
死亡又は有害事象による投与中止 ^{注5)} 他の理由による投与中止 ^{注5)}	4.7% 14.3%	12.7% 12.4%	

注1) TLOVRアルゴリズムにより補完
注2) 非完遂例(投与中止例)の変化は0として補完
注3) 192週時までにウイルス量が<50コピー/mLに至ったが、192週時は<50コピー/mLではなかった例
注4) 192週時までにウイルス量が<50コピー/mLに至らなかった例
注5) FDAガイダンスに基づく192週時の集計(ウイルス学的検査が無い例)

表12 投与前HIV RNA量別のウイルス学的効果 (＜50コピー/mLの患者の割合)			
	DRV/r群 800/100mg QD +TDF/FTC	LPV/r群 800/200mg/日 +TDF/FTC	
<100,000コピー/mL	69.5% (157/226例)	60.2% (136/226例)	
≥100,000コピー/mL	67.5% (79/117例)	51.7% (62/120例)	

【薬 効 薬 理】

1. 作用機序⁵⁰⁾～54)

ダルナビルはHIV-1プロテアーゼの2量体化及び酵素活性を阻害する。本剤はHIV-1感染細胞においてウイルスのコードするGag-Polポリ蛋白質の切断を選択的に阻害し、その結果、感染性を有する成熟ウイルスの形成を抑制する。本剤はK_D4.5×10⁻¹²mol/LでHIV-1プロテアーゼに強い親和性を有しており、HIVプロテアーゼ阻害剤耐性関連変異の影響も受けにくかった。他の代表的な13種のヒトプロテアーゼに対する阻害作用は認められなかった。

2. 抗ウイルス作用⁵⁵⁾～59)

本剤はヒトT細胞株、ヒト末梢血単核球及びヒト単球/マクロファージに急性感染させたHIV-1実験室株及び臨床分離株、並びにHIV-2実験室株に対し抑制作用(EC₅₀値：1.2～8.5nmol/L)を示す。本剤はHIV-1グループM(A、B、C、D、E、F、G)及びグループOの臨床分離株群及び初代分離株群に*in vitro*で抗ウイルス活性(EC₅₀値：<0.1～4.3nmol/L)を示す。*In vitro*における本剤の抗ウイルス作用は、50%細胞毒作用を示す濃度(87～>100μmol/L)よりも十分に低い濃度で認められる。本剤のEC₅₀値はヒト血清存在下では中央値で5.4倍高い。本剤はHIVプロテアーゼ阻害剤(アンブレナビル、ネルフィナビル及びリトナビル)と併用することにより相乗作用を示し、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(アバカビル、ジダノシン、エムトリシタビン、ラミブジン、サニルブジン、ザルシタビン及びジドブジン)、ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤(テノホビル)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(エトラビルン、エファビレンツ、デラビルジン、ネビラピン及びリルビリン)、HIVプロテアーゼ阻害剤(アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、サキナビル及びtipranavir)及び融合阻害剤(enfuvirtide)と併用することにより相加作用を示した。本剤とこれらの薬剤との併用において拮抗作用は認められなかった。

3. 薬剤耐性⁶⁰⁾～62)

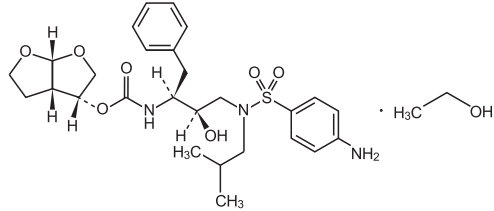
ダルナビル存在下で培養した野生型HIV-1から耐性ウイルスを得るために、3年以上の継代を繰り返したところ、耐性ウイルスの発現が認められた。耐性ウイルスに対して本剤は400nmol/Lを超える濃度で増殖抑制を示した(*in vitro*)。この耐性ウイルスは、本剤に対しての感受性が23～50倍低下しており、プロテアーゼ遺伝子に2～4個のアミノ酸置換を有していた。これらのウイルスのダルナビル耐性因子とプロテアーゼ内のアミノ酸変異の関連性は認められなかった。HIVプロテアーゼ阻害剤耐性変異を有する9株のHIV-1からダルナビルの耐性株(EC₅₀値が53～641倍変化)を*in vitro*で獲得した結果、ダルナビル耐性株のプロテアーゼ内に22個のアミノ酸変異が出現し、このうちL10F、V32I、L33F、S37N、M46I、I47V、I50V、L63P、A71V及びI84Vの変異は耐性分離株の50%超に認められた。ダルナビル耐性(EC₅₀値の比：fold change[FC]>10)となるには、これらの変異のうち最低8個のHIVプロテアーゼ阻害剤耐性関連変異が必要であり、うち2個の変異はすでにプロテアーゼ遺伝子内に存在していた。アンブレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビルあるいはtipranavirに耐性の臨床分離株1,113株、並びに外国臨床試験C202/C213試験及びC208/C215試験解析に組み入れられた被験者の本剤投与開始前の分離株886株において、本剤に対するFC>10(中央値)を示したのは、10個を超えるHIVプロテアーゼ阻害剤耐性関連変異を持ったサブグループのみであった。

4. 交叉耐性⁶¹⁾、62)

HIVプロテアーゼ阻害剤には交叉耐性が認められやすい。アンブレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル又はtipranavirに対する感受性が低下した臨床分離株3,309株の90%に対して、ダルナビルの感受性低下は10倍未満であり、ほとんどのHIVプロテアーゼ阻害剤に対して耐性を示すウイルスにダルナビルの感受性は保持されていた。HIVプロテアーゼ阻害剤耐性株から選択したダルナビルに耐性を示す9株のうち7株について、tipranavirに関する耐性が検討され、7株のうち6株ではtipranavirに対する感受性低下が小さかった(FC<3)ことから、ダルナビルとtipranavirとの交叉耐性は限定的であることが示されている。作用機序の違いから、ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、融合阻害剤とダルナビルとの間に交叉耐性は生じないと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ダルナビル エタノール付加物(Darunavir Ethanolate)
化学名：(3*R*,3*aS*,6*aR*)-Hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-yl[(1*S*,2*R*)-3-[[[(4-aminophenyl)sulfonyl] (2-methylpropyl)amino]-1-benzyl-2-hydroxypropyl]carbamate monoethanolate
分子式：C₂₇H₃₇N₃O₇S・C₂H₆O
分子量：593.73
化学構造式：



性 状：白色の粉末
溶解性：N,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、アセトニトリルに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、2-プロパノール及び水に極めて溶けにくい。
融 点：100～105℃
分配係数：LogP=2.47(1-オクタノール/pH7.0緩衝液)

【承 認 条 件】

1. 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よう、医師に要請すること。
2. 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。
3. 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市販後調査を実施し、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申請書添付資料として提出すること。

【包 装】

ブリジスタ錠600mg：60錠(バラ)
ブリジスタナイーブ錠800mg：30錠(バラ)

【主要文献及び文献請求先】

※(主要文献)

- 1) Muirhead, G. J., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **50**, 99, 2000
- 2) Sekar, V., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **54**, 4440, 2010
- 3) ダルナビルとアトルバスタチンの相互作用の検討(社内資料TMC114-C133)
- 4) Sekar, V. J., et al. : J. Clin. Pharmacol., **48**, 60, 2008
- 5) ダルナビルとカルバマゼピンの相互作用の検討(社内資料TMC114-C172)
- 6) エリスロマイシン又はダルナビル/リトナビルとシメプレビルの相互作用の検討(社内資料C115)
- 7) Sekar, V., et al. : Clin. Drug Invest., **28**, 479, 2008
- 8) ダルナビルとロスバスタチンの相互作用の検討(社内資料)
- 9) ダルナビルとブラバスタチンの相互作用の検討(社内資料TMC114-C120)
- 10) ダルナビルとジゴキシンの相互作用の検討(社内資料TMC114-C150)
- 11) Sekar, V. J., et al. : Antiviral Ther., **13**, 563, 2008
- 12) ダルナビルとセルトラリン、パロキセチンの相互作用の検討(社内資料TMC114-C121)
- 13) Sekar, V., et al. : J. Clin. Pharmacol., **51**, 271, 2011
- 14) Sekar, V. J., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **66**, 215, 2008
- 15) ダルナビルとジダノシンの相互作用の検討(社内資料TMC114-C123)
- 16) Hoetelmans, R. M. W., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **64**, 655, 2007
- 17) Schöller-Gyüre, M., et al. : Antiviral Ther., **12**, 789, 2007
- 18) Sekar, V. J., et al. : Antiviral Ther., **12**, 509, 2007
- 19) Sekar, V., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **68**, 116, 2009
- 20) ダルナビルとリルビピリンの相互作用の検討(社内資料TMC278-C112)
- 21) ダルナビルとリトナビルの相互作用の検討(社内資料TMC114-C105)
- 22) ダルナビルの薬物動態に及ぼすリトナビルの影響(社内資料TMC114-C114)
- 23) ダルナビルとロビナビル/リトナビルの相互作用の検討(社内資料TMC114-C151)
- 24) Sekar, V. J., et al. : Ther. Drug Monit., **29**, 795, 2007
- 25) Sekar, V., et al. : Intervirology, **53**, 176, 2010
- 26) Sekar, V. J., et al. : Drugs R D, **8**, 241, 2007
- 27) Song, I., et al. : J. Clin. Pharmacol., **51**, 237, 2011
- 28) ダルナビルの乳汁移行試験(社内資料TMC114-NC249)
- 29) ダルナビルの反復投与毒性試験(社内資料TMC114-NC130)
- 30) ダルナビルの反復投与毒性試験(社内資料TMC114-NC132)
- 31) ダルナビルとリトナビルの反復併用投与毒性試験(社内資料TMC114-NC146)
- 32) ダルナビルのがん原性試験(社内資料TMC114-NC159)
- 33) ダルナビルのがん原性試験(社内資料TMC114-NC158)
- 34) ダルナビルの遺伝毒性試験(社内資料TMC114-NOTOX293063)
- 35) ダルナビルの遺伝毒性試験(社内資料TMC114-NOTOX294288)
- 36) ダルナビルの遺伝毒性試験(社内資料TMC114-NC114(NOTOX303874))
- 37) 大谷 尚也, 他 : 新薬と臨床, **60**, 1153, 2011
- 38) ダルナビルの母集団薬物動態解析(社内資料TMC114-C926-CPKPD)
- 39) Sekar, V., et al. : J. Clin. Pharmacol., **47**, 479, 2007
- 40) Sekar, V. J., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **51**, 958, 2007
- 41) ダルナビルの薬物動態の検討(社内資料TMC114-211)
- 42) ダルナビルの蛋白結合率の検討(社内資料TMC114-NC215(FK4948))
- 43) ダルナビルの代謝の検討(社内資料TMC114-NC112(TNO41201))
- 44) ダルナビルの排泄の検討(社内資料TMC114-C109)
- 45) Sekar, V., et al. : Clin.Pharmacokinet., **49**, 343, 2010
- 46) ダルナビルの妊婦における薬物動態の検討(社内資料TMC114HIV3015)
- 47) ダルナビル/リトナビルとロビナビル/リトナビルの既治療HIV-1感染患者に対する臨床成績(社内資料TMC114-C214)
- 48) ダルナビル/リトナビルの既治療HIV-1感染患者に対する臨床成績(社内資料TMC114-C202/C213)
- 49) ダルナビル/リトナビルとロビナビル/リトナビルの未治療HIV-1感染患者に対する臨床成績(社内資料TMC114-C211)
- 50) Koh, Y., et al. : J. Biol. Chem., **282**, 28709, 2007
- 51) ダルナビルの作用機序(社内資料TMC114-0009-VRR)
- 52) King, N. M., et al. : J. Virol., **78**, 12012, 2004
- 53) ダルナビルの作用機序(社内資料TMC114-0003-VRR)
- 54) ダルナビルの作用機序(社内資料TMC114-0004-VRR)
- 55) ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料TMC114-0014-VRR)
- 56) ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料TMC114-0002-VRR)
- 57) ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料TMC114-0011-VRR)
- 58) ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料TMC114-0016-VRR)
- 59) ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料TMC114-0006-VRR)
- 60) ダルナビルの薬剤耐性(社内資料TMC114-0012-VRR)
- 61) ダルナビルの薬剤耐性(社内資料TMC114-0013-VRR)
- 62) ダルナビルの薬剤耐性(社内資料TMC114-0005-VRR)
- 63) ダルナビルの薬物動態の検討(社内資料TMC114-C176)
- 64) ダルナビルの薬物動態の検討(社内資料TMC114-C162)

〈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
JP503049XN



抗ウイルス化学療法剤

劇薬
処方箋医薬品*

プレジコビックス®配合錠

PREZCOBIX® Combination Tablets
ダルナビル エタノール付加物/コビススタット配合錠

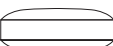
*注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22800AMX00714000
薬価収載	2016年12月
販売開始	2017年1月
国際誕生	2014年6月

【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) リファンピシン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、カルバマゼピン、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、トリアソラム、ミダソラム、ピモジド、シンバスタチン、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、シルデナフィル(レバチオ)、タダラフィル(アドシルカ)、プロナンセリン、アゼルニジピン、アスナプレビル、ロミタピド、グラソプレビル、リバーロキサパン、チカグレロルを投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- 3) 腎機能あるいは肝機能障害患者で、コルヒチンを投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- 4) 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児[「小児等への投与」、「その他の注意」の項参照]

【組 成・性 状】

販売名	プレジコビックス配合錠			
有効成分 (1錠中)	ダルナビル エタノール付加物867.28mg(ダルナビルとして800mg)、コビススタット150mg			
添加物	二酸化ケイ素、クロスポビドン、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、三二酸化鉄、黒酸化鉄、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、酸化チタン			
性状・剤形	ピンク色のフィルムコーティング錠			
外形	表面	裏面	側面	
	TG	800		
大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
	23.0	11.5	8.7	1,650
識別コード	TG			

【効 能・効 果】

HIV感染症

《効能・効果に関連する使用上の注意》

- 以下のいずれかのHIV感染患者に使用すること。
 - 抗HIV薬の治療経験がない患者
 - ダルナビル耐性関連変異を持たない抗HIV薬既治療患者
- 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。
- 小児HIV感染症に対しては、本剤投与による有効性及び安全性が確立していない。

【用 法・用 量】

通常、成人には1回1錠(ダルナビルとして800mg、コビススタットとして150mgを含有)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》

- 抗HIV薬による治療経験があり、ウイルス学的抑制が得られていない患者には薬剤耐性遺伝子型検査の実施が推奨されるが、遺伝子型検査が行えない場合には、以下のとおりとする。
 - HIVプロテアーゼ阻害剤による治療経験のある患者には、本剤を使用すべきでない。
 - HIVプロテアーゼ阻害剤による治療経験のない患者には本剤の使用が可能である。
- 本剤は、ダルナビル エタノール付加物及びコビススタットを含有する配合剤であるので、ダルナビル エタノール付加物及びコビススタットを含有する製剤と併用しないこと。また、コビススタットと同じ薬物動態学的増強因子であるリトナビルを含有する製剤とも併用しないこと。
- 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。
- 本剤と他の抗HIV薬との併用療法において、因果関係が特定できない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、本剤若しくは併用している他の抗HIV薬の一部を減量又は休薬するのではなく、原則として本剤及び併用している他の抗HIV薬の投与をすべて一旦中止すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 肝障害のある患者[ダルナビル及びコビススタットは主に肝臓で代謝され、肝障害患者では高い血中濃度が持続するおそれがあるため、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、悪化が認められた場合には休薬又は投与中止を考慮すること。]
- 慢性活動性のB型及び/又はC型肝炎患者など投与前に肝機能異常が認められる患者では、肝機能をさらに悪化させる可能性がある。[ダルナビルの外国第Ⅱb/Ⅲ相試験において、B型及び/又はC型肝炎重複感染患者では、有害事象及び臨床検査値異常のうち、肝酵素の上昇の発現頻度が非重複感染患者より高かった。]
- 軽度及び中等度肝障害患者に本剤を投与するときには本剤の用量を調整する必要はないが、重度肝障害患者には慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]
- 血友病患者及び著しい出血傾向を有する患者[HIVプロテアーゼ阻害剤で治療中の血友病患者において、皮膚血腫及び出血性関節症等の出血事象の増加が報告されている。]
- 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者[ダルナビルはスルホンアミド基を有するため、交叉過敏症があらわれる可能性がある。]

※※2. 重要な基本的注意

- 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。
 - 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) 本剤投与開始後、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) 本剤に含まれるコピシスタットは、尿細管からのクレアチニン分泌を阻害することによりクレアチニンクリアランスを低下させる場合がある。本剤の投与開始時及び投与中はクレアチニンクリアランスを測定するなど、腎機能のモニタリングを行うこと。
- 3) HIVプロテアーゼ阻害剤による治療中の患者で、糖尿病の発症又は増悪、高血糖が発現し、その中には糖尿病性ケトアシドーシスを合併した例が報告されている。
- 4) ダルナビルの投与により、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑及び急性汎発性発疹性膿疱症が報告されている。ダルナビルの外国臨床試験において、発疹は因果関係の不明なものも含め10.3%の患者に認められ、投与中止を要する発疹は0.5%、発熱及び肝酵素値の上昇を伴う重度の発疹は0.4%、皮膚粘膜眼症候群は0.1%未満に認められた。また、発疹の多くは軽度から中等度であり、投与開始4週以内に発現したが投与継続中に寛解した。重度の発疹があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。なお、治療経験のある患者を対象としたダルナビルの外国臨床試験において、ダルナビル及びラルテグラビルを含むレジメンを使用した場合、ダルナビル又はラルテグラビル的一方を含むレジメンと比較して、薬剤との因果関係が明らかでない皮疹も含めた発疹の発現率が高かった。しかし、薬剤に関連した発疹の発現率には差がなく、発疹は軽度から中等度で治療制限及び投与中止はなかった。
- 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（マイコプラズマ肺炎、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。
- 6) ダルナビルによる治療中に浮動性めまいが報告されているので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には注意すること。
- 7) 本剤は、CYP3Aの選択的阻害薬であるコピシスタットを含有するため、CYP3Aにより主として代謝される薬剤と併用する場合には、併用薬の血中濃度モニタリングや診察回数を増やす、また必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること（「相互作用」、「薬物動態」の項参照）。

3. 相互作用

ダルナビル：CYP3Aで代謝され、CYP3A及びCYP2D6を阻害し、またP糖蛋白を阻害する。
コピシスタット：CYP3A及びCYP2D6で代謝され、CYP3A及びCYP2D6を阻害し、またP糖蛋白、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3を阻害する。

※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 アブテシン、リファジン等 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 カルバマゼピン テグレトール	ダルナビル及びコピシスタット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、ダルナビル及びコピシスタットの代謝が促進される。
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		
トリアゾラム ハルシオン ミダゾラム ドルミカム	これらの薬剤の血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	ダルナビル及びコピシスタットのCYP3A阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ビモジド オーラップ	ビモジドの血中濃度上昇により、不整脈等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
シンバスタチン リボバス	シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症が起こる可能性がある。	
エルゴタミン クリアミン ジヒドロエルゴタミン ジヒデルゴット エルゴメトリン エルゴメトリン マレイン酸塩 メチルエルゴメトリン メテルギン等	これらの薬剤の血中濃度上昇により、末梢血管痙攣、虚血等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
バルデナフィ レビトラ シルデナフィ レバチオ タダラフィ アドシルカ	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	
プロナセリン ロナセン	プロナセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
アゼルニジピン レザルタス配合錠、カルブロック	アゼルニジピンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
アスナブレビル スンベブラ、ジメンシー配合錠	アスナブレビルの血中濃度が上昇し、肝臓に関連した有害事象が発現し、また重症化する可能性がある。	
ロミタピド ジャクスタピッド	ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	
グラゾプレビル グラジナ	グラゾプレビルの血中濃度が上昇する可能性がある。	ダルナビル及びコピシスタットのCYP3A及びOATP1B阻害作用により、グラゾプレビルの血中濃度が上昇することがある。
リバーロキサバン イグザレルト チカグレロール プリリンタ	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることにより、出血の危険性が增大するおそれがある。	ダルナビル及びコピシスタットのCYP3A阻害作用又はP糖蛋白阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。

※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
併用により、本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱することがあるので、併用する場合には注意して投与すること。		
デキサメタゾン (全身投与)	ダルナビル及びコピシスタット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。	デキサメタゾンのCYP3A誘導作用により、ダルナビル及びコピシスタットの代謝が促進される。
併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、併用する場合には必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど注意して投与すること。		
アトルバスタチン	アトルバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症が起こる可能性がある。	ダルナビル及びコピシスタットのCYP3A阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
サルメテロール	サルメテロールの血中濃度上昇により、QT延長、動悸、洞性頻脈などの心血管系事象の発現リスクが増大する可能性がある。	
シメプレビル	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	
シルデナフィル バイアグラ タダラフィル シアリス、ザルティア		
クロラゼパム ジアゼパム エスタゾラム フルラゼパム ゾルピデム		
アミオダロン ベプリジル ジソピラミド リドカイン(全身投与) キニジン		
シクロスボリン タクロリムス シロリムス テムシロリムス		
クロナゼパム エトスクシמיד		
Ca拮抗剤 (フェロジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピン、ジルチアゼム、ベラパミル等)		
フルチカゾン ブデソニド ブレドニゾン		
ダサチニブ エベロリムス ニロチニブ ラパチニブ ピンラスチン ピンクリスチン		
ボセンタン		
アピキサバン		
エブレレノン		
トルバプタン エレトリブタン		
ダビガトラン		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミトリプチリン イミプラミン パロキセチン ノルトリプチリン セルトラリン トラゾドン	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	ダルナビル及びコピシスタットのCYP3A又はCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
リスベリドン ベルフェナジン クエチアピン		
フェンタニル オキシコドン トラマドール		
プロバフェノン		
トルテロジン		
デキストロメトルファン		
カルベジロール メトプロロール チモロール	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	コピシスタットのCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
フレカイニド メキシレチン		
ロスバスタチン プラバスタチン ピタバスタチン	これらの薬剤の血中濃度上昇により、横紋筋融解症が起こる可能性がある。	機序不明
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度を上昇させる可能性がある。	ダルナビル及びコピシスタットのP糖蛋白阻害作用による。
コルヒチン	コルヒチンの血中濃度を上昇させる可能性がある。腎機能あるいは肝機能障害患者においては、本剤を併用しないこと。	ダルナビル及びコピシスタットのCYP3A阻害作用又はP糖蛋白阻害作用による。
グレカプレビル/ ピブレンタスビル	グレカプレビルの血中濃度を上昇させる可能性がある。	ダルナビル及びコピシスタットのP糖蛋白、BCRP又はOATP1B阻害作用による。
ドロスピレノン	ドロスピレノンの血中濃度を上昇させる可能性がある。	機序不明
併用により、下記の薬剤の血中濃度を低下させることがあるので、併用する場合には注意して投与すること。		
経口避妊剤 (エチニルエストラジオール、ノルエチステロン等)	これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。本剤を投与する場合は、別の避妊方法を行うことが望ましい。	機序不明
メサドン	メサドンの血中濃度を低下させる可能性がある。	機序不明
併用により、相互の血中濃度に影響を及ぼすことがあるので、併用する場合には必要に応じて本剤又は下記の薬剤の投与量を調節するなど注意して投与すること。		
リファブチン	ダルナビル及びコピシスタット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。また、リファブチンの血中濃度を上昇させる可能性がある。	リファブチンのCYP3A誘導作用により、ダルナビル及びコピシスタットの代謝が促進される。また、ダルナビル及びコピシスタットのCYP3A阻害作用により、リファブチ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
クラリスロマイシン エリスロマイシン	ダルナビル、コピシス タット又はこれらの薬剤 の血中濃度が上昇する可 能性がある。	ダルナビル及び コピシスタットと これらの薬剤の CYP3A阻害作用 により、相互に代 謝が阻害される。
イトラコナゾール ケトコナゾール ^{注)} ポリコナゾール フルコナゾール		
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度 に影響を与えることがあ る。	ダルナビル及びコ ピシスタットの薬 物代謝酵素阻害作 用により、血中濃 度に変化がおこる ことがある。

注)国内では外用剤のみ発売

<抗HIV薬との相互作用>

①ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤(NRTI/ NtRTI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テノホビル ジソ プロキシルフマル 酸塩	テノホビル ジソプロキシ ルフマル酸塩の血中濃度 を上昇させる可能性があ るが、用量を調節する必 要はない。また、本剤と 併用する場合には、定期 的にクレアチニンクリア ランスを測定するなど観 察を十分に行い、腎機能 のモニタリングを行うこ と。	ダルナビル及びコ ピシスタットのP 糖蛋白阻害作用に よる。

②非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エトラビルン エファビレンツ ネビラピン	ダルナビル及び/又はコ ピシスタットの血中濃度 が低下する可能性があ る。本剤とこれらの薬剤 との併用は避けることが 望ましい。	これらの薬剤の CYP3A誘導作用 により、ダルナビ ル及びコピシス タットの代謝が促 進される。
リルピピリン	リルピピリンの血中濃度 を上昇させる可能性があ る。本剤とリルピピリン を併用する場合には、用 量を調節する必要はな い。	ダルナビル及び コピシスタットの CYP3A阻害作用 により、リルピピ リンの代謝が阻害 される。

③インテグラーゼ阻害剤

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	ダルナビルの血中濃度 を減少させる可能性があ る。本剤とラルテグラビ ルを併用する場合には、 用量を調節する必要はな い。	機序不明

④その他の抗HIV薬

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マラビロク	マラビロクの血中濃度を 上昇させる可能性があ る。	ダルナビル及び コピシスタットの CYP3A阻害作用 により、マラビロ クの代謝が阻害さ れる。

4. 副作用

HIV感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、副作用(臨床検査値異常を含む)は313例中208例(66.5%)に認められた。主な副作用は、下痢87例(27.8%)、悪心72例(23.0%)、発疹49例(15.7%)、頭痛38例(12.1%)であった。

1) 重大な副作用

- (1) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症(頻度不明): 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれたとの報告があるので、異常が認められた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。
- (2) 肝機能障害、黄疸(頻度不明): AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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。
- (3) 急性膵炎(0.3%): 急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注1)}
免疫系障害		過敏症、免疫再構築症候群	
代謝および栄養障害		高トリグリセリド血症、食欲減退、高コレステロール血症、糖尿病、高脂血症	
精神障害		異常な夢	
神経系障害	頭痛		
胃腸障害	下痢、悪心、嘔吐、腹痛、鼓腸	腹部膨満、消化不良、膵酵素増加	
肝胆道系障害		肝酵素増加	急性肝炎
皮膚および皮下組織障害	発疹	そう痒症、血管浮腫、尋麻疹	体脂肪の再分布/蓄積
筋骨格系および結合組織障害		筋肉痛	骨壊死
生殖系および乳房障害			女性化乳房
全身障害および投与局所様態	疲労	無力症	
臨床検査	膵型アミラーゼ増加、リパーゼ増加、血中クレアチニン増加、総コレステロール増加、血中ブドウ糖増加、LDLコレステロール増加、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加	トリグリセリド増加、Al-P増加	

注1) ダルナビル製剤の臨床試験又は市販後に認められた副作用

5. 高齢者への投与

本剤の有効成分であるダルナビル及びコピシスタットは、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるため、副作用の発現に注意し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女性には、投与しないことが望ましい。本剤投与中に妊娠が判明した場合の代替薬への変更は、変更によるリスクを考慮した上で適切な時期に実施すること。[妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤を投与したとき、出産後と比較しダルナビル及びコピシスタットの血中濃度低下が認められている(「薬物動態」の項参照)。妊婦への投与に関する安全性は確立していない。]
- 2) 授乳中の女性には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ダルナビル¹⁾及びコピシスタット²⁾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。]

7. 小児等への投与

- 1) 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児には投与しないこと。[「その他の注意」の項参照]
- 2) 3歳以上の幼児、小児における安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候、症状：

過量投与に関するデータは限られている。

健康成人にダルナビル3200mg単回投与したとき、又はダルナビル1600mgとリトナビル100mgを併用投与したとき、特異的な有害事象は認められなかった。健康成人にコビススタット400mg単回投与したとき、重篤な副作用は認められなかった。

処置：

本剤に対する特別な解毒剤はない。過量投与した場合には、バイタルサイン及び臨床症状の観察など一般的な支持療法を行う。必要に応じて活性炭の投与など一般的な対症療法を行うこと。なお、ダルナビル及びコビススタットは血漿蛋白結合率が高いため、透析により除去されないと考えられる。

9. その他の注意

- 1) ダルナビルの動物実験(ラット)^{3)~5)}では、造血系、血液凝固系、肝、腎、脾臓及び甲状腺に影響が認められた。活性化部分トロンボプラスチン時間との延長とともに、赤血球パラメータのわずかな減少がみられた。
- 2) 生後23から26日(ヒトの3歳未満に相当)まで、幼若ラットにダルナビルを20mg/kgから1000mg/kgの用量で投与した結果、死亡例が認められた。[「禁忌」の項参照]
- 3) マウス⁶⁾及びラット⁷⁾を用いたダルナビルのがん原性試験の結果、雌雄に用量依存的な肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発現率の増加、雄ラットに甲状腺濾胞細胞腺腫が認められた。
- 4) 健康被験者あるいは軽度から中等度の腎機能障害を有する被験者の腎機能(GFR)に及ぼすコビススタットの影響を検討した。イオヘキソールクリアランスは変化がなかったが、血清クレアチニン値を用いた推算クレアチニンクリアランス及び24時間内因性クレアチニンクリアランスはプラセボに比べ最大で約28%低下した。なお、健康被験者で腎血漿流量を測定したところ、変化はなかった。

【薬 物 動 態】

※※＜日本人における成績＞

吸収・血漿中濃度⁸⁾

健康成人8例に本剤を食後に単回経口投与したときの血漿中ダルナビル及びコビススタットの薬物動態パラメータを表1に示す。また、血漿中ダルナビルの濃度推移を図1に示す。

表1 日本人健康成人に本剤を食後に単回経口投与したときの血漿中ダルナビル及びコビススタットの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	平均値(標準偏差)、 t_{max} ：中央値(範囲)	
	8例	
	ダルナビル	コビススタット
$t_{max}(h)$	4(3-4)	4(2-4)
$C_{max}(ng/mL)$	5496(952)	832(265)
$AUC_{\infty}(ng \cdot h/mL)$	51,460(15,836)	5710(3128)
$t_{1/2term}(h)$	4.4(1.4)	3.5(0.4)

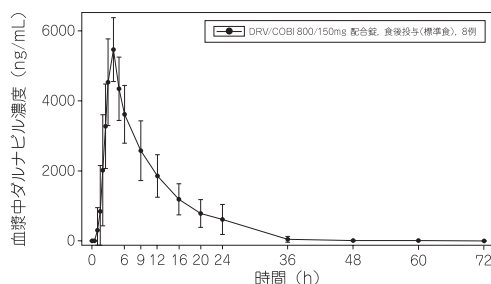


図1 日本人健康成人に本剤を食後に単回経口投与したときの血漿中ダルナビル濃度-時間推移(平均値±標準偏差)

＜外国人における成績＞

1. 吸収・血漿中濃度^{9)、10)}

1) 単回投与

健康成人40例に本剤を食後に単回経口投与したときの血漿中ダルナビル及びコビススタットの薬物動態パラメータを表2に示す。また、ダルナビルの濃度推移を図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血漿中ダルナビル及びコビススタットの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	平均値(標準偏差)、 t_{max} ：中央値(範囲)	
	40例	
	ダルナビル	コビススタット
$t_{max}(h)$	4.03(1.50-9.05)	4.00(1.00-5.02)
$C_{max}(ng/mL)$	6773(1343)	819(221)
$AUC_{\infty}(ng \cdot h/mL)$	78,811(27,304)	6388(2779)
$t_{1/2term}(h)$	6.7(3.4)	3.8(0.8)

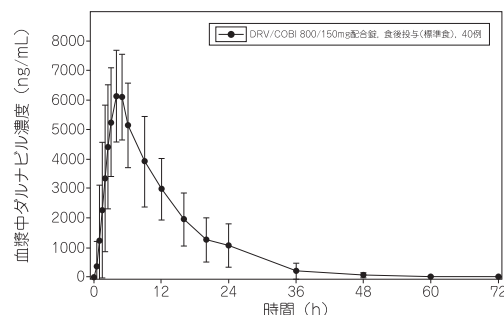


図2 外国人健康成人に本剤を食後に単回経口投与したときの血漿中ダルナビル濃度-時間推移(平均値±標準偏差)

2) 反復投与

健康成人に本剤を1日1回食後に反復経口投与したときの血漿中ダルナビル及びコビススタットの薬物動態パラメータ(10日目)を表3に示す。

表3 外国人健康成人に本剤を1日1回食後に反復経口投与したときの血漿中ダルナビル及びコビススタットの薬物動態パラメータ(10日目)

薬物動態パラメータ	平均値(標準偏差)、 t_{max} ：中央値(範囲)	
	33例	
	ダルナビル	コビススタット
$t_{max}(h)$	4.0(1.5-5.0)	4.0(1.0-5.0)
$C_{max}(ng/mL)$	6917(1394)	1158(250)
$AUC_{24h}(ng \cdot h/mL)$	76,490(20,900)	9314(2652)

抗HIV薬治療経験がない成人HIV感染患者又はダルナビル耐性関連変異を持たない抗HIV薬既治療のHIV感染患者60例(未治療57例、既治療3例)を対象とし、2剤のNRTIを併用してダルナビル800mg及びコビススタット150mgの1日1回食後に投与(DRV/COBI 800/150mg QD)したときの血漿中ダルナビル及びコビススタットの薬物動態パラメータを表4に示す。

表4 HIV感染患者に2剤のNRTIを併用してダルナビル800mg及びコビススタット150mgを1日1回食後に反復投与したときの血漿中ダルナビル及びコビススタットの定常状態における薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	平均値(標準偏差)	
	60例	
	ダルナビル	コビススタット
$C_{0h}(ng/mL)$	1560(1328)	76(186)
$C_{max}(ng/mL)$	7663(1920)	991(331)
$AUC_{24h}(ng \cdot h/mL)$	81,646(26,322)	7596(3657)

2. 相対的バイオアベイラビリティ¹¹⁾

健康成人33例に本剤又はダルナビル製剤800mgとリトナビル製剤100mgを1日1回食後に反復経口投与したときのダルナビルの相対的バイオアベイラビリティを検討した。ダルナビル及びリトナビル併用投与に対する本剤投与の定常状態におけるダルナビルの薬物動態パラメータの最小二乗平均の比[90%信頼区間]は、 AUC_{24h} 0.99[0.94, 1.04]、 C_{max} 1.00[0.96, 1.04]、 C_{min} 0.74[0.63, 0.86]であった。

3. 食事の影響^{9)、12)}

本剤を高脂肪食の食事と共に投与した結果、ダルナビルの曝露量(AUC_{∞})は、空腹時投与と比較して1.7倍増加し、コビススタットの曝露量(AUC_{∞})は、空腹時投与と同程度であった。なお、ダルナビルの曝露量(AUC_{∞})には食事の内容による影響は認められなかった。

4. 血漿蛋白結合率^{13)～15)}

ダルナビル：ヒト血漿蛋白結合率は約95%であり、主に α_1 -酸性糖蛋白に結合した。(in vitro試験、平衡透析法)
コピシタット：ヒト血漿蛋白結合率は、97～98%であった。(ex vivo試験、平衡透析法)

5. 代謝^{16)～18)}

ダルナビル：ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験で、ダルナビルは主にCYP3A4により酸化的に代謝されることが示唆された。In vivo試験よりダルナビルの主な代謝物は3種類あり、野生型HIV株に対する活性はいずれも未変化体の10%以下であった。健康成人に¹⁴C標識したダルナビル/リトナビル400/100mgを単回経口投与したとき、血漿中放射能の大部分は未変化体由来であることが示された。
コピシタット：ヒト肝ミクロソーム及びCYPアイソザイムを用いたin vitro試験で、コピシタットは主にCYP3Aにより酸化的に代謝され、一部CYP2D6で代謝されることが示唆された。また、グルクロン酸抱合体は検出されなかった。

6. 排泄^{9), 19)～21)}

ダルナビル：健康成人に¹⁴C標識したダルナビル/リトナビル400/100mgを単回経口投与したとき、投与放射能の約79.5%が糞中に、約13.9%が尿中に排泄された。また、未変化体の排泄率は、糞中が約41.2%、尿中が約7.7%であった。ダルナビル150mgを単独で静脈内投与したときの全身クリアランスは32.8L/h(平均値)であり、リトナビル100mgと併用したときの全身クリアランスは5.9L/h(平均値)であった。本剤を投与したときのダルナビルの消失半減期は、約6～7時間(中央値)であった。
コピシタット：コピシタット150mgを6日間反復投与した後、¹⁴C-コピシタット150mgを経口投与したところ、投与量の86.2%(平均値)が糞中に、8.2%(平均値)が尿中に排泄された。経口投与後のコピシタットの消失半減期は、約3～4時間(中央値)であった。

7. 肝機能障害患者²²⁾

ダルナビル：軽度(Child-Pugh分類クラスA、8例)及び中等度肝障害患者(Child-Pugh分類クラスB、8例)にダルナビル/リトナビル600/100mgを1日2回反復投与したときのダルナビルの薬物動態を健康被験者と比較したとき、顕著な差は認められなかった。なお、重度肝障害患者(Child-Pugh分類クラスC)を対象とした試験は実施していない。
コピシタット：中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類クラスB)を有する被験者において、コピシタット投与時の薬物動態を健康被験者と比較したとき、顕著な差は認められなかった。なお、重度肝障害患者(Child-Pugh分類クラスC)を対象とした試験は実施していない。

8. 腎機能障害患者

ダルナビル：中等度腎障害(CL_{CR} が30～60mL/min)を有するHIV-1感染患者(20例)において、腎機能の低下によりダルナビルの薬物動態に有意な影響がないことが示された。重度腎障害又は末期腎疾患を有するHIV-1感染患者における試験は実施されていないが、ダルナビルは主に肝臓で代謝されることから、腎障害患者でダルナビルの全身クリアランスは低下しないと推測される。
コピシタット：重度腎障害(CL_{CR} が30mL/min未満)を有する被験者において、コピシタットの薬物動態を検討した。コピシタットの薬物動態を健康被験者と比較したとき、顕著な差は認められなかった。

※9. 妊婦、産婦への投与²³⁾

妊娠中期のHIV感染患者(7例)に、本剤を1日1回投与したとき、ダルナビルの C_{max} 、 AUC_{24h} 及び C_{min} は、出産後(6～12週：6例)と比較してそれぞれ49%、56%及び92%減少した。妊娠後期(6例)では、ダルナビルの C_{max} 、 AUC_{24h} 及び C_{min} はそれぞれ37%、50%及び89%減少した。

10. 薬物相互作用

1) In vitro試験成績^{24)～30)}

ダルナビル：CYP3Aで代謝され、CYP3A(K_i ：0.4 μ mol/L)及びCYP2D6(K_i ：41 μ mol/L)を阻害し、またP糖蛋白(IC_{50} ：32.9 μ mol/L)を阻害する。
コピシタット：CYP3A及びCYP2D6で代謝され、CYP3A(IC_{50} ：0.03～0.29 μ mol/L)及びCYP2D6(IC_{50} ：9.17 μ mol/L)を阻害し、またP糖蛋白、BCRP(IC_{50} ：59 μ mol/L)、OATP1B1(IC_{50} ：3.50 μ mol/L)、OATP1B3(IC_{50} ：1.88 μ mol/L)及びMATE1(IC_{50} ：1.87 μ mol/L)を阻害する。

2) 臨床成績

本剤を用いた薬物相互作用試験は実施されていないため、ダルナビル又はコピシタットを用いた試験成績を示す。

※(1) ダルナビル

併用薬がダルナビルの薬物動態に及ぼす影響及びダルナビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響について表5、6に示す。

表5 併用薬投与時のダルナビルの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	ダルナビルの薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C_{max}	AUC	C_{min}
エファビレンツ	600mg 1日1回	300mg 1日2回	100mg 1日2回	12	0.85 [0.72, 1.00]	0.87 [0.75, 1.01]	0.69 [0.54, 0.87]

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	ダルナビルの薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C_{max}	AUC	C_{min}
ネビラビン	200mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	8	1.40 [1.14, 1.73]	1.23 [0.97, 1.57]	1.02 [0.79, 1.32]
セルトラリン	50mg 1日1回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	13	1.01 [0.89, 1.14]	0.98 [0.84, 1.14]	0.94 [0.76, 1.16]
バロキセチン	20mg 1日1回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	16	0.97 [0.92, 1.02]	1.02 [0.95, 1.10]	1.07 [0.96, 1.19]
ラニチジン	150mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	16	0.96 [0.89, 1.05]	0.95 [0.90, 1.01]	0.94 [0.90, 0.99]
オメプラゾール	20mg 1日1回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	16	1.02 [0.95, 1.09]	1.04 [0.96, 1.13]	1.08 [0.93, 1.25]
ジダノシン	400mg 1日1回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	17	0.93 [0.86, 1.00]	1.01 [0.95, 1.07]	1.07 [0.95, 1.21]
テノホビル ジンプロキシルフマル酸塩	300mg 1日1回	300mg 1日2回	100mg 1日2回	12	1.16 [0.94, 1.42]	1.21 [0.95, 1.54]	1.24 [0.90, 1.69]
ケトコナゾール	200mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	14	1.21 [1.04, 1.40]	1.42 [1.23, 1.65]	1.73 [1.39, 2.14]
クラリスロマイシン	500mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	17	0.83 [0.72, 0.96]	0.87 [0.75, 1.01]	1.01 [0.81, 1.26]
リファブチン	150mg 隔日1回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	11 ^{注1)}	1.42 [1.21, 1.67]	1.57 [1.28, 1.93]	1.75 [1.28, 2.37]
カルバマゼピン	200mg 1日2回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	11 ^{注1)}	1.04 [0.93, 1.16]	0.99 [0.90, 1.08]	0.85 [0.73, 1.00]
リルビリン	150mg 1日1回	800mg 1日1回	100mg 1日1回	14 ^{注2)}	0.90 [0.81, 1.00]	0.89 [0.81, 0.99]	0.89 [0.68, 1.16]
エトラビリン	200mg 1日2回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	10 ^{注2)}	1.11 [1.01, 1.22]	1.15 [1.05, 1.26]	1.02 [0.90, 1.17]
アルテメテル/ルメファントリン配合剤	80/480mg 3日1回投与(0, 8, 24, 36, 48及び60時間に投与)	600mg 1日2回	100mg 1日2回	14	1.00 [0.93, 1.07]	0.96 [0.90, 1.03]	0.87 [0.77, 0.98]
シメプレビル	ダルナビル及びコピシタットとの併用投与時：50mg 1日1回 単独投与時：150mg 1日1回	800mg 1日1回	100mg 1日1回	25 ^{注3)}	1.04 [0.99, 1.10]	1.18 [1.11, 1.25]	1.31 [1.13, 1.52]
ロピナビル	ロピナビル/リトナビルの配合剤 400/100mg 1日2回	300mg 1日2回	100mg 1日2回	9	0.61 [0.51, 0.74]	0.47 [0.40, 0.55]	0.35 [0.29, 0.42]
		NA	NA	8	0.67 [0.53, 0.84]	0.47 [0.37, 0.59]	0.36 [0.29, 0.46]
インジナビル	800mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	9	1.11 [0.98, 1.26]	1.24 [1.09, 1.42]	1.44 [1.13, 1.82]
アタザナビル	300mg 1日1回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	13	1.02 [0.96, 1.09]	1.03 [0.94, 1.12]	1.01 [0.88, 1.16]

NA：未投与

注1) 非併用投与時：16例

注2) 非併用投与時：15例

注3) 非併用投与時：23例

表6 ダルナビル投与時の併用薬の薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C_{max}	AUC	C_{min}
エファビレンツ	600mg 1日1回	300mg 1日2回	100mg 1日2回	12	1.15 [0.97, 1.35]	1.21 [1.08, 1.36]	1.17 [1.01, 1.36]
ネビラビン	200mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	8	1.18 [1.02, 1.37]	1.27 [1.12, 1.44]	1.47 [1.20, 1.82]
ブラバスタチン	40mg 単回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	14	1.63 [0.95, 2.82]	1.81 [1.23, 2.66]	NC
セルトラリン	50mg 1日1回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	13	0.56 [0.49, 0.63]	0.51 [0.46, 0.58]	0.51 [0.45, 0.57]

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
パロキセチン	20mg 1日1回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	16	0.64 [0.59, 0.71]	0.61 [0.56, 0.66]	0.63 [0.55, 0.73]
シダノシン	400mg 1日1回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	17	0.84 [0.59, 1.20]	0.91 [0.75, 1.10]	NC
テノホビル シンブロキシルフマル酸塩	300mg 1日1回	300mg 1日2回	100mg 1日2回	12	1.24 [1.08, 1.42]	1.22 [1.10, 1.35]	1.37 ^{注1)} [1.19, 1.57]
R(-)メサドン	メサドン 55~150mg 1日1回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	16	0.76 [0.71, 0.81]	0.84 [0.78, 0.91]	0.85 [0.77, 0.94]
S(+)メサドン					0.56 [0.51, 0.62]	0.64 [0.58, 0.71]	0.60 [0.53, 0.69]
シルデナフィル	シルデナフィル 25mg 単回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	16	0.62 [0.55, 0.70]	0.97 [0.86, 1.09]	NC
N-デスメチルシルデナフィル					0.05 [0.04, 0.05]	0.05 [0.04, 0.08]	NC
ケトコナゾール	200mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	15	2.11 [1.81, 2.44]	3.12 [2.65, 3.68]	9.68 [6.44, 14.55]
エチニル エストラジオール	エチニル エストラジオール / ノルエチステロン 配合カプセル (各35μg /1.0mg含有) 1日1回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	11 ^{注2)}	0.68 [0.61, 0.74]	0.56 [0.50, 0.63]	0.38 [0.27, 0.54]
ノルエチステロン					0.90 [0.83, 0.97]	0.86 [0.75, 0.98]	0.70 [0.51, 0.97]
アトルバスタチン	アトルバスタチン 10mg 1日1回	300mg 1日2回	100mg 1日2回	15	0.56 [0.48, 0.67]	0.85 [0.76, 0.97]	1.81 [1.37, 2.40]
アトルバスタチンラクトン					0.85 [0.76, 0.96]	1.07 [0.96, 1.19]	2.08 [1.63, 2.65]
クラリスロマイシン	500mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	17	1.26 [1.03, 1.54]	1.57 [1.35, 1.84]	2.74 [2.30, 3.26]
ジゴキシン	0.4mg 単回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	8	1.15 [0.89, 1.48]	1.36 [0.81, 2.26]	NC
リファブチン	リファブチン 150mg 隔日1回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	11 ^{注3)}	0.72 [0.55, 0.93]	0.93 [0.80, 1.09]	1.64 [1.48, 1.81]
25-脱 アセチル体代謝物					4.77 [4.04, 5.63]	9.81 [8.09, 11.9]	27.1 [22.15, 33.16]
ブプレノルフィン	ブプレノルフィン/ナロキソンの配合錠 1日1回 最大 16/4mg	600mg 1日2回	100mg 1日2回	17	0.92 [0.79, 1.08]	0.89 [0.78, 1.02]	0.98 [0.82, 1.16]
ノルブプレノルフィン				17	1.36 [1.06, 1.74]	1.46 [1.15, 1.85]	1.71 [1.29, 2.27]
カルバマゼピン	200mg 1日2回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	16	1.43 [1.34, 1.53]	1.45 [1.35, 1.57]	1.54 [1.41, 1.68]
カルバマゼピンエボキシド				16	0.46 [0.43, 0.49]	0.46 [0.44, 0.49]	0.48 [0.45, 0.51]
ラルテグラビル	400mg 1日2回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	6	0.67 ^{注4)} [0.33, 1.37]	0.71 ^{注4)} [0.38, 1.33]	NC
マラピロク	150mg 1日2回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	12	2.29 ^{注4)} [1.46, 3.59]	4.05 ^{注4)} [2.94, 5.59]	8.00 [6.35, 10.1]
リルピビル	150mg 1日1回	800mg 1日1回	100mg 1日1回	14	1.79 [1.56, 2.06]	2.30 [1.98, 2.67]	2.78 [2.39, 3.24]
エトラビル	200mg 1日2回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	10 ^{注5)}	1.81 [1.56, 2.11]	1.80 [1.56, 2.08]	1.67 [1.38, 2.03]
アルテメテル	アルテメテル/ルメファントリン配合剤 80/480mg, 3日間投与 (0, 8, 24, 36, 48及び60時間に投与)	600mg 1日2回	100mg 1日2回	14 ^{注3)}	0.82 [0.61, 1.11]	0.84 [0.69, 1.02]	0.97 [0.90, 1.05]
ジヒドロアルテメシニン					0.82 [0.66, 1.01]	0.82 [0.74, 0.91]	1.00 [0.82, 1.22]
ルメファントリン					1.65 [1.49, 1.83]	2.75 [2.46, 3.08]	2.26 ^{注6)} [1.92, 2.67]

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
シメプレビル	ダルナビル及びコピシタットとの併用投与時：50mg 1日1回 単独投与時：150mg 1日1回	800mg 1日1回	100mg 1日1回	25 ^{注7)}	1.79 [1.55, 2.06]	2.59 [2.15, 3.11]	4.58 [3.54, 5.92]
ロピナビル	ロピナビル/リトナビルの配合剤 400/100mg 1日2回	300mg 1日2回	100mg 1日2回	9	1.22 [1.12, 1.32]	1.37 [1.27, 1.49]	1.72 [1.46, 2.03]
			NA	8	0.83 [0.70, 0.99]	0.81 [0.70, 0.94]	0.65 [0.48, 0.88]
インジナビル	800mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	9	1.08 [0.95, 1.22]	1.23 [1.06, 1.42]	2.25 [1.63, 3.10]
S-フルファリン	フルファリン 10mg + ビタミン K110mg + デキストロメトルファン 30mg + オメブラゾール 40mg 単回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	12	0.92 [0.86, 0.98]	0.79 [0.74, 0.86]	NC
7-OH-S-フルファリン				12	1.43 [1.24, 1.64]	1.24 [0.97, 1.58]	NC
デキストロメトルファン				12	2.27 [1.59, 3.26]	2.70 [1.80, 4.05]	NC
デキストロメトルファン				12	0.87 [0.77, 0.98]	0.96 [0.90, 1.03]	NC
オメブラゾール				12	0.66 [0.48, 0.91]	0.58 [0.51, 0.67]	NC
5-OH-オメブラゾール				12	0.94 [0.72, 1.22]	0.85 [0.77, 0.93]	NC

NA：未投与、NC：未算出

注1) 11例

注2) 非併用投与時：13例

注3) 非併用投与時：15例

注4) 幾何平均の比

注5) 非併用投与時：11例

注6) 13例

注7) 非併用投与時：21例

(2) コピシタット

併用薬がコピシタットの薬物動態に及ぼす影響及びコピシタットが併用薬の薬物動態に及ぼす影響について表7、8に示す。

表7 併用薬投与時のコピシタットの薬物動態パラメータ比^{注1)}

併用薬	併用薬の用法・用量	コピシタットの用法・用量	例数	コピシタットの薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
				C _{max}	AUC	C _{24h}
ファモチジン	40mg 1日1回 夜、食後、エルビテグラビル、コピシタット投与後12時間後	150mg 1日1回、朝、食後	10	1.04 [0.99, 1.08]	1.05 [1.02, 1.08]	1.15 [1.06, 1.26]
	40mg 1日1回 朝、食後		16	1.06 [0.99, 1.13]	1.03 [0.97, 1.11]	1.11 [1.00, 1.24]
オメブラゾール	20mg 1日1回、朝、絶食下		11	0.90 [0.82, 0.99]	0.92 [0.85, 1.01]	0.93 [0.74, 1.17]
	20mg 1日1回、夜、絶食下、エルビテグラビル、コピシタット投与後12時間後		11	0.94 [0.85, 1.05]	0.99 [0.89, 1.09]	1.02 ^{注2)} [0.82, 1.28]

注1) エルビテグラビル150mg 1日1回との併用投与

注2) 10例

表8 コピシスタット投与時の併用薬の薬物動態パラメータ比^{注1)}

併用薬	併用薬の用法・用量	コピシスタットの用法・用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
				C _{max}	AUC	C _{12h}
デシプラミン (国内未承認)	50mg 単回	150mg 1日1回	8	1.24 [1.08, 1.44]	1.58 [1.35, 1.84]	NC
ジゴキシシン	0.5mg 単回		22	1.41 [1.29, 1.55]	1.20 [1.10, 1.30]	NC
エファビレンツ	600mg 単回		17	0.87 [0.80, 0.94]	0.93 [0.90, 0.96]	NC
ロスバスタチン	10mg 単回	150mg 1日1回	10	1.89 [1.48, 2.42]	1.38 [1.14, 1.67]	1.43 [1.08, 1.89] ^{注2)}
リファブチン	リファブチン 150mg 隔日1回	150mg 1日1回	12	1.09 [0.98, 1.20] ^{注3)}	0.92 [0.83, 1.03] ^{注3)}	0.94 [0.85, 1.04] ^{注3)}
25-脱アセチル体代謝物				4.84 [4.09, 5.74] ^{注3)}	6.25 [5.08, 7.69] ^{注3)}	4.94 [4.04, 6.04] ^{注3)}
ノルゲステメート及びエチニルエストラジオール	0.180/ 0.215/ 0.250mg ノルゲステメート 1日1回	150mg 1日1回 ^{注4)}	15	2.08 [2.00, 2.17]	2.26 [2.15, 2.37]	2.67 [2.43, 2.92]
	0.025mg エチニルエストラジオール 1日1回			0.94 [0.86, 1.04]	0.75 [0.69, 0.81]	0.56 [0.52, 0.61]
ブプレノルフィン	ブプレノルフィン 16~24mg 1日1回	150mg 1日1回	17	1.12 [0.98, 1.27]	1.35 [1.18, 1.55]	1.66 [1.31, 1.93]
ノルブプレノルフィン				1.24 [1.03, 1.49]	1.42 [1.22, 1.67]	1.57 [1.31, 1.88]
R-メサドン	メサドン 80~120mg 1日1回	150mg 1日1回	11	1.01 [0.91, 1.13]	1.07 [0.96, 1.19]	1.10 [0.95, 1.28]
S-メサドン				0.96 [0.87, 1.06]	1.00 [0.89, 1.12]	1.02 [0.89, 1.17]
ナロキシソン	4~6mg 1日1回	150mg 1日1回	17	0.72 [0.61, 0.85]	0.72 [0.59, 0.87]	NC

NC：未算出

注1) エルビテグラビル150mg 1日1回との併用投与(デシプラミン、ジゴキシシン及びエファビレンツとの薬物相互作用試験はコピシスタットを単独投与)

注2) C_{last}

注3) リファブチン300mg 1日1回投与時との比較

注4) エルビテグラビル/コピシスタット/エムトリシタピン/テノホビル ジンプロキシルフマル酸塩配合錠を用いた試験

【臨床成績】

海外で実施されたダルナビルとコピシスタット又はリトナビルとの併用時の臨床試験成績を以下に示す。

<外国臨床試験(ダルナビルとコピシスタットの併用)>

GS-US-216-0130試験¹⁰⁾：抗HIV薬治療経験がない成人HIV感染患者又はダルナビル耐性関連変異を持たない抗HIV薬既治療のHIV感染患者313例(未治療295例、既治療18例)を対象とし、2剤のNRTIを併用してダルナビル800mg及びコピシスタット150mgの1日1回投与(DRV/COBI 800/150mg QD)の安全性、忍容性及び有効性を評価する非盲検、単群、第Ⅲ相試験を実施した。48週時の臨床成績を表9に示す。

表9 臨床成績の概要(GS-US-216-0130試験)

	未治療 DRV/COBI 800/150mg QD +OBR 295例	既治療 DRV/COBI 800/150mg QD +OBR 18例	全体 DRV/COBI 800/150mg QD +OBR 313例
例数(%)			
ウイルス学的効果(HIV RNA量) <50コピー/mL ^{注1)}	245(83.1%)	8(44.4%)	253(80.8%)
投与前からの変化 (平均値：log ₁₀ コピー/mL)	-3.01	-2.39	-2.97
CD4陽性リンパ球数の投与前からの変化(平均値) ^{注2)}	+174	+102	+170
ウイルス学的治療失敗 ^{注3)}	11(3.7%)	6(33.3%)	17(5.4%)
リバウンド	5(1.7%)	1(5.6%)	6(1.9%)
ウイルス量の抑制なし	6(2.0%)	5(27.8%)	11(3.5%)
死亡又は有害事象による投与中止	15(5.1%)	0	15(4.8%)
他の理由による投与中止	24(8.1%)	4(22.2%)	28(8.9%)

OBR(Optimized background regimen)：至適化された背景治療の組合せ

注1) TLOVRアルゴリズムで補完

注2) LOCF(Last Observation Carried Forward)補完

注3) 48週時までにHIV RNA量が50コピー/mL以上の患者、有効性の欠如又は消失のために試験を中止した患者、有害事象、死亡及び有効性の欠如又は消失以外の理由で試験を中止し中止時点のウイルス量が50コピー/mL以上であった患者を含む。

<外国臨床試験(ダルナビルとリトナビルの併用)>

C211試験(ARTEMIS試験)³¹⁾：抗HIV薬治療経験がないHIV感染患者689例を対象としたダルナビル800mg及びリトナビル100mgの1日1回投与(DRV/r 800/100mg QD)とロピナビル・リトナビルの1日投与量800/200mg(LPV/r 800/200mg/日)の無作為割付けによる非盲検第Ⅲ相比較試験を実施した。両群ともテノホビル(TDF)300mg及びエムトリシタピン(FTC)200mgを背景治療とした。両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず、DRV/r群343例の年齢中央値は34歳(範囲18-70)、男性が70%、人種は白人40%、黒人23%、ヒスパニック23%、アジア人13%であった。投与前の血中HIV RNA量平均値は4.86log₁₀コピー/mL、CD4陽性リンパ球数の中央値は228/mm³(範囲4-750)であった。192週時の臨床成績を表10及び表11に示す。

表10 臨床成績の概要(C211試験)

	DRV/r群 800/100mg QD +TDF/FTC 343例	LPV/r群 800/200mg/日 +TDF/FTC 346例
ウイルス学的効果(HIV RNA量) <50コピー/mL ^{注1)}	68.8%	57.2%
<400コピー/mL ^{注1)}	75.2%	65.0%
投与前からの変化 (平均値：log ₁₀ コピー/mL) ^{注2)}	-2.35	-2.03
CD4陽性リンパ球数の投与前からの変化(中央値：/mm ³) ^{注2)}	+258	+263
ウイルス学的治療失敗 リバウンド ^{注3)}	16.0% 11.4%	20.5% 14.2%
ウイルス量の抑制なし ^{注4)}	4.7%	6.4%
死亡又は有害事象による投与中止 ^{注5)}	4.7%	12.7%
他の理由による投与中止 ^{注5)}	14.3%	12.4%

注1) TLOVRアルゴリズムにより補完

注2) 非完遂例(投与中止例)の変化は0として補完

注3) 192週時までにウイルス量が<50コピー/mLに至ったが、192週時は<50コピー/mLではなかった例

注4) 192週時までにウイルス量が<50コピー/mLに至らなかった例

注5) FDAガイダンスに基づく192週時の集計(ウイルス学的検査が無い例)

表11 投与前HIV RNA量別のウイルス学的効果(<50コピー/mLの患者の割合)

	DRV/r群 800/100mg QD +TDF/FTC	LPV/r群 800/200mg/日 +TDF/FTC
<100,000コピー/mL	69.5% (157/226例)	60.2% (136/226例)
≥100,000コピー/mL	67.5% (79/117例)	51.7% (62/120例)

C229試験(ODIN試験)³²⁾：抗HIV薬既治療のHIV感染患者590例を対象としたダルナビル800mg及びリトナビル100mgの1日1回投与(DRV/r 800/100mg QD)とダルナビル 600mg及びリトナビル100mgの1日2回投与(DRV/r 600/100mg bid)の無作為割り付けによる非盲検第Ⅲ相比較試験を実施した。両群ともに、2剤以上のNRTIsによる治療背景があり、ダルナビル耐性関連変異(V11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54M、I54L、T74P、L76V、I84V、L89V)をもたない患者であった。両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず、年齢中央値は40歳(範囲18-77)、男性が64%、人種は白人36%、黒人26%、ヒスパニック18%、アジア人15%であった。投与前の血中HIV RNA量平均値は4.16log₁₀コピー/mL、CD4陽性リンパ球数の中央値は228/mm³(範囲24-1306)であった。48週時の臨床成績を表12に示す。

表12 臨床成績の概要(C229試験)

	DRV/r群 800/100mg QD +OBR ^{注4)} 294例	DRV/r群 600/100mg bid +OBR 296例	群間比較 (95%信頼区間)
ウイルス学的効果 HIV RNA量<50コピー/mL ^{注1)}	212(72.1%)	210(70.9%)	1.2% (-6.1 : 8.5) ^{注5)}
HIV RNA量の投与前からの変化 (平均値：log ₁₀ コピー/mL) ^{注2)}	-1.84	-1.80	-0.04 ^{注6)} (-0.24 : 0.16)
CD4陽性リンパ球数の投与前からの変化(中央値：/mm ³) ^{注3)}	108	112	-5 ^{注6)} (-25 : 16)

注1) TLOVRアルゴリズムにより補完

注2) NC=Fで補完

注3) LOCF(Last Observation Carried Forward)補完

注4) Optimized background regimen：至適化された背景治療の組合せ

注5) 反応率(%)の差の正規近似に基づく

注6) 平均差

【薬効薬理】

1. 作用機序

ダルナビル^{33)~37)}：ダルナビルはHIV-1プロテアーゼの2量体化及び酵素活性を阻害する。本剤はHIV-1感染細胞においてウイルスのコードするGag-Polポリ蛋白質の切断を選択的に阻害し、その結果、感染性を有する成熟ウイルスの形成を抑制する。本剤はKD4.5×10⁻¹²mol/LでHIV-1プロテアーゼに強い親和性を有しており、HIVプロテアーゼ阻害剤耐性関連変異の影響も受けにくかった。他の代表的な13種のヒトプロテアーゼに対する阻害作用は認められなかった。コピシスタット：コピシスタットは、CYP3Aの選択的な阻害薬である。

2. 抗ウイルス作用

ダルナビル^{38)～42)}：ダルナビルはヒトT細胞株、ヒト末梢血単核球及びヒト単球/マクロファージに急性感染させたHIV-1実験室株及び臨床分離株、並びにHIV-2実験室株に対し抑制作用(EC₅₀値：1.2～8.5nmol/L)を示す。ダルナビルはHIV-1グループM(A、B、C、D、E、F、G)及びグループOの臨床分離株群及び初代分離株群に*in vitro*で抗ウイルス活性(EC₅₀値：<0.1～4.3nmol/L)を示す。*In vitro*におけるダルナビルの抗ウイルス作用は、50%細胞毒性作用を示す濃度(87～>100μmol/L)よりも十分に低い濃度で認められる。ダルナビルのEC₅₀値はヒト血清存在下では中央値で5.4倍高い。ダルナビルはHIVプロテアーゼ阻害剤(アンブレナビル、ネルフィナビル及びリトナビル)と併用することにより相乗作用を示し、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(アバカビル、ジダノシン、エムトリシタビン、ラミブジン、サニルブジン、サルシタビン及びジドブジン)、ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤(テノホビル)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(エトラビリン、エファビレンツ、デラビルジン、ネビラピン及びリルビリン)、HIVプロテアーゼ阻害剤(アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、サキナビル及びtipranavir)及び融合阻害剤(enfuvirtide)と併用することにより相加作用を示した。ダルナビルとこれらの薬剤との併用において拮抗作用は認められなかった。

コビススタット：コビススタットは、HIV-1に対する抗ウイルス活性を有さず、ダルナビルの抗ウイルス活性に対する拮抗作用は認められなかった。

3. 薬剤耐性^{43)～45)}

ダルナビル存在下で培養した野生型HIV-1から耐性ウイルスを得るために、3年以上の継代を繰り返したところ、耐性ウイルスの発現が認められた。耐性ウイルスに対してダルナビルは400nmol/Lを超える濃度で増殖抑制を示した(*in vitro*)。この耐性ウイルスは、ダルナビルに対しての感受性が23～50倍低下しており、プロテアーゼ遺伝子に2～4個のアミノ酸置換を有していた。これらのウイルスのダルナビル耐性因子とプロテアーゼ内のアミノ酸変異の関連性は認められなかった。HIVプロテアーゼ阻害剤耐性変異を有する9株のHIV-1からダルナビルの耐性株(EC₅₀値が53～641倍変化)を*in vitro*で獲得した結果、ダルナビル耐性株のプロテアーゼ内に22個のアミノ酸変異が出現し、このうちL10F、V32I、L33F、S37N、M46I、I47V、I50V、L63P、A71V及びI84Vの変異は耐性分離株の50%超に認められた。ダルナビル耐性(EC₅₀値の比；fold change[FC]>10)となるには、これらの変異のうち最低8個のHIVプロテアーゼ阻害剤耐性関連変異が必要であり、うち2個の変異はすでにプロテアーゼ遺伝子内に存在していた。アンブレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビルあるいはtipranavirに耐性の臨床分離株1,113株、並びに外国臨床試験C202/C213試験及びC208/C215試験解析に組み入れられた被験者のダルナビル投与開始前の分離株886株において、ダルナビルに対するFC>10(中央値)を示したのは、10個を超えるHIVプロテアーゼ阻害剤耐性関連変異を持ったサブグループのみであった。

4. 交叉耐性^{44)、45)}

HIVプロテアーゼ阻害剤には交叉耐性が認められやすい。アンブレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル又はtipranavirに対する感受性が低下した臨床分離株3,309株の90%に対して、ダルナビルの感受性低下は10倍未満であり、ほとんどのHIVプロテアーゼ阻害剤に対して耐性を示すウイルスにダルナビルの感受性は保持されていた。HIVプロテアーゼ阻害剤耐性株から選択したダルナビルに耐性を示す9株のうち7株について、tipranavirに関する耐性が検討され、7株のうち6株ではtipranavirに対する感受性低下が小さかった(FC<3)ことから、ダルナビルとtipranavirとの交叉耐性は限定的であることが示されている。作用機序の違いから、ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、融合阻害剤とダルナビルとの間に交叉耐性は生じないと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

<ダルナビル エタノール付加物>

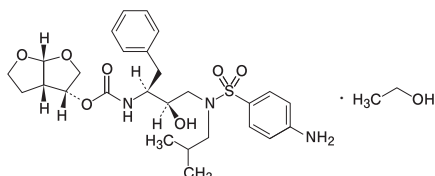
一般名：ダルナビル エタノール付加物(Darunavir Ethanolate)

化学名：(3*R*,3*a*S,6*a*R)-Hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-yl [(1*S*,2*R*)-3-[(4-aminophenyl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1-benzyl-2-hydroxypropyl] carbamate monoethanolate

分子式：C₂₇H₃₇N₃O₇S・C₂H₆O

分子量：593.73

化学構造式：



性 状：白色の粉末

溶解性：N,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、アセトニトリルに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、2-プロパノール及び水に極めて溶けにくい。

融 点：100～105℃

分配係数：Log P=2.47(1-オクタノール/pH7.0緩衝液)

<コビススタット>

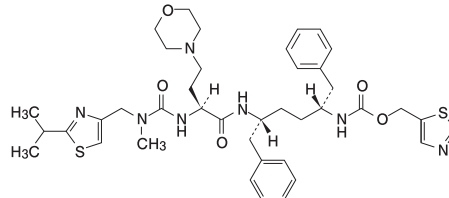
一般名：コビススタット(Cobicistat)

化学名：1,3-Thiazol-5-ylmethyl{(2*R*,5*R*)-5-[(2*S*)-2-(3-methyl-3-[(2-(1-methylethyl)-1,3-thiazol-4-yl)methyl]ureido)-4-(morpholin-4-yl)butanamido]-1,6-diphenylhexan-2-yl} carbamate

分子式：C₄₀H₅₃N₇O₅S₂

分子量：776.02

化学構造式：



性 状：白色～微黄色の固体

溶解性：アセトニトリル、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド又はメタノールに溶けやすく、水又はヘプタンにほとんど溶けない。

融 点：ガラス転移温度35℃、200℃以上(分解)

分配係数：Log P=4.3(1-オクタノール/pH8.5緩衝液)

【取扱い上の注意】

小児の手の届かない所に保管すること。

※※【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得よう、医師に要請すること。
3. 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
4. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報(患者背景、有効性・安全性(他剤併用時の有効性・安全性を含む)及び薬物相互作用のデータ等)を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。

【包 装】

プレジコビックス配合錠：30錠(バラ)

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)

- 1) ダルナビルの乳汁移行試験(社内資料TMC114-NC249)
- 2) コビススタットの生殖発生毒性試験(社内資料TX-216-2033)
- 3) ダルナビルの反復投与毒性試験(社内資料TMC114-NC130)
- 4) ダルナビルの反復投与毒性試験(社内資料TMC114-NC132)
- 5) ダルナビルとリトナビルの反復併用投与毒性試験(社内資料TMC114-NC146)
- 6) ダルナビルのがん原性試験(社内資料TMC114-NC159)
- 7) ダルナビルのがん原性試験(社内資料TMC114-NC158)

- ※※ 8) [ダルナビル/コビススタット配合錠の薬物動態に関する検討\(社内資料TMC114FD1HTX4002\)](#)
- 9) [ダルナビル/コビススタット配合錠の食事の影響及び薬物動態の検討\(社内資料TMC114FD1003\)](#)
 - 10) [ダルナビル/コビススタットのHIV-1感染患者に対する臨床成績\(社内資料GS-US-216-0130\)](#)
 - 11) [ダルナビル及びコビススタットの薬物動態に関する検討\(社内資料TMC114FD1001\)](#)
 - 12) [ダルナビル及びリトナビルの食事の影響及び薬物動態の検討\(社内資料TMC114C143\)](#)
 - 13) [ダルナビルの蛋白結合率の検討\(社内資料TMC114-NC215\(FK4948\)\)](#)
 - 14) [コビススタットの蛋白結合率の検討\(社内資料GS-US-183-0133\(60N-1103A\)\)](#)
 - 15) [コビススタットの蛋白結合率の検討\(社内資料GS-US-216-0124\(60N-1103B\)\)](#)
 - 16) [ダルナビルの代謝の検討\(社内資料TMC114-NC112\(TNO41201\)\)](#)
 - 17) [コビススタットの薬物動態に関する検討\(社内資料216-2025\)](#)
 - 18) [コビススタットの代謝の検討\(社内資料AD-216-2038\)](#)
 - 19) [ダルナビルの薬物動態に及ぼすリトナビルの影響\(社内資料TMC114-C114\)](#)
 - 20) [ダルナビルの排泄の検討\(社内資料TMC114-C109\)](#)
 - 21) [コビススタットの排泄の検討\(社内資料GS-US-216-0111\)](#)

- 22) Sekar, V., et al. : Clin.Pharmacokinet., 49, 343, 2010
- ※23) ダルナビル/コビススタットの妊婦における薬物動態の検討(社内資料)
- 24) ダルナビルの*in vitro*酵素阻害に関する検討(社内資料TMC114-NC123)
- 25) ダルナビルのトランスポーターに関する検討(社内資料TMC114-NC137)
- 26) コビススタットの*in vitro*酵素阻害に関する検討(社内資料AD-216-2028)
- 27) コビススタットの*in vitro*酵素阻害に関する検討(社内資料AD-216-2029)
- 28) コビススタットのトランスポーターに関する検討(社内資料AD-216-2099)
- 29) コビススタットのトランスポーターに関する検討(社内資料AD-216-2100)
- 30) コビススタットのトランスポーターに関する検討(社内資料AD-216-2094)
- 31) ダルナビル/リトナビルとロピナビル/リトナビルの未治療HIV-1感染患者に對する臨床成績(社内資料TMC114-C211)
- 32) Cahn, P., et al. : AIDS, 25, 929, 2011
- 33) Koh, Y., et al. : J. Biol. Chem., 282, 28709, 2007
- 34) ダルナビルの作用機序(社内資料TMC114-0009-VRR)
- 35) King, N. M., et al. : J. Virol., 78, 12012, 2004
- 36) ダルナビルの作用機序(社内資料TMC114-0003-VRR)
- 37) ダルナビルの作用機序(社内資料TMC114-0004-VRR)
- 38) ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料TMC114-0014-VRR)
- 39) ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料TMC114-0002-VRR)
- 40) ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料TMC114-0011-VRR)
- 41) ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料TMC114-0016-VRR)
- 42) ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料TMC114-0006-VRR)
- 43) ダルナビルの薬剤耐性(社内資料TMC114-0012-VRR)
- 44) ダルナビルの薬剤耐性(社内資料TMC114-0013-VRR)
- 45) ダルナビルの薬剤耐性(社内資料TMC114-0005-VRR)

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社 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
JP503075GN

janssen 

劇薬
処方箋医薬品^(注1)

抗ウイルス化学療法剤

デシコビ®配合錠LT デシコビ®配合錠HT

Descovy® Combination Tablets LT and HT

(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)

貯法等：乾燥剤を同封した気密容器、室温保存

開栓後は湿気を避けて保存すること

使用期限：2年（外箱及びラベルに表示の使用期限を参照のこと）

注1）注意－医師等の処方箋により使用すること

	LT	HT
承認番号	22800AMX00716000	22800AMX00717000
薬価収載	2016年12月	2016年12月
販売開始	2017年1月	2017年1月
国際誕生	2016年4月	2016年4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。

【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）

【組成・性状】

	デシコビ配合錠LT
有効成分 (1錠中)	エムトリシタビン200mg及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩11.2mg（テノホビル アラフェナミドとして10mg）
添加物	クロスカルメロースNa、セルロース、ステアリン酸Mg、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化鉄、マクロゴール、酸化チタン、タルク
性状・剤形	灰色のフィルムコーティング錠
外形	 上面 下面 側面
サイズ	長径約12.7mm、短径約6.5mm、重量約360mg
識別コード	GSI-210

	デシコビ配合錠HT
有効成分 (1錠中)	エムトリシタビン200mg及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩28mg（テノホビル アラフェナミドとして25mg）
添加物	クロスカルメロースNa、セルロース、ステアリン酸Mg、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、青色2号、マクロゴール、酸化チタン、タルク
性状・剤形	青色のフィルムコーティング錠
外形	 上面 下面 側面
サイズ	長径約12.7mm、短径約6.5mm、重量約360mg
識別コード	GSI-225

【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。

【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. リトナビル又はコビ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を含む）を1日1回1錠経口投与する。
2. リトナビル又はコビ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を含む）を1日1回1錠経口投与する。

<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成分を含む配合錠である。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】

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、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が現れることがある。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 フマル酸塩を含む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型肝炎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）

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
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。	これらの薬剤のP-gp誘導作用によるため。
アシクロビル バ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、これらの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）
 ゲンボイア配合錠投与時：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ア配合錠（エルビテグラビルとして150mg、コビシスタットとして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ア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、急性腎障害、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、腎性尿前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）^{注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。

(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。

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		

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。

【薬物動態】

<日本人における成績>

1. 吸収

健康成人被験者に、ダルナビル800mg及びリトナビル100mgと共にデシコビ配合錠LTを単回経口投与した時の、エムトリシタビン、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1に示す⁹⁾。

表1 ダルナビル、リトナビル及びデシコビ配合錠LT単回経口投与時のエムトリシタビン、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

	エムトリシタビン	テノホビル アラフェナミド	テノホビル
t_{max} (hr)	1.8 (1.0-4.0)	1.0 (0.5-2.0)	2.5 (1.5-4.0)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	2.5 $\pm$ 0.3	0.12 $\pm$ 0.06	0.01 $\pm$ 0.00
$t_{1/2}$ (hr)	17.0 $\pm$ 3.2	0.32 $\pm$ 0.10	43.2 $\pm$ 12.2
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	11.9 $\pm$ 0.8	0.12 $\pm$ 0.04	0.31 $\pm$ 0.04

平均値±標準偏差，8例（テノホビル アラフェナミドの $t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} のみ5例）
 t_{max} ：中央値（最小値-最大値）

健康成人被験者に、ダルナビル/コビススタット配合錠と共にデシコビ配合錠LTを単回経口投与した時の、エムトリシタビン、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2に示す⁹⁾。

表2 ダルナビル/コビススタット配合錠及びデシコビ配合錠LT単回経口投与時のエムトリシタビン、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

	エムトリシタビン	テノホビル アラフェナミド	テノホビル
t_{max} (hr)	2.0 (1.0-3.0)	1.5 (0.8-2.0)	3.0 (1.0-4.0)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	2.4 $\pm$ 0.7	0.15 $\pm$ 0.08	0.01 $\pm$ 0.00
$t_{1/2}$ (hr)	13.9 $\pm$ 4.2	0.36 $\pm$ 0.20	45.6 $\pm$ 7.4
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	11.6 $\pm$ 1.8	0.14 $\pm$ 0.04	0.27 $\pm$ 0.06

平均値±標準偏差，8例（エムトリシタビンの $t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} は7例，テノホビル アラフェナミドの $t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} は5例）

t_{max} ：中央値（最小値-最大値）

健康成人被験者に、デシコビ配合錠HTを単回経口投与した時の、エムトリシタビン、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3に示す⁹⁾。

表3 デシコビ配合錠HT単回経口投与時のエムトリシタビン、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

	エムトリシタビン	テノホビル アラフェナミド	テノホビル
t_{max} (hr)	2.0 (1.0-3.0)	1.5 (0.8-2.0)	2.0 (1.5-4.0)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	2.6 $\pm$ 0.6	0.15 $\pm$ 0.07	0.01 $\pm$ 0.00
$t_{1/2}$ (hr)	13.9 $\pm$ 3.2	0.35 $\pm$ 0.04	40.0 $\pm$ 3.4
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	11.4 $\pm$ 0.7	0.18 $\pm$ 0.04	0.27 $\pm$ 0.05

平均値±標準偏差，8例（エムトリシタビンの $t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} は7例，テノホビル アラフェナミドの $t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} は6例）

t_{max} ：中央値（最小値-最大値）

<海外臨床試験における成績>

1. 吸収

健康成人被験者に、エルビテグラビル150mg及びコビススタット150mgと共にデシコビ配合錠LTを単回経口投与した時の、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータを表4に示す¹⁰⁾。

表4 コビススタット存在下におけるデシコビ配合錠LT単回経口投与時のエムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ

	エムトリシタビン	テノホビル アラフェナミド
t_{max} (hr)	2.0 (1.0-5.0)	1.5 (0.5-4.0)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.7 $\pm$ 0.3	0.30 $\pm$ 0.15
$t_{1/2}$ (hr)	18.1 $\pm$ 8.5	0.41 $\pm$ 0.16
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	10.5 $\pm$ 2.8	0.35 $\pm$ 0.11

平均値±標準偏差，97例（テノホビル アラフェナミドの $t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} のみ80例）
 t_{max} ：中央値（最小値-最大値）

健康成人被験者に、デシコビ配合錠HTを単回経口投与した時の、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータを表5に示す¹¹⁾。

表5 デシコビ配合錠HT単回経口投与時のエムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ

	エムトリシタビン	テノホビル アラフェナミド
t_{max} (hr)	2.0 (1.0-5.0)	1.5 (0.5-4.0)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.6 $\pm$ 0.4	0.28 $\pm$ 0.18
$t_{1/2}$ (hr)	22.3 $\pm$ 11.6	0.47 $\pm$ 0.13
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	9.7 $\pm$ 1.9	0.40 $\pm$ 0.17

平均値±標準偏差，116例（テノホビル アラフェナミドの $t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} のみ95例）
 t_{max} ：中央値（最小値-最大値）

2. 食事の影響

デシコビ配合錠HTを高脂肪食（約800kcal，50%が脂肪由来）摂取時に投与した場合、空腹時と比較して、エムトリシタビンの C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ27%及び9%低下し、テノホビル アラフェナミドの C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ15%低下及び75%上昇した¹²⁾。

3. 分布

エムトリシタビン：ヒト血漿蛋白に対する結合率は、0.02~200 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲において濃度に依存せず4%未満であった。
テノホビル アラフェナミド：テノホビル アラフェナミドのヒト血漿蛋白に対する結合率は77~86%であった¹³⁾。
テノホビル：テノホビルのヒト血漿蛋白に対する結合率は0.7%未満であった¹⁴⁾。

4. 代謝

エムトリシタビン：ヒト肝ミクロソームを用いた各種検討において、2%未満の代謝物が検出された。¹⁴C-エムトリシタビンを単回投与したところ、投与量の13%の代謝物がヒト尿中に検出された¹⁵⁾ ¹⁶⁾。
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³⁾ ⁴⁾ ¹⁷⁾。
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、その代謝速度は1.9pmol/min/pmol CYPであった⁹⁾。

5. 排泄

エムトリシタビン：健康被験者にエムトリシタビン200mgを反復投与後¹⁴C-エムトリシタビンを単回投与したところ、投与量の86%は尿中に、14%は糞中に排泄された¹⁶⁾。腎クリアランスが推定クレアチニンクリアランスを上回ったことから、糸球体ろ過と尿細管への能動輸送の両方による排泄が示唆された¹⁾。
テノホビル アラフェナミド：健康被験者に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¹⁸⁾。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。

6. 小児HIV-1感染症患者

12歳以上18歳未満で体重35kg以上の小児HIV-1感染症患者を対象としたゲンボイヤ配合錠の非盲検試験において、本剤含有成分の薬物動態を検討した。ゲンボイヤ配合錠投与時の小児患者におけるエムトリシタビン、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6に示す¹⁹⁾。

表6 ゲンボイヤ配合錠反復経口投与時のエムトリシタピン、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

	エムトリシタピン	テノホビルアラフェナミド	テノホビル
t_{max} (hr)	2.0 (0.5-5.0)	1.5 (0.3-5.0)	3.0 (0.3-5.0)
C_{max} (μ g/mL)	2.3 $\pm$ 0.5	0.17 $\pm$ 0.11	0.02 $\pm$ 0.00
$t_{1/2}$ (hr)	5.4 $\pm$ 0.9	0.6 $\pm$ 0.3	72.2 $\pm$ 117.5
AUC_{0-24} (μ g $\cdot$ hr/mL)	14.4 $\pm$ 3.5	0.20 $\pm$ 0.10	0.29 $\pm$ 0.05

平均値 $\pm$ 標準偏差, t_{max} : 中央値 (最小値-最大値)
24例 (テノホビル アラフェナミド, テノホビルの $t_{1/2}$ 及び AUC_{0-24} は23例)

7. 腎機能障害患者

エムトリシタピン: クレアチンクリアランスが30mL/min未満の重度の腎機能障害を有する被験者における、エムトリシタピン200mg単回投与時のエムトリシタピンの C_{max} 及び AUC は、クレアチンクリアランスが80mL/min超の被験者に対し、それぞれ約30%及び約200%上昇した²⁰⁾。

テノホビル アラフェナミド: クレアチンクリアランスが15mL/min以上30mL/min未満の重度の腎機能障害を有する被験者 (非透析患者) における、テノホビル アラフェナミド25mg単回投与時のテノホビル アラフェナミドの C_{max} 及び AUC は、クレアチンクリアランスが90mL/min超の被験者に対し、それぞれ79%及び92%上昇し、テノホビルの C_{max} 及び AUC は、それぞれ179%及び474%上昇した²¹⁾。

8. 肝機能障害患者

エムトリシタピン: 肝機能障害を有する被験者における薬物動態は検討していない。

テノホビル アラフェナミド: 軽度の肝機能障害 (Child-Pugh分類クラスA) を有する被験者における、テノホビル アラフェナミド25mg単回投与時のテノホビル アラフェナミドの C_{max} 及び AUC は、肝機能正常被験者に対し、それぞれ11%及び8%低下し、テノホビルの C_{max} 及び AUC は、それぞれ3%及び11%低下した。また、中等度の肝機能障害 (Child-Pugh分類クラスB) を有する被験者における、テノホビル アラフェナミド25mg単回投与時のテノホビル アラフェナミドの C_{max} 及び AUC は、肝機能正常被験者に対し、それぞれ19%及び13%上昇し、テノホビルの C_{max} 及び AUC は、それぞれ12%及び3%低下した²²⁾。

いずれの成分においても、重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類クラスC) を有する被験者における薬物動態は検討していない。

9. 薬物相互作用

(1) 非臨床における薬物相互作用試験

エムトリシタピン: OAT3の基質である²³⁾。

テノホビル アラフェナミド: P-gp, BCRP, OATP1B1及びOATP1B3の基質である⁶⁾ ²⁴⁾。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²⁵⁾ ²⁶⁾。

(2) 臨床における薬物相互作用試験

健康成人に対し、本剤又は本剤の有効成分を含有する製剤と併用薬を投与した時の、本剤の有効成分又は併用薬の薬物動態への影響を表7~10に示す。

表7 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比

併用薬	併用薬の用量・投与方法	テノホビルアラフェナミドの用量	例数	他剤併用時/非併用時のテノホビルアラフェナミドの薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
				C_{max}	AUC	C_{min}
ゼカルバン ²⁷⁾	300mg 1日2回	25mg 単回	26	0.43 (0.36, 0.51)	0.45 (0.40, 0.51)	NC
アタザナ ²⁸⁾	300mg +リトナビル100mg 1日1回	10mg 単回	10	1.77 (1.28, 2.44)	1.91 (1.55, 2.35)	NC
タコシス ²⁹⁾	150mg 1日1回	8mg 1日1回 ^(a3)	12	2.83 (2.20, 3.65)	2.65 (2.29, 3.07)	NC
ダルナビル ²⁸⁾ ²⁹⁾	800mg +コピスタット150mg 1日1回	25mg 1日1回 ^(a4)	11	0.93 (0.72, 1.21)	0.98 (0.80, 1.19)	NC
	800mg +リトナビル100mg 1日1回	10mg 単回	10	1.42 (0.96, 2.09)	1.06 (0.84, 1.35)	NC
ラビルテグ ²⁸⁾	50mg 1日1回	10mg 単回	10	1.24 (0.88, 1.74)	1.19 (0.96, 1.48)	NC

併用薬	併用薬の用量・投与方法	テノホビルアラフェナミドの用量	例数	他剤併用時/非併用時のテノホビルアラフェナミドの薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
				C_{max}	AUC	C_{min}
レンツ ²⁹⁾	600mg 1日1回 空腹時	40mg 1日1回 ^(a4)	11	0.78 (0.58, 1.05)	0.86 (0.72, 1.02)	NC
リトナビル ²⁸⁾	800mg +リトナビル200mg 1日1回	10mg 単回	10	2.19 (1.72, 2.79)	1.47 (1.17, 1.85)	NC
リンビビ ³⁰⁾	25mg 1日1回	25mg 1日1回	32	1.01 (0.84, 1.22)	1.01 (0.94, 1.10)	NC
セルトラ ³¹⁾	50mg 単回	10mg 1日1回 ^(a5)	19	1.00 (0.86, 1.16)	0.96 (0.89, 1.03)	NC
Veratavir ³²⁾	400/100mg 1日1回	10mg 1日1回 ^(a5)	24	0.80 (0.68, 0.94)	0.87 (0.81, 0.94)	NC
Voxilaprevir ³³⁾	400/100/100mg +Voxilaprevir 100mg 1日1回	10mg 1日1回 ^(a5)	29	0.79 (0.68, 0.92)	0.93 (0.85, 1.01)	NC
ソホスブビル ³⁴⁾	90/400mg 1日1回	10mg 1日1回 ^(a5)	30	0.90 (0.73, 1.11)	0.86 (0.78, 0.95)	NC

NC: 未算出

注3) テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を用いた薬物動態試験

注4) 本剤を用いた薬物動態試験

注5) ゲンボイヤ配合錠を用いた薬物動態試験

表8 併用薬投与時のテノホビルの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量・投与方法	テノホビルの用量	例数	他剤併用時/非併用時のテノホビルの薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
				C_{max}	AUC	C_{min}
タコシス ²⁹⁾	150mg 1日1回	テノホビルアラフェナミド8mg 1日1回 ^(a1)	12	3.34 (3.02, 3.70)	3.31 (3.10, 3.53)	3.35 (3.12, 3.59)
リンビビ ³¹⁾	50mg 単回	テノホビルアラフェナミド10mg 1日1回 ^(a1)	19	1.10 (1.00, 1.21)	1.02 (1.00, 1.04)	1.01 (0.99, 1.03)
レンツ ²⁹⁾	600mg 1日1回 空腹時	テノホビルアラフェナミド40mg 1日1回 ^(a1)	11	0.75 (0.67, 0.86)	0.80 (0.73, 0.87)	0.82 (0.75, 0.89)
コピスタット ²⁹⁾	800/150mg 1日1回	テノホビルアラフェナミド25mg 1日1回 ^(a1)	11	3.16 (3.00, 3.33)	3.24 (3.02, 3.47)	3.21 (2.90, 3.54)
Veratavir ³²⁾	400/100mg 1日1回	テノホビルアラフェナミド10mg 1日1回 ^(a1)	24	1.20 (1.16, 1.24)	1.22 (1.18, 1.25)	1.23 (1.19, 1.28)

併用薬	併用薬の用量・投与方法	テノホビル の用量	例 数	他剤併用時／非併用時のテノホビルの 薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
ソホスブビル／ Voxilaprevir (国内未承認) 33)	400/100/100mg +Voxilaprevir100mg 1日1回	テノホビル アラフェナ ミド10mg 1日1回 ^{注7)}	29	1.09 (1.05, 1.13)	1.20 (1.17, 1.23)	1.21 (1.18, 1.26)
ソホスブビル 34)	90/400mg 1日1回	テノホビル アラフェナ ミド10mg 1日1回 ^{注7)}	30	1.17 (1.12, 1.22)	1.27 (1.23, 1.31)	1.33 (1.28, 1.38)

注6) テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を用いた薬物動態試験

注7) ゲンボイヤ配合錠を用いた薬物動態試験

注8) 本剤を用いた薬物動態試験

表9 併用薬投与時のエムトリシタピンの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量・投与方法	エムトリ シタピンの 用量	例 数	他剤併用時／非併用時のエムトリ シタピンの薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
ビダ ルナ 29)	800mg +コピシタット150mg 1日1回	200mg 1日1回 ^{注9)}	11	1.13 (1.02, 1.24)	1.24 (1.17, 1.31)	1.31 (1.24, 1.38)
レン ツア ビ 29)	600mg 1日1回 空腹時	200mg 1日1回	11	0.90 (0.81, 0.99)	0.92 (0.87, 0.96)	0.92 (0.86, 0.98)
セル トラ 31)	50mg 単回	200mg 1日1回 ^{注10)}	19	0.90 (0.82, 0.98)	0.84 (0.81, 0.88)	0.94 (0.90, 0.99)
Velpatasvir (国内未承認) 32)	400/100mg 1日1回	200mg 1日1回 ^{注10)}	24	1.02 (0.97, 1.06)	1.01 (0.98, 1.04)	1.02 (0.97, 1.07)
ソホスブビル／ Voxilaprevir (国内未承認) 33)	400/100/100mg +Voxilaprevir100mg 1日1回	200mg 1日1回 ^{注10)}	29	0.87 (0.84, 0.91)	0.96 (0.94, 0.99)	1.14 (1.09, 1.20)
タフ ソリ 35)	0.05mg/kg 1日2回	200mg 1日1回 ^{注11)}	21	0.89 (0.83, 0.95)	0.95 (0.91, 0.99)	1.03 (0.96, 1.10)
ファ ムシ ク 36)	500mg 単回	200mg 単回	12	0.90 (0.80, 1.01)	0.93 (0.87, 0.99)	NC
ソホスブビル 34)	90/400mg 1日1回	200mg 1日1回 ^{注10)}	30	1.03 (0.96, 1.11)	0.97 (0.93, 1.00)	0.95 (0.91, 0.99)

NC: 未算出

注9) 本剤を用いた薬物動態試験

注10) ゲンボイヤ配合錠を用いた薬物動態試験

注11) エムトリシタピン／テノホビル ジンプロキシルフマル酸塩を用いた薬物動態試験

表10 テノホビル アラフェナミドフマル酸塩製剤、ゲンボイヤ配合錠又は本剤投与時の併用薬の薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量・投与方法	テノホビル アラフェナ ミドの用量	例 数	他剤併用時／非併用時の併用薬 の薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
ゼカ リン バ マ 27)	300mg 1日2回	25mg 単回	26	0.70 (0.65, 0.74)	0.77 (0.74, 0.81)	NC

併用薬	併用薬の用量・投与方法	テノホビル アラフェナ ミドの用量	例 数	他剤併用時／非併用時の併用薬 の薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
ア タ ザ ナ 28)	300mg +リトナビル100mg 1日1回	10mg 単回	10	0.98 (0.89, 1.07)	0.99 (0.96, 1.01)	1.00 (0.96, 1.04)
ダ ル ナ ビ ル 28) 29)	800mg +コピシタット150mg 1日1回	25mg 1日1回 ^{注12)}	14	1.02 (0.96, 1.09)	0.99 (0.92, 1.07)	0.97 (0.82, 1.15)
	800mg +リトナビル100mg 1日1回	10mg 単回	10	0.99 (0.91, 1.08)	1.01 (0.96, 1.06)	1.13 (0.95, 1.34)
ラ ビ ル テ グ 26)	50mg 1日1回	10mg 単回	10	0.87 (0.79, 0.96)	0.98 (0.93, 1.03)	0.95 (0.88, 1.03)
ロ ビ ナ ビ ル 28)	800mg +リトナビル200mg 1日1回	10mg 単回	10	1.00 (0.95, 1.06)	1.00 (0.92, 1.09)	0.98 (0.85, 1.12)
ミ タ ソ ラ ム 37)	2.5mg 単回経口	25mg 1日1回	18	1.02 (0.92, 1.13)	1.13 (1.04, 1.23)	NC
	1mg 単回静脈内	25mg 1日1回	18	0.99 (0.89, 1.11)	1.08 (1.04, 1.14)	NC
リ ン ビ ビ 30)	25mg 1日1回	25mg 1日1回	32	0.93 (0.87, 0.99)	1.01 (0.96, 1.06)	1.13 (1.04, 1.23)
セ ル ト ラ 31)	50mg 単回	10mg 1日1回 ^{注13)}	20	1.14 (0.94, 1.38)	1.09 (0.90, 1.32)	NC
Velpatasvir (国内未承認) 32)	100mg 1日1回			1.30 (1.17, 1.45)	1.50 (1.35, 1.66)	1.60 (1.44, 1.78)
ソ ホ ス ブ ビ ル 32)	400mg 1日1回	10mg 1日1回 ^{注13)}	24	1.23 (1.07, 1.42)	1.37 (1.24, 1.52)	NC
ソ ホ ス ブ ビ ル 32)	400mg 1日1回			1.29 (1.25, 1.33)	1.48 (1.43, 1.53)	1.58 (1.52, 1.65)
Velpatasvir (国内未承認) 33)	100mg 1日1回			0.96 (0.89, 1.04)	1.16 (1.06, 1.27)	1.46 (1.30, 1.64)
Voxilaprevir (国内未承認) 33)	100+100mg 1日1回	10mg 1日1回 ^{注13)}	29	1.92 (1.63, 2.26)	2.71 (2.30, 3.19)	4.50 (3.68, 5.50)
ソ ホ ス ブ ビ ル 33)	400mg 1日1回			1.27 (1.09, 1.48)	1.22 (1.12, 1.32)	NC
ソ ホ ス ブ ビ ル 33)	400mg 1日1回			1.28 (1.25, 1.32)	1.43 (1.39, 1.47)	NC
レ ジ バ ス 34)	90mg 1日1回			1.65 (1.53, 1.78)	1.79 (1.64, 1.96)	1.93 (1.74, 2.15)
ソ ホ ス ブ ビ ル 34)	400mg 1日1回	10mg 1日1回 ^{注13)}	30	1.28 (1.13, 1.47)	1.47 (1.35, 1.59)	NC
ソ ホ ス ブ ビ ル 34)	400mg 1日1回			1.29 (1.24, 1.35)	1.48 (1.44, 1.53)	1.66 (1.60, 1.73)

併用薬	併用薬の用量・投与方法	テノホビルアラフェナミドの用量	例数	他剤併用時／非併用時の併用薬の薬物動態パラメータ比(90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
ノルゲスチメート (38)	ノルゲスチメート 0.180/0.215/ 0.250mg/エチ ニルエストラジ オール0.025mg 1日1回	25mg 1日1回 ⁽¹²⁾	15	1.17 (1.07, 1.26)	1.12 (1.07, 1.17)	1.16 (1.08, 1.24)
ノルゲスチメート (38)				1.10 (1.02, 1.18)	1.09 (1.01, 1.18)	1.11 (1.03, 1.20)
エチニルエストラ ジオール (38)				1.22 (1.15, 1.29)	1.11 (1.07, 1.16)	1.02 (0.92, 1.12)

NC：未算出

注12) 本剤を用いた薬物動態試験

注13) ゲンボイヤ配合錠を用いた薬物動態試験

【臨床成績】

＜海外臨床試験における成績＞

- 抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染症者を対象としたゲンボイヤ配合錠の臨床試験
292-0104試験及び292-0111試験³⁹⁾：スタリビルド配合錠（エルビテグラビルとして150mg、コピシタットとして150mg、エムトリシタピンとして200mg及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として300mgを含有する抗HIV薬）を対照とした無作為化二重盲検並行比較試験2試験の結果を表11に示す（投与後48週時及び96週時）。なお、国内において292-0104試験に組み入れられた被験者10例（ゲンボイヤ配合錠投与群4例、スタリビルド配合錠投与群6例）における投与後48週時のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満の被験者の割合は、ゲンボイヤ配合錠投与群及びスタリビルド配合錠投与群ともに100%であった。

表11 292-0104試験及び292-0111試験の結果（投与後48週時及び96週時）

	292-0104試験		292-0111試験	
	ゲンボイヤ配合錠投与群 (435例)	スタリビルド配合錠投与群 (432例)	ゲンボイヤ配合錠投与群 (431例)	スタリビルド配合錠投与群 (435例)
48週時				
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量 50copies/mL未満	405 (93.1%)	401 (92.8%)	396 (91.9%)	386 (88.7%)
群間差 (95.002%信頼区間)	0.5% (-3.0%, 4.0%)		3.1% (-0.9%, 7.1%)	
ウイルス学的失敗例 ^(注14)	13 (3.0%)	11 (2.5%)	18 (4.2%)	23 (5.3%)
96週時				
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量 50copies/mL未満	388 (89.2%)	381 (88.2%)	362 (84.0%)	358 (82.3%)
群間差 (95%信頼区間)	1.3% (-2.9%, 5.5%)		1.7% (-3.3%, 6.8%)	
ウイルス学的失敗例 ^(注14)	16 (3.7%)	11 (2.5%)	23 (5.3%)	24 (5.5%)

例数 (%)

注14) 投与後48週又は96週時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上の症例、治療効果の欠如及び減弱により早期に中止した症例、有害事象、死亡、治療効果の欠如又は減弱以外の理由で中止した症例のうち、中止時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった症例

- 抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染症者を対象としたダルナビル／コピシタット／エムトリシタピン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠（ダルナビルとして800mg、コピシタットとして150mg、エムトリシタピンとして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）の臨床試験
299-0102試験⁴⁰⁾：ダルナビル800mg、コピシタット150mg及びエムトリシタピン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を対照とした無作為化二重盲検並行比較試験の結果を表12に示す（投与後48週時）。

表12 299-0102試験の結果（投与後48週時）

	ダルナビル／コピシタット／エムトリシタピン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠投与群 (103例)	ダルナビル、コピシタット及びエムトリシタピン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩投与群 (50例)
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量 50copies/mL未満	79 (76.7%)	42 (84.0%)
群間差 (95%信頼区間)	-6.2% (-19.9%, 7.4%)	
ウイルス学的失敗例 ^(注15)	16 (15.5%)	6 (12.0%)

例数 (%)

注15) 投与後48週時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上の症例、治療効果の欠如及び減弱により早期に中止した症例、有害事象、死亡、治療効果の欠如又は減弱以外の理由で中止した症例のうち、中止時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった症例

- 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感染症者を対象とした臨床試験
311-1089試験⁴¹⁾：エムトリシタピン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含むレジメンから本剤を含むレジメンに切り替えた際の、本剤の有効性及び安全性を検討するために実施した、エムトリシタピン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含むレジメン継続投与を対照とした無作為化非盲検並行比較試験の結果を表13に示す（投与後48週時）。

表13 311-1089試験の結果（投与後48週時）

	本剤を含むレジメンの投与群 (333例)	エムトリシタピン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含むレジメンの継続投与群 (330例)
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量 50copies/mL未満	314 (94.3%)	307 (93.0%)
群間差 (95%信頼区間)	1.3% (-2.5%, 5.1%)	
ウイルス学的失敗例 ^(注16)	1 (0.3%)	5 (1.5%)

例数 (%)

注16) 投与後48週時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上の症例、治療効果の欠如及び減弱により早期に中止した症例、有害事象、死亡、治療効果の欠如又は減弱以外の理由で中止した症例のうち、中止時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった症例

- 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感染症者を対象としたゲンボイヤ配合錠の臨床試験
292-0109試験⁴²⁾：エムトリシタピン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含むレジメンからゲンボイヤ配合錠に切り替えた際の、ゲンボイヤ配合錠の有効性及び安全性を検討するために実施した、エムトリシタピン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含むレジメン継続投与を対照とした無作為化非盲検並行比較試験の結果を表14に示す（投与後48週時及び96週時）。

表14 292-0109試験の結果（投与後48週時及び96週時）

	ゲンボイヤ配合錠投与群 (959例)	エムトリシタピン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含むレジメンの継続投与群 (477例)
48週時		
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量 50copies/mL未満	932 (97.2%)	444 (93.1%)
群間差 (95%信頼区間)	4.1% (1.6%, 6.7%)	
ウイルス学的失敗例 ^(注17)	10 (1.0%)	6 (1.3%)
96週時		
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量 50copies/mL未満	890 (92.8%)	425 (89.1%)
群間差 (95%信頼区間)	3.7% (0.4%, 7.0%)	
ウイルス学的失敗例 ^(注17)	23 (2.4%)	8 (1.7%)

例数 (%)

注17) 投与後48週又は96週時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上の症例、治療効果の欠如及び減弱により早期に中止した症例、有害事象、死亡、治療効果の欠如又は減弱以外の理由で中止した症例のうち、中止時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった症例

4. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。

【包装】

デシコビ[®]配合錠LT：30錠／瓶
デシコビ[®]配合錠HT：30錠／瓶

【主要文献】

- 1) 社内資料：エムトリシタピンの薬物動態に関する検討 [DVG-001]
- 2) 社内資料：テノホビルの薬物動態に関する検討 [DVG-002]
- 3) Birkus G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 51(2) : 543-550, 2007 [DVG-003]
- 4) Birkus G. et al. : Mol Pharmacol. 74(1) : 92-100, 2008 [DVG-004]
- 5) 社内資料：テノホビル アラフェナミドの薬物動態に関する検討 [DVG-005]
- 6) 社内資料：テノホビル アラフェナミドの薬物動態に関する検討 [DVG-006]
- 7) 社内資料：テノホビルの薬物動態に関する検討 [DVG-007]
- 8) Benaboud S. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 55(3) : 1315-1317, 2011 [DVG-008]
- 9) 社内資料：日本人における薬物動態に関する検討 [DVG-009]
- 10) 社内資料：デシコビ配合錠LTを用いた臨床薬理試験 [DVG-010]
- 11) 社内資料：デシコビ配合錠HTを用いた臨床薬理試験 [DVG-011]
- 12) 社内資料：食事の影響に関する検討 [DVG-012]
- 13) 社内資料：テノホビル アラフェナミドの薬物動態に関する検討 [DVG-013]
- 14) 社内資料：テノホビルの薬物動態に関する検討 [DVG-014]
- 15) 社内資料：エムトリシタピンの薬物動態に関する検討 [DVG-015]
- 16) 社内資料：エムトリシタピンの薬物動態に関する検討 [DVG-016]
- 17) 社内資料：テノホビル アラフェナミドの代謝酵素に関する検討 [DVG-017]
- 18) 社内資料：テノホビル アラフェナミドのマスバランスに関する検討 [DVG-018]
- 19) 社内資料：小児HIV-1感染症患者を対象とした臨床試験 [DVG-019]
- 20) 社内資料：エムトリシタピンの薬物動態に関する検討 [DVG-020]
- 21) 社内資料：テノホビル アラフェナミドの腎機能障害患者における薬物動態の検討 [DVG-021]
- 22) 社内資料：テノホビル アラフェナミドの肝機能障害患者における薬物動態の検討 [DVG-022]
- 23) 社内資料：エムトリシタピンの薬物動態に関する検討 [DVG-023]
- 24) 社内資料：テノホビル アラフェナミドの薬物動態に関する検討 [DVG-024]
- 25) Adrian S. R. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 50(10) : 3297-3304, 2006 [DVG-025]
- 26) Mandiková J. et al. : Toxicology. 311(3) : 135-146, 2013 [DVG-026]
- 27) 社内資料：カルバマセピンとの相互作用に関する検討 [DVG-027]
- 28) 社内資料：アタザナビル、ダルナビル、ドルテグラビル及びロピナビル／リトナビルとの相互作用に関する検討 [DVG-028]
- 29) 社内資料：コピシスタット、ダルナビル及びエファビレンツとの相互作用の検討 [DVG-029]
- 30) 社内資料：リルピビルンとの相互作用に関する検討 [DVG-030]
- 31) 社内資料：セルトラリンとの相互作用に関する検討 [DVG-031]
- 32) 社内資料：ソホスブビル／Velpatasvirとの相互作用に関する検討 [DVG-032]
- 33) 社内資料：ソホスブビル／Velpatasvir／Voxilaprevirとの相互作用に関する検討 [DVG-033]
- 34) 社内資料：レジパスビル／ソホスブビルとの相互作用に関する検討 [DVG-034]
- 35) 社内資料：タクロリムスとの相互作用に関する検討 [DVG-035]
- 36) 社内資料：ファムシクロビルとの相互作用に関する検討 [DVG-036]
- 37) 社内資料：ミダゾラムとの相互作用に関する検討 [DVG-037]
- 38) 社内資料：ノルゲスチメート／エチニルエストラジオールとの相互作用に関する検討 [DVG-038]
- 39) Wohl D. et al. : J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 72(1) : 58-64, 2016 [DVG-039]
- 40) Mills A. et al. : J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 69(4) : 439-445, 2015 [DVG-040]
- 41) Joel E.G. et al. : Lancet HIV. 3(4) : e158-e165, 2016 [DVG-041]
- 42) Mills A. et al. : Lancet Infect Dis. 16(1) : 43-52, 2016 [DVG-042]

- 43) Paff M.T. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 38(6) : 1230-1238, 1994 [DVG-043]
- 44) George R.P. et al. : Drugs Future. 20(8) : 761-765, 1995 [DVG-044]
- 45) Robbins B.L. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 42(3) : 612-617, 1998 [DVG-045]
- 46) Cihlar T. et al. : Antivir. Chem. Chemother. 8(3) : 187-195, 1997 [DVG-046]
- 47) Kirsten L.W. et al. : Antivir. Ther. 11 : 155-163, 2006 [DVG-047]
- 48) Cherrington J.M. et al. : Antivir. Chem. Chemother. 6(4) : 217-221, 1995 [DVG-048]
- 49) Jeong L.S. et al. : J. Med. Chem. 36(2) : 181-195, 1993 [DVG-049]
- 50) Schinazi R.F. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 36(11) : 2423-2431, 1992 [DVG-050]
- 51) 社内資料：テノホビル アラフェナミドの抗ウイルス活性に関する検討 [DVG-051]
- 52) Tisdale M. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 90(12) : 5653-5656, 1993 [DVG-052]
- 53) 社内資料：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩の薬剤耐性に関する検討 [DVG-053]
- 54) Schinazi R.F. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 37(4) : 875-881, 1993 [DVG-054]
- 55) 社内資料：テノホビルの薬剤耐性に関する検討 [DVG-055]
- 56) Kagan R.M. et al. : Antiviral Res. 75(3) : 210-218, 2007 [DVG-056]
- 57) 社内資料：テノホビル アラフェナミドの薬剤耐性に関する検討 [DVG-057]

＊ ＊ 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求下さい。

＊ ＊ ギリアド・サイエンス株式会社
メディカルサポートセンター
〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号
グラントウキョウサウスタワー
フリーダイヤル 0120-506-295
FAX 03-5958-2959
受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

日本たばこ産業株式会社 医薬事業部 医薬情報部
〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3-4-1

製造販売元
日本たばこ産業株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

販売元
鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

提携
GILEAD

情報提供元
ギリアド・サイエンス株式会社
東京都千代田区丸の内1-9-2
グラントウキョウサウスタワー

DVG07-D09

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

劇薬
処方箋医薬品*

SYMTUZA® Combination Tablets

ダルナビル エタノール付加物・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

* 注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
87625

シムツーザ®配合錠

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

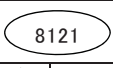
【警 告】

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) リファンピシン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、カルバマゼピン、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、トリアゾラム、ミダゾラム、ピモジド、シンバスタチン、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、シルденаフィル（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、プロナセリン、アゼルニジピン、アスナプレビル、ロミタピド、グラゾプレビル、リバーロキサパン、チカグレロルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- 3) 腎機能あるいは肝機能障害患者で、コルヒチンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- 4) 低出生体重児、新生児、乳児、3 歳未満の幼児〔「小児等への投与」、「その他の注意」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	シムツーザ配合錠			
有効成分 (1 錠中)	ダルナビル エタノール付加物 867mg（ダルナビルとして 800mg）、コビススタット 150mg、エムトリシタビン 200mg、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 11.2mg（テノホビル アラフェナミドとして 10mg）			
添加物	二酸化ケイ素、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、結晶セルロース、マクロゴール 4000、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、タルク、黄色三酸化鉄			
性状・剤形	黄色～帯黄褐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)
	22	10	8	1.60
識別コード	JG			

【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 薬の治療経験がない患者
 - ② 本剤への切り替え前に、抗 HIV 薬による治療が 6 カ月間以上変更なく継続され、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、ダルナビルに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切と判断される患者
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。（「臨床成績」、「薬効薬理」の項参照）

【用法・用量】

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、1 回 1 錠（ダルナビルとして 800mg、コビススタットとして 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）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、ダルナビル エタノール付加物、コビススタット、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 4 成分を含有する配合剤であるので、これらの成分を含有する製剤と併用しないこと。また、コビススタットと同じ薬物動態学的増強因子であるリトナビルを含有する製剤及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤とも併用しないこと。
2. 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。
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】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 肝障害のある患者〔ダルナビル及びコビススタットは主に肝臓で代謝され、肝障害患者では高い血中濃度が持続するおそれがあるため、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、悪化が認められた場合には休薬又は投与中止を考慮すること。〕
 - (1) 慢性活動性の B 型及び/又は C 型肝炎患者など投与前に肝機能異常が認められる患者では、肝機能をさらに悪化させる可能性がある。〔ダルナビルの外国第 IIb/III 相試験において、B 型及び/又は C 型肝炎重複感染患者では、有害事象及び臨床検査値異常のうち、肝酵素の上昇の発現頻度が非重複感染患者より高かった。〕
 - (2) 軽度及び中等度肝障害患者に本剤を投与するときには本剤の用量を調整する必要はないが、重度肝障害患者には慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕
- 2) 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）。〕
- 3) 血友病患者及び著しい出血傾向を有する患者〔HIV プロテアーゼ阻害剤で治療中の血友病患者において、皮膚血腫及び出血性関節症等の出血事象の増加が報告されている。〕
- 4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 5) スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者〔ダルナビルはスルホンアミド基を有するため、交叉過敏症があらわれる可能性がある。〕

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) 本剤投与開始後、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) 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。

- 4) HIV プロテアーゼ阻害剤による治療中の患者で、糖尿病の発症又は増悪、高血糖が発現し、その中には糖尿病性ケトアシドーシスを合併した例が報告されている。
- 5) ダルナビルの投与により、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑及び急性汎発性発疹性膿疱症が報告されている。ダルナビルの外国臨床試験において、発疹は因果関係の不明なものも含め 10.3%の患者に認められ、投与中止を要する発疹は 0.5%、発熱及び肝酵素値の上昇を伴う重度の発疹は 0.4%、皮膚粘膜眼症候群は 0.1%未満に認められた。また、発疹の多くは軽度から中等度であり、投与開始 4 週以内に発現したが投与継続中に寛解した。重度の発疹があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。なお、治療経験のある患者を対象としたダルナビルの外国臨床試験において、ダルナビル及びラルテグラビルを含むレジメンを使用した場合、ダルナビル又はラルテグラビル的一方を含むレジメンと比較して、薬剤との因果関係が明らかでない皮疹も含めた発疹の発現率が高かった。しかし、薬剤に関連した発疹の発現率には差がなく、発疹は軽度から中等度で治療制限及び投与中止はなかった。
- 6) 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、症候群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。
- 7) ダルナビルによる治療中に浮動性めまいが報告されているので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には注意すること。
- 8) 本剤は、CYP3A の選択的阻害薬であるコビススタットを含有するため、CYP3A により主として代謝される薬剤と併用する場合には、併用薬の血中濃度モニタリングや診察回数を増やす、また必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること（「相互作用」、「薬物動態」の項参照）。
- 9) 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。
- 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。
- 11) 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。

3. 相互作用

ダルナビル：CYP3A で代謝され、CYP3A 及び CYP2D6 を阻害し、また P 糖蛋白を阻害する。

コビススタット：CYP3A 及び CYP2D6 で代謝され、CYP3A 及び CYP2D6 を阻害し、また P 糖蛋白、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する。

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。

テノホビル アラフェナミド：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 アブテシン、リファジン等 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 カルバマゼピン テグレトール	ダルナビル、コビススタット及びテノホビル 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。	これらの薬剤の CYP3A 及び P 糖蛋白誘導作用による。
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	これらの薬剤の血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	ダルナビル及びコビススタットの CYP3A 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
トリアゾラム ハルシオン ミダゾラム ドルミカム	これらの薬剤の血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
ビモジド オーラップ	ビモジドの血中濃度上昇により、不整脈等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
シンバスタチン リボバス	シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症が起こる可能性がある。	
エルゴタミン クリアミン ジヒドロエルゴタミン ジヒデルゴット エルゴメトリン エルゴメトリンマレイン酸塩 メチルエルゴメトリン メテルギン等	これらの薬剤の血中濃度上昇により、末梢血管痙攣、虚血等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
バルデナフィル レビトラ シルデナフィル レバチオ タダラフィル アドシルカ	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	
プロナンセリン ロナセン	プロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
アゼルニジピン レザルタス配合錠、カルブロック	アゼルニジピンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
アスナブレビル スネベブラ、ジメンシー配合錠	アスナブレビルの血中濃度が上昇し、肝臓に関連した有害事象が発現し、また重症化する可能性がある。	
ロミタビド ジャクスタビッド	ロミタビドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	
グラゾプレビル グラジナ	グラゾプレビルの血中濃度が上昇する可能性がある。	ダルナビル及びコビススタットの CYP3A 阻害作用及び OATP1B 阻害作用により、グラゾプレビルの血中濃度が上昇することがある。
リバーロキサパン イザレルト チカグレロル ブリリント	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	ダルナビル及びコビススタットの CYP3A 阻害作用又は P 糖蛋白阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。

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
併用により、本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱することがあるので、併用する場合には注意して投与すること。		
デキサメタゾン（全身投与）	ダルナビル及びコビススタット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。	デキサメタゾンの CYP3A 誘導作用により、ダルナビル及びコビススタットの代謝が促進される。
併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、併用する場合には必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど注意して投与すること。		
アトルバスタチン	アトルバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症が起こる可能性がある。	ダルナビル及びコビススタットの CYP3A 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
サルメテロール	サルメテロールの血中濃度上昇により、QT 延長、動悸、洞性頻脈などの心血管系事象の発現リスクが増大する可能性がある。	
シメプレビル	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	
シルデナフィル バイアグラ タダラフィル シアリス、ザルテア		
クロラゼパム ジアゼパム エスタゾラム		

フルラゼパム ゾルピデム		
アミオダロン ペプリジル ジソピラミド リドカイン（全身投与） キニジン		
シクロスボリン タクロリムス シロリムス テムシロリムス		
クラナゼパム エトスクシミド		
Ca拮抗剤 （フェロジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピン、ジルチアゼム、ベラパミル等）		
フルチカゾン ブデソニド ブレドニゾロン		
ダサチニブ エベロリムス ニロチニブ ラパチニブ ビンプラスチン ピンクリスチン		
ボセンタン		
アビキサパン		
エブレレノン		
トルバプタン エレトリプタン		
ダビガトラン		ダルナビル及びコビススタットのP糖蛋白阻害作用による。
アミトリプチリン イミプラミン パロキセチン ノルトリプチリン セルトラリン トラゾドン	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	ダルナビル及びコビススタットのCYP3A又はCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
リスベリドン ベルフェナジン クエチアピン		
フェンタニル オキシコドン トラマドール		
プロバフェノン		
トルテロジン		
デキストロメトルファン		
カルベジロール メトプロロール チモロール	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	コビススタットのCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
フレカイニド メキシレチン		
ロスバスタチン プラバスタチン ピタバスタチン	これらの薬剤の血中濃度上昇により、横紋筋融解症が起こる可能性がある。	機序不明
ジゴキシシン	ジゴキシシンの血中濃度を上昇させる可能性がある。	ダルナビル及びコビススタットのP糖蛋白阻害作用による。
コルヒチン	コルヒチンの血中濃度を上昇させる可能性がある。腎機能あるいは肝機能障害患者においては、本剤を併用しないこと。	ダルナビル及びコビススタットのCYP3A阻害作用又はP糖蛋白阻害作用による。
グレカブプレビル・ビプリタスビル配合剤	グレカブプレビルの血中濃度を上昇させる可能性がある。	ダルナビル及びコビススタットのP糖蛋白、BCRP又はOATP1B阻害作用による。
ドロスピレノン	ドロスピレノンの血中濃度を上昇させる可能性がある。	機序不明
併用により、下記の薬剤の血中濃度を低下させることがあるので、併用する場合には注意して投与すること。		
経口避妊剤 （エチニルエストラジオール、ノルエチステロン等）	これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。本剤を投与する場合は、別の避妊方法を行うことが望ましい。	機序不明
メサドン	メサドンの血中濃度を低下させる可能性がある。	機序不明
併用により、相互の血中濃度に影響を及ぼすことがあるので、併用する場合には必要に応じて本剤又は下記の薬剤の投与量を調節するなど注意して投与すること。		
リファブチン	ダルナビル、コビススタット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。また、リファブチンの血中濃度を上昇させる可能性がある。	リファブチンのCYP3A及びP糖蛋白誘導作用、及びダルナビル及びコビススタットのCYP3A阻害作用による。
クラリスロマイシン エリスロマイシン	ダルナビル、コビススタット又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	ダルナビル及びコビススタットとこれらの薬剤のCYP3A阻害作用により、相互に代謝が阻害される。

イトラコナゾール ケトコナゾール ^(B) ボリコナゾール フルコナゾール	ダルナビル、コビススタット、テノホビルアラフェナミド又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	ダルナビル、コビススタット及びテノホビルアラフェナミドとこれらの薬剤のCYP3A及びP糖蛋白阻害作用による。
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度に影響を与えることがある。	ダルナビル及びコビススタットの薬物代謝酵素阻害作用により、血中濃度に変化がおこることがある。
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可能性がある。	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。

注）国内では外用剤のみ発売

4. 副作用

抗HIV薬治療経験がないHIV-1感染症患者を対象とした本剤の海外第III相試験（TMC114FD2HTX3001試験）において、副作用（臨床検査値異常を含む）は362例中182例（50.3%）に認められた。主な副作用は、下痢71例（19.6%）、頭痛47例（13.0%）、発疹44例（12.2%）、悪心28例（7.7%）、疲労19例（5.2%）であった。（承認時）
プロテアーゼ阻害剤、薬物動態学的増強因子及びエムトリシタビン・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩配合剤の投与によりウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染症患者を対象とした海外第III相試験（TMC114IFD3013試験）において、副作用（臨床検査値異常を含む）は763例中236例（30.9%）に認められた。主な副作用は、下痢60例（7.9%）、頭痛58例（7.6%）、腹痛41例（5.4%）、発疹28例（3.7%）、嘔吐22例（2.9%）であった。（承認時）

1) 重大な副作用

- 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）：**中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれたとの報告があるので、異常が認められた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。
- 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：**AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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。
- 急性膵炎（0.1%）：**急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 腎不全又は重度の腎機能障害（頻度不明）：**腎機能不全、腎不全、急性腎障害、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あらわ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。
- 乳酸アシドーシス（頻度不明）：**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

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。

	5%以上	5%未満	頻度不明 ^(B)
免疫系障害		過敏症、免疫再構築症候群	
代謝および栄養障害		糖尿病、食欲不振、体脂肪の再分布/蓄積	高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、高脂血症
精神障害		異常な夢	
神経系障害	頭痛		
胃腸障害	下痢、腹痛	悪心、嘔吐、消化不良、腹部膨満、鼓腸	膵酵素増加
肝胆道系障害			急性肝炎、肝酵素増加
皮膚および皮下組織障害	発疹	そう痒症、蕁麻疹、血管性浮腫	

筋骨格系および結合組織障害		筋肉痛、骨壊死	
生殖系および乳房障害			女性化乳房
全身障害および投与局所様態		疲労、無力症	
臨床検査	総コレステロール増加、LDL コレステロール増加、トリグリセリド増加、ブドウ糖増加、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、腓型アミラーゼ増加、血中クレアチニン増加	Al-P 増加	リバーゼ増加

注) 本剤の海外臨床試験 (TMC114FD2HTX3001 試験及び TMC114IFD3013 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使用経験は限られているため、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、投与しないことが望ましい。本剤投与中に妊娠が判明した場合の代替薬への変更は、変更によるリスクを考慮した上で適切な時期に実施すること。〔妊娠中期及び妊娠後期の妊婦にダルナビル・コビススタット配合剤を投与したとき、出産後と比較しダルナビル及びコビススタットの血中濃度低下が認められている（「薬物動態」の項参照）。また、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) 授乳中の女性には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ダルナビル¹⁾ 及びコビススタット²⁾ 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、ヒト乳汁中への移行は不明である。テノホビル及びエムトリシタビンのヒト乳汁中への移行が報告されているが³⁾、テノホビル アラフェナミドのヒト乳汁中への移行は不明である。また、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。〕

7. 小児等への投与

- 1) 低出生体重児、新生児、乳児、3 歳未満の幼児には投与しないこと。〔「その他の注意」の項参照〕
- 2) 3 歳～11 歳又は体重 40kg 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。
健康成人にダルナビル 3200mg 単回投与したとき、又はダルナビル 1600mg とリトナビル 100mg を併用投与したとき、特異的な有害事象は認められなかった。
健康成人にコビススタット 400mg 単回投与したとき、重篤な副作用は認められなかった。

処置：

本剤に対する特別な解毒剤はない。過量投与した場合には、バイタルサイン及び臨床症状の観察など一般的な支持療法を行う。必要に応じて活性炭の投与など一般的な対症療法を行うこと。なお、ダルナビル及びコビススタットは血漿蛋白結合率が高いため、透析により除去されないと考えられる。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。

9. 適用上の注意

本剤を粉砕して使用しないこと。

10. その他の注意

- 1) ダルナビルの動物実験（ラット）^{4) ～6)} では、造血系、血液凝固系、肝、腎、膵臓及び甲状腺に影響が認められた。活性化部分トロンボプラスチン時間の延長とともに、赤血球パラメータのわずかな減少がみられた。
- 2) 生後 23 から 26 日（ヒトの 3 歳未満に相当）まで、幼若ラットにダルナビルを 20mg/kg から 1000mg/kg の用量で投与した結果、死亡例が認められた。〔「禁忌」の項参照〕

- 3) マウス⁷⁾ 及びラット⁸⁾ を用いたダルナビルのがん原性試験の結果、雌雄に用量依存的な肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発現率の増加、雄ラットに甲状腺濾胞細胞腺腫が認められた。
- 4) 健康被験者あるいは軽度から中等度の腎機能障害を有する被験者の腎機能（GFR）に及ぼすコビススタットの影響を検討した。イオヘキソールクリアランスは変化がなかったが、血清クレアチニン値を用いた推算クレアチニンクリアランス及び 24 時間内因性クレアチニンクリアランスはプラセボに比べ最大で約 28%低下した。なお、健康被験者で腎血漿流量を測定したところ、変化はなかった。

【薬物動態】

＜外国人における成績＞

1. 吸収・血漿中濃度^{9) ～11)}

1) 単回投与

健康成人 96 例に本剤を食後に単回投与したときの血漿中ダルナビル及びコビススタット、エムトリシタビン、テノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータを表 1 に示す。

表 1 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血漿中ダルナビル及びコビススタット、エムトリシタビン、テノホビルアラフェナミドの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	平均値（標準偏差）、t _{max} ：中央値（範囲）			
	93例	93例	93例	94例
	ダルナビル	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
t _{max} (hr)	4.00 (1.50-8.00)	4.00 (1.50-6.00)	2.00 (0.60-5.00)	1.50 (0.25-3.50)
C _{max} (ng/mL)	7042 (1481)	894 (254)	2041 (481)	110 (54.1)
AUC _∞ (ng·hr/mL)	87280 ^(注1) (28097)	6785 (2518)	11882 ^(注2) (2002)	127 ^(注3) (39.4)
t _{1/2} (hr)	5.9 ^(注1) (2.1)	3.7 (0.7)	16.5 ^(注2) (3.3)	0.3 ^(注3) (0.1)

注 1) 87 例

注 2) 85 例

注 3) 79 例

2) 反復投与

健康成人 10 例に本剤を 1 日 1 回食後に反復経口投与したときの血漿中ダルナビル及びコビススタット、エムトリシタビン、テノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ（12 日目）を表 2 に示す。

表 2 外国人健康成人に本剤を食後に反復投与したときの血漿中ダルナビル及びコビススタット、エムトリシタビン、テノホビルアラフェナミドの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	平均値（標準偏差）、t _{max} 、t _{1/2} ：中央値（範囲）			
	10例			
	ダルナビル	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
t _{max} (hr)	3.00 (3.00-4.00)	3.00 (2.00-4.00)	1.75 (1.50-2.00)	0.50 (0.50-1.00)
C _{max} (ng/mL)	9743.2 (1391.01)	1305.2 (179.95)	2198.9 (455.01)	130.7 (51.19)
AUC _{tau} (ng·hr/mL)	113654.8 (27016.15)	10097.3 (2395.47)	12602.1 (2067.52)	-
AUC _{last} (ng·hr/mL)	-	-	-	116.4 (30.27)
t _{1/2} (hr)	7.13 (6.53-9.01)	2.90 (2.81-3.42)	5.48 (4.74-6.96)	0.41 (0.33-0.51)

抗 HIV 薬治療経験がない成人 HIV 感染症患者又はダルナビル、エムトリシタビン、テノホビルアラフェナミド耐性関連変異を持たない抗 HIV 薬既治療の HIV 感染患者 21 例に、本剤を 1 日 1 回食後に反復投与したときの血漿中ダルナビル及びコビススタット、エムトリシタビン、テノホビル アラフェナミドの定常状態における薬物動態パラメータを表 3 に示す。

表 3 HIV 感染患者に本剤を食後に反復投与したときの血漿中ダルナビル及びコビススタット、エムトリシタビン、テノホビルアラフェナミドの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	平均値（変動係数）、t _{max} 、t _{1/2} ：中央値（範囲）			
	21例			
	ダルナビル	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
t _{max} (hr)	3.00 (2.00-4.00)	3.03 (3.00-4.00)	1.52 (1.50-2.00)	0.53 (0.50-1.00)
C _{max} (ng/mL)	8826.2 (33.3)	1128.7 (35.3)	2056.4 (25.3)	163.0 (51.9)
AUC _{tau} (ng·hr/mL)	99301.8 (45.3)	8744.5 (43.9)	11918.0 (35.9)	-

AUC _{last} (ng·hr/mL)	-	-	-	130.5 (34.1)
t _{1/2} (hr)	9.42 (6.31-13.87)	3.16 (2.77-3.70)	7.51 (6.40-8.79)	0.45 (0.38-0.66)

2. 食事の影響¹²⁾

本剤を空腹時に投与した結果、ダルナビルの AUC_{last} 及び C_{max} は高脂肪食と共に投与した時と比較してそれぞれ 34%及び 45% 低く、コビススタットの AUC_{last} 及び C_{max} は高脂肪食と共に投与した時と比較してそれぞれ 29%及び 23%低かった。また、エムトリシタビンの C_{max} は高脂肪食と共に投与した時と比較して、空腹時に投与した時の方が 26%高く、AUC_{last} は同程度であった。テノホビル アラフェナミドの C_{max} は高脂肪食と共に投与した時と比較して、空腹時に投与した時の方が 82%高く、AUC_{last} は同程度であった。なお、食事の内容は、AUC 及び C_{max} の変動の程度には影響しない。

3. 血漿蛋白結合率^{13) ~15)}

ダルナビル：ヒト血漿蛋白結合率は約 95%であり、主に α₁-酸性糖蛋白に結合した。(in vitro 試験、平衡透析法)

コビススタット：ヒト血漿蛋白結合率は、97~98%であった。(ex vivo 試験、平衡透析法)

エムトリシタビン：ヒト血漿蛋白結合率は、0.02~200µg/mL の濃度範囲において濃度に依存せず 4%未満であった。

テノホビル アラフェナミド：ヒト血漿蛋白結合率は、77~86%であった。

4. 代謝^{16) ~18)}

ダルナビル：ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験で、ダルナビルは主に CYP3A4 により酸化的に代謝されることが示唆された。In vivo 試験よりダルナビルの主な代謝物は 3 種類あり、野生型 HIV 株に対する活性はいずれも未変化体の 10%以下であった。健康成人に ¹⁴C 標識したダルナビル/リトナビル 400/100mg を単回経口投与したとき、血漿中放射能の大部分は未変化体由来であることが示された。

コビススタット：ヒト肝ミクロソーム及び CYP アイソザイムを用いた in vitro 試験で、コビススタットは主に CYP3A により酸化的に代謝され、一部 CYP2D6 で代謝されることが示唆された。また、グルクロン酸抱合体は検出されなかった。

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。

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。

5. 排泄^{9), 10), 19) ~21)}

ダルナビル：健康成人に ¹⁴C 標識したダルナビル/リトナビル 400/100mg を単回経口投与したとき、投与放射能の約 79.5%が糞中に、約 13.9%が尿中に排泄された。また、未変化体の排泄率は、糞中が約 41.2%、尿中が約 7.7%であった。ダルナビル 150mg を単独で静脈内投与したときの全身クリアランスは 32.8L/h (平均値) であり、リトナビル 100mg と併用したときの全身クリアランスは 5.9L/h (平均値) であった。本剤を投与したときのダルナビルの消失半減期は、約 6~7 時間 (中央値) であった。

コビススタット：コビススタット 150mg を 6 日間反復投与した後に ¹⁴C-コビススタット 150mg を経口投与したところ、投与量の 86.2% (平均値) が糞中に、8.2% (平均値) が尿中に排泄された。経口投与後のコビススタットの消失半減期は、約 3~4 時間 (中央値) であった。

エムトリシタビン：健康被験者にエムトリシタビン 200mg を反復投与後 ¹⁴C-エムトリシタビンを単回投与したところ、投与量の 86%は尿中に、14%は糞中に回収された。また、¹⁴C-エムトリシタビンを単回投与したところ、投与量の 13%の代謝物がヒト尿中に検出された。腎クリアランスが推定クレアチニンクリアランスを上回ったことから、糸球体ろ過と尿細管への能動輸送の両方による排泄が示唆された。

テノホビル アラフェナミド：健康被験者に 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。

6. 小児 HIV-1 感染患者²²⁾

本剤を用いた小児 HIV-1 感染患者を対象とした試験は実施していない。

ダルナビル：12 歳以上 18 歳未満で体重 40kg 以上の小児 HIV-1 感染患者を対象とし、2 剤の NRTI を併用したダルナビル及びリトナビルの非盲検試験における、小児 HIV-1 感染患者のダルナビルの薬物動態パラメータを表 4 に示す。

表 4 小児 HIV-1 感染患者にダルナビル、リトナビル及び 2 剤の NRTI を食後に反復投与したときの血漿中ダルナビルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	平均値 (標準偏差)、t _{max} ：中央値 (範囲)
	12 例
t _{max} (hr)	3.00 (1.00-6.00)
C _{max} (ng/mL)	6721 (1700)
C _{min} (ng/mL)	1589 (768.2) ^{注 1)}
AUC _{24h} (ng·hr/mL)	81880 (26300) ^{注 1)}

注 1) 10 例

コビススタット、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミド：12 歳以上 18 歳未満で体重 35kg 以上の小児 HIV-1 感染患者を対象としたエルビテグラビル・コビススタット・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剤の非盲検試験における、小児 HIV-1 感染患者のコビススタット、エムトリシタビン、テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータを表 5 に示す。

表 5 小児 HIV-1 感染患者にエルビテグラビル・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剤を食後に反復投与したときの血漿中コビススタット、エムトリシタビン、テノホビル アラフェナミド、テノホビルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	平均値 (変動係数)、t _{max} ：中央値 (範囲)			
	24 例			
	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	テノホビル
t _{max} (hr)	4.00 (2.01-5.00)	2.00 (1.00-4.00)	1.48 (0.50-2.00)	3.00 (1.00-4.00)
C _{max} (ng/mL)	1202 (35.0)	2265 (22.5)	167 (64.4)	18 (23.7)
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	8241 (36.1) ^{注 1)}	14424 (23.9)	-	288 (18.8) ^{注 1)}
AUC _{last} (ng·hr/mL)	-	-	189 (55.8)	-

注 1) 23 例

7. 肝機能障害患者²³⁾

ダルナビル：軽度 (Child-Pugh 分類クラス A、8 例) 及び中等度肝障害患者 (Child-Pugh 分類クラス B、8 例) にダルナビル/リトナビル 600/100mg を 1 日 2 回反復投与したときのダルナビルの薬物動態を健康被験者と比較したとき、顕著な差は認められなかった。なお、重度肝障害患者 (Child-Pugh 分類クラス C) を対象とした試験は実施していない。

コビススタット：中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス B) を有する被験者において、コビススタット投与時の薬物動態を健康被験者と比較したとき、顕著な差は認められなかった。なお、重度肝障害患者 (Child-Pugh 分類クラス C) を対象とした試験は実施していない。

エムトリシタビン：肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。

テノホビル アラフェナミド：軽度肝障害患者 (Child-Pugh 分類クラス A) 及び中等度肝障害患者 (Child-Pugh 分類クラス B) にテノホビル アラフェナミド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を健康被験者と比較したとき、顕著な差は認められなかった。なお、重度肝障害患者 (Child-Pugh 分類クラス C) を対象とした試験は実施していない。

8. 腎機能障害患者

ダルナビル：中等度腎障害 (CL_{CR} が 30~60mL/min) を有する HIV-1 感染患者 (20 例) において、腎機能の低下によりダルナビルの薬物動態に有意な影響がないことが示された。重度腎障害又は末期腎疾患を有する HIV-1 感染患者における試験は実施されていない。

コビススタット：重度腎障害 (CL_{CR} が 30mL/min 未満) を有する被験者において、コビススタットの薬物動態を検討した。コビススタットの薬物動態を健康被験者と比較したとき、顕著な差は認められなかった。

エムトリシタビン：重度腎機能障害を有する被験者 (CL_{CR}

が 30mL/min 未満) における、エムトリシタピン 200mg 単回投与時のエムトリシタピンの $C_{\max}$ 及び AUC は、 CL_{CR} が 80mL/min 超の被験者に対し、それぞれ約 30%及び約 200% 上昇した。

テノホビル アラフェナミド：重度腎機能障害を有する被験者 (CL_{CR} が 15mL/min 以上 30mL/min 未満の非透析患者) における、テノホビル アラフェナミド 25mg 単回投与時のテノホビル アラフェナミドの $C_{\max}$ 及び AUC は、 CL_{CR} が 90mL/min 超の被験者に対してそれぞれ 79%及び 92%上昇し、テノホビルの $C_{\max}$ 及び AUC は、それぞれ 179%及び 474%上昇した。 CL_{CR} が 15mL/min 未満の腎機能障害を有する被験者における薬物動態は検討していない。

9. 妊婦、産婦への投与²⁴⁾

妊娠中期の HIV 感染患者 (7 例) に、ダルナビル・コビスタット配合剤を 1 日 1 回投与したとき、ダルナビルの $C_{\max}$ 、 AUC_{24h} 及び $C_{\min}$ は、出産後 (6~12 週; 6 例) と比較してそれぞれ 49%、56%及び 92%減少した。妊娠後期 (6 例) では、ダルナビルの $C_{\max}$ 、 AUC_{24h} 及び $C_{\min}$ はそれぞれ 37%、50%及び 89%減少した。

10. 薬物相互作用

1) *In vitro* 試験成績^{25) ~31)}

ダルナビル：CYP3A で代謝され、CYP3A (K_i : 0.4 μ mol/L) 及び CYP2D6 (K_i : 41 μ mol/L) を阻害し、また P 糖蛋白 (IC_{50} : 32.9 μ mol/L) を阻害する。

コビスタット：CYP3A 及び CYP2D6 で代謝され、CYP3A (IC_{50} : 0.03~0.29 μ mol/L) 及び CYP2D6 (IC_{50} : 9.17 μ mol/L) を阻害し、また P 糖蛋白、BCRP (IC_{50} : 59 μ mol/L)、OATP1B1 (IC_{50} : 3.50 μ mol/L)、OATP1B3 (IC_{50} : 1.88 μ mol/L) 及び MATE1 (IC_{50} : 1.87 μ mol/L) を阻害する。

エムトリシタピン：OAT3 の基質である。

テノホビル アラフェナミド：CYP3A で代謝される。P 糖蛋白、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である。

テノホビル：OAT1、OAT3 及び MRP4 の基質であり、OAT1 に対する阻害作用 (IC_{50} : 29.3 μ mol/L) は弱かった。

2) 臨床成績

本剤を用いた薬物相互作用試験は実施されていないため、ダルナビル、コビスタット、エムトリシタピン、テノホビル アラフェナミドを用いた試験成績を示す。

(1) ダルナビル

併用薬がダルナビルの薬物動態に及ぼす影響及びダルナビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響について表 6、7 に示す。

表 6 併用薬投与時のダルナビルの薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	他剤併用時/非併用時のダルナビルの薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
					$C_{\max}$	AUC	$C_{\min}$
					[0.72, 1.00]	[0.75, 1.01]	[0.54, 0.87]
エファビレンツ	600 mg 1 日 1 回	300 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	12	0.85 [0.72, 1.00]	0.87 [0.75, 1.01]	0.69 [0.54, 0.87]
ネビラビン	200mg 1 日 2 回	400 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	8	1.40 [1.14, 1.73]	1.23 [0.97, 1.57]	1.02 [0.79, 1.32]
セルトラリン	50mg 1 日 1 回	400 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	13	1.01 [0.89, 1.14]	0.98 [0.84, 1.14]	0.94 [0.76, 1.16]
パロキセチン	20mg 1 日 1 回	400 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	16	0.97 [0.92, 1.02]	1.02 [0.95, 1.10]	0.94 [0.96, 1.19]
ラニチジン	150 mg 1 日 2 回	400 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	16	0.96 [0.89, 1.05]	0.95 [0.90, 1.01]	0.94 [0.90, 0.99]
オメプラゾール	20 mg 1 日 1 回	400 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	16	1.02 [0.95, 1.09]	1.04 [0.96, 1.13]	1.08 [0.93, 1.25]
ジダノシン	400mg 1 日 1 回	600 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	17	0.93 [0.86, 1.00]	1.01 [0.95, 1.07]	1.07 [0.95, 1.21]
テノホビル ジソプロキシ シルフマル 酸塩	300 mg 1 日 1 回	300 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	12	1.16 [0.94, 1.42]	1.21 [0.95, 1.54]	1.24 [0.90, 1.69]
ケトコナゾール	200 mg 1 日 2 回	400 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	14	1.21 [1.04, 1.40]	1.42 [1.23, 1.65]	1.73 [1.39, 2.14]
クラリスロマイシン	500 mg 1 日 2 回	400 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	17	0.83 [0.72, 0.96]	0.87 [0.75, 1.01]	1.01 [0.81, 1.26]
リファブチン	150 mg 隔日 1 回	600 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	11 ^(注3)	1.42 [1.21, 1.67]	1.57 [1.28, 1.93]	1.75 [1.28, 2.37]
カルバマゼピン	200 mg 1 日 2 回	600 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	11 ^(注1)	1.04 [0.93, 1.16]	0.99 [0.90, 1.08]	0.85 [0.73, 1.00]
リルビリン	150 mg 1 日 1 回	800 mg 1 日 1 回	100 mg 1 日 1 回	14 ^(注2)	0.90 [0.81, 1.00]	0.89 [0.81, 0.99]	0.89 [0.68, 1.16]
エトラビリン	200 mg 1 日 2 回	600mg 1 日 2 回	100mg 1 日 2 回	10 ^(注2)	1.11 [1.01, 1.22]	1.15 [1.05, 1.26]	1.02 [0.90, 1.17]
アルテメテル・ルメファン トリン配合剤	80・480 mg、3 日間投与 (0, 8, 24, 36, 48 及び 60 時間投与)	600 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	14	1.00 [0.93, 1.07]	0.96 [0.90, 1.03]	0.87 [0.77, 0.98]
シメプレビル	ダルナビル及びコビスタットとの併用投与時：50 mg 1 日 1 回 単独投与時：150 mg 1 日 1 回	800 mg 1 日 1 回	100 mg 1 日 1 回	25 ^(注3)	1.04 [0.99, 1.10]	1.18 [1.11, 1.25]	1.31 [1.13, 1.52]
ロビナビル	ロビナビル・リトナビル配合剤 400・100 mg	300 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	9	0.61 [0.51, 0.74]	0.47 [0.40, 0.55]	0.35 [0.29, 0.42]
		NA	8		0.67 [0.53, 0.84]	0.47 [0.37, 0.59]	0.36 [0.29, 0.46]

	1 日 2 回						
インジナビル	800 mg 1 日 2 回	400 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	9	1.11 [0.98, 1.26]	1.24 [1.09, 1.42]	1.44 [1.13, 1.82]
アタザナビル	300 mg 1 日 1 回	400 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	13	1.02 [0.96, 1.09]	1.03 [0.94, 1.12]	1.01 [0.88, 1.16]

NA：未投与

注 1) 非併用投与時：16 例

注 2) 非併用投与時：15 例

注 3) 非併用投与時：23 例

表 7 ダルナビル投与時の併用薬の薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	他剤併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
					$C_{\max}$	AUC	$C_{\min}$
					[0.97, 1.35]	[1.08, 1.36]	[1.01, 1.36]
エファビレンツ	600 mg 1 日 1 回	300 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	12	1.15 [0.97, 1.35]	1.21 [1.08, 1.36]	1.17 [1.01, 1.36]
ネビラビン	200mg 1 日 2 回	400 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	8	1.18 [1.02, 1.37]	1.27 [1.12, 1.44]	1.47 [1.20, 1.82]
ブラバスタチン	40 mg 単回	600 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	14	1.63 [0.95, 2.82]	1.81 [1.23, 2.66]	NC
セルトラリン	50mg 1 日 1 回	400 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	13	0.56 [0.49, 0.63]	0.51 [0.46, 0.58]	0.51 [0.45, 0.57]
パロキセチン	20mg 1 日 1 回	400 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	16	0.64 [0.59, 0.71]	0.61 [0.56, 0.66]	0.63 [0.55, 0.73]
ジダノシン	400mg 1 日 1 回	600 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	17	0.84 [0.59, 1.20]	0.91 [0.75, 1.10]	NC
テノホビル ジソプロキシ シルフマル 酸塩	300 mg 1 日 1 回	300 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	12	1.24 [1.08, 1.42]	1.22 [1.10, 1.35]	1.37 ^(注1) [1.19, 1.57]
R(-)メサドン	メサドン 55~150 mg 1 日 1 回	600 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	16	0.76 [0.71, 0.81]	0.84 [0.78, 0.91]	0.85 [0.77, 0.94]
S(+)-メサドン					0.56 [0.51, 0.62]	0.60 [0.58, 0.71]	0.60 [0.53, 0.69]
シルデナフィ ル	シルデナフィ ル 25 mg 単回	400 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	16	0.62 [0.55, 0.70]	0.97 [0.86, 1.09]	NC
N-デスメチ ルシルデナ フィ					0.05 [0.04, 0.05]	0.05 [0.04, 0.08]	NC
ケトコナ ゾール	200 mg 1 日 2 回	400 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	15	2.11 [1.81, 2.44]	3.12 [2.65, 3.68]	9.68 [6.44, 14.55]
エチニルエ ストラジ オール	エチニルエ ストラジ オール・ノル エチス テロン配合 剤 (各 35 μ g・1.0 mg 含有) 1 日 1 回	600 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	11 ^(注2)	0.68 [0.61, 0.74]	0.56 [0.50, 0.63]	0.38 [0.27, 0.54]
ノルエチス テロン					0.90 [0.83, 0.97]	0.86 [0.75, 0.98]	0.70 [0.51, 0.97]
アトルバス タチン	アトルバス タチン 10 mg 1 日 1 回	300 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	15	0.56 [0.48, 0.67]	0.85 [0.76, 0.97]	1.81 [1.37, 2.40]
アトルバス タチンラク トン					0.85 [0.76, 0.96]	1.07 [0.96, 1.19]	2.08 [1.63, 2.65]
クラリスロ マイシン	500 mg 1 日 2 回	400 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	17	1.26 [1.03, 1.54]	1.57 [1.35, 1.84]	2.74 [2.30, 3.26]
ジゴキシ ン	0.4 mg 単回	600 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	8	1.15 [0.89, 1.48]	1.36 [0.81, 2.26]	NC
リファブチ ン	リファブチ ン 150 mg 隔日 1 回	600 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	11 ^(注3)	0.72 [0.55, 0.93]	0.93 [0.80, 1.09]	1.64 [1.48, 1.81]
25-脱アセ チル体代謝 物					4.77 [4.04, 5.63]	9.81 [8.09, 11.9]	27.1 [22.15, 33.16]
グブレノ ルフィン	グブレノル フィン・ナロ キシ ン配合剤 1 日 1 回最大 16・4 mg	600 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	17	0.92 [0.79, 1.08]	0.89 [0.78, 1.02]	0.98 [0.82, 1.16]
カルバマ ゼピン	200 mg 1 日 2 回	600 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	16	1.43 [1.34, 1.53]	1.45 [1.35, 1.57]	1.54 [1.41, 1.68]
カルバマ ゼピンエ ボキシ シド				16	0.46 [0.43, 0.49]	0.46 [0.44, 0.49]	0.48 [0.45, 0.51]
ラルデグラ ビル	400 mg 1 日 2 回	600 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	6	0.67 ^(注4) [0.33, 1.37]	0.71 ^(注4) [0.38, 1.33]	NC
マラピ ロク	150 mg 1 日 2 回	600 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	12	2.29 ^(注5) [1.46, 3.59]	4.05 ^(注5) [2.94, 5.59]	8.00 [6.35, 10.1]
リルビ リン	150 mg 1 日 1 回	800 mg 1 日 1 回	100 mg 1 日 1 回	14	1.79 [1.56, 2.06]	2.30 [1.98, 2.67]	2.78 [2.39, 3.24]
エトラビ リン	200 mg 1 日 2 回	600 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	10 ^(注5)	1.81 [1.56, 2.11]	2.08 [1.56, 2.80]	1.67 [1.38, 2.03]
アルデメ テル	アルデメ テル・ルメ ファン トリン配 合剤 80・480 mg、3 日間投与 (0, 8, 24, 36, 48 及び 60 時間 に投与)	600 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	14 ^(注3)	0.82 [0.61, 1.11]	0.84 [0.69, 1.02]	0.97 [0.90, 1.05]
ジヒドロ ア ル デミ シ ン					0.82 [0.66, 1.01]	0.82 [0.74, 0.91]	1.00 [0.82, 1.22]
ルメファン トリ ン					1.65 [1.49, 1.83]	2.75 [2.46, 3.08]	2.26 ^(注6) [1.92, 2.67]
シメプレ ビル	ダルナビル及びコビス タット との併用投 与時：50 mg 1 日 1 回 単独投与時 ：150 mg 1 日 1 回	800 mg 1 日 1 回	100 mg 1 日 1 回	25 ^(注7)	1.79 [1.55, 2.06]	2.59 [2.15, 3.11]	4.58 [3.54, 5.92]
ロビナ ビル	ロビナビル・リ トナビル配 合剤 400・100 mg 1 日 2 回	300 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	9	1.22 [1.12, 1.32]	1.37 [1.27, 1.49]	1.72 [1.46, 2.03]
		NA	8		0.83 [0.70, 0.99]	0.81 [0.70, 0.94]	0.65 [0.48, 0.88]
インジナ ビル	800 mg 1 日 2 回	400 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	9	1.08 [0.95, 1.22]	1.23 [1.06, 1.42]	2.25 [1.63, 3.10]
S-ワル ファ リン	ワルファ リン 10 mg + ビ タ ミン K1 10 mg + デキ ストロメ トルファン 30 mg + オ メ プラゾ ール 40 mg 単回			12	0.92 [0.86, 0.98]	0.79 [0.74, 0.86]	NC
7-OH-S- ワ ル ファ リン				12	1.43 [1.24, 1.64]	1.24 [0.97, 1.58]	NC
デキスト ロメ トル ファン				12	2.27 [1.59, 3.26]	2.70 [1.80, 4.05]	NC
デキスト ル ファン				12	0.87 [0.77, 0.98]	0.96 [0.90, 1.03]	NC
オメ プラ ゾ ール				12	0.66 [0.48, 0.91]	0.58 [0.51, 0.67]	NC
5-OH-オ メ				12	0.94	0.85	NC

プラズール					[0.72, 1.22]	[0.77, 0.93]
NA：未投与、NC：未算出						

注 1) 11 例
注 2) 非併用投与時：13 例
注 3) 非併用投与時：15 例
注 4) 幾何平均の比
注 5) 非併用投与時：11 例
注 6) 13 例
注 7) 非併用投与時：21 例

(2) コピシスタット

併用薬がコピシスタットの薬物動態に及ぼす影響及びコピシスタットが併用薬の薬物動態に及ぼす影響について表 8、9 に示す。

表 8 併用薬投与時のコピシスタットの薬物動態パラメータの比^{※1)}

併用薬	併用薬の用法・用量	コピシスタットの用法・用量	例数	他剤併用時/非併用時のコピシスタットの薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
				C _{max}	AUC	C _{min}
ファモチジン	40 mg 1 日 1 回 夜、食後、エルビテグラビル、コピシスタット投与後 12 時間後	150 mg 1 日 1 回、朝、食後	10	1.04 [0.99, 1.08]	1.05 [1.02, 1.08]	1.15 [1.06, 1.26]
	40 mg 1 日 1 回 朝、食後		16	1.06 [0.99, 1.13]	1.03 [0.97, 1.11]	1.11 [1.00, 1.24]
オメプラゾール	20 mg 1 日 1 回、朝、絶食下		11	0.90 [0.82, 0.99]	0.92 [0.85, 1.01]	0.93 [0.74, 1.17]
	20 mg 1 日 1 回、夜、絶食下、エルビテグラビル、コピシスタット投与後 12 時間後		11	0.94 [0.85, 1.05]	0.99 [0.89, 1.09]	1.02 ^{※2)} [0.82, 1.28]

注 1) エルビテグラビル 150mg 1 日 1 回との併用投与
注 2) 10 例

表 9 コピシスタット投与時の併用薬の薬物動態パラメータの比^{※1)}

併用薬	併用薬の用法・用量	コピシスタットの用法・用量	例数	他剤併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
				C _{max}	AUC	C _{min}
デシプラミン (国内未承認)	50 mg 単回	150 mg 1 日 1 回	8	1.24 [1.08, 1.44]	1.58 [1.35, 1.84]	NC
ジゴキシン	0.5 mg 単回		22	1.41 [1.29, 1.55]	1.20 [1.10, 1.30]	NC
エファビレンツ	600 mg 単回		17	0.87 [0.80, 0.94]	0.93 [0.90, 0.96]	NC
ロスバスタチン	10 mg 単回	150 mg 1 日 1 回	10	1.89 [1.48, 2.42]	1.38 [1.14, 1.67]	1.43 [1.08, 1.89] ^{※2)}
リファブチン	リファブチン	150 mg 1 日 1 回	12	1.09 [0.98, 1.20] ^{※3)}	0.92 [0.83, 1.03] ^{※3)}	0.94 [0.85, 1.04] ^{※3)}
25-脱アセチル体代謝物	150 mg 隔日 1 回			4.84 [4.09, 5.74] ^{※3)}	6.25 [5.08, 7.69] ^{※3)}	4.94 [4.04, 6.04] ^{※3)}
ノルダステメート及びエチニルエストラジオール	0.180/ 0.215/ 0.250 mg ノルダステメート 1 日 1 回 0.025 mg エチニルエストラジオール 1 日 1 回	150 mg 1 日 1 回 ^{※4)}	15	2.08 [2.00, 2.17]	2.26 [2.15, 2.37]	2.67 [2.43, 2.92]
ブプレノルフィン	ブプレノルフィン	150 mg 1 日 1 回	17	1.12 [0.98, 1.27]	1.35 [1.18, 1.55]	1.66 [1.31, 1.93]
ノルブプレノルフィン	16～24 mg 1 日 1 回			1.24 [1.03, 1.49]	1.42 [1.22, 1.67]	1.57 [1.31, 1.88]
R-メサドン	メサドン	150 mg 1 日 1 回	11	1.01 [0.91, 1.13]	1.07 [0.96, 1.19]	1.10 [0.95, 1.28]
S-メサドン	80 ～ 120 mg 1 日 1 回			0.96 [0.87, 1.06]	1.00 [0.89, 1.12]	1.02 [0.89, 1.17]
ナロキシソン	4 ～ 6 mg 1 日 1 回	150 mg 1 日 1 回	17	0.72 [0.61, 0.85]	0.72 [0.59, 0.87]	NC

NC：未算出
注 1) エルビテグラビル 150mg 1 日 1 回との併用投与（デシプラミン、ジゴキシン及びエファビレンツとの薬物相互作用試験はコピシスタットを単独投与）
注 2) C_{last}
注 3) リファブチン 300mg 1 日 1 回投与時との比較
注 4) エルビテグラビル・コピシスタット・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合剤を用いた試験

(3) エムトリシタビン

併用薬がエムトリシタビンの薬物動態に及ぼす影響及びエムトリシタビンが併用薬の薬物動態に及ぼす影響について表 10、11 に示す。

表 10 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・投与方法	エムトリシタビンの用量	例数	他剤併用時/非併用時のエムトリシタビンの薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
				C _{max}	AUC	C _{min}
ダルナビル	800mg +コピシス タット 150mg 1 日 1 回	200mg 1 日 1 回 ^{※1)}	11	1.13 [1.02, 1.24]	1.24 [1.17, 1.31]	1.31 [1.24, 1.38]
エファビレンツ	600mg 1 日 1 回	200mg 1 日 1 回	11	0.90 [0.81, 0.99]	0.92 [0.87, 0.96]	0.92 [0.6, 0.98]
セルトラリン	50mg 単回	200mg 1 日 1 回 ^{※2)}	19	0.90 [0.82, 0.98]	0.84 [0.81, 0.88]	0.94 [0.90, 0.99]
タクロリムス	0.05mg/kg 1 日 2 回	200mg 1 日 1 回 ^{※3)}	21	0.89 [0.83, 0.95]	0.95 [0.91, 0.99]	1.03 [0.96, 1.10]

ファムシクロビル	500mg 単回	200mg 単回	12	0.90 [0.80, 1.01]	0.93 [0.87, 0.99]	NC
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	300mg 1 日 1 回 7 日間	200mg 1 日 1 回 7 日間	17	0.96 [0.87, 1.06]	1.07 [1.00, 1.04]	1.20 [1.12, 1.29]
インジナビル	800mg 単回	200mg 単回	12	0.92 [0.82, 1.04]	1.01 [0.94, 1.09]	NC
サニルブジン	40mg 単回	200mg 単回	6	1.04 [0.94, 1.16]	1.02 [0.94, 1.11]	NC
ジドブジン	300mg 1 日 2 回 7 日間	200mg 1 日 1 回 7 日間	27	0.97 [0.90, 1.04]	0.97 [0.93, 1.01]	0.96 [0.88, 1.04]
ソホスブビル・ベラバタスビル配合剤	400・100mg 1 日 1 回	200mg 1 日 1 回 ^{※2)}	24	1.02 [0.97, 1.06]	1.01 [0.98, 1.04]	1.02 [0.97, 1.07]

NC：未算出
注 1) エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド配合剤を用いた薬物動態試験
注 2) エルビテグラビル・コピシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド（10mg）配合剤を用いた薬物動態試験
注 3) エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合剤を用いた薬物動態試験

表 11 エムトリシタビン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・投与方法	エムトリシタビンの用量	例数	他剤併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの比 [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	300mg 1 日 1 回 7 日間	200mg 1 日 1 回 7 日間	17	1.03 [0.95, 1.11]	1.00 [0.92, 1.09]	1.02 [0.92, 1.13]
インジナビル	800mg 単回	200mg 単回	12	0.98 [0.84, 1.13]	1.02 [0.89, 1.17]	NC
サニルブジン	40mg 単回	200mg 単回	6	1.05 [0.95, 1.16]	1.09 [0.83, 1.44]	NC
ジドブジン	300mg 1 日 2 回 7 日間	200mg 1 日 1 回 7 日間	27	1.17 [1.00, 1.38]	1.13 [1.05, 1.20]	0.98 [0.89, 1.09]

NC：未算出

(4) テノホビル アラフェナミド

併用薬がテノホビル アラフェナミドの薬物動態に及ぼす影響及びテノホビル アラフェナミドが併用薬の薬物動態に及ぼす影響について表 12、13 に示す。

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	併用薬の用法・投与方法	テノホビル アラフェナミドの用量	例数	他剤併用時/非併用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 [90%信頼区間]		
				C _{max}	AUC	C _{min}
カルバマゼピン	300mg 1 日 2 回	25mg 単回	26	0.43 [0.36, 0.51]	0.45 [0.40, 0.51]	NC
アタザナビル	300mg +リトナビル 100mg 1 日 1 回	10mg 単回	10	1.77 [1.28, 2.44]	1.91 [1.55, 2.35]	NC
コピシス タット	150mg 1 日 1 回	8mg 1 日 1 回	12	2.83 [2.20, 3.65]	2.65 [2.29, 3.07]	NC
ダルナビル	800mg +コピシス タット 150mg 1 日 1 回	25mg 1 日 1 回 ^{※1)}	11	0.93 [0.72, 1.21]	0.98 [0.80, 1.19]	NC
	800mg +リトナビル 100mg 1 日 1 回	10mg 単回	10	1.42 [0.96, 2.09]	1.06 [0.84, 1.35]	NC
ドルテグラビル	50mg 1 日 1 回	10mg 単回	10	1.24 [0.88, 1.74]	1.19 [0.96, 1.48]	NC
エファビレンツ	600mg 1 日 1 回	40mg 1 日 1 回	11	0.78 [0.58, 1.05]	0.86 [0.2, 1.02]	NC
ロビナビル・リトナビル配合剤	800mg +リトナビル 200mg 1 日 1 回	10mg 単回	10	2.19 [1.72, 2.79]	1.47 [1.17, 1.85]	NC
セルトラリン	50mg 単回	10mg 1 日 1 回 ^{※2)}	19	1.00 [0.86, 1.16]	0.96 [0.89, 1.03]	NC
リルビリン	25mg 1 日 1 回	25mg 1 日 1 回	32	1.01 [0.84, 1.22]	1.01 [0.94, 1.10]	NC
ソホスブビル・ベラバタスビル配合剤	400・100mg 1 日 1 回	10mg 1 日 1 回 ^{※3)}	24	0.80 [0.68, 0.94]	0.87 [0.81, 0.94]	NC

NC：未算出
注 1) 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剤を用いた薬物動態試験
注 2) エルビテグラビル・コピシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド（10mg）配合剤を用いた薬物動態試験

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・コピシスタット・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剤又はテノホビル アラフェナミド・エムトリシタビン配合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・投与方法	テノホビル アラフェナミドの用量	例数	他剤併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
				C _{max}	AUC	C _{min}
カルバマゼピン	300mg 1 日 2 回	25mg 単回	26	0.70 [0.65, 0.74]	0.77 [0.74, 0.81]	NC

アタザナビル	300mg +リトナビル 100mg 1日1回	10mg 単回	10	0.98 [0.89, 1.07]	0.99 [0.96, 1.01]	1.00 [0.96, 1.04]
コビススタット	150mg 1日1回	25mg 1日1回 (注1)	14	1.06 [1.00, 1.12]	1.09 [1.03, 1.15]	1.11 [0.98, 1.25]
ダルナビル	800mg +コビススタット 150mg 1日1回	25mg 1日1回 (注1)	14	1.02 [0.96, 1.09]	0.99 [0.92, 1.07]	0.97 [0.82, 1.15]
	800mg +リトナビル 100mg 1日1回	10mg 単回	10	0.99 [0.91, 1.08]	1.01 [0.96, 1.06]	1.13 [0.95, 1.34]
ドルテグラビル	50mg 1日1回	10mg 単回	10	0.87 [0.79, 0.96]	0.98 [0.93, 1.03]	0.95 [0.88, 1.03]
ロピナビル・リトナビル配合剤	800mg +リトナビル 200mg 1日1回	10mg 単回	10	1.00 [0.95, 1.06]	1.00 [0.92, 1.09]	0.98 [0.85, 1.12]
ミダゾラム	2.5mg 単回経口	25mg 1日1回	18	1.02 [0.92, 1.13]	1.12 [1.03, 1.22]	NC
	1mg 単回静脈内	25mg 1日1回	18	0.99 [0.89, 1.11]	1.08 [1.04, 1.14]	NC
セルトラリン	50mg 単回	10mg 1日1回 (注2)	20	1.14 [0.94, 1.38]	1.09 [0.90, 1.32]	NC
リルピビルン	25mg 1日1回	25mg 1日1回	32	0.93 [0.87, 0.99]	1.01 [0.96, 1.06]	1.13 [1.04, 1.23]
ベルパタスビル ソホスブビル ソホスブビルの主代謝物	ベルパタスビル 100mg+ソホスブビル +400mg 1日1回	10mg 1日1回 (注2)	24	1.30 [1.17, 1.45]	1.50 [1.35, 1.66]	1.60 [1.44, 1.78]
				1.23 [1.07, 1.42]	1.37 [1.24, 1.52]	NC
				1.29 [1.25, 1.33]	1.48 [1.43, 1.53]	1.58 [1.52, 1.65]

NC：未算出

注1) 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剤を用いた薬物動態試験
注2) 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 (10mg)・エムトリシタビン配合剤を用いた薬物動態試験

【臨床成績】

＜海外臨床試験＞

TMC114FD2HTX3001 試験 (AMBER 試験)³²⁾：抗 HIV 薬治療未経験の HIV-1 感染患者を対象に、本剤（本剤群）の有効性及び安全性を検討するため、ダルナビル・コビススタット配合剤（DRV・COBI）とエムトリシタビン・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩配合剤（FTC・TDF）の併用（DRV・COBI、FTC・TDF 併用群）を対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。48 週時の臨床成績を表 14 に示す。
FDA の snapshot アプローチに基づく 48 週時のウイルス学的効果（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に維持されていた患者の割合）を主要評価項目とし、DRV・COBI、FTC・TDF 併用群に対する本剤群の非劣性が検証された [群間差 (95%CI)：2.7 (-1.6～7.1) %]。

表 14 48 週時の臨床成績の概要 (TMC114FD2HTX3001 試験)

	本剤群 362 例	DRV・COBI、 FTC・TDF 併用群 363 例
ウイルス学的効果 HIV RNA 量<50copies/mL	331 (91.4%)	321 (88.4%)
ウイルス学的治療失敗 ^(注1)	16 (4.4%)	12 (3.3%)

注1) 48 週時に HIV RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者、有効性の欠如又は消失のために試験を中止した患者、有害事象、死亡及び有効性の欠如又は消失以外の理由で試験を中止し中止時点のウイルス量が 50 copies/mL 以上であった患者を含む。

TMC114IFD3013 試験 (EMERALD 試験)³³⁾：プロテアーゼ阻害剤、薬物動態学的増強因子（ブースター）及び FTC・TDF 配合剤の併用投与によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染患者を対象に、本剤 1 日 1 回投与に切り替えた際の有効性及び安全性を評価するためのランダム化非盲検並行群間比較試験を実施した。48 週時の臨床成績を表 15 に示す。
試験実施計画書の規定に基づく 48 週時までのウイルス学的リバウンド（HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上となった患者の割合）を主要評価項目とし、治療継続群に対する本剤群の非劣性が検証された [群間差 (95%CI)：0.4 (-1.5～2.2) %]。

表 15 48 週時の臨床成績の概要 (TMC114IFD3013 試験)

	本剤群 763 例	治療継続群 378 例
ウイルス学的リバウンド ^(注1) HIV RNA 量≥50copies/mL	19 (2.5%)	8 (2.1%)
ウイルス学的効果 ^(注2) HIV RNA 量<50copies/mL	724 (94.9%)	354 (93.7%)

注1) 48 週時までに HIV RNA 量が 50copies/mL 以上の患者、及び理由を問わず試験を早期に中止し、中止時点のウイルス量が 50copies/mL 以上であった患者
注2) FDA の snapshot アプローチに基づくウイルス学的効果

【薬効薬理】

1. 作用機序

ダルナビル^{34)～38)}：ダルナビルは HIV-1 プロテアーゼの 2 量体化及び酵素活性を阻害する。本剤は HIV-1 感染細胞においてウイルスのコードする Gag-Pol ポリタンパク質の切断を選択的に阻害し、その結果、感染性を有する成熟ウイルスの形成を抑制する。本剤は HIV-1 プロテアーゼに強い親和性 ($K_D4.5 \times 10^{-12}$ mol/L) を有しており、HIV プロテアーゼ阻害剤耐性関連変異の影響も受けにくかった。他の代表的な 13 種のヒトプロテアーゼに対する阻害作用は認められなかった。

コビススタット：コビススタットは、CYP3A の選択的な阻害薬である。CYP3A による代謝によって吸収率の低下及び半減期の短縮が認められるダルナビル等の CYP3A 基質に対し、CYP3A を阻害することによって体内曝露を増加させる。

エムトリシタビン：エムトリシタビン（FTC）は、シチジンの合成ヌクレオシド誘導体であり、細胞内酵素によりリン酸化されエムトリシタビン 5'-三リン酸となる。エムトリシタビン 5'-三リン酸は HIV-1 RT によりウイルス DNA へ取り込まれた後、DNA 鎖伸長を停止させることにより HIV-1 ウイルスの複製を阻害する。FTC はヒト HIV (HIV-1 及び HIV-2) 並びに B 型肝炎ウイルスに対して特異的に作用する。ミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ を含む哺乳類の DNA ポリメラーゼに対するエムトリシタビン 5'-三リン酸の阻害作用は弱く、*in vitro* 及び *in vivo* におけるミトコンドリア障害を示す結果は得られていない。

テノホビル アラフェナミド：テノホビル アラフェナミド（TAF）は、テノホビルのホスホンアミド酸プロドラッグ（2'-デオキシアデノシン-リン酸誘導体）である。TAF は細胞内透過性を有し、血漿中の安定性が高く、カテプシン A により加水分解を受けて細胞内で活性化される。そのため、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）と比べ、TAF はリンパ球及び HIV が標的とするリンパ球以外の末梢血単核球、並びにマクロファージへより効率的に送達する。その後、細胞内でリン酸化を受け、活性代謝物のテノホビルニリン酸となる。テノホビルニリン酸は、HIV RT によりウイルス DNA に取り込まれた後、DNA 鎖伸長を停止させることにより、HIV の複製を阻害する。

テノホビルはヒト HIV ウイルス（HIV-1 及び HIV-2）、並びに B 型肝炎ウイルスに特異的に作用する。*In vitro* 試験では、FTC とテノホビルを併用すると細胞内で完全にリン酸化される。ミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ を含む哺乳類の DNA ポリメラーゼに対するテノホビルニリン酸の阻害作用は弱い。ミトコンドリア DNA 分析を含む複数の評価から、*in vitro* でミトコンドリア障害を示す結果は得られていない。

2. 抗ウイルス作用

ダルナビル^{39)～43)}：ダルナビルはヒト T 細胞株、ヒト末梢血単核球及びヒト単球/マクロファージに急性感染させた HIV-1 実験室株及び臨床分離株、並びに HIV-2 実験室株に対し抑制作用（EC₅₀ 値：1.2～8.5nmol/L）を示す。ダルナビルは HIV-1 グループ M（A、B、C、D、E、F、G）及びグループ O の臨床分離株群及び初代分離株群に *in vitro* で抗ウイルス活性（EC₅₀ 値：<0.1～4.3nmol/L）を示す。*In vitro* におけるダルナビルの抗ウイルス作用は、50%細胞毒性作用を示す濃度（87～>100 μ mol/L）よりも十分に低い濃度で認められる。ダルナビルの EC₅₀ 値はヒト血清存在下では中央値で 5.4 倍高い。ダルナビルは HIV プロテアーゼ阻害剤（アンブレナビル、ネルフィナビル及びリトナビル）と併用することにより相乗作用を示し、NRTI（アバカビル、ジダノシン、FTC、ラミブジン、サニルブジン、テノホビル及びジドブジン）、NNRTI（エトラビルン、エファビレンツ、ネビラピン及びリルピビルン）、HIV プロテアーゼ阻害剤（アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、サキナビル及び tipranavir）及び融合阻害剤（enfuvirtide）と併用することにより相加作用を示した。ダルナビルとこれらの薬剤との併用において拮抗作用は認められなかった。

コビススタット：コビススタットは、HIV-1 に対する抗ウイルス活性を有さず、ダルナビル、FTC 及び TAF の抗ウイルス活性に対する拮抗作用は認められなかった。

エムトリシタビン：ヒトリンパ芽球様細胞株、MAGI-CCR5 細胞株及び末梢血単核球を用いて、HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対する FTC の抗ウイルス活性を評価した。FTC の EC₅₀ 値は、0.0013～0.64 μ mol/L の範囲であった。FTC は、培養細胞系において HIV-1 のサブタイプ A、B、C、D、E、F 及び G に対して抗ウイルス活性を示し（EC₅₀ 値：0.007～0.075 μ mol/L）、HIV-2 に対して株特異的な抗ウイルス活性を示した（EC₅₀ 値：0.007～1.5 μ mol/L）。

FTC は、NRTI（アバカビル、ジダノシン、ラミブジン、サニ

ルブジン、テノホビル及びジドブジン)、NNRTI (エファビレンツ、ネビラピン及びリルピビン)、プロテアーゼ阻害剤 (アンブレナビル、ネルフィナビル、リトナビル及びサキナビル)、並びにインテグラーゼ阻害剤のエルビテグラビルとの2剤併用試験において、相加又は相乗効果を示した。これら薬剤との併用では拮抗作用はみられなかった。

テノホビル アラフェナミド：リンパ芽球様細胞株、末梢血単核球、初代培養単球/マクロファージ及びCD4陽性Tリンパ球を用いて、HIV-1 サブタイプBの実験室株及び臨床分離株に対するTAFの抗ウイルス活性を評価した。TAFのEC₅₀値は、2.0～14.7nmol/Lの範囲であった。

TAFは、培養細胞系においてサブタイプA、B、C、D、E、F及びGを含むHIV-1のすべてのグループ(M、N、O)に対して抗ウイルス活性を示し(EC₅₀値：0.10～12.0nmol/L)、HIV-2に対して株特異的な抗ウイルス活性を示した(EC₅₀値：0.91～2.63 nmol/L)。

TAFは、主要なクラスの代表的な既承認抗HIV薬(NRTI、NNRTI、インテグラーゼ阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤)との併用により相加又は相乗効果を示した。これらの薬剤との併用では拮抗作用はみられなかった。

3. 薬剤耐性

1) *In vitro* 試験

ダルナビル^{44)～46)}：ダルナビル存在下で培養した野生型HIV-1から耐性ウイルスを得るために、3年以上の継代を繰り返したところ、耐性ウイルスの発現が認められた。耐性ウイルスに対してダルナビルは400 nmol/Lを超える濃度で増殖抑制を示した(*in vitro*)。この耐性ウイルスは、ダルナビルに対しての感受性が23～50倍低下しており、プロテアーゼ遺伝子に2～4個のアミノ酸置換を有していた。これらのウイルスのダルナビル耐性因子とプロテアーゼ内のアミノ酸変異の関連性は認められなかった。HIVプロテアーゼ阻害剤耐性変異を有する9株のHIV-1からダルナビルの耐性株(EC₅₀値が53～641倍変化)を*in vitro*で獲得した結果、ダルナビル耐性株のプロテアーゼ内に22個のアミノ酸変異が出現し、このうちL10F、V32I、L33F、S37N、M46I、I47V、I50V、L63P、A71V及びI84Vの変異は耐性分離株の50%超に認められた。ダルナビル耐性(EC₅₀値の比；fold change [FC] >10)となるには、これらの変異のうち最低8個のHIVプロテアーゼ阻害剤耐性関連変異が必要であり、うち2個の変異はすでにプロテアーゼ遺伝子内に存在していた。アンブレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビルあるいはtipranavirに耐性の臨床分離株1,113株、並びに外国臨床試験C202/C213試験及びC208/C215試験解析に組み入れられた被験者のダルナビル投与開始前の分離株886株において、ダルナビルに対するFC>10(中央値)を示したのは、10個を超えるHIVプロテアーゼ阻害剤耐性関連変異を持ったサブグループのみであった。

ダルナビル耐性関連変異(V11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54L/M、T74P、L76V、I84V及びL89V)は、抗ウイルス剤の使用経験のある患者の臨床試験データから得られた。

エムトリシタビン：*In vitro*において、FTC耐性HIV-1株を得た。FTCに対する感受性の低下と、HIV-1 RTのM184V/I変異との間に関連性が認められた。

テノホビル アラフェナミド：TAFに対する感受性が低下したHIV-1分離株では、HIV-1 RTにK65R変異が発現しており、K70E変異も一過性に認められた。K65R変異を有するHIV-1分離株はアバカビル、FTC、テノホビル及びラミブジンに対する感受性が低下した。*In vitro*耐性獲得試験において、長期の培養後もTAFに対する高度な耐性株は出現しなかった。

2) 臨床試験

プロテアーゼ阻害剤及びFTC・TDF配合剤の併用投与によりウイルス学的抑制が得られている患者を対象とした本剤の臨床試験(TMC114IFD3013試験)において、過去に治療失敗の経験がある169例のベースライン時検体を用いて遺伝子型解析を事後的に行い結果が得られた140例(本剤群98例、治療継続群42例)のうち、テノホビル耐性関連変異は4%(5/140例：本剤群4/98例、治療継続群1/42例)に認められ、K65Rの変異が4例(本剤群4例)、K70位の変異が1例(治療継続群1例)に認められた。FTC耐性関連変異は38%(53/140例：本剤群35/98例、治療継続群18/42例)に認められ、M184位の変異が49例(本剤群31例、治療継続群18例)、K65Rの変異が4例(本剤群4例)に認められた。DRV耐性関連変異は4%(6/140例：本剤群4/98例、治療継続群2/42例)に認められ、I84V 4例(本剤群4例)、L33F 1例(治療継続群1例)、T74P 1例(治療継続群1例)及びL76V 1例(本剤群1例)に認められた。テノホビル、FTC及びDRV耐性関連変異が認め

られたすべての患者において、投与後48週時又は治療終了時点でHIV-1 RNA量<50 copies/mLを達成した。ウイルス学的リバウンドが出現したすべての患者27例のうちベースライン時の遺伝子型解析結果が得られた24例においては、いずれもテノホビル、FTC又はDRV耐性関連変異は認められなかった。抗HIV薬による治療未経験の患者を対象とした本剤の臨床試験(GS-US-299-0102試験、TMC114FD2HTX3001試験)及びTMC114IFD3013試験において、本剤が投与された1228例のうち、投与期間中にHIV-1 RNA量が400 copies/mL以上等のウイルス学的リバウンド又は失敗の基準を満たし、本剤投与後の耐性検査が実施された14例では、NRTI関連耐性変異は3例に認められ、そのうちテノホビル又はFTC耐性関連変異は2例に認められ、M184I/V 2例(FTC耐性関連変異)、K65R 1例(テノホビル及びFTC耐性関連変異)が検出された。プロテアーゼ阻害剤の一次変異又はDRV耐性関連変異は認められなかった。

4. 交叉耐性

ダルナビル^{45)、46)}：HIVプロテアーゼ阻害剤には交叉耐性が認められやすい。アンブレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル又はtipranavirに対する感受性が低下した臨床分離株3,309株の90%に対して、ダルナビルの感受性低下は10倍未満であり、ほとんどのHIVプロテアーゼ阻害剤に対して耐性を示すウイルスにダルナビルの感受性は保持されていた。作用機序の違いから、NRTI、NNRTI、融合阻害剤とダルナビルとの間に交叉耐性は生じないと考えられる。

エムトリシタビン：FTC耐性株(M184V/I)はラミブジンに対して交叉耐性を示したが、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感受性を維持した。サニルブジン及びジドブジンに対する感受性低下をもたらすタミジン誘導体関連変異(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変異又はその他の変異を有するHIV-1は、FTCに対して感受性を示した。**テノホビル アラフェナミド**：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。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。

【有効成分に関する理化学的知見】

<ダルナビル エタノール付加物>

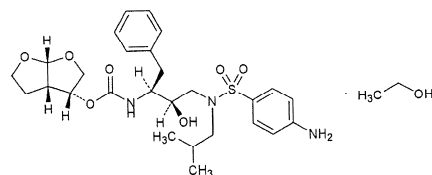
一般名：ダルナビル エタノール付加物 (Darunavir Ethanolate)

化学名：(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl [(1S,2R)-3-[[[4-aminophenyl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino}-1-benzyl-2-hydroxypropyl]carbamate monoethanolate

分子式：C₂₇H₃₇N₃O₇S・C₂H₆O

分子量：593.73

化学構造式：



性状：白色の粉末

溶解性：N,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、アセトニトリルに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、2-プロパノール及び水に極めて溶けにくい。

融点：100～105℃

分配係数：Log P=2.47 (1-オクタノール/pH7.0緩衝液)

<コビシスタット>

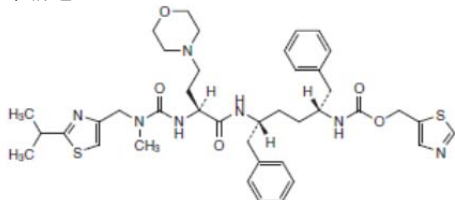
一般名：コビシスタット (Cobicistat)

化学名：1,3-Thiazol-5-ylmethyl{[2R,5R)-5-[(2S)-2-(3-methyl-3-[[2-(1-methylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl]ureido)-4-(morpholin-4-yl)butanamido]-1,6-diphenylhexan-2-yl} carbamate

分子式：C₄₀H₅₃N₇O₅S₂

分子量：776.02

化学構造式：



性 状：白色～微黄色の固体

溶解性：アセトニトリル、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド又はメタノールに溶けやすく、水又はヘプタンにほとんど溶けない。

融 点：ガラス転移温度 35℃、200℃以上（分解）

分配係数：Log P=4.3（1-オクタノール/pH8.5 緩衝液）

<エムトリシタビン>

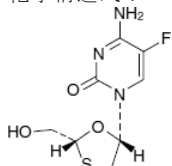
一般名：エムトリシタビン（Emtricitabine）

化学名：4-Amino-5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-one

分子式：C₈H₁₀FN₃O₃S

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 112mg/mL
アセトニトリル 4mg/mL
酢酸イソプロピル 0.3mg/mL

融 点：約 155℃

分配係数：Log P= -0.43（1-オクタノール/水）

<テノホビル アラフェナミドフマル酸塩>

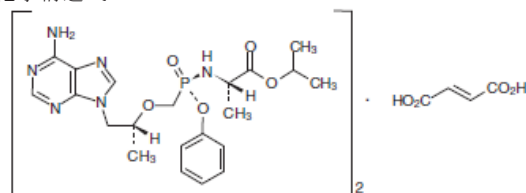
一般名：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩（Tenofovir Alafenamide Fumarate）

化学名：1-Methylethyl *N*-[(*S*)-{(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl]phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate hemifumarate

分子式：(C₂₁H₂₉N₆O₅P)₂·C₄H₄O₄

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 189mg/mL
エタノール 69.6mg/mL
イソプロパノール 27.7mg/mL
アセトン 9.16mg/mL
アセトニトリル 2.30mg/mL
トルエン 0.14mg/mL

融 点：約 132℃

分配係数：Log P=1.6（1-オクタノール/pH7 のリン酸塩緩衝液）

【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】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。
3. 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。
4. 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】

シムツーザ配合錠：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) ダルナビルの乳汁移行試験（社内資料 TMC114-NC249）
- 2) コビシスタットの生殖発生毒性試験（社内資料 TX-216-2033）
- 3) Benaboud, S., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 55, 1315, 2011
- 4) ダルナビルの反復投与毒性試験（社内資料 TMC114-NC130）
- 5) ダルナビルの反復投与毒性試験（社内資料 TMC114-NC132）
- 6) ダルナビルとリトナビルの反復併用投与毒性試験（社内資料 TMC114-NC146）
- 7) ダルナビルのがん原性試験（社内資料 TMC114-NC159）
- 8) ダルナビルのがん原性試験（社内資料 TMC114-NC158）
- 9) ダルナビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミド配合剤の薬物動態に関する検討（社内資料 TMC114FD2HTX1001）
- 10) ダルナビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミド配合剤の薬物動態に関する検討（社内資料 GS-US-299-0101）
- 11) ダルナビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミド配合剤の薬物動態に関する検討（社内資料 GS-US-299-0102）
- 12) ダルナビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミド配合剤の食事の影響及び薬物動態の検討（社内資料 TMC114FD2HTX1002）
- 13) ダルナビルの蛋白結合率の検討（社内資料 TMC114-NC215（FK4948））
- 14) コビシスタットの蛋白結合率の検討（社内資料 GS-US-183-0133（60N-1103A））
- 15) コビシスタットの蛋白結合率の検討（社内資料 GS-US-216-0124（60N-1103B））
- 16) ダルナビルの代謝の検討（社内資料 TMC114-NC112（TNO41201））
- 17) コビシスタットの薬物動態に関する検討（社内資料 216-2025）
- 18) コビシスタットの代謝の検討（社内資料 AD-216-2038）
- 19) ダルナビルの薬物動態に及ぼすリトナビルの影響（社内資料 TMC114-C114）
- 20) ダルナビルの排泄の検討（社内資料 TMC114-C109）
- 21) コビシスタットの排泄の検討（社内資料 GS-US-216-0111）
- 22) ダルナビル/リトナビルの小児 HIV-1 感染患者に対する臨床試験（社内資料 TMC114-C230）
- 23) Sekar, V., et al. : Clin. Pharmacokinet., 49, 343, 2010
- 24) ダルナビル・コビシスタット配合剤の妊婦における薬物動態の検討（社内資料 TMC114HIV3015）
- 25) ダルナビルの *in vitro* 酵素阻害に関する検討（社内資料 TMC114-NC123）
- 26) ダルナビルのトランスポーターに関する検討（社内資料 TMC114-NC137）
- 27) コビシスタットの *in vitro* 酵素阻害に関する検討（社内資料 AD-216-2028）
- 28) コビシスタットの *in vitro* 酵素阻害に関する検討（社内資料 AD-216-2029）
- 29) コビシスタットのトランスポーターに関する検討（社内資料 AD-216-2099）
- 30) コビシスタットのトランスポーターに関する検討（社内資料 AD-216-2100）
- 31) コビシスタットのトランスポーターに関する検討（社内資料 AD-216-2094）
- 32) ダルナビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミド配合剤の HIV-1 感染患者に対する臨床成績（社内資料 TMC114FD2HTX3001）
- 33) ダルナビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミド配合剤の HIV-1 感染患者に対する臨床成績（社内資料 TMC114IFD3013）
- 34) Koh, Y., et al. : J. Biol. Chem., 282, 28709, 2007
- 35) ダルナビルの作用機序（社内資料 TMC114-0009-VRR）
- 36) King, N. M., et al. : J. Virol., 78, 12012, 2004
- 37) ダルナビルの作用機序（社内資料 TMC114-0003-VRR）

- 38) ダルナビルの作用機序（社内資料 TMC114-0004-VRR）
- 39) ダルナビルの抗ウイルス作用（社内資料 TMC114-0014-VRR）
- 40) ダルナビルの抗ウイルス作用（社内資料 TMC114-0002-VRR）
- 41) ダルナビルの抗ウイルス作用（社内資料 TMC114-0011-VRR）
- 42) ダルナビルの抗ウイルス作用（社内資料 TMC114-0016-VRR）
- 43) ダルナビルの抗ウイルス作用（社内資料 TMC114-0006-VRR）
- 44) ダルナビルの薬剤耐性（社内資料 TMC114-0012-VRR）
- 45) ダルナビルの薬剤耐性（社内資料 TMC114-0013-VRR）
- 46) ダルナビルの薬剤耐性（社内資料 TMC114-0005-VRR）

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社 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

janssen 

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	DRV/COBI/FTC/TAF 配合錠	2
1.8.1.2	効能・効果（案）及びその設定根拠	2
1.8.1.3	用法・用量（案）及びその設定根拠	3
1.8.2	使用上の注意（案）及びその設定根拠	6

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 DRV/COBI/FTC/TAF 配合錠

ダルナビル [DRV (D)] エタノール付加物/コビススタット [COBI (C)] /エムトリシタビン [FTC (F)] /テノホビルアラフェナミド (TAF) フマル酸塩配合錠（本剤）は、プロテアーゼ阻害剤 (PI) の DRV と薬物動態学的増強因子（ブースター）の COBI，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] の FTC と TAF の 4 成分を含有する固定用量配合剤である。本剤は，DRV として 800 mg，COBI として 150 mg，FTC として 200 mg，TAF として 10 mg を含有する。

DRV，COBI は既承認のプレジコビックス配合錠に含まれる有効成分であり，DRV として 800 mg，COBI として 150 mg を含有する。FTC は，既承認のエムトリバカプセル 200 mg，ゲンボイヤ配合錠，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 (FTC/TAF 10 mg 配合錠) 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，ブースター [リトナビル (rtv) 又は COBI] の併用の有無に応じて使い分けられ，ブースター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，「HIV 感染症」又は「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プレジコビックス配合錠とデシコビ配合錠 LT 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。

1.8.1.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

(1) 効能・効果（案）

HIV-1 感染症

(2) 設定根拠

健康成人を対象とした生物学的同等性試験 [TMC114FD2HTX1001 試験 (1001 試験)] で，本剤，又は DRV 800 mg 錠，COBI 150 mg 錠及び FTC/TAF 10 mg 配合錠の併用レジメンを 2 期クロスオーバーデザインで単回投与した。DRV，COBI，FTC 及び TAF の薬物動態パラメータ (C_{max} ， AUC_{last} 及び AUC_{inf}) の最小二乗幾何平均の比の 90%信頼区間は，生物学的同等の許容域内 (0.80～1.25) にあり，本剤と併用レジメンの生物学的同等性が示された【2.7.1.2.2】。

また，本剤において，海外第 III 相試験を 2 試験 [TMC114FD2HTX3001 試験 (3001 試験) (被験者数：725 例) 及び TMC114IFD3013 試験 (3013 試験) (被験者数：1141 例)] 実施した。

3001 試験は，抗 HIV 治療未経験の成人 HIV-1 感染患者を対象とし，本剤投与（本剤群）又は DRV/COBI 配合錠と FTC/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) 配合錠の併用投与（併

用群）のいずれかに 1 : 1 の比で割り付けて比較する，ランダム化，二重盲検試験である。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い，投与開始 48 週目の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合とした。本剤群は，本剤と DRV/COBI 配合錠のプラセボ及び FTC/TDF 配合錠のプラセボを 1 錠ずつ，併用群は DRV/COBI 配合錠と FTC/TDF 配合錠及び本剤のプラセボを 1 錠ずつ，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 未満の被験者の割合は，併用群 88.4%（321/363 例）に対し本剤群 91.4%（331/362 例）であり，併用群に対する本剤群の非劣性が検証された〔投与群間差（95%信頼区間）：2.7%（-1.6%～7.1%）〕。また，安全性については，本剤群，併用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 4.7%，併用群 5.8%）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 1.9%，併用群 4.4%）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併用群のみに 6 例（1.7%）認められた。

3013 試験は，6 カ月以上の抗 HIV 治療でウイルス学的に抑制（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満）された成人 HIV-1 感染患者を対象とし，PI，ブースター及び FTC/TDF 配合錠との併用投与から本剤投与に切り替える（本剤群）又はその併用投与を継続する（治療継続群）のいずれかに 2 : 1 の比で割り付けて比較する，ランダム化，非盲検試験である。主要評価項目は，投与開始 48 週時までの累積ウイルス学的リバウンド（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上）の被験者の割合とした。本剤群は本剤 1 錠を食事中に 1 日 1 回経口投与し，治療継続群はそれぞれの薬剤の用法に従い，投与した。48 週時までに HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上を示した患者の割合は，治療継続群 2.1%（8/378 例）に対し本剤群 2.5%（19/763 例）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%信頼区間）：0.4%（-1.5%～2.2%）〕。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 4.6%，治療継続群 4.8%）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 1.4%，治療継続群 1.3%）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本剤群のみで 1 例（0.1%）認められた。

以上，本剤の生物学的同等性試験及び臨床試験成績に基づき，本剤の効能・効果を「HIV-1 感染症」と設定した。

1.8.1.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

(1) 用法・用量（案）

通常，成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には，1 回 1 錠（ダルナビルとして 800 mg，コビスタットとして 150 mg，エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビルアラフェナミドとして 10 mg を含有）を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。

(2) 設定根拠

海外第 III 相試験の 3001 試験，3013 試験及び生物学的同等性試験の 1001 試験の結果に基づき，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，本剤における食事の影響試験（TMC114FD2HTX1002 試験）で，DRV を含有する既承認の薬剤と同様，食事摂取により DRV

の曝露量の増加が認められたこと【2.7.1.3.2】，DRVを含有する既承認の薬剤は食事中又は食直後に経口投与とされていることから，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，本剤での小児 HIV-1 感染患者での臨床試験データはないため，1001 試験での生物学的同等性の結果に基づき，個々の既承認有効成分の過去の臨床試験データを利用した。小児の用法・用量の設定根拠に利用した臨床試験を表 1.8.1-1 に示す。

TMC114-C230 試験では，12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上の抗 HIV 薬治療未経験の小児患者を対象に，DRV/rtv の薬物動態，安全性，忍容性及び有効性を評価した。小児患者において，DRV の C_{max} 及び AUC_{24h} の平均値は，それぞれ 6721 ng/mL 及び 81880 ng·h/mL であり，TMC114-C211 試験での成人患者の曝露量（ C_{max} ：6756 ng/mL 及び AUC_{24h} ：75620 ng·h/mL）と類似していた。また，投与開始 48 週目の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合は 83.3% 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 以上の抗 HIV 薬治療未経験の小児患者を対象に，エルビテグラビル（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した。小児患者において，COBI の C_{max} 及び AUC_{tau} の平均値は，それぞれ 1202 ng/mL 及び 8241 ng·h/mL であり，GS-US-292-0102 試験での成人患者での曝露量（ C_{max} ：1500 ng/mL 及び AUC_{tau} ：9500 ng·h/mL）と同様であった。FTC の C_{max} 及び AUC_{tau} の平均値は，それぞれ 2265 ng/mL 及び 14424 ng·h/mL であり，GS-US-292-0102 試験での成人患者での曝露量（ C_{max} ：2056 ng/mL 及び AUC_{tau} ：11714 ng·h/mL）と同様であった。また，TAF の C_{max} 及び AUC_{last} の平均値は，それぞれ 167 ng/mL 及び 189 ng·h/mL であり，GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験での母集団薬物動態解析に基づく成人患者の曝露量（ C_{max} ：162 ng/mL 及び AUC_{tau} ：206 ng·h/mL）と同様であった。また，投与開始 48 週目の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合は 92.0% であった。

以上のように，小児患者での DRV，COBI，FTC 及び TAF の曝露量は，成人患者と同程度であった。また，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ことから，12 歳以上かつ体重 40 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。

表 1.8.1-1 小児の用法・用量の設定根拠に利用した臨床試験

有効成分 投与量	試験番号	対象患者	試験デザイン
DRV/rtv 800/100 mg q.d	TMC114-C230	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 40 kg 以上）を対象とした DRV/rtv 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 II 相・多施設共同・非盲検試験
DRV/rtv 800/100 mg q.d	TMC114-C211	抗 HIV 薬治療未経験の成人 HIV-1 感染患者	抗 HIV 薬治療未経験の成人 HIV-1 感染患者を対象とした DRV/rtv とロピナビル/rtv の有効性，安全性及び忍容性を比較する，第 III 相・ランダム化・多施設共同・非盲検試験
E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg q.d	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 II/III 相・非盲検・多施設共同・2 パート・単投与群試験
E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg q.d	GS-US-292-0102	抗 HIV 薬治療未経験の成人 HIV-1 感染患者	抗 HIV 薬治療未経験の成人 HIV-1 感染患者を対象とした E/C/F/TAF 配合錠と E/C/F/TDF 配合錠の安全性及び有効性を評価する，第 II 相・ランダム化・二重盲検・多施設共同・実薬対照試験
E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg q.d	GS-US-292-0104	抗 HIV 薬治療未経験の成人 HIV-1 感染患者	抗 HIV 薬治療未経験の成人 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 E/C/F/TDF 配合錠と比較し評価する，第 III 相・ランダム化・二重盲検・多施設共同・実薬対照試験
E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg q.d	GS-US-292-0111	抗 HIV 薬治療未経験の成人 HIV-1 感染患者	抗 HIV 薬治療未経験の成人 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 E/C/F/TDF 配合錠と比較し評価する，第 III 相・ランダム化・二重盲検・多施設共同・実薬対照試験

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 薬の治療経験がない患者 ② 本剤への切り替え前に、抗 HIV 薬による治療が 6 カ月間以上変更なく継続され、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、ダルナビルに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切と判断される患者 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。（「臨床成績」、「薬効薬理」の項参照）	1. 本剤の海外第 III 相臨床試験（TMC114FD2HTX3001 試験及び TMC114HFD3013 試験）に基づき、DRV/COBI 配合錠の国内添付文書に準じて設定した。 2. DRV/COBI 配合錠の国内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、ダルナビル エタノール付加物、コビススタット、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 4 成分を含有する配合剤であるので、これらの成分を含有する製剤と併用しないこと。また、コビススタットと同じ薬物動態学的増強因子であるリトナビルを含有する製剤及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤とも併用しないこと。 2. 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。 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。	1. 本剤の CCDS に基づき、DRV/COBI 配合錠及び FTC/TAF 配合錠の国内添付文書に準じて設定した。 2. DRV/COBI 配合錠の国内添付文書に準じて設定した。 3. 本剤の CCDS に基づき、FTC/TAF 配合錠の国内添付文書に準じて設定した。
【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。	本剤の CCDS に基づき、FTC/TAF 配合錠の国内添付文書に準じて設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【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) リファンピシン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、カルバマゼピン、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、トリアゾラム、ミダゾラム、ピモジド、シンバスタチン、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、シルデナフィル（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、プロナンセリン、アゼルニジピン、アスナプレビル、ロミタピド、グラゾプレビル、リバーロキサバン、チカグレロルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 3) 腎機能あるいは肝機能障害患者で、コルヒチンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 4) 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児〔「小児等への投与」、「その他の注意」の項参照〕	1) 安全性に関する一般的注意事項として設定した。 2) ～4) 本剤の CCDS に基づき、DRV/COBI 配合錠の国内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) 肝障害のある患者〔ダルナビル及びコビスタットは主に肝臓で代謝され、肝障害患者では高い血中濃度が持続するおそれがあるため、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、悪化が認められた場合には休薬又は投与中止を考慮すること。〕 (1) 慢性活動性の B 型及び/又は C 型肝炎患者など投与前に肝機能異常が認められる患者では、肝機能をさらに悪化させる可能性がある。〔ダルナビルの外国第 IIb/III 相試験において、B 型及び/又は C 型肝炎重複感染患者では、有害事象及び臨床検査値異常のうち、肝酵素の上昇の発現頻度が非重複感染患者より高かった。〕 (2) 軽度及び中等度肝障害患者に本剤を投与するときには本剤の用量を調整する必要はないが、重度肝障害患者には慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕 2) 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）。〕 3) 血友病患者及び著しい出血傾向を有する患者〔HIV プロテアーゼ阻害剤で治療中の血友病患者において、皮膚血腫及び出血性関節症等の出血事象の増加が報告されている。〕 4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 5) スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者〔ダルナビルはスルホンアミド基を有するため、交叉過敏症があらわれる可能性がある。〕	1) , 4) , 5) 本剤の CCDS に基づき、DRV/COBI 配合錠の国内添付文書に準じて設定した。 2) FTC/TAF 配合錠の国内添付文書に準じて設定した。 3) DRV/COBI 配合錠の国内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。	1) 本剤の CCDS に基づき、DRV/COBI 配合錠及び他の抗 HIV 薬の国内添付文書に準じて設定した。 2) 本剤の CCDS に基づき、1 剤で治療を行う抗 HIV 薬の国内添付文書を参考に設定した。 3) 本剤の CCDS に基づき、FTC/TAF 配合錠の国内添付文書に準じて設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(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) 本剤投与開始後、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) 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。 4) HIV プロテアーゼ阻害剤による治療中の患者で、糖尿病の発症又は増悪、高血糖が発現し、その中には糖尿病性ケトアシドーシスを合併した例が報告されている。 5) ダルナビルの投与により、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑及び急性汎発性発疹性膿疱症が報告されている。ダルナビルの外国臨床試験において、発疹は因果関係の不明なものも含め 10.3%の患者に認められ、投与中止を要する発疹は 0.5%、発熱及び肝酵素値の上昇を伴う重度の発疹は 0.4%、皮膚粘膜眼症候群は 0.1%未満に認められた。また、発疹の多くは軽度から中等度であり、投与開始 4 週以内に発現したが投与継続中に寛解した。重度の発疹があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。なお、治療経験のある患者を対象としたダルナビルの外国臨床試験において、ダルナビル及びラルテグラビルを含むレジメンを使用した場合、ダルナビル又はラルテグラビルの一方を含むレジメンと比較して、薬剤との因果関係が明らかでない皮疹も含めた発疹の発現率が高かった。しかし、薬剤に関連した発疹の発現率には差がなく、発疹は軽度から中等度で治療制限及び投与中止はなかった。 6) 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	4) 本剤の CCDS に基づき、プロテアーゼ阻害剤のクラスラベリングに準じて設定した。 5) , 8) 本剤の CCDS に基づき、DRV/COBI 配合錠の国内添付文書に準じて設定した。 6) 本剤の CCDS に基づき、抗 HIV 薬のクラスラベリングに準じて設定した。 7) DRV/COBI 配合錠の国内添付文書に準じて設定した。 9) 核酸系逆転写酵素阻害薬のクラスラベリングに準じて設定した。 10) , 11) FTC/TAF 配合錠の国内添付文書に準じて設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠						
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。 7) ダルナビルによる治療中に浮動性めまいが報告されているので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には注意すること。 8) 本剤は、CYP3A の選択的阻害薬であるコビススタットを含有するため、CYP3A により主として代謝される薬剤と併用する場合には、併用薬の血中濃度モニタリングや診察回数を増やす、また必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること（「相互作用」、「薬物動態」の項参照）。 9) 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。 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。 11) 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。							
3. 相互作用 ダルナビル：CYP3A で代謝され、CYP3A 及び CYP2D6 を阻害し、また P 糖蛋白を阻害する。 コビススタット：CYP3A 及び CYP2D6 で代謝され、CYP3A 及び CYP2D6 を阻害し、また P 糖蛋白、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する。 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。 テノホビルアラフェナミド：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 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 カルバマゼピン</td><td>ダルナビル、コビススタット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>これらの薬剤の CYP3A 及び P 糖蛋白誘導作用による。</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 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 カルバマゼピン	ダルナビル、コビススタット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。	これらの薬剤の CYP3A 及び P 糖蛋白誘導作用による。	本剤の CCDS に基づき、DRV/COBI 配合錠及び FTC/TAF 配合錠の国内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 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 カルバマゼピン	ダルナビル、コビススタット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。	これらの薬剤の CYP3A 及び P 糖蛋白誘導作用による。					

使用上の注意（案）			設定根拠
テグレートール 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			
トリアゾラム ハルシオン ミダゾラム ドルミカム	これらの薬剤の血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	ダルナビル及びコビスタットの CYP3A 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	
ビモジド オーラップ	ビモジドの血中濃度上昇により、不整脈等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。		
シンバスタチン リボバス	シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症が起こる可能性がある。		
エルゴタミン クリアミン ジヒドロエルゴタミン ジヒデルゴット エルゴメトリン エルゴメトリンマレイン酸塩 メチルエルゴメトリン メテルギン等	これらの薬剤の血中濃度上昇により、末梢血管痙攣、虚血等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。		
バルデナフィル レビトラ シルデナフィル レバチオ タダラフィル アドシルカ	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。		
プロナセリン ロナセン	プロナセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。		
アゼルニジピン レザルタス配合錠、カルブロック	アゼルニジピンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。		
アスナプレビル スンベブラ、ジメンシー配合錠	アスナプレビルの血中濃度が上昇し、肝臓に関連した有害事象が発現し、また重症化する可能性がある。		
ロミタビド ジャクスタビッド	ロミタビドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。		
グラゾプレビル グラジナ	グラゾプレビルの血中濃度が上昇する可能性がある。	ダルナビル及びコビスタットの CYP3A 阻害作用及び OATP1B 阻害作用により、グラゾプレビルの血中濃度が上昇することがある。	
リバーロキサパン イグザレルト チカグレロル ブリリント	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	ダルナビル及びコビスタットの CYP3A 阻害作用又は P 糖蛋白阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。	
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	
併用により、本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱することがあるので、併用する場合には注意して投与すること。			
デキサメタゾン（全身投与）	ダルナビル及びコビスタット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。	デキサメタゾンの CYP3A 誘導作用により、ダルナビル及びコビスタットの代謝が促進される。	
併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、併用する場合には必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど注意して投与すること。			
アトルバスタチン	アトルバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症が起こる可能性がある。	ダルナビル及びコビスタットの CYP3A 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	
サルメテロール	サルメテロールの血中濃度上昇により、QT 延長、動悸、洞性頻脈などの心血管系事象の発現リスクが増大する可能性がある。		
シメプレビル	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。		
シルデナフィル			
バイアグラ			
タダラフィル			
シアリス、ザルティア			
クロラゼパム			
ジアゼパム			
エスタゾラム			
フルラゼパム			
ゾルピデム			
アミオダロン			
ペプリジル			

使用上の注意（案）			設定根拠
ジソピラミド リドカイン（全身投与） キニジン シクロスポリン タクロリムス シロリムス テムシロリムス クロナゼパム エトスクシミド Ca 拮抗剤 （フェロジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピン、ジルチアゼム、ベラパミル等） フルチカゾン プデソニド プレドニゾロン ダサチニブ エベロリムス ニロチニブ ラパチニブ ビンブラスチン ビンクリスチン ボセンタン アピキサパン エブレレノン トルパブタン エレトリブタン ダビガトラン			
アミトリプチリン イミプラミン パロキセチン ノルトリプチリン セルトラリン トラゾドン リスベリドン ベルフェナジン クエチアピン フェンタニル オキシコドン トラマドール プロパフェノン トルテロジン デキストロメトルファン	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	ダルナビル及びコピシスタットの P 糖蛋白阻害作用による。	ダルナビル及びコピシスタットの CYP3A 又は CYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
カルベジロール メトプロロール チモロール フレカイニド メキシレチン	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	コピシスタットの CYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	
ロスバスタチン プラバスタチン ビタバスタチン	これらの薬剤の血中濃度上昇により、横紋筋融解症が起こる可能性がある。	機序不明	
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度を上昇させる可能性がある。	ダルナビル及びコピシスタットの P 糖蛋白阻害作用による。	
コルヒチン	コルヒチンの血中濃度を上昇させる可能性がある。腎機能あるいは肝機能障害患者においては、本剤を併用しないこと。	ダルナビル及びコピシスタットの CYP3A 阻害作用又は P 糖蛋白阻害作用による。	
グレカプレビル・ピレンタスビル配合剤	グレカプレビルの血中濃度を上昇させる可能性がある。	ダルナビル及びコピシスタットの P 糖蛋白、BCRP 又は OATP1B 阻害作用による。	
ドロスピレノン	ドロスピレノンの血中濃度を上昇させる可能性がある。	機序不明	
併用により、下記の薬剤の血中濃度を低下させることがあるので、併用する場合には注意して投与すること。			
経口避妊剤 （エチンルエストラジオール、ノルエチステロン等）	これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。本剤を投与する場合は、別の避妊方法を行うことが望ましい。	機序不明	
メサドン	メサドンの血中濃度を低下させる可能性がある。	機序不明	
併用により、相互の血中濃度に影響を及ぼすことがあるので、併用する場合には必要に応じて本剤又は下記の薬剤の投与量を調節するなど注意して投与すること。			
リファブチン	ダルナビル、コピシスタット及びビテノホビル 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。また、リファブチンの血中濃度を上昇させる可能性がある。	リファブチンの CYP3A 及び P 糖蛋白誘導作用、及びダルナビル及びコピシスタットの CYP3A 阻害作用による。	
クラリスロマイシン エリスロマイシン	ダルナビル、コピシスタット又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	ダルナビル及びコピシスタットとこれらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、相互に代謝が阻害される。	

使用上の注意（案）			設定根拠
イトラコナゾール ケトコナゾール⁽¹⁾ ボリコナゾール フルコナゾール	ダルナビル、コビススタット、テノホビルアラフェナミド又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	ダルナビル、コビススタット及びテノホビルアラフェナミドとこれらの薬剤の CYP3A 及び P 糖蛋白阻害作用による。	
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度に影響を与えることがある。	ダルナビル及びコビススタットの薬物代謝酵素阻害作用により、血中濃度に変化がおこることがある。	
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。	
4. 副作用 抗 HIV 薬治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の海外第 III 相試験（TMC114FD2HTX3001 試験）において、副作用（臨床検査値異常を含む）は 362 例中 182 例（50.3%）に認められた。主な副作用は、下痢 71 例（19.6%）、頭痛 47 例（13.0%）、発疹 44 例（12.2%）、悪心 28 例（7.7%）、疲労 19 例（5.2%）であった。（承認時） プロテアーゼ阻害剤、薬物動態学的増強因子及びエムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合剤の投与によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 III 相試験（TMC114IFD3013 試験）において、副作用（臨床検査値異常を含む）は 763 例中 236 例（30.9%）に認められた。主な副作用は、下痢 60 例（7.9%）、頭痛 58 例（7.6%）、腹痛 41 例（5.4%）、発疹 28 例（3.7%）、嘔吐 22 例（2.9%）であった。（承認時） 1) 重大な副作用 (1) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれたとの報告があるので、異常が認められた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。 (2) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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。 (3) 急性膵炎（0.1%）：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (4) 腎不全又は重度の腎機能障害（頻度不明）：腎機能不全、腎不全、急性腎障害、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あらわ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。 (5) 乳酸アシドーシス（頻度不明）：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			本剤の CCDS に基づき、海外第 III 相試験（TMC114FD2HTX3001 試験及び TMC114IFD3013 試験）における副作用発現状況に準じて設定した。 1)、2) 副作用の頻度は、TMC114FD2HTX3001 試験及び TMC114IFD3013 試験の合算で集計した。 また、海外第 III 相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欄に記載した。

使用上の注意（案）				設定根拠
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				
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。				
	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{※)}	
免疫系障害		過敏症、免疫再構築症候群		
代謝および栄養障害		糖尿病、食欲不振、体脂肪の再分布/蓄積	高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、高脂血症	
精神障害		異常な夢		
神経系障害	頭痛			
胃腸障害	下痢、腹痛	悪心、嘔吐、消化不良、腹部膨満、鼓腸	腓酵素増加	
肝胆道系障害			急性肝炎、肝酵素増加	
皮膚および皮下組織障害	発疹	そう痒症、蕁麻疹、血管性浮腫		
筋骨格系および結合組織障害		筋肉痛、骨壊死		
生殖系および乳房障害			女性化乳房	
全身障害および投与局所様態		疲労、無力症		
臨床検査	総コレステロール増加、LDL コレステロール増加、トリグリセリド増加、ブドウ糖増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、腓型アミラーゼ増加、血中クレアチニン増加	Al-P 増加	リパーゼ増加	
注）本剤の海外臨床試験（TMC114FD2HTX3001 試験及び TMC114IFD3013 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。				

使用上の注意（案）	設定根拠
5. 高齢者への投与 本剤の高齢者における使用経験は限られているため、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。	本剤の CCDS に基づき、FTC/TAF 配合錠の国内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女性には、投与しないことが望ましい。本剤投与中に妊娠が判明した場合の代替薬への変更は、変更によるリスクを考慮した上で適切な時期に実施すること。〔妊娠中期及び妊娠後期の妊婦にダルナビル・コビスタット配合剤を投与したとき、出産後と比較しダルナビル及びコビスタットの血中濃度低下が認められている（「薬物動態」の項参照）。また、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) 授乳中の女性には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ダルナビル及びコビスタットは、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、ヒト乳汁中への移行は不明である。テノホビル及びエムトリシタビンのヒト乳汁中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中への移行は不明である。また、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。〕	1) , 2) 本剤の CCDS に基づき、DRV/COBI 配合錠及び FTC/TAF 配合錠の国内添付文書に準じて設定した。
7. 小児等への投与 1) 低出生体重児、新生児、乳児、3 歳未満の幼児には投与しないこと。〔「その他の注意」の項参照〕 2) 3 歳～11 歳又は体重 40kg 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）。	1) 本剤の CCDS に基づき、DRV/COBI 配合錠の国内添付文書に準じて設定した。 2) 本剤の CCDS に基づき設定した。
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。 健康成人にダルナビル 3200mg 単回投与したとき、又はダルナビル 1600mg とリトナビル 100mg を併用投与したとき、特異的な有害事象は認められなかった。 健康成人にコビスタット 400mg 単回投与したとき、重篤な副作用は認められなかった。 処置： 本剤に対する特別な解毒剤はない。過量投与した場合には、バイタルサイン及び臨床症状の観察など一般的な支持療法を行う。必要に応じて活性炭の投与など一般的な対症療法を行うこと。なお、ダルナビル及びコビスタットは血漿蛋白結合率が高いため、透析により除去されないと考えられる。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、DRV/COBI 配合錠の国内添付文書に準じて設定した。
9. 適用上の注意 本剤を粉砕して使用しないこと。	本剤の CCDS に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
10. その他の注意 1) ダルナビルの動物実験（ラット）では、造血系、血液凝固系、肝、腎、脾臓及び甲状腺に影響が認められた。活性化部分トロンボプラスチン時間の延長とともに、赤血球パラメータのわずかな減少がみられた。 2) 生後 23 から 26 日（ヒトの 3 歳未満に相当）まで、幼若ラットにダルナビルを 20mg/kg から 1000mg/kg の用量で投与した結果、死亡例が認められた。〔「禁忌」の項参照〕 3) マウス及びラットを用いたダルナビルのがん原性試験の結果、雌雄に用量依存的な肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発現率の増加、雄ラットに甲状腺濾胞細胞腺腫が認められた。 4) 健康被験者あるいは軽度から中等度の腎機能障害を有する被験者の腎機能（GFR）に及ぼすコビシタットの影響を検討した。イオヘキソールクリアランスは変化がなかったが、血清クレアチニン値を用いた推算クレアチンクリアランス及び 24 時間内因性クレアチンクリアランスはプラセボに比べ最大で約 28%低下した。なお、健康被験者で腎血漿流量を測定したところ、変化はなかった。	1) ～4) 本剤の CCDS に基づき、DRV/COBI 配合錠の国内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 ダルナビル エタノール付加物

1.9.1.1 医薬品一般的名称（JAN）

厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（平成 18 年 7 月 12 日付薬食審査発第 0712001 号）
「医薬品の一般的名称について」により通知された。

JAN（日本名）：ダルナビル エタノール付加物

JAN（英 名）：Darunavir Ethanolate

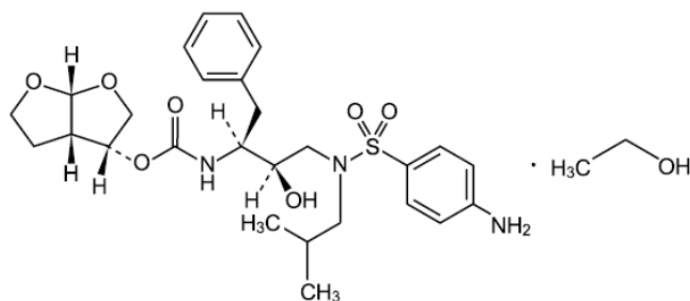
化学名（英名）：(3*R*,3*aS*,6*aR*)-Hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-yl [(1*S*,2*R*)-3-[[4-aminophenyl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino}-1-benzyl-2-hydroxypropyl]carbamate monoethanolate

1.9.1.2 国際一般名（INN）

darunavir

（r-INN List 50；WHO Drug Information 2003, Vol. 17, No. 4, 273～274 頁に収載）

1.9.1.3 構造式



1.9.2 コビシスタット

1.9.2.1 医薬品一般的名称（JAN）

厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（平成 24 年 3 月 16 日付薬食審査発 0316 第 1 号）
「医薬品の一般的名称について」により通知された。

JAN（日本名）：コビシスタット

JAN（英 名）：Cobicistat

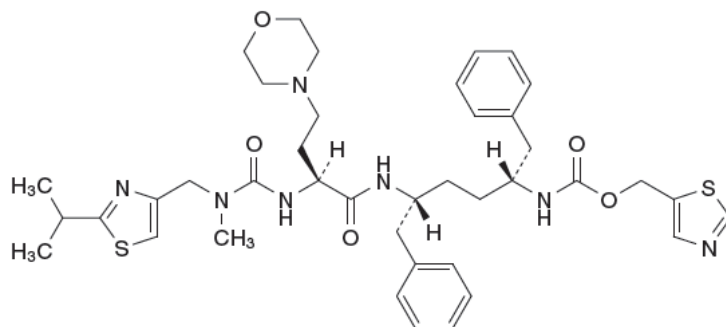
化学名（英名）：1,3-Thiazol-5-ylmethyl{(2*R*,5*R*)-5-[(2*S*)-2-(3-methyl-3-[[2-(1-methylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl]ureido)-4-(morpholin-4-yl)butanamido]-1,6-diphenylhexan-2-yl}carbamate

1.9.2.2 国際一般名（INN）

cobicistat

（r-INN List 65 ; WHO Drug Information 2011, Vol. 25, No. 1, 54 頁に収載）

1.9.2.3 構造式



1.9.3 エムトリシタビン

1.9.3.1 医薬品一般的名称（JAN）

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 日付薬食審査発第 0716001 号）
「医薬品の一般的名称について」により通知された。

JAN（日本名）：エムトリシタビン

JAN（英 名）：Emtricitabine

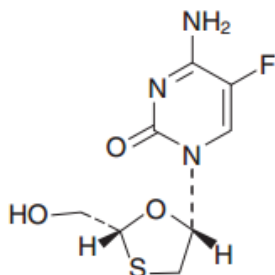
化学名（英名）：4-Amino-5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-
2(1*H*)-one

1.9.3.2 国際一般名（INN）

emtricitabine

（r-INN List 42 ; WHO Drug Information 1999, Vol. 13, No. 3, 189 頁に収載）

1.9.3.3 構造式



1.9.4 テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

1.9.4.1 医薬品一般的名称（JAN）

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）
「医薬品の一般的名称について」により通知された。

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

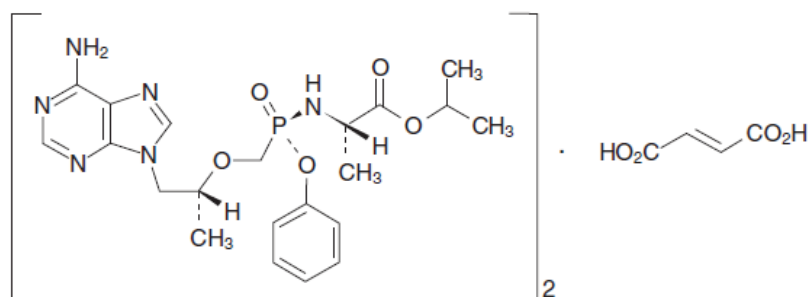
化学名（英名）：1-Methylethyl *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate hemifumarate

1.9.4.2 国際一般名（INN）

tenofovir alafenamide

（r-INN List 73；WHO Drug Information 2015, Vol. 29, No. 1, 112～113 頁に収載）

1.9.4.3 構造式



薬食審査発第 0712001 号
平成 18 年 7 月 12 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、医薬品の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、関係方面に周知方よろしく御配慮願いたい。

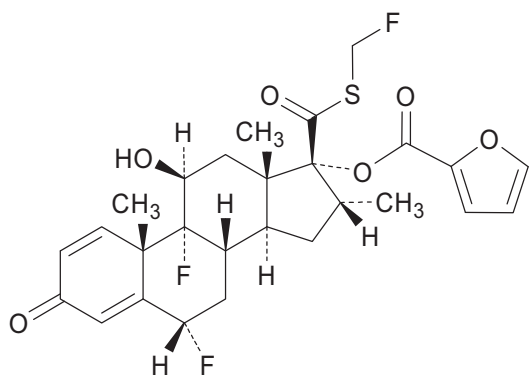
別表 1：医薬品名称専門協議において結論を得た JAN
（ただし、今後、INN との整合が図られる可能性のある物質）

別表 2：本体若しくは遊離体について r-INN 又は ISO 規格として採択されたものであって、医薬品名称専門協議において JAN に収載するべきとされたもの

(別表 1)

登録番号： 17-4-A1
J A N (日本名)： B 型ボツリヌス毒素
J A N (英 名)： Botulinum Toxin Type B

登録番号： 17-4-A2
J A N (日本名)： フルチカゾンフランカルボン酸エステル
J A N (英 名)： Fluticasone Furoate

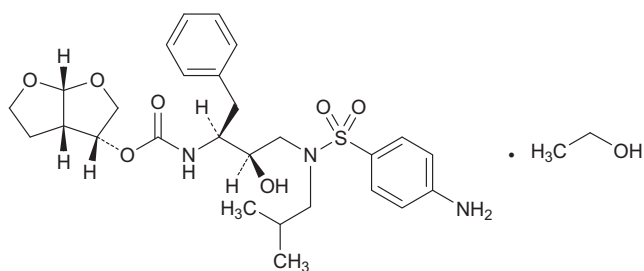


(別表 2)

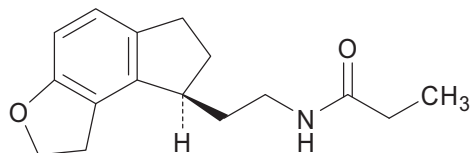
登録番号： 16-3-B9
J A N (日本名)： サルグラモスチム (遺伝子組換え)
J A N (英 名)： Sargramostim (Genetical Recombination)

登録番号： 16-3-B10
J A N (日本名)： イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え)
J A N (英 名)： Ibritumomab Tiuxetan (Genetical Recombination)

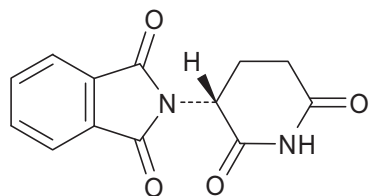
登録番号： 17-4-B1
J A N (日本名)： ダルナビル エタノール付加物
J A N (英 名)： Darunavir Ethanolate



登録番号： 17-4-B2
J A N (日本名)： ラメルテオン
J A N (英 名)： Ramelteon



登録番号： 17-4-B3
J A N（日本名）： サリドマイド
J A N（英 名）： Thalidomide



及び鏡像異性体

登録番号： 17-4-B4
J A N（日本名）： インスリン グルリジン（遺伝子組換え）
J A N（英 名）： Insulin Glulisine (Genetical Recombination)

登録番号： 17-4-B5
J A N（日本名）： ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）
J A N（英 名）： Rasburicase (Genetical Recombination)

登録番号： 17-3-A3
J A N（日本名）： インドキサカルブ
J A N（英 名）： Indoxacarb

bortezomibum

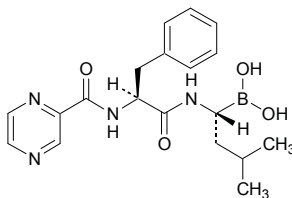
bortezomib

{(1*R*)-3-methyl-1-[(2*S*)-3-phenyl-2-(pyrazin-2-carboxamido)=propanamido]butyl}boronic acid

bortézomib

acide [(1*R*)-3-méthyl-1-[(2*S*)-3-phényl-2-[(pyrazinylcarbonyl)amino]=propanoyl]amino]butyl}boronique

bortezomib

ácido {(1*R*)-3-metil-1-[(2*S*)-3-fenil-2(pirazin-2-carboxamido)=propanamido]butil}borónico $C_{19}H_{25}BN_4O_4$ **cinacalcetum**

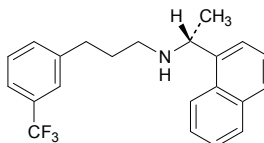
cinacalcet

N-[(1*R*)-1-(1-naphthyl)ethyl]-3-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propan-1-amine

cinacalcet

N-[(1*R*)-1-(naphtalén-1-yl)éthyl]-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]propan-1-amine

cinacalcet

N-[(1*R*)-1-(1-naftil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-amina $C_{22}H_{22}F_3N$ **darunavirum**

darunavir

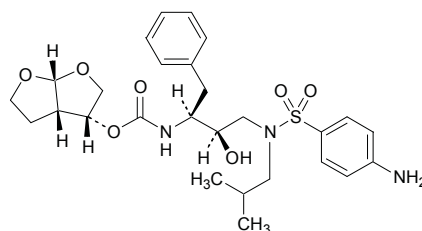
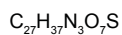
(3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-yl *N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-(*N*¹-isobutylsulfanilamido)propyl]carbamate

darunavir

[(1*S*,2*R*)-3-[[[(4-aminophényl)sulfonyl](2-méthylpropyl)amino]-1-benzyl-2-hydroxypropyl]carbamate de (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-yle

darunavir

N-[(1*S*,2*R*)-1-bencil-2-hidroxi-3-(*N*-isobutilsulfanilamido)propil]=carbamato de (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ilo

**dexmethylphenidatum**

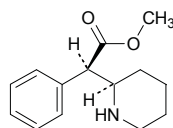
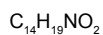
dexmethylphenidate

methyl (2*R*)-phenyl[(2*R*)-2-piperidyl]acetate

dexméthylphénidate

(2*R*)-phényl[(2*R*)-pipéridin-2-yl]acétate de méthyle

dexmetilfenidato

(2*R*)-fenil[(2*R*)-2-piperidiil]acetato de metilo**disufentonum natricum**

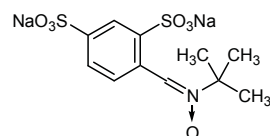
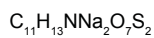
disufenton sodium

disodium 4-(*tert*-butyliminomethyl)benzene-1,3-disulfonate *N*-oxide

disufenton sodique

N-oxyde de 4-[[[(1,1-diméthyléthyl)imino]méthyl]benzène-1,3-disulfonate de disodium

disufentón de sodio

N-óxido de 4-terc-butyliminometil]benceno-1,3-disulfonato de disodio**dofequidarum**

dofequidar

1-(diphenylacetyl)-4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]piperazine

doféquidar

1-(diphénylacétyl)-4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-(quinoléin-5-yloxy)propyl]pipérazine

dofequidar

1-(difenilacetil)-4-[(2*RS*)-2-hidroxi-3-(quinolein-5-iloxi)propil]piperazina

薬食審査発 0316 第 1 号
平成 24 年 3 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

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。

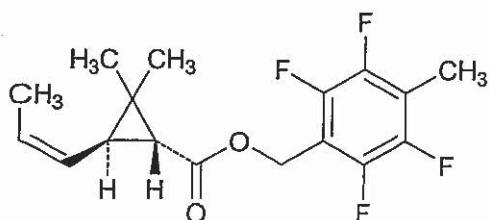
別表 1 INN との整合性が図られる可能性のあるもの

(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)

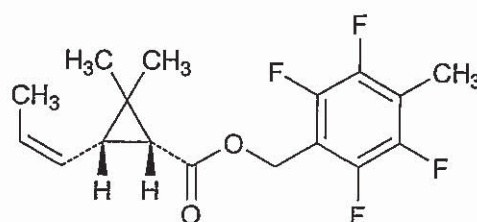
登録番号： 23-4-A1

JAN (日本名)：プロフルトリン

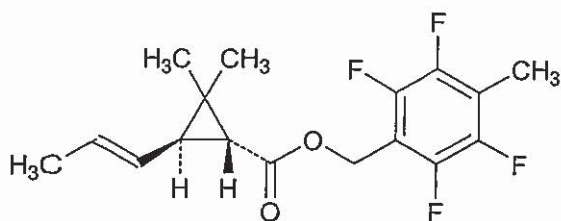
JAN (英 名)：Profluthrin



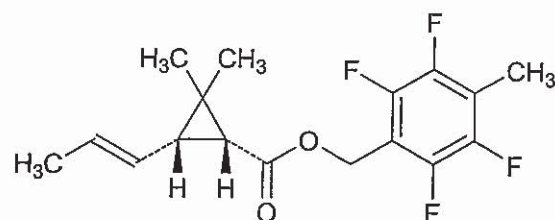
及び鏡像異性体



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体



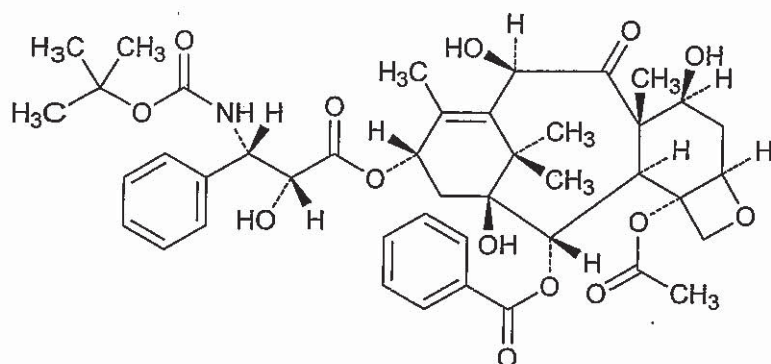
及び鏡像異性体

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: 23-4-B1

JAN (日本名): ドセタキセル

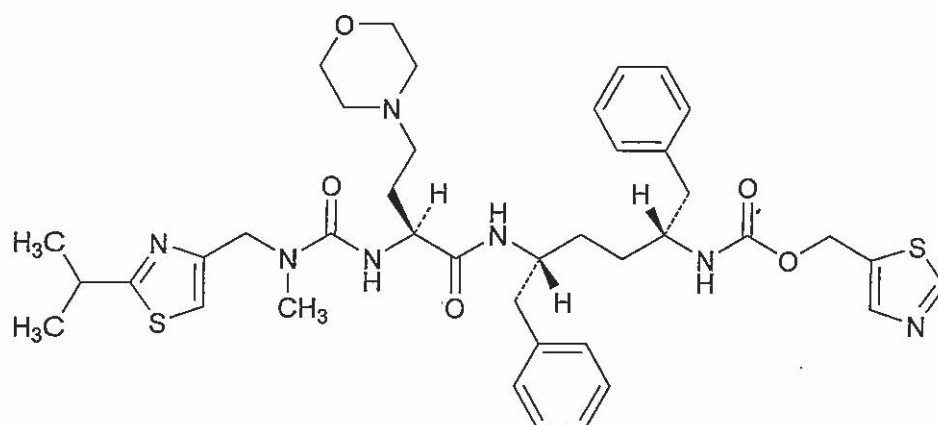
JAN (英名): Docetaxel

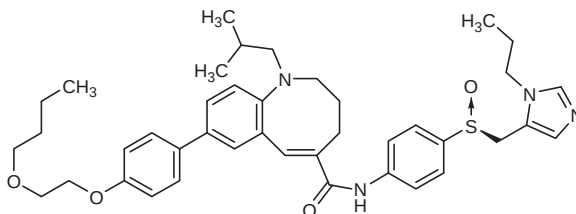


登録番号: 23-4-B5

JAN (日本名): コピシスタット

JAN (英名): Cobicistat



C₄₁H₅₂N₄O₄S**cobicistatum**

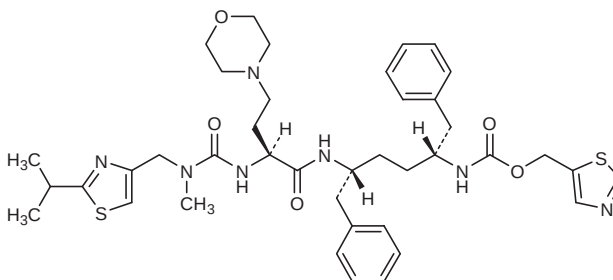
cobicistat

(1,3-thiazol-5-yl)methyl (5*S*,8*R*,11*R*)-8,11-dibenzyl-2-methyl-5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1-[2-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-3,6-dioxo-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oate

cobicistat

(5*S*,8*R*,11*R*)-8,11-dibenzyl-2-méthyl-5-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1-[2-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-3,6-dioxo-2,4,7,12-tétrazatridécan-13-oate de (1,3-thiazol-5-yl)méthyle

cobicistat

(5*S*,8*R*,11*R*)-8,11-dibencil-2-metil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-1-[2-(propan-2-il)-1,3-tiazol-4-il]-3,6-dioxo-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oato de (1,3-tiazol-5-il)metiloC₄₀H₅₃N₇O₅S₂**crizotinibum**

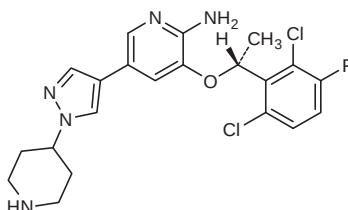
crizotinib

3-[(1*R*)-1-(2,6-dichloro-3-fluorophenyl)ethoxy]-5-[1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

crizotinib

3-[(1*R*)-1-(2,6-dichloro-3-fluorophényl)éthoxy]-5-[1-(pipéridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

crizotinib

3-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]piridin-2-aminaC₂₁H₂₂Cl₂FN₅O

薬食審査発第 0716001 号
平成 1 6 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。

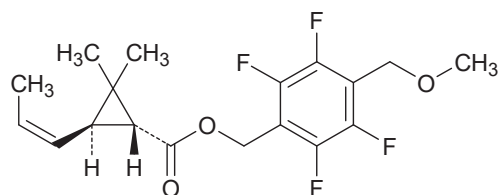
別表 1 は、医薬品名称調査会において J A N が決定されましたが、まだ I N N との整合が図られる可能性のある物質について、別表 2 は、本体若しくは遊離体について r - I N N が決定しているもの又は I S O 規格として採択されたもので、届出内容について医薬品名称調査会において検討し、J A N に収載された物質についてまとめたものです。

(別表1)

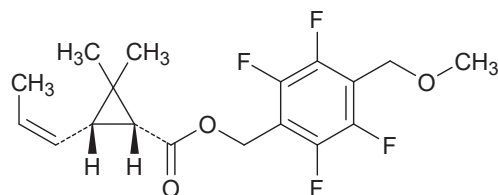
登録番号 : 14-4-A1

JAN (日本名) : メトフルトリン

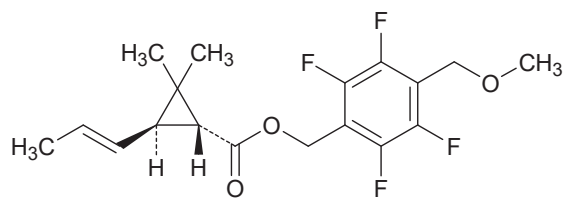
JAN (英名) : Metofluthrin



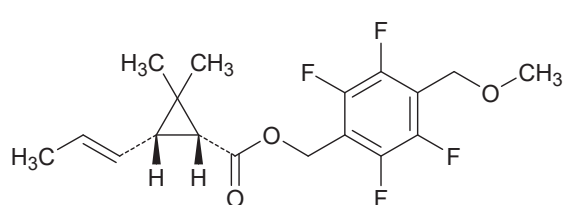
及び鏡像異性体



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

JAN (日本名) : ゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え)

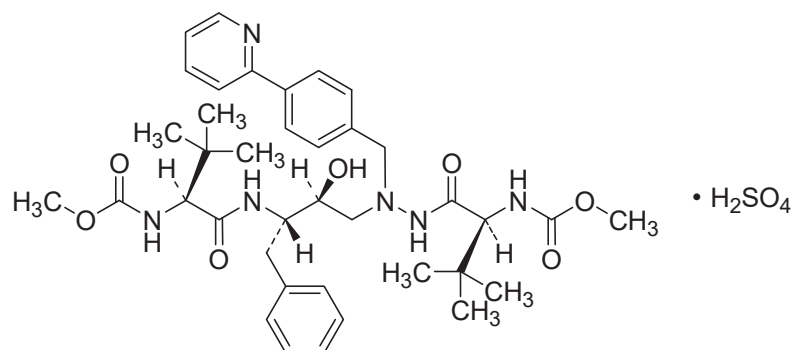
JAN (英名) : Gemtuzumab Ozogamicin (Genetical Recombination)

構造式なし

登録番号 : 15-1-A2

JAN (日本名) : 硫酸アタザナビル

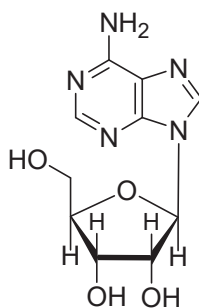
JAN (英名) : Atazanavir Sulfate



登録番号 : 15-3-A1

JAN (日本名) : アデノシン

JAN (英名) : Adenosine

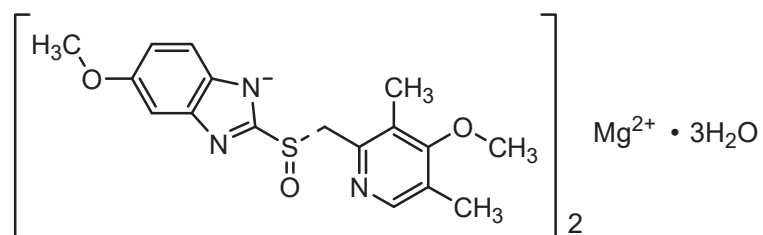


(別表2)

登録番号 : 15-1-B1

JAN (日本名) : エソメプラゾールマグネシウム水和物

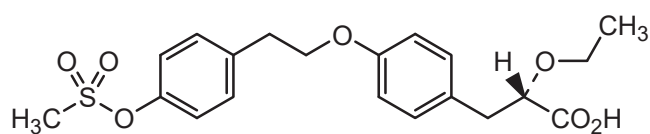
JAN (英名) : Esomeprazole Magnesium Hydrate



登録番号 : 15-1-B2

JAN (日本名) : テサグリタザル

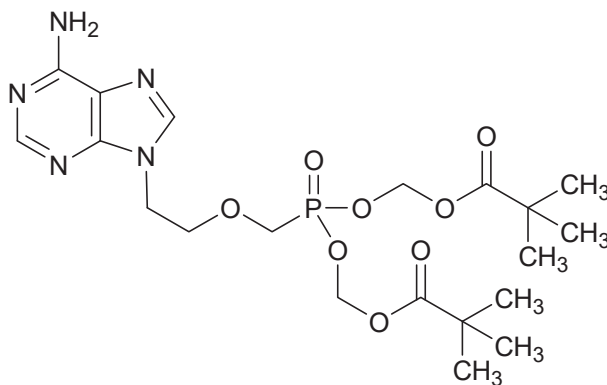
JAN (英名) : Tesaglitazar



登録番号 : 15-1-B3

JAN (日本名) : アデホビルピボキシル

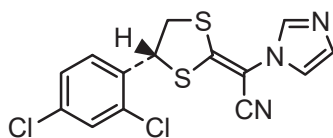
JAN (英名) : Adefovir Pivoxil



登録番号 : 15-1-B4

JAN (日本名) : ルリコナゾール

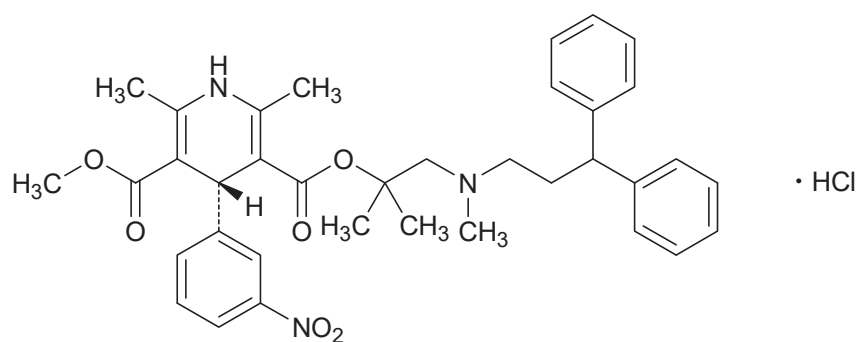
JAN (英名) : Luliconazole



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

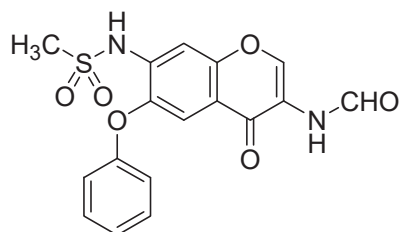


及び鏡像異性体

登録番号 : 15-1-B6

JAN (日本名) : イグラチモド

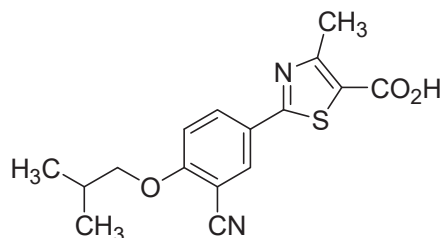
JAN (英名) : Iguratimod



登録番号 : 15-2-B1

JAN (日本名) : フェブキシソスタット

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)

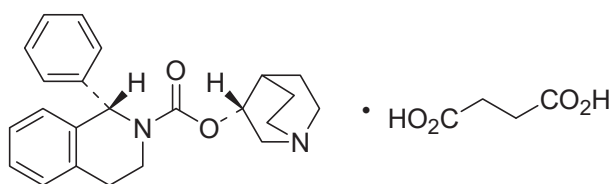
JAN (英名) : Interferon Beta-1a (Genetical Recombination)

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

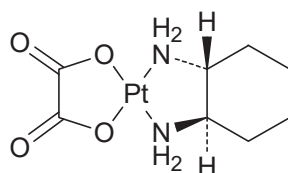
JAN (英名) : Solifenacin Succinate



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 デテミル (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)

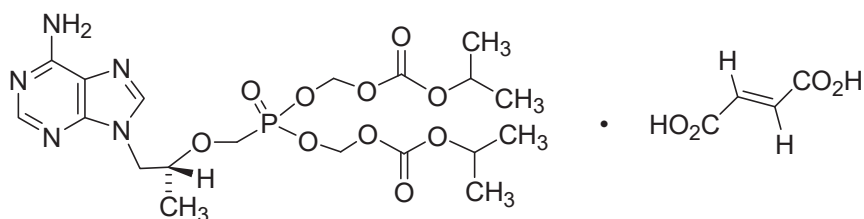
JAN (英名) : Omalizumab (Genetical Recombination)

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

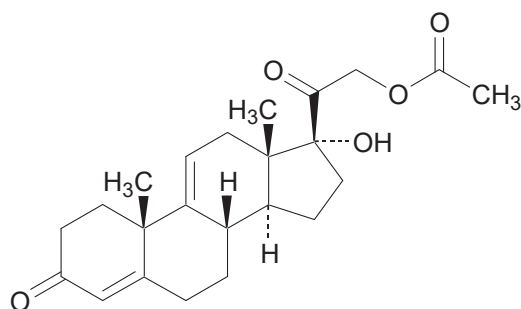
JAN (英名) : Tenofovir Disoproxil Fumarate



登録番号 : 15-3-B3

JAN (日本名) : 酢酸アネコルタブ

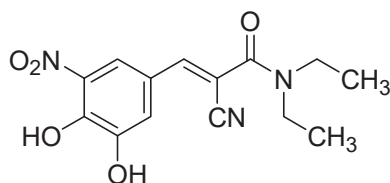
JAN (英名) : Anecortave Acetate



登録番号 : 15-3-B4

JAN (日本名) : エンタカポン

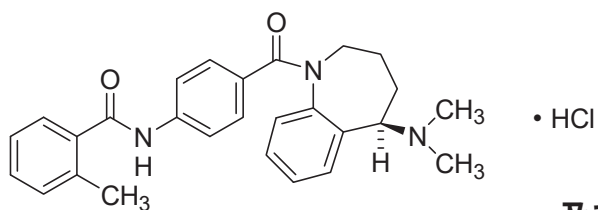
JAN (英名) : Entacapone



登録番号 : 15-3-B5

JAN (日本名) : 塩酸モザバプタン

JAN (英名) : Mozavaptan Hydrochloride

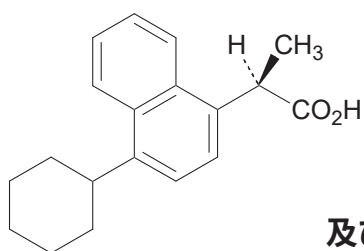


及び鏡像異性体

登録番号 : 15-3-B6

JAN (日本名) : ベダプロフェン

JAN (英名) : Vedaprofen

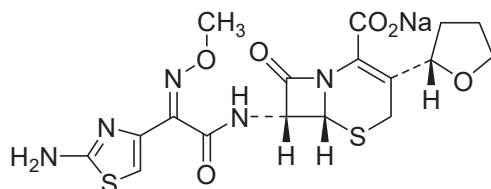


及び鏡像異性体

登録番号 : 15-3-B7

JAN (日本名) : セフォベシンナトリウム

JAN (英名) : Cefovecin Sodium



登録番号 : 15-3-B8

JAN (日本名) : ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)

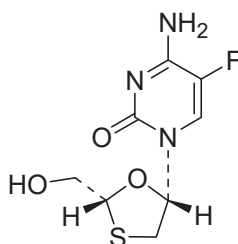
JAN (英名) : Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination)

構造式なし

登録番号 : 15-3-B9

JAN (日本名) : エムトリシタビン

JAN (英名) : Emtricitabine



(別表3)

登録番号 : 10-2-A1

[変更前]

JAN (日本名) : テビペネム

JAN (英名) : tebipenem

[変更後]

JAN (日本名) : テビペネム ピボキシル

JAN (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

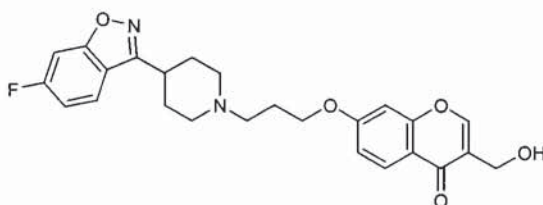
abapérídone

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

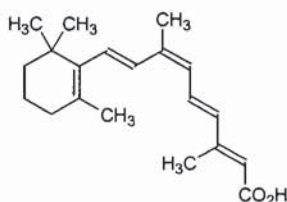
alitréтиноïne

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

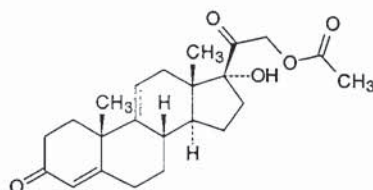
17,21-dihydroxypregna-4,9(11)-diene-3,20-dione 21-acetate

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**

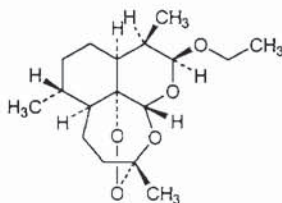
artemotil

(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**

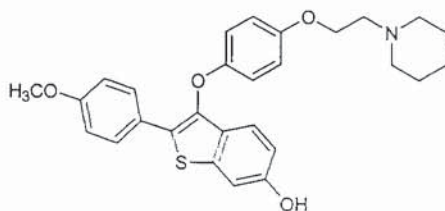
arzoxifene

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

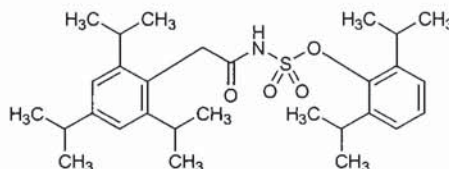
2,6-diisopropylphenyl[(2,4,6-triisopropylphenyl)acetyl]sulfamate

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**

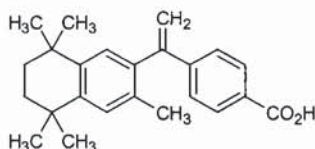
bexarotene

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

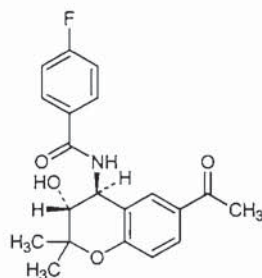
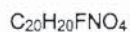
N-[(3*R*,4*S*)-6-acetyl-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-chromanyl]-*p*-fluorobenzamide

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

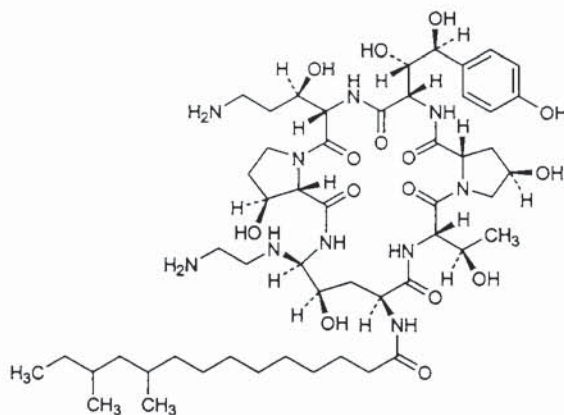
(4*R*,5*S*)-5-[(2-aminoethyl)amino]-*N*²-(10,12-dimethyltetradecanoyl)-4-hydroxy-L-ornithyl-L-threonyl-*trans*-4-hydroxy-L-prolyl-(*S*)-4-hydroxy-4-(*p*-hydroxyphenyl)-L-threonyl-*threo*-3-hydroxy-L-ornithyl-*trans*-3-hydroxy-L-proline cyclic (6→1)-peptide

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

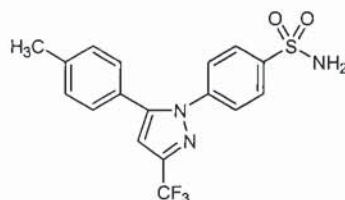
celecoxib

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 coriónica (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 coriónica (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 $\dot{\text{T}}$ TCAG	YCYTRDLVYK
DPARPKIQKT	CTFKELVYET	VRVPGCAHHA	DSLYTYPVAT
QCHCGKCDSD	STDCTVRGLG	PSYCSFGEMK	ESSS $\dot{\text{S}}$ KAPPP
SLPSP $\dot{\text{S}}$ RLPG	P $\dot{\text{S}}$ DTPILP $\dot{\text{Q}}$		

* glycosylation sites

* sites de glycosylation

* posiciones de glicosilación

darbufelonum

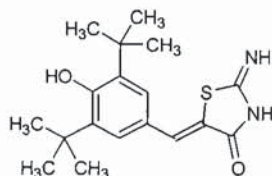
darbufelone

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

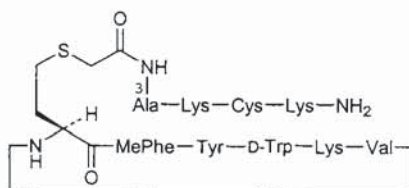
cyclo(L-homocysteinyl-N-methyl-L-phenylalanyl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-valyl), (1→1')-sulfide with 3-(2-mercaptoacetamido)-L-alanyl-L-lysyl-L-cysteinyl-L-lysineamide

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

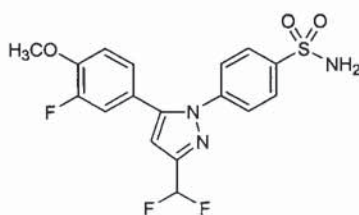
p-[3-(difluoromethyl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide

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**

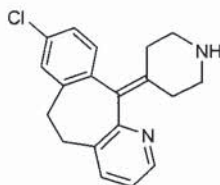
desloratadine

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

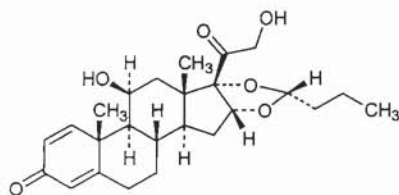
(R)-11β,16α,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione 16,17-acetal with butyraldehyde

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

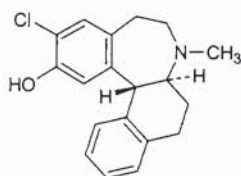
(-)-(6a*S*,13b*R*)-11-chloro-6,6a,7,8,9,13b-hexahydro-7-methyl-5*H*-benzo[*d*]naphth[2,1-*b*]azepin-12-ol

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

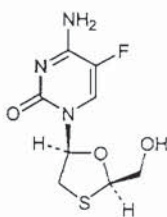
5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine

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

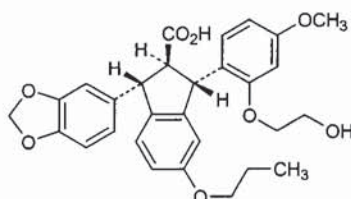
enrasentan

(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

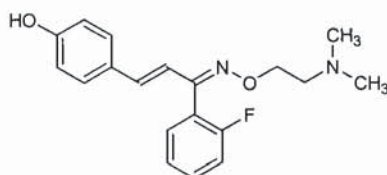
(E)-2'-fluoro-4-hydroxychalcone (Z)-O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxime

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

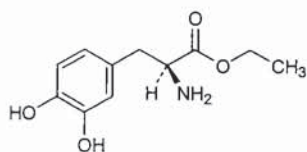
(-)-3,4-dihydroxy-L-phenylalanine, ethyl ester

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**

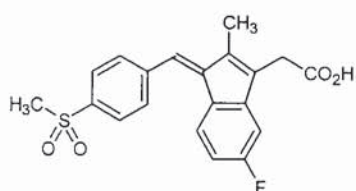
exisulind

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**

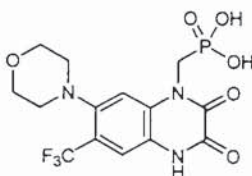
fanapanel

[[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*)-quinoxalini]metil]fosfónico $C_{14}H_{15}F_3N_3O_6P$ 

galarubicinum

galarubicin

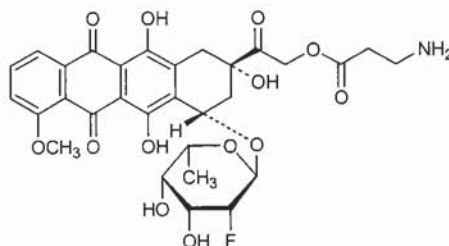
(8*S*,10*S*)-10-[(2,6-dideoxy-2-fluoro- α -L-talopyranosyl)oxy]-8-glycoloyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12-naphthacenedione 8²-ester with β -alanine

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

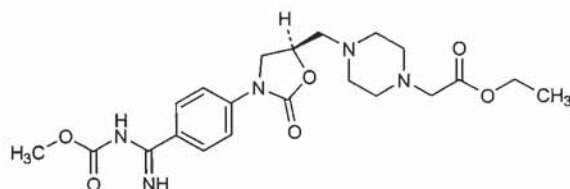
4-[[[(5*R*)-3-[*p*-(carboxyamidino)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]-1-piperazineacetic acid, 1-ethyl methyl ester

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

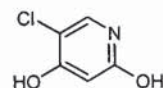
5-chloro-2,4-pyridinediol

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)

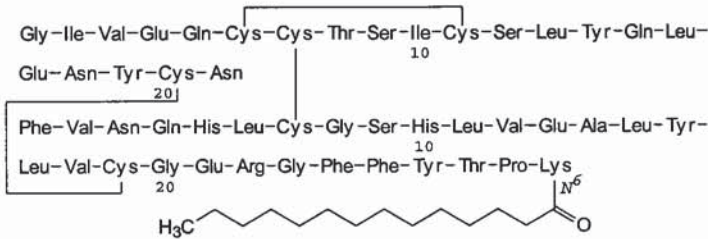
insuline détémir

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)

C₂₆₇H₄₀₂N₆₄O₇₆S₆



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 stimulation 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)

C₁₅₅₀H₂₄₆₃N₄₂₅O₄₆₂S₁₂

ANCSNMIDEI	ITHLKQPPLP	LLDFNNLNGE	DQDIILMDNNL
RRPNLEAFNR	AVKSLQNASA	IESILKNLLP	CLPLATAAPT
RHPIHIKDGD	WNEFRRKLTf	YLKTLENAQA	QQYVEGGGGS
PGEPSGPIST	INPSPPSKES	HKSPNMATPL	GPASSLPQSF
LLKSLEQVRK	IQGDGAALQE	KLCATYKLCH	PEELVLLGHS
LGIPWAPLSS	CPSQALQLAG	CLSQLHSGLF	LYQGLLQALE
GISPELGPTL	DTLQLDVADF	ATTIWQQMEE	LGMAPALQPT
QGAMPAFASA	FQRRAGGVLV	ASHLQSFLEV	SYRVLRLHLAQ

P

leteprinimum
leteprinim

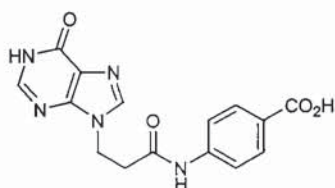
p-[3-(1,6-dihydro-6-oxo-9*H*-purin-9-yl)propionamido]benzoic acid

létéprinim

acide 4-[[3-(6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-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

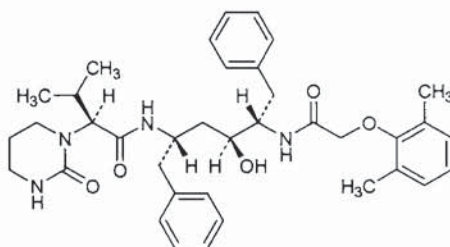
(α S)-tetrahydro-N-[(α S)- α -[(2S,3S)-2-hydroxy-4-phenyl-3-[2-(2,6-xylyloxy)=acetamido]butyl]phenethyl]- α -isopropyl-2-oxo-1(2H)-pyrimidineacetamide

lopinavir

(2S)-N-[(1S,3S,4S)-1-benzyl-4-[[2-(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—Val—
 Leu—Ile—Val—Val—Val—Ile—Val—Gly—Ala—Leu—
 Leu—Ile—Gly—Leu

maribavirum

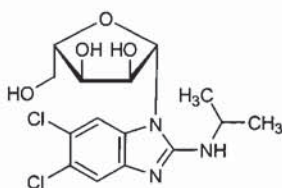
maribavir

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**

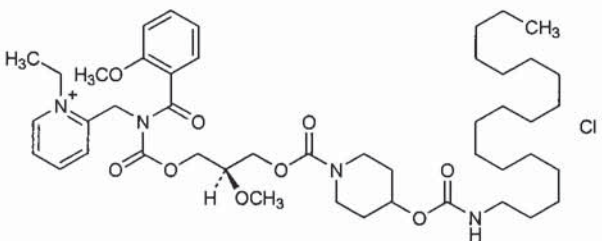
minopafant

(+) -1-ethyl-2-[[*N*-[[[(2*R*)-2-methoxy-3-[[[4-octadecylcarbamoyl]oxy]piperidino]=carbonyl]oxy]propoxy]carbonyl]-*o*-anisamido]methyl]pyridinium chloride

minopafant

(+) -chlorure de 1-éthyl-2-[[[(2-méthoxybenzoyl)[[(2*R*)-2-méthoxy-3-[[[4-[(octadécylcarbamoyl]oxy]pipéridin-1-yl]carbonyl]oxy]propoxy]=carbonyl]amino]méthyl]pyridinium

minopafant

(+) -1-etil-2-[[*N*-[[[(2*R*)-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**mivotilatum**

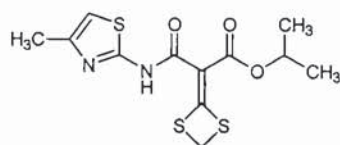
mivotilate

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**

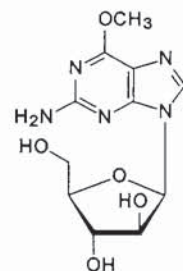
nelarabine

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

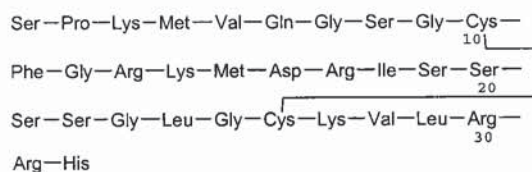
L-seryl-L-prolyl-L-lysyl-L-methionyl-L-valyl-L-glutaminyglycyl-L-serylglycyl-L-cysteinyl-L-phenylalanylglycyl-L-arginyl-L-lysyl-L-methionyl-L-aspartyl-L-arginyl-L-isoleucyl-L-seryl-L-seryl-L-seryl-L-serylglycyl-L-leucylglycyl-L-cysteinyl-L-lysyl-L-valyl-L-leucyl-L-arginyl-L-arginyl-L-histidine cyclic (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

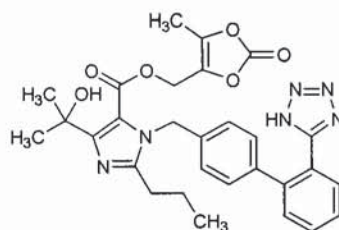
2,3-dihydroxy-2-butenyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[*p*-(*o*-1*H*-tetrazol-5-ylphenyl)benzyl]imidazole-5-carboxylate, cyclic 2,3-carbonate

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

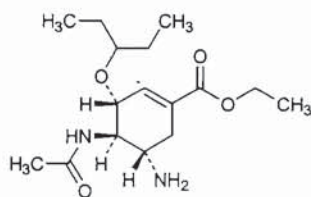
ethyl (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)-1-cyclohexene-1-carboxylate

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

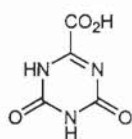
otéracil

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

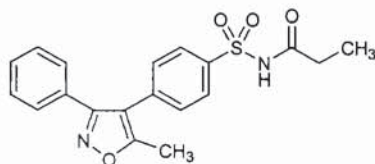
ácido 1,4,5,6-tetrahidro-4,6-dioxo-s-triazina-2-carboxílico

**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 [*]
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

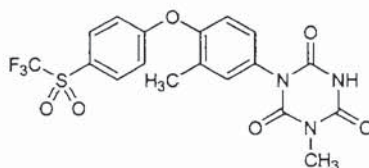
1-methyl-3-[4-[*p*-[(trifluoromethyl)sulfonyl]phenoxy]-*m*-tolyl]-s-triazine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione

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**

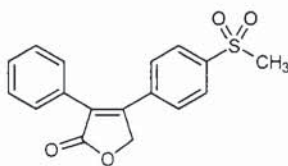
rofecoxib

4-[p-(methylsulfonyl)phenyl]-3-phenyl-2(5*H*)-furanone

rofécoxib

4-[4-(méthylsulfonyl)phényl]-3-phénylfuran-2(5*H*)-one

rofecoxib

4-[p-(metilsulfonyl)fenil]-3-fenil-2(5*H*)-furanonaC₁₇H₁₄O₄S**sarizotanum**

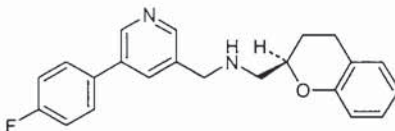
sarizotan

(-)-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

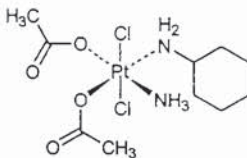
(OC-6-43)-bis(acetato)amminedichloro(cyclohexylamine)platinum

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

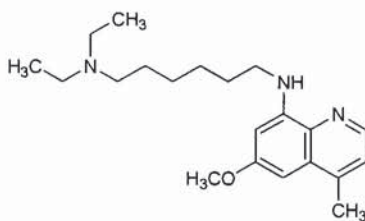
sitamaquine

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

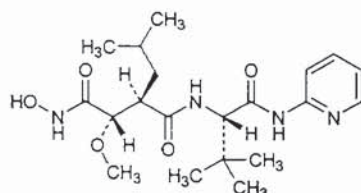
solimastat

(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**

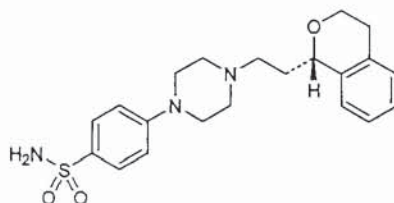
sonepiprazole

(-)-*p*-[4-[2-[(*S*)-1-isochromanyl]ethyl]-1-piperazinyl]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

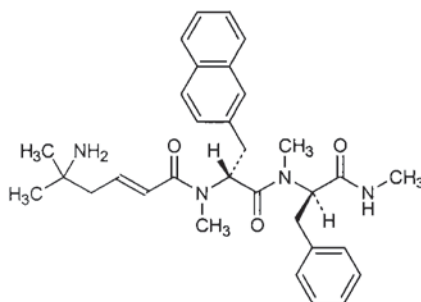
(*R*)-α-[(*E*)-5-amino-*N*,5-diméthyl-2-hexenamido]-*N*-méthyl-*N*-[(*R*)-α-(méthylcarbamoyl)phenethyl]-2-naphtalenepropionamide

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

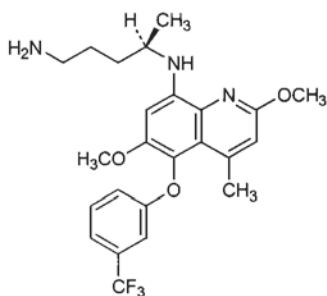
(±)-8-[(4-amino-1-methylbutyl)amino]-2,6-dimethoxy-4-methyl-5-[(α,α,α-trifluoro-*m*-tolyl)oxy]quinoline

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

 $C_{24}H_{28}F_3N_3O_3$ 

and enantiomer
et énantiomère
y enantiòmero

talampanelum

talampanel

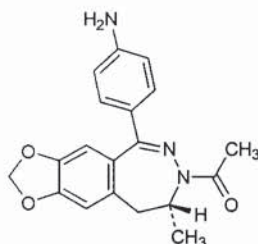
(*R*)-7-acetyl-5-(*p*-aminophenyl)-8,9-dihydro-8-methyl-7*H*-1,3-dioxolo=[4,5-*h*][2,3]benzodiazepine

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

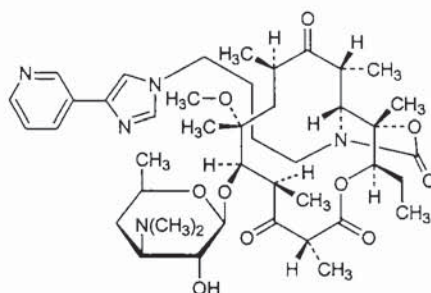
(3a*S*,4*R*,7*R*,9*R*,10*R*,11*R*,13*R*,15*R*,15a*R*)-4-ethyloctahydro-11-methoxy-3a,7,9,11,13,15-hexamethyl-1-[4-[4-(3-pyridyl)imidazol-1-yl]butyl]-10-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-2*H*-oxacyclotetradecino[4,3-*d*]oxazole-2,6,8,14(1*H*,7*H*,9*H*)-tetrone

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

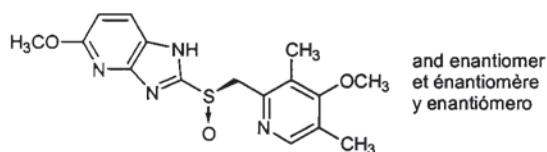
(±)-5-methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

ténatoprazole

5-méthoxy-2-[(*RS*)-[(4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl]sulfinyl]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

tenatoprazol

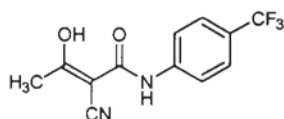
(±)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]sulfinil]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

$C_{16}H_{18}N_4O_3S$ **teriflunomidum**

teriflunomide

tériflunomide

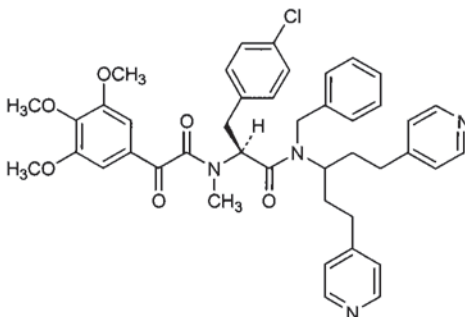
teriflunomida

(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-trimethoxyphenyl)glyoxylamido]-*N*-[3-(4-pyridyl)-1-[2-(4-pyridyl)ethyl]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

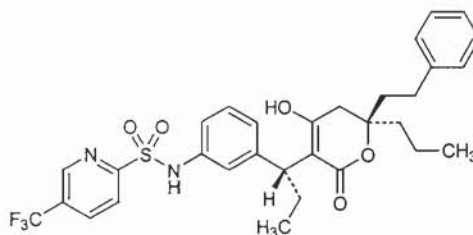
tipranavir

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**

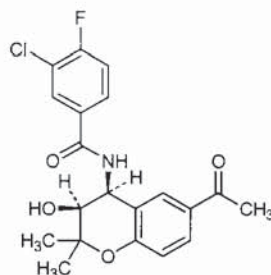
tonabersat

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

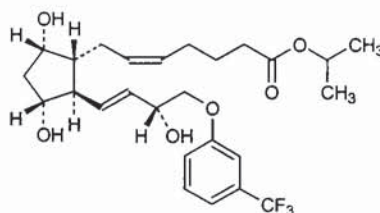
travoprost

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 isopropilo $C_{26}H_{35}F_3O_6$ **valdecoxibum**

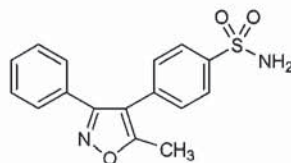
valdecoxib

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)bencenosulfonamida $C_{16}H_{14}N_2O_3S$ **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

 $Al_2Mg_4(OH)_{12}CO_3 \cdot 3 H_2O$

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

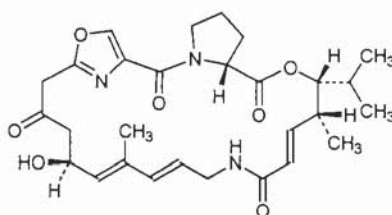
(3*R*,4*R*,5*E*,10*E*,12*E*,14*S*,26*aR*)-8,9,14,15,24,25,26,26*a*-octahydro-14-hydroxy-3-isopropyl-4,12-dimethyl-3*H*-21,18-nitrilo-1*H*,22*H*-pyrrolo=[2,1-*c*][1,8,4,19]dioxadiazacyclotetracosine-1,7,16,22(4*H*,17*H*)-tetrone

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

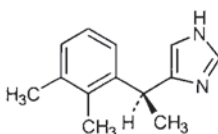
C₂₈H₃₇N₃O₇

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

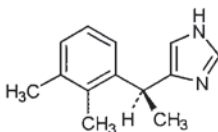
replace the chemical name and the graphic formula by the following:
(+)-(S)-4-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1H-imidazole



Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 29
(Informations Pharmaceutiques OMS, Vol. 3, No. 3, 1989)

p. 4 **dexmedetomidinum**
dexmédétomidine

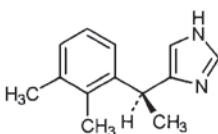
remplacer le nom chimique et la formule développée par:
(+)-(S)-4-[1-(2,3-diméthylphényl)éthyl]-1H-imidazole



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'] ^{99m}Tc tecnecato(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:

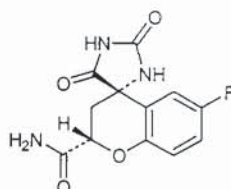
inmunoglobulina G1, anti-[(antígeno hidrato de carbono) CA 125 humano] (fragmento F(ab')₂ (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal de ratón OC125F(AB')₂), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de ratón OC125F(AB')₂)

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

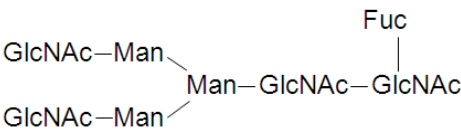
DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCKASQDVG	IAVAWYQQKP	GKVPKLLIYW
		└──────────┘		
ASTRHTGVPD	RFSGSGSGTD	FTLTISSLQP	EDVATYYCQQ	YSSYPYTFGQ
		└──────────┘		
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV
		└──────────┘		
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG
		└──────────┘		
LSSPVTKSFN	RGEC			

H鎖

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFDfs	RYWMSWVRQA	PGKGLEWIGE
		└──────────┘		
INPDSSTINY	APSLKDKFII	SRDNAKNSLY	LQMNSLRAED	TAVYYCARPD
		└──────────┘		
GNYWYFDVWG	QGTLLTVSSA	STKGPSVFPL	APSSKSTSGG	TAALGCLVKD
		└──────────┘		
YFPEPVTVSW	NSGALTSGVH	TFPAVLQSSG	LYSLSSVVTV	PSSSLGTQTY
		└──────────┘		
ICNVNHKPSN	TKVDKKVEPK	SCDKTHTCPP	CPAPELLGGP	SVFLFPPKPK
		└──────────┘		
DTLMISRTPE	VTCVVVDVSH	EDPEVKFNWY	VDGVEVHNAK	TKPREEQYNS
		└──────────┘		
TYRVVSVLTV	LHQDWLNGKE	YKCKVSNKAL	PAPIEKTISK	AKGQPREPQV
		└──────────┘		
YTLPPSRDEL	TKNQVSLTCL	VKGfYPSDIA	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

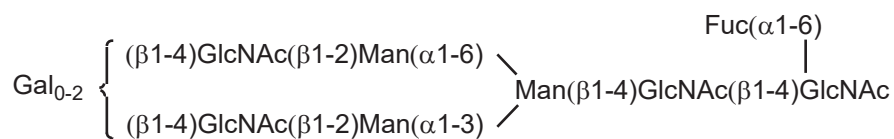
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS RYLAWYQQKP GQAPRLLIYD
ASN RATGIPA RFSGSGSGTD STLTISSELP EDFAVYYCQQ RSNWPRTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSENTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H 鎖

QVQLQQWGAG LLKPSETLSL TCAVYGGSF S GYYWSWIRQP PGKGLEWIGE
INHSGSTNYN PSLKSRVTIS VDTSKNQFSL KLSSVTAADT AVYYCARGYY
DILTGYYYYF DYWGQGT LVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
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

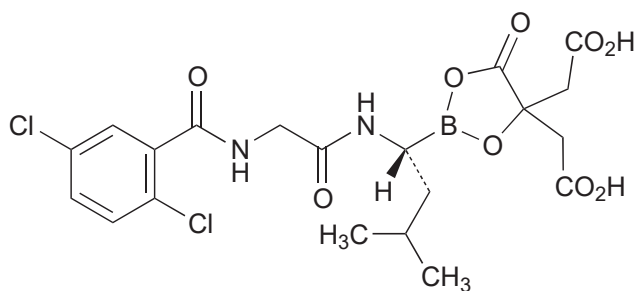
タバルマブは、ヒト B 細胞活性化因子 (BAFF) に対する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、H 鎖 231 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。タバルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。タバルマブは、450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 4 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 149,000) である。

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



C₂₀H₂₃BCl₂N₂O₉

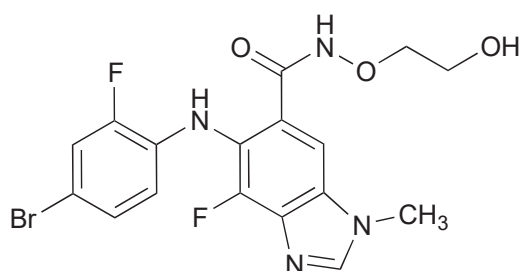
2,2'-{2-[(1*R*)-1-({[(2,5-ジクロロベンゾイル)アミノ]アセチル}アミノ)-3-メチルブチル]-5-オキソ-1,3,2-ジオキサボロラン-4,4-ジイル}二酢酸

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



C₁₇H₁₅BrF₂N₄O₃

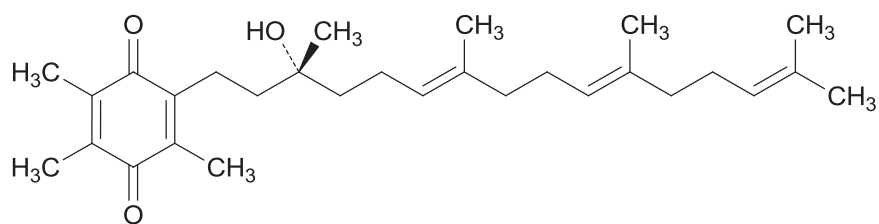
5-[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アミノ]-4-フルオロ-*N*-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1*H*-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミド

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

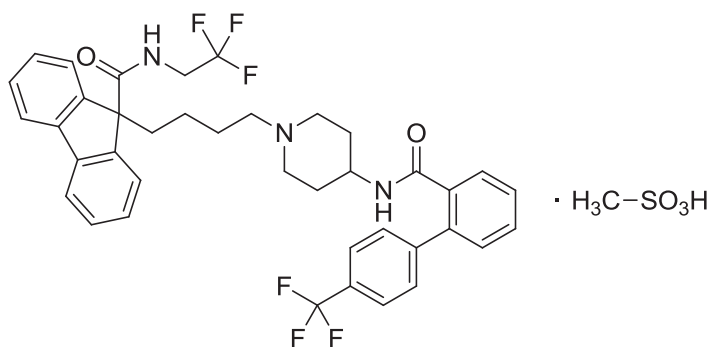
2-[(3*R*,6*E*,10*E*)-3-ヒドロキシ-3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-6,10,14-トリエン-1-イル]-3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン

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



$C_{39}H_{37}F_6N_3O_2 \cdot CH_4O_3S$

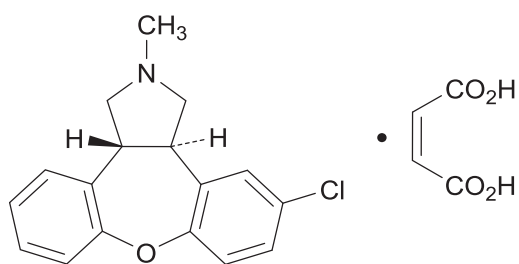
N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9-[4-({4-[4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]カルボキサミド}ピペリジン-1-イル)ブチル]-9*H*-フルオレン-9-カルボキサミド 一メタンスルホン酸塩

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

$C_{17}H_{16}ClNO \cdot C_4H_4O_4$

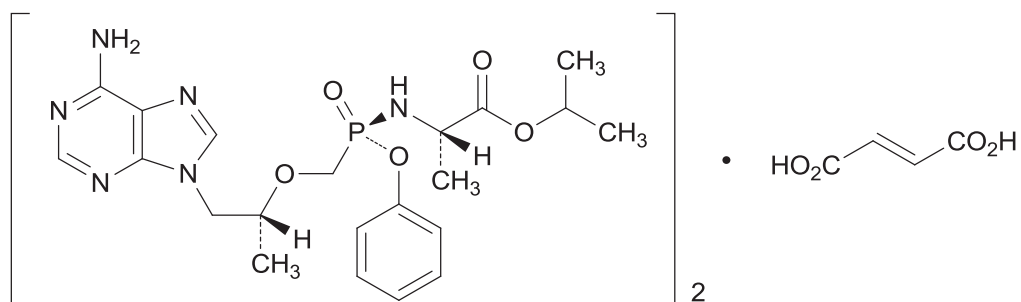
(3a*RS*,12b*RS*)-5-クロロ-2-メチル-2,3,3a,12b-テトラヒドロ-1*H*-ジベンゾ[2,3:6,7]オキセピノ[4,5-*c*]ピロー
ールマレイン酸塩

(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



$(\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_5\text{P})_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

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 STLTLISKADY EKHKVYACEV
THQGLSSPVT KSFNRGEC

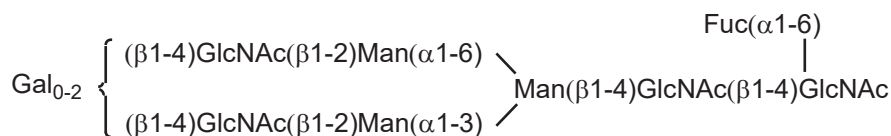
H鎖

QVQLVQSGVE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYMYWVRQA PGQGLEWMGG
INPSNGGTNF NEKFKNRVTL TTDSTTTTAY 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

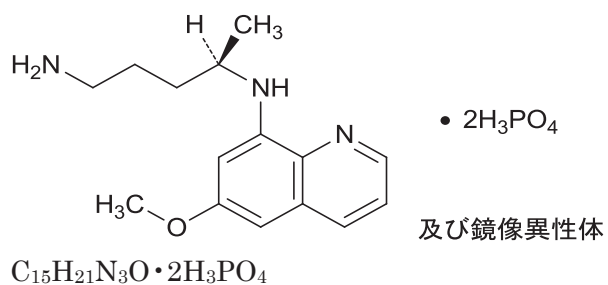
ペムブロリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト PD-1 抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり、H 鎖 228 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。ペムブロリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ペムブロリズマブは、447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ4 鎖) 2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 149,000) である。

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



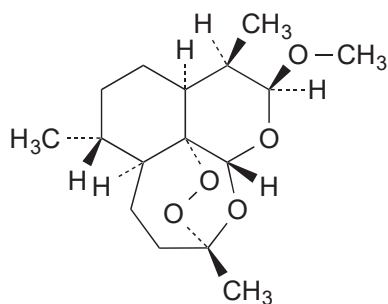
(4*RS*)-*N*⁴-(6-メトキシキノリン-8-イル)ペンタン-1,4-ジアミン 二リン酸塩

(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

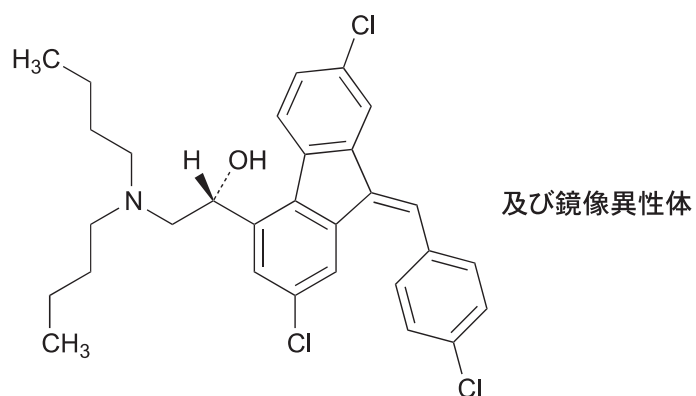
(3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*S*,12*R*,12a*R*)-10-メトキシ-3,6,9-トリメチルデカヒドロ-1*H*-3,12-エポキシ[1,2]ジオキセピノ[4,3-*d*]イソクロメン

(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-*d*]isochromene

登録番号 26-4-B2

JAN（日本名）：ルメファントリン

JAN（英 名）：Lumefantrine



$C_{30}H_{32}Cl_3NO$

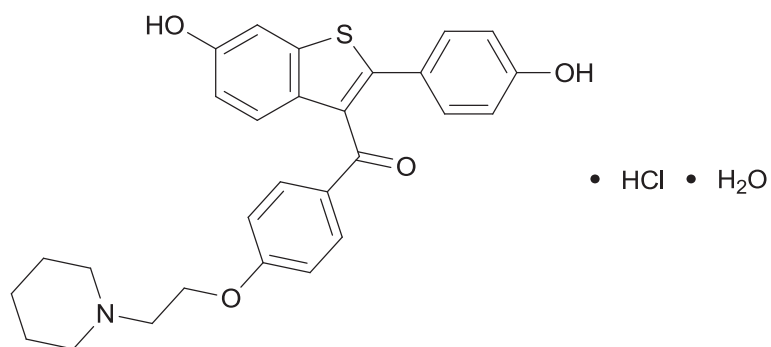
(1*RS*)-2-ジブチルアミノ-1-[(*Z*)-2,7-ジクロロ-9-(4-クロロベンジリデン)-9*H*-フルオレン-4-イル]エタノール

(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")-tetrakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLS DLSIHWRQA PGKGLEWMGG 50
 FDPQDGETIY AQKFQGRVTM TEDTSTDYAY MELSSLKSED TAVYYCATGS 100
 SSSWFDPWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY 150
 FPEPVTWSN SGALTSVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSNFGTQTYT 200
 CNVDHKPSNT KYDKTVERKC CVECPCPCAP PVAGPSVFLF PPKPKDTLMI 250
 SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV QFNWYVDGVE VHNATKPRE EQFNSTFRVV 300
 SVLTVVHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPAPIE KTISKTKGQP REPQVYTLPP 350
 SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPLDSDGS 400
 FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK 444

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIQMTQSPSS VSASVGDRTV ITCRASQGIS SWLAWYQQKP GKAPKLLIYG 50
 ASNLESQVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFANYCQQ ANSFPWTFGQ 100
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNFFY PREAKVQWKV 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) 22-96 145-201 258-318 364-422
 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

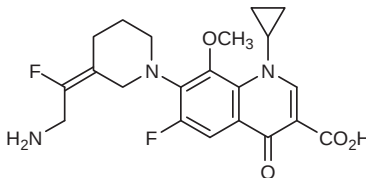
acorafloxacin

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

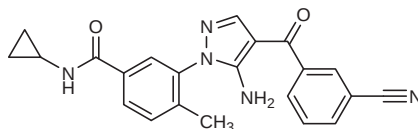
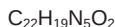
3-[5-amino-4-(3-cyanobenzoyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-
N-cyclopropyl-4-methylbenzamide

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

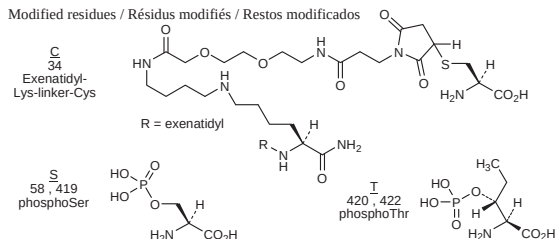
S^{3,34} -{1-[(23S)-23-[[precursor de la exendina-4 de *Heloderma suspectum*-(48-86)-peptidil (exenatidil)]amino]-3,12,24-trioxo-7,10-dioxo-4,13,18,25-tetraazapentacosil]-2,5-dioxopirrolidin-3-il}albúmina sérica humana. El péptido es sintético y la albúmina sérica humana la produce el *Saccharomyces cerevisiae*.

Human Albumin / Albumine humaine / Albumina humana
 DAHKSEVAHR FKDLGEENFK ALVLI AFAQY LQQCPFEDHV KLVNEVTEFA 50
 KTCVADESAE NCDKSLHTLF GDKLCTVATL RETYGMADC CAKQEPERNE 100
 CFLQHKDDNP NLPRLVRPEV DVMCTAFHDN EETFLKKYLY EIARRHPYFY 150
 APELLFFAKR YKAAFTCECC AADKAACLLP KLDEL RDEGK ASSAKQRLKC 200
 ASLQKFGERA FKAWAVARLS QRFPKAEFAE VSKLVDTLTK VHTCECHGDL 250
 LECADDRADL AKYICENQDS ISSKLKECC KPLLEKSHCI AEVENDEMPA 300
 DLPSLAADFV ESKDVCKNYA EAKDVFLGMF LYEYARRHPD YSVVLLRLA 350
 KTYETTLKCK CAAADPHECY AKVDFEKLPL 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

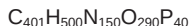
small interfering ARN (siRNA) inhibitor of human Respiratory Syncytial Virus replication;
duplex of guanylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(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')-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 et de 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

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



[(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

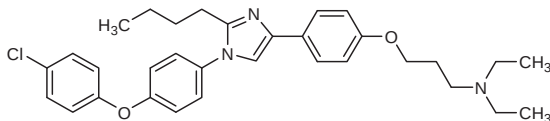
azeliragon

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**

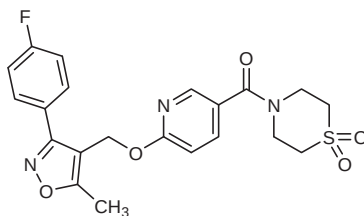
basmisaniil

(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

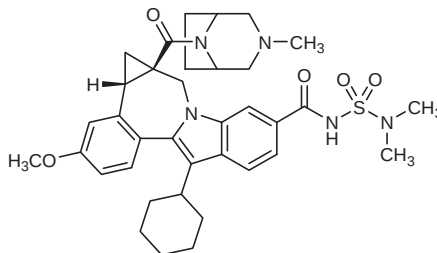
(4*bS*,5*aR*)-12-cyclohexyl-*N*-(dimethylsulfamoyl)-3-methoxy-5*a*-[(3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-4*b*,5,5*a*,6-tetrahydrocyclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-9-carboxamide

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-diazabíciclo[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
 IFPPNPKDVL MISLTPKVTC VVVDVSEDDP DVQISWFVNN VEVHTAQTT 300
 HREDYNSTIR VVSTLPIQHQ DWMSGKEFKC KVNNDLPSP IERTISKIKG 350
 LVRAPQVYIL PPPAEQLSRK DVSLTCLVVG FNPGDISVEW TSNHGTEENY 400
 KDTAPVLDSO 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

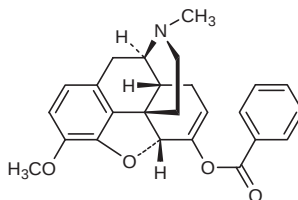
benzhydrocodone

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

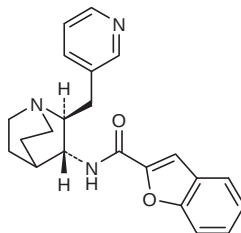
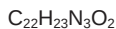
N-[(2*S*,3*R*)-2-[(pyridin-3-yl)methyl]-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamide

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

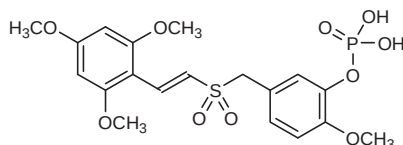
2-methoxy-5-({[(*E*)-2-(2,4,6-trimethoxyphenyl)ethenyl]sulfonyl}methyl)phenyl dihydrogen phosphate

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
GNVGYAYMDY WQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ 200
TYTCNVDHKP SNTKVDKTVK RKCCVECPPE PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT 250
LMSRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK 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 TVSPGGTTLT TCRSSTGAVT TSNYANWFQQ KPGQAPRTLI 50
GGTNNRAPGV PARFSGSLLG GKAALTLGSA 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

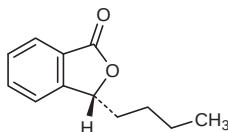
butylphthalide

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

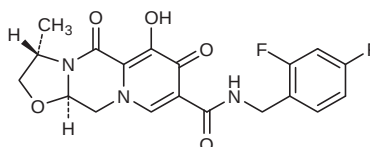
cabotegravir

(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



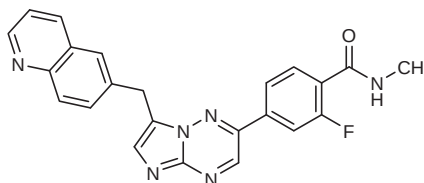
capmatinibum
capmatinib

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

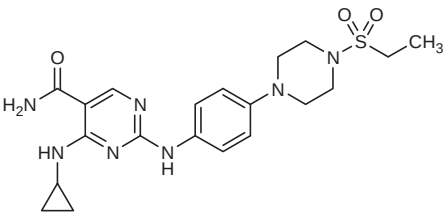
capmatinib 2-fluoro-*N*-metil-4-{7-[(quinolein-6-il)metil]imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il}benzamida

C₂₃H₁₇FN₆O



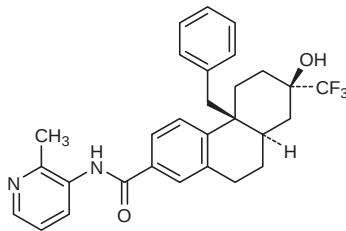
cefilavancinum
cefilavancin

(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 SYSPEDQRR TLPPGWVSLG RADPEEELS TFALRQQNVE RLSLVQAVS 50 DPSSPYGKY LTLENVADLV RPSPLTLHTV QKWLLAAGAQ KCHSVITQDF 100 LTCWLSIRQA ELLLPGAEFH HYVGQPTETH VVRSPHYQL PQALAPHVDF 150 VGGILHRFPPT SSLRQRPPEQ VTGTVLHLG VTPSVIRKRY NLTSQDVGSG 200 TSNNSQACAQ FLEQYFHDS LAQFMRLFGG NFAHQASVAR VVGQQRGRGA 250 GTEASLDVQY LMSAGANIST WYSSPGRHE GQEPFLQWLM LLSNESALPH 300 VHTVSYGDDE DLSAAYTIQR VNTELMKAA 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 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

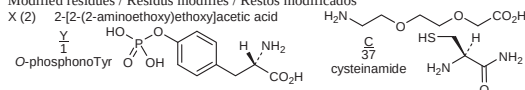
péptido sintético de 37 aminoácidos derivado de la toxina extraída de *Stichodactyla*:
O-fosfono-L-tirosil-2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]acetil[toxina kappa del canal de potasio-stichotoxina-Shela *Stoichactis helianthus* (anémona del Mar de las Antillas)] peptidamida

 $C_{184}H_{296}N_{57}O_{55}PS_7$

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



dapaconazolium
dapaconazole

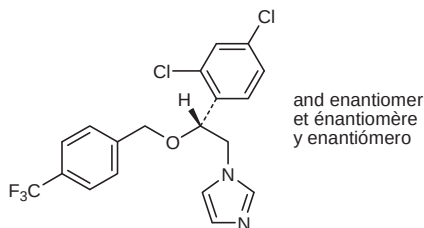
1-[rac-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy]ethyl]-1H-imidazole

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

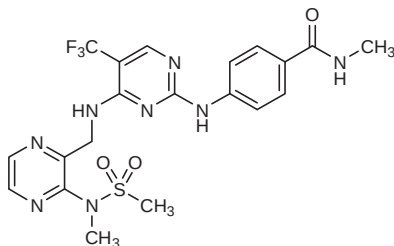
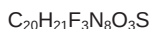
N-methyl-4-({4-({[3-(*N*-methylmethanesulfonamido)pyrazin-2-yl]methyl}amino)-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl}amino)benzamide

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 TSGMGVGVIR QHPGKGLEWI 50
 GHIWMDDDKR YNPALKSRVT ISVDTSKNQF SLKLSSTVTA DTAVYYCARM 100
 ELWSYFYDYWGQGLTIVTSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSSLSVVT VPSSSLGTQT 200
 YICNVNKKPS NTKVNVKVEP KSCDKHTHTCP PCPAPPELLGG PSVFLFPPK 250
 KDTLMISRTPEVTCVVDVVS HEDPEVKFNW 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 YMHVYQKQPG QAPRLLIYDT 50
 SKLASGIPAR FSGSGSGTDFLTITSSLEPE DVAIVYCFQG SVYPFTFGQG 100
 TKLEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD 150
 NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLT 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

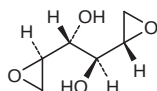
dianhydrogalactitol

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

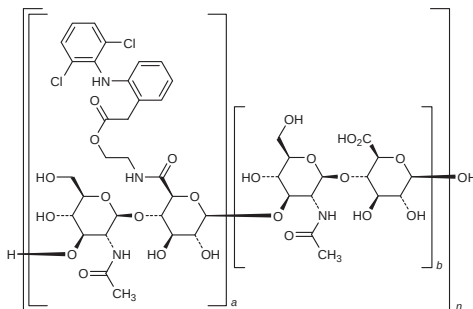
hyaluronic acid partly amidified with 2-(2-{[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl}acetyloxy)ethanamine

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 PGQGPWEWMGG 50
IIPFGFTTKY APKFQGRVTI TADDFAGTVY MELSSLRSED TAMYYCAKHM 100
GYQVRETMV WGKGTTTVTS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS GLYSLSSV TVPSSSLGTQ 200
TYICNVNKKP SNTKVDKRVK PKSCDKHTHC PPSVPELPPK 250
PKDTLISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDCGEVHN AKTKPREEQY 300
NSTYRVSVL TVLHQDWLNG KEYCKGVSMK ALPAPIEKT SKAKGQPREP 350
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFPYSD IAEWESNGQ PENNYKTTTP 400
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQGGNVFSCS VMHEALHNNY TQKSLSLSPG 450

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
QSVLTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSNIG NDYVSWYQQL PGTAPKLLIY 50
DNNKRPSGIP DRFSGSGSGT SATLGITGLQ TGDEANYCA TWDRRPTAYV 100
VFGGGTKLTV LGQPKAAPSV TLFPSSSEEL 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-traductionnelles
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:
 $N^{a.1}, N^{1.9'}-[w-(oxypropane-1,3-diyl)-\alpha-(propane-1,3-diyl)poly(oxyethylene)]$ 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*.
 $N^{a.1}, N^{1.9'}-[w-(oxipropano-1,3-diil)-\alpha-(propano-1,3-diil)poli(oxietileno)]$ 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

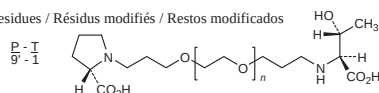
Human G-CSF derivative sequence / Séquence dérivée du G-CSF humain / Secuencia derivada de G-CSF humano
 TPLGPASSLP QSFLLKSLEQ VRKIQGDGAA LQEKLCAATYK LCHPEELVLL 50
 GHSLGIPWAP LSSCSSQALQ LAGCLSQLHS GLFLYQGLLQ ALEGISPELG 100
 PTLDTLQLDV ADFATTIWQQ MEELGMAPAL QPTQGAMPAP ASAFQRRAGG 150
 VLVASHLQSF LEVSYRVLRH 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 NNYKTTTPPVV 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 NNYKTTTPPVV 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



efmoroctocogum alfa #
 efmoroctocog 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

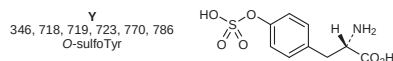
Fusion protein / Protéine de fusion / Proteína de fusión
 ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPP NTSVVYKTL 50
 FVEFTDHLFN IAKPRPPMGM LLGPTIQAEV YDTVITLKN MASHPVSLHA 100
 VGVSYWKASE GAEDDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVMQV LKENGPMASD 150
 PLLCLTYSLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSJAKEKTQ TLHKFTLLFA 200
 VFDEGKSMHS ETKNSLMODR DAASARAWPK MHTVNGVYNR SLPLGLIGCHR 250
 KSVYVHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISF ITFLTAQTLL 300
 MDLGQFLLCF HISSHQHDM EAYVKVDSCP EEPQLRMKN EEAEDYDDL 350
 TDSEMDVVRF DDDNSPSFIQ IRSVAKHKPK TWVHYIAEE EDWDYAPLVL 400
 APDDRSYKQ YLNNGPRIQ RYKVKRFMA YDTEFKTRE AIQHEGSLG 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 KMYVEDTLTLP PFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR 700
 GMTALLKVSS CDKNTGDYIE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNPVVK 750
 RHQREITRTT LQSDQEEIDY DDTISVEMKK EDFDIYDEDE NQSPRSFQKK 800
 TRHYFIAAVE RLWDYGMSS PHVLRNRAQS GSVPQFKKVV FQEFTDGSFT 850
 QPLYRGELNE HLGLLGPYIR AEVEDNIMVT FRNQASRPYS FYSSLISYEE 900
 QDRQGAEPKR NFVKPHETKT YFKVQHHMA PTKDEFCKA WAYFSVDLE 950
 KDVSLSLIGP LLVCHNTLM PAHGRQVTV EFALFTIFD ETKSWFTEN 1000
 MERNCRAPCN IQMEDPTFKE NYRFAHNGY IMDTLPLGLYM AQDQRIRYL 1050
 LSMGSNENIH SIHFSGHVFT VRKKEEYKMA LYNLYPGVFE TVENLPSKAG 1100
 IWRVECLIGE HLHAGMSTLF LVYSNCKQTP LGMASGHIRD FQITASGQYG 1150
 QWAPKLARLH YSGSINAWST KEPFSWIKVD LLAPMIITHI 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 YLRHPPQSWV HQIALRMEVL GCEAQDLYDK THTCPPCPAP 1450
 ELLGGPSVFL FPKPKDITLM 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 FLFPKPKKDT LMTSRTPEVT CVVVDVSHED 50'
 PEVKFNWYVD GVEVHNATK PREEQYNSTY RVSVLTVLH QDWLNGKEYK 100'
 CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPSPRDELTK NQVSLTCLVK 150'
 GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDSD 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

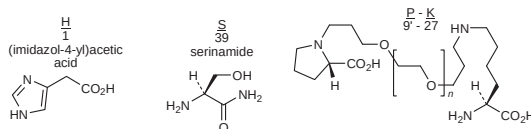
39

hIGHG4 Fc monomer / Monomère du Fc de hIGHG4 / Monómero del Fc de hIGHG4
 PS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMSRTPE VTCVVVDVSQ 50'
 EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLT LV LHQDWLNGKE 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 DTLMSRTPE VTCVVVDVSQ 50'
 EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLT LV LHQDWLNGKE 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
IWTDGGTNYA QKLQGRVTMT TDTSTSTAYM ELRSLRSDDT AVYYCARDQR 100
LYFDVWGQGT TVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP 150
EPVTVSWNSG ALTSVGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVTVTPSS SLGTQTYICN 200
VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL 250
MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR 300
VSVLTVLHQ DLWNGKEYKC KVSINKALPAP IEKISKAKG QPREPQVYTL 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 SSVTVTPSS LGTKTYTCNV 200
 DHKPSNTKVD KRVESKYGPP CPPCPAPEAA GGPSVFLFPP KPKDTLMISR 250
 TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV 300
 LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSQ 350
 EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTT PVLDSGGSFF 400
 LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNN YTKQSLSLSL 441

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIQMTQSPSS LSASVGRVT ITCSVSSVS SIYLMWYQK PGKAPKLLIY 50
 STSNLASGVP SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ VYSGYPLTFG 100
 GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVCLLNMF YPREAKVQWK 150
 VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYGLSSTL TLSKADYEKH KVIACEVTHQ 200
 GLSSPVTKSF NRGEK 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-traduccionnelles
 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

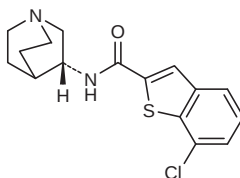
N-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl]-7-chloro-1-benzothiophene-2-carboxamide

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

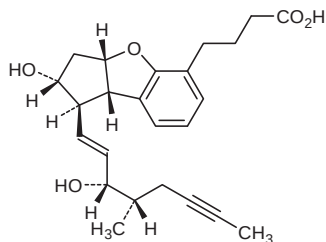
(+)-4-[(1*R*,2*R*,3*aS*,8*bS*)-2-hydroxy-1-[(1*E*,3*S*,4*S*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-2,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*][1]benzofuran-5-yl]butanoic acid

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

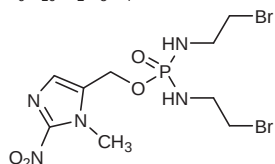
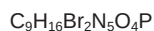
(1-methyl-2-nitro-1*H*-imidazol-5-yl)methyl *N,N'*-bis(2-bromoethyl)phosphorodiamidate

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

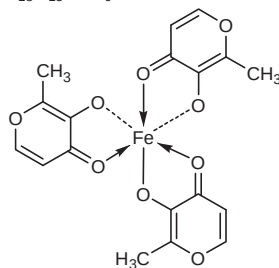
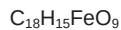
tris(2-methyl-4-oxo-κ*O*-4*H*-pyran-3-olato-κ*O*)iron(III)

maltol ferrique

tris(2-méthyl-4-oxo-κ*O*-4*H*-pyran-3-olato-κ*O*)fer(III)

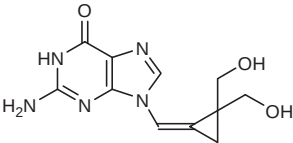
maltol férrico

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(hidroximetil)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 DPWGQGTTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC 150
 LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG 200
 TQTYICNVNH KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSTFLFP 250
 PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSIEDPEVK FHWYVDGVEV HNAKTKPREE 300
 QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR 350
 EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT 400
 PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQGNVFS CSVMHEGLHN HYTKQSLSLG 453
 P6K

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASENIW NNLAHYQQKP GQAPRLISG 50
 ASTGATGVPS RFRGSGSRTE FTLTISLQSS EDFAIYFCQQ YNSWPRTFGP 100
 GTKVEIKRTV AAPSVEIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT 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

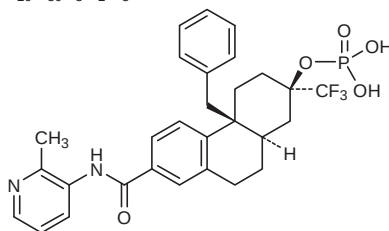
fosdagrocorat

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

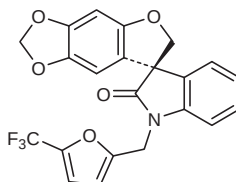
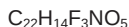
(3'*S*)-1'-[5-(trifluoromethyl)furan-2-yl]methyl]-2*H*,6*H*-spiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxole-7,3'-indol]-2'-(1'*H*)-one

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

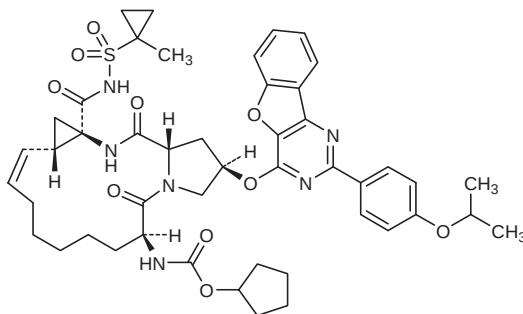
cyclopentyl {(2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-14*a*-[(1-methylcyclopropane-1-sulfonamido)carbonyl]-2-[(2-{4-[(propan-2-yl)oxy]phenyl}benzofuro[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy]-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,14*a*,15,16,16*a*-hexadecahydrocyclopropa[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazacyclopentadecin-6-yl}carbamate

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)oxi]fenil}benzofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-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

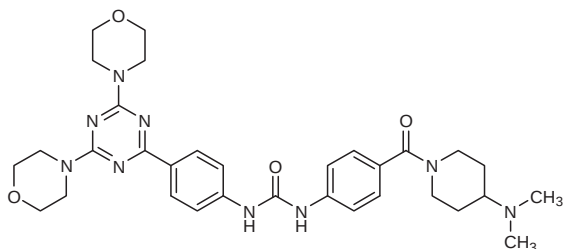
N-(4-{[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]carbonyl}phenyl)-*N'*-(4-[4,6-di(morpholin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl)urea

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

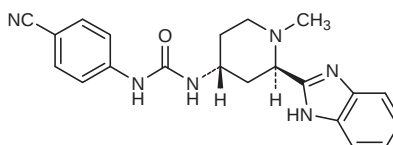
N-[(2*R*,4*R*)-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-1-methylpiperidin-4-yl]-*N'*-(4-cyanophenyl)urea

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

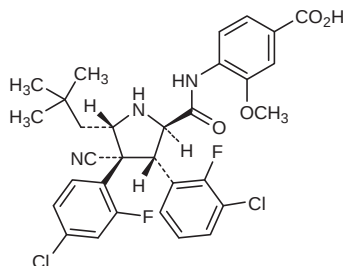
4-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethylpropyl)pyrrolidine-2-carboxamido]-3-methoxybenzoic acid

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
 FPEPVTVSWN 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 TLNWNVYQKPK GKAPKLLIFV 50
 ASHSQSGVPS RFRGSGSETD FTLTISGLQP EDSATYYCQ SFWTPLTFGG 100
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNFFY BREAKVQWKV 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" 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

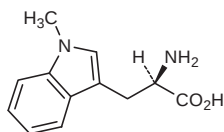
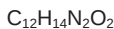
1-methyl-D-tryptophan

indoximod

1-méthyl-D-tryptophane

indoximod

1-metil-D-triptófano

**lemborexantum**

lemborexant

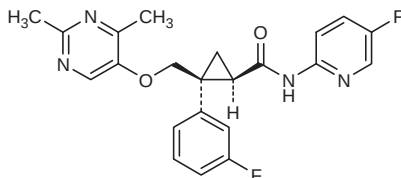
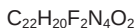
(1*R*,2*S*)-2-[[[(2,4-dimethylpyrimidin-5-yl)oxy]methyl]-
 2-(3-fluorophenyl)-*N*-(5-fluoropyridin-
 2-yl)cyclopropanecarboxamide

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 QGTLTVTSSA STKGPVVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
 YFPEPVTVSW NSGALTISVH TFPVAVLQSSG LYSLSVSVTV PSSSLGTQTY 200
 ICNVNHKPSN TKVDKRVEPK SCDKTHCTPP CPAPELLGSP SVFLFPPKPK 250
 DTLNISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNK TKPREEQYNS 300
 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
 YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 400
 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSCVM HEALNHHYQ KSLSLSPGK 449

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 EIVLTQSPAT LSVSPGERAT LSCRASQSVG TNVAWYQKPK GQAPRVLIYS 50
 TSSRATGTD RFGSGSGSDT FTLTISRLEP EDFAVYYCQ FNKSPITFGG 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

```

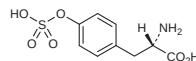
ATTRYYLGAV  ELSWDYMQSD  LGELPVDARF  PPRVPKSFPP  NTSVYVKTL  50
FVEFTDHLFN  IAKPRPPWMG  LLGPTIAQAEV  YDTVITLKN  MASHPVS LHA  100
VGVSYWKASE  GAEYDDQTSQ  REKEDDKVPF  GGSHTYVWQV  LKENGPMASD  150
PLCLTYSYLS  HVDLVKDLNS  GLIGALLVCR  EGSLAKEKTQ  TLHKFILLFA  200
VFDEGKSWHS  ETKNLSMQDR  DAASARAWPK  MHTVNGYVNR  SLPGLIGCHR  250
KSVYVHVGIM  GTTPEVHSIF  LEGHTFLVRN  HRQASLEISP  ITFLTAQTL  300
MDLGQFLLC  HISSHQHDGM  EAYVKVDSCP  EEPQLRMKN  EEAEDYDDL  350
TDSEMDVVR  DDDNSPSFIQ  IRSVAKKHPK  TWVHYIAAE  EDWDYAPLV  400
APDDRSYKSK  YLNNRPQRIG  RYKVKVRFMA  YTDFTFKTRE  AIOHESGILG  450
PLLVGEGDT  LLIIFKQAS  RPYNIYPHGI  TDVRPLYSR  LPKGVKHLK  500
FPILPGEIFK  YKWTVTVEG  PTKSDPRCLT  RYSSSFVME  RDLASGLIG  550
LLICYKESVD  QRGNQIMSDK  RNVTLSVFD  ENRSWYLTEN  IQRF LNPAG  600
VQLEDPEFQA  SNIMHSINGY  VFDLSQLSVC  LHEVAYWYL  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  GAEPKKNFVK  PNETKTYFWK  VQHHMPTKD  EFDC KAWAYF  950
SDVDLEKDVH  SGLIGPLLC  HTNTLNPAHG  RQVTVQEFAL  FFTIFDETKS  1000
WYFTENMERN  CRAPCNIQME  DPTFKENYRF  HAINGYIMDT  LPGLVMAQDQ  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
IFNPPIIARY  IRLHPHYSI  RSTLRMELMG  CDLNSCSMPL  GMESKAISDA  1300
QITASSYFTN  MFATWSPSKA  RLHLQGRSNA  WRPVNNPKE  WLQVDFQKTM  1350
KVTGVTTQGV  KSLLTSMYVK  EFLISSSQDG  HQWTLFFQNG  KVKVFQGNQD  1400
SFTPVVNSLD  PPLLTRYLRI  HPQSMWGHIA  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 FTLTISLQP 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
 DYFPEPTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSVVT VPSSSLGTQT 200
 YICNVNHKPS NTKVDKKEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
 KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
 STYRVVSVLT VHLQDNLNGK EYCKVSNKA LPAPIEKTIK KAKGQPREPQ 350
 VYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPPV 400
 LQSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG 449

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSVL NSGNQKNYLT WYQQKPGQPP 50
 KLLIYWASTR ESGVPDRFSG SGSSTDFTLT 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-asparaginyll-L-cysteinyl-*N*-[(4-fluorophenyl)methyl]glycyl-L-leucylglycinamide cyclic (1-5)-thioether

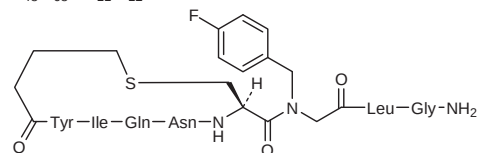
mérotocine

(1-5)-thioéthercyclique du *N*-(4-sulfanylbutoyl)-L-tyrosyl-L-isoleucyl-L-glutaminyll-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:

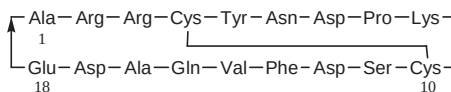
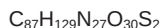
cyclo(L-alanyl-L-arginyl-L-arginyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-L-asparaginyl-L- α -aspartyl-L-prolyl-L-lysyl-L-cysteinyl-L-seryl-L- α -aspartyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-glutaminyll-alanyl-L- α -aspartyl-L- α -glutamyl), cyclic (4-10)-disulfide

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

peptido 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

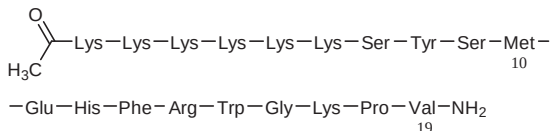
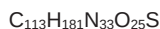
acetylhexa-L-lysyl[human melanotropin alpha (alpha-MSH)]

modimélanotide

acétylhexa-L-lysyl[mélanotropine alpha humaine (alpha-MSH)]

modimelanotida

acetilhexa-L-lisil[melanotropina alfa humana (alfa-MSH)]



mongersenenum

mongersen

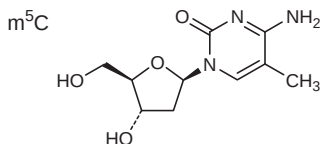
all-P-ambo-2'-deoxy-P-thioguanilyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(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-thioadénylyl-(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')-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

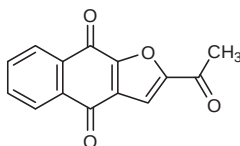
2-acetylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione

napabucasine

2-acétylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione

napabucasina

2-acetilnafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona



odasvirum
odasvir

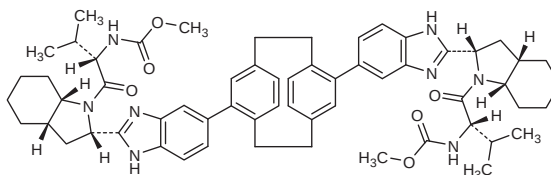
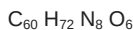
dimethyl *N,N'*-(1,4(1,4)-dibenzenacyclohexaphane-1²,4²-diylbis{1*H*-benzimidazole-5,2-diyl}[(2*S*,3*aS*,7*aS*)-octahydro-1*H*-indole-2,1-diyl][(2*S*)-3-methyl-1-oxobutan-1,2-diyl])biscarbamate

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)-esfingomielina 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
 YSKCDLPLRT LESLLSGLGP AGPDMVYWT GDIPAHDVWH QTRQDQLRAL 250
 TTVTALVRKF LGPVPVYPVAV 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
 NTLPTA WNL VYMRGDMQL FQTFWFLYHK GHPPSEPCGT PCRLATLCAQ 550
 LSARADSPAL CRHMPD GSL PEASQLWPRP 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

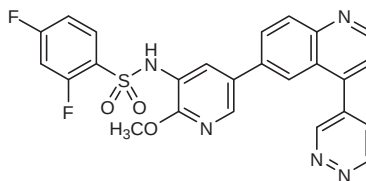
omipalisib

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

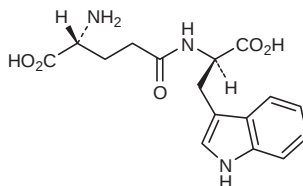
orilotimod

D-γ-glutamyl-D-tryptophane

orilotimod

D-γ-glutamyl-D-triptófano

$C_{16}H_{19}N_3O_5$



paritaprevirum
 paritaprevir

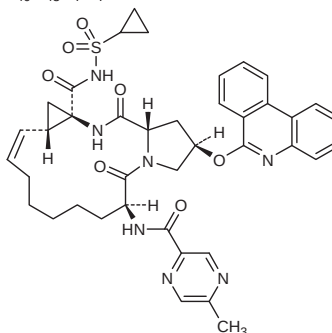
(2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-*N*-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16*a*-tetradecahydrocyclopropa[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazacyclopentadecine-14*a*(5*H*)-carboxamide

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*-tetradécahidrociclopropa[*e*]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 PGKLEWVAI 50
ISDGGYYTTY SDIIGKRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLKAED TAVYYCARGF 100
PLLRHGAMDY WGQGTLVTVS SGGGGSGGGG SGGGGSDIQM TQSPSSLAS 150
VGDRVITICK ASQNVDTNVA WYQKPGQAP KSLIYSASYR YSDVPSRFSG 200
SASGTDFTLT ISSVQSEDFA TYYCQYDYS PYTFGGGTKL EIKSGGGGSE 250
VQLVESGGGL VQPGGSLKLS CAASGFTFNK YAMNWRQAP KGKLEWVARI 300
RSKYNNYATY YADSVKDRFT ISRDDSKNTA YLQMNNLKTE DTAVYYCVRH 350
GNFGNSYISY WAYWGQGTLV TVSSGGGGSG GGGSGGGGSQ TVVTQEPSLT 400
VSPGGTTLT CGSSTGAVTS GNYPNWWQK PGQAPRLIG GTKFLAPGTP 450
ARFSGLLGG KAALTLSGVQ PEDEAEYYCV 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

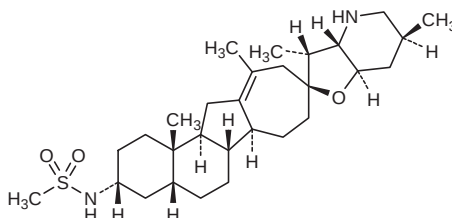
patidégeb

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

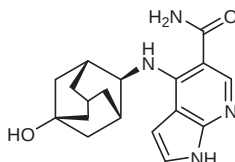
peficitinib

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*

pégargininase

[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 $C_{2091}H_{3276}N_{540}O_{607}S_{15} ((C_5H_8O_3(C_2H_4O)_n)_a$

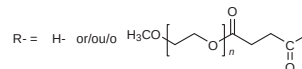
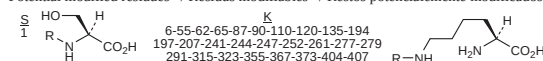
Sequence / Séquence / Secuencia

```

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  EGGDVFIYNN  ETLVGVGSR  TDLTITLLA  KNIKANKVEV  250
FKRIVAINVP  KWTNLMHLD  WLTMLDKNKF  LYSPIANDVF  KFWDYDLVNG  300
GAEPQPQLNG  LPLDKLLASI  INKEPVLPI  GGAGATEMEI  ARETNFDGTN  350
YLAIKPGLVI  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

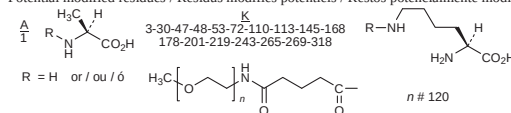
pegcrisantaspasa

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

$$C_{1546}H_{2510}N_{432}O_{476}S_9(C_6H_9NO_2[C_2H_4O]_n)_a \text{ (monomer)}$$

Monomer sequence / Séquence du monomère/ Secuencia del monómero
 ADKLPNIVIL ATGGTIAGSA ATGTQTTGYK AGALGVDTLI NAVPEVKKLA 50
 NVKGEQFSNM ASENMTGDVV LKLSQRVNEI LARDVDGVV ITHGDTVEE 100
 SAYFLHLTVK SDKPVVVFVA MRPATAISAD 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



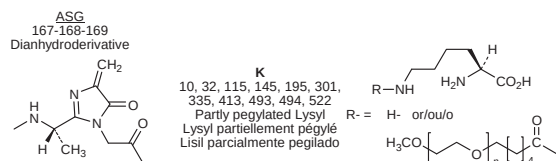
Sequence / Séquence / Secuencia

```

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 IAANCVYDTQ ILTAIAMGVH 250
ALDIQALNGT NQSFHPIHNN SKPHPGQLWA ADQMISLLAN SQLVRDELGD 300
KHDYRDHELI QDRYSLRCLP QYLGPIVDGI SQIAKQIEIE INSVTDNPLI 350
DVDNQASYHG GNFLGQYVGM GMDHLRYIIG LLAKHLVDQI ALLASPEFSN 400
GLPPSLLGNN ERKVNMLKKG LQICGNSIMP LLTFYGNSTIA DRPETHAEQF 450
NQNINSQGYT SATLARRSVD IFQNYVAIAL MFGVQAVDLR TYKKTGHYDA 500
RASLSPATER LYSAVRHVVG QKPTSDRPYI WNDNEQGLDE HIARISADIA 550
AGGVIVQAVQ DILPSLH 567

```

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



polmacoxibum

polmacoxib

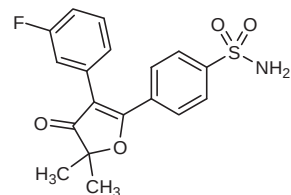
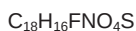
4-[3-(3-fluorophenyl)-5,5-dimethyl-4-oxo-4,5-dihydrofuran-2-yl]-benzenesulfonamide

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

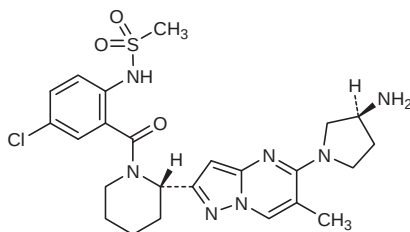
N-(2-[[[(2*S*)-2-{5-[(3*S*)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-6-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-2-yl}piperidin-1-yl]carbonyl]-4-chlorophenyl)methanesulfonamide

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

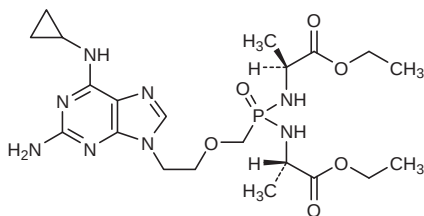
diethyl *N,N'*-[({2-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl]ethoxy)methyl}phosphinylidene]bis-*L*-alaninate

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

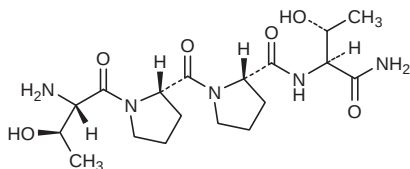
L-threonyl-*L*-prolyl-*L*-prolyl-*L*-threoninamide

rapastinel

L-thréonyl-*L*-prolyl-*L*-prolyl-*L*-thréoninamide

rapastinel

L-treonil-*L*-proil-*L*-proil-*L*-treoninamida

 $C_{18}H_{31}N_5O_6$


relenopridum

relenopride

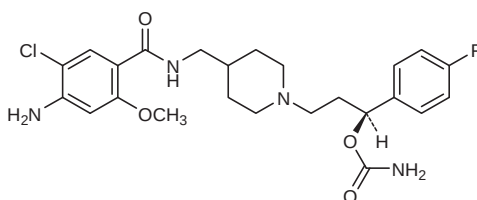
4-amino-*N*-[1-[(3*S*)-3-[(carbamoyl)oxy]-3-(4-fluorophenyl)propyl]-piperidin-4-yl)methyl]-5-chloro-2-methoxybenzamide

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 YFSRPASRV RRSRGIVEEC CFRSCDLALL 50
 ETYCATPAKS EGAPAHGPRP RAVPTQCDV PNSRFDCAPO KAITQECEA 100
 RGCCYIPAKQ GLQGAQMGP WCFPPSPYS YKLENLSSE MGYTATLTRT 150
 TPTFFPKDIL TRLDVMET ENRLHFTIKD PANRRYEVL ETPHVSRA 200
 SPLYSVEFSE EPFGVIVHRQ LDGRVLLNTT VAPLFFADQF LQLSTLPSQ 250
 YITGLAEHLS PLMLSTSWR ITLWROEAP TPGANLYGSH PFYLALEDGG 300
 SAHGVEFLNS NAMDVLPQS PALSWRSTGG ILDVYIFLGP EPKSVVQQYL 350
 DVVGYPFMPP YWGLGFHLCR WGYSSAITR QVVENMTRAH FPLDVQWDL 400
 DYMDSRRDFT FNKDGFRDPP AMVQELHGG RRYMMIVDPA ISSSGPAGSY 450
 RPYDEGLRRG VFITNETGQP LIGKWPQST AFPDFTNPTA LAWMEHVAE 500
 FHDQVPFDGM WIDMREPSNF IRGSEDECPN NELENPPYVP GVVGTLQAA 550
 TICASSHQEL STHYNLNLY GLTEAIAHR ALVKARGTRP FVTSRSTFAG 600
 HGRYAGHWGT DWSSWEQLA SSVPEILQFN LLGVPLVGD VCGFLGNTSE 650
 ELCVRWTLQG AFYPMRNNH SLLSLPQEPY SFSEPAQQAM RKALTLRYAL 700
 LPHLYTLFHQ AHVAGETVAR PLFLEFPKDS STWTVDHQLL WGEALLTPV 750
 LQAGKAEVTG YFFPLSTWYDL QTVPEALGS LPPPPAPRE PAHSEGGW 800
 TLPAPLDYIN VHLRAGYTI LQSGPLTTTE SRQQPMALAV ALTKGGEARG 850
 ELFWDDGESL EVLERGAYTQ VIFLARNTTI VNELVRVTS GAGLQKQVT 900
 VLGVATAPQQ VLSNGVPSN 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'-fluoroguanlyl-(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'-fluoroguanlyl-(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'-fluoroguanlyl-(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'-fluoroguanlyl-(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

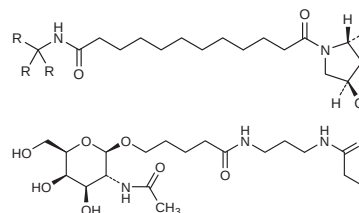
dúplex del hidrógeno-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroguanilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-O-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-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- = -PO₂H-

s- = -POSH-

**ribociclibum**

ribociclib

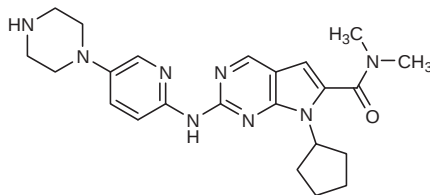
7-cyclopentyl-*N,N*-dimethyl-2-[[5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide

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

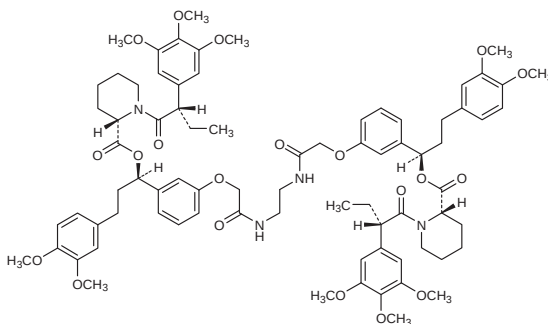
1,1'-{ethane-1,2-diylbis[azanediyl(2-oxoethan-2,1-diyl)oxy-3,1-phenylene]bis[(1*R*)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propyl] bis[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)butanoyl]-piperidine-2-carboxylate}

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-triméthoxyfénil)butanoïl]pipéridina-2-carboxilato} de 1,1'-{etano-1,2-diilbis[azanodiil(2-oxoetan-2,1-diil)oxi-3,1-fénileno]bis[(1*R*)-3-(3,4-diméthoxyfénil)propil]}

 $C_{78}H_{98}N_4O_{20}$ **rociletinibum**

rociletinib

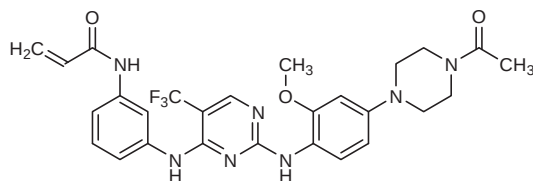
N-[3-({2-[4-(4-acetyl)piperazin-1-yl]-2-methoxyanilino]-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-yl}amino)phenyl]prop-2-enamide

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

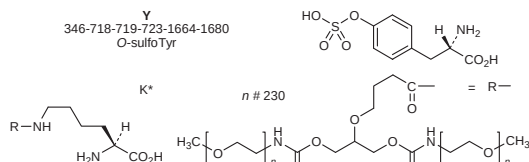
factor VIII de coagulación humano, producido por células ováricas de hamster chino a partir de ADN recombinante, pegilado, forma glicosilada alfa;
asociación de péptidos (1-1648)- y (1649-2332)- del factor VIII de coagulación humano (factor antihemofílico, componente procoagulante) producido por células 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					
ATRRYLDLGV	ELSWMDQSD	LGEIVDYDF	PRVPKSFPP	NTSVYVKKTL	50
YVYGLTHLV	LAKPRPQSD	LEKTTQGV	YDTVITLKN	MASHVPVSLH	100
GVGVSYWASE	HAEDVDDQTS	REKEDQKVP	EGSGHTYVQV	LKNGFPMSLA	150
PLCYVSYKSL	GVOYLKDDTS	SLASAVVCR	EGSLTKHPIA	LKNGFPMSLA	200
VEGKSGWYSL	ETTPVQVSL	SLASAVVCR	MLTNGVYVNR	SLPLGHRVLR	250
YVGVYVHWIG	LEGTHTFLVRN	HRQASLESL	ITFLTAQTL		300
MDLQVHFLG	HTSSHQHDSM	EAYVYKDDSV	EEPLRMKNH	EAEADYDDL	350
DSMDNRRFR	DDDNSSPQRI	IRSVAKVHFG	TQWLIAAEE	EDWDVAPVL	400
ADPDRSKYSQ	YVLNNGFSRI	KRYKVKRFMA	YDTEFTKTR	AIQHSGLIG	450
PLLYGEGVDT	LILFKNQAS	RPYNIYPHGI	TDRLPYLSRK	LPKGVKHLKD	500
PLTIPGELFI	YKMTVTVEGD	TKSDPDRCL	RYSSVFVME	RLDASLJEG	550
LILCYKESVD	QRNGQVQSD	RNVLSFVSD	ENRSWYTLN	IQRFLPNPAG	600
VQVQDEPEQA	SNIMHSINGY	VFDSLQSLD	LHEVAYWYL	SIGAQDFLS	650
VFGSYGTFKH	KMYEDNTLTL	FFPSGSETVH	SMENPLGLTW	GCNDSFRFNR	700
GTTALLKVVH	DKYEDTDGYE	DSYEDISAYL	LKSNNAETEP	SFQSNRHPSS	750
TROKQFANT	IPENDTEKTD	PWFHAFTKTP	KMPQVSSSD	LMLLRQSPST	800
GLGLSLDLQE	AYKIEYTSDDP	SPGAIDSNNH	LESMTHFRP	LHPSGDMMGT	850
PESGLQLRLN	EKLGTGTAATE	LKGLDFSLST	TSNNLITST	SDMLAAGTDN	900
SLTGLSPSPM	VHYSDQDTLE	LFGKSKPYS	ESGGPLSLS	ENNDSGLKS	950
GLMNSQESSW	GKNVSSSTEG	RLFKGKRAHG	PALLTKDNAL	FKVSYSLTKL	1000
KNTLNNSANT	KRTHIDGSPH	LTENSPSVKH	NILTESDFTV	KPTVLIDHRM	1050
LMDKTATLAL	LNMHSMKTTTS	KSMNMVQVH	KEGPTTPDAQ	NPDMSSFKKML	1100
FLPEASRQIV	TRHGKNSLNS	GOGSPQKVLQ	SLPGKSEVS	QNFSEKKNKV	1150
VVGKGEFTFKD	VGLKGMVFPVS	SRNLLTLNLD	NLRNHNTHN	EKKIQEITEK	1200
KTLIQENVYR	LOPIHTVTHF	KNMKNLFLN	TLONGVEVSY	DGAYAPVLDQ	1250
FRSLNDNSTNR	TKKHTAHFSK	GEEENLEGL	GNQTKQVEK	YACTTRISPN	1300
TSQNFVTRFL	SKRALQAFRI	PLEETEELER	ITVDTSQW	KMKMTLTPS	1350
TLTYDNYKFL	EKGATIPQSL	SDCLTRSHSI	POANRSLPT	AKNSVFSPIR	1400
PYTLVTRVLE	DNSSHLPAAS	YRKKDSRGVS	SSHFLQGAKK	NNLSLAITL	1450
EMTDGQREVRE	SLGTSATNSV	TYKVVNTVLT	PKPDLPKTNS	KVELLPKVHI	1500
QKGLFPFET	SNSSPGHLDL	VEGSLQGTTE	GAIKWNEANR	PGKVPFLRVA	1550
TESSAKTPAT	LLDPLADNHL	YGTQIPKEEW	KSQSEKPECT	AFKKKDDTLLS	1600
LACNFASNTK	AATNEGONPK	FTEYVWAKER	RTERI CSQNP	PVI KRHOR	1648

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera					ET	1650
TRITLQSDQY	EISYDDTISV	EMKKEDFDIY	DEDENQSPRS	FQKKTTHYFI	1700	
AAVERLRWDQ	MDYDDTISV	RAQSGVSQFI	KKVFQEFDT	GSFTQPLRYS	1750	
ELNEHLHGL	PYIRAEARND	IMVTFRNQAS	RPYSFYSILL	SVLEEDQRQGA	1800	
EPKRNFKVKN	EKTTFYFVKQ	HMAHPTADF	DCKAEAVFSD	DYDQKHVHSG	1850	
LIGPLLVCMT	NLTNPAKRYR	VTQVEOFLAF	TIFETKTSYV	FTEENMRKCN	1900	
APCNIQYDHT	TKPENRFRHA	INGYIMDTLP	GLVMQAQDQ	RWYLLSMGNS	1950	
ENIH5SHGK	HVFTRYKKEE	KYMALNYLNP	GVFETVEMLP	SKAGIWRVEC	2000	
LIGELHAGM	STLFLVSNKE	CTQPLMGASD	HIRDFQITSA	QYGQWQAPKL	2050	
ARLHYSGDN	AWSTKEPFSW	IKVDLLAPMI	IHGKTTQAGH	QKFSSLYI Q10	2100	
FIMYSLDGK	QKQTYRGNST	LJLVMMFNGV	DSSGJKHNIF	NPHIARYIRI	2150	
LWTHYSIRS	TLRMEGMCD	LNSCMLPELM	ESKAISDAQI	TASSVFYTFM	2200	
APDPSPKARL	HLGRNSKPM	PQVNNPKMGL	QVDFQKTMK	TGVTQTGVKS	2250	
LSTSMYKFE	LISQSDGQHL	MTLFFQNGKH	KVFQGNQDSF	TPVNSLDDP	2300	
LTLYRLYIK	QSWHQQIALR	WEVLCGEAOD	LY		2350	

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

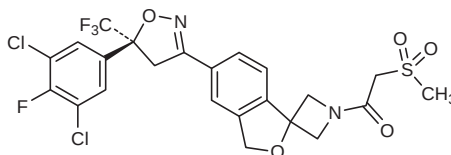
1-{5'-[(5S)-5-(3,5-dichloro-4-fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-3'-*H*-spiro[azetidine-3,1'-[2]benzofuran]-1-yl]-2-(methanesulfonyl)ethanone

sarolaner

1-{5'-[(5S)-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

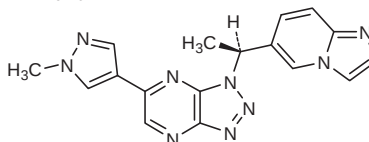
1-[(1*S*)-1-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)ethyl]-6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyrazine

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*]pirazine

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

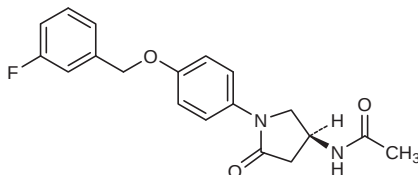
N-[(3*S*)-1-{4-[(3-fluorophenyl)methoxy]phenyl}-5-oxopyrrolidin-3-yl]acetamide

sembragiline

N-[(3*S*)-1-{4-[(3-fluorophényl)méthoxy]phényl}-5-oxopyrrolidin-3-yl]acétamide

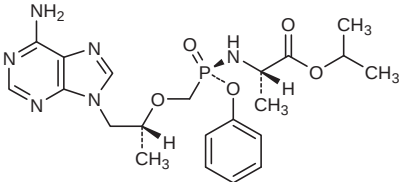
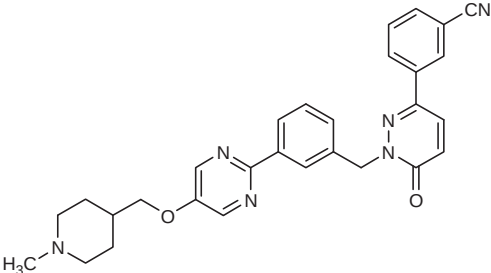
sembragilina

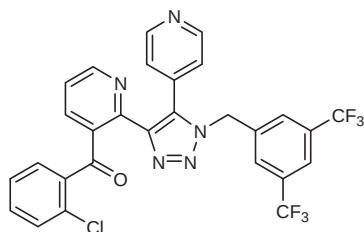
N-[(3*S*)-1-{4-[(3-fluorofenil)metoxi]fenil}-5-oxopirrolidin-3-il]acetamida

 $C_{19}H_{19}FN_2O_3$
**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

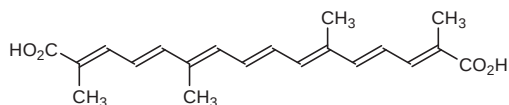
ténofovir alafénamide	<i>N</i> -[<i>(S)</i> -({[(<i>2R</i>)-1-(6-amino-9 <i>H</i> -purin-9-yl)propan-2-yl]oxy}méthyl)phénoxyphosphinoyl]-L-alaninate de propan-2-yle
tenofovir alafenamida	<i>N</i> -[<i>(S)</i> -({[(<i>2R</i>)-1-(6-amino-9 <i>H</i> -purin-9-il)propan-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato 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

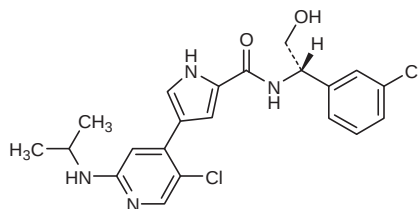
transcrocetina

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

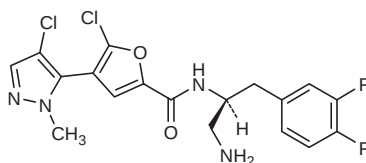
N-[(2*S*)-1-amino-3-(3,4-difluorophenyl)propan-2-yl]-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)furan-2-carboxamide

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') [glutaminy-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
 NPYYVDSSGY 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 FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHYVFG 100
 TGTKVTVLSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS 150
 WNSGALTSKV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNKKPS 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 TVSNWSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS 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 LSASVGRDVT ITCASQDIDS NYLNMWYQKP GKAPKVLIFY 50
 TSSLHSGVPS RFGSGSGSDT FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSTVPWTFGQ 100
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY 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) 22-96 156-216 277-337 383-441
 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 SRDMSKNTLY 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
 YTRVSVSLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
 YTLPPSDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 400
 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSQSVN HEALHNHYTQ KSLSLSPGKG 450
 SS 452

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS RWLAWYQQKPK EKAPKSLIYA 50
 ASSLSQGVPS RFSGSSTGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YNTYRPTFGQ 100
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFEP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWVKV 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

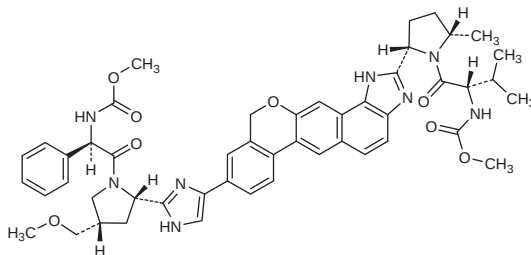
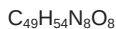
methyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylacetyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}-1,11-dihydro[2]benzopyrano[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate

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

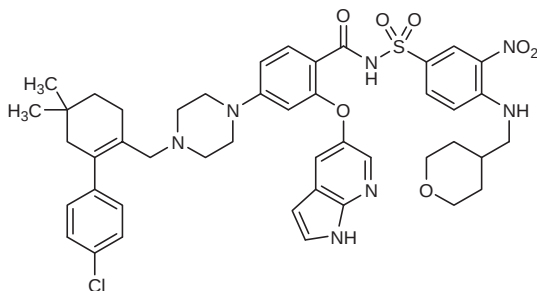
4-(4-{[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl]methyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-[(oxan-4-yl)methyl]amino)phenyl]sulfonyl]-2-[(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy]benzamide

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

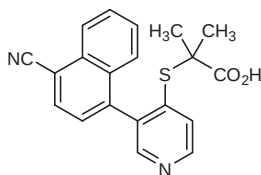
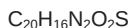
2-[[3-(4-cyanonaphthalen-1-yl)pyridin-4-yl]sulfonyl]-2-methylpropanoic acid

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]sulfonyl]-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
 VVGTEAGRN SWPSQISLQY RSGGSWYHTC GGTILIRQNWV 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
	C ₂₃₂₇ H ₃₅₅₃ N ₅₈₉ O ₆₆₇ S ₂₀ (protein)
	Sequence / Séquence / Secuencia LNFRAPPVIP NVPFLAWNA PSEFCLGKFD EPLDMSLFSF IGSPRINATG 50 QGVTFYVDR LGYYPYIDSI TGVTVNGGIP QKISLQDHL KAKKDIIFYM 100 PVDNLGMAVI DWEEWRPTWA RNWKPKDVYK NRSIELVQQQ NVQLSLTEAT 150 EKAKQEFKA GKDFLVETIK LGKLLRPNHL WGYLFPDCY NHHYKKPGYN 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 DVCIADGVCI 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	<i>replace the description by the following one</i>
	béroctocog alfa	<i>remplacer la description par la suivante</i>
	beroctocog alfa	<i>sustitúyase la descripción por la siguiente</i>
		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*

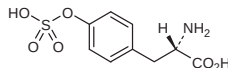
Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 ATRRYYLGAVAL ELSDWYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPP NTSVVYKKTLL 50
 FVEFTDHLFN IAKPRPPMMG LLGPTIAQEV YDVTVITLKN MASHPVSLHA 100
 VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD 150
 PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA 200
 VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPLIGCHR 250
 KSVYVHVGIM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISF ITFLTAQTLL 300
 MDLGQFLLCF HISSHQHDM EAYVKVDSQP EEPQLRMKN EEAEDYDDL 350
 TDSEMDVVRF DDDNSPSF IQ IRSAKKHPK TWVHYIAEE EDWDYAPLV 400
 APDRS YKSQ YLNNGPQRIG RYKVKVRFMA YTDFTFKTRE AIQHSGLTG 450
 PLYLGEVGD TLLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD 500
 FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSSFVNM RDLASGLIGP 550
 LLLCYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD 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 TIFDETksWY FTEMNERNCR 1900
 APCNIQMEDP TFKENYRFHA INGYIMDTLP GLVMAQDQRI RWYLLSMGSN 1950
 ENTHSIHFSG HVFTVRKKEE YKMALYNLYP GVFEVEMLP SKAGIWRVEC 2000
 LIGELHAGM STLFLVYSNK CQTPLGMAAG HIRDFQITAS GQYQWAPKL 2050
 ARLHYSGSIN AWSTKEPFSW IKVDLLAPMI IHGKTQGAR 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。

シムツーザ配合錠に含まれるダルナビル エタノール付加物、コビシスタット、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4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 40kg 以上の小児には、1 回 1 錠（ダルナビルとして 800mg、コビススタットとして 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）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：ダルナビル エタノール付加物，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 製剤：シムツーザ配合錠〔1 錠中，ダルナビル エタノール付加物 867mg（ダルナビルとして 800 mg），コビススタット 150 mg，エムトリシタビン 200 mg，テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 11.2mg（テノホビル アラフェナミドとして 10 mg）含有〕					
毒性	【ダルナビル】					
	単回投与毒性					
	動物種		投与経路		概略の致死量（mg/kg）	
	マウス		経口		♂：300，♀：1000	
	ラット		経口 静脈内		♂♀：> 2000 ♂♀：> 40	
	イヌ		経口 静脈内		♂♀：> 320 ♂♀：> 40	
	反復投与毒性					
	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
	ラット	14 日間 経口投与	♂♀	0/40/200/1000	♂♀：40	200 ≤：RBC (♀) ↓, Ht (♀) ↓, Hb (♀) ↓, 血小板 ↑, Cr (♀) ↑, 肝重量 ↑, 肝臓：空胞変性 1000：Cr ↑, TG (♂) ↓, Chol (♀) ↑, PL (♀) ↑, 尿中 Na ↑, 尿中 Cl (♀) ↑, 脾臓：髓外造血
	ラット	3 ヶ月間 経口投与	♂♀	0/20/100/500	♂♀：20	100：網状赤血球 (♀) ↑, TG (♂) ↓, 肝重量 (♀) ↑ 500：RBC ↓, Hb ↓, Ht ↓, 血小板 ↑, 網状赤血球 ↑, APTT ↑, Bil ↑, Chol ↑, TG ↓, 肝重量 ↑, 脾重量 (♂) ↑, 腎重量 ↑
	ラット	6 ヶ月間 経口投与	♂♀	0/20/100/500	♂♀：20	100 ≤：血小板 ↑, 網状赤血球 ↑, APTT ↑, Bil ↑, Chol ↑, TG ↓, 肝重量 ↑, 脾重量 (♂) ↑, 腎重量 (♂) ↑, 脾臓：髓外造血 500：RBC ↓, Hb ↓, Ht ↓, 胆管：肥厚
	イヌ	14 日間 経口投与	♂♀	0/30/60/120	♂♀：120	120：特記すべき所見なし
イヌ	3 ヶ月間 経口投与	♂♀	0/30/60/120	♂♀：120	120：特記すべき所見なし	
イヌ	6 ヶ月間 経口投与	♂♀	0/30/60/120	♂♀：120	120：特記すべき所見なし	

イヌ	12 ヲ月間 経口投与	♂♀	0/30/60/120	♂♀ : 30	60 ≦ : 嘔吐, ALP (♀) ↑, 肝臓 : 空胞変性 120 : ALP ↑
【コピシスタット】					
単回投与毒性					
動物種		投与経路		概略の致死量 (mg/kg)	
マウス		経口		300	
ラット		経口		> 500	
反復投与毒性					
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 ヲ月間 経口投与	♂♀	0/5/15/50	5	≧15 : ALT (♂) ↑, AST (♂) ↑ 50 : 肝重量 (♂) ↑, 肝臓 : 軽微な肝細胞肥大 (♂) 50 : 肝 CYP2B 及び CYP3A 活性の顕著 ↑
ラット	4 週間 経口投与	♂♀	0/10/20/50/100	50	≧50 : 血液学的及び血液生化学的パラメータの軽度な変化 (RBC ↓, 網状赤血球 ↑, 血小板 ↑, 総蛋白 ↑, アルブミン ↑, グロブリン ↑, Chol ↑, Ca ↑, AST ↓), 尿量 (♀) ↑, 尿 pH (♀) ↑, 尿比重 (♀) ↓, 肝重量 ↑, 甲状腺 : 濾胞細胞過形成／肥大 (軽度) 100 : 流涎, 皮膚／被毛の汚れ, 尿量 (♂) ↑, 尿 pH (♂) ↑, 尿比重 (♂) ↓, 甲状腺／副甲状腺重量 (♀) ↑, 肝臓 : 肝細胞肥大 20 (♀) 及び 50 : CYP3A 活性 ↑
ラット	26 週間 経口投与	♂♀	0/10/30/100	30	≧10 : 血中 TSH ↑, 肝臓 : 小葉中心性肝細胞肥大 ≧30 : 血小板 (♂) の軽度 ↑, 血液生化学的パラメータの軽度 ↑ (GGT, Chol, 総蛋白, アルブミン, グロブリン 及び Ca), 肝重量 ↑, 甲状腺重量 ↑ 100 : 死亡 2 例 (♀), 体重増加量 (♂) ↓, 摂餌量 (♂) ↓, 血液学的パラメータの軽微 ↓ [RBC (♂), Hb, Ht, MCV 及び MCH], 血小板 (♀) の軽度 ↑, 尿量 ↑, 尿浸透圧／尿比重 ↓ (抗利尿ホルモン／アルドステロンは変化なし), T4 (♂) ↓ 10 (♀ 1 例), 30 (♀ 1 例), 100 : 甲状腺濾胞細胞肥大 (100 の 1 例で甲状腺濾胞細胞癌) 30 (♀), 100 : 肝 CYP1A 活性 ↑, 肝 CYP3A 活性 ↑ 100 : 肝 CYP2C 活性 (♂) ↓, 肝 CYP2C 活性 (♀) ↑ (肝及び甲状腺の変化は, いずれもミクロソーム酵素誘導－甲状腺ホルモン・インバランスに対する適応性変化)
イヌ	4 週間 経口投与	♂♀	0/5/15/ 45 (♂)/45 →30 (♀)*	15	≧15 : 嘔吐及び流涎, 肝重量 (♂) ↑ 15 及び 45 : PR 間隔 (♀) 軽度 ↑ (投与 3 日目) 45/30 : 肝重量 (♀) ↑, 肝臓 : 肝細胞空胞化 (♀) ↑ 45 : 摂餌量 (♀) ↓, 体重 ↓, ALT (♂) 軽度 ↑ ≧5 : CYP3A 活性 ↓

イヌ	39 週間 経口投与	♂♀	0/5/10/20	10	≥10：血小板(♀)軽度↑, 肝重量↑, 肝臓： 肝細胞 軽微肥大 20：流涎, 嘔吐及び便性状の変化, 体重↓, 血小板(♂)軽度↑, 総蛋白(♂)軽度↓, アルブミン(♂)↓, ALP↑尿量(♀)軽度 ↑, 尿浸透圧／尿比重(♀)↓, ビリルビ ン尿(♂)発現頻度↑,

*:45 mg/kg 群の雌は，一般状態悪化のため投与 11 日目に投与を中止し， 14 日目から用量を 30 mg/kg に変更し，
14 日間投与した。

【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 週間	経口	120/600/3,000	600	3,000：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 カ月間	経口	120/600/3,000	600	3,000 (♀)：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 カ月間	経口	120/600/3,000	600	3,000：軽度貧血,下垂体及び甲状腺重量の 低値
サル	4 週間	経口	80/400/2,000	>2,000	2,000 (♀)：軟便
サル	3 カ月間	経口	40/200/1,000	>1,000	毒性所見なし
サル	1 年間	経口	50/200/500	500	500 mg/kg(♀)：軽度赤血球数低下,MCH増 加

【テノホビル 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 日間	経口	1.5/6.25/25/ 100/400	6.25	400 mg/kg：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：尿細管上皮細胞の硝子滴(♂) ≥25 mg/kg：一過性の体重増加抑制 (♂♀) ≥25 mg/kg (♂)及び 400 mg/kg(♀)：白血 球数の減少 ≥6.25 mg/kg：1,25-ビタミン D ₃ の減少 (♂♀)
イヌ	28 日間	経口	0.1/0.3/1/3/10	1	10 mg/kg：軽微な AST 上昇(♀) ≥3 mg/kg：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 日間	経口	3/30	≥30	被験物質に起因した所見なし
	マウス	13 週間	経口	10/30/100	<10	≥10 mg/kg : 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 : 軽微な直腸粘膜上皮のアポトーシスの増加(♂♀)
	ラット	26 週間	経口	5/25/100	25	100 mg/kg : 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 : 骨代謝マーカーの変化(♂♀)
	イヌ	9 ヶ月間	経口	2/6/18 (18→12*)	2	18/12 mg/kg : 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 : 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	抗 HIV 薬治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の海外第 III 相試験 (TMC114FD2HTX3001 試験) において, 副作用 (臨床検査値異常を含む) は 362 例中 182 例 (50.3%) に認められた。主な副作用は, 下痢 71 例 (19.6%), 頭痛 47 例 (13.0%), 発疹 44 例 (12.2%), 悪心 28 例 (7.7%), 疲労 19 例 (5.2%) であった。 プロテアーゼ阻害剤, 薬物動態学的増強因子及び FTC/TDF 配合錠との投与によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象として本剤に切り替えた海外第 III 相試験 (TMC114IFD3013 試験) において, 副作用 (臨床検査値異常を含む) は 763 例中 236 例 (30.9%) に認められた。主な副作用は, 下痢 60 例 (7.9%), 頭痛 58 例 (7.6%), 腹痛 41 例 (5.4%), 発疹 28 例 (3.7%), 嘔吐 22 例 (2.9%) であった。					
会社	ヤンセンファーマ株式会社 製剤: 製造, 輸入					

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
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 Phase 1, Adaptive-Design, Multiple-Dose Study Evaluating the Bioavailability of Three Formulations of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen (STR) Relative to the Administration of Individual Components Cobicistat-Boosted Darunavir, Emtricitabine, and GS-7340	社内資料 試験番号 : GS-US-299-0101	参考資料
5.3.1.1.2	A Phase 1 single-dose, open-label, randomized, crossover bioavailability study to assess the impact of food on the pharmacokinetics of DRV, COBI, FTC, and TAF administered as an FDC tablet, and the relative bioavailability of these ARVs in different formulations/combinations, in healthy subjects	社内資料 試験番号 : TMC114FD2HTX1002	参考資料
5.3.1.1.3	A single-dose, Open-label, Randomized, Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability of the Fixed-dose Combination Tablet Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide D/C/F/TAF Administered Orally as a Whole Tablet, as a Split Tablet, and as Crushed Tablet in Healthy Subjects	社内資料 試験番号 : TMC114FD2HTX1004	参考資料
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 single-dose, open-label, randomized, crossover study to assess the bioequivalence of darunavir 800 mg, emtricitabine 200 mg, and tenofovir alafenamide 10 mg, in the presence of cobicistat 150 mg, administered as either a fixed-dose combination tablet or as separate agents in healthy subjects	社内資料 試験番号 : TMC114FD2HTX1001	評価資料
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	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of TMC114 and cobicistat in human EDTA plasma	社内資料 試験番号 : BA10833	参考資料
5.3.1.4.2	Partial validation of a method for the determination of emtricitabine in human EDTA plasma samples	社内資料 試験番号 : BA10878	参考資料
5.3.1.4.3	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
5.3.1.4.4	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 60-1578	参考資料
5.3.1.4.5	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
5.3.2 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			
	該当資料なし		
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書			
	該当資料なし		
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			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.3.1.1	An open-label study to evaluate the pharmacokinetics (PK) of Darunavir (DRV) and Cobicistat (COBI) after a single-oral administration of Darunavir/Cobicistat Fixed-Dose Combination Tablet in Healthy Japanese Adult Subjects	社内資料 試験番号 : TMC114FD1HTX4002	評価資料
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書			
5.3.3.5.1	Development of a Population Pharmacokinetic Model for Tenofovir Alafenamide (TAF) & 48 Week Exposure Metric Estimation from Study TMC114FD2HTX3001	社内資料 試験番号 : TMC114FD2HTX3001-TAF- POPPK	参考資料
5.3.3.5.2	48 Week Exposure Metric Estimation for Darunavir (TMC114) from Studies TMC114FD2HTX3001 and TMC114IFD3013	社内資料 試験番号 : DCFTAF- PHASE3-DRV-POPPK	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			
	該当資料なし		
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			
	該当資料なし		
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			
5.3.5.1.1-1	A Phase 3, randomized, active-controlled, double-blind study to evaluate efficacy and safety of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) once daily fixed dose combination regimen versus a regimen consisting of darunavir/cobicistat fixed dose combination coadministered with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate fixed dose combination in antiretroviral treatment-naïve human immunodeficiency virus type 1 infected subjects -48 Week-	社内資料 試験番号 : TMC114FD2HTX3001 48W	評価資料
5.3.5.1.1-2	A Phase 3, randomized, active-controlled, double-blind study to evaluate efficacy and safety of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) once daily fixed dose combination regimen versus a regimen consisting of darunavir/cobicistat fixed dose combination coadministered with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate fixed dose combination in antiretroviral treatment-naïve human immunodeficiency virus type 1 infected subjects -96 Week-	社内資料 試験番号 : TMC114FD2HTX3001 96W	評価資料
5.3.5.1.2-1	A Phase 3, randomized, active-controlled, open-label study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of switching to a darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) once-daily single-tablet regimen versus continuing the current regimen consisting of a boosted protease inhibitor (bPI) combined with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) in virologically-suppressed, human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infected subjects -48 Week-	社内資料 試験番号 : TMC114IFD3013 48W	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
5.3.5.1.2-2	A Phase 3, randomized, active-controlled, open-label study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of switching to a darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) once-daily single-tablet regimen versus continuing the current regimen consisting of a boosted protease inhibitor (bPI) combined with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) in virologically-suppressed, human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infected subjects -96 Week-	社内資料 試験番号 : TMC114IFD3013 96W	評価資料
5.3.5.1.3	A Phase 2, Randomized, Double-Blinded Study of the Safety and Efficacy of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Cobicistat-boosted Darunavir plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Fixed Dose Combination in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults	社内資料 試験番号 : GS-US-299-0102	評価資料
5.3.5.2 非対照試験報告書			
5.3.5.2.1-1	A phase II, open-label trial, to evaluate pharmacokinetics, safety, tolerability and antiviral activity of DRV/rtv once daily in treatment-naïve HIV-1 infected adolescents aged between 12 and < 18 years. -24 Week-	社内資料 試験番号 : TMC114-C230 24W	評価資料
5.3.5.2.1-2	A phase II, open-label trial, to evaluate pharmacokinetics, safety, tolerability and antiviral activity of DRV/rtv once daily in treatment-naïve HIV-1 infected adolescents aged between 12 and < 18 years. -48 Week-	社内資料 試験番号 : TMC114-C230 48W	評価資料
5.3.5.2.2-1	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-Naive Adolescents -24 Week-	社内資料 試験番号 : GS-US-292-0106 24W	評価資料
5.3.5.2.2-2	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-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children - 48 Week-	社内資料 試験番号 : GS-US-292-0106 48W	評価資料
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	Safety Update Report	社内資料	参考資料
5.3.5.4 その他の試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書			
5.3.6.1	PBRER-PSUR 21MAR2018-20SEP2018	社内資料	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