

リカムビス水懸筋注 600mg

リカムビス水懸筋注 900mg

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)
ART	抗レトロウイルス療法 (antiretrovirus therapy)
CAB	カボテグラビル (Cabotegravir)
CAR	既存の抗レトロウイルス療法 (continued/current antiretrovirus therapy)
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)
INSTI	インテグラーゼ阻害剤 (integrase strand transfer inhibitor)
NNRTI	非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (non- nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
NRTI	ヌクレオシド系系逆転写酵素阻害剤 (nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
PI	プロテアーゼ阻害剤 (protease inhibitor)
RPV	リルピビリン (Rilpivirin)

## 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、2019年に全世界で約3800万人が罹患していると報告されている<sup>1)</sup>。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1250人が報告されており、2019年には累計数が約3万1400人と報告されている<sup>2)</sup>。

HIV感染症に対する根治療法は存在せず、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的とし、複数の抗HIV治療薬を併用する抗レトロウイルス療法（ART）を標準治療としている<sup>3)</sup>。抗HIV治療薬は、作用機序によりヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NRTI）、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）、プロテアーゼ阻害剤（PI）、インテグラーゼ阻害剤（INSTI）、及び侵入阻害剤に分類される。未治療患者に対する初回治療として推奨されるARTは、一般的にNRTI 2剤+INSTI 1剤、NRTI 2剤+リトナビル（コピシタット）を併用したPI 1剤、NRTI 2剤+NNRTI 1剤のいずれかである<sup>3)</sup>。現在標準的に行われているARTは、強力にHIVの増殖を抑制し、患者の免疫能を回復させることが出来るため、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、100%近い内服率を守りながら長期間の内服を続けることは、生活の質の低下、経済的負担、長期毒性の危険性などの様々な問題を惹起する<sup>3)</sup>。1日1回投与の簡便な経口剤レジメンを用いても、患者は日々の服薬に伴う精神的な負担を抱えたままである。したがって、患者の負担を軽減することによって治療コンプライアンスを改善する新規の治療アプローチに対する医学的ニーズが存在している。

リルピビリン（RPV）はジアリルピリミジン誘導体の強力なNNRTIであり、エジュラント錠25 mg、コムプレラ配合錠及びオデフシイ配合錠等に含まれる有効成分（RPV塩酸塩）として、世界的にHIV-1感染症の治療に広く使用されている。エジュラント錠25 mgは、日本では2012年5月に製造販売承認を取得している。リルピビリン持効性懸濁注射液（以下、本剤）は、RPV遊離塩基を原薬としてJanssen Pharmaceuticals, Inc.（以下、Janssen社）により開発され、1カ月間隔又は2カ月間隔の投与頻度でもRPVの有効血中濃度を維持するよう設計された長期作用型の筋肉内注射剤である。ウイルス学的に抑制されている（HIV-1 RNA量50 copies/mL未満）成人HIV-1感染患者を対象に、RPV塩酸塩錠（RPV錠）とカボテグラビルナトリウム錠（CAB錠）による経口導入後の維持療法として、本剤とカボテグラビル持続性懸濁注射剤（以下、CAB注）を併用筋肉内投与する2剤併用療法（以下、本併用療法）をViiV Healthcare社（以下、ViiV社）と共同開発した。欧州では2019年7月に、本剤をJanssen社が、新規のINSTIであるカボテグラビルを含むCAB錠及びCAB注をViiV社が承認申請し、2020年12月に承認取得した。米国では、2019年4月に本剤及びCAB注のデバイス同梱のパック製剤として、新薬申請をViiV社がアメリカ食品医薬品局（FDA）に提出し、2021年1月に承認取得した。

本併用療法は、長期使用による貧血や末梢神経障害、乳酸アシドーシスという長期毒性の問題が懸念されるNRTIを含まない2剤併用レジメンである。また、本併用療法は投与間隔が長く

（1カ月間隔又は2カ月間隔）、長期治療での患者の治療満足度を向上させ、薬剤耐性ウイルス発現のリスクを軽減させるとともに、既存の標準治療による連日の服薬に伴う患者の精神的負担を低減する可能性があることから、治療コンプライアンスの向上につながるベネフィットを有すると考えられる。

本併用療法の有効性及び安全性を確認するため、本併用療法と既存の抗レトロウイルス療法（CAR）の抗ウイルス活性及び安全性を比較する第 III 相非劣性試験 2 試験 [201584 試験（FLAIR 試験）及び 201585 試験（ATLAS 試験）]、及び 1 カ月間隔（4 週毎）投与と 2 カ月間隔（8 週毎）投与の抗ウイルス活性と安全性を比較する第 IIIb 相非劣性試験の 207966 試験（ATLAS-2M 試験）を実施した。

FLAIR 試験では ART 未治療の HIV-1 感染患者を対象とし、ATLAS 試験ではスクリーニング前少なくとも 6 カ月間ウイルス学的に抑制（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満）されており、過去にウイルス学的失敗（HIV-1 RNA 量 400 copies/mL 以上）がない HIV-1 感染患者を対象とした。FLAIR 試験及び ATLAS 試験とも経口剤による導入療法後に、本併用療法を 1 カ月間隔で行った。試験毎及び FLAIR 試験と ATLAS 試験の併合解析における有効性の主要解析では、投与 48 週時点でウイルス学的失敗（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上）が認められた被験者の割合について、CAR に対する本併用療法の非劣性が検証された。また、いずれの試験においても良好な安全性プロファイルが示された。

ATLAS-2M 試験では、CAR によりウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染患者（ATLAS 試験の維持期で CAR 群であり長期投与期で本剤+CAB 注レジメンに切り替えた被験者を含む）及び ATLAS 試験の維持期で本剤+CAB 注群であった被験者を対象とした。48 週時点でウイルス学的失敗が認められた被験者の割合について、本併用療法の 1 カ月間隔投与に対する 2 カ月間隔投与の非劣性が検証された。また本併用療法の 1 カ月間隔投与と 2 カ月間隔投与の RPV の曝露量の差は、本剤投与後の薬物動態/薬力学解析で、血漿中曝露量と安全性パラメータとの関連が特定されなかったことから、安全性において臨床的な意義はないと考えられた。さらに、2 カ月間隔投与の全体的な安全性プロファイルは、1 カ月間隔投与の安全性プロファイルと同様であった。

以上の試験結果を踏まえ、「HIV-1 感染症」を効能又は効果とし、本剤を承認申請する。本申請における本剤の推奨用法は CAB 注との併用による「2 カ月間隔投与」又は「1 カ月間隔投与」とする。なお、経口導入に用いる CAB 錠及び CAB 注は、ViiV 社により承認申請予定である。

また、本剤は HIV-1 感染症に対し、医療上の必要性が高いと判断したため、2020 年 1 月に希少疾病用医薬品指定申請を行い、2020 年 6 月に指定された。

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、主に欧州での承認審査に基づく資料を利用した。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、平成 13 年 6 月 21 日付医薬審第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5（1）項の記述をもとに、当該内容を主に第 2 部（5）に記載した（表 1.5-1）。本申請の開発経緯について、品質に関する試験を表 1.5-2、非臨床試験を表 1.5-3、臨床試験の経緯を表 1.5-4 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 製品開発の根拠
HIV-1 感染症の病態, 疫学及び治療	2.5.6.1 治療の背景
開発の経緯	2.5.1.2 臨床開発プログラム
非臨床試験の概略	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		実施時期						
製剤開発		20	年	月	～	20	年	月
規格及び試験方法, 分析バリデーション	原薬	20	年	月	～	20	年	月
	製剤	20	年	月	～	20	年	月
安定性	原薬	20	年	月	～	20	年	月
	製剤	20	年	月	～	20	年	月

表 1.5-3 非臨床試験の一覧

試験項目		実施時期						
薬物動態試験	吸収試験	20	年	月	～	20	年	月
	分布試験	20	年	月	～	20	年	月
	代謝試験	20	年	月				
	薬物動態学的薬物相互作用試験	20	年	月	～	20	年	月
	その他の薬物動態試験	20	年	月	～	20	年	月
毒性試験	反復投与毒性試験	20	年	月	～	20	年	月
	局所刺激性試験	20	年	月	～	20	年	月
	その他の毒性試験	20	年	月	～	20	年	月

表 1.5-4 臨床試験の経緯

相	実施地域	対象	試験番号等	実施時期
I	海外	外国人健康成人	TMC278-TiDP15-C158	2010年1月～2011年7月
I	海外	外国人健康成人	LAI115428	2012年5月～2013年11月
I	海外	外国人健康成人	TMC278-TiDP15-C146	20 年 月～20 年 月
I	海外	外国人健康成人	TMC278-TiDP15-C150	2008年7月～2009年11月
IIb	海外	成人 HIV-1 感染患者	200056 (LATTE-2)	2014年4月～継続中
III	国際共同 (日本を含む)	成人 HIV-1 感染患者	201584 (FLAIR)	2016年10月～継続中
III	海外	成人 HIV-1 感染患者	201585 (ATLAS)	2016年10月～継続中
IIIb	海外	成人 HIV-1 感染患者	207966 (ATLAS-2M)	2017年10月～継続中

参考文献

- 1) UNAIDS [homepage on the Internet]. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). AIDS DATA. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (Accessed 1 Dec 2020)
- 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 2019 年.  
Available from: <https://api-net.jfap.or.jp/status/japan/data/2019/nenpo/r01gaiyo.pdf> (Accessed 10 Dec 2020)
- 3) 令和元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. 2020 年 3 月.  
Available from: <https://www.haart-support.jp/guideline2020/index.htm> (Accessed 16 Dec 2020)

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

リルピビリンは2020年3月にカナダでHIV-1感染症の適応で承認され、2022年1月時点で米国、欧州、英国、豪州、カナダ、スイス、チリなどを含む20カ国以上の国々で承認されている。なお、2021年1月の承認時点では米国での承認は1カ月間隔投与に限定されていたが、同年2月に2カ月間隔投与に係る承認申請を行い、2022年1月31日に承認を受けた。外国の添付文書として、欧州及び米国の添付文書並びに企業中核データシート（CCDS）を添付する。

Janssen Research & Development, LLC

**COMPANY CORE DATA SHEET**

**REKAMBYS (rilpivirine) prolonged-release suspension for injection**

██████████ 20██

Version █



## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

**CABENUVA (cabotegravir extended-release injectable suspension; rilpivirine extended-release injectable suspension), co-packaged for intramuscular use**

**Initial U.S. Approval: 2021**

### RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.3, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8)	1/2022
Warnings and Precautions, Post-Injection Reactions (5.2)	1/2022
Warnings and Precautions, Risk of Adverse Reactions or Loss of Virologic Response Due to Drug Interactions (5.5)	1/2022
Warnings and Precautions, Long-Acting Properties and Potential Associated Risks with CABENUVA (5.6)	1/2022

### INDICATIONS AND USAGE

CABENUVA, a 2-drug co-packaged product of cabotegravir, a human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) integrase strand transfer inhibitor (INSTI), and rilpivirine, an HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), is indicated as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in adults to replace the current antiretroviral regimen in those who are virologically suppressed (HIV-1 RNA <50 copies/mL) on a stable antiretroviral regimen with no history of treatment failure and with no known or suspected resistance to either cabotegravir or rilpivirine. (1)

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Refer to full prescribing information for detailed information on dosage and administration recommendations. (2)
- Prior to initiating treatment with CABENUVA, oral lead-in dosing should be used for approximately 1 month to assess the tolerability of cabotegravir and rilpivirine. (2.3)
- For intramuscular gluteal injection only. (2.4, 2.5, 2.9)
- Recommended Monthly Dosing Schedule: Initiate injections of CABENUVA (600 mg of cabotegravir and 900 mg of rilpivirine) on the last day of oral lead-in and continue with injections of CABENUVA (400 mg of cabotegravir and 600 mg of rilpivirine) every month thereafter. (2.4)
- Recommended Every-2-Month Dosing Schedule: Initiate injections of CABENUVA (600 mg of cabotegravir and 900 mg of rilpivirine) on the last day of oral lead-in. CABENUVA injection should be administered at Month 2, Month 3, and every 2 months thereafter. (2.5)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Cabotegravir extended-release injectable suspension and rilpivirine extended-release injectable suspension, co-packaged as follows: (3)

#### CABENUVA 400-mg/600-mg Kit:

- single-dose vial of 400 mg/2 mL (200 mg/mL) cabotegravir
- single-dose vial of 600 mg/2 mL (300 mg/mL) rilpivirine

#### CABENUVA 600-mg/900-mg Kit:

- single-dose vial of 600 mg/3 mL (200 mg/mL) cabotegravir
- single-dose vial of 900 mg/3 mL (300 mg/mL) rilpivirine

### CONTRAINDICATIONS

- Previous hypersensitivity reaction to cabotegravir or rilpivirine. (4)

- Coadministration with drugs where significant decreases in cabotegravir and/or rilpivirine plasma concentrations may occur, which may result in loss of virologic response. (4)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypersensitivity reactions have been reported with rilpivirine-containing regimens and in association with other integrase inhibitors. Discontinue CABENUVA immediately if signs or symptoms of hypersensitivity reactions develop. (5.1)
- Serious post-injection reactions with rilpivirine were reported. Monitor and treat as clinically indicated. (5.2)
- Hepatotoxicity has been reported in patients receiving cabotegravir or rilpivirine. Monitoring of liver chemistries is recommended. Discontinue CABENUVA if hepatotoxicity is suspected. (5.3)
- Depressive disorders have been reported with CABENUVA. Prompt evaluation is recommended for depressive symptoms. (5.4)
- Residual concentrations of cabotegravir and rilpivirine may remain in the systemic circulation of patients up to 12 months or longer. It is essential to initiate an alternative, fully suppressive antiretroviral regimen no later than 1 month after the final injections of CABENUVA when dosed monthly and no later than 2 months after the final injections when dosed every 2 months. If virologic failure is suspected, prescribe an alternative regimen as soon as possible. (5.6)

### ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (Grades 1 to 4) observed in  $\geq 2\%$  of subjects receiving CABENUVA were injection site reactions, pyrexia, fatigue, headache, musculoskeletal pain, nausea, sleep disorders, dizziness, and rash. (6.1)

**To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact ViiV Healthcare at 1-877-844-8872 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

### DRUG INTERACTIONS

- Refer to the full prescribing information for important drug interactions with CABENUVA. (4, 5.5, 7)
- Because CABENUVA is a complete regimen, coadministration with other antiretroviral medications for the treatment of HIV-1 infection is not recommended. (7.1)
- Drugs that induce uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT)1A1 or cytochrome P450 (CYP)3A4 may decrease the plasma concentrations of the components of CABENUVA. (4, 7.3, 7.4)
- CABENUVA should be used with caution in combination with drugs with a known risk of Torsade de Pointes. (7.3, 7.4)

### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: After oral use of rilpivirine, exposures were generally lower during pregnancy compared with the postpartum period. (8.1)
- Lactation: Breastfeeding is not recommended due to the potential for HIV-1 transmission. (8.2)

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

**Revised: 1/2022**

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

### 1 INDICATIONS AND USAGE

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Dosage and Administration Overview
- Adherence to CABENUVA
- Oral Lead-in Dosing to Assess Tolerability of CABENUVA
- Monthly Gluteal Intramuscular Injection Dosing with CABENUVA
- Every-2-Month Gluteal Intramuscular Injection Dosing with CABENUVA
- Dosing Recommendations When Switching from Monthly to Every-2-Month Intramuscular Injections
- Dosing Recommendations When Switching from Every-2-Month to Monthly Intramuscular Injections
- Recommended Dosing Schedule for Missed Injections
- Administration Instructions

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

### 4 CONTRAINDICATIONS

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypersensitivity Reactions
- Post-Injection Reactions
- Hepatotoxicity
- Depressive Disorders
- Risk of Adverse Reactions or Loss of Virologic Response Due to Drug Interactions
- Long-Acting Properties and Potential Associated Risks with CABENUVA

### 6 ADVERSE REACTIONS

- Clinical Trials Experience
- Postmarketing Experience

### 7 DRUG INTERACTIONS

- Concomitant Use with Other Antiretroviral Medicines

- 7.2 Use of Other Antiretroviral Drugs after Discontinuation of CABENUVA
- 7.3 Potential for Other Drugs to Affect CABENUVA
- 7.4 Established and Other Potentially Significant Drug Interactions
- 7.5 Drugs without Clinically Significant 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
- 14 CLINICAL STUDIES**
  - 14.1 Clinical Trials in Adults
- 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

### 1 INDICATIONS AND USAGE

CABENUVA is indicated as a complete regimen for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults to replace the current antiretroviral regimen in those who are virologically suppressed (HIV-1 RNA <50 copies/mL) on a stable antiretroviral regimen with no history of treatment failure and with no known or suspected resistance to either cabotegravir or rilpivirine [see *Microbiology (12.4), Clinical Studies (14.1)*].

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### 2.1 Dosage and Administration Overview

- CABENUVA contains cabotegravir extended-release injectable suspension in a single-dose vial and rilpivirine extended-release injectable suspension in a single-dose vial [see *Dosage Forms and Strengths (3)*].
- CABENUVA must be administered by a healthcare provider by gluteal intramuscular injection [see *Dosage and Administration (2.9)*].
- Prior to starting CABENUVA, initiate the patient on oral lead-in for approximately 1 month (at least 28 days) to assess tolerability of cabotegravir and rilpivirine [see *Dosage and Administration (2.3)*].
- CABENUVA can be injected monthly or every 2 months [see *Dosage and Administration (2.4, 2.5)*]. Healthcare providers should discuss these 2 dosing options with the patient prior to starting CABENUVA and decide which injection dosing frequency would be the most appropriate option for the patient [see *Adverse Reactions (6.1), Microbiology (12.4), Clinical Studies (14.1)*].

#### 2.2 Adherence to CABENUVA

Prior to starting CABENUVA, healthcare providers should carefully select patients who agree to the required monthly or every-2-month injection dosing schedule and counsel patients about the importance of adherence to scheduled dosing visits to help maintain viral suppression and reduce the risk of viral rebound and potential development of resistance with missed doses [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

### 2.3 Oral Lead-in Dosing to Assess Tolerability of CABENUVA

Oral lead-in should be used for approximately 1 month (at least 28 days) prior to the initiation of CABENUVA to assess the tolerability of cabotegravir and rilpivirine. The recommended oral lead-in daily dose is one 30-mg tablet of VOCABRIA (cabotegravir) and one 25-mg tablet of EDURANT (rilpivirine). See Tables 1 and 2 for recommended oral lead-in and monthly or every-2-month intramuscular injection dosing schedule for CABENUVA [*Dosage and Administration (2.4, 2.5)*].

### 2.4 Monthly Gluteal Intramuscular Injection Dosing with CABENUVA

#### Initiation Injections (CABENUVA 600-mg/900-mg Kit)

Initiate injections on the last day of oral lead-in. The recommended initial injection doses of CABENUVA in adults are a single 600-mg (3-mL) intramuscular injection of cabotegravir and a single 900-mg (3-mL) intramuscular injection of rilpivirine. Administer cabotegravir and rilpivirine at separate gluteal injection sites (on opposite sides or 2 cm apart) during the same visit [*see Dosage and Administration (2.9)*]. Continuation injections should be initiated a month after the initiation injections.

#### Continuation Injections (CABENUVA 400-mg/600-mg Kit)

After the initiation injections, the recommended monthly continuation injection doses of CABENUVA in adults are a single 400-mg (2-mL) intramuscular injection of cabotegravir and a single 600-mg (2-mL) intramuscular injection of rilpivirine at each visit (Table 1). Administer cabotegravir and rilpivirine at separate gluteal injection sites (on opposite sides or 2 cm apart) during the same visit [*see Dosage and Administration (2.9)*]. Patients may be given CABENUVA up to 7 days before or after the date the patient is scheduled to receive monthly injections.

**Table 1. Recommended Oral Lead-in and Monthly Injection Dosing Schedule in Adults**

Drug	Oral Lead-in (at Least 28 Days)	Intramuscular (Gluteal) Initiation Injections (One-Time Dosing)	Intramuscular (Gluteal) Continuation Injections (Once-Monthly Dosing)
	Month 1	At Month 2 (on the Last Day of Oral Lead-in Dosing)	Month 3 Onwards
Cabotegravir	30 mg once daily with a meal	600 mg (3 mL)	400 mg (2 mL)
Rilpivirine	25 mg once daily with a meal	900 mg (3 mL)	600 mg (2 mL)

## 2.5 Every-2-Month Gluteal Intramuscular Injection Dosing with CABENUVA

### Initiation Injections (CABENUVA 600-mg/900-mg Kit)

Initiate injections on the last day of oral lead-in. The recommended initiation injection doses of CABENUVA in adults are a single 600-mg (3-mL) intramuscular injection of cabotegravir and a single 900-mg (3-mL) intramuscular injection of rilpivirine 1 month apart for 2 consecutive months (Table 2). Administer cabotegravir and rilpivirine at separate gluteal injection sites (on opposite sides or 2 cm apart) during the same visit [*see Dosage and Administration (2.9)*]. Patients may be given CABENUVA up to 7 days before or after the date the patient is scheduled to receive the second initiation injections.

### Continuation Injections (CABENUVA 600-mg/900-mg Kit)

After the 2 initiation doses given consecutively 1 month apart (Months 2 and 3), the recommended continuation injection doses (Month 5 onwards) of CABENUVA in adults are a single 600-mg (3-mL) intramuscular injection of cabotegravir and a single 900-mg (3-mL) intramuscular injection of rilpivirine administered every 2 months (Table 2). Administer cabotegravir and rilpivirine at separate gluteal injection sites (on opposite sides or 2 cm apart) during the same visit [*see Dosage and Administration (2.9)*]. Patients may be given CABENUVA up to 7 days before or after the date the patient is scheduled to receive the injections.

**Table 2. Recommended Oral Lead-in and Every-2-Month Injection Dosing Schedule in Adults**

Drug	Oral Lead-in (at Least 28 Days)	Intramuscular (Gluteal) Injections <sup>a</sup>
	Month 1	At Month 2, Month 3, and then Every 2 Months Onward (Starting at Month 5)
Cabotegravir	30 mg once daily with a meal	600 mg (3 mL)
Rilpivirine	25 mg once daily with a meal	900 mg (3 mL)

<sup>a</sup> For the every-2-month injection dosing schedule in adults, Initiation Injections are injections administered Month 2 and Month 3 and Continuation Injections are injections administered every 2 months onwards (starting Month 5).

## 2.6 Dosing Recommendations When Switching from Monthly to Every-2-Month Intramuscular Injections

Patients switching from a monthly continuation injection schedule (a single 400-mg [2-mL] gluteal intramuscular injection of cabotegravir and a single 600-mg [2-mL] intramuscular injection of rilpivirine) to an every-2-month continuation injection dosing schedule should receive a single 600-mg (3-mL) intramuscular injection of cabotegravir and a single 900-mg

(3-mL) intramuscular injection of rilpivirine administered 1 month after the last monthly continuation injections and then every 2 months thereafter. Cabotegravir and rilpivirine injections should be administered at separate gluteal injection sites (on opposite sides or 2 cm apart) during the same visit [*see Dosage and Administration (2.9)*].

## **2.7 Dosing Recommendations When Switching from Every-2-Month to Monthly Intramuscular Injections**

Patients switching from an every-2-month continuation injection schedule (a single 600-mg [3-mL] intramuscular injection of cabotegravir and a single 900-mg [3-mL] intramuscular injection of rilpivirine) to a monthly continuation dosing schedule should receive a single 400-mg (2-mL) intramuscular injection of cabotegravir and a single 600-mg (2-mL) intramuscular injection of rilpivirine 2 months after the last every-2-month continuation injection and then monthly thereafter. Cabotegravir and rilpivirine injections should be administered at separate gluteal injection sites (on opposite sides or 2 cm apart) during the same visit [*see Dosage and Administration (2.9)*].

## **2.8 Recommended Dosing Schedule for Missed Injections**

Adherence to the injection dosing schedule is strongly recommended [*see Dosage and Administration (2.1)*]. Patients who miss a scheduled injection visit should be clinically reassessed to ensure resumption of therapy remains appropriate. Refer to Tables 3 and 4 for dosing recommendations after missed injections.

### Planned Missed Injections for Patients on the Monthly Dosing Schedule

If a patient plans to miss a scheduled injection visit by more than 7 days, take daily oral therapy for up to 2 months to replace missed injection visits. The recommended oral daily dose is one 30-mg tablet of VOCABRIA (cabotegravir) and one 25-mg tablet of EDURANT (rilpivirine). The first dose of oral therapy should be taken approximately 1 month after the last injection dose of CABENUVA and continued until the day injection dosing is restarted. Refer to Table 3 for injection dosing recommendations.

### Unplanned Missed Injections for Patients on the Monthly Dosing Schedule

If monthly injections are missed or delayed by more than 7 days and oral therapy has not been taken in the interim, clinically reassess the patient to determine if resumption of injection dosing remains appropriate [*see Warnings and Precautions (5.6)*]. If injection dosing will be continued, see Table 3 for dosing recommendations.

**Table 3. Injection Dosing Recommendations after Missed Injections for Patients on the Monthly Dosing Schedule<sup>a</sup>**

<b>Time since Last Injection</b>	<b>Recommendation</b>
<b>Less than or equal to 2 months</b>	Resume with 400-mg (2-mL) cabotegravir and 600-mg (2-mL) rilpivirine gluteal intramuscular monthly injections as soon as possible.
<b>Greater than 2 months</b>	Re-initiate the patient with 600-mg (3-mL) cabotegravir and 900-mg (3-mL) rilpivirine gluteal intramuscular injections then continue to follow the 400-mg (2-mL) cabotegravir and 600-mg (2-mL) rilpivirine gluteal intramuscular monthly injection dosing schedule.

<sup>a</sup> Refer to oral dosing recommendations if a patient plans to miss a scheduled injection visit.

Planned Missed Injections for Patients on the Every-2-Month Dosing Schedule

If a patient plans to miss a scheduled injection visit by more than 7 days, take daily oral therapy for up to 2 months to replace 1 missed injection visit. The recommended oral daily dose is one 30-mg tablet of VOCABRIA (cabotegravir) and one 25-mg tablet of EDURANT (rilpivirine). The first dose of oral therapy should be taken approximately 2 months after the last injection dose of CABENUVA and continued until the day injection dosing is restarted. Refer to Table 4 for injection dosing recommendations.

Unplanned Missed Injections for Patients on the Every-2-Month Dosing Schedule

If a scheduled every-2-month injection visit is missed or delayed by more than 7 days and oral therapy has not been taken in the interim, clinically reassess the patient to determine if resumption of injection dosing remains appropriate [see *Warnings and Precautions (5.6)*]. If the every-2-month dosing schedule will be continued, see Table 4 for dosing recommendations.

**Table 4. Injection Dosing Recommendations after Missed Injections for Patients on the Every-2-Month Dosing Schedule**

<b>Missed Injection Visit</b>	<b>Time since Last Injection</b>	<b>Recommendation</b>
Injection 2 (Month 3)	Less than or equal to 2 months	Resume with 600-mg (3-mL) cabotegravir and 900-mg (3-mL) rilpivirine intramuscular injections as soon as possible, then continue to follow the every-2-month injection dosing schedule.
	Greater than 2 months	Re-initiate the patient with 600-mg (3-mL) cabotegravir and 900-mg (3-mL) rilpivirine intramuscular injections, followed by the second initiation injection dose 1 month later. Then continue to follow the every-2-month injection dosing schedule thereafter.
Injection 3 or later (Month 5 onwards)	Less than or equal to 3 months	Resume with 600-mg (3-mL) cabotegravir and 900-mg (3-mL) rilpivirine intramuscular injections as soon as possible and continue with the every-2-month injection dosing schedule.
	Greater than 3 months	Re-initiate the patient with 600-mg (3-mL) cabotegravir and 900-mg (3-mL) rilpivirine intramuscular injections, followed by the second initiation injection dose 1 month later. Then continue with the every-2-month injection dosing schedule thereafter.

## 2.9 Administration Instructions

Refer to the Instructions for Use for complete administration instructions with illustrations.

A complete dose requires 2 injections: 1 injection of cabotegravir and 1 injection of rilpivirine [*see Dosage and Administration (2.4, 2.5)*].

Cabotegravir and rilpivirine are suspensions for gluteal intramuscular injection that do not need further dilution or reconstitution.

Administer each injection at separate gluteal injection sites (on opposite sides or 2 cm apart) during the same visit. The ventrogluteal site is recommended. A dorsogluteal approach (upper outer quadrant) is acceptable, if preferred by the healthcare professional. Do not administer by any other route or anatomical site. Consider the body mass index (BMI) of the patient to ensure that the needle length is sufficient to reach the gluteus muscle. Longer needle lengths (not included in the dosing kit) may be required for patients with higher BMI (example: >30 kg/m<sup>2</sup>)

to ensure that injections are administered intramuscularly as opposed to subcutaneously. The administration order of cabotegravir and rilpivirine injections is not important.

Before preparing the injections, remove CABENUVA from the refrigerator and wait at least 15 minutes to allow the medicines to come to room temperature. The vials may remain in the carton at room temperature for up to 6 hours; do not put back into the refrigerator. If not used within 6 hours, the medication must be discarded.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. The cabotegravir vial has a brown tint to the glass that may limit visual inspection. Discard CABENUVA if either medicine exhibits particulate matter or discoloration.

Shake each vial of CABENUVA vigorously so that the suspensions look uniform before injecting. Small air bubbles are expected and acceptable.

Once the suspensions have been drawn into the respective syringes, the injections should be administered as soon as possible, but may remain in the syringes for up to 2 hours. The filled syringes should not be placed in the refrigerator. If 2 hours are exceeded, the filled syringes and needles must be discarded [*see How Supplied/Storage and Handling (16)*].

### **3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

CABENUVA contains a single-dose vial of cabotegravir as a white to light pink, free-flowing, extended-release injectable suspension and a single-dose vial of rilpivirine as a white to off-white extended-release injectable suspension, co-packaged as follows:

#### CABENUVA 400-mg/600-mg Kit

- Injection: 400 mg/2 mL (200 mg/mL) of cabotegravir suspension in single-dose vial
- Injection: 600 mg/2 mL (300 mg/mL) of rilpivirine suspension in single-dose vial

#### CABENUVA 600-mg/900-mg Kit

- Injection: 600 mg/3 mL (200 mg/mL) of cabotegravir suspension in single-dose vial
- Injection: 900 mg/3 mL (300 mg/mL) of rilpivirine suspension in single-dose vial

### **4 CONTRAINDICATIONS**

CABENUVA is contraindicated in patients:

- with previous hypersensitivity reaction to cabotegravir or rilpivirine [*see Warnings and Precautions (5.1)*].
- receiving the following coadministered drugs for which significant decreases in cabotegravir and/or rilpivirine plasma concentrations may occur due to uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyl transferase (UGT)1A1 and/or cytochrome P450 (CYP)3A enzyme

induction, which may result in loss of virologic response [*see Drug Interactions (7), Clinical Pharmacology (12.3)*]:

- Anticonvulsants: Carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin
- Antimycobacterials: Rifabutin, rifampin, rifapentine
- Glucocorticoid (systemic): Dexamethasone (more than a single-dose treatment)
- Herbal product: St John's wort (*Hypericum perforatum*)

## **5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

### **5.1 Hypersensitivity Reactions**

Hypersensitivity reactions have been reported during postmarketing experience with rilpivirine-containing regimens [*see Adverse Reactions (6.2)*]. Reactions include cases of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS). While some skin reactions were accompanied by constitutional symptoms such as fever, other skin reactions were associated with organ dysfunctions, including elevations in hepatic serum biochemistries. Serious or severe hypersensitivity reactions have been reported in association with other integrase inhibitors and could occur with CABENUVA [*see Adverse Reactions (6.1)*]. Remain vigilant and discontinue CABENUVA if a hypersensitivity reaction is suspected.

Discontinue CABENUVA immediately if signs or symptoms of hypersensitivity reactions develop (including, but not limited to, severe rash, or rash accompanied by fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, mucosal involvement [oral blisters or lesions], conjunctivitis, facial edema, hepatitis, eosinophilia, angioedema, difficulty breathing). Clinical status, including liver transaminases, should be monitored and appropriate therapy initiated. For information regarding the long-acting properties of CABENUVA, [*see Warnings and Precautions (5.6)*]. Administer oral lead-in dosing prior to administration of CABENUVA to help identify patients who may be at risk of a hypersensitivity reaction [*see Dosage and Administration (2.3), Contraindications (4)*].

### **5.2 Post-Injection Reactions**

In clinical trials, serious post-injection reactions were reported within minutes after the injection of rilpivirine. These events included symptoms such as dyspnea, bronchospasm, agitation, abdominal cramping, rash/urticaria, dizziness, flushing, sweating, oral numbness, changes in blood pressure, and pain (e.g., back and chest). These events were reported in <1% of subjects and began to resolve within minutes after the injection, with some patients receiving supportive care. These events may have been associated with accidental intravenous administration during the intramuscular injection procedure [*see Adverse Reactions (6.1)*].

Carefully follow the Instructions for Use when preparing and administering CABENUVA. The suspensions should be injected slowly via intramuscular injection, and care should be taken to avoid accidental intravenous administration [*see Dosage and Administration (2.9)*]. Observe

patients briefly (approximately 10 minutes) after the injection. If a patient experiences a post-injection reaction, monitor and treat as clinically indicated.

### **5.3 Hepatotoxicity**

Hepatotoxicity has been reported in patients receiving cabotegravir or rilpivirine with or without known pre-existing hepatic disease or identifiable risk factors [see *Adverse Reactions (6.1)*].

Patients with underlying liver disease or marked elevations in transaminases prior to treatment may be at increased risk for worsening or development of transaminase elevations.

Monitoring of liver chemistries is recommended and treatment with CABENUVA should be discontinued if hepatotoxicity is suspected. For information regarding the long-acting properties of CABENUVA, [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

### **5.4 Depressive Disorders**

Depressive disorders (including depressed mood, depression, major depression, mood altered, mood swings, dysphoria, negative thoughts, suicidal ideation or attempt) have been reported with CABENUVA or the individual drug products [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Promptly evaluate patients with depressive symptoms to assess whether the symptoms are related to CABENUVA and to determine whether the risks of continued therapy outweigh the benefits.

### **5.5 Risk of Adverse Reactions or Loss of Virologic Response Due to Drug Interactions**

The concomitant use of CABENUVA and other drugs may result in known or potentially significant drug interactions, some of which may lead to adverse events, loss of virologic response of CABENUVA, and possible development of viral resistance [see *Contraindications (4), Drug Interactions (7.4)*].

Rilpivirine 75-mg and 300-mg once-daily oral doses (3 and 12 times the recommended oral dosage) in healthy adults prolonged the QTc interval with mean steady-state  $C_{max}$  values 4.4- and 11.6-fold higher than  $C_{max}$  values associated with the recommended 600-mg monthly dose of rilpivirine extended-release injectable suspension and 4.1- and 10.7-fold higher than  $C_{max}$  values associated with the recommended 900-mg every-2-month dose of rilpivirine extended-release injectable suspension [see *Clinical Pharmacology (12.2)*]. CABENUVA should be used with caution in combination with drugs with a known risk of Torsade de Pointes [see *Drug Interactions (7.3, 7.4)*].

See Table 8 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 therapy with, and after discontinuation of CABENUVA; review concomitant medications during therapy with CABENUVA [see *Drug Interactions (7.4)*].

### **5.6 Long-Acting Properties and Potential Associated Risks with CABENUVA**

Residual concentrations of both cabotegravir and rilpivirine may remain in the systemic circulation of patients for prolonged periods (up to 12 months or longer). It is important to

carefully select patients who agree to the required monthly or every-2-month injection dosing schedule because non-adherence to monthly or every-2-month injections or missed doses could lead to loss of virologic response and development of resistance [*see Dosage and Administration (2.2), Adverse Reactions (6.1), Drug Interactions (7.4)*].

To minimize the potential risk of developing viral resistance, it is essential to initiate an alternative, fully suppressive antiretroviral regimen no later than 1 month after the final injections of CABENUVA when dosed monthly and no later than 2 months after the final injections of CABENUVA when dosed every 2 months. If virologic failure is suspected, switch the patient to an alternative regimen as soon as possible.

## **6 ADVERSE REACTIONS**

The following adverse reactions are described below and in other sections of the labeling:

- Hypersensitivity reactions [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Post-injection reactions [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Hepatotoxicity [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Depressive disorders [*see Warnings and Precautions (5.4)*]

### **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 with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect rates observed in practice.

The safety assessment of CABENUVA is based on the analysis of pooled 48-week data from 1,182 virologically suppressed subjects with HIV-1 infection in 2 international, multicenter, open-label pivotal trials, FLAIR and ATLAS, and 1,045 virologically suppressed subjects from the ATLAS-2M trial [*see Clinical Studies (14.1)*]. Additional safety information from other ongoing or earlier clinical trials in the cabotegravir and rilpivirine program have been considered in assessing the overall safety profile of CABENUVA.

Adverse reactions were reported following exposure to CABENUVA extended-release injectable suspensions (median time exposure at the time of analysis: 54 weeks in FLAIR and ATLAS, and 64 weeks in ATLAS-2M) and data from VOCABRIA (cabotegravir) tablets and EDURANT (rilpivirine) tablets administered in combination as oral lead-in therapy (median time exposure: 5.3 weeks in FLAIR and ATLAS, and 5.6 weeks in ATLAS-2M). Adverse reactions included those attributable to both the oral and injectable formulations of cabotegravir and rilpivirine administered as a combination regimen. Refer to the prescribing information for EDURANT (rilpivirine) for other adverse reactions associated with oral rilpivirine.

The most common adverse reactions regardless of severity reported in  $\geq 2\%$  of adult subjects from FLAIR and ATLAS are presented in Table 5. Selected laboratory abnormalities are included in Table 7.

Overall, 4% of subjects in the group receiving CABENUVA and 2% of subjects in the control group in FLAIR and ATLAS discontinued due to adverse events. Non-injection-site-related adverse events leading to discontinuation and occurring in more than 1 subject were headache, diarrhea, hepatitis A, and acute hepatitis B (all with an incidence  $<1\%$ ). In ATLAS-2M, 2% of subjects in both treatment groups discontinued due to adverse events. Non-injection-site-related adverse events leading to discontinuation and occurring in more than 1 subject in ATLAS-2M were fatigue, pyrexia, headache, presyncope, acute hepatitis B, hyperhidrosis, and abnormal dreams that occurred with an incidence of  $\leq 1\%$  in either treatment group.

**Table 5. Adverse Reactions<sup>a</sup> (Grades 1 to 4) Reported in at Least 2% of Subjects with HIV-1 Infection in FLAIR and ATLAS Trials (Week 48 Pooled Analyses)**

Adverse Reactions	Cabotegravir plus Rilpivirine Once Monthly (n = 591)		Current Antiretroviral Regimen (n = 591)	
	All Grades	At Least Grade 2	All Grades	At Least Grade 2
Injection site reactions <sup>b</sup>	83%	37%	0	0
Pyrexia <sup>c</sup>	8%	2%	0	0
Fatigue <sup>d</sup>	5%	1%	$<1\%$	$<1\%$
Headache	4%	$<1\%$	$<1\%$	$<1\%$
Musculoskeletal pain <sup>e</sup>	3%	1%	$<1\%$	0
Nausea	3%	$<1\%$	1%	$<1\%$
Sleep disorders <sup>f</sup>	2%	$<1\%$	$<1\%$	0
Dizziness	2%	$<1\%$	$<1\%$	0
Rash <sup>g</sup>	2%	$<1\%$	0	0

<sup>a</sup> Adverse reactions defined as “treatment-related” as assessed by the investigator.

<sup>b</sup> See Injection-Associated Adverse Reactions for additional information.

<sup>c</sup> Pyrexia: includes pyrexia, feeling hot, chills, influenza-like illness, body temperature increased.

<sup>d</sup> Fatigue: includes fatigue, malaise, asthenia.

<sup>e</sup> Musculoskeletal pain: includes musculoskeletal pain, musculoskeletal discomfort, back pain, myalgia, pain in extremity.

<sup>f</sup> Sleep disorders: includes insomnia, poor quality sleep, somnolence.

<sup>g</sup> Rash: includes erythema, pruritus, pruritus generalized, purpura, rash, rash- erythematous, generalized, macular.

In ATLAS-2M, the type and frequency of adverse reactions reported in subjects receiving CABENUVA once monthly or CABENUVA once every 2 months for 48 weeks were similar. Differences between treatment arms were reported for the types of injection-associated adverse reactions (see Injection-Associated Adverse Reactions for additional information).

### Injection-Associated Adverse Reactions

*Local Injection Site Reactions (ISRs):* In the 3 Phase 3 studies, FLAIR, ATLAS, and ATLAS-2M, the most frequent adverse reactions associated with the intramuscular administration of CABENUVA were ISRs.

In the pooled analysis of FLAIR and ATLAS, 83% of subjects reported any injection site reaction with the monthly dosing regimen, with 1% of subjects who discontinued treatment with CABENUVA because of ISRs. After 14,682 injections, 3,663 ISRs were reported. The severity of ISRs was generally mild (Grade 1: 75% of subjects) or moderate (Grade 2: 36% of subjects). Four percent (4%) subjects experienced severe (Grade 3) ISRs, and no subject experienced Grade 4 ISRs. The median duration of overall ISR events was 3 days. The most commonly reported ISR in FLAIR and ATLAS was pain/discomfort, with 79% reported in the group receiving CABENUVA.

In ATLAS-2M, 75% of subjects reported any injection site reaction in both the monthly and every-2-month dosing regimens, with <1% of subjects who discontinued treatment with CABENUVA because of ISRs. When dosing monthly, after 15,711 injections, 3,152 ISRs were reported. When dosing every 2 months, after 8,470 injections, 2,507 ISRs were reported. The severity of ISRs was generally mild (Grade 1: 70% and 71% of subjects) or moderate (Grade 2: 28% and 27% of subjects) in monthly and every-2-month dosing regimens, respectively. Four percent (4%) subjects in the monthly group and 3% of subjects in the every-2-month group experienced severe (Grade 3) ISRs, and no subject experienced Grade 4 ISRs. The median duration of overall ISR events was 3 days for both dosing regimens. The most commonly reported ISR in ATLAS-2M was pain/discomfort, with 71% and 73% reported in the monthly and every-2-month dosing regimens, respectively. The severity and duration of ISRs, including pain/discomfort, were similar for both dosing regimens and in subjects without prior exposure to CABENUVA.

The most commonly reported ISR (Grades 1 to 3) in at least 1% of adult subjects in the pooled analyses from FLAIR and ATLAS, and from ATLAS-2M, are presented in Table 6. The side-by-side tabulation is to simplify presentation; direct comparison across trials should not be made due to differing trials.

**Table 6. Injection Site Reactions (Grades 1 to 3) Reported in at Least 1% of Subjects in FLAIR and ATLAS (Pooled Analysis) and ATLAS-2M Trials (Week 48 Analysis)**

Injection Site Reactions	FLAIR and ATLAS	ATLAS-2M	
	Cabotegravir plus Rilpivirine Once Monthly (n = 591)	Cabotegravir plus Rilpivirine Once Every 2 Months (n = 522)	Cabotegravir plus Rilpivirine Once Monthly (n = 523)
Any injection site reaction	83%	75%	75%
Pain/discomfort	79%	73%	71%
Nodules	14%	10%	17%
Induration	12%	8%	7%
Swelling	8%	6%	5%
Erythema	4%	2%	3%
Pruritus	4%	5%	5%
Bruising/discoloration	3%	2%	2%
Warmth	2%	1%	2%
Hematoma	2%	<1%	3%

Anesthesia, abscess, cellulitis, and hemorrhage at the injection site were each reported in <1% of subjects.

*Other Injection-Associated Adverse Reactions:* In the ATLAS and FLAIR clinical trials, an increased incidence of pyrexia (8%) was reported by subjects receiving cabotegravir plus rilpivirine injections compared with no events among subjects receiving current antiretroviral regimen. In ATLAS and FLAIR, no cases were serious or led to withdrawal and the occurrences of pyrexia may represent a response to administration of CABENUVA via intramuscular injection. In ATLAS-2M, 1 subject in each arm reported pyrexia which led to withdrawal.

In ATLAS and FLAIR, reports of musculoskeletal pain (3%) and less frequently, sciatica, were also more common in subjects receiving cabotegravir plus rilpivirine compared with the current antiretroviral regimen and some events had a temporal association with injection.

Vasovagal or pre-syncopal reactions were reported in <1% of subjects after injection with rilpivirine or cabotegravir.

#### Less Common Adverse Reactions

The following select adverse reactions (regardless of severity) occurred in <2% of subjects receiving cabotegravir plus rilpivirine.

*Gastrointestinal Disorders:* Abdominal pain (including upper abdominal pain), gastritis, dyspepsia, vomiting, diarrhea, and flatulence.

*Hepatobiliary Disorders:* Hepatotoxicity.

*Investigations: Weight increase (see below).*

*Psychiatric Disorders: Anxiety (including anxiety and irritability), depression, abnormal dreams.*

*Skin and Hypersensitivity Reactions: Hypersensitivity reactions.*

### Weight Increase

At Week 48, subjects in FLAIR and ATLAS who received cabotegravir plus rilpivirine had a median weight gain of 1.5 kg; those in the current antiretroviral regimen group had a median weight gain of 1.0 kg (pooled analysis). In the FLAIR trial, the median weight gain in subjects receiving cabotegravir plus rilpivirine or a dolutegravir-containing regimen was 1.3 kg and 1.5 kg, respectively, compared with 1.8 kg and 0.3 kg in the ATLAS trial in subjects receiving either cabotegravir plus rilpivirine or a protease inhibitor-, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-, or integrase strand transfer inhibitor (INSTI)-containing regimen, respectively. At Week 48, subjects in ATLAS-2M who received cabotegravir plus rilpivirine in both the monthly and every-2-month treatment arms had a median weight gain of 1.0 kg.

### Laboratory Abnormalities

Selected laboratory abnormalities with a worsening grade from baseline and representing the worst-grade toxicity are presented in Table 7. The side-by-side tabulation is to simplify presentation; direct comparison across trials should not be made due to differing trials.

**Table 7. Selected Laboratory Abnormalities (Grades 3 to 4, Week 48) in FLAIR and ATLAS (Pooled Analyses) and ATLAS-2M Trials**

Laboratory Parameter	FLAIR and ATLAS		ATLAS-2M	
	Cabotegravir plus Rilpivirine Once Monthly (n = 591)	Current Antiretroviral Regimen (n = 591)	Cabotegravir plus Rilpivirine Once Every 2 Months (n = 522)	Cabotegravir plus Rilpivirine Once Monthly (n = 523)
ALT ( $\geq 5.0$ x ULN)	2%	<1%	<1%	<1%
AST ( $\geq 5.0$ x ULN)	2%	<1%	<1%	1%
Total bilirubin ( $\geq 2.6$ x ULN)	<1%	<1%	<1%	<1%
Creatine phosphokinase ( $\geq 10.0$ x ULN)	8%	4%	3%	4%
Lipase ( $\geq 3.0$ x ULN)	5%	3%	3%	2%

ALT = Alanine aminotransferase, ULN = Upper limit of normal, AST = Aspartate transaminase.

*Changes in Total Bilirubin:* Small, non-progressive increases in total bilirubin (without clinical jaundice) were observed with cabotegravir plus rilpivirine. These changes are not considered

clinically relevant as they likely reflect competition between cabotegravir and unconjugated bilirubin for a common clearance pathway (UGT1A1) [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

*Serum Cortisol:* In pooled Phase 3 trials of EDURANT (rilpivirine), the overall mean change from baseline in basal cortisol was -0.69 (-1.12, 0.27) mcg/dL in the group receiving EDURANT compared with -0.02 (-0.48, 0.44) mcg/dL in the control group. Abnormal responses to ACTH stimulation tests were also higher in the group receiving EDURANT. The clinical significance of the higher abnormal rate of ACTH stimulation tests in the group receiving EDURANT is not known. Refer to the prescribing information for EDURANT for additional information.

## **6.2 Postmarketing Experience**

The following adverse reactions have been identified during postmarketing experience in patients receiving an oral rilpivirine-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.

### Renal and Genitourinary Disorders

Nephrotic syndrome.

### Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Severe skin and hypersensitivity reactions, including DRESS [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

## **7 DRUG INTERACTIONS**

### **7.1 Concomitant Use with Other Antiretroviral Medicines**

Because CABENUVA is a complete regimen, coadministration with other antiretroviral medications for the treatment of HIV-1 infection is not recommended [see *Indications and Usage (1)*].

### **7.2 Use of Other Antiretroviral Drugs after Discontinuation of CABENUVA**

Residual concentrations of cabotegravir and rilpivirine may remain in the systemic circulation of patients for prolonged periods (up to 12 months or longer). These residual concentrations are not expected to affect the exposures of antiretroviral drugs that are initiated after discontinuation of CABENUVA [see *Warnings and Precautions (5.6)*, *Drug Interactions (7.4)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*].

### **7.3 Potential for Other Drugs to Affect CABENUVA**

Refer to the prescribing information for VOCABRIA (cabotegravir) and EDURANT (rilpivirine) for additional drug interaction information related to oral cabotegravir and oral rilpivirine, respectively.

### Cabotegravir

Cabotegravir is primarily metabolized by UGT1A1 with some contribution from UGT1A9. Drugs that are strong inducers of UGT1A1 or 1A9 are expected to decrease cabotegravir plasma concentrations and may result in loss of virologic response; therefore, coadministration of CABENUVA with these drugs is contraindicated [*see Contraindications (4)*].

### Rilpivirine

Rilpivirine is primarily metabolized by CYP3A. Coadministration of CABENUVA and drugs that induce CYP3A may result in decreased plasma concentrations of rilpivirine and loss of virologic response and possible resistance to rilpivirine or to the class of NNRTIs [*see Contraindications (4), Drug Interactions (7.4)*]. Coadministration of CABENUVA and drugs that inhibit CYP3A may result in increased plasma concentrations of rilpivirine [*see Drug Interactions (7.4), Clinical Pharmacology (12.3)*].

*QT-Prolonging Drugs:* At mean steady-state  $C_{\max}$  values 4.4- and 11.6-fold higher than those with the recommended 600-mg dose of rilpivirine extended-release injectable suspension, rilpivirine may prolong the QTc interval [*see Clinical Pharmacology (12.2)*]. CABENUVA should be used with caution in combination with drugs with a known risk of Torsade de Pointes [*see Warnings and Precautions (5.5), Drug Interactions (7.4)*].

## **7.4 Established and Other Potentially Significant Drug Interactions**

Refer to the prescribing information for VOCABRIA (cabotegravir) and EDURANT (rilpivirine) for additional drug interaction information related to oral cabotegravir and oral rilpivirine, respectively.

Information regarding potential drug interactions with cabotegravir and rilpivirine is provided in Table 8. These recommendations are based on either drug interaction trials following oral administration of cabotegravir or rilpivirine or predicted interactions due to the expected magnitude of the interaction and potential for loss of virologic response [*see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.5), Clinical Pharmacology (12.3)*]. Table 8 includes potentially significant interactions but is not all inclusive.

**Table 8. Drug Interactions with CABENUVA**

<b>Concomitant Drug Class: Drug Name</b>	<b>Effect on Concentration</b>	<b>Clinical Comment</b>
<b>Anticonvulsants:</b> Carbamazepine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	↓Cabotegravir ↓Rilpivirine	Coadministration is contraindicated with CABENUVA due to potential for loss of virologic response and development of resistance [see <i>Contraindications (4)</i> ].
<b>Antimycobacterials:</b> Rifampin <sup>a</sup> Rifapentine	↓Cabotegravir ↓Rilpivirine	
<b>Antimycobacterial:</b> Rifabutin <sup>a</sup>	↓Cabotegravir ↔Rifabutin ↓Rilpivirine	
<b>Glucocorticoid (systemic):</b> Dexamethasone (more than a single-dose treatment)	↓Rilpivirine	
<b>Herbal product:</b> St John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓Rilpivirine	
<b>Macrolide or ketolide antibiotics:</b> Azithromycin Clarithromycin Erythromycin	↔Cabotegravir ↑Rilpivirine	Macrolides are expected to increase concentrations of rilpivirine and are associated with a risk of Torsade de Pointes [Warnings and Precautions (5.5)]. Where possible, consider alternatives, such as azithromycin, which increases rilpivirine concentrations less than other macrolides.
<b>Narcotic analgesic:</b> Methadone <sup>a</sup>	↔Cabotegravir ↓Methadone ↔Rilpivirine	No dose adjustment of methadone is required when starting coadministration of methadone with CABENUVA. However, clinical monitoring is recommended as methadone maintenance therapy may need to be adjusted in some patients.

↑ = Increase, ↓ = Decrease, ↔ = No change.

<sup>a</sup> See *Clinical Pharmacology (12.3)* for magnitude of interaction.

## 7.5 Drugs without Clinically Significant Interactions

### Cabotegravir

Based on drug interaction study results, the following drugs can be coadministered with cabotegravir (non-antiretrovirals and rilpivirine) or given after discontinuation of cabotegravir (antiretrovirals and non-antiretrovirals) without a dose adjustment: etravirine, midazolam, oral contraceptives containing levonorgestrel and ethinyl estradiol, and rilpivirine [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

### Rilpivirine

Based on drug interaction study results, the following drugs can be coadministered with rilpivirine (non-antiretrovirals and cabotegravir) or given after discontinuation of rilpivirine (antiretrovirals and non-antiretrovirals): acetaminophen, atorvastatin, cabotegravir, chlorzoxazone, dolutegravir, ethinyl estradiol, norethindrone, raltegravir, ritonavir-boosted atazanavir, ritonavir-boosted darunavir, sildenafil, tenofovir alafenamide, and tenofovir disoproxil fumarate [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. Rilpivirine did not have a clinically significant effect on the pharmacokinetics of digoxin or metformin.

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to CABENUVA 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 CABENUVA during pregnancy to adequately assess a drug-associated risk of birth defects and miscarriage. While there are insufficient human data to assess the risk of neural tube defects (NTDs) with exposure to CABENUVA during pregnancy, NTDs were associated with dolutegravir, another integrase inhibitor. Discuss the benefit-risk of using CABENUVA with individuals of childbearing potential or during pregnancy.

Cabotegravir and rilpivirine are detected in systemic circulation for up to 12 months or longer after discontinuing injections of CABENUVA; therefore, consideration should be given to the potential for fetal exposure during pregnancy [*see Warnings and Precautions (5.6), Drug Interactions (7.2)*].

Cabotegravir use in pregnant women has not been evaluated. Available data from the APR show no difference in the overall risk of birth defects for rilpivirine compared with the background rate

for major birth defects of 2.7% in a United States (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 background risk for major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. The background rate for major birth defects in a U.S. reference population of the MACDP is 2.7%. The estimated background rate of miscarriage in clinically recognized pregnancies in the U.S. general population is 15% to 20%. The APR uses the MACDP as the U.S. reference population for birth defects in the general population. The MACDP evaluates women and infants from a limited geographic area and does not include outcomes for births that occurred at <20 weeks' gestation.

In animal reproduction studies with oral cabotegravir, a delay in the onset of parturition and increased stillbirths and neonatal deaths were observed in a rat pre- and postnatal development study at >28 times the exposure at the recommended human dose (RHD). No evidence of adverse developmental outcomes was observed with oral cabotegravir in rats or rabbits (>28 times or similar to the exposure at the RHD, respectively) given during organogenesis (*see Data*).

No adverse developmental outcomes were observed when rilpivirine was administered orally at exposures 15 (rats) and 70 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD (*see Data*).

### Clinical Considerations

Lower exposures with oral rilpivirine were observed during pregnancy. Viral load should be monitored closely if the patient remains on CABENUVA during pregnancy. Cabotegravir and rilpivirine are detected in systemic circulation for up to 12 months or longer after discontinuing injections of CABENUVA; therefore, consideration should be given to the potential for fetal exposure during pregnancy [*see Warnings and Precautions (5.6)*].

### Data

*Human Data: Cabotegravir:* Data from an observational study in Botswana showed that dolutegravir, another integrase inhibitor, was associated with increased risk of NTDs when administered at the time of conception and in early pregnancy. Data from clinical trials are insufficient to address this risk with cabotegravir.

*Rilpivirine:* Based on prospective reports to the APR of over 390 exposures to oral rilpivirine-containing regimens during the first trimester of pregnancy and over 170 during second/third trimester of pregnancy, the prevalence of birth defects in live births was 1.3% (95% CI: 0.4% to 3.0%) and 1.1% (95% CI: 0.1% to 4.0%) following first and second/third trimester exposures, respectively, compared with the background birth defect rate of 2.7% in the U.S. reference population of the MACDP. In a clinical trial, total oral rilpivirine exposures were generally lower during pregnancy compared with the postpartum period. Refer to the prescribing information for EDURANT (rilpivirine) for additional information on rilpivirine.

*Animal Data: Cabotegravir:* Cabotegravir was administered orally to pregnant rats at 0, 0.5, 5, or 1,000 mg/kg/day from 15 days before cohabitation, during cohabitation, and from Gestation Days 0 to 17. There were no effects on fetal viability when fetuses were delivered by caesarean, although a minor decrease in fetal body weight was observed at 1,000 mg/kg/day (>28 times the exposure in humans at the RHD). No drug-related fetal toxicities were observed at 5 mg/kg/day (approximately 13 times the exposure in humans at the RHD), and no drug-related fetal malformations were observed at any dose.

Cabotegravir was administered orally to pregnant rabbits at 0, 30, 500, or 2,000 mg/kg/day from Gestation Days 7 to 19. No drug-related fetal toxicities were observed at 2,000 mg/kg/day (approximately 0.7 times the exposure in humans at the RHD).

In a rat pre- and postnatal development study, cabotegravir was administered orally to pregnant rats at 0, 0.5, 5, or 1,000 mg/kg/day from Gestation Day 6 to Lactation Day 21. A delay in the onset of parturition and increases in the number of stillbirths and neonatal deaths by Lactation Day 4 were observed at 1,000 mg/kg/day (>28 times the exposure in humans at the RHD); there were no alterations to growth and development of surviving offspring. In a cross-fostering study, similar incidences of stillbirths and early postnatal deaths were observed when rat pups born to cabotegravir-treated mothers were nursed from birth by control mothers. There was no effect on neonatal survival of control pups nursed from birth by cabotegravir-treated mothers. A lower dose of 5 mg/kg/day (13 times the exposure at the RHD) was not associated with delayed parturition or neonatal mortality in rats. Studies in pregnant rats showed that cabotegravir crosses the placenta and can be detected in fetal tissue.

*Rilpivirine:* Rilpivirine was administered orally to pregnant rats (40, 120, or 400 mg/kg/day) and rabbits (5, 10, or 20 mg/kg/day) through organogenesis (on Gestation Days 6 through 17, and 6 through 19, respectively). No significant toxicological effects were observed in embryo-fetal toxicity studies performed with rilpivirine in rats and rabbits at exposures 15 (rats) and 70 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD. In a pre- and postnatal development study, rilpivirine was administered orally up to 400 mg/kg/day through lactation. No adverse effects were noted in the offspring at maternal exposures up to 63 times the exposure in humans at the RHD.

## **8.2 Lactation**

### Risk Summary

The Centers for Disease Control and Prevention recommends that HIV-1–infected mothers in the U.S. not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1 infection.

It is not known if the components of CABENUVA are present in human breast milk, affect human milk production, or have effects on the breastfed infant. When administered to lactating rats, cabotegravir and rilpivirine were present in milk (*see Data*). If cabotegravir and/or rilpivirine are present in human milk, residual exposures may remain for 12 months or longer after the last injections have been administered [*see Warnings and Precautions (5.6)*].

Because of the potential for (1) HIV-1 transmission (in HIV-negative infants), (2) developing viral resistance (in HIV-positive infants), (3) adverse reactions in a breastfed infant similar to those seen in adults, and (4) detectable cabotegravir and rilpivirine concentrations in systemic circulation for up to 12 months or longer after discontinuing injections of CABENUVA, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving CABENUVA.

### Data

*Animal Data: Cabotegravir:* Animal lactation studies with cabotegravir have not been conducted. However, cabotegravir was detected in the plasma of nursing pups on Lactation Day 10 in the rat pre- and postnatal development study.

*Rilpivirine:* Animal lactation studies with rilpivirine have not been conducted. However, rilpivirine was detected in the plasma of nursing pups on Lactation Day 7 in the rat pre- and postnatal development study.

### **8.4 Pediatric Use**

The safety and efficacy of CABENUVA have not been established in pediatric patients.

### **8.5 Geriatric Use**

Clinical trials of CABENUVA did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and older to determine whether they respond differently from younger subjects. In general, caution should be exercised in administration of CABENUVA in elderly patients, reflecting greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function and of concomitant disease or other drug therapy [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

### **8.6 Renal Impairment**

Based on studies with oral cabotegravir and population pharmacokinetic analyses of oral rilpivirine, no dosage adjustment of CABENUVA is necessary for patients with mild (creatinine clearance  $\geq 60$  to  $< 90$  mL/min) or moderate renal impairment (creatinine clearance  $\geq 30$  to  $< 60$  mL/min). In patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15 to  $< 30$  mL/min) or end-stage renal disease (creatinine clearance  $< 15$  mL/min), increased monitoring for adverse effects is recommended [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. In patients with end-stage renal disease not on dialysis, effects on the pharmacokinetics of cabotegravir or rilpivirine are unknown. As cabotegravir and rilpivirine are  $> 99\%$  protein bound, dialysis is not expected to alter exposures of cabotegravir or rilpivirine.

### **8.7 Hepatic Impairment**

Based on separate studies with oral cabotegravir and oral rilpivirine, no dosage adjustment of CABENUVA is necessary for patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh A or B). The effect of severe hepatic impairment (Child-Pugh C) on the pharmacokinetics of cabotegravir or rilpivirine is unknown [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

## 10 OVERDOSAGE

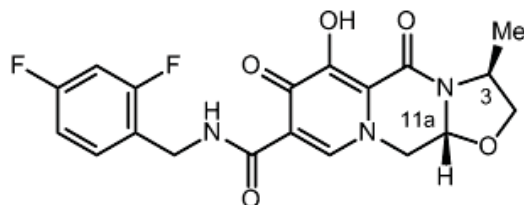
There is no known specific treatment for overdose with cabotegravir or rilpivirine. If overdose occurs, monitor the patient and apply standard supportive treatment as required, including monitoring of vital signs and ECG (QT interval) as well as observation of the clinical status of the patient. As both cabotegravir and rilpivirine are highly bound to plasma proteins, it is unlikely that either would be significantly removed by dialysis. Consider the prolonged exposure to cabotegravir and rilpivirine (components of CABENUVA) following an injection when assessing treatment needs and recovery [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

## 11 DESCRIPTION

CABENUVA contains cabotegravir extended-release injectable suspension, an HIV INSTI, co-packaged with rilpivirine extended-release injectable suspension, an HIV NNRTI.

### Cabotegravir

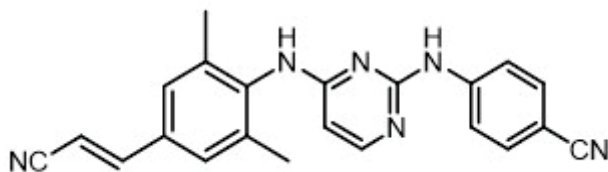
The chemical name for cabotegravir is (3*S*, 11*aR*)-*N*-[(2,4-difluorophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazine-8-carboxamide. The empirical formula is C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> and the molecular weight is 405.35 g/mol. It has the following structural formula:



Cabotegravir extended-release injectable suspension is a white to light pink free-flowing suspension for intramuscular injection. Each sterile single-dose vial contains 2 mL or 3 mL of the following: cabotegravir 200 mg/mL and the following inactive ingredients: mannitol (35 mg/mL), polyethylene glycol (PEG) 3350 (20 mg/mL), polysorbate 20 (20 mg/mL), and Water for Injection.

### Rilpivirine

The chemical name for rilpivirine is 4-[[4-[[4-[(*E*)-2-cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile. Its molecular formula is C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub> and its molecular weight is 366.42. Rilpivirine has the following structural formula:



Rilpivirine extended-release injectable suspension is a white to off-white suspension for intramuscular injection. Each sterile single-dose vial contains 2 mL or 3 mL of the following: rilpivirine 300 mg/mL and the following inactive ingredients: citric acid monohydrate (1 mg/mL), poloxamer 338 (50 mg/mL), Water for Injection, glucose monohydrate to ensure isotonicity, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, and sodium hydroxide to adjust pH.

The vial stoppers are not made with natural rubber latex.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

CABENUVA contains 2 long-acting HIV-1 antiretroviral drugs, cabotegravir and rilpivirine [*see Microbiology (12.4)*].

### 12.2 Pharmacodynamics

#### Cardiac Electrophysiology

At a dose of cabotegravir 150 mg orally every 12 hours (10 times the recommended total daily oral lead-in dosage of CABENUVA), the QT interval is not prolonged to any clinically relevant extent. Administration of 3 doses of cabotegravir 150 mg orally every 12 hours resulted in a geometric mean  $C_{max}$  approximately 2.8-, 5.4-, and 5.6-fold above the geometric mean steady-state  $C_{max}$  associated with the recommended 30-mg dose of oral cabotegravir, the recommended 400-mg dose given monthly, and the recommended 600-mg dose given every 2 months of cabotegravir extended-release injectable suspension, respectively.

At the recommended dose of rilpivirine 25 mg orally once daily, the QT interval is not prolonged to any clinically relevant extent. The rilpivirine 25-mg once-daily mean steady-state  $C_{max}$  was 247 ng/mL, which is 1.7-fold higher than the mean steady-state  $C_{max}$  observed with the recommended 600-mg dose of rilpivirine extended-release injectable suspension given monthly and 1.6-fold higher than the mean steady-state  $C_{max}$  observed with the recommended 900-mg dose of rilpivirine extended-release injectable suspension given every 2 months.

When rilpivirine 75-mg and 300-mg once-daily oral doses (3 and 12 times the recommended oral lead-in dosage) were studied in healthy adults, the maximum mean time-matched (95% upper confidence bound) differences in QTcF interval were 10.7 (15.3) and 23.3 (28.4) msec, respectively, after baseline and placebo adjustment. Steady-state administration of rilpivirine 75 mg once daily and 300 mg once daily resulted in a mean steady-state  $C_{max}$  approximately 4.4- and 11.6-fold, respectively, higher than the mean steady-state  $C_{max}$  observed with the recommended 600-mg dose of rilpivirine extended-release injectable suspension given monthly and approximately 4.1- and 10.7-fold, respectively, higher than the mean steady-state  $C_{max}$  observed with the recommended 900-mg dose of rilpivirine extended-release injectable suspension given every 2 months. The corresponding  $C_{max}$  ratios are 2.6 and 6.7 when compared with the recommended oral rilpivirine dosage [*see Warnings and Precautions (5.5)*].

### 12.3 Pharmacokinetics

#### Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion

The pharmacokinetic properties of the components of CABENUVA are provided in Table 9. The multiple-dose pharmacokinetic parameters are provided in Table 10. For the pharmacokinetic properties of oral cabotegravir and oral rilpivirine, refer to the full prescribing information for VOCABRIA (cabotegravir) and EDURANT (rilpivirine), respectively.

**Table 9. Pharmacokinetic Properties of the Components of CABENUVA**

	<b>Cabotegravir</b>	<b>Rilpivirine</b>
<b>Absorption<sup>a</sup></b>		
T <sub>max</sub> (days), median	7	3 to 4
<b>Distribution</b>		
% Bound to human plasma proteins	>99.8	99.7
Blood-to-plasma ratio	0.52	0.7
CSF-to-plasma concentration ratio (median [range]) <sup>b</sup>	0.003 (0.002 to 0.004)	0.01 (BLQ to 0.02)
<b>Elimination</b>		
t <sub>1/2</sub> (weeks) mean <sup>c</sup>	5.6 to 11.5	13 to 28
<i>Metabolism</i>		
Metabolic pathways	UGT1A1 UGT1A9 (minor)	CYP3A
<i>Excretion</i>		
Major route of elimination	Metabolism	Metabolism
% of dose excreted as total <sup>14</sup> C (unchanged drug) in urine <sup>d</sup>	27 (0)	6 (<1)
% of dose excreted as total <sup>14</sup> C (unchanged drug) in feces <sup>d</sup>	59 (47)	85 (26)

CSF = Cerebrospinal fluid, BLQ = Below limit of quantification.

<sup>a</sup> When taken orally with a high-fat meal versus fasted, the AUC<sub>(0-inf)</sub> (geometric mean ratio [90% CI] of cabotegravir and rilpivirine are 1.14 [1.02, 1.28] and 1.72 [1.36, 2.16]), respectively.

<sup>b</sup> The clinical relevance of CSF-to-plasma concentration ratios is unknown. Concentrations were measured at steady-state 1 week after intramuscular administration of cabotegravir and rilpivirine extended-release injectable suspensions given monthly or every 2 months.

<sup>c</sup> Elimination half-life driven by slow absorption rate from the intramuscular injection site.

<sup>d</sup> Dosing in mass balance studies: single-dose oral administration of [<sup>14</sup>C] cabotegravir; single-dose oral administration of [<sup>14</sup>C] rilpivirine.

**Table 10. Pharmacokinetic Parameters following Once-Daily Oral Cabotegravir and Rilpivirine and following Initiation and Monthly and Every-2-Month Continuation Intramuscular Injections of the Components of CABENUVA**

Drug	Dosing Phase	Dosage Regimen	Geometric Mean (5 <sup>th</sup> , 95 <sup>th</sup> Percentile) <sup>a</sup>		
			AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup> (mcg•h/mL)	C <sub>max</sub> (mcg/mL)	C <sub>tau</sub> (mcg/mL)
Cabotegravir	Oral lead-in <sup>c</sup>	30 mg once daily	145 (93.5, 224)	8.0 (5.3, 11.9)	4.6 (2.8, 7.5)
	Initial injection <sup>d</sup>	600 mg IM initial dose	1,591 (714; 3,245)	8.0 (5.3, 11.9)	1.5 (0.65, 2.9)
	Monthly injection <sup>e</sup>	400 mg IM monthly	2,415 (1,494; 3,645)	4.2 (2.5, 6.5)	2.8 (1.7, 4.6)
	Every-2-month injection <sup>e</sup>	600 mg IM every 2 months	3,764 (2,431; 5,857)	4.0 (2.3, 6.8)	1.6 (0.8, 3.0)
Drug	Dosing Phase	Dosage Regimen	Geometric Mean (5 <sup>th</sup> , 95 <sup>th</sup> Percentile) <sup>a</sup>		
			AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup> (ng•h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>tau</sub> (ng/mL)
Rilpivirine	Oral lead-in <sup>c,f</sup>	25 mg once daily	2,083 (1,125; 3,748)	116 (48.6, 244)	79.4 (31.8, 177)
	Initial injection <sup>d</sup>	900 mg IM initial dose	44,842 (21,712; 87,575)	144 (93.9, 221)	41.9 (21.7, 78.9)
	Monthly injection <sup>e</sup>	600 mg IM monthly	68,324 (39,042; 118,111)	121 (68.1, 210)	85.8 (49.6, 147)
	Every-2-month injection <sup>e</sup>	900 mg IM every 2 months	132,450 (76,638; 221,783)	138 (80.6, 228)	68.9 (38.0, 119)

IM = Intramuscular.

<sup>a</sup> Pharmacokinetic parameter values were based on individual post-hoc estimates from separate cabotegravir and rilpivirine population pharmacokinetic models (cabotegravir: pooled FLAIR and ATLAS, for the oral, initial and monthly injection dosing schedule, and ATLAS-2M [subjects with no prior exposure to cabotegravir plus rilpivirine] for the every-2-month injection dosing schedule; rilpivirine: pooled FLAIR, ATLAS, and ATLAS-2M [subjects with no prior exposure], except for oral rilpivirine [see footnote ff]).

<sup>b</sup> tau is dosing interval: 24 hours for oral cabotegravir and rilpivirine; 1 month for cabotegravir and rilpivirine extended-release injectable suspensions given monthly; 2 months for cabotegravir and rilpivirine extended-release injectable suspensions given every 2 months.

<sup>c</sup> Oral lead-in pharmacokinetic parameter values represent steady-state.

- <sup>d</sup> Initial injection  $C_{\max}$  values primarily reflect oral dosing because the initial injection was administered on the same day as the last oral dose; however,  $AUC_{(0-\tau)}$  and the  $C_{\tau}$  values reflect the initial injection.
- <sup>e</sup> Monthly and every-2-month injection pharmacokinetic parameter values represent Week 48 data.
- <sup>f</sup> Oral rilpivirine:  $AUC_{(0-\tau)}$  based on population pharmacokinetic estimates of rilpivirine 25 mg once daily from pooled Phase 3 trials with EDURANT (rilpivirine);  $C_{\tau}$  based on observed data from FLAIR, ATLAS, and ATLAS-2M;  $C_{\max}$  based on observed data for rilpivirine 25 mg once daily from a pharmacokinetic substudy in pooled Phase 3 trials with EDURANT (rilpivirine).

### Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of cabotegravir or rilpivirine were observed based on age, sex, race/ethnicity, BMI, or UGT1A1 polymorphisms.

Cabotegravir and rilpivirine concentrations in subjects who were hepatitis C virus antibody positive at baseline were similar to those in the overall study population. The effect of hepatitis B virus co-infection on the pharmacokinetics of cabotegravir is unknown. No clinically relevant differences in the pharmacokinetics of oral rilpivirine have been observed with hepatitis B and/or C virus co-infection.

The pharmacokinetics of cabotegravir (oral or injectable) and of injectable rilpivirine have not been studied in pediatric patients and data are limited in subjects aged 65 years or older [*see Use in Specific Populations (8.4, 8.5)*].

*Patients with Renal Impairment:* With oral cabotegravir, no clinically significant differences in the pharmacokinetics of cabotegravir are expected in patients with mild, moderate, or severe renal impairment. Cabotegravir has not been studied in patients with end-stage renal disease not on dialysis. As cabotegravir is >99% protein bound, dialysis is not expected to alter exposures of cabotegravir [*see Use in Specific Populations (8.6)*].

Population pharmacokinetic analyses indicated that mild renal impairment had no clinically relevant effect on the exposure of oral rilpivirine. There is limited or no information regarding the pharmacokinetics of rilpivirine in patients with moderate or severe renal impairment, or end-stage renal disease not on dialysis. As rilpivirine is >99% protein bound, dialysis is not expected to alter exposures of rilpivirine [*see Use in Specific Populations (8.6)*].

*Patients with Hepatic Impairment:* No clinically significant differences in the pharmacokinetics of cabotegravir are expected in mild to moderate (Child-Pugh A or B) hepatic impairment. The effect of severe hepatic impairment (Child-Pugh C) on the pharmacokinetics of cabotegravir has not been studied [*see Use in Specific Populations (8.7)*].

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of rilpivirine were observed in mild to moderate (Child-Pugh A or B) hepatic impairment. The effect of severe hepatic impairment (Child-Pugh C) has not been studied [see Use in Specific Populations (8.7)].

### Drug Interaction Studies

Cabotegravir is not a clinically relevant inhibitor of the following enzymes and transporters: CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4; UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9, 2B4, 2B7, 2B15, and 2B17; P-glycoprotein (P-gp); breast cancer resistance protein (BCRP); bile salt export pump (BSEP); organic cation transporter (OCT)1, OCT2; organic anion transporter polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3; multidrug and toxin extrusion transporter (MATE) 1, MATE 2-K; multidrug resistance protein (MRP)2 or MRP4.

In vitro, cabotegravir inhibited renal OAT1 (IC<sub>50</sub> = 0.81 microM) and OAT3 (IC<sub>50</sub> = 0.41 microM). Based on physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling, cabotegravir may increase the AUC of OAT1/3 substrates up to approximately 80%.

In vitro, cabotegravir did not induce CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4.

Simulations using PBPK modeling show that no clinically significant interaction is expected during coadministration of cabotegravir with drugs that inhibit UGT1A1.

In vitro, cabotegravir was not a substrate of OATP1B1, OATP1B3, or OCT1.

Cabotegravir is a substrate of P-gp and BCRP in vitro; however, because of its high permeability, no alteration in cabotegravir absorption is expected with coadministration of P-gp or BCRP inhibitors.

Rilpivirine is not likely to have a clinically relevant effect on the exposure of drugs metabolized by CYP enzymes.

Drug interaction studies were not conducted with injectable cabotegravir or injectable rilpivirine. Drug interaction studies with oral cabotegravir or oral rilpivirine are summarized in Tables 11, 12, 13, and 14.

**Table 11. Effect of Coadministered Drugs on the Pharmacokinetics of Cabotegravir**

Coadministered Drug(s) and Dose(s)	Dose of Cabotegravir	n	Geometric Mean Ratio (90% CI) of Cabotegravir Pharmacokinetic Parameters with/without Coadministered Drugs No Effect = 1.00		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>τ</sub> or C <sub>24</sub>
Etravirine 200 mg twice daily	30 mg once daily	12	1.04 (0.99, 1.09)	1.01 (0.96, 1.06)	1.00 (0.94, 1.06)
Rifabutin 300 mg once daily	30 mg once daily	12	0.83 (0.76, 0.90)	0.77 (0.74, 0.83)	0.74 (0.70, 0.78)

Rifampin 600 mg once daily	30-mg single dose	15	0.94 (0.87, 1.02)	0.41 (0.36, 0.46)	0.50 (0.44, 0.57)
Rilpivirine 25 mg once daily	30 mg once daily	11	1.05 (0.96, 1.15)	1.12 (1.05, 1.19)	1.14 (1.04, 1.24)

n = Maximum number of subjects with data, CI = Confidence Interval.

**Table 12. Effect of Coadministered Drugs on the Pharmacokinetics of Rilpivirine**

Coadministered Drug(s) and Dose(s)	Dose of Rilpivirine	n	Geometric Mean Ratio (90% CI) of Rilpivirine Pharmacokinetic Parameters with/without Coadministered Drugs No Effect = 1.00		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
Acetaminophen 500-mg single dose	150 mg once daily <sup>a</sup>	16	1.09 (1.01 to 1.18)	1.16 (1.10 to 1.22)	1.26 (1.16 to 1.38)
Atorvastatin 40 mg once daily	150 mg once daily <sup>a</sup>	16	0.91 (0.79 to 1.06)	0.90 (0.81 to 0.99)	0.90 (0.84 to 0.96)
Chlorzoxazone 500-mg single dose taken 2 hours after rilpivirine	150 mg once daily <sup>a</sup>	16	1.17 (1.08 to 1.27)	1.25 (1.16 to 1.35)	1.18 (1.09 to 1.28)
Darunavir/ritonavir 800/100 mg once daily	150 mg once daily <sup>a</sup>	14	1.79 (1.56 to 2.06)	2.30 (1.98 to 2.67)	2.78 (2.39 to 3.24)
Didanosine 400 mg once daily delayed-release capsules taken 2 hours before rilpivirine	150 mg once daily <sup>a</sup>	21	1.00 (0.90 to 1.10)	1.00 (0.95 to 1.06)	1.00 (0.92 to 1.09)
Ethinyl estradiol/ norethindrone 0.035 mg once daily/ 1 mg once daily	25 mg once daily	15	↔ <sup>b</sup>	↔ <sup>b</sup>	↔ <sup>b</sup>
Ketoconazole 400 mg once daily	150 mg once daily <sup>b</sup>	15	1.30 (1.13 to 1.48)	1.49 (1.31 to 1.70)	1.76 (1.57 to 1.97)
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily (soft gel capsule)	150 mg once daily <sup>a</sup>	15	0.96 (0.88 to 1.05)	0.99 (0.89 to 1.10)	0.89 (0.73 to 1.08)
Methadone 60 to 100 mg once daily, individualized dose	25 mg once daily	12	↔ <sup>b</sup>	↔ <sup>b</sup>	↔ <sup>b</sup>

Raltegravir 400 mg twice daily	25 mg once daily	23	1.12 (1.04 to 1.20)	1.12 (1.05 to 1.19)	1.03 (0.96 to 1.12)
Rifabutin 300 mg once daily	25 mg once daily	18	0.69 (0.62 to 0.76)	0.58 (0.52 to 0.65)	0.52 (0.46 to 0.59)
Rifabutin 300 mg once daily	50 mg once daily	18	1.43 (1.30 to 1.56)	1.16 (1.06 to 1.26)	0.93 (0.85 to 1.01)
			(reference arm for comparison was 25 mg once-daily rilpivirine administered alone)		
Rifampin 600 mg once daily	150 mg once daily <sup>a</sup>	16	0.31 (0.27 to 0.36)	0.20 (0.18 to 0.23)	0.11 (0.10 to 0.13)
Sildenafil 50-mg single dose	75 mg once daily <sup>a</sup>	16	0.92 (0.85 to 0.99)	0.98 (0.92 to 1.05)	1.04 (0.98 to 1.09)
Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg once daily	150 mg once daily <sup>a</sup>	16	0.96 (0.81 to 1.13)	1.01 (0.87 to 1.18)	0.99 (0.83 to 1.16)

n = Maximum number of subjects with data, CI = Confidence Interval, <math>\leftrightarrow</math> = No change.

<sup>a</sup> This interaction study has been performed with a dose higher than the recommended dose for rilpivirine (25 mg once daily) assessing the maximal effect on the coadministered drug.

<sup>b</sup> Comparison based on historic controls.

**Table 13. Effect of Cabotegravir on the Pharmacokinetics of Coadministered Drugs**

Coadministered Drug(s) and Dose(s)	Dose of Cabotegravir	n	Geometric Mean Ratio (90% CI) of Pharmacokinetic Parameters of Coadministered Drug with/without Cabotegravir No Effect = 1.00		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>τ</sub> or C <sub>24</sub>
Ethinyl estradiol 0.03 mg once daily	30 mg once daily	19	0.92 (0.83, 1.03)	1.02 (0.97, 1.08)	1.00 (0.92, 1.10)
Levonorgestrel 0.15 mg once daily	30 mg once daily	19	1.05 (0.96, 1.15)	1.12 (1.07, 1.18)	1.07 (1.01, 1.15)
Midazolam 3 mg	30 mg once daily	12	1.09 (0.94, 1.26)	1.10 (0.95, 1.26)	NA
Rilpivirine 25 mg once daily	30 mg once daily	11	0.96 (0.85, 1.09)	0.99 (0.89, 1.09)	0.92 (0.79, 1.07)

n = Maximum number of subjects with data, CI = Confidence Interval, NA = Not available.

**Table 14. Effect of Rilpivirine on the Pharmacokinetics of Coadministered Drugs**

Coadministered Drug(s) and Dose(s)	Dose of Rilpivirine	n	Geometric Mean Ratio (90% CI) of Coadministered Drug Pharmacokinetic Parameters with/without EDURANT No Effect = 1.00		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
Acetaminophen 500-mg single dose	150 mg once daily <sup>a</sup>	16	0.97 (0.86 to 1.10)	0.91 (0.86 to 0.97)	NA
Atorvastatin 40 mg once daily 2-hydroxy-atorvastatin 4-hydroxy-atorvastatin	150 mg once daily <sup>a</sup>	16	1.35 (1.08 to 1.68) 1.58 (1.33 to 1.87) 1.28 (1.15 to 1.43)	1.04 (0.97 to 1.12) 1.39 (1.29 to 1.50) 1.23 (1.13 to 1.33)	0.85 (0.69 to 1.03) 1.32 (1.10 to 1.58) NA
Chlorzoxazone 500-mg single dose taken 2 hours after rilpivirine	150 mg once daily <sup>a</sup>	16	0.98 (0.85 to 1.13)	1.03 (0.95 to 1.13)	NA
Darunavir/ritonavir 800/100 mg once daily	150 mg once daily <sup>a</sup>	15	0.90 (0.81 to 1.00)	0.89 (0.81 to 0.99)	0.89 (0.68 to 1.16)
Didanosine 400 mg once daily delayed-release capsules taken 2 hours before rilpivirine	150 mg once daily <sup>a</sup>	13	0.96 (0.80 to 1.14)	1.12 (0.99 to 1.27)	NA
Digoxin 0.5-mg single dose	25 mg once daily	22	1.06 (0.97 to 1.17)	0.98 (0.93 to 1.04) <sup>c</sup>	NA
Ethinyl estradiol 0.035 mg once daily Norethindrone 1 mg once daily	25 mg once daily	17	1.17 (1.06 to 1.30) 0.94 (0.83 to 1.06)	1.14 (1.10 to 1.19) 0.89 (0.84 to 0.94)	1.09 (1.03 to 1.16) 0.99 (0.90 to 1.08)
Ketoconazole 400 mg once daily	150 mg once daily <sup>a</sup>	14	0.85 (0.80 to 0.90)	0.76 (0.70 to 0.82)	0.34 (0.25 to 0.46)
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily (soft gel capsule)	150 mg once daily <sup>a</sup>	15	0.96 (0.88 to 1.05)	0.99 (0.89 to 1.10)	0.89 (0.73 to 1.08)

Methadone 60 to 100 mg once daily, individualized dose R(-) methadone  S(+) methadone	25 mg once daily	13	0.86 (0.78 to 0.95)  0.87 (0.78 to 0.97)	0.84 (0.74 to 0.95)  0.84 (0.74 to 0.96)	0.78 (0.67 to 0.91)  0.79 (0.67 to 0.92)
Metformin 850-mg single dose	25 mg once daily	20	1.02 (0.95 to -1.10)	0.97 (0.90 to 1.06) <sup>b</sup>	NA
Raltegravir 400 mg twice daily	25 mg once daily	23	1.10 (0.77 to 1.58)	1.09 (0.81 to 1.47)	1.27 (1.01 to 1.60)
Rifampin 600 mg once daily 25-desacetyl-rifampin	150 mg once daily <sup>a</sup>	16	1.02 (0.93 to 1.12)  1.00 (0.87 to 1.15)	0.99 (0.92 to 1.07)  0.91 (0.77 to 1.07)	NA  NA
Sildenafil 50-mg single dose <i>N</i> -desmethyl-sildenafil	75 mg once daily <sup>a</sup>	16	0.93 (0.80 to 1.08)  0.90 (0.80 to 1.02)	0.97 (0.87 to 1.08)  0.92 (0.85 to 0.99) <sup>c</sup>	NA  NA
Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg once daily	150 mg once daily <sup>a</sup>	16	1.19 (1.06 to 1.34)	1.23 (1.16 to 1.31)	1.24 (1.10 to 1.38)

n = Maximum number of subjects with data, CI = Confidence Interval, NA = Not available.

<sup>a</sup> This interaction study has been performed with a dose higher than the recommended dose for rilpivirine (25 mg once daily) assessing the maximal effect on the coadministered drug.

<sup>b</sup> n = (maximum number of subjects with data) for AUC<sub>(0-∞)</sub> = 15.

<sup>c</sup> AUC<sub>(0-last)</sub>.

## 12.4 Microbiology

### Mechanism of Action

Cabotegravir inhibits HIV integrase by binding to the integrase active site and blocking the strand transfer step of retroviral deoxyribonucleic acid (DNA) integration, which is essential for the HIV replication cycle. The mean 50% inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>) value of cabotegravir in a strand transfer assay using purified recombinant HIV-1 integrase was 3.0 nM.

Rilpivirine is a diarylpyrimidine NNRTI of HIV-1 and inhibits HIV-1 replication by non-competitive inhibition of HIV-1 reverse transcriptase (RT). Rilpivirine does not inhibit the human cellular DNA polymerases  $\alpha$ ,  $\beta$ , and  $\gamma$ .

### Antiviral Activity in Cell Culture

Cabotegravir exhibited antiviral activity against laboratory strains of HIV-1 (subtype B, n = 4) with mean 50 percent effective concentration (EC<sub>50</sub>) values of 0.22 nM to 1.7 nM in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and 293 cells. Cabotegravir demonstrated antiviral activity in PBMCs against a panel of 24 HIV-1 clinical isolates (3 in each of group M subtypes A, B, C, D, E, F, and G and 3 in group O) with a median EC<sub>50</sub> value of 0.19 nM (range: 0.02 nM to 1.06 nM, n = 24). The median EC<sub>50</sub> value against subtype B clinical isolates was 0.05 nM (range: 0.02 to 0.50 nM, n = 3). Against clinical HIV-2 isolates, the median EC<sub>50</sub> value was 0.12 nM (range: 0.10 nM to 0.14 nM, n = 4).

Rilpivirine exhibited activity against laboratory strains of wild-type HIV-1 in an acutely infected T-cell line with a median EC<sub>50</sub> value for HIV-1<sub>IIIB</sub> of 0.73 nM (0.27 ng/mL). Rilpivirine demonstrated antiviral activity against a broad panel of HIV-1 group M (subtypes A, B, C, D, F, G, and H) primary isolates with EC<sub>50</sub> values ranging from 0.07 nM to 1.01 nM (0.03 to 0.37 ng/mL) and was less active against group O primary isolates with EC<sub>50</sub> values ranging from 2.88 to 8.45 nM (1.06 to 3.10 ng/mL).

In cell culture, cabotegravir was not antagonistic in combination with the NNRTI rilpivirine, or the nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) emtricitabine (FTC), lamivudine (3TC), or tenofovir disoproxil fumarate (TDF).

The antiviral activity of rilpivirine was not antagonistic when combined with the NNRTIs efavirenz, etravirine, or nevirapine; the NRTIs abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, or zidovudine; the protease inhibitors amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, or tipranavir; the fusion inhibitor enfuvirtide; the CCR5 co-receptor antagonist maraviroc, or the INSTI raltegravir.

### Resistance

*Cell Culture:* Cabotegravir-resistant viruses were selected during passage of HIV-1 strain IIIB in MT-2 cells in the presence of cabotegravir. Amino acid substitutions in integrase which emerged and conferred decreased susceptibility to cabotegravir included Q146L (fold change: 1.3 to 4.6), S153Y (fold change: 2.8 to 8.4), and I162M (fold change: 2.8). The integrase substitution T124A also emerged alone (fold change: 1.1 to 7.4 in cabotegravir susceptibility), in combination with S153Y (fold change: 3.6 to 6.6 in cabotegravir susceptibility), or I162M (2.8-fold change in cabotegravir susceptibility). Cell culture passage of virus harboring integrase substitutions Q148H, Q148K, or Q148R selected for additional substitutions (C56S, V72I, L74M, V75A, T122N, E138K, G140S, G149A, and M154I), with substituted viruses having reduced susceptibility to cabotegravir of 2.0- to 410-fold change. The combinations of E138K+Q148K and V72I+E138K+Q148K conferred the greatest reductions of 53- to 260-fold change and 410-fold change, respectively.

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

*Clinical Trials:* In the pooled Phase 3 FLAIR and ATLAS trials, there were 7 confirmed virologic failures (2 consecutive HIV-1 RNA  $\geq$ 200 copies/mL) on cabotegravir plus rilpivirine (7/591, 1.2%) and 7 confirmed virologic failures on current antiretroviral regimen (7/591, 1.2%). Of the 7 virologic failures in the cabotegravir plus rilpivirine arm, 6 had post-baseline resistance data. All 6 confirmed virologic failures had treatment-emergent NNRTI resistance-associated substitutions K101E, V108I, E138A, or E138K, or H221H/L in reverse transcriptase, and 5 of them showed reduced phenotypic susceptibility to rilpivirine (range: 2- to 7-fold).

Additionally, 4 of the 6 (67%) cabotegravir plus rilpivirine virologic failures with post-baseline resistance data had treatment-emergent INSTI resistance-associated substitutions and reduced phenotypic susceptibility to cabotegravir (Q148R [n = 2; 5- and 9-fold decreased susceptibility to cabotegravir], G140R [n = 1; 7-fold decreased susceptibility to cabotegravir], or N155H [n = 1; 3-fold decreased susceptibility to cabotegravir]).

In comparison, 2 of the 7 (29%) virologic failures in the current antiretroviral regimen arm who had post-baseline resistance data had treatment-emergent resistance substitutions and phenotypic resistance to their antiretroviral drugs; both had treatment-emergent NRTI substitutions, M184V or I, which conferred resistance to emtricitabine or lamivudine in their regimen and one of them also had the treatment-emergent NNRTI resistance substitution G190S, conferring resistance to efavirenz in their regimen.

In the ATLAS-2M trial, there were 11 confirmed virologic failures (2 consecutive HIV-1 RNA  $\geq$ 200 copies/mL) through Week 48: 9 subjects (1.7%) in the every-2-month treatment arm and 2 subjects (0.4%) in the monthly treatment arm. Of note, 8 of the 11 (73%) subjects met confirmed virologic failure criteria at or before the Week 24 injection visit.

Four of the 9 confirmed virologic failure subjects in the every-2-month arm transitioned from the oral current antiretroviral regimen arm of ATLAS into this trial.

In the every-2-month treatment arm, 8 of 9 (89%) confirmed virologic failure subjects had NNRTI resistance-associated substitutions (E138E/K+V179V/I, K101E+E138A, A98G+K103N, E138K, V179I+Y188L+P225H, Y188L, K103N+E138A, or K101E) at virologic failure. Decreases in rilpivirine susceptibility for these 8 subject isolates ranged from 4- to 30-fold. Six of the 8 subjects with NNRTI resistance-associated substitutions also had INSTI resistance-associated substitutions (L74I+Q148Q/R+N155N/H (n = 2), L74I+T97A+N155H, L74I+N155H, N155H, or L74I+Q148R) at failure with cabotegravir fold changes ranging from 1- to 9-fold. The INSTI polymorphism L74I was detected at baseline in 5 of the virologic failure subjects by a HIV-1 proviral DNA assay.

In the monthly treatment arm, both of the confirmed virologic failure subjects had NNRTI resistance-associated substitutions (K101E+M230L or Y188F+G190Q) at virologic failure with decreased susceptibility to rilpivirine of 17- and >119.2-fold, respectively. Both subjects also had INSTI resistance-associated substitutions (N155N/H or Q148R+E138E/K) at failure with decreased susceptibility to cabotegravir of 2- and 5-fold, respectively. Neither subject had the L74I integrase polymorphism at baseline.

#### Genotypic Baseline Factors Associated with Virologic Failure

An increased risk of cabotegravir plus rilpivirine confirmed virologic failure is associated with baseline virological factors: HIV-1 subtype A1, the presence of baseline integrase L74I polymorphism, and archived NNRTI resistance-associated substitutions.

#### Association of Subtype A1 and Baseline L74I Polymorphism in Integrase with Cabotegravir plus Rilpivirine Virologic Failure

Eight of the 18 (44%) cabotegravir plus rilpivirine confirmed virologic failures in FLAIR, ATLAS, and ATLAS-2M had HIV-1 subtype A1 with 7 of the 8 subtype A1 failures having the integrase polymorphism L74I detected at baseline and failure timepoints (Table 15). There was no detectable phenotypic resistance to cabotegravir conferred by the presence of L74I at baseline.

Subtype A1 is uncommon in the U.S. The presence of the integrase polymorphism L74I in subtype B commonly seen in the U.S., was not associated with virologic failure. In contrast to FLAIR and ATLAS, where all virologic failures were subtype A, A1, or AG, subtypes of the cabotegravir plus rilpivirine virologic failures in ATLAS-2M included A (n = 1), A1 (n = 3), B (n = 4), C (n = 2), and complex/A1 (n = 1).

#### Association of Archived Baseline NNRTI Substitutions with Cabotegravir plus Rilpivirine Virologic Failure

The presence of archived NNRTI resistance-associated substitutions at baseline detected using an exploratory HIV-1 proviral DNA assay was associated with a higher virologic failure rate in the every-2-month arm of ATLAS-2M and in the cabotegravir plus rilpivirine arm (monthly) of ATLAS compared to without archived NNRTI resistance-associated substitutions (Table 15). However, in clinical practice, it is unlikely baseline resistance testing will be performed on virologically suppressed patients (HIV-1 RNA <50 copies/mL). Thus, in patients with an incomplete or uncertain NNRTI treatment history, consideration should be given before starting cabotegravir plus rilpivirine treatment.

**Table 15. Rate of Confirmed Virologic Failure in FLAIR, ATLAS, and ATLAS-2M: Baseline<sup>a</sup> Analysis (Subtype A1, Presence of Integrase Polymorphism L74I, and Presence of Archived NNRTI Resistance-Associated Substitutions**

	<b>FLAIR CAB+RPV N = 283</b>	<b>FLAIR CAR N = 283</b>	<b>ATLAS CAB+RPV N = 308</b>	<b>ATLAS CAR N = 308</b>	<b>ATLAS-2M Q4W N = 523</b>	<b>ATLAS-2M Q8W N = 522</b>
<b>Total confirmed virologic failures</b>	4	3	3	4	2	9
<b>Subtype A1<sup>b</sup></b>	3/8 (38%)	1/4 (25%)	1/17 (6%)	0/21 (0%)	0/30 (0%)	4/31 (13%)
<b>+L74I<sup>c</sup></b>	3/5 (60%)	1/3 (33%)	1/16 (6%)	0/19 (0%)	2/28 (0%)	3/26 (12%)
<b>-L74I</b>	0/3 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)	1/5 (20%)
<b>Other subtypes</b>	1/268 (0.4%)	2/272 (0.7%)	2/240 (0.8%)	4/252 (1.6%)	2/409 (0.5%)	5/415 (1.2%)
<b>+L74I<sup>c</sup></b>	0/49 (0%)	0/43 (0%)	1/29 (3%)	1/39 (2.6%)	0/42 (0%)	2/48 (4%)
<b>-L74I</b>	1/219 (0.5%)	2/229 (0.9%)	1/211 (0.5%)	3/213 (1.4%)	2/367 (0.5%)	3/367 (0.8%)
<b>Missing data</b>	7	7	51	35	84	76
<b>With NNRTI RAS<sup>d</sup></b>	NA	NA	3/78 (4%)	2/83 (2%)	1/128 (0.8%)	7/117 (6%)
<b>Without NNRTI RAS</b>	NA	NA	0/179 (0%)	2/190 (1%)	1/310 (0.3%)	2/327 (0.6%)
<b>Missing data</b>	NA	NA	51	35	84	76

NNRTI = Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, CAB+RPV = Cabotegravir + Rilpivirine, CAR = Current Antiretroviral Regimen, RAS = resistance-associated substitutions, NA = Not available.

<sup>a</sup> Baseline and/or Screening result used.

<sup>b</sup> Per Standard Monogram Nomenclature Reports. Based on June 2020 Los Alamos National Library panel, the majority of HIV-1 subtype A1 was reclassified as HIV-1 subtype A6.

<sup>c</sup> L74I and L74L/I mixture.

<sup>d</sup> Baseline/Screening NNRTI substitutions at L100, K101, K103, V106, V108, E138, V179, Y181, Y188, G190, H221, P225, M230.

### Cross-Resistance

Virologic failure isolates from cabotegravir plus rilpivirine treatment in FLAIR, ATLAS, and ATLAS-2M exhibited cross-resistance to INSTIs and NNRTIs. All confirmed virologic isolates with genotypic evidence of cabotegravir resistance had cross-resistance to elvitegravir and raltegravir but retained phenotypic susceptibility to dolutegravir and when tested bictegravir.

Virologic failure isolates with rilpivirine resistance had cross-resistance with NNRTIs delavirdine, doravirine, efavirenz, etravirine, and nevirapine.

*Cabotegravir:* Cross-resistance has been observed among INSTIs. Cabotegravir had reduced susceptibility (>5-fold change) to recombinant HIV-1 strain NL432 viruses harboring the following integrase amino acid substitutions: G118R, Q148K, Q148R, T66K+L74M, E92Q+N155H, E138A+Q148R, E138K+Q148K/R, G140C+Q148R, G140S+Q148H/K/R, Y143H+N155H, and Q148R+N155H (range: 5.1- to 81-fold). The substitutions E138K+Q148K and Q148R+N155H conferred the greatest reductions in susceptibility of 81- and 61-fold, respectively.

Cabotegravir was active against viruses harboring the NNRTI substitutions K103N or Y188L, or the NRTI substitutions M184V, D67N/K70R/T215Y, or V75I/F77L/F116Y/Q151M.

*Rilpivirine:* Cross-resistance has been observed among NNRTIs. The single NNRTI substitutions K101P, Y181I, and Y181V conferred 52-, 15-, and 12-times fold change to rilpivirine, respectively. The K103N substitution did not show reduced susceptibility to rilpivirine by itself. Combinations of 2 or 3 NNRTI resistance-associated substitutions gave 3.7- to 554-fold change to rilpivirine in 38% and 66% of substitutions, respectively. Considering all available cell culture and clinical data, any of the following amino acid substitutions, when present at baseline, are likely to decrease the antiviral activity of rilpivirine: K101E and P; E138A, G, K, R, and Q; V179L; Y181C, I, and V; Y188L; H221Y; F227C; M230I and L, and the combination of L100I/K103N.

## **13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

### **13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

#### Carcinogenesis

Two-year carcinogenicity studies in mice and rats were conducted with cabotegravir. In mice, no drug-related increases in tumor incidence were observed at cabotegravir exposures (AUC) up to approximately 8 times (males) and 7 times (females) higher than those in humans at the RHD. In rats, no drug-related increases in tumor incidence were observed at cabotegravir exposures up to approximately 26 times higher than those in humans at the RHD.

Two-year carcinogenicity studies in mice and rats were conducted with rilpivirine. In mice, rilpivirine was positive for hepatocellular neoplasms in both males and females. The observed hepatocellular findings in mice may be rodent-specific. At the lowest tested dose in the mouse carcinogenicity study, the systemic exposure to rilpivirine was 21 times that observed in humans at the RHD. In rats, no drug-related neoplasms were observed at exposures 3 times those observed in humans at the RHD.

## Mutagenesis

Cabotegravir and rilpivirine were not genotoxic in the bacterial reverse mutation assay, mouse lymphoma assay, or in the in vivo rodent micronucleus assay.

## Impairment of Fertility

In rats, no effects on fertility were observed at cabotegravir exposures (AUC) >20 times (male) and 28 times (female) the exposure in humans at the RHD. Similarly, no effects on fertility were observed in rats at rilpivirine exposures (AUC) >36 times (male) and 40 times (female) the exposure in humans at the RHD.

## **14 CLINICAL STUDIES**

### **14.1 Clinical Trials in Adults**

#### Monthly Dosing Trials

The efficacy of CABENUVA has been evaluated in 2 Phase 3 randomized, multicenter, active-controlled, parallel-arm, open-label, non-inferiority trials:

- Trial 201584 (FLAIR, [NCT02938520]), (n = 629): HIV-1–infected, antiretroviral treatment (ART)-naive subjects received a dolutegravir INSTI-containing regimen for 20 weeks (either dolutegravir/abacavir/lamivudine or dolutegravir plus 2 other NRTIs if subjects were HLA-B\*5701 positive). Subjects who were virologically suppressed (HIV-1 RNA <50 copies/mL, n = 566) were then randomized (1:1) to receive either a cabotegravir plus rilpivirine regimen or remain on the current antiretroviral regimen. Subjects randomized to receive cabotegravir plus rilpivirine initiated treatment with daily oral lead-in dosing with one 30-mg VOCABRIA (cabotegravir) tablet plus one 25-mg EDURANT (rilpivirine) tablet for at least 4 weeks followed by monthly injections with CABENUVA for an additional 44 weeks [see *Dosage and Administration* (2.2, 2.3)].
- Trial 201585 (ATLAS, [NCT02951052]), (n = 616): HIV-1–infected, ART-experienced, virologically-suppressed (for at least 6 months; median prior treatment duration was 4.3 years) subjects (HIV-1 RNA <50 copies/mL) were randomized and received either a cabotegravir plus rilpivirine regimen or remained on their current antiretroviral regimen. Subjects randomized to receive cabotegravir plus rilpivirine initiated treatment with daily oral lead-in dosing with one 30-mg VOCABRIA (cabotegravir) tablet plus one 25-mg EDURANT (rilpivirine) tablet for at least 4 weeks followed by monthly injections with CABENUVA for an additional 44 weeks [see *Dosage and Administration* (2.2, 2.3)].

The primary analysis was conducted after all subjects completed their Week 48 visit or discontinued the trial prematurely.

At baseline, in FLAIR and ATLAS, respectively, the median age was 34 years and 40 years, 22% and 32% were female, 24% and 31% were nonwhite. In both studies, 7% had CD4+ cell count <350 cells/mm<sup>3</sup>; these characteristics were similar between treatment arms. In ATLAS,

subjects received an NNRTI (50%), integrase inhibitor (33%), or protease inhibitor (17%) as their baseline third-agent class prior to randomization; this was similar between treatment arms. Subjects with hepatitis B co-infection were excluded from the trial.

The primary endpoint of FLAIR and ATLAS was the proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA  $\geq 50$  copies/mL at Week 48.

The primary endpoint and other Week 48 outcomes, including outcomes by key baseline factors, for FLAIR and ATLAS are shown in Tables 16 and 17.

**Table 16. Virologic Outcomes of Randomized Treatment in FLAIR and ATLAS Trials at Week 48**

Virologic Outcomes	FLAIR Monthly Dosing		ATLAS Monthly Dosing	
	CAB plus RPV (n = 283)	CAR (n = 283)	CAB plus RPV (n = 308)	CAR (n = 308)
<b>HIV-1 RNA <math>\geq 50</math> copies/mL<sup>a</sup></b>	2%	2%	2%	1%
<b>Treatment difference</b>	-0.4% (95% CI: -2.8%, 2.1%)		0.7% (95% CI: -1.2%, 2.5%)	
<b>HIV-1 RNA &lt;50 copies/mL</b>	94%	93%	93%	95%
<b>No virologic data at Week 48 window</b>	4%	4%	6%	4%
Discontinued due to adverse event or death	3%	<1%	4%	2%
Discontinued for other reasons	1%	4%	2%	2%
Missing data during window but on study	0	0	0	0

CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirine, CAR = Current Antiretroviral Regimen, n = Number of subjects in each treatment group, CI = Confidence interval.

<sup>a</sup> Includes subjects who discontinued for lack of efficacy and discontinued while not suppressed.

Adjusted for study and randomization stratification factors, treatment difference of HIV-1 RNA  $\geq 50$  copies/mL for the pooled data was 0.2% with 95% CI (-1.4%, 1.7%).

**Table 17. Proportion of Subjects in FLAIR and ATLAS Trials with Plasma HIV-1 RNA  $\geq 50$  copies/mL at Week 48 for Key Baseline Factors**

Baseline Factors	FLAIR Monthly Dosing		ATLAS Monthly Dosing	
	CAB plus RPV (N = 283) n/N (%)	CAR (N = 283) n/N (%)	CAB plus RPV (N = 308) n/N (%)	CAR (N = 308) n/N (%)
<b>Baseline CD4+ (cells/mm<sup>3</sup>)</b>				
<350	0/19	1/27 (4%)	0/23	1/27 (4%)
$\geq 350$ to <500	3/64 (5%)	0/60	2/56 (4%)	0/60
$\geq 500$	3/200 (2%)	6/196 (3%)	3/299 (1%)	2/224 (<1%)
<b>Gender</b>				
Male	3/220 (1%)	6/219 (3%)	3/209 (1%)	3/204 (1%)
Female	3/63 (5%)	1/64 (2%)	2/99 (2%)	0/104
<b>Race</b>				
White	6/216 (3%)	5/201 (2%)	3/214 (1%)	2/207 (<1%)
African American/African Heritage	0/47	2/56 (4%)	2/62 (3%)	1/77 (1%)
Asian/Other	0/20	0/24	0/32	0/24
<b>BMI</b>				
<30 kg/m <sup>2</sup>	3/243 (1%)	7/246 (3%)	3/248 (1%)	1/242 (<1%)
$\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	3/40 (8%)	0/37	2/60 (3%)	2/66 (3%)
<b>Age (years)</b>				
<50	5/250 (2%)	6/254 (2%)	4/242 (2%)	2/212 (<1%)
$\geq 50$	1/33 (3%)	1/29 (3%)	1/66 (2%)	1/96 (1%)
<b>Baseline antiviral therapy at randomization</b>				
Protease inhibitor-containing regimen	0	0	1/51 (2%)	0/54
Integrase inhibitor-containing regimen	6/283 (2%)	7/283 (2%)	0/102	2/99 (2%)
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimen	0	0	4/155 (3%)	1/155 (<1%)

CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirine, CAR = Current Antiretroviral Regimen.

Subjects in both the FLAIR and ATLAS trials were virologically suppressed prior to Day 1 or at study entry, respectively, and no clinically relevant change from baseline in CD4+ cell counts was observed.

### Every-2-Month Dosing Trial

The efficacy of CABENUVA dosed every 2 months, has been evaluated in 1 Phase 3b randomized, multicenter, parallel-arm, open-label, non-inferiority trial:

- Trial 207966 (ATLAS-2M, [NCT03299049]), (n = 1,045): HIV-1–infected, ART-experienced, virologically suppressed subjects, including 504 subjects from the ATLAS trial (randomized to CAB plus RPV [n = 253] or CAR [n = 251]; prior exposure to cabotegravir plus rilpivirine [n = 391]), were randomized and received a cabotegravir plus rilpivirine regimen administered as injection doses of cabotegravir 400 mg plus rilpivirine 600 mg either monthly or cabotegravir 600 mg plus rilpivirine 900 mg every 2 months. Subjects without prior exposure to cabotegravir plus rilpivirine initiated treatment with daily oral lead-in dosing with one 30-mg VOCABRIA (cabotegravir) tablet plus one 25-mg EDURANT (rilpivirine) tablet for at least 4 weeks followed by monthly or every-2-month injections with CABENUVA for an additional 44 weeks.

The primary analysis was conducted after all subjects completed their Week 48 visit or discontinued the study prematurely.

At baseline, the median age was 42 years, 27% were female, 27% were nonwhite, and 6% had a CD4+ cell count <350 cells per mm<sup>3</sup>; these characteristics were similar between the treatment arms. Subjects received either an NNRTI (29%), an integrase inhibitor besides cabotegravir plus rilpivirine (26%), a protease inhibitor (7%), or cabotegravir plus rilpivirine (37%) as their baseline third-agent class prior to randomization.

The primary endpoint of ATLAS-2M was the proportion of subjects with a plasma HIV-1 RNA  $\geq 50$  copies/mL at Week 48.

The primary endpoint and other Week 48 outcomes, including outcomes by key baseline factors, for ATLAS-2M are shown in Tables 18 and 19.

**Table 18. Virologic Outcomes of Randomized Treatment in ATLAS 2-M Trial at Week 48**

Virologic Outcomes	Cabotegravir plus Rilpivirine	
	Every-2-Month Dosing n = 522	Monthly Dosing n = 523
<b>HIV-1 RNA <math>\geq 50</math> copies/mL<sup>a</sup></b>	2%	1%
<b>Treatment difference</b>	0.8 (95% CI: -0.6%, 2.2%)	
<b>HIV-1 RNA &lt;50 copies/mL</b>	94%	94%
<b>No virologic data at Week 48 window</b>	4%	6%
Discontinued study due to adverse event or death	2%	3%
Discontinued for other reasons	2%	3%
Missing data during window but on study	0	0

<sup>a</sup> Includes subjects who discontinued for lack of efficacy, discontinued while not suppressed.  
n = Number of subjects in each treatment group, CI = Confidence interval.

**Table 19. Proportion of Subjects in ATLAS 2-M Trial with Plasma HIV-1 RNA  $\geq 50$  copies/mL at Week 48 for Key Baseline Factors**

Baseline Factors	Cabotegravir plus Rilpivirine	
	Every-2-Month Dosing (N = 522) n/N (%)	Monthly Dosing (N = 523) n/N (%)
<b>Baseline CD4+ (cells/mm<sup>3</sup>)</b>		
<350	1/35 (3%)	1/27 (4%)
$\geq 350$ to <500	1/96 (1%)	0/89
$\geq 500$	7/391 (2%)	4/407 (1%)
<b>Gender</b>		
Male	4/385 (1%)	5/380 (1%)
Female	5/137 (4%)	0/143
<b>Race</b>		
White	5/370 (1%)	5/393 (1%)
Black/African American	4/101 (4%)	0/90
Asian/Other	0/51	0/40
<b>BMI</b>		
<30 kg/m <sup>2</sup>	3/409 (1%)	3/425 (1%)
$\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	6/113 (5%)	2/98 (2%)
<b>Age (years)</b>		
<35	4/137 (3%)	1/145 (1%)
35 to <50	3/242 (1%)	2/239 (1%)
$\geq 50$	2/143 (1%)	2/139 (1%)
<b>Prior exposure to cabotegravir plus rilpivirine</b>		
None	5/327 (2%)	5/327 (2%)
1 to 24 Weeks	3/69 (4%)	0/68
>24 Weeks	1/126 (1%)	0/128
<b>Baseline third-agent class</b>		
Protease inhibitor-containing regimen	1/40 (3%)	1/30 (3%)
Integrase inhibitor-containing regimen	3/136 (2%)	2/141 (1%)
NNRTI-containing regimen	1/151 (1%)	2/156 (1%)
Cabotegravir plus rilpivirine	4/195 (2%)	0/196

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### How Supplied

CABENUVA is supplied in 2 dosing kits. Each kit contains 1 vial of cabotegravir extended-release injectable suspension and 1 vial of rilpivirine extended-release injectable suspension, co-packaged as follows:

CABENUVA 400-mg/600-mg Kit (NDC 49702-253-15) containing:

- One single-dose vial of cabotegravir extended-release injectable suspension containing 400 mg/2 mL (200 mg/mL) of cabotegravir.
- One single-dose vial of rilpivirine extended-release injectable suspension containing 600 mg/2 mL (300 mg/mL) of rilpivirine

CABENUVA 600-mg/900-mg Kit (NDC 49702-240-15) containing:

- One single-dose vial of cabotegravir extended-release injectable suspension containing 600 mg/3 mL (200 mg/mL) of cabotegravir.
- One single-dose vial of rilpivirine extended-release injectable suspension containing 900 mg/3 mL (300 mg/mL) of rilpivirine.

Each dosing kit also contains 2 syringes, 2 syringe labels, 2 vial adapters, and 2 needles for intramuscular injection (23-gauge, 1½ inch). The vial stoppers are not made with natural rubber latex.

### Storage and Handling

Store CABENUVA in the refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton until ready to use. Do not freeze. Do not mix with any other product or diluent.

Prior to administration, vials should be brought to room temperature (not to exceed 25°C [77°F]). Vials may remain in the carton at room temperature for up to 6 hours; do not put back into the refrigerator. If not used within 6 hours, they must be discarded.

Once the suspensions have been drawn into the respective syringes, the injections should be administered as soon as possible, but may remain in the syringe for up to 2 hours. The filled syringes should not be placed in the refrigerator. If 2 hours are exceeded, the filled syringes and needles must be discarded [*see Dosage and Administration (2.9)*].

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

### Hypersensitivity Reactions

Advise patients to immediately contact their healthcare provider if they develop a rash. Instruct patients to immediately stop taking CABENUVA and seek medical attention if they develop a

rash associated with any of the following symptoms, as it may be a sign of a more serious reaction such as DRESS or severe hypersensitivity: fever; generally ill feeling; extreme tiredness; muscle or joint aches; blisters; oral blisters or lesions; eye inflammation; facial swelling; swelling of the eyes, lips, tongue, or mouth; difficulty breathing; and/or signs and symptoms of liver problems (e.g., yellowing of the skin or whites of the eyes; dark or tea-colored urine; pale-colored stools or bowel movements; nausea; vomiting; loss of appetite; or pain, aching, or sensitivity on the right side below the ribs). Advise patients that if hypersensitivity occurs, they will be closely monitored, laboratory tests will be ordered, and appropriate therapy will be initiated [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

#### Adverse Reactions Following Injections

Advise patients that injection site reactions have been reported in the majority of patients receiving CABENUVA. These local reactions typically consist of one or more of the following: pain, erythema, tenderness, pruritus, and local swelling. Systemic reactions have also been reported, such as fever, musculoskeletal pain, and sciatica pain [*see Adverse Reactions (6.1)*]. Serious post-injection reactions were reported within minutes after the injection of rilpivirine, including dyspnea, bronchospasm, agitation, abdominal cramping, rash/urticaria, dizziness, flushing, sweating, oral numbness, changes in blood pressure, and back pain (e.g., back and chest). These events began to resolve within minutes after the injection. Advise patients that they will be observed briefly (approximately 10 minutes) after the injection. If they experience a post-injection reaction, they will be monitored, and appropriate treatment administered [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

#### Hepatotoxicity

Inform patients that hepatotoxicity has been reported with cabotegravir and rilpivirine, components of CABENUVA [*see Warnings and Precautions (5.3), Adverse Reactions (6.1)*]. Inform patients that monitoring for liver transaminases is recommended.

#### Depressive Disorders

Inform patients that depressive disorders (including depressed mood, depression, major depression, mood altered, mood swings, unusual mood, feeling tense, negative thoughts, suicidal ideation or attempt) have been reported with at least one of the components of CABENUVA. Advise patients to seek prompt medical evaluation if they experience depressive symptoms [*see Warnings and Precautions (5.4), Adverse Reactions (6.1)*].

#### Drug Interactions

CABENUVA may interact with other drugs; therefore, 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. CABENUVA is an extended-release injectable which may be systemically present for 12 months or longer. These residual concentrations are not expected

to affect the exposures of antiretroviral drugs that are initiated after discontinuation of CABENUVA [*see Contraindications (4), Drug Interactions (7)*].

### Adherence to CABENUVA

Counsel patients about the importance of continued medication adherence and scheduled visits to help maintain viral suppression and to reduce risk of loss of virologic response and development of resistance [*see Dosage and Administration (2.1), Warnings and Precautions (5.6)*].

### Two Options for Dosing Frequency

Advise the patient that CABENUVA can be injected monthly or every 2 months after oral lead-in with cabotegravir and rilpivirine to assess tolerability. Discuss the two injection dosing frequency options with the patient prior to starting CABENUVA and decide which injection dosing frequency would be the most appropriate option for the patient [*see Dosage and Administration (2.1)*].

### Missed Dose

Inform patients that CABENUVA can remain in the body for up to 12 months or longer after receiving their last injection. Advise patients that they should contact their healthcare provider if they miss or plan to miss a scheduled monthly injection visit and that oral therapy may be used to replace up to 2 consecutive monthly injections. Advise patients that if they stop treatment with CABENUVA, they will need to take other medicines to treat their HIV-1 infection [*see Dosage and Administration (2.2, 2.8), Warnings and Precautions (5.6)*].

### Pregnancy Registry

Inform patients that there is an antiretroviral pregnancy registry to monitor fetal outcomes in those exposed to CABENUVA during pregnancy. Patients who are of reproductive potential should be informed of the long duration of exposure of CABENUVA and that there is very limited clinical experience in human pregnancy [*see Warnings and Precautions (5.6), Use in Specific Populations (8.1)*].

### Lactation

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

CABENUVA and VOCABRIA are trademarks owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies.

The other brand listed is a trademark owned by or licensed to its respective owner and is not a trademark owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies. The maker of this brand is not affiliated with and does not endorse the ViiV Healthcare group of companies or its products.

Manufactured for:



ViiV Healthcare

Research Triangle Park, NC 27709

by:

GlaxoSmithKline

Research Triangle Park, NC 27709

©2022 ViiV Healthcare group of companies or its licensor.

CBN:2PI

**PHARMACIST—DETACH HERE AND GIVE LEAFLET TO PATIENT**

---

**PATIENT INFORMATION**  
**CABENUVA (kab' en ue vah)**

**(cabotegravir extended-release injectable suspension;  
rilpivirine extended-release injectable suspension)  
co-packaged for intramuscular use**

**What is CABENUVA?**

CABENUVA is a prescription medicine that is used without other human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) medicines to treat HIV-1 infection in adults to replace their current HIV-1 medicines when their healthcare provider determines that they meet certain requirements.

HIV-1 is the virus that causes acquired immune deficiency syndrome (AIDS).

CABENUVA contains 2 different medicines:

- cabotegravir
- rilpivirine

It is not known if CABENUVA is safe and effective in children.

**Do not receive CABENUVA if you:**

- have ever had an allergic reaction to cabotegravir or rilpivirine.
- are taking any of the following medicines:
  - carbamazepine
  - oxcabazepine
  - phenobarbital
  - phenytoin
  - rifabutin
  - rifampin
  - rifapentine
  - dexamethasone (more than a single-dose treatment)
  - St John's wort (*Hypericum perforatum*)

**Before you receive CABENUVA, tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:**

- have ever had a skin rash or an allergic reaction to medicines that contain cabotegravir or rilpivirine.
- have ever had liver problems, including hepatitis B or C infection.
- have ever had mental health problems.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if CABENUVA will harm your unborn baby. CABENUVA can remain in your body for up to 12 months or longer after the last injection.

**Pregnancy Registry.** There is a pregnancy registry for women who take CABENUVA during pregnancy. The purpose of this 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 CABENUVA.**
  - You should not breastfeed if you have HIV-1 because of the risk of passing HIV-1 to your baby.
  - It is not known if CABENUVA can pass to your baby in your breast milk. Talk with your healthcare provider about the best way to feed your baby during treatment with CABENUVA.

**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 CABENUVA. Keep a list of your medicines and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine. You can ask your healthcare provider or pharmacist for a list of medicines that interact with CABENUVA.

**Do not start taking a new medicine without telling your healthcare provider.** Your healthcare provider can tell you if it is safe to take CABENUVA with other medicines.

#### **How will I receive CABENUVA?**

- Your healthcare provider will inject CABENUVA into the muscle of each side of your buttocks.
- You will receive CABENUVA as 2 injections (cabotegravir and rilpivirine), either one time every month or one time every 2 months.
- Before receiving your first injection doses of CABENUVA, your healthcare provider will have you take 1 VOCABRIA (cabotegravir) tablet and 1 EDURANT (rilpivirine) tablet one time a day for 1 month (at least 28 days). This will allow your healthcare provider to assess how well you tolerate these medicines.
- CABENUVA is a long-acting medicine and may stay in your system for 12 months or longer after your last injection.
- Stay under the care of a healthcare provider during treatment with CABENUVA. It is important that you attend your planned appointments to receive your injection doses of CABENUVA.
- If you miss or plan to miss a scheduled monthly or every-2-month injection of CABENUVA by more than 7 days, call your healthcare provider right away to discuss your treatment options.
- If you stop treatment with CABENUVA you will need to take other medicines to treat your HIV-1 infection and reduce the risk of developing viral resistance. Call your healthcare provider right away to discuss your treatment options.

#### **What are the possible side effects of CABENUVA?**

**CABENUVA may cause serious side effects including:**

- **Allergic reactions.** Call your healthcare provider right away if you develop a rash with CABENUVA. **Stop receiving CABENUVA and get medical help right away if you develop a rash with any of the following signs or symptoms:**
  - fever
  - generally ill feeling
  - tiredness
  - muscle or joint aches
  - trouble breathing
  - blisters or sores in mouth
  - blisters
  - redness or swelling of the eyes
  - swelling of the mouth, face, lips, or tongue
- **Post-injection reactions.** Post-injection reaction symptoms have happened within minutes in some people after receiving their rilpivirine injection. Most symptoms resolved within minutes after the injection. Symptoms of post-injection reactions may include:
  - trouble breathing
  - narrowing of airways
  - stomach cramps
  - sweating
  - numbness of your mouth
  - pain (e.g., back and chest)
  - feeling anxious
  - feeling warm
  - rash
  - feeling lightheaded or feeling like you are going to pass out (faint)
  - blood pressure changes

- **Liver problems.** People with a history of hepatitis B or C virus or people who have certain liver function test changes may have an increased risk of developing new or worsening changes in certain liver tests during treatment with CABENUVA. Liver problems have also happened in people without history of liver problems or other risk factors. Your healthcare provider may do blood tests to check your liver function.

**Call your healthcare provider right away if you develop any of the following signs or symptoms of liver problems:**

- your skin or the white part of your eyes turns yellow (jaundice)
- dark or “tea-colored” urine
- light-colored stools (bowel movements)
- nausea or vomiting
- loss of appetite
- pain, aching, or tenderness on the right side-of your stomach area
- itching

- **Depression or mood changes. Call your healthcare provider or get emergency medical help right away if you have any of the following symptoms:**

- feeling sad or hopeless
- feeling anxious or restless
- have thoughts of hurting yourself (suicide) or have tried to hurt yourself

**The most common side effects of CABENUVA include:**

- pain, tenderness, hardened mass or lump, swelling, redness, itching, bruising, and warmth at the injection site
- fever
- tiredness
- headache
- muscle or bone pain
- nausea
- sleep problems
- dizziness
- rash

These are not all the possible side effects of CABENUVA. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

**General information about the safe and effective use of CABENUVA.**

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about CABENUVA that is written for health professionals.

**What are the ingredients in CABENUVA?**

**Cabotegravir extended-release injectable suspension:**

Active ingredient: cabotegravir

Inactive ingredients: mannitol, polyethylene glycol (PEG) 3350, polysorbate 20, and Water for Injection.

**Rilpivirine extended-release injectable suspension:**

Active ingredient: rilpivirine

Inactive ingredients: citric acid monohydrate, poloxamer 338, Water for Injection, glucose monohydrate to ensure isotonicity, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, and sodium hydroxide to adjust pH.

Manufactured for:



ViiV Healthcare  
Research Triangle Park, NC 27709

by:  
GlaxoSmithKline  
Research Triangle Park, NC 27709

CABENUVA and VOCABRIA are trademarks owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies.

The other brand listed is a trademark owned by or licensed to its respective owner and is not a trademark owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies. The maker of this brand is not affiliated with and does not endorse the ViiV Healthcare group of companies or its products.

©2022 ViiV Healthcare group of companies or its licensor.

CBN:2PIL

For more information, go to [www.cabenuva.com](http://www.cabenuva.com) or call 1-877-844-8872.

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

Revised: 1/2022

## INSTRUCTIONS FOR USE

**CABENUVA**  
(kab' en ue vah)

Cabotegravir extended-release  
injectable suspension  
400 mg/2 mL (200 mg/mL)

co-packaged with

Rilpivirine extended-release  
injectable suspension  
600 mg/2 mL (300 mg/mL)

**For gluteal intramuscular use only.**

**Healthcare Professional  
administration only.**



### Overview:

A complete dose of CABENUVA requires two injections: 400 mg (2 mL) of cabotegravir and 600 mg (2 mL) of rilpivirine.

Cabotegravir and rilpivirine are suspensions that do not need further dilution or reconstitution.

The preparation steps for both medicines are the same.

Cabotegravir and rilpivirine are for gluteal intramuscular use only. Each injection must be administered to separate gluteal intramuscular sites (on opposite sides or at least 2 cm apart).

The administration order is not important.

**Note:** The ventrogluteal site is recommended.



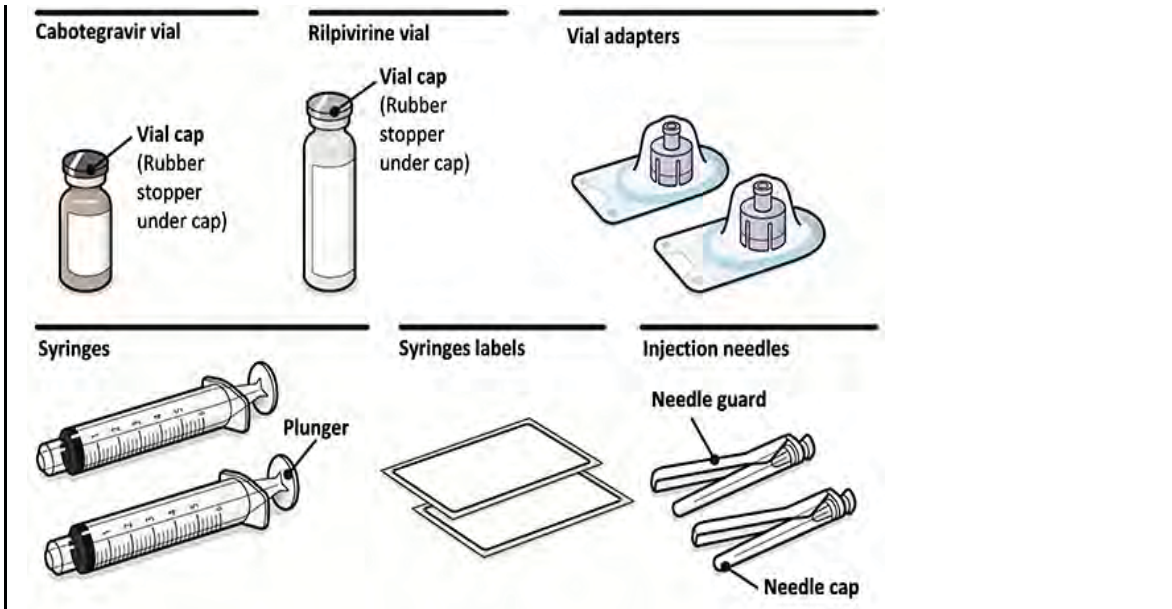
### Storage information

- Store in refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F).

**Do not** freeze.

### Prior to administration:

- Before preparing the injections, the vials may sit in the carton at room temperature (maximum temperature of 25°C [77°F]) for up to 6 hours; do not put back into the refrigerator. If not used within 6 hours, the medication must be discarded.
- Once the medicines have been drawn into the syringe, the medication can remain in the syringes for up to 2 hours before injecting. The filled syringes should not be placed in the refrigerator. If 2 hours are exceeded, the filled syringes and needles must be discarded.
- It is recommended to label the syringe with the time that the medication has been drawn into the syringe if the medication is not administered immediately.



**Your pack contains:**

- 1 vial of Cabotegravir
- 1 vial of Rilpivirine
- 2 vial adapters
- 2 syringes
- 2 syringe labels
- 2 injection needles (23 gauge, 1½ inch)

Consider the patient's build and use medical judgment to select an appropriate injection needle length.

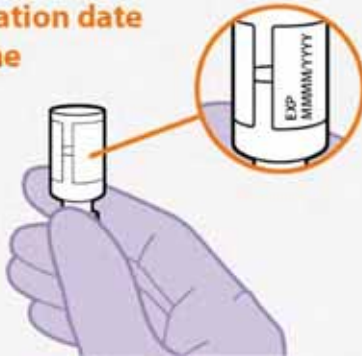
**You will also need:**

- Non-sterile gloves
- 4 alcohol wipes
- 4 gauze pads
- A suitable sharps container

**Preparation:**

**1. Inspect both vials.**

**Check expiration date and medicine**



**Figure A**

- Check that the expiration date has not passed. **See Figure A.**
- Inspect the vials immediately. If you can see foreign matter, do not use the product.

**Note:** The Cabotegravir vial has a brown tint to the glass.

**Do not** use if the expiration date has passed.

**2. Wait 15 minutes.**

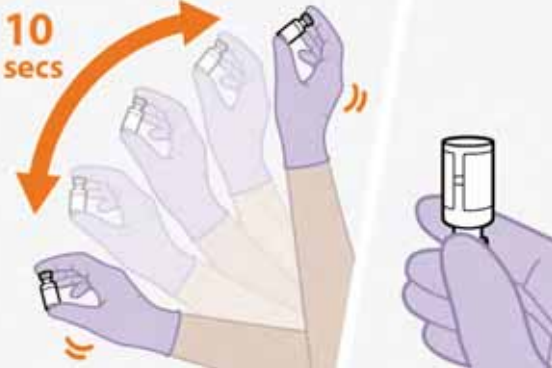


**Figure B**

- Wait at least 15 minutes before you are ready to give the injection to allow the medication to come to room temperature.

**See Figure B.**

**3. Shake the vial vigorously.**



**Figure C**

- Hold the vial firmly, and vigorously shake for a full 10 seconds. **See Figure C.**
- Invert the vial and confirm the suspension is uniform. It should look uniform.
- If the suspension is not uniform, shake the vial again.
- It is also normal to see small air bubbles.

#### 4. Remove the vial cap.

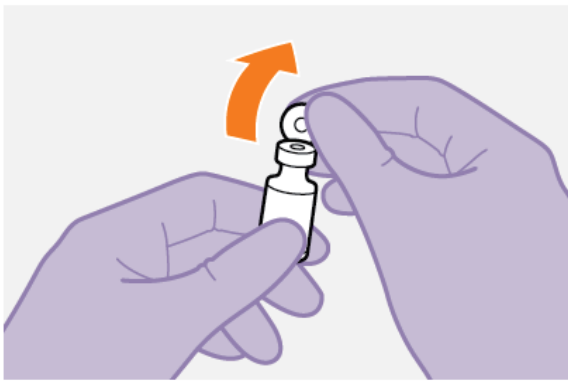


Figure D

- Remove the cap from the vial. **See Figure D.**
  - Wipe the rubber stopper with an alcohol wipe.
- Do not** allow anything to touch the rubber stopper after wiping it.

#### 5. Peel open the vial adapter.

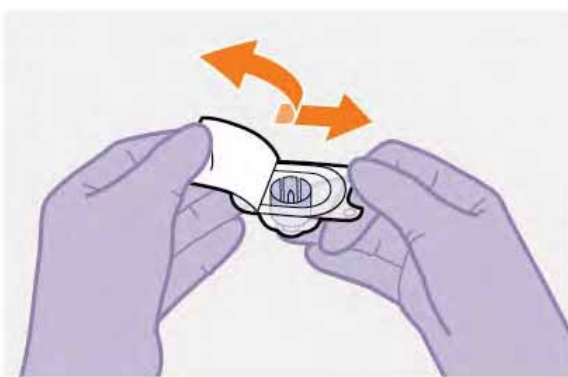


Figure E

- Peel off the paper backing from the vial adapter packaging. **See Figure E.**
- Note:** Keep the adapter in place in its packaging for the next step.

#### 6. Attach the vial adapter.

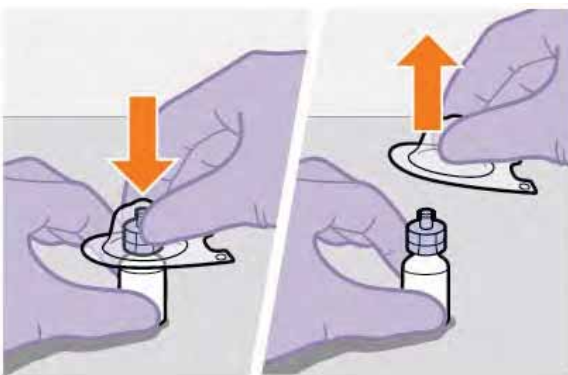


Figure F

- Press the vial adapter straight down onto the vial using the packaging, as shown. The vial adapter should snap securely into place.
  - When you are ready, lift off the vial adapter packaging as shown.
- See Figure F.**

### 7. Prepare the syringe.



Figure G

- Remove the syringe from its packaging.
- Draw 1 mL of air into the syringe. This will make it easier to draw up the medicine later. **See Figure G.**

### 8. Attach the syringe.

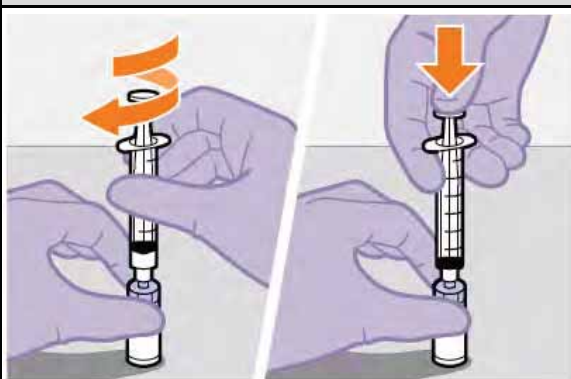


Figure H

- Hold the vial adapter and vial firmly, as shown.
- Screw the syringe firmly onto the vial adapter.
- Press the plunger all the way down to push the air into the vial.

**See Figure H.**

### 9. Slowly draw up the dose.

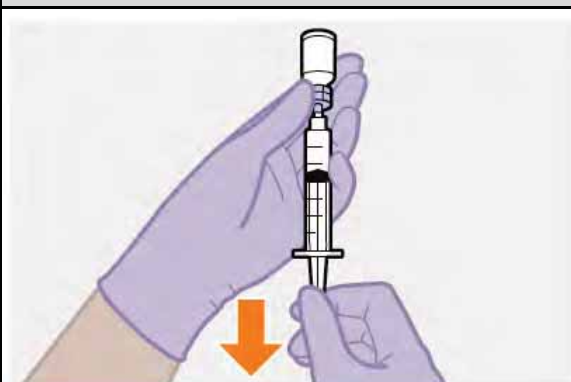


Figure I

- Invert the syringe and vial and slowly withdraw as much of the medicine as possible into the syringe. There may be more medicine than the dose amount. **See Figure I.**

### 10. Unscrew the syringe.



Figure J

- Unscrew the syringe from the vial adapter, holding the vial adapter as shown. **See Figure J.**

**Note:** Keep the syringe upright to avoid leakage. Check that the suspension looks uniform and milky white.

### 11. Attach the needle and affix syringe label.

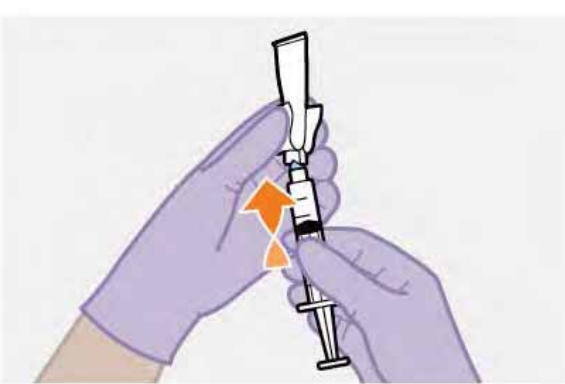


Figure K

- Peel open the needle packaging part way to expose the needle base.
- Keeping the syringe upright, firmly twist the syringe onto the needle.
- Remove the needle packaging from the needle. **See Figure K.**
- Write the name of the medicine on the syringe label. Affix the label to the syringe making sure the gradations remain visible.

### Injection:

### 12. Prepare the injection site.



Figure L

Injections must be administered to the gluteal sites. **See Figure L.**

Select from the following areas for the injection:

- Ventrogluteal, as shown (recommended)
- Dorsogluteal, not shown (upper outer quadrant)

**Note:** For gluteal intramuscular use only. **Do not** inject intravenously.

13. Remove the cap.

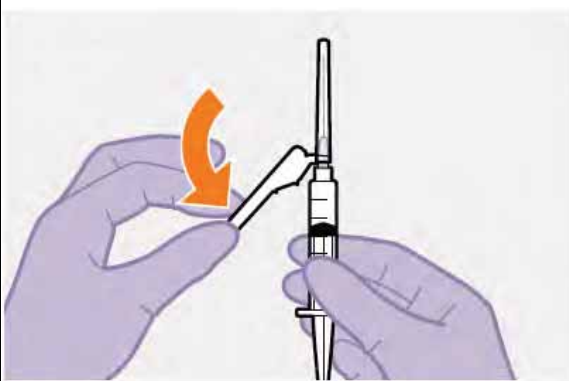


Figure M

- Fold the needle guard away from the needle. **See Figure M.**
- Pull off the injection needle cap.

14. Remove extra liquid from the syringe.

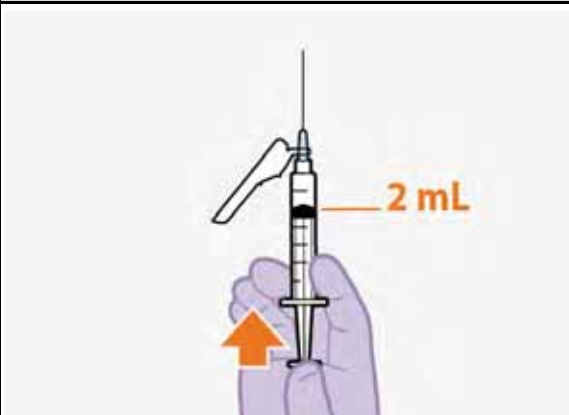


Figure N

- Hold the syringe with the needle pointing up. Press the plunger to the 2-mL dosing mark to remove extra liquid and any air bubbles. **See Figure N.**

**Note:** Clean the injection site with an alcohol wipe. Allow the skin to air dry before continuing.

15. Stretch the skin.

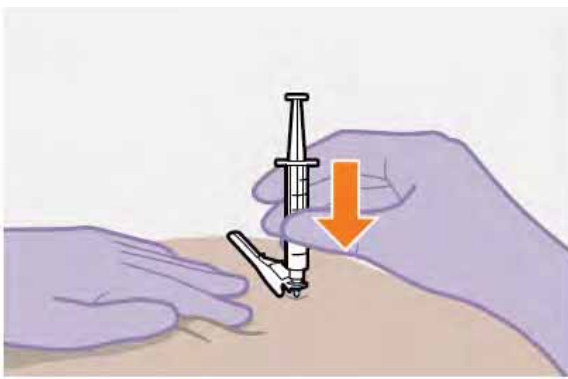


Figure O

Use the z-track injection technique to minimize medicine leakage from the injection site.

- Firmly drag the skin covering the injection site, displacing it by about an inch (2.5 cm). **See Figure O.**
- Keep it held in this position for the injection.

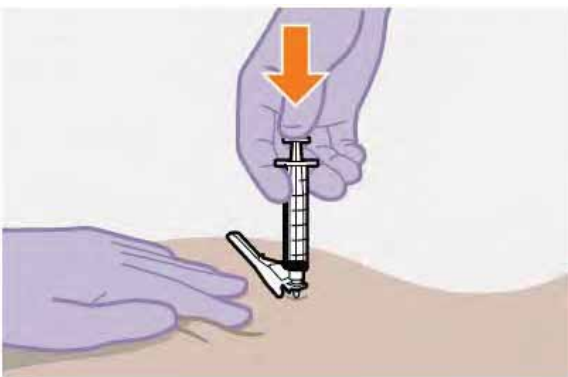
**16. Insert the needle.**



**Figure P**

- Insert the needle to its full depth, or deep enough to reach the muscle. **See Figure P.**

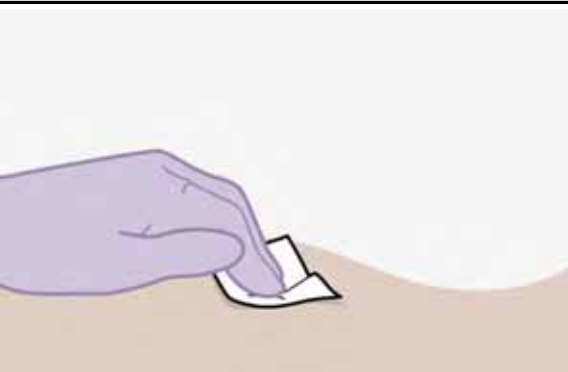
**17. Inject the dose of medicine.**



**Figure Q**

- Still holding the skin stretched – slowly press the plunger all the way down. **See Figure Q.**
- Ensure the syringe is empty.
- Withdraw the needle and release the stretched skin immediately.

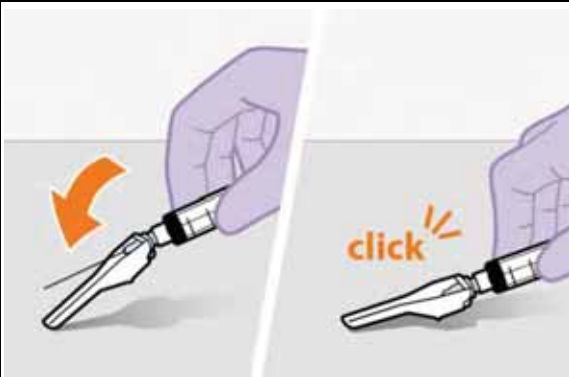
**18. Assess the injection site.**



**Figure R**

- Apply pressure to the injection site using a gauze pad. **See Figure R.**
- A small bandage may be used if bleeding occurs.
- **Do not** massage the area.

**19. Make the needle safe.**



**Figure S**

- Fold the needle guard over the needle.
- Gently apply pressure using a hard surface to lock the needle guard in place.
- The needle guard will make a click when it locks.

**See Figure S.**

**After injection:**

**20. Dispose safely.**



**Figure T**

- Dispose of used needles, syringes, vials, and vial adapters according to local health and safety laws. **See Figure T.**

**Repeat for 2nd medicine.**



- If you have not yet injected both medicines, use the same steps for preparation and injection of the other medicine.
- The second medicine must be injected into a separate gluteal intramuscular site (on opposite sides or at least 2 cm apart).

## Questions and Answers

### 1. How long can the medicine be left out of the refrigerator?

It is best to inject the medicine as soon as it reaches room temperature. However, the vials may sit in the carton at room temperature (maximum temperature of 25°C [77°F]) for up to 6 hours; do not put back into the refrigerator. If not used within 6 hours, the medication must be discarded.

### 2. How long can the medicine be left in the syringe?

It is best to inject the (room temperature) medicine as soon as possible after drawing it up. However, the medication can remain in the syringe for up to 2 hours before injecting. The filled syringes should not be placed in the refrigerator.

If 2 hours are exceeded, the filled syringes and needles must be discarded.

### 3. Why do I need to inject air into the vial?

Injecting 1 mL of air into the vial makes it easier to draw up the medicine into the syringe. Without the air, some liquid may flow back into the vial unintentionally, leaving less medicine than intended in the syringe.

### 4. Does the order in which I give the medicines matter?

No, the order is unimportant.

### 5. Is it safe to warm the vials up to room temperature more quickly?

It is best to let the vials come to room temperature naturally. However, you can use the warmth of your hands to speed up the warm-up time, but make sure the vials do not get above 25°C (77°F).

Do not use any other heating methods.

Manufactured for:



ViiV Healthcare

Research Triangle Park, NC 27709

by:

GlaxoSmithKline

Research Triangle Park, NC 27709

Trademark is owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies.

©2022 ViiV Healthcare group of companies or its licensor.

CBN:2IFU2

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 1/2022

## INSTRUCTIONS FOR USE

**CABENUVA**  
(kab' en ue vah)

Cabotegravir extended-release  
injectable suspension  
600 mg/3 mL (200 mg/mL)

co-packaged with

Rilpivirine extended-release  
injectable suspension  
900 mg/3 mL (300 mg/mL)

**For gluteal intramuscular use only.**

**Healthcare Professional  
administration only.**



### Overview:

A complete dose of CABENUVA requires two injections: 600 mg (3 mL) of cabotegravir and 900 mg (3 mL) of rilpivirine.

Cabotegravir and rilpivirine are suspensions that do not need further dilution or reconstitution.

The preparation steps for both medicines are the same.

Cabotegravir and rilpivirine are for gluteal intramuscular use only. Each injection must be administered to separate gluteal intramuscular sites (on opposite sides or at least 2 cm apart).

The administration order is not important.

**Note:** The ventrogluteal site is recommended.






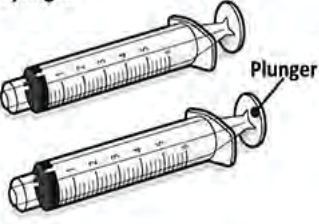
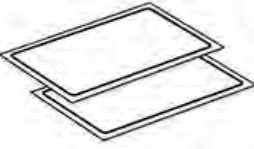

### Storage information

- Store in refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F).

**Do not freeze.**

### Prior to administration:

- Before preparing the injections, the vials may sit in the carton at room temperature (maximum temperature of 25°C [77°F]) for up to 6 hours; do not put back into the refrigerator. If not used within 6 hours, the medication must be discarded.
- Once the medicines have been drawn into the syringe, the medication can remain in the syringes for up to 2 hours before injecting. The filled syringes should not be placed in the refrigerator. If 2 hours are exceeded, the filled syringes and needles must be discarded.
- It is recommended to label the syringe with the time that the medication has been drawn into the syringe if the medication is not administered immediately.

<p><b>Cabotegravir vial</b></p>  <p>Vial cap (Rubber stopper under cap)</p>	<p><b>Rilpivirine vial</b></p>  <p>Vial cap (Rubber stopper under cap)</p>	<p><b>Vial adapters</b></p> 
<p><b>Syringes</b></p>  <p>Plunger</p>	<p><b>Syringes labels</b></p> 	<p><b>Injection needles</b></p>  <p>Needle guard Needle cap</p>
<p><b>Your pack contains:</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 vial of Cabotegravir</li> <li>• 1 vial of Rilpivirine</li> <li>• 2 vial adapters</li> <li>• 2 syringes</li> <li>• 2 syringe labels</li> <li>• 2 injection needles (23 gauge, 1½ inch)</li> </ul>		
<p>Consider the patient's build and use medical judgment to select an appropriate injection needle length.</p>		
<p><b>You will also need:</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-sterile gloves</li> <li>• 4 alcohol wipes</li> <li>• 4 gauze pads</li> <li>• A suitable sharps container</li> </ul>		
<p><b>Preparation:</b></p>		

### 1. Inspect both vials.

Check expiration date and medicine

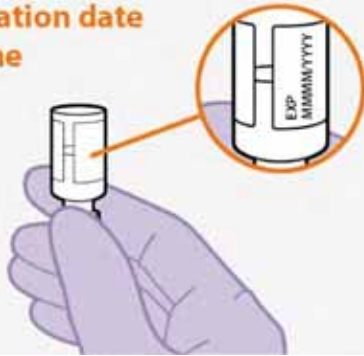


Figure A

- Check that the expiration date has not passed. **See Figure A.**
- Inspect the vials immediately. If you can see foreign matter, do not use the product.

**Note:** The Cabotegravir vial has a brown tint to the glass.

**Do not** use if the expiration date has passed.

### 2. Wait 15 minutes



Figure B

- Wait at least 15 minutes before you are ready to give the injection to allow the medication to come to room temperature.

**See Figure B.**

### 3. Shake the vial vigorously.

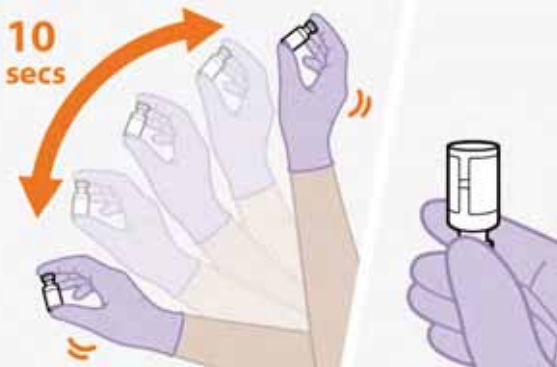


Figure C

- Hold the vial firmly, and vigorously shake for a full 10 seconds. **See Figure C.**
- Invert the vial and confirm the suspension is uniform. It should look uniform.
- If the suspension is not uniform, shake the vial again.
- It is also normal to see small air bubbles.

#### 4. Remove the vial cap.

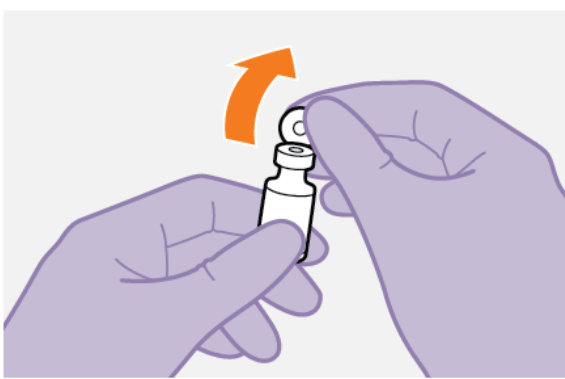


Figure D

- Remove the cap from the vial. **See Figure D.**
  - Wipe the rubber stopper with an alcohol wipe.
- Do not** allow anything to touch the rubber stopper after wiping it.

#### 5. Peel open the vial adapter.

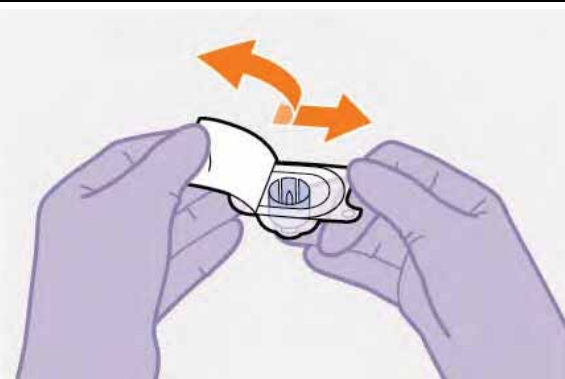


Figure E

- Peel off the paper backing from the vial adapter packaging. **See Figure E.**
- Note:** Keep the adapter in place in its packaging for the next step.

#### 6. Attach the vial adapter.

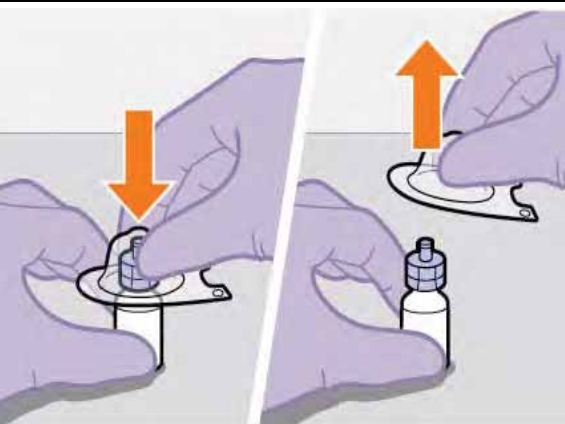


Figure F

- Press the vial adapter straight down onto the vial using the packaging, as shown. The vial adapter should snap securely into place.
  - When you are ready, lift off the vial adapter packaging as shown.
- See Figure F.**

### 7. Prepare the syringe.



Figure G

- Remove the syringe from its packaging.
- Draw 1 mL of air into the syringe. This will make it easier to draw up the medicine later. **See Figure G.**

### 8. Attach the syringe.

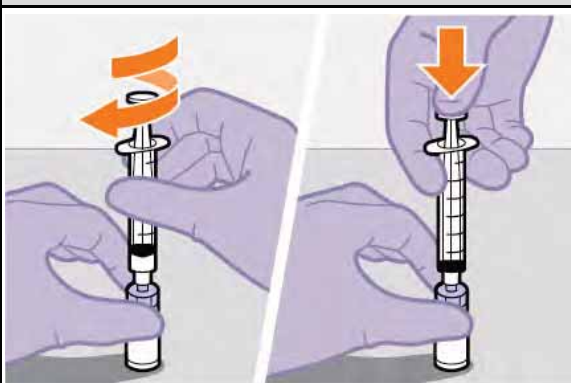


Figure H

- Hold the vial adapter and vial firmly, as shown.
- Screw the syringe firmly onto the vial adapter.
- Press the plunger all the way down to push the air into the vial.

**See Figure H.**

### 9. Slowly draw up the dose.

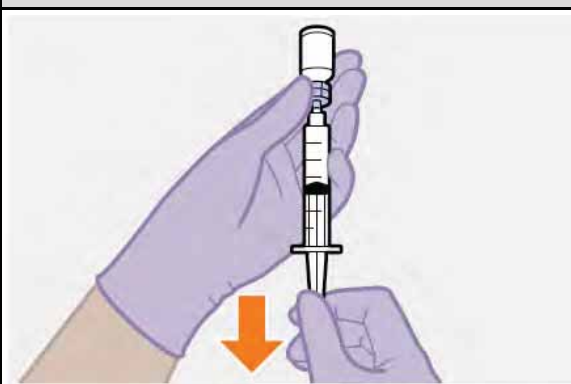


Figure I

- Invert the syringe and vial and slowly withdraw as much of the medicine as possible into the syringe. There may be more medicine than the dose amount. **See Figure I.**

### 10. Unscrew the syringe.



Figure J

- Unscrew the syringe from the vial adapter, holding the vial adapter as shown. **See Figure J.**

**Note:** Keep the syringe upright to avoid leakage. Check that the suspension looks uniform and milky white.

### 11. Attach the needle and affix syringe label.

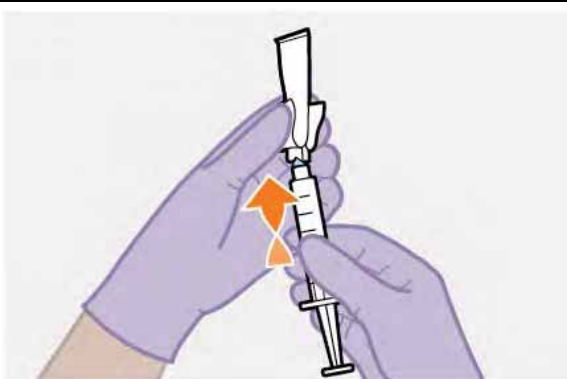


Figure K

- Peel open the needle packaging part way to expose the needle base.
- Keeping the syringe upright, firmly twist the syringe onto the needle.
- Remove the needle packaging from the needle. **See Figure K.**
- Write the name of the medicine on the syringe label. Affix the label to the syringe making sure the gradations remain visible.

### Injection:

### 12. Prepare the injection site.



Figure L

Injections must be administered to the gluteal sites. **See Figure L.**

Select from the following areas for the injection:

- Ventrogluteal, as shown (recommended)
- Dorsogluteal, not shown (upper outer quadrant)

**Note:** For gluteal intramuscular use only. **Do not** inject intravenously.

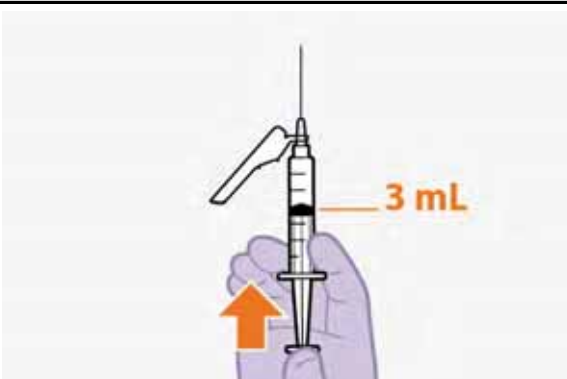
**13. Remove the cap.**



**Figure M**

- Fold the needle guard away from the needle. **See Figure M.**
- Pull off the injection needle cap.

**14. Remove extra liquid from the syringe.**



**Figure N**

- Hold the syringe with the needle pointing up. Press the plunger to the 3-mL dosing mark to remove extra liquid and any air bubbles. **See Figure N.**
- Note:** Clean the injection site with an alcohol wipe. Allow the skin to air dry before continuing.

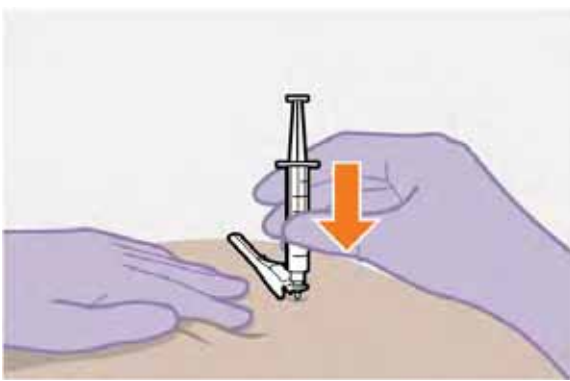
**15. Stretch the skin.**



**Figure O**

- Use the z-track injection technique to minimize medicine leakage from the injection site.
- Firmly drag the skin covering the injection site, displacing it by about an inch (2.5 cm). **See Figure O.**
  - Keep it held in this position for the injection.

**16. Insert the needle.**



**Figure P**

- Insert the needle to its full depth, or deep enough to reach the muscle. **See Figure P.**

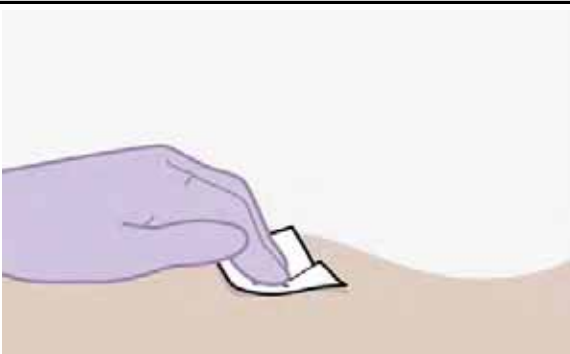
**17. Inject the dose of medicine.**



**Figure Q**

- Still holding the skin stretched – slowly press the plunger all the way down. **See Figure Q.**
- Ensure the syringe is empty.
- Withdraw the needle and release the stretched skin immediately.

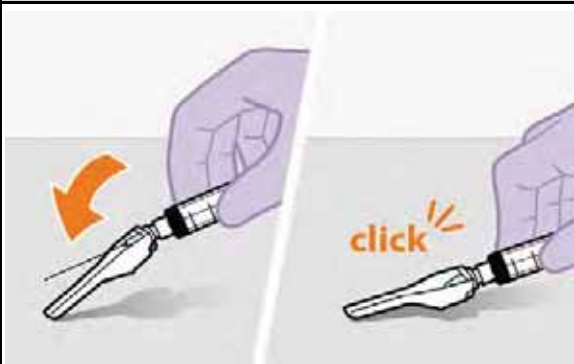
**18. Assess the injection site.**



**Figure R**

- Apply pressure to the injection site using a gauze pad. **See Figure R.**
- A small bandage may be used if bleeding occurs.
- **Do not** massage the area.

**19. Make the needle safe.**



**Figure S**

- Fold the needle guard over the needle.
- Gently apply pressure using a hard surface to lock the needle guard in place.
- The needle guard will make a click when it locks.

**See Figure S.**

**After injection:**

**20. Dispose safely.**



**Figure T**

- Dispose of used needles, syringes, vials and vial adapters according to local health and safety laws. **See Figure T.**

**Repeat for 2nd medicine.**



**Repeat all steps  
for 2nd medicine**

- If you have not yet injected both medicines, use the same steps for preparation and injection of the other medicine.
- The second medicine must be injected into a separate gluteal intramuscular site (on opposite sides or at least 2 cm apart).

## Questions and Answers

### 1. How long can the medicine be left out of the refrigerator?

It is best to inject the medicine as soon as it reaches room temperature. However, the vials may sit in the carton at room temperature (maximum temperature of 25°C [77°F]) for up to 6 hours; do not put back into the refrigerator. If not used within 6 hours, the medication must be discarded.

### 2. How long can the medicine be left in the syringe?

It is best to inject the (room temperature) medicine as soon as possible after drawing it up. However, the medication can remain in the syringe for up to 2 hours before injecting. The filled syringes should not be placed in the refrigerator.

If 2 hours are exceeded, the filled syringes and needles must be discarded.

### 3. Why do I need to inject air into the vial?

Injecting 1 mL of air into the vial makes it easier to draw up the medicine into the syringe.

Without the air, some liquid may flow back into the vial unintentionally, leaving less medicine than intended in the syringe.

### 4. Does the order in which I give the medicines matter?

No, the order is unimportant.

### 5. Is it safe to warm the vials up to room temperature more quickly?

It is best to let the vials come to room temperature naturally. However, you can use the warmth of your hands to speed up the warm-up time, but make sure the vials do not get above 25°C (77°F).

Do not use any other heating methods.

Manufactured for:



ViiV Healthcare

Research Triangle Park, NC 27709

by:

GlaxoSmithKline

Research Triangle Park, NC 27709

Trademark is owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies.

©2022 ViiV Healthcare group of companies or its licensor.

CBN:2IFU3

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 1/2022

**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

REKAMBYS 600 mg prolonged-release suspension for injection  
REKAMBYS 900 mg prolonged-release suspension for injection

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

### 2 mL vial

Each vial contains 600 mg rilpivirine

### 3 mL vial

Each vial contains 900 mg rilpivirine

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Prolonged-release suspension for injection  
White to off-white suspension.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

REKAMBYS is indicated, in combination with cabotegravir injection, for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults who are virologically suppressed (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) on a stable antiretroviral regimen without present or past evidence of viral resistance to, and no prior virological failure with, agents of the NNRTI and INI class (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).

### 4.2 Posology and method of administration

Therapy should be prescribed by a physician experienced in the management of HIV infection. Each injection should be administered by a healthcare professional.

**Prior to starting REKAMBYS, the healthcare professional should carefully select patients who agree to the required injection schedule and counsel patients about the importance of adherence to scheduled dosing visits to help maintain viral suppression and reduce the risk of viral rebound and potential development of resistance associated with missed doses.**

**Following discontinuation of REKAMBYS in combination with cabotegravir injection, it is essential to adopt an alternative, fully suppressive antiretroviral regimen no later than one month after the last every 1 month injection of REKAMBYS or two months after the last every 2 months injection of REKAMBYS (see section 4.4).**

The prescribing information for cabotegravir injection should be consulted for recommended dosing.

## Posology

REKAMBYS may be initiated with oral lead-in or without (direct to injection).

The healthcare professional and patient may decide to use rilpivirine tablets as an oral lead-in prior to the initiation of REKAMBYS injections to assess tolerability (see Table 1), or proceed directly to REKAMBYS therapy (see Tables 2 and 3, for monthly and every 2 months dosing recommendations, respectively).

### Oral lead-in

When used for oral lead-in prior to the initiation of REKAMBYS, rilpivirine oral tablets, together with cabotegravir oral tablets, should be taken for approximately 1 month (at least 28 days) to assess tolerability to rilpivirine and cabotegravir. One rilpivirine 25-mg tablet should be taken with a meal with one cabotegravir 30-mg tablet once daily (see Table 1).

**Table 1 Oral Lead-in Dosing Schedule in Adults**

	<b>Oral Lead-In</b>
<b>Drug</b>	<b>For 1 month (at least 28 days), followed by the Initiation Injection<sup>a</sup></b>
Rilpivirine	25 mg once daily with a meal
Cabotegravir	30 mg once daily

<sup>a</sup> see Table 2 for monthly injection dosing schedule and Table 3 for every 2 months injection dosing schedule.

### Every 1 month dosing

#### *Initiation injection (900 mg corresponding to 3 mL)*

On the final day of current antiretroviral therapy or oral lead-in, the recommended initiation injection dose of rilpivirine in adults is a single 900 mg intramuscular injection.

#### *Continuation injection (600 mg corresponding to 2 mL)*

After the initiation injection, the recommended continuation injection dose of rilpivirine in adults is a single 600 mg monthly intramuscular injection. Patients may be given injections up to 7 days before or after the date of the monthly injection schedule.

**Table 2 Recommended monthly intramuscular injection dosing schedule in adult patients**

<b>Medicinal Product</b>	<b>Initiation injection</b>	<b>Continuation injections</b>
	<b>Direct to injection: month 1 or Following oral lead-in: month 2</b>	<b>One month after initiation injection and monthly onwards</b>
Rilpivirine	900 mg	600 mg
Cabotegravir	600 mg	400 mg

### Every 2 months dosing

#### *Initiation Injections – 1 month apart (900 mg corresponding to 3 mL)*

On the final day of current antiretroviral therapy or oral lead-in, the recommended initial rilpivirine injection dose in adults is a single 900 mg intramuscular injection.

One month later, a second 900 mg intramuscular injection should be administered. Patients may be given the second 900 mg injection up to 7 days before or after the scheduled dosing date.

#### *Continuation Injections – 2 months apart (900 mg corresponding to 3 mL)*

After the initiation injections, the recommended rilpivirine continuation injection dose in adults is a single 900 mg intramuscular injection administered every 2 months. Patients may be given injections up to 7 days before or after the date of the every 2 months injection schedule.

**Table 3 Recommended every 2 months intramuscular injection dosing schedule in adult patients**

	<b>Initiation injections</b>	<b>Continuation injections</b>
<b>Medicinal Product</b>	<b>Direct to injection: months 1 and 2 or Following oral lead-in: months 2 and 3</b>	<b>Two months after final initiation injection and every 2 months onwards</b>
Rilpivirine	900 mg	900 mg
Cabotegravir	600 mg	600 mg

*Dosing Recommendations When Switching From Monthly to Every 2 Months Injections*

Patients switching from a monthly continuation injection schedule to an every 2 months continuation injection schedule should receive a single 900 mg intramuscular injection of REKAMBYS one month after the last 600 mg REKAMBYS continuation injection dose and then 900 mg every 2 months thereafter.

*Dosing Recommendations When Switching From Every 2 Months to Monthly Injections*

Patients switching from an every 2 months continuation injection schedule to a monthly continuation injection schedule should receive a single 600 mg intramuscular injection of REKAMBYS two months after the last 900 mg REKAMBYS continuation injection dose and then 600 mg monthly thereafter.

*Missed doses*

Patients who miss an injection visit should be clinically reassessed to ensure resumption of therapy is appropriate. See Table 4 and 5 for dosing recommendations after a missed injection.

*Missed every 1 month injection (Oral Dosing to Replace Up to 2 Consecutive Monthly Injections)*

If a patient plans to miss a scheduled injection by more than 7 days, daily oral therapy (one rilpivirine tablet [25 mg] and one cabotegravir tablet [30 mg]) may be used to replace up to 2 consecutive monthly injection visits. The first dose of oral therapy should be taken 1 month ( $\pm 7$  days) after the last injection doses of REKAMBYS and cabotegravir. Injection dosing should be resumed on the day oral dosing completes, as recommended in Table 4.

In case more than two months need to be covered for, ie, missing more than two monthly injections, an alternative oral regimen should be initiated one month ( $\pm 7$  days) after the final injection of REKAMBYS.

**Table 4 REKAMBYS dosing recommendations after missed injections or oral therapy for patients on monthly injection dosing**

<b>Time since last injection</b>	<b>Recommendation</b>
<b><math>\leq 2</math> months:</b>	Continue with the monthly 600 mg injection schedule as soon as possible.
<b><math>&gt; 2</math> months:</b>	Re-initiate the patient on the 900 mg dose, and then continue to follow the monthly 600 mg injection schedule.

*Missed every 2 months injection (Oral Dosing to Replace 1 Every 2 Months Injection)*

If a patient plans to miss a scheduled injection visit by more than 7 days, daily oral therapy (one rilpivirine tablet [25 mg] and one cabotegravir tablet [30 mg]) may be used to replace one 'every 2 months' injection visit. The first dose of oral therapy should be taken approximately two months ( $\pm 7$  days) after the last injection doses of REKAMBYS and cabotegravir. Injection dosing should be resumed on the day oral dosing completes, as recommended in Table 5.

In case more than two months need to be covered for, ie, missing more than one 'every 2 months' injection, an alternative oral regimen should be initiated two months ( $\pm 7$  days) after the final injection of REKAMBYS.

**Table 5 REKAMBYS dosing recommendations after missed injections or oral therapy for patients on every 2 months injection dosing**

<b>Missed Injection Visit</b>	<b>Time since last injection</b>	<b>Recommendation (all injections are 3 mL)</b>
<b>Injection 2</b>	<b>≤ 2 months</b>	Continue with the 900 mg injection as soon as possible and continue with every 2 months injection schedule.
	<b>&gt; 2 months</b>	Re-initiate the patient on the 900 mg dose, followed by a second 900 mg initiation injection one month later. Then follow the every 2 months injection schedule.
<b>Injection 3 or later</b>	<b>≤ 3 months</b>	Continue with the 900 mg injection as soon as possible and continue with every 2 months injection schedule.
	<b>&gt; 3 months</b>	Re-initiate the patient on the 900 mg dose, followed by a second 900 mg initiation injection one month later. Then follow the every 2 months injection schedule.

### Special populations

#### *Elderly*

There is limited information regarding the use of REKAMBYS in patients > 65 years of age. No dose adjustment of REKAMBYS is required in older patients (see sections 5.1 and 5.2).

#### *Renal impairment*

No dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment. In patients with severe renal impairment or end stage renal disease, the combination of REKAMBYS with a strong CYP3A inhibitor should only be used if the benefit outweighs the risk. Subjects with estimated creatinine clearance < 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> were not included in the Phase 3 studies. No data are available in subjects receiving dialysis although differences in pharmacokinetics are not expected in this population (see section 5.2).

#### *Hepatic impairment*

No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh score A or B), but caution is advised in patients with moderate hepatic impairment. No data are available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score C); therefore REKAMBYS is not recommended in these patients (see section 5.2).

#### *Paediatric population*

The safety and efficacy of REKAMBYS in children and adolescents aged < 18 years have not been established. No data are available.

### Method of administration

For intramuscular use.

Care should be taken to avoid inadvertent injection of REKAMBYS into a blood vessel. The suspension should be injected slowly (see section 4.4).

Prior to administration, the REKAMBYS vial should be brought to room temperature.

REKAMBYS should be administered by a healthcare professional. For instructions on administration, see “Instructions for Use” in the package leaflet.

REKAMBYS should always be co-administered with a cabotegravir injection. REKAMBYS and cabotegravir injections should be administered at separate gluteal injection sites during the same visit. The order of injections is not important.

When administering REKAMBYS, the healthcare professional should take into consideration the body mass index (BMI) of the patient to ensure that the needle length is sufficient to reach the gluteus muscle. The pack contains 1 injection needle (see section 6.5).

The vial should be held firmly and shaken vigorously for a full 10 seconds. The vial should be inverted and the resuspension should be checked. It should look uniform. If the suspension is not uniform, the vial should be shaken again. It is normal to see small air bubbles.

Injections must be administered to the ventrogluteal (recommended) or the dorsogluteal sites.

### 4.3 Contraindications

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

REKAMBYS must not be co-administered with the following medicinal products, as significant decreases in rilpivirine plasma concentrations may occur (due to CYP3A enzyme induction), which may result in loss of therapeutic effect of REKAMBYS (see section 4.5):

- the anticonvulsants carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin
- the antimycobacterials rifabutin, rifampicin, rifapentine
- the systemic glucocorticoid dexamethasone, except as a single dose treatment
- St John's wort (*Hypericum perforatum*).

### 4.4 Special warnings and precautions for use

#### **Risk of resistance following treatment discontinuation**

**To minimise the risk of developing viral resistance it is essential to adopt an alternative, fully suppressive antiretroviral regimen no later than one month after the last every 1 month injection of REKAMBYS or two months after the last every 2 months injection of REKAMBYS.**

If virologic failure is suspected, an alternative regimen should be adopted as soon as possible.

#### Long-acting properties of rilpivirine injection

Residual concentrations of rilpivirine may remain in the systemic circulation of patients for prolonged periods (up to 4 years in some patients) and should be considered upon discontinuation of REKAMBYS (see sections 4.5, 4.6, 4.7, 4.9).

#### Baseline factors associated with virological failure

Before starting the regimen, it should be taken into account that multivariable analyses indicate that a combination of at least 2 of the following baseline factors may be associated with an increased risk of virological failure: archived rilpivirine resistance mutations, HIV-1 subtype A6/A1, or BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. In patients with an incomplete or uncertain treatment history without pre-treatment resistance analyses, caution is warranted in the presence of either BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> or HIV-1 subtype A6/A1 (see section 5.1).

#### Post-injection reactions

Accidental intravenous administration may result in AEs due to temporarily high plasma concentrations. In clinical studies, serious post-injection reactions were reported within minutes after the injection of rilpivirine. These events included symptoms such as dyspnoea, bronchospasm, agitation, abdominal cramping, rash/urticaria, dizziness, flushing, sweating, oral numbness, changes in blood pressure, and pain (e.g., back and chest). These events were very rare and began to resolve within minutes after the injection. Some of the patients received symptomatic treatment, at the discretion of the treating physician.

Carefully follow the Instructions for Use when preparing and administering REKAMBYS (see section 4.2). Observe patients briefly (approximately 10 minutes) after the injection. If a patient experiences a post-injection reaction, monitor and treat as clinically indicated.

## Cardiovascular

REKAMBYS should be used with caution when co-administered with a medicinal product with a known risk of Torsade de Pointes. At supra-therapeutic doses (75 and 300 mg once daily), oral rilpivirine has been associated with prolongation of the QTc interval of the electrocardiogram (ECG) (see sections 4.5, 4.8 and 5.2). Oral rilpivirine at the recommended dose of 25 mg once daily is not associated with a clinically relevant effect on QTc. Plasma rilpivirine concentrations after REKAMBYS injections are comparable to those during such oral rilpivirine therapy.

## HBV/HCV co-infection

Patients with hepatitis B co-infection were excluded from studies with REKAMBYS. It is not recommended to initiate REKAMBYS in patients with hepatitis B co-infection. In patients co-infected with hepatitis B receiving oral rilpivirine, the incidence of hepatic enzyme elevation was higher than in patients receiving oral rilpivirine who were not hepatitis B co-infected. Physicians should refer to current treatment guidelines for the management of HIV infection in patients co-infected with hepatitis B virus.

Limited data is available in patients with hepatitis C co-infection. In patients co-infected with hepatitis C receiving oral rilpivirine, the incidence of hepatic enzyme elevation was higher than in patients receiving oral rilpivirine who were not hepatitis C co-infected. The pharmacokinetic exposure of oral and injectable rilpivirine in co-infected patients was comparable to that in patients without hepatitis C co-infection. Monitoring of liver function is recommended in patients with hepatitis C co-infection.

## Interactions with other medicinal products

REKAMBYS should not be administered with other antiretroviral medicinal products, except for cabotegravir injection for the treatment of HIV-1 infection (see section 4.5).

## Pregnancy

There are limited data of REKAMBYS in pregnant women. REKAMBYS is not recommended during pregnancy unless the expected benefit justifies the potential risk. Lower exposures of oral rilpivirine were observed when rilpivirine 25 mg once daily was taken during pregnancy. In the Phase 3 studies with oral rilpivirine, lower rilpivirine exposure, similar to that seen during pregnancy, has been associated with an increased risk of virological failure, therefore viral load should be monitored closely. Alternatively, switching to another ART regimen could be considered (see sections 4.6, 5.1 and 5.2).

## Immune reactivation syndrome

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of institution of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions have been observed within the first few weeks or months of initiation of CART. Relevant examples are cytomegalovirus retinitis, generalised and/or focal mycobacterial infections, and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary. Autoimmune disorders (such as Graves' disease and autoimmune hepatitis) have also been reported to occur in the setting of immune reconstitution, however, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment.

## Transmission of HIV

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

## Opportunistic infections

Patients should be advised that REKAMBYS or any other antiretroviral therapy does not cure HIV infection and that they may still develop opportunistic infections and other complications of HIV infection. Therefore, patients should remain under close clinical observation by physicians experienced in the treatment of these associated HIV diseases.

## Excipients

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per injection, that is to say essentially 'sodium-free'.

## **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

REKAMBYS, in combination with cabotegravir injection, is intended for use as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection and should not be administered with other antiretroviral medicinal products for the treatment of HIV-1. Therefore, information regarding drug-drug interactions with other antiretroviral medicinal products is not provided. From a drug interaction perspective, there are no limitations on the use of other antiretroviral medicinal products after discontinuing REKAMBYS.

For the oral lead-in rilpivirine treatment and in case missed doses are replaced by oral rilpivirine treatment, refer to the oral rilpivirine tablet SmPC for information about drug interactions.

### Medicinal products that affect rilpivirine exposure

Rilpivirine is primarily metabolised by cytochrome P450 (CYP)3A. Medicinal products that induce or inhibit CYP3A may thus affect the clearance of rilpivirine (see section 5.2). Co-administration of rilpivirine and medicinal products that induce CYP3A has been observed to decrease the plasma concentrations of rilpivirine, which could reduce the therapeutic effect of rilpivirine.

Co-administration of rilpivirine and medicinal products that inhibit CYP3A has been observed to increase the plasma concentrations of rilpivirine.

When using oral rilpivirine, proton pump inhibitors are contraindicated (see rilpivirine tablet SmPC, section 4.3).

### Medicinal products that are affected by the use of rilpivirine

Rilpivirine is not likely to have a clinically relevant effect on the exposure of medicinal products metabolised by CYP enzymes.

Rilpivirine inhibits P-glycoprotein *in vitro* (IC<sub>50</sub> is 9.2 µM). In a clinical study, oral rilpivirine (25 mg once daily) did not significantly affect the pharmacokinetics of digoxin.

Rilpivirine is an *in vitro* inhibitor of the transporter MATE-2K with an IC<sub>50</sub> of < 2.7 nM. The clinical implications of this finding are currently unknown.

## Interaction table

Selected established and theoretical interactions between rilpivirine and co-administered medicinal products are listed in Table 6 and are based on the studies conducted with oral rilpivirine or are potential drug interactions that may occur (increase is indicated as “↑”, decrease as “↓”, no change as “↔”, not applicable as “NA”, confidence interval as “CI”).

**Table 6 Interactions and dose recommendations with other medicinal products**

Medicinal products by therapeutic areas	Interaction Geometric mean change (%) <sup>Ω</sup>	Recommendations concerning co-administration
<b>ANTIVIRAL AGENTS</b>		
Cabotegravir	cabotegravir AUC ↔ cabotegravir C <sub>min</sub> ↔ cabotegravir C <sub>max</sub> ↔ rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C <sub>min</sub> ↓ 8% rilpivirine C <sub>max</sub> ↔	No dose adjustment is required.
Ribavirin	Not studied. No clinically relevant drug-drug interaction is expected.	No dose adjustment is required.
<b>ANTICONVULSANTS</b>		
Carbamazepine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	Not studied. Significant decreases in rilpivirine plasma concentrations are expected.  (induction of CYP3A enzymes)	Rilpivirine must not be used in combination with these anticonvulsants as co-administration may result in loss of therapeutic effect of rilpivirine (see section 4.3).
<b>AZOLE ANTIFUNGAL AGENTS</b>		
Ketoconazole*# 400 mg once daily	ketoconazole AUC ↓ 24% ketoconazole C <sub>min</sub> ↓ 66% ketoconazole C <sub>max</sub> ↔  (induction of CYP3A due to high rilpivirine dose in the study)  rilpivirine AUC ↑ 49% rilpivirine C <sub>min</sub> ↑ 76% rilpivirine C <sub>max</sub> ↑ 30%  (inhibition of CYP3A enzymes)	No dose adjustment is required.
Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Not studied. Concomitant use of REKAMBYS with azole antifungal agents may cause an increase in the plasma concentrations of rilpivirine.  (inhibition of CYP3A enzymes)	No dose adjustment is required.
<b>ANTIMYCOBACTERIALS</b>		
Rifabutin*# 300 mg once daily  300 mg once daily (+ 25 mg once daily rilpivirine)	rifabutin AUC ↔ rifabutin C <sub>min</sub> ↔ rifabutin C <sub>max</sub> ↔ 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutin AUC ↔ 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutin C <sub>min</sub> ↔ 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutin C <sub>max</sub> ↔  rilpivirine AUC ↓ 42% rilpivirine C <sub>min</sub> ↓ 48% rilpivirine C <sub>max</sub> ↓ 31%	REKAMBYS must not be used in combination with rifabutin as specific dosing recommendations have not been established. Co-administration is likely to result in loss of therapeutic effect of rilpivirine (see section 4.3).

300 mg once daily (+ 50 mg once daily rilpivirine)	rilpivirine AUC ↑ 16%* rilpivirine C <sub>min</sub> ↔* rilpivirine C <sub>max</sub> ↑ 43%*  * compared to 25 mg once daily rilpivirine alone  (induction of CYP3A enzymes)	
Rifampicin*# 600 mg once daily	rifampicin AUC ↔ rifampicin C <sub>min</sub> NA rifampicin C <sub>max</sub> ↔ 25-desacetyl-rifampicin AUC ↓ 9% 25-desacetyl-rifampicin C <sub>min</sub> NA 25-desacetyl-rifampicin C <sub>max</sub> ↔ rilpivirine AUC ↓ 80% rilpivirine C <sub>min</sub> ↓ 89% rilpivirine C <sub>max</sub> ↓ 69%  (induction of CYP3A enzymes)	Rilpivirine must not be used in combination with rifampicin as co-administration is likely to result in loss of therapeutic effect of rilpivirine (see section 4.3).
Rifapentine	Not studied. Significant decreases in rilpivirine plasma concentrations are expected.  (induction of CYP3A enzymes)	Rilpivirine must not be used in combination with rifapentine as co-administration is likely to result in loss of therapeutic effect of rilpivirine (see section 4.3).
<b>MACROLIDE ANTIBIOTICS</b>		
Clarithromycin Erythromycin	Not studied. Increased exposure of rilpivirine is expected.  (inhibition of CYP3A enzymes)	Where possible, alternatives such as azithromycin should be considered.
<b>GLUCOCORTICOIDS OR CORTICOSTEROIDS</b>		
Dexamethasone (systemic, except for single dose use)	Not studied. Dose dependent decreases in rilpivirine plasma concentrations are expected.  (induction of CYP3A enzymes)	Rilpivirine should not be used in combination with systemic dexamethasone (except as a single dose) as co-administration may result in loss of therapeutic effect of rilpivirine (see section 4.3). Alternatives should be considered, particularly for long-term use.
<b>NARCOTIC ANALGESICS</b>		
Methadone* 60-100 mg once daily, individualised dose	R(-) methadone AUC ↓ 16% R(-) methadone C <sub>min</sub> ↓ 22% R(-) methadone C <sub>max</sub> ↓ 14% rilpivirine AUC ↔* rilpivirine C <sub>min</sub> ↔* rilpivirine C <sub>max</sub> ↔* * based on historic controls	No dose adjustments are required when initiating co-administration of methadone with rilpivirine. However, clinical monitoring is recommended as methadone maintenance therapy may need to be adjusted in some patients.
<b>ANTIARRHYTHMICS</b>		
Digoxin*	digoxin AUC ↔ digoxin C <sub>min</sub> NA digoxin C <sub>max</sub> ↔	No dose adjustment is required.
<b>ANTIDIABETICS</b>		
Metformin*	metformin AUC ↔ metformin C <sub>min</sub> NA metformin C <sub>max</sub> ↔	No dose adjustment is required.
<b>HERBAL PRODUCTS</b>		
St John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Not studied. Significant decreases in rilpivirine plasma concentrations are expected.  (induction of CYP3A enzymes)	Rilpivirine must not be used in combination with products containing St. John's wort as co-administration may result in loss of therapeutic effect of rilpivirine (see section 4.3).

<b>ANALGESICS</b>		
Paracetamol*# 500 mg single dose	paracetamol AUC ↔ paracetamol C <sub>min</sub> NA paracetamol C <sub>max</sub> ↔ rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C <sub>min</sub> ↑ 26% rilpivirine C <sub>max</sub> ↔	No dose adjustment is required.
<b>ORAL CONTRACEPTIVES</b>		
Ethinylestradiol* 0.035 mg once daily Norethindrone* 1 mg once daily	ethinylestradiol AUC ↔ ethinylestradiol C <sub>min</sub> ↔ ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↑ 17% norethindrone AUC ↔ norethindrone C <sub>min</sub> ↔ norethindrone C <sub>max</sub> ↔ rilpivirine AUC ↔* rilpivirine C <sub>min</sub> ↔* rilpivirine C <sub>max</sub> ↔* * based on historic controls	No dose adjustment is required.
<b>HMG CO-A REDUCTASE INHIBITORS</b>		
Atorvastatin*# 40 mg once daily	atorvastatin AUC ↔ atorvastatin C <sub>min</sub> ↓ 15% atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ 35% rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C <sub>min</sub> ↔ rilpivirine C <sub>max</sub> ↓ 9%	No dose adjustment is required.
<b>PHOSPHODIESTERASE TYPE 5 (PDE-5) INHIBITORS</b>		
Sildenafil*# 50 mg single dose	sildenafil AUC ↔ sildenafil C <sub>min</sub> NA sildenafil C <sub>max</sub> ↔ rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C <sub>min</sub> ↔ rilpivirine C <sub>max</sub> ↔	No dose adjustment is required.
Vardenafil Tadalafil	Not studied.	No dose adjustment is required.

Ω % increase/decrease based on Drug-Drug Interaction studies with oral rilpivirine

\* The interaction between rilpivirine and the medicinal product was evaluated in a clinical study. All other drug-drug interactions shown are predicted.

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

#### QT prolonging medicinal products

Oral rilpivirine at the recommended dose of 25 mg once daily is not associated with a clinically relevant effect on QTc. Rilpivirine plasma concentrations after REKAMBYS injections at the recommended dose of 600 mg monthly or 900 mg every 2 months, are comparable to those achieved with oral rilpivirine at a dose of 25 mg qd. In a study of healthy subjects, suprathreshold doses of oral rilpivirine (75 mg once daily and 300 mg once daily) have been shown to prolong the QTc interval of the ECG (see section 5.1). REKAMBYS should be used with caution when co-administered with a medicinal product with a known risk of Torsade de Pointes (see section 4.4).

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

##### Pregnancy

The effect of REKAMBYS on human pregnancy is unknown.

A moderate amount of data with oral rilpivirine in pregnant women (between 300-1000 pregnancy outcomes) indicate no malformative or foetal/neonatal toxicity of rilpivirine.

A study of 19 pregnant women treated with oral rilpivirine in combination with a background regimen during the second and third trimesters, and postpartum, showed lower exposures of oral rilpivirine

during pregnancy, therefore viral load should be monitored closely if REKAMBYS is used during pregnancy.

Animal studies do not indicate reproductive toxicity (see section 5.3).

REKAMBYS is not recommended during pregnancy unless the expected benefit justifies the potential risk.

An alternative oral regimen should be considered in line with current treatment guidelines. After discontinuation of REKAMBYS, rilpivirine may remain in systemic circulation for up to 4 years in some patients (see section 4.4).

### Breast-feeding

It is expected that rilpivirine will be secreted into human milk based on animal data, although this has not been confirmed in humans. Rilpivirine may be present in human milk for up to 4 years in some patients after discontinuation of REKAMBYS.

It is recommended that HIV infected women do not breast-feed their infants under any circumstances in order to avoid transmission of HIV.

### Fertility

No human data on the effect of rilpivirine on fertility are available. No clinically relevant effects on fertility were seen in animal studies (see section 5.3).

## **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Patients should be informed that fatigue, dizziness and somnolence could occur when treated with REKAMBYS (see section 4.8).

## **4.8 Undesirable effects**

### Summary of the safety profile

The most frequently reported ARs from every 1 month dosing studies were injection site reactions (up to 84%), headache (up to 12%) and pyrexia (10%).

The most frequently reported ARs from every 2 months dosing were injection site reactions (76%), headache (7%) and pyrexia (7%).

### Tabulated summary of adverse reactions

The ARs identified for rilpivirine and/or cabotegravir are listed by system organ class (SOC) and frequency (see Table 7). Frequencies are defined as very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ) and uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ).

**Table 7 Tabulated summary of adverse reactions<sup>1</sup>**

MedDRA System Organ Class (SOC)	Frequency Category	ARs for rilpivirine + cabotegravir regimen
Blood and lymphatic system disorders	Common	decreased white blood cell count <sup>2</sup> , decreased haemoglobin <sup>2</sup> , decreased platelet count <sup>2</sup>
Immune System Disorders	Uncommon	immune reactivation syndrome <sup>2</sup>
Metabolism and nutrition disorders	Very common	increased total cholesterol (fasted) <sup>2</sup> , increased LDL cholesterol (fasted) <sup>2</sup>
	Common	decreased appetite <sup>2</sup> , increased triglycerides (fasted) <sup>2</sup>
Psychiatric disorders	Common	depression, anxiety, abnormal dreams, insomnia, sleep disorder <sup>2</sup> , depressed mood <sup>2</sup>
Nervous system disorders	Very common	headache

	Common	dizziness
	Uncommon	somnolence, vasovagal reactions (in response to injections)
Gastrointestinal disorders	Very common	increased pancreatic amylase <sup>2</sup>
	Common	nausea, vomiting, abdominal pain <sup>3</sup> , flatulence, diarrhoea, abdominal discomfort <sup>2</sup> , dry mouth <sup>2</sup> , increased lipase <sup>2</sup>
Hepatobiliary disorders	Uncommon	hepatotoxicity
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	rash <sup>4</sup>
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	myalgia
General disorders and administrative site conditions	Very common	injection site reactions (pain and discomfort, nodule, induration), pyrexia <sup>5</sup>
	Common	injection site reactions (swelling, erythema, pruritis, bruising, warmth, haematoma), fatigue, asthenia, malaise
	Uncommon	injection site reactions (cellulitis, abscess, anaesthesia, haemorrhage, discolouration)
Investigations	Common	weight increased
	Uncommon	transaminase increased, blood bilirubin increased

<sup>1</sup> The frequency of the identified ARs are based on all reported occurrences of the events and are not limited to those considered at least possibly related by the investigator.

<sup>2</sup> Additional adverse reactions seen with oral rilpivirine in other studies.

<sup>3</sup> Abdominal pain includes the following grouped MedDRA preferred term: abdominal pain, upper abdominal pain.

<sup>4</sup> Rash includes the following grouped MedDRA preferred terms: rash, rash erythematous, rash generalised, rash macular, rash maculo-papular, rash morbilliform, rash papular, rash pruritic.

<sup>5</sup> Pyrexia includes the following grouped MedDRA preferred terms: pyrexia, feeling hot, body temperature increased.

The overall safety profile at Week 96 and Week 124 in the FLAIR study was consistent with that observed at Week 48, with no new safety findings identified. In the extension phase of the FLAIR study, initiating the rilpivirine plus cabotegravir injection regimen without oral lead-in (direct to injection) was not associated with any new safety concerns related to omitting the oral lead-in phase.

### Description of selected adverse reactions

#### *Local Injection Site Reactions (ISRs)*

Up to 1% of subjects discontinued treatment with rilpivirine and cabotegravir injections because of ISRs.

Injection site reactions were generally mild (Grade 1, 70%-75% of subjects) or moderate (Grade 2, 27%-36% of subjects). 3-4% of subjects experienced severe (Grade 3) ISRs. The median duration of ISR events was 3 days. The percentage of subjects reporting ISRs decreased over time.

#### *Weight increased*

At the Week 48 time point, subjects in Phase 3 Studies FLAIR and ATLAS, who received rilpivirine plus cabotegravir gained a median of 1.5 kg in weight; subjects continuing on their current antiretroviral regimen (CAR) group gained a median of 1.0 kg (pooled analysis).

In the individual studies FLAIR and ATLAS, the median weight gains in the rilpivirine plus cabotegravir arms were 1.3 kg and 1.8 kg, respectively, compared to 1.5 kg and 0.3 kg in the CAR arms.

At the 48 week timepoint, in ATLAS-2M the median weight gain in both the monthly and every 2 months rilpivirine+cabotegravir dosing arms was 1.0 kg.

### *Changes in laboratory chemistry*

Elevated transaminases (ALT/AST) were observed in subjects receiving rilpivirine plus cabotegravir during the clinical studies. These elevations were primarily attributed to acute viral hepatitis. A few subjects on oral rilpivirine plus oral cabotegravir treatment had transaminase elevations attributed to suspected drug-related hepatotoxicity; these changes were reversible upon discontinuation of treatment.

Small, non-progressive increases in total bilirubin (without clinical jaundice) were observed with treatment with rilpivirine plus cabotegravir. These changes are not considered clinically relevant as they likely reflect competition between cabotegravir and unconjugated bilirubin for a common clearance pathway (UGT1A1).

Elevated lipases were observed during clinical trials with rilpivirine plus cabotegravir. Grade 3 and 4 lipase increases occurred at a higher incidence with rilpivirine plus cabotegravir compared with CAR. These elevations were generally asymptomatic and did not lead to rilpivirine plus cabotegravir discontinuation. One case of fatal pancreatitis with Grade 4 lipase and confounding factors (including history of pancreatitis) has been reported in study ATLAS-2M for which the causality to the injection regimen could not be ruled out.

### 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**

There is currently limited experience with REKAMBYS overdose. If overdose occurs, the patient should be treated supportively and as clinically indicated, with monitoring of vital signs and ECG (QT interval), as necessary. Since rilpivirine is highly bound to plasma protein, dialysis is unlikely to result in significant removal of the active substance.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Antiviral for systemic use, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, ATC code: J05AG05

#### Mechanism of action

Rilpivirine is a diarylpyrimidine non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NNRTI) of HIV-1. Rilpivirine activity is mediated by non-competitive inhibition of HIV-1 reverse transcriptase (RT). Rilpivirine does not inhibit the human cellular DNA polymerases  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ .

#### Antiviral activity *in vitro*

Rilpivirine exhibited activity against laboratory strains of wild-type HIV-1 in an acutely infected T-cell line with a median EC<sub>50</sub> value for HIV-1/IIIB of 0.73 nM (0.27 ng/mL). Although rilpivirine demonstrated limited *in vitro* activity against HIV-2 with EC<sub>50</sub> values ranging from 2,510 to 10,830 nM (920 to 3,970 ng/mL), treatment of HIV-2 infection with rilpivirine is not recommended in the absence of clinical data.

Rilpivirine also demonstrated antiviral activity against a broad panel of HIV-1 group M (subtype A, B, C, D, F, G, H) primary isolates with EC<sub>50</sub> values ranging from 0.07 to 1.01 nM (0.03 to 0.37 ng/mL) and group O primary isolates with EC<sub>50</sub> values ranging from 2.88 to 8.45 nM (1.06 to 3.10 ng/mL).

## Resistance

Considering all of the available *in vitro* data and *in vivo* data generated with oral rilpivirine in previously untreated patients, the following resistance-associated mutations, when present at baseline, may affect the activity of rilpivirine: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L, and the combination of L100I and K103N.

### *In cell culture*

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

### *Virologically suppressed patients*

The number of subjects who met confirmed virologic failure (CVF) criteria was low across the pooled Phase 3 studies ATLAS and FLAIR. There were 7 CVFs on rilpivirine plus cabotegravir (7/591, 1.2%) and 7 CVFs on current antiretroviral regimen (7/591, 1.2%) through week 48. In the rilpivirine plus cabotegravir group in the pooled analysis, 5/591 (0.8%) subjects had resistance development: 5/591 (0.8%) and 4/591 (0.7%) with resistance-associated mutations to rilpivirine (K101E [n=1], E138A/E/K/T [n=1], E138A [n=1], or E138K [n=2]) and/or cabotegravir (G140R [n=1], Q148R [n=2], or N155H [n=1]), respectively. The 4 CVFs on cabotegravir plus rilpivirine in FLAIR had HIV-1 subtype A1 (n=3) or AG (n=1). One CVF in FLAIR never received an injection. The 3 CVFs on cabotegravir plus rilpivirine in ATLAS had HIV-1 subtype A, A1, or AG. In 2 of these 3 CVFs the rilpivirine resistance-associated mutations observed at failure were also observed at baseline in PBMC HIV-1 DNA.

In the ATLAS-2M study 10 subjects met CVF criteria through week 48: 8/522 (1.5%) in the Q8W arm and 2/523 (0.4%) in the Q4W arm. In the Q8W group 5/522 (1.0%) had resistance development: 4/522 (0.8%) and 5/522 (1.0%) with resistance-associated mutations to rilpivirine (E138A [n=1], E138K [n=1], K101E [n=2], or Y188L [n=1]) and/or cabotegravir (Q148R [n=3] or N155H [n=4]), respectively. In the Q4W group 2/523 (0.4%) had resistance development: 1/523 (0.2%) and 2/523 (0.4%) had rilpivirine (K101E [n=1], M230L [n=1]) and/or cabotegravir (E138K [n=1], Q148R [n=1], or N155H [n=1]) resistance-associated mutations, respectively. At baseline in the Q8W arm, 5 subjects had rilpivirine resistance-associated mutations and 1 of those subjects carried a cabotegravir resistance-associated mutation. Neither subject in the Q4W arm had any rilpivirine or cabotegravir resistance-associated mutation at baseline. The 10 CVFs on cabotegravir plus rilpivirine in ATLAS-2M had HIV-1 subtype A (n=1), A1 (n=2), B (n=4), C (n=2), or Complex (n=1).

## Cross-resistance

### *Site-directed NNRTI mutant virus*

In a panel of 67 HIV-1 recombinant laboratory strains with one mutation at RT positions associated with NNRTI resistance, including the most commonly found K103N and Y181C, rilpivirine showed antiviral activity against 64 (96%) of these strains. The single resistance-associated mutations associated with a loss of susceptibility to rilpivirine were: K101P, Y181I and Y181V. The K103N mutation did not result in reduced susceptibility to rilpivirine by itself, but the combination of K103N and L100I resulted in a 7-fold reduced susceptibility to rilpivirine.

### *Recombinant clinical isolates*

Rilpivirine retained sensitivity (fold change  $\leq$  biological cut-off) against 62% of 4,786 HIV-1 recombinant clinical isolates resistant to efavirenz and/or nevirapine.

### *Virologically suppressed patients*

In the week 48 analysis of the Phase 3 studies ATLAS and FLAIR, 5/7 CVFs had phenotypic resistance against rilpivirine at failure. Among these 5 patients, phenotypic cross-resistance was observed against efavirenz (n=4), etravirine (n=3), and nevirapine (n=4).

### Effects on electrocardiogram

No effect on QTcF interval was shown for oral rilpivirine at the recommended dose of 25 mg once daily in a randomised, placebo and active (moxifloxacin 400 mg once daily) controlled crossover study in 60 healthy adults, with 13 measurements over 24 hours at steady-state. Plasma rilpivirine concentrations after REKAMBYS injections are comparable to those achieved with oral rilpivirine at dose of 25 mg qd. REKAMBYS at the recommended dose of 600 mg monthly or 900 mg every 2 months is not associated with a clinically relevant effect on QTc.

When supratherapeutic doses of 75 mg once daily and 300 mg once daily of oral rilpivirine were studied in healthy adults, the maximum mean time-matched (95% upper confidence bound) differences in QTcF interval from placebo after baseline correction were 10.7 (15.3) and 23.3 (28.4) ms, respectively. Steady-state administration of oral rilpivirine 75 mg once daily and 300 mg once daily resulted in a mean  $C_{max}$  approximately 4.4-fold and 11.6-fold, respectively, higher than the mean steady-state  $C_{max}$  observed with the recommended 600 mg once monthly dose of REKAMBYS. Steady state administration of oral rilpivirine 75 mg once daily and 300 mg once daily resulted in a mean  $C_{max}$  approximately 4.1-fold and 10.7-fold, respectively, higher than the mean steady state  $C_{max}$  observed with the recommended 900 mg every 2 months dose of REKAMBYS.

### Clinical efficacy and safety

#### Every 1 month dosing

The efficacy of REKAMBYS plus cabotegravir injection has been evaluated in two Phase 3 randomised, multicentre, active-controlled, parallel-arm, open-label, non-inferiority studies, FLAIR (201584) and ATLAS (201585). The primary analysis was conducted after all subjects completed their week 48 visit or discontinued the study prematurely.

#### Patients virologically suppressed (on prior dolutegravir-based regimen for 20 weeks)

In FLAIR, 629 HIV-1-infected, antiretroviral treatment (ART)-naive subjects received a dolutegravir integrase strand transfer inhibitor (INI) containing regimen for 20 weeks (either dolutegravir/abacavir/lamivudine or dolutegravir + 2 other nucleoside reverse transcriptase inhibitors if subjects were HLA-B\*5701 positive). Subjects who were virologically suppressed (HIV-1 RNA < 50 copies per mL, n=566) were then randomised (1:1) to receive either a rilpivirine plus cabotegravir regimen or remain on the CAR. Subjects randomised to receive the rilpivirine plus cabotegravir regimen, initiated treatment with oral lead-in dosing with a cabotegravir (30 mg) tablet plus a rilpivirine (25 mg) tablet once daily for at least 4 weeks, followed by treatment with cabotegravir injection (month 1: 600 mg, month 2 onwards: 400 mg injection) plus rilpivirine injection (month 1: 900 mg injection, month 2 onwards: 600 mg injection), monthly, for up to 96 weeks.

#### Patients virologically suppressed (stable on prior ART for at least 6 months)

In ATLAS, 616 HIV-1-infected, ART-experienced, virologically-suppressed (for at least 6 months) subjects (HIV-1 RNA < 50 copies per mL) were randomised (1:1) and received either a rilpivirine plus cabotegravir regimen or remained on the CAR. Subjects randomised to receive the rilpivirine plus cabotegravir regimen initiated treatment with oral lead-in dosing with a cabotegravir (30 mg) tablet plus a rilpivirine (25 mg) tablet once daily for at least 4 weeks, followed by treatment with cabotegravir injection (month 1: 600 mg, month 2 onwards: 400 mg injection) plus rilpivirine injection (month 1: 900 mg injection, month 2 onwards: 600 mg injection), monthly, for an additional 44 weeks. In ATLAS, 50%, 17%, and 33% of subjects received an NNRTI, PI, or INI (respectively) as their baseline third treatment agent class prior to randomisation and this was similar between treatment arms.

#### Pooled Phase 3 studies

At baseline, in the pooled analysis, in the rilpivirine plus cabotegravir arm the median age of subjects was 38 years, 27% were female, 27% were non-white, 1% were  $\geq$  65 years and 7% had CD4+ cell count less than 350 cells per  $mm^3$ ; these characteristics were similar between treatment arms.

The primary endpoint of both studies was the proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA  $\geq 50$  copies/mL at week 48 (snapshot algorithm for the ITT-E population).

In a pooled analysis of the two Phase 3 studies, rilpivirine plus cabotegravir was non-inferior to CAR on the proportion of subjects having plasma HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL (1.9% and 1.7%, respectively) at week 48. The adjusted treatment difference between rilpivirine plus cabotegravir and CAR (0.2; 95% CI: -1.4, 1.7) met the non-inferiority criterion (upper bound of the 95% CI below 4%) [See Table 8].

The primary endpoint and other week 48 outcomes, including outcomes by key baseline factors, for FLAIR, ATLAS, and pooled data are shown in Table 8 and Table 9.

**Table 8 Virologic outcomes of randomised treatment in FLAIR and ATLAS at week 48 (Snapshot analysis)**

	FLAIR		ATLAS		Pooled Data	
	RPV+ CAB N=283	CAR N=283	RPV+ CAB N=308	CAR N=308	RPV+ CAB N=591	CAR N=591
<b>HIV-1 RNA <math>\geq 50</math> copies/mL<sup>†</sup></b>	6 (2.1)	7 (2.5)	5 (1.6)	3 (1.0)	11 (1.9)	10 (1.7)
Treatment Difference % (95% CI)*	-0.4 (-2.8, 2.1)		0.7 (-1.2, 2.5)		0.2 (-1.4, 1.7)	
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 copies/mL</b>	265 (93.6)	264 (93.3)	285 (92.5)	294 (95.5)	550 (93.1)	558 (94.4)
Treatment Difference % (95% CI)*	0.4 (-3.7, 4.5)		-3.0 (-6.7, 0.7)		-1.4 (-4.1, 1.4)	
<b>No virologic data at week 48 window</b>	12 (4.2)	12 (4.2)	18 (5.8)	11 (3.6)	30 (5.1)	23 (3.9)
<b>Reasons</b>						
Discontinued study/study drug due to adverse event or death	8 (2.8)	2 (0.7)	11 (3.6)	5 (1.6)	19 (3.2)	7 (1.2)
Discontinued study/study drug for other reasons	4 (1.4)	10 (3.5)	7 (2.3)	6 (1.9)	11 (1.9)	16 (2.7)
Missing data during window but on study	0	0	0	0	0	0

\* Adjusted for baseline stratification factors.

<sup>†</sup> Includes subjects who discontinued for lack of efficacy, discontinued while not suppressed.

N=Number of subjects in each treatment group, CI=confidence interval, CAR=current antiretroviral regimen, RPV=rilpivirine, CAB=cabotegravir.

**Table 9 Proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA  $\geq 50$  copies/mL at week 48 for key baseline factors (Snapshot outcomes)**

Baseline factors		Pooled data from FLAIR and ATLAS	
		RPV+CAB N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
<b>Baseline CD4+ (cells/ mm<sup>3</sup>)</b>	< 350	0/42	2/54 (3.7)
	$\geq 350$ to < 500	5/120 (4.2)	0/117
	$\geq 500$	6/429 (1.4)	8/420 (1.9)
<b>Gender</b>	Male	6/429 (1.4)	9/423 (2.1)
	Female	5/162 (3.1)	1/168 (0.6)
<b>Race</b>	White	9/430 (2.1)	7/408 (1.7)
	Black African/American	2/109 (1.8)	3/133 (2.3)
	Asian/Other	0/52	0/48
<b>BMI</b>	< 30 kg/m <sup>2</sup>	6/491 (1.2)	8/488 (1.6)

	$\geq 30 \text{ kg/m}^2$	5/100 (5.0)	2/103 (1.9)
<b>Age (years)</b>	< 50	9/492 (1.8)	8/466 (1.7)
	$\geq 50$	2/99 (2.0)	2/125 (1.6)
<b>Baseline antiviral therapy at randomisation</b>	PI	1/51 (2.0)	0/54
	INI	6/385 (1.6)	9/382 (2.4)
	NNRTI	4/155 (2.6)	1/155 (0.6)

BMI=body mass index, PI=Protease inhibitor, INI=Integrase inhibitor, NNRTI=non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, RPV=rilpivirine, CAB=cabotegravir, CAR=current antiretroviral regimen

In the FLAIR and ATLAS studies, treatment differences across baseline characteristics (CD4+ count, gender, age, race, BMI, baseline third agent treatment class) were comparable.

#### Week 96 FLAIR

In the FLAIR study at 96 Weeks, the results remained consistent with the results at 48 Weeks. The proportion of subjects having plasma HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL in rilpivirine plus cabotegravir (n=283) and CAR (n=283) was 3.2% and 3.2%, respectively (adjusted treatment difference between REKAMBYS plus cabotegravir and CAR [0.0; 95% CI: -2.9, 2.9]). The proportion of subjects having plasma HIV-1 RNA < 50 c/mL in REKAMBYS plus cabotegravir and CAR was 87% and 89%, respectively (adjusted treatment difference between REKAMBYS plus cabotegravir and CAR [-2.8; 95% CI: -8.2, 2.5]).

#### Week 124 FLAIR Direct to Injection versus Oral Lead-In

In the FLAIR study, an evaluation of safety and efficacy was performed at Week 124 for patients electing to switch at Week 100 from abacavir/dolutegravir/lamivudine to rilpivirine plus cabotegravir in the Extension Phase. Subjects were given the option to switch with or without an oral lead-in phase, creating an oral lead-in group and a direct to injection group.

At Week 124, the proportion of subjects having plasma HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL was 1/121 (0.8%) and 1/111 (0.9%) for the oral lead-in and direct to injection groups, respectively. The rates of virologic suppression (HIV-1 RNA < 50 c/mL) were similar in both the oral lead-in group (113/121 [93.4%]) and direct to injection group (110/111 [99.1%]).

#### Every 2 months dosing

##### Patients virologically suppressed (stable on prior ART for at least 6 months)

The efficacy and safety of rilpivirine injection given every 2 months, has been evaluated in one Phase 3b randomised, multicentre, parallel-arm, open-label, non-inferiority study, ATLAS-2M (207966). The primary analysis was conducted after all subjects completed their week 48 visit or discontinued the study prematurely.

In ATLAS-2M, 1045 HIV-1 infected, ART-experienced, virologically suppressed subjects were randomised (1:1) and received a rilpivirine plus cabotegravir injection regimen administered either every 2 months or monthly. Subjects initially on non-cabotegravir/rilpivirine treatment received oral lead-in treatment comprising one rilpivirine tablet (25 mg) plus one cabotegravir tablet (30 mg), daily, for at least 4 weeks. Subjects randomised to monthly rilpivirine injections (month 1: 900 mg injection, month 2 onwards: 600 mg injection) and cabotegravir injections (month 1: 600 mg injection, month 2 onwards: 400 mg injection administered) received treatment for an additional 44 weeks. Subjects randomised to every 2 months rilpivirine injections (900 mg injection at months 1, 2, 4 and every 2 months thereafter) and cabotegravir injections (600 mg injection at months 1, 2, 4 and every 2 months thereafter) received treatment for an additional 44 weeks. Prior to randomisation, 63%, 13% and 24% of subjects received rilpivirine plus cabotegravir for 0 weeks, 1 to 24 weeks and > 24 weeks, respectively.

At baseline, the median age of subjects was 42 years, 27% were female, 27% were non-white, 4% were  $\geq 65$  years, and 6% had a CD4+ cell count less than 350 cells per  $\text{mm}^3$ ; these characteristics were similar between the treatment arms.

The primary endpoint in ATLAS-2M was the proportion of subjects with a plasma HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL at week 48 (snapshot algorithm for the ITT-E population).

In ATLAS-2M, rilpivirine plus cabotegravir administered every 2 months was non-inferior to cabotegravir and rilpivirine administered every month on the proportion of subjects having plasma HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL (1.7% and 1.0%, respectively) at week 48. The adjusted treatment difference between cabotegravir plus rilpivirine administered every 2 months and every month (0.8; 95% CI: -0.6, 2.2) met the non-inferiority criterion (upper bound of the 95% CI below 4%).

**Table 10 Virologic outcomes of randomised treatment of ATLAS-2M at 48 weeks (Snapshot analysis)**

	Every 2 months Dosing (Q8W)	Monthly Dosing (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
<b>HIV-1 RNA <math>\geq 50</math> copies/mL<sup>†</sup></b>	9 (1.7)	5 (1.0)
Treatment Difference % (95% CI)*	0.8 (-0.6, 2.2)	
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 copies/mL</b>	492 (94.3)	489 (93.5)
Treatment Difference % (95% CI)*	0.8 (-2.1, 3.7)	
<b>No virologic data at week 48 window</b>	21 (4.0)	29 (5.5)
Reasons:		
Discontinued study due to AE or death	9 (1.7)	13 (2.5)
Discontinued study for other reasons	12 (2.3)	16 (3.1)
On study but missing data in window	0	0

\* Adjusted for baseline stratification factors.

<sup>†</sup> Includes subjects who discontinued for lack of efficacy, discontinued while not suppressed.

N=Number of subjects in each treatment group, CI=confidence interval, CAR=current antiretroviral regimen.

**Table 11 Proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA  $\geq 50$  copies/mL in ATLAS-2M at week 48 for key baseline factors (Snapshot outcomes).**

Baseline factors	Number of HIV-1 RNA $\geq 50$ c/mL/ Total Assessed (%)		
	Every 2 months dosing (Q8W)	Monthly dosing (Q4W)	
<b>Baseline CD4+ cell count (cells/mm<sup>3</sup>)</b>	< 350	1/35 (2.9)	1/27 (3.7)
	350 to < 500	1/96 (1.0)	0/89
	$\geq 500$	7/391 (1.8)	4/407 (1.0)
<b>Gender</b>	Male	4/385 (1.0)	5/380 (1.3)
	Female	5/137 (3.5)	0/143
<b>Race</b>	White	5/370 (1.4)	5/393 (1.3)
	Non-White	4/152 (2.6)	0/130
	Black/African American	4/101 (4.0)	0/ 90
	Non-Black/African American	5/421 (1.2)	5/421 (1.2)
<b>BMI</b>	< 30 kg/m <sup>2</sup>	3/409 (0.7)	3/425 (0.7)
	$\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	6/113 (5.3)	2/98 (2.0)
<b>Age (years)</b>	< 35	4/137 (2.9)	1/145 (0.7)
	35 to < 50	3/242 (1.2)	2/239 (0.8)
	$\geq 50$	2/143 (1.4)	2/139 (1.4)
<b>Prior exposure</b>	None	5/327 (1.5)	5/327 (1.5)

<b>CAB/RPV</b>	1-24 weeks	3/69 (4.3)	0/68
	> 24 weeks	1/126 (0.8)	0/128

BMI=body mass index, CAB=cabotegravir, RPV=rilpivirine

In the ATLAS-2M study, treatment differences on the primary endpoint across baseline characteristics (CD4+ lymphocyte count, gender, race, BMI, age and prior exposure to cabotegravir/rilpivirine) were not clinically meaningful.

#### *Post-hoc analysis*

Multivariable analyses of pooled Phase 3 studies (ATLAS, FLAIR, ATLAS-2M), including data from 1039 HIV-infected adults with no prior exposure to rilpivirine plus cabotegravir, examined the influence of the following covariates: baseline viral and participants characteristics, dosing regimen (Q4W or Q8W), and post-baseline plasma drug concentrations on CVF using regression modeling with a covariate selection procedure. Through Week 48 in these studies, 13/1039 (1.25%) participants had CVF while receiving rilpivirine plus cabotegravir.

Four covariates were significantly associated ( $P < 0.05$  for each adjusted odds ratio) with increased risk of CVF: rilpivirine resistance associated mutations (RAMs) at baseline identified by proviral DNA genotypic assay, HIV-1 subtype A6/A1 (associated with integrase L74I polymorphism), rilpivirine trough concentration 4 weeks following initial injection dose, BMI of at least 30 kg/m<sup>2</sup> (associated with cabotegravir pharmacokinetics). Other covariates including Q4W or Q8W dosing, female gender, or other viral subtypes (non A6/A1) had no significant association with CVF. No baseline factor, when present in isolation, was predictive of virologic failure. However, a combination of at least 2 of the following baseline factors was associated with increased risk of CVF: rilpivirine resistance associated mutations, HIV-1 subtype A6/A1, or BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (Table 12).

**Table 12 Week 48 Outcomes by Presence of Key Baseline Factors of rilpivirine resistance associated mutations, HIV-1 Subtype A6/A1<sup>1</sup> and BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>**

<b>Baseline Factors (number)</b>	<b>Virologic Successes<sup>2</sup></b>	<b>Confirmed Virologic Failure (%)<sup>3</sup></b>
<b>0</b>	694/732 (94.8)	3/732 (0.41)
<b>1</b>	261/272 (96.0)	1/272 (0.37) <sup>4</sup>
<b><math>\geq 2</math></b>	25/35 (71.4)	9/35 (25.7) <sup>5</sup>
<b>TOTAL</b> (95% Confidence Interval)	980/1039 (94.3) (92.74%, 95.65%)	13/1039 (1.25) (0.67%, 2.13%)

<sup>1</sup> HIV-1 subtype A1 or A6 classification based on Los Alamos National Library panel from HIV Sequence database (June 2020)

<sup>2</sup> Based on the FDA Snapshot algorithm of RNA  $< 50$  copies/mL.

<sup>3</sup> Defined as two consecutive measurements of HIV RNA  $\geq 200$  copies/mL.

<sup>4</sup> Positive Predictive Value (PPV)  $< 1\%$ ; Negative Predictive Value (NPV) 98%; sensitivity 8%; specificity 74%

<sup>5</sup> PPV 26%; NPV 99.6%; sensitivity 69%; specificity 97.5%

#### Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with REKAMBYS injection in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of HIV-1 infection.

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

The pharmacokinetic properties of REKAMBYS have been evaluated in healthy and HIV-1 infected adults.

**Table 13 Population pharmacokinetic parameters following once-daily oral rilpivirine and following initiation and monthly or every two months continuation intramuscular injections of REKAMBYS**

Dosing phase	Dose regimen	Geometric mean (5 <sup>th</sup> ; 95 <sup>th</sup> Percentile)		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup> (ng•h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>tau</sub> <sup>b</sup> (ng/mL)
Oral Lead-In <sup>c</sup>	25 mg once daily	2,083 (1,125; 3,748)	116 (48.6; 244)	79.4 (31.8; 177)
Initial Injection <sup>a,d</sup>	900 mg IM initial dose	44,842 (21,712; 87,575)	144 (93.9; 221)	41.9 (21.7; 78.9)
Monthly Injection <sup>a,c</sup>	600 mg IM monthly	68,324 (39,042; 118,111)	121 (68.1; 210)	85.8 (49.6; 147)
Every 2 months Injection <sup>a,e</sup>	900 mg IM every 2 months	132,450 (76,638; 221,783)	138 (80.6; 228)	68.9 (38.0; 119)

<sup>a</sup> Based on individual post-hoc estimates from rilpivirine IM population pharmacokinetic model (pooled data FLAIR, ATLAS and ATLAS-2M).

<sup>b</sup> tau is dosing interval: 24 hours for oral; 1 or 2 months for monthly or every 2 months IM injections.

<sup>c</sup> For oral rilpivirine, C<sub>tau</sub> represents observed pooled data FLAIR, ATLAS and ATLAS-2M, AUC<sub>(0-tau)</sub> and C<sub>max</sub> represent pharmacokinetic data from oral rilpivirine Phase 3 studies

<sup>d</sup> When administered with oral lead-in, initial injection C<sub>max</sub> primarily reflects oral dosing because the initial injection was administered on the same day as the last oral dose. When administered without oral lead-in (direct to injection, n=110), the rilpivirine observed geometric mean (5<sup>th</sup>, 95<sup>th</sup> percentile) C<sub>max</sub> (1 week post initial injection) was 68.0 ng/mL (27.5, 220) and the C<sub>tau</sub> was 48.9 ng/mL (17.7, 138).

<sup>e</sup> Week 48 data.

### Absorption

Rilpivirine prolonged-release injection exhibits absorption rate-limited kinetics (i.e., flip-flop pharmacokinetics) resulting from slow absorption from the gluteal muscle into the systemic circulation resulting in sustained rilpivirine plasma concentrations.

Following a single intramuscular dose, rilpivirine plasma concentrations are detectable the first day and gradually rise to reach maximum plasma concentrations after a median of 3-4 days. Rilpivirine has been detected in plasma up to 52 weeks or longer after administration of a single dose of REKAMBYS. After 1 year of monthly or every 2 months injections, approximately 80% of the rilpivirine pharmacokinetic steady-state exposure is reached.

Plasma rilpivirine exposure increases in proportion or slightly less than in proportion to dose following single and repeat IM injections of doses ranging from 300 to 1200 mg.

### Distribution

Rilpivirine is approximately 99.7% bound to plasma proteins *in vitro*, primarily to albumin. Based on population pharmacokinetics analysis, the typical apparent volume of the central compartment (V<sub>c</sub>/F) for rilpivirine after IM administration was estimated to be 132 L, reflecting a moderate distribution to peripheral tissues.

Rilpivirine is present in cerebrospinal fluid (CSF). In HIV-1-infected subjects receiving a regimen of rilpivirine injection plus cabotegravir injection, the median rilpivirine CSF to plasma concentration ratio (n=16) was 1.07 to 1.32% (range: not quantifiable to 1.69%). Consistent with therapeutic rilpivirine concentrations in the CSF, CSF HIV-1 RNA (n=16) was < 50 c/mL in 100% and < 2 c/mL in 15/16 (94%) of subjects. At the same time point, plasma HIV-1 RNA (n=18) was < 50 c/mL in 100% and < 2 c/mL in 12/18 (66.7%) of subjects.

### Biotransformation

*In vitro* experiments indicate that rilpivirine primarily undergoes oxidative metabolism mediated by the cytochrome P450 (CYP) 3A system.

## Elimination

The mean apparent half-life of rilpivirine following REKAMBYS administration is absorption rate-limited and was estimated to be 13-28 weeks.

The apparent plasma clearance (CL/F) of rilpivirine was estimated to be 5.08 L/h.

After single dose administration of oral <sup>14</sup>C-rilpivirine, on average 85% and 6.1% of the radioactivity could be retrieved in faeces and urine, respectively. In faeces, unchanged rilpivirine accounted for on average 25% of the administered dose. Only trace amounts of unchanged rilpivirine (< 1% of dose) were detected in urine.

## Special patient populations

### *Gender*

No clinically relevant differences in the rilpivirine exposure after intramuscular (IM) administration have been observed between men and women.

### *Race*

No clinically relevant effect of race on the rilpivirine exposure after intramuscular administration has been observed.

### *BMI*

No clinically relevant effect of BMI on the rilpivirine exposure after intramuscular administration has been observed.

### *Elderly*

No clinically relevant effect of age on the rilpivirine exposure after intramuscular administration has been observed. Pharmacokinetic data for rilpivirine in subjects of > 65 years old are limited.

### *Renal impairment*

The pharmacokinetics of rilpivirine have not been studied in patients with renal insufficiency. Renal elimination of rilpivirine is negligible. No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate renal impairment. In patients with severe renal impairment or end-stage renal disease, REKAMBYS should be used with caution, as plasma concentrations may be increased due to alteration of drug absorption, distribution and/or metabolism secondary to renal dysfunction. In patients with severe renal impairment or end-stage renal disease, the combination of REKAMBYS with a strong CYP3A inhibitor should only be used if the benefit outweighs the risk. As rilpivirine is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by haemodialysis or peritoneal dialysis (see section 4.2).

### *Hepatic impairment*

Rilpivirine is primarily metabolised and eliminated by the liver. In a study comparing 8 patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh score A) to 8 matched controls, and 8 patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh score B) to 8 matched controls, the multiple dose exposure of oral rilpivirine was 47% higher in patients with mild hepatic impairment and 5% higher in patients with moderate hepatic impairment. However, it may not be excluded that the pharmacologically active, unbound, rilpivirine exposure is significantly increased in moderate hepatic impairment. No dose adjustment is suggested but caution is advised in patients with moderate hepatic impairment. REKAMBYS has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score C). Therefore, REKAMBYS is not recommended in patients with severe hepatic impairment (see section 4.2).

### *HBV/HCV Co-infected Patients*

Population pharmacokinetic analysis indicated that hepatitis B and/or C virus co-infection had no clinically relevant effect on the rilpivirine exposure after oral rilpivirine intake.

### *Paediatric Patients*

The pharmacokinetics of rilpivirine in children and adolescents aged < 18 years have not been established with REKAMBYS.

## **5.3 Preclinical safety data**

All studies were performed with rilpivirine for oral use except for the studies on local tolerance with REKAMBYS injections.

### Repeated dose toxicity

Liver toxicity associated with liver enzyme induction was observed in rodents. In dogs, cholestasis-like effects were noted.

### Reproductive toxicology studies

Studies in animals have shown no evidence of relevant embryonic or foetal toxicity or an effect on reproductive function. There was no teratogenicity with oral rilpivirine in rats and rabbits. The exposures at the embryo-foetal No Observed Adverse Effects Levels (NOAELs) in rats and rabbits were respectively  $\geq 12$  times and  $\geq 57$  times the exposure in humans at the maximum recommended human daily dose of 25 mg once daily in HIV-1 infected patients or 600 mg or 900 mg intramuscular injection dose of rilpivirine long-acting injectable suspension.

### Carcinogenesis and mutagenesis

Oral rilpivirine was evaluated for carcinogenic potential by oral gavage administration to mice and rats up to 104 weeks. At the lowest tested doses in the carcinogenicity studies, the systemic exposures (based on AUC) to rilpivirine were  $\geq 17$  times (mice) and  $\geq 2$  times (rats) the exposure in humans at the maximum recommended human daily dose of 25 mg once daily in HIV-1 infected patients or 600 mg or 900 mg intramuscular injection dose of rilpivirine long-acting injectable suspension. In rats, there were no drug-related neoplasms. In mice, rilpivirine was positive for hepatocellular neoplasms in both males and females. The observed hepatocellular findings in mice may be rodent-specific.

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

### Local tolerance for REKAMBYS

After long-term repeated IM administration of REKAMBYS in dogs and minipigs, slight, short-lasting (i.e., 1-4 days in minipigs) erythema was observed, and white deposits were noted at the injection sites at necropsy, accompanied by swelling and discolouration of draining lymph nodes. Microscopic examination showed macrophage infiltration and eosinophilic deposits at the injection sites. A macrophage infiltration response was also noted in the draining/regional lymph nodes. These findings were considered to be a reaction to the deposited material rather than a manifestation of local irritation.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

poloxamer 338  
citric acid monohydrate  
glucose monohydrate  
sodium dihydrogen phosphate monohydrate  
sodium hydroxide (to adjust pH and ensure isotonicity)

water for injections

## **6.2 Incompatibilities**

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products or diluents.

## **6.3 Shelf life**

3 years

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 6 hours at 25°C.

Once the suspension has been drawn into the syringe, the injection should be administered as soon as possible, but may remain in the syringe for up to 2 hours. If 2 hours are exceeded, the medicine, syringe, and needle must be discarded.

## **6.4 Special precautions for storage**

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Do not freeze.

Prior to administration, the vial should be brought to room temperature (not to exceed 25°C). The vial may remain in the carton at room temperature for up to 6 hours. If not used after 6 hours, it must be discarded (refer to section 6.3).

## **6.5 Nature and contents of container**

Type I glass vial.

### 600 mg pack

Each pack contains one clear 4-mL glass vial, with a butyl elastomer stopper and an aluminium overseal with a plastic flip-off button, 1 syringe (0.2 mL graduation), 1 vial adaptor and 1 needle for injection (23 gauge, 1½ inch).

### 900 mg pack

Each pack contains one clear 4-mL glass vial, with a butyl elastomer stopper and an aluminium overseal with a plastic flip-off button, 1 syringe (0.2 mL graduation), 1 vial adaptor and 1 needle for injection (23 gauge, 1½ inch).

## **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

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

Full instructions for use and handling of REKAMBYS are provided in the package leaflet (see Instructions for Use).

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

**8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER**

600 mg: EU/1/20/1482/001

900 mg: EU/1/20/1482/002

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 17 December 2020

**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 Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgium

## **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 (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs 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 (MAH) shall submit the first PSUR 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 marketing authorisation holder (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.

- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

<b>Description</b>	<b>Due date</b>
<p>The MAH will conduct a prospective cohort study (COMBINE-2 study) to collect data from patients in order to assess clinical effectiveness, adherence, durability and discontinuations after initiating the cabotegravir and rilpivirine long acting regimen. The study will also monitor for resistance and response to subsequent antiretroviral regimens among patients who switched from cabotegravir and rilpivirine long acting regimen to another regimen. The MAH will submit interim study results annually and the final results of the study by September 2026.</p>	<p>September 2026</p>
<p>The MAH will conduct a real-world five-year Drug Utilisation Study (DUS). This observational cohort study will aim to better understand the patient population receiving cabotegravir long acting injection and/or rilpivirine long acting injection containing regimens in routine clinical practice. The study will assess usage patterns, adherence, and post marketing clinical effectiveness of these regimens and monitor for resistance among virologic failures for whom data on resistance testing are available. The MAH will submit interim study results annually and the final results of the DUS by September 2026.</p>	<p>September 2026</p>

**ANNEX III**  
**LABELLING AND PACKAGE LEAFLET**

## **A. LABELLING**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**

**OUTER CARTON – 600 mg**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

REKAMBYS 600 mg prolonged-release suspension for injection  
rilpivirine

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each vial contains 600 mg of rilpivirine

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Excipients: poloxamer 338, citric acid monohydrate, glucose monohydrate, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium hydroxide to adjust pH and ensure isotonicity, water for injections

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Prolonged-release suspension for injection

Contents:

1 vial

1 vial adaptor

1 syringe

1 injection needle

2 mL

**5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.

For intramuscular use.

Open here

**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 at 2°C - 8°C. Do not freeze.

**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/1/20/1482/001

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

**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 BACKING CARD (IN CARTON) – 600 mg**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

REKAMBYS 600 mg prolonged-release suspension for injection  
rilpivirine

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

2 mL

**5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION**

For intramuscular use.

Read the Instructions For Use before preparing REKAMBYS

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

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

**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**

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/20/1482/001

**13. BATCH NUMBER**

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

**18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA**

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**

**VIAL – 600 mg**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

REKAMBYS 600 mg  
rilpivirine  
IM

**2. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION**

**3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Lot

**5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME, OR UNIT**

2 mL

**6. OTHER**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**

**OUTER CARTON – 900 mg**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

REKAMBYS 900 mg prolonged-release suspension for injection  
rilpivirine

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each vial contains 900 mg of rilpivirine

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Excipients: poloxamer 338, citric acid monohydrate, glucose monohydrate, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium hydroxide to adjust pH and ensure isotonicity, water for injections

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Prolonged-release suspension for injection

Contents:

1 vial

1 vial adaptor

1 syringe

1 injection needle

3 mL

**5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.

For intramuscular use.

Open here

**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 at 2°C - 8°C. Do not freeze.

**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/1/20/1482/002

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

**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 BACKING CARD (IN CARTON) – 900 mg**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

REKAMBYS 900 mg prolonged-release suspension for injection  
rilpivirine

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

3 mL

**5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION**

For intramuscular use.

Read the Instructions For Use before preparing REKAMBYS

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

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

**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**

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/20/1482/002

**13. BATCH NUMBER**

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

**18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA**

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**

**VIAL – 900 mg**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

REKAMBYS 900 mg  
rilpivirine  
IM

**2. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION**

**3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Lot

**5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME, OR UNIT**

3 mL

**6. OTHER**

**B. PACKAGE LEAFLET**

**Package leaflet: Information for the user**  
**REKAMBYS 600 mg prolonged-release suspension for injection**  
rilpivirine

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

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

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

**What is in this leaflet**

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

**1. What REKAMBYS is and what it is used for**

REKAMBYS contains the active ingredient rilpivirine. It is one of a group of medicines called non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) that are used for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection.

REKAMBYS works together with other HIV medicines to block the ability of the virus to make more copies of itself. REKAMBYS injections do not cure HIV infection but help reduce the amount of HIV in your body and keeps it at a low level. This holds off damage to the immune system and the development of infections and diseases associated with AIDS.

REKAMBYS is always given with another HIV medicine called cabotegravir injection. They are used together in adults aged 18 years and older whose HIV-1 infection is already under control.

**2. What you need to know before you use REKAMBYS**

**Do not use REKAMBYS** if you are allergic to rilpivirine or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

**Do not use REKAMBYS if you are taking any of the following medicines** as they may affect the way REKAMBYS or the other medicine works:

- carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin (medicines to treat epilepsy and prevent seizures)
- rifabutin, rifampicin, rifapentine (medicines to treat some bacterial infections such as tuberculosis)
- dexamethasone (a corticosteroid used in a variety of conditions such as inflammation and allergic reactions) as a course of treatment by mouth or injection
- products that contain St John's wort (*Hypericum perforatum*, a herbal remedy used for depression).

If you are taking any of the above, ask your doctor about alternatives.

### **Warnings and precautions**

Talk to your doctor or pharmacist before using REKAMBYS.

REKAMBYS is not a cure for HIV infection. It is part of a treatment to reduce the amount of virus in the blood. You can still pass on HIV when using this medicine, although the risk is lowered by effective antiretroviral therapy. Discuss with your doctor the precautions you need to take to avoid infecting other people.

### **Tell your doctor about your situation**

Check the following points and tell your doctor if any of them apply to you.

- You must attend all the planned visits for injections, do not miss any visits, it is very important for the success of your treatment. If you cannot attend a planned visit, inform your doctor as soon as possible.
- Tell your doctor if you have ever had **problems with your liver**, including hepatitis B or hepatitis C, or **problems with your kidneys**. Your doctor may check how well your liver or kidneys work to decide if you can use REKAMBYS. See 'Uncommon side effects' in section 4 of this leaflet for signs of liver damage.
- Tell your doctor immediately if you notice any **symptoms of infections** (for example, fever, chills, sweats). In some patients with HIV, inflammation from previous infections may occur soon after starting 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 were present previously but caused no obvious symptoms.
- Also tell your doctor straight away if you notice any 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. This is because autoimmune disorders (conditions in which the immune system mistakenly 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.
- Tell your doctor if you are taking any medicines that you have been told may cause a life-threatening irregular heartbeat (torsade de pointes).

### **Reactions to Injections**

Post-injection reaction symptoms have happened within minutes in some people after receiving their rilpivirine injection. Most symptoms resolved within a few minutes after the injection. Symptoms of post-injection reactions may include: difficulty breathing, stomach cramps, rash, sweating, numbness of your mouth, feeling anxious, feeling warm, feeling lightheaded or feeling like you are going to pass out (faint), blood pressure changes, and pain (e.g., back and chest). Tell your healthcare professional if you experience these symptoms after you receive your injections.

### **Regular appointments are important**

It is important that you **attend your planned appointments** to receive REKAMBYS, to control your HIV infection and to stop your illness from getting worse. Do not miss any visits, it is very important for the success of your treatment. If you cannot attend a planned visit, inform your doctor as soon as possible. Talk to your doctor if you are thinking about stopping treatment. If you are late receiving your REKAMBYS injection, or if you stop receiving REKAMBYS, you will need to take other medicines to treat HIV infection and to reduce the risk of the virus becoming resistant as the drug levels in your body will be too low to treat the HIV infection.

### **Children**

REKAMBYS is not for use in children and adolescents less than 18 years of age, because it has not been studied in these patients.

### **Other medicines and REKAMBYS**

Tell your healthcare provider if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. Some medicines may affect the levels of REKAMBYS in the blood if you are taking them while being treated with REKAMBYS, or REKAMBYS may affect how well the other medicine works.

**Do not use REKAMBYS if you are taking any of the following medicines** as they may affect the way REKAMBYS or the other medicine works:

- carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin (medicines to treat epilepsy and prevent seizures)
- rifabutin, rifampicin, rifapentine (medicines to treat some bacterial infections such as tuberculosis)
- dexamethasone (a corticosteroid used in a variety of conditions such as inflammation and allergic reactions) as a course of treatment by mouth or injection
- products that contain St John's wort (*Hypericum perforatum*, a herbal remedy used for depression).

If you are taking any of the above, ask your doctor about alternatives.

**The effects of REKAMBYS or other medicines might change** if you use REKAMBYS together with any of the following medicines:

- clarithromycin, erythromycin (antibiotics)
- methadone (used to treat narcotic withdrawal and dependence)

### **Pregnancy and breast-feeding**

Tell your doctor immediately if you are pregnant or if you plan to become pregnant. Your doctor will consider the benefit and the risk to you and your baby of using REKAMBYS while you are pregnant. If you are planning to have a baby, talk to your doctor in advance, as rilpivirine can remain in your body for up to 4 years after the last injection of REKAMBYS.

Women who have HIV must not breast-feed because HIV may pass into breast milk and infect the baby.

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

### **Driving and using machines**

Some patients may feel tired, dizzy or drowsy during treatment with REKAMBYS. Do not drive or operate machinery if you have any of these side effects.

### **Important information about some of the ingredients of REKAMBYS**

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 2 mL injection, that is to say essentially 'sodium-free'.

## **3. How REKAMBYS is given**

A nurse or doctor will give you REKAMBYS as an injection in the muscle of your buttock (*intramuscular, or IM injection*).

You will be given your injection **either once every month or once every 2 months**, together with another injectable medicine called cabotegravir. Your doctor will explain how often the medicine will be given.

**When you start treatment with REKAMBYS**, you and your doctor may decide to start with daily treatment of one 25 mg rilpivirine tablet with a meal and one 30 mg cabotegravir tablet for one month before your first REKAMBYS injection. This is called the *lead-in period* - taking the tablets before you receive REKAMBYS and cabotegravir injections will allow your doctor to test how well these medicines suit you.

The other option is that you and your doctor may decide to start directly with REKAMBYS injections.

If you are going to be given REKAMBYS every month, your treatment will be as follows:

Medicine	When	
	First injection	Second injection onwards, every month
Rilpivirine	single injection of 900 mg	600 mg by injection every month
Cabotegravir	single injection of 600 mg	400 mg by injection every month

If you are going to be given REKAMBYS every 2 months, your treatment will be as follows:

Medicine	When	
	First and second injections, one month apart	Third injection onwards, every two months
Rilpivirine	single injection of 900 mg	900 mg by injection, every 2 months
Cabotegravir	single injection of 600 mg	600 mg by injection, every 2 months

#### **If you miss a REKAMBYS injection**

It is important that you keep your regular planned appointments to receive your injection. If you miss an appointment, contact your doctor immediately to make a new appointment.

**Talk to your doctor** if you think you will not be able to receive your REKAMBYS injection at the usual time. Your doctor may recommend you take tablets instead, until you are able to have a REKAMBYS injection again.

#### **If you are given too much REKAMBYS**

A doctor or nurse will give this medicine to you, so it is unlikely that you will be given too much. If you are worried, tell the doctor or nurse.

#### **Don't stop using REKAMBYS without advice from your doctor.**

Use REKAMBYS for as long as your doctor recommends. Don't stop unless your doctor advises you to.

Low levels of rilpivirine (the active ingredient of REKAMBYS) can remain in your body for up to 4 years after stopping treatment. However, once you received your last REKAMBYS injection, the low levels of rilpivirine that remain will not work well enough against the virus which then can become resistant. To keep your HIV-1 infection under control and to stop the virus becoming resistant, you must start a different HIV treatment by the time your next REKAMBYS injection was planned.

## **4. Possible side effects**

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

The following is a list of side effects that have been reported when REKAMBYS is used with cabotegravir injection.

Very common side effects (affects at least 1 in 10 people)

- headache
- injection site reactions - these are generally mild to moderate and became less frequent over time. Symptoms may include:
  - very common: pain and discomfort, a hardened mass or lump
  - common: redness, itching, swelling, warmth or bruising (which may include discolouration or a collection of blood under the skin).

- uncommon: numbness, minor bleeding, an abscess (collection of pus) or cellulitis (heat, swelling or redness).
- feeling hot/feverish (*pyrexia*)

Common side effects (affects less than 1 in 10 people)

- depression
- anxiety
- abnormal dreams
- sleeping difficulty (*insomnia*)
- dizziness
- feeling sick (*nausea*)
- vomiting
- belly pain (*abdominal pain*)
- wind (*flatulence*)
- diarrhoea
- rash
- muscle pain (*myalgia*)
- tiredness (*fatigue*)
- feeling weak (*asthenia*)
- generally feeling unwell (*malaise*)
- weight gain

Uncommon side effects (affects less than 1 in 100 people)

- feeling drowsy (*somnolence*)
- feeling lightheaded, during or after an injection. This may lead to fainting.
- liver damage (signs may include yellowing of the skin and the whites of the eyes loss of appetite, itching, tenderness in the belly, light-coloured stools or unusually dark urine).
- changes in liver blood tests (increase in *transaminases*)
- an increase in *bilirubin* (a substance produced by the liver) in the blood.

Other side effects

- Severe abdominal pain caused by inflammation of the pancreas (*pancreatitis*).

The following side effects that can occur with rilpivirine tablets may also occur with REKAMBYS injection:

Very Common side effects

- increase in cholesterol and/or pancreatic amylase in your blood

Common side effects (affects less than 1 in 10 people)

- decreased appetite
- sleep disorders
- depressed mood
- stomach discomfort
- dry mouth
- low white blood cell and/or platelet count, decrease in haemoglobin in your blood, increase in triglycerides and/or lipase in your blood

Uncommon side effects (affects less than 1 in 100 people)

- signs or symptoms of inflammation or infection, for example fever, chills, sweats (*immune reactivation syndrome, see section 2 for more details*)

### Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system](#)

listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

## 5. How to store REKAMBYS

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

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

Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze.

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

## 6. Contents of the pack and other information

### What REKAMBYS contains

- The active substance is rilpivirine. Each 2 mL vial contains 600 mg rilpivirine.
- The excipients are poloxamer 338, citric acid monohydrate, glucose monohydrate, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium hydroxide to adjust pH and ensure isotonicity, and water for injections.

### What REKAMBYS looks like and contents of the pack

Prolonged-release suspension for injection. REKAMBYS is presented in a glass vial. The pack also contains 1 syringe, 1 vial adaptor, and 1 injection needle.

### Marketing Authorisation Holder

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

### Manufacturer

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgium

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

#### België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

#### България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Česká republika**  
Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**  
Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**  
ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
viiv.med.info@viivhealthcare.com

**Eesti**  
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**  
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**  
Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 900 923 501  
es-ci@viivhealthcare.com

**France**  
ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69  
Infomed@viivhealthcare.com

**Hrvatska**  
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**  
Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**  
Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**  
ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: +39 045 7741600

**Magyarország**  
Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**  
AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081199

**Norge**  
Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**  
Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**  
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**  
ViiVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal,  
LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

**România**  
Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**  
Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**  
Johnson & Johnson s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**  
Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**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/>.

The following information is intended for medical or healthcare professionals only and should be read by the medical or healthcare professional in conjunction with the full prescribing information (Summary of Product Characteristics).

### REKAMBYS 2 mL injection Instructions for use:

#### Overview

A complete dose requires two injections:

2 mL of cabotegravir and 2 mL of rilpivirine.

Cabotegravir and rilpivirine are suspensions that do not need further dilution or reconstitution. The preparation steps for both medicines are the same.

Cabotegravir and rilpivirine are for intramuscular use only. Both injections must be administered to the gluteal sites. The administration order is not important.

**Note:** The ventrogluteal site is recommended.



#### Storage information

- Store in refrigerator at 2°C to 8°C.

**Do not freeze.**

#### Rilpivirine vial



**Vial cap**  
(Rubber stopper under cap)

#### Vial adaptor

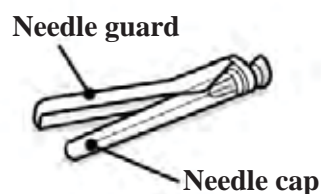


#### Syringe



**Plunger**

#### Injection needle



**Needle guard**

**Needle cap**

#### Your pack contains

- 1 vial of rilpivirine
- 1 vial adaptor
- 1 syringe
- 1 injection needle (23 gauge, 1½ inch)  
Consider the patient's build and use medical judgment to select an appropriate injection needle length.

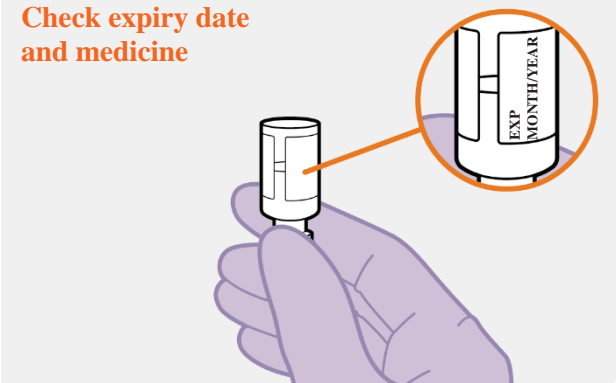
## You will also need

- Non-sterile gloves
  - 2 alcohol swabs
  - 2 gauze pads
  - A suitable sharps container
  - 1 cabotegravir 2 mL pack
- Make sure to have the cabotegravir pack close by before starting.

## Preparation

### 1. Inspect vial

Check expiry date and medicine



- Check that the expiry date has not passed.
- Inspect the vials immediately. If you can see foreign matter, do not use the product.

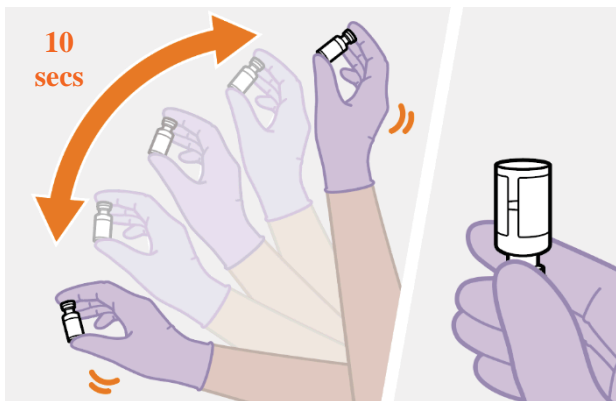
**Do not** use if the expiry date has passed.

### 2. Wait 15 minutes



- Wait at least 15 minutes before you are ready to give the injection to allow the medicine to come to room temperature.

### 3. Shake vigorously



- Hold the vial firmly and vigorously shake for a full 10 seconds as shown.
- Invert the vial and check the resuspension. It should look uniform. If the suspension is not uniform, shake the vial again.
- It is also normal to see small air bubbles.

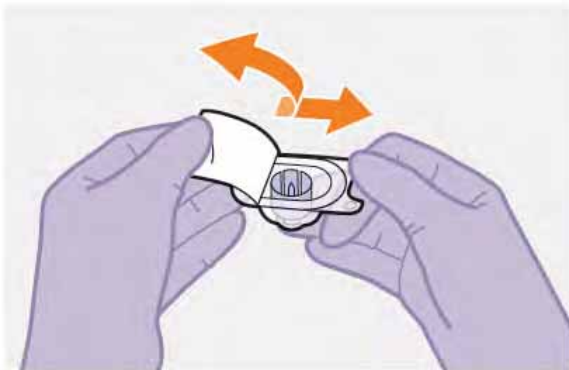
#### 4. Remove vial cap



- Remove the cap from the vial.
- Wipe the rubber stopper with an alcohol swab.

**Do not** allow anything to touch the rubber stopper after wiping it.

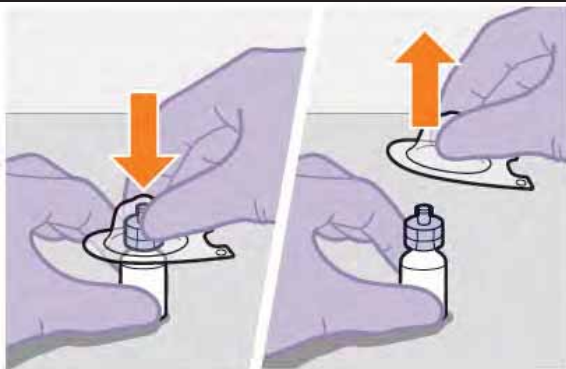
#### 5. Peel open vial adaptor



- Peel off the paper backing from the vial adaptor packaging.

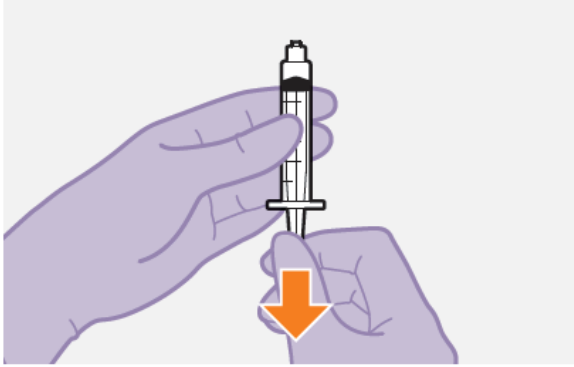
**Note:** Keep the adaptor in place in its packaging for the next step.

#### 6. Attach vial adaptor



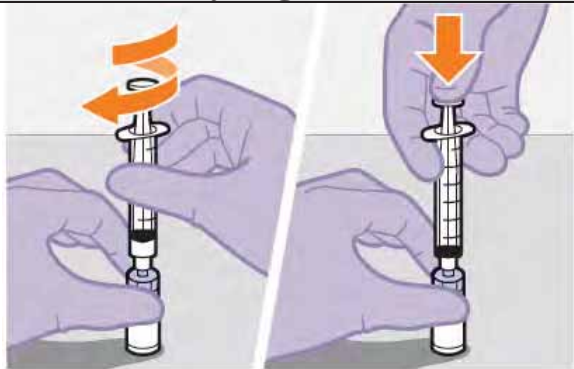
- Press the vial adaptor straight down onto the vial using the packaging, as shown. The vial adaptor should snap securely into place.
- When you are ready, lift off the vial adaptor packaging as shown.

## 7. Prepare syringe



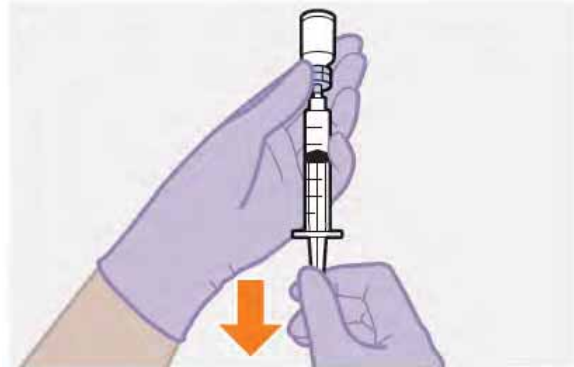
- Remove the syringe from its packaging.
- Draw 1 mL of air into the syringe. This will make it easier to draw up the liquid later.

## 8. Attach syringe



- Hold the vial adaptor and vial firmly, as shown.
- Screw the syringe firmly onto the vial adaptor.
- Press the plunger all the way down to push the air into the vial.

## 9. Slowly draw up dose



- Invert the syringe and vial, and slowly withdraw as much of the liquid as possible into the syringe. There might be more liquid than dose amount.

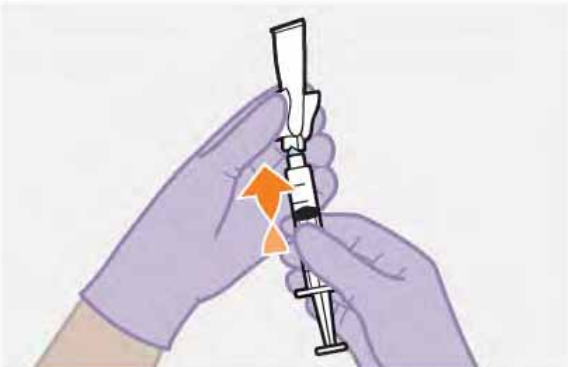
## 10. Unscrew syringe



- Screw the syringe off the vial adaptor, holding the vial adaptor as shown.

**Note:** Keep the syringe upright to avoid leakage. Check that the suspension looks uniform and milky white.

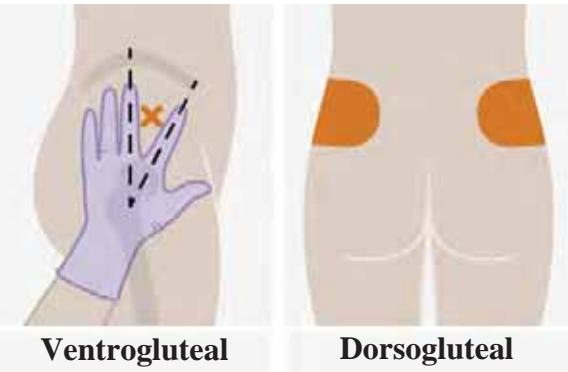
## 11. Attach needle



- Peel open the needle packaging part way to expose the needle base.
- Keeping the syringe upright, firmly twist the syringe onto the needle.
- Remove the needle packaging from the needle.

## Injection

### 12. Prepare injection site



Injections must be administered to the gluteal sites. Select from the following areas for the injection:

- Ventrogluteal (recommended)
- Dorsogluteal (upper outer quadrant)

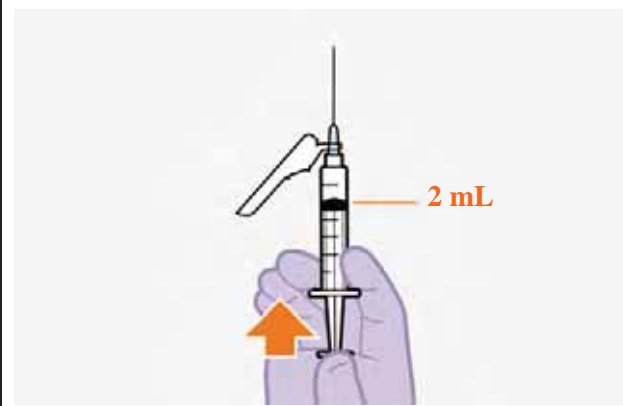
**Note:** For gluteal intramuscular use only.  
**Do not** inject intravenously.

### 13. Remove cap



- Fold the needle guard away from the needle.
- Pull off the injection needle cap.

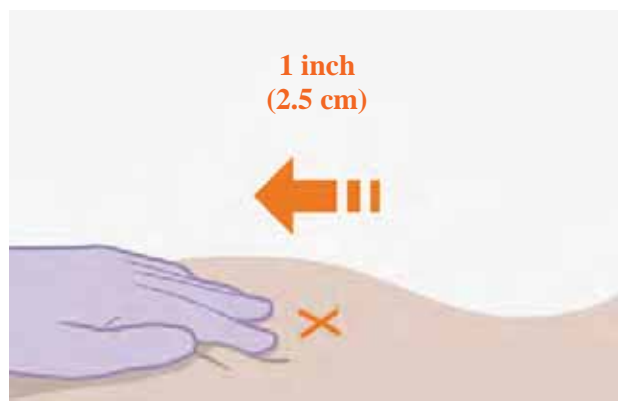
#### 14. Remove extra liquid



- Hold the syringe with the needle pointing up. Press the plunger to the 2 mL dose to remove extra liquid and any air bubbles.

**Note:** Clean the injection site with an alcohol swab. Allow the skin to air dry before continuing.

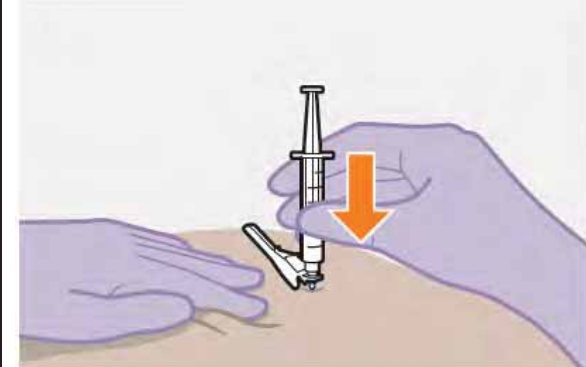
#### 15. Stretch skin



Use the z-track injection technique to minimise medicine leakage from the injection site.

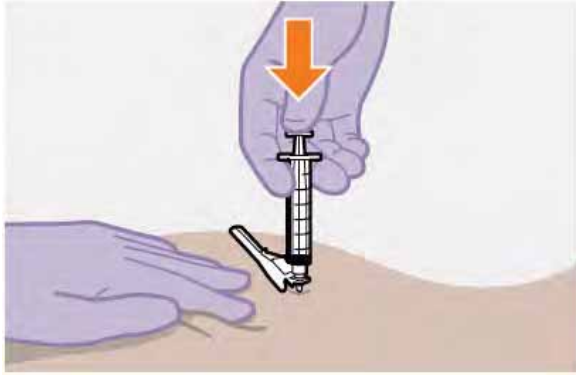
- Firmly drag the skin covering the injection site, displacing it by about an inch (2.5 cm).
- Keep it held in this position for the injection.

#### 16. Insert needle



- Insert the needle to its full depth, or deep enough to reach the muscle.

## 17. Inject dose



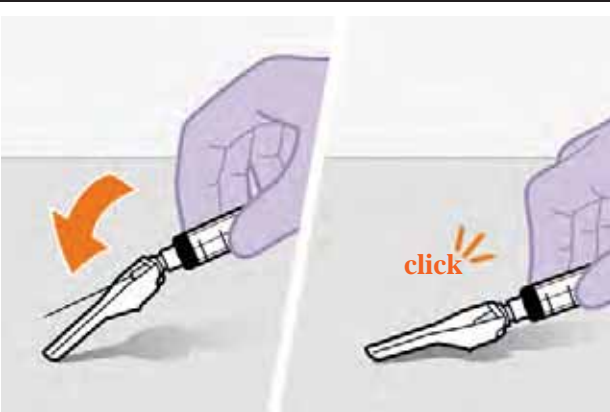
- Still holding the skin stretched – slowly press the plunger all the way down.
- Ensure the syringe is empty.
- Withdraw the needle and release the stretched skin immediately.

## 18. Assess the injection site



- Apply pressure to the injection site using a gauze.
  - A small bandage may be used if a bleed occurs.
- Do not** massage the area.

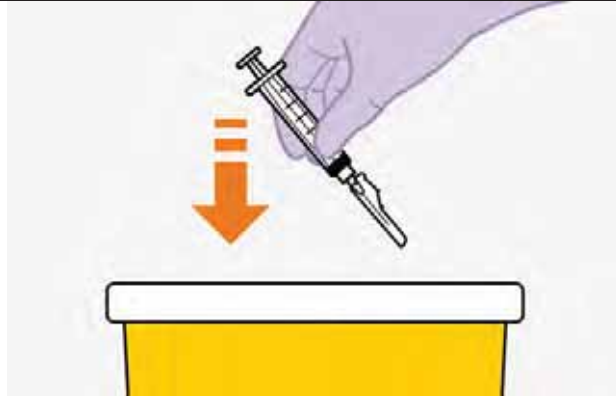
## 19. Make needle safe



- Fold the needle guard over the needle.
- Gently apply pressure using a hard surface to lock the needle guard in place.
- The needle guard will make a click when it locks.

## After injection

### 20. Dispose safely



- Dispose of used needles, syringes, vials and vial adaptors according to local health and safety laws.

### Repeat for 2nd medicine



If you have not yet injected both medicines, use the steps for preparation and injection for Cabotegravir which has its own specific Instructions for Use.

## Questions and Answers

**1. How long can the medicine be left out of the refrigerator?**

It is best to inject the medicine as soon as it reaches room temperature. However, the vial may sit in the carton at room temperature (maximum temperature of 25°C) for up to 6 hours. If not used after 6 hours, it must be discarded.

**2. How long can the medicine be left in the syringe?**

It is best to inject the (room temperature) medicine as soon as possible after drawing it up. However, the medicine can remain in the syringe for up to 2 hours before injecting.

If 2 hours are exceeded, the medicine, syringe and needle must be discarded.

**3. Why do I need to inject air into the vial?**

Injecting 1 mL of air into the vial makes it easier to draw up the dose into the syringe. Without the air, some liquid may flow back into the vial unintentionally, leaving less than intended in the syringe.

**4. Does the order in which I give the medicines matter?**

No, the order is unimportant.

**5. Is it safe to warm the vial up to room temperature more quickly?**

It is best to let the vial come to room temperature naturally. However, you can use the warmth of your hands to speed up the warm up time, but make sure the vial does not get above 25°C.

Do not use any other heating methods.

**6. Why is the ventrogluteal administration approach recommended?**

The ventrogluteal approach, into the gluteus medius muscle, is recommended because it is located away from major nerves and blood vessels. A dorso-gluteal approach, into the gluteus maximus muscle, is acceptable, if preferred by the healthcare professional. The injection should not be administered in any other site.

**Package leaflet: Information for the user**  
**REKAMBYS 900 mg prolonged-release suspension for injection**  
rilpivirine

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

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

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

**What is in this leaflet**

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

**1. What REKAMBYS is and what it is used for**

REKAMBYS contains the active ingredient rilpivirine. It is one of a group of medicines called non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) that are used for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection.

REKAMBYS works together with other HIV medicines to block the ability of the virus to make more copies of itself. REKAMBYS injections do not cure HIV infection but help reduce the amount of HIV in your body and keeps it at a low level. This holds off damage to the immune system and the development of infections and diseases associated with AIDS.

REKAMBYS is always given with another HIV medicine called cabotegravir injection. They are used together in adults aged 18 years and older whose HIV-1 infection is already under control.

**2. What you need to know before you use REKAMBYS**

**Do not use REKAMBYS** if you are allergic to rilpivirine or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

**Do not use REKAMBYS if you are taking any of the following medicines** as they may affect the way REKAMBYS or the other medicine works:

- carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin (medicines to treat epilepsy and prevent seizures)
- rifabutin, rifampicin, rifapentine (medicines to treat some bacterial infections such as tuberculosis)
- dexamethasone (a corticosteroid used in a variety of conditions such as inflammation and allergic reactions) as a course of treatment by mouth or injection
- products that contain St John's wort (*Hypericum perforatum*, a herbal remedy used for depression).

If you are taking any of the above, ask your doctor about alternatives.

### **Warnings and precautions**

Talk to your doctor or pharmacist before using REKAMBYS.

REKAMBYS is not a cure for HIV infection. It is part of a treatment to reduce the amount of virus in the blood. You can still pass on HIV when using this medicine, although the risk is lowered by effective antiretroviral therapy. Discuss with your doctor the precautions you need to take to avoid infecting other people.

### **Tell your doctor about your situation**

Check the following points and tell your doctor if any of them apply to you.

- You must attend all the planned visits for injections, do not miss any visits, it is very important for the success of your treatment. If you cannot attend a planned visit, inform your doctor as soon as possible.
- Tell your doctor if you have ever had **problems with your liver**, including hepatitis B or hepatitis C, or **problems with your kidneys**. Your doctor may check how well your liver or kidneys work to decide if you can use REKAMBYS. See 'Uncommon side effects' in section 4 of this leaflet for signs of liver damage.
- Tell your doctor immediately if you notice any **symptoms of infections** (for example, fever, chills, sweats). In some patients with HIV, inflammation from previous infections may occur soon after starting 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 were present previously but caused no obvious symptoms.
- Also tell your doctor straight away if you notice any 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. This is because autoimmune disorders (conditions in which the immune system mistakenly 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.
- Tell your doctor if you are taking any medicines that you have been told may cause a life-threatening irregular heartbeat (torsade de pointes).

### **Reactions to Injections**

Post-injection reaction symptoms have happened within minutes in some people after receiving their rilpivirine injection. Most symptoms resolved within a few minutes after the injection. Symptoms of post-injection reactions may include: difficulty breathing, stomach cramps, rash, sweating, numbness of your mouth, feeling anxious, feeling warm, feeling lightheaded or feeling like you are going to pass out (faint), blood pressure changes, and pain (e.g., back and chest). Tell your healthcare professional if you experience these symptoms after you receive your injections.

### **Regular appointments are important**

It is important that you **attend your planned appointments** to receive REKAMBYS, to control your HIV infection and to stop your illness from getting worse. Do not miss any visits, it is very important for the success of your treatment. If you cannot attend a planned visit, inform your doctor as soon as possible. Talk to your doctor if you are thinking about stopping treatment. If you are late receiving your REKAMBYS injection, or if you stop receiving REKAMBYS, you will need to take other medicines to treat HIV infection and to reduce the risk of the virus becoming resistant as the drug levels in your body will be too low to treat the HIV infection.

### **Children**

REKAMBYS is not for use in children and adolescents less than 18 years of age, because it has not been studied in these patients.

### **Other medicines and REKAMBYS**

Tell your healthcare provider if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. Some medicines may affect the levels of REKAMBYS in the blood if you are taking them while being treated with REKAMBYS, or REKAMBYS may affect how well the other medicine works.

**Do not use REKAMBYS if you are taking any of the following medicines** as they may affect the way REKAMBYS or the other medicine works:

- carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin (medicines to treat epilepsy and prevent seizures)
- rifabutin, rifampicin, rifapentine (medicines to treat some bacterial infections such as tuberculosis)
- dexamethasone (a corticosteroid used in a variety of conditions such as inflammation and allergic reactions) as a course of treatment by mouth or injection
- products that contain St John's wort (*Hypericum perforatum*, a herbal remedy used for depression).

If you are taking any of the above, ask your doctor about alternatives.

**The effects of REKAMBYS or other medicines might change** if you use REKAMBYS together with any of the following medicines:

- clarithromycin, erythromycin (antibiotics)
- methadone (used to treat narcotic withdrawal and dependence)

### **Pregnancy and breast-feeding**

Tell your doctor immediately if you are pregnant or if you plan to become pregnant. Your doctor will consider the benefit and the risk to you and your baby of using REKAMBYS while you are pregnant. If you are planning to have a baby, talk to your doctor in advance, as rilpivirine can remain in your body for up to 4 years after the last injection of REKAMBYS.

Women who have HIV must not breast-feed because HIV may pass into breast milk and infect the baby.

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

### **Driving and using machines**

Some patients may feel tired, dizzy or drowsy during treatment with REKAMBYS. Do not drive or operate machinery if you have any of these side effects.

### **Important information about some of the ingredients of REKAMBYS**

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 3 mL injection, that is to say essentially 'sodium-free'.

## **3. How REKAMBYS is given**

A nurse or doctor will give you REKAMBYS as an injection in the muscle of your buttock (*intramuscular, or IM injection*).

You will be given your injection **either once every month or once every 2 months**, together with another injectable medicine called cabotegravir. Your doctor will explain how often the medicine will be given.

**When you start treatment with REKAMBYS**, you and your doctor may decide to start with daily treatment of one 25 mg rilpivirine tablet with a meal and one 30 mg cabotegravir tablet for one month before your first REKAMBYS injection. This is called the *lead-in period* - taking the tablets before you receive REKAMBYS and cabotegravir injections will allow your doctor to test how well these medicines suit you.

The other option is that you and your doctor may decide to start directly with REKAMBYS injections.

If you are going to be given REKAMBYS every month, your treatment will be as follows:

Medicine	When	
	First injection	Second injection onwards, every month
Rilpivirine	single injection of 900 mg	600 mg by injection every month
Cabotegravir	single injection of 600 mg	400 mg by injection every month

If you are going to be given REKAMBYS every 2 months, your treatment will be as follows:

Medicine	When	
	First and second injections, one month apart	Third injection onwards, every two months
Rilpivirine	single injection of 900 mg	900 mg by injection, every 2 months
Cabotegravir	single injection of 600 mg	600 mg by injection, every 2 months

#### **If you miss a REKAMBYS injection**

It is important that you keep your regular planned appointments to receive your injection. If you miss an appointment, contact your doctor immediately to make a new appointment.

**Talk to your doctor** if you think you will not be able to receive your REKAMBYS injection at the usual time. Your doctor may recommend you take tablets instead, until you are able to have a REKAMBYS injection again.

#### **If you are given too much REKAMBYS**

A doctor or nurse will give this medicine to you, so it is unlikely that you will be given too much. If you are worried, tell the doctor or nurse.

#### **Don't stop using REKAMBYS without advice from your doctor.**

Use REKAMBYS for as long as your doctor recommends. Don't stop unless your doctor advises you to.

Low levels of rilpivirine (the active ingredient of REKAMBYS) can remain in your body for up to 4 years after stopping treatment. However, once you received your last REKAMBYS injection, the low levels of rilpivirine that remain will not work well enough against the virus which then can become resistant. To keep your HIV-1 infection under control and to stop the virus becoming resistant, you must start a different HIV treatment by the time your next REKAMBYS injection was planned.

## **4. Possible side effects**

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

The following is a list of side effects that have been reported when REKAMBYS is used with cabotegravir injection.

Very common side effects (affects at least 1 in 10 people)

- headache
- injection site reactions - these are generally mild to moderate and became less frequent over time. Symptoms may include:
  - very common: pain and discomfort, a hardened mass or lump
  - common: redness, itching, swelling, warmth or bruising (which may include discolouration or a collection of blood under the skin).

- uncommon: numbness, minor bleeding, an abscess (collection of pus) or cellulitis (heat, swelling or redness).
- feeling hot/feverish (*pyrexia*)

Common side effects (affects less than 1 in 10 people)

- depression
- anxiety
- abnormal dreams
- sleeping difficulty (*insomnia*)
- dizziness
- feeling sick (*nausea*)
- vomiting
- belly pain (*abdominal pain*)
- wind (*flatulence*)
- diarrhoea
- rash
- muscle pain (*myalgia*)
- tiredness (*fatigue*)
- feeling weak (*asthenia*)
- generally feeling unwell (*malaise*)
- weight gain

Uncommon side effects (affects less than 1 in 100 people)

- feeling drowsy (*somnolence*)
- feeling lightheaded, during or after an injection. This may lead to fainting.
- liver damage (signs may include yellowing of the skin and the whites of the eyes loss of appetite, itching, tenderness in the belly, light-coloured stools or unusually dark urine).
- changes in liver blood tests (increase in *transaminases*)
- an increase in *bilirubin* (a substance produced by the liver) in the blood.

Other side effects

- Severe abdominal pain caused by inflammation of the pancreas (*pancreatitis*).

The following side effects that can occur with rilpivirine tablets may also occur with REKAMBYS injection:

Very Common side effects

- increase in cholesterol and/or pancreatic amylase in your blood

Common side effects (affects less than 1 in 10 people)

- decreased appetite
- sleep disorders
- depressed mood
- stomach discomfort
- dry mouth
- low white blood cell and/or platelet count, decrease in haemoglobin in your blood, increase in triglycerides and/or lipase in your blood

Uncommon side effects (affects less than 1 in 100 people)

- signs or symptoms of inflammation or infection, for example fever, chills, sweats (*immune reactivation syndrome, see section 2 for more details*)

### Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system](#)

listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

## 5. How to store REKAMBYS

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

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

Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze.

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

## 6. Contents of the pack and other information

### What REKAMBYS contains

- The active substance is rilpivirine. Each 3 mL vial contains 900 mg rilpivirine
- The excipients are poloxamer 338, citric acid monohydrate, glucose monohydrate, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium hydroxide to adjust pH and ensure isotonicity, and water for injections.

### What REKAMBYS looks like and contents of the pack

Prolonged-release suspension for injection. REKAMBYS is presented in a glass vial. The pack also contains 1 syringe, 1 vial adaptor, and 1 injection needle.

### Marketing Authorisation Holder

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

### Manufacturer

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgium

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

#### België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

#### България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Česká republika**  
Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**  
Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**  
ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
viiv.med.info@viivhealthcare.com

**Eesti**  
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**  
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**  
Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 900 923 501  
es-ci@viivhealthcare.com

**France**  
ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69  
Infomed@viivhealthcare.com

**Hrvatska**  
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**  
Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**  
Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**  
ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: +39 045 7741600

**Magyarország**  
Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**  
AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081199

**Norge**  
Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**  
Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**  
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**  
ViiVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal,  
LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

**România**  
Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**  
Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**  
Johnson & Johnson s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**  
Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**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/>.

The following information is intended for medical or healthcare professionals only and should be read by the medical or healthcare professional in conjunction with the full prescribing information (Summary of Product Characteristics).

### REKAMBYS 3 mL injection Instructions for use:

#### Overview

A complete dose requires two injections:

3 mL of cabotegravir and 3 mL of rilpivirine.

Cabotegravir and rilpivirine are suspensions that do not need further dilution or reconstitution. The preparation steps for both medicines are the same.

Cabotegravir and rilpivirine are for intramuscular use only. Both injections must be administered to the gluteal sites. The administration order is not important.

**Note:** The ventrogluteal site is recommended.



#### Storage information

- Store in refrigerator at 2°C to 8°C.

**Do not freeze.**

#### Rilpivirine vial



**Vial cap**  
(Rubber stopper under cap)

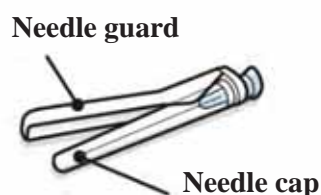
#### Vial adaptor



#### Syringe



#### Injection needle



#### Your pack contains

- 1 vial of rilpivirine
- 1 vial adaptor
- 1 syringe
- 1 injection needle (23 gauge, 1½ inch)  
Consider the patient's build and use medical judgment to select an appropriate injection needle length.

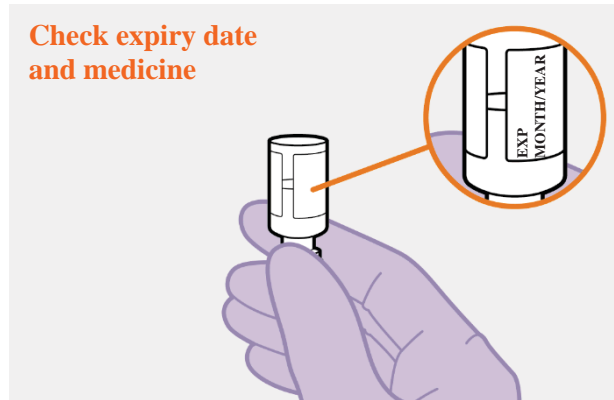
## You will also need

- Non-sterile gloves
- 2 alcohol swabs
- 2 gauze pads
- A suitable sharps container
- 1 cabotegravir 3 mL pack
- Make sure to have the cabotegravir pack close by before starting.

## Preparation

### 1. Inspect vial

Check expiry date and medicine



- Check that the expiry date has not passed.
- Inspect the vials immediately. If you can see foreign matter, do not use the product.

**Do not** use if the expiry date has passed.

### 2. Wait 15 minutes



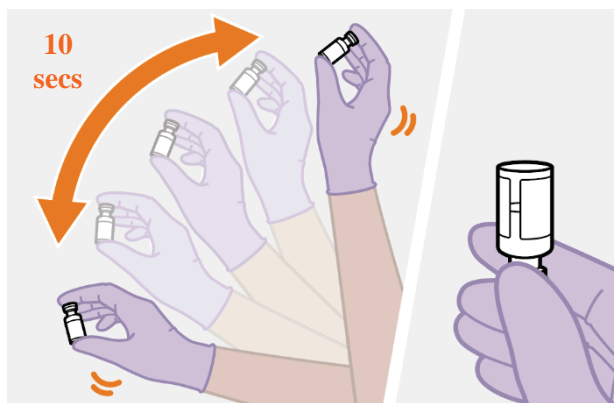
Wait 15 minutes



- Wait at least 15 minutes before you are ready to give the injection to allow the medicine to come to room temperature.

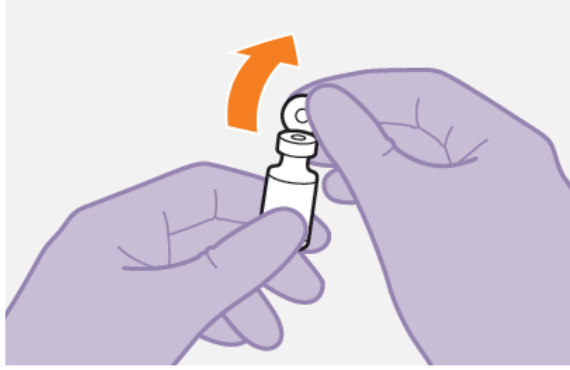
### 3. Shake vigorously

10  
secs



- Hold the vial firmly and vigorously shake for a full 10 seconds as shown.
- Invert the vial and check the resuspension. It should look uniform. If the suspension is not uniform, shake the vial again.
- It is also normal to see small air bubbles.

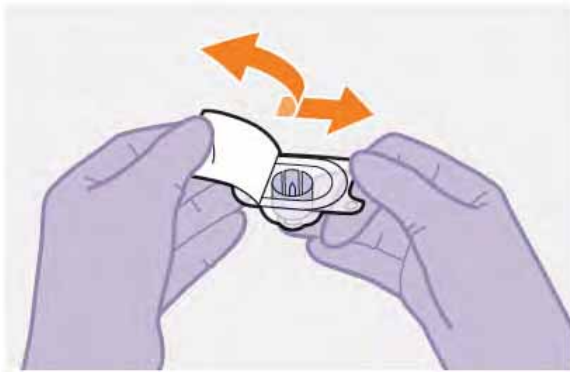
#### 4. Remove vial cap



- Remove the cap from the vial.
- Wipe the rubber stopper with an alcohol swab.

**Do not** allow anything to touch the rubber stopper after wiping it.

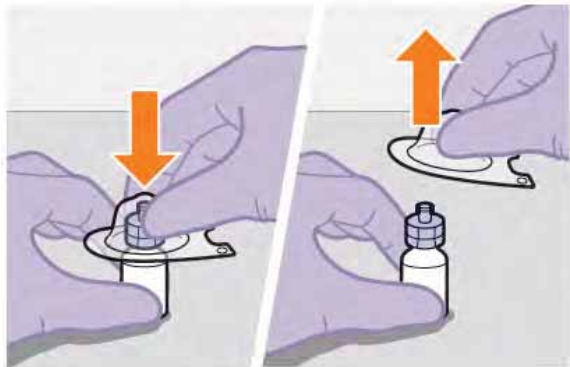
#### 5. Peel open vial adaptor



- Peel off the paper backing from the vial adaptor packaging.

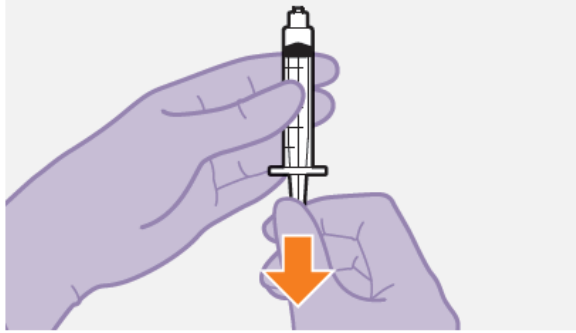
**Note:** Keep the adaptor in place in its packaging for the next step.

#### 6. Attach vial adaptor



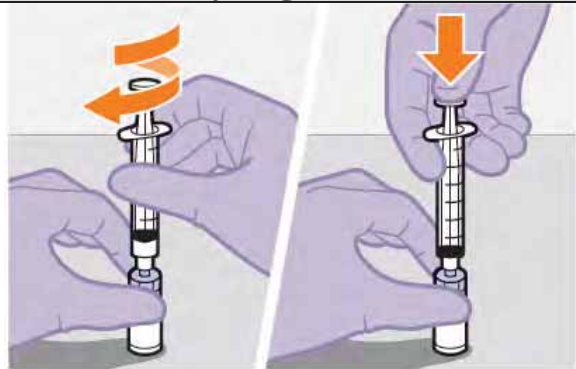
- Press the vial adaptor straight down onto the vial using the packaging, as shown. The vial adaptor should snap securely into place.
- When you are ready, lift off the vial adaptor packaging as shown.

## 7. Prepare syringe



- Remove the syringe from its packaging.
- Draw 1 mL of air into the syringe. This will make it easier to draw up the liquid later.

## 8. Attach syringe



- Hold the vial adaptor and vial firmly, as shown.
- Screw the syringe firmly onto the vial adaptor.
- Press the plunger all the way down to push the air into the vial.

## 9. Slowly draw up dose



- Invert the syringe and vial, and slowly withdraw as much of the liquid as possible into the syringe. There might be more liquid than dose amount.

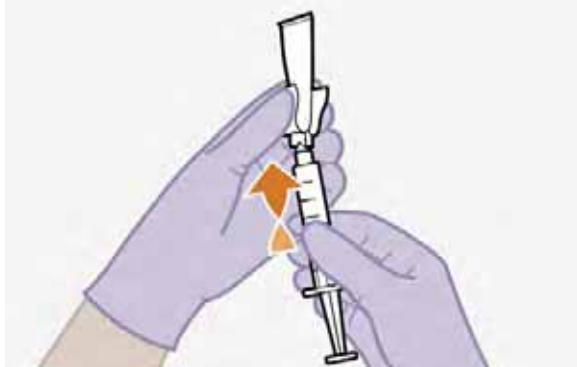
## 10. Unscrew syringe



- Screw the syringe off the vial adaptor, holding the vial adaptor as shown.

**Note:** Keep the syringe upright to avoid leakage. Check that the suspension looks uniform and milky white.

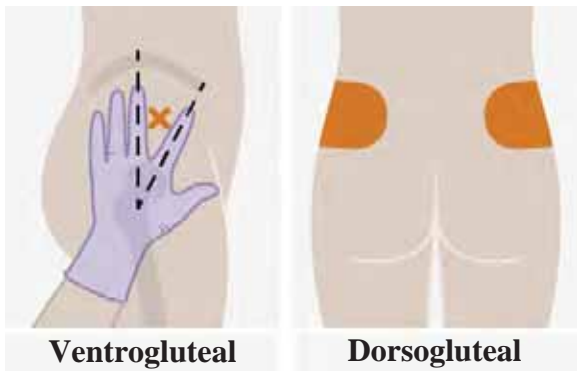
## 11. Attach needle



- Peel open the needle packaging part way to expose the needle base.
- Keeping the syringe upright, firmly twist the syringe onto the needle.
- Remove the needle packaging from the needle.

## Injection

### 12. Prepare injection site



Injections must be administered to the gluteal sites. Select from the following areas for the injection:

- Ventrogluteal (recommended)
- Dorsogluteal (upper outer quadrant)

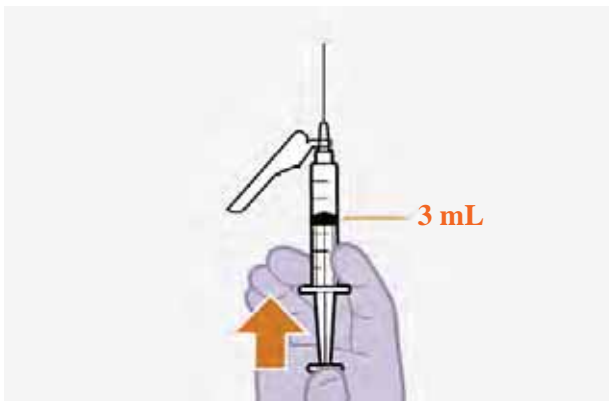
**Note:** For gluteal intramuscular use only. **Do not** inject intravenously.

### 13. Remove cap



- Fold the needle guard away from the needle.
- Pull off the injection needle cap.

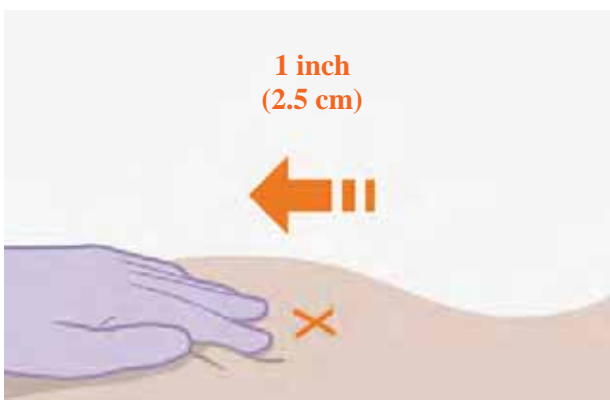
### 14. Remove extra liquid



- Hold the syringe with the needle pointing up. Press the plunger to the 3 mL dose to remove extra liquid and any air bubbles.

**Note:** Clean the injection site with an alcohol swab. Allow the skin to air dry before continuing.

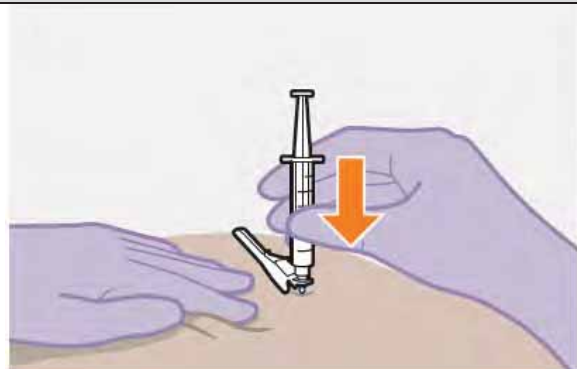
### 15. Stretch skin



Use the z-track injection technique to minimise medicine leakage from the injection site.

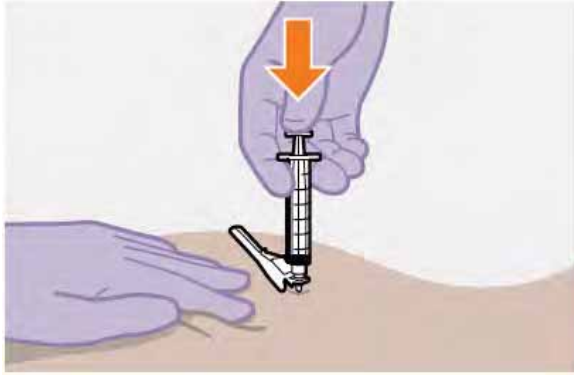
- Firmly drag the skin covering the injection site, displacing it by about an inch (2.5 cm).
- Keep it held in this position for the injection.

### 16. Insert needle



- Insert the needle to its full depth, or deep enough to reach the muscle.

## 17. Inject dose



- Still holding the skin stretched – slowly press the plunger all the way down.
- Ensure the syringe is empty.
- Withdraw the needle and release the stretched skin immediately.

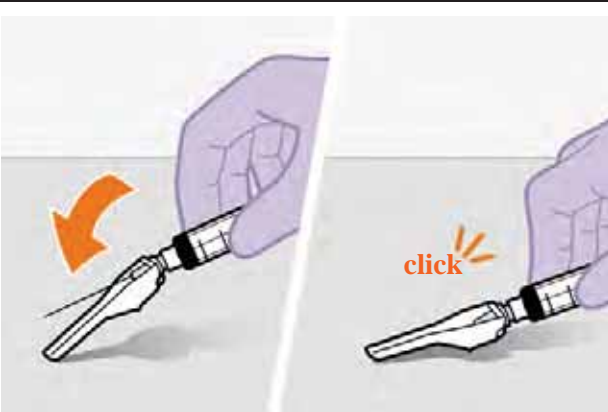
## 18. Assess the injection site



- Apply pressure to the injection site using a gauze.
- A small bandage may be used if a bleed occurs.

**Do not** massage the area.

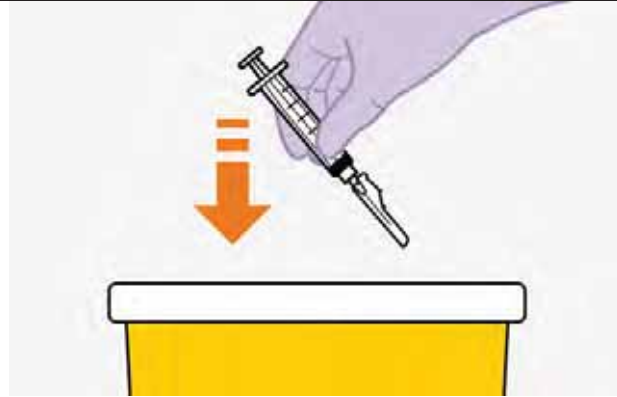
## 19. Make needle safe



- Fold the needle guard over the needle.
- Gently apply pressure using a hard surface to lock the needle guard in place.
- The needle guard will make a click when it locks.

## After injection

### 20. Dispose safely



- Dispose of used needles, syringes, vials and vial adaptors according to local health and safety laws.

### Repeat for 2nd medicine



If you have not yet injected both medicines, use the steps for preparation and injection for Cabotegravir which has its own specific Instructions for Use.

## Questions and Answers

### 1. How long can the medicine be left out of the refrigerator?

It is best to inject the medicine as soon as it reaches room temperature. However, the vial may sit in the carton at room temperature (maximum temperature of 25°C) for up to 6 hours. If not used after 6 hours, it must be discarded.

### 2. How long can the medicine be left in the syringe?

It is best to inject the (room temperature) medicine as soon as possible after drawing it up. However, the medicine can remain in the syringe for up to 2 hours before injecting.

If 2 hours are exceeded, the medicine, syringe and needle must be discarded.

### 3. Why do I need to inject air into the vial?

Injecting 1 mL of air into the vial makes it easier to draw up the dose into the syringe. Without the air, some liquid may flow back into the vial unintentionally, leaving less than intended in the syringe.

### 4. Does the order in which I give the medicines matter?

No, the order is unimportant.

### 5. Is it safe to warm the vial up to room temperature more quickly?

It is best to let the vial come to room temperature naturally. However, you can use the warmth of your hands to speed up the warm up time, but make sure the vial does not get above 25°C.

Do not use any other heating methods.

### 6. Why is the ventrogluteal administration approach recommended?

The ventrogluteal approach, into the gluteus medius muscle, is recommended because it is located away from major nerves and blood vessels. A dorso-gluteal approach, into the gluteus maximus muscle, is acceptable, if preferred by the healthcare professional. The injection should not be administered in any other site.

### 1.7 同種同効品一覧表

販売名	リカムビス水懸筋注 600 mg, 同水懸筋注 900 mg	エジュラント錠 25 mg	オデフシイ配合錠	ジャルカ配合錠
一般名	リルピビリン	リルピビリン塩酸塩	リルピビリン塩酸塩 テノホビルアラフェナミドフマル酸塩 エムトリシタビン	ドルテグラビルナトリウム リルピビリン塩酸塩
会社名	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社 販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社 提携先：ヴィーブヘルスケア株式会社	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社	製造販売元：ヴィーブヘルスケア株式会社 販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
効能又は効果	HIV-1 感染症	HIV-1 感染症	HIV-1 感染症	HIV-1 感染症
添付文書改訂日	—	2021 年 8 月改訂	2021 年 8 月改訂	2021 年 5 月改訂

## 抗ウイルス化学療法剤[非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)]

劇薬  
処方箋医薬品\*

リルピビリン塩酸塩錠

エジュラント<sup>®</sup>錠 25mgEDURANT<sup>®</sup> Tablets

※注意- 医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22400AMX00687000
販売開始	2012年6月

## 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者




- \* 2.2 リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、デキサメタゾン (全身投与) (単回投与を除く)、セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品、プロトンポンプ阻害剤 (オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール、ボノプラザンフマル酸塩、アスピリン・ボノプラザンフマル酸塩) を投与中の患者 [10.1参照]

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

販売名	エジュラント錠25mg
有効成分	(1錠中) リルピビリン塩酸塩27.5mg (リルピビリンとして25mg) 含有
添加剤	乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ポリソルベート20、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール400、ヒプロメロース、トリアセチン、酸化チタン

## 3.2 製剤の性状

色・剤形	白色～オフホワイトのフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)
	6.4	3.4	0.1
識別コード	TMC 25		

## 4. 効能又は効果

## HIV-1感染症

## 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 抗HIV薬の治療経験がなく、HIV-1 RNA量100,000 copies/mL以下の患者に使用すること。[17.参照]
- 5.2 本剤による治療にあたっては、可能な場合には薬剤耐性検査 (遺伝子型解析あるいは表現型解析) を参考にすること。
- 5.3 海外臨床第Ⅲ相試験の併合解析において、本剤によるウイルス学的失敗例では、エファビレンツによるウイルス学的失敗例よりも、ラミブジン/エムトリシタピンへの耐性変異の発現割合が高かった。また、ベースラインCD4陽性リンパ球数が少ない被験者 (<200cells/ $\mu$ L) では、ベースラインCD4陽性リンパ球数が多い被験者 ( $\geq$ 200cells/ $\mu$ L) と比べてウイルス学的失敗例の割合が高かった。本剤による治療開始時には、これらの情報について考慮すること。[17.参照]

## 6. 用法及び用量

通常、成人にはリルピビリンとして1回25mgを1日1回食事中又は食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤とリファブチンを併用する場合は、本剤を50mg 1日1回に増量すること。なお、リファブチンの併用を中止した場合は、本剤を25mg 1日1回に減量すること。[10.2、16.7参照]
- 7.2 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) を2剤併用したときの有用性が示されていない。他のNNRTIとの併用は避けることが望ましい。

## 8. 重要な基本的注意

- \* 8.1 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
- 8.1.1 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。
- 8.1.2 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。
- \* 8.1.3 抗HIV療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者へのHIV感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。
- \* 8.1.4 抗HIV療法が、血液等による他者への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。
- 8.1.5 本剤を処方どおりに毎日服用すること。また、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
- 8.1.6 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。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。
- 8.2 本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染 (マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの) 等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患 (甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等) が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

## 9.1.1 不整脈を起こしやすい患者

低カリウム血症、著しい徐脈、急性心筋虚血、うっ血性心不全、先天性QT延長症候群等の患者では、QT延長により不整脈が発現するおそれがある。本剤75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている。[10.2、17.3.1参照]

## 9.1.2 B型及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者

定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。海外第Ⅲ相試験において、これらの患者では、肝臓関連有害事象 (臨床検査値異常を含む) の発現頻度が非重複感染患者より高かった [重複感染患者33.3% (18/54例)、非重複感染患者4.9% (31/632例)]。

## 9.5 妊婦

- 9.5.1 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。

9.5.2 妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤を投与したとき、出産後と比較し、リルピピリンの血中濃度低下が認められている。[16.6.4参照]

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。リルピピリンは、動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されているが、ヒトにおける乳汁への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤は主として肝臓で代謝されるが、一般に肝機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。

10.1 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 <sup>1)</sup> リファジン [2.2、16.7参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
カルバマゼピン テグレトール フェノバルビタール フェノバル等 フェニトイン アレビアチン等 ホスフェニトイン ホストイン [2.2参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	
デキサメタゾン（全身投与）（単回投与を除く） デカドロン等 [2.2参照]		
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 [2.2参照]		
* プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール <sup>2)</sup> オメプラール、 オメプラゾン ランソプラゾール タケプロン ラベプラゾール パリエット エソメプラゾール ネキシウム ボノプラザンフマル酸塩 タケキャブ アスピリン・ボノプラザンフマル酸塩 キャブピリン [2.2、16.7参照]	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。	胃内のpH上昇により、本剤の吸収が低下する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファブチン <sup>3)</sup> [7.1、16.7参照]	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。	リファブチンのCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
H <sub>2</sub> 遮断剤 ファモチジン <sup>4)</sup> シメチジン ニザチジン ラニチジン [16.7参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。これらの薬剤は、本剤投与の12時間以上前又は4時間以上後に投与すること。	胃内のpH上昇により、本剤の吸収が低下する。
制酸剤 乾燥水酸化アルミニウムゲル 沈降炭酸カルシウム等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。これらの薬剤は、本剤投与の2時間以上前又は4時間以上後に投与すること。	
クラリスロマイシン エリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。代替としてアジスロマイシン等を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
メサドン <sup>5)</sup> [16.7参照]	メサドンの血中濃度が低下することがある。	機序不明
QT延長を起こすことが知られている薬剤 アミオダロン ソタロール等 [9.1.1、17.3.1参照]	QT延長、心室性頻拍（Torsades de Pointesを含む）が発現するおそれがある。	本剤75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている。
スクレオシド/スクレオチド系逆転写酵素阻害剤（NRTI/NtRTI）		
ジダノシン <sup>6)</sup>	本剤（食直後投与）とジダノシン400mg 1日1回（空腹時投与）を併用したとき、本剤及びジダノシンの薬物動態に影響はみられなかった。本剤とジダノシンを併用するときは用量を調節する必要はないが、ジダノシンは空腹時に服用することが望ましいため、本剤服用（食事中又は食直後）の1時間前又は2時間後にジダノシンを投与するなど本剤と同時に投与しないこと。	
テノホビル <sup>7)</sup>	テノホビル（フマル酸テノホビルジソプロキシル300mg 1日1回）を併用したとき、テノホビルのC <sub>max</sub> 及びAUCがそれぞれ19%及び23%増加した。本剤とテノホビルを併用するとき、用量を調節する必要はない。	機序不明
プロテアーゼ阻害剤（PI）		
ダルナビル/リトナビル <sup>8)</sup>	ダルナビル/リトナビル800/100mgを1日1回併用したとき、本剤のC <sub>max</sub> 及びAUCがそれぞれ79%及び130%増加した。ダルナビル/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	ダルナビル/リトナビルのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロピナビル・リトナビル配合剤 <sup>9)</sup>	ロピナビル・リトナビル400・100mgを1日2回併用したとき、本剤のC <sub>max</sub> 及びAUCがそれぞれ29%及び52%増加した。ロピナビル・リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	ロピナビル・リトナビルのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
他のPI アタザナビル/リトナビル ホスアンプレナビル/リトナビル	PIとの併用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、本剤は、PIの血中濃度に影響を与えないと推察される。	PIのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
インテグラーゼ阻害剤		
ラルテグラビル <sup>10)</sup>	ラルテグラビル400mgを1日2回併用したとき、本剤の薬物動態に影響を与えなかった。ラルテグラビルのC <sub>max</sub> 及びAUCがそれぞれ10%及び9%増加した。ラルテグラビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	機序不明

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
免疫系障害		免疫再構築症候群	
代謝及び栄養障害		食欲減退	体脂肪の再分布/蓄積
精神障害	不眠症、異常な夢、うつ病	睡眠障害、抑うつ気分	
神経系障害	頭痛、浮動性めまい	傾眠	
胃腸障害	悪心、腹痛、嘔吐	腹部不快感、口内乾燥	
皮膚及び皮下組織障害	発疹		
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労		
臨床検査	低リン酸血症、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症、白血球数減少、AST増加、ALT増加、高ビリルビン血症、総コレステロール増加、低血糖、高血糖、LDLコレステロール増加、瘳型アミラーゼ増加、リパーゼ増加	ALP増加、ヘモグロビン減少、トリグリセリド増加	

## 13. 過量投与

### 13.1 処置

本剤は透析により除去されない。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 日本人における成績

健康成人に本剤25mgを食後に単回経口投与したとき、血漿中リルビリン濃度は投与後5時間（中央値）に最高血漿中濃度[144.3ng/mL（平均値）]に達し、約43時間（平均値）の消失半減期で消失した。平均AUC<sub>∞</sub>は4542ng・h/mLであった（表1、図1）。<sup>11)</sup>

表1 日本人健康成人に本剤25mgを食後単回経口投与したときの血漿中リルビリンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	N=8
C <sub>max</sub> (ng/mL)	144.3 (49.66)
t <sub>max</sub> (h)	5.00 [2.00~6.00]
AUC <sub>∞</sub> (ng・h/mL)	4542 (2001)
t <sub>1/2</sub> (h)	43.0 (10.9)

平均値（標準偏差）、t<sub>max</sub>：中央値 [範囲]

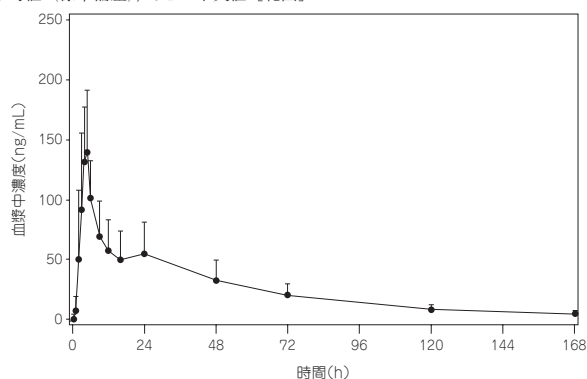


図1 日本人健康成人に本剤25mgを食後単回経口投与したときの血漿中リルビリン濃度-時間推移（平均値+標準偏差、n=8）

#### 16.1.2 外国人における成績

健康成人に本剤25mgを食後に単回経口投与したとき、血漿中リルビリン濃度は投与後4~5時間（中央値）に最高血漿中濃度[109ng/mL（平均値）]に達し、約45時間（平均値）の消失半減期で消失した。平均AUC<sub>∞</sub>は3403ng・h/mLであった（図2）。<sup>12)</sup>

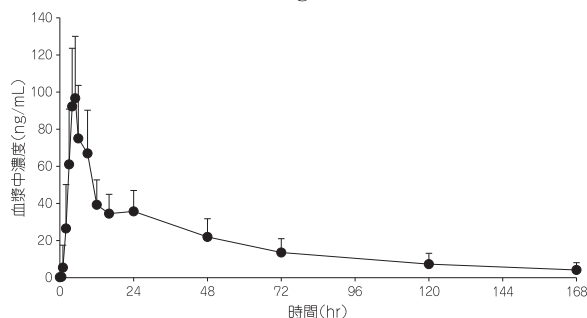


図2 外国人健康成人に本剤25mgを単回経口投与したときの血漿中リルビリン濃度-時間推移（平均値+標準偏差、n=34~35）

抗HIV薬による治療経験のないHIV-1感染患者に、本剤25mgを1日1回反復経口投与した第Ⅲ相試験の成績を用いた母集団薬物動態解析より得た血漿中リルビリンの薬物動態パラメータ（推定値）を表2に示す。HIV-1感染患者における血漿中リルビリンの曝露量は健康成人より低値であった。<sup>12)</sup>

表2 外国人HIV-1感染患者における血漿中リルビリンの薬物動態パラメータ推定値 [第Ⅲ相試験（C209及びC215試験）の96週併合解析]

薬物動態パラメータ	N=679
AUC <sub>24</sub> (ng・hr/mL)	平均値（標準偏差） 2235 (851) 中央値 [範囲] 2096 [198~7307]
C <sub>0</sub> (ng/mL)	平均値（標準偏差） 78 (35) 中央値 [範囲] 73 [2~288]

## 16.2 吸収

### 16.2.1 食事の影響

健康成人に本剤75mgを、空腹時に単回経口投与したときの血漿中リルビリンのAUCは、食直後に単回経口投与したときと比較して約40%低かった。また、高蛋白質栄養飲料摂取後に本剤75mgを経口投与したときの血漿中リルビリンのAUCは、食直後（標準食）に経口投与したときと比較して50%低かった。<sup>13)</sup>（外国人データ）

### 16.3 分布

*In vitro*試験におけるリルビリンの血漿蛋白結合率は約99.7%であり、主にアルブミンに結合した（平衡透析法）。<sup>14)</sup>

### 16.4 代謝

*In vitro*試験で、リルビリンは主にCYP3Aにより代謝された。<sup>15)</sup>

16.5 排泄

健康成人に<sup>14</sup>C-リルビリン（液剤）150mgを単回経口投与したとき、投与した総放射能の85%（平均値）が糞中、6.1%（平均値）が尿中から回収された。糞中及び尿中の未変化体の割合は、それぞれ投与量の25%（平均値）及び1%未満であった。<sup>16)</sup>（外国人データ）

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度肝機能障害（Child-PughスコアA、8例）及び中等度肝機能障害（Child-PughスコアB、8例）患者に本剤25mgを1日1回反復経口投与したときの血漿中リルビリンのAUC<sub>24</sub>は、健康成人と比較してそれぞれ47%及び5%高かった（表3）。軽度肝機能障害及び中等度肝機能障害患者に本剤を投与するとき、用量を調節する必要はない。なお、重度肝機能障害患者（Child-PughスコアC）を対象とした試験は実施していない。<sup>17)</sup>（外国人データ）

表3 健康成人及び肝機能障害患者に本剤25mgを反復経口投与したときの血漿中リルビリンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康成人	肝機能障害患者	最小二乗平均の比 [90%信頼区間]
軽度肝機能障害患者			
n	8	8	-
C <sub>max</sub> ng/mL	144.3 (35.70)	187.0 (66.31)	1.268 [0.9804~1.641]
t <sub>max</sub> hr	5.0 [3.0~12.0]	5.0 [2.0~24.0]	-
AUC <sub>24</sub> ng·hr/mL	2152 (538.1)	3206 (1080)	1.467 [1.144~1.881]
t <sub>1/2</sub> hr	60.59 (20.03)	80.82 (33.17) <sup>a)</sup>	-
中等度肝機能障害患者			
n	8	8	-
C <sub>max</sub> ng/mL	146.8 (30.21)	143.5 (49.69)	0.9496 [0.7514~1.200]
t <sub>max</sub> hr	5.0 [3.0~5.0]	20.0 [2.0~24.0]	-
AUC <sub>24</sub> ng·hr/mL	2318 (385.9)	2525 (851.2)	1.052 [0.8379~1.320]
t <sub>1/2</sub> hr	56.01 (21.31)	90.56 (37.04) <sup>b)</sup>	-

a) : n=7, b) : n=5 平均値（標準偏差），t<sub>max</sub> : 中央値 [範囲]

16.6.2 B型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者

母集団薬物動態解析の結果、B型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルスとHIV-1の重複感染患者の血漿中リルビリンのAUC<sub>24</sub>及びC<sub>0t</sub>に、臨床的問題となる影響はなかった。（外国人データ）

16.6.3 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象とした試験は実施していないが、リルビリンの腎排泄は限定的であるため、腎機能障害によりリルビリンの排泄にほとんど影響を及ぼさないと推察される。リルビリンは血漿蛋白結合率が高いことから、血液透析や腹膜透析により除去される可能性は低い。<sup>14), 16)</sup>（外国人データ）

16.6.4 妊婦、産婦への投与

妊娠中期のHIV-1感染患者（15例）に、本剤25mgを1日1回投与したとき、リルビリンのC<sub>max</sub>、AUC<sub>24h</sub>及びC<sub>min</sub>は、出産後（6~12週：11例）と比較してそれぞれ21%、29%及び35%減少し、妊娠後期（13例）では、それぞれ20%、31%及び42%減少した。（外国人データ）[9.5.2参照]

16.7 薬物相互作用

本剤と主な薬剤の併用による薬物動態への影響を下表に示す（表4及び表5）。（外国人データ）[7.1、10.参照]

なお、アバカビル、エムトリシタピン、ラミブジン、サニルブジン、ジドブジンは主に腎排泄型であり、本剤と排泄経路が異なる。本剤はこれらの薬剤と相互作用を示さないと推察される。

表4 併用薬投与時のリルビリン（150mg 1日1回投与）の薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用量	例数	リルビリンの薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時 (%) (90%信頼区間)		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ジダノシン <sup>6)</sup>	400mg 1日1回	13~21	100 (90-110)	100 (95-106)	100 (92-109)
テノホビル <sup>7)</sup>	300mg 1日1回	15~16	96 (81-113)	101 (87-118)	99 (83-116)
ダルナビル/リトナビル <sup>8)</sup>	800mg/100mg 1日1回	14~15	179 (156-206)	230 (198-267)	278 (239-324)
ロピナビル・リトナビル配合剤 <sup>9)</sup>	400・100mg 1日2回	15	129 (118-140)	152 (136-170)	174 (146-208)
ラルテグラビル <sup>a) 10)</sup>	400mg 1日2回	24	112 (104-120)	112 (105-119)	103 (96-112)
リファブチン <sup>18)</sup>	300mg 1日1回	14~17	65 (58-74)	54 (50-58)	51 (48-54)
リファブチン <sup>a) 3)</sup>	300mg 1日1回	10~18	69 (62-76)	58 (52-65)	52 (46-59)
リファブチン <sup>b) 3)</sup>	300mg 1日1回	17~18	143 (130-156) <sup>c)</sup>	116 (106-126) <sup>c)</sup>	93 (85-101) <sup>c)</sup>
ファモチジン <sup>4)</sup>	リルビリン製剤 投与12時間前 40mg 1回	22~24	99 (84-116)	91 (78-107)	-

併用薬	併用薬の用量	例数	リルビリンの薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時 (%) (90%信頼区間)		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ファモチジン <sup>4)</sup>	リルビリン製剤 投与2時間前 40mg 1回	22~24	15 (12-19)	24 (20-28)	-
ファモチジン <sup>4)</sup>	リルビリン製剤 投与4時間後 40mg 1回	22~24	121 (106-139)	113 (101-127)	-
リファンピシン <sup>1)</sup>	600mg 1日1回	15~16	31 (27-36)	20 (18-23)	11 (10-13)
ケトコナゾール <sup>19)</sup>	400mg 1日1回	14~15	130 (113-148)	149 (131-170)	176 (157-197)
オメプラゾール <sup>2)</sup>	20mg 1日1回	15~16	60 (48-73)	60 (51-71)	67 (58-78)
アセトアミノフェン <sup>20)</sup>	500mg 1回	16	109 (101-118)	116 (110-122)	126 (116-138)
アトルバスタチン <sup>21)</sup>	40mg 1日1回	16	91 (79-106)	90 (81-99)	90 (84-96)
クロルゾキサゾン <sup>22)</sup>	500mg 1回	16	117 (108-127)	125 (116-135)	118 (109-128)
シルデナフィル <sup>d) 23)</sup>	50mg 1回	15~16	92 (85-99)	98 (92-105)	104 (98-109)
シメプレビル <sup>a)</sup>	150mg 1日1回	21	104 (95-113)	112 (105-119)	125 (116-135)

未算出：-

a) リルビリン製剤25mg 1日1回投与時

b) リルビリン製剤50mg 1日1回投与時

c) リルビリン製剤25mgを単剤として投与したときとの比較

d) リルビリン製剤75mg 1日1回投与時

表5 リルビリン製剤（150mg 1日1回）投与時の併用薬の薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時 (%) (90%信頼区間)		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ジダノシン <sup>6)</sup>	400mg 1日1回	13~21	96 (80-114)	112 (99-127)	-
テノホビル <sup>7)</sup>	300mg 1日1回	15~16	119 (106-134)	123 (116-131)	124 (110-138)
ダルナビル <sup>8)</sup>	ダルナビル/リトナビル 800mg/100mg 1日1回	14~15	90 (81-100)	89 (81-99)	89 (68-116)
ロピナビル <sup>9)</sup>	ロピナビル・リトナビル配合剤 400・100mg 1日2回	15	96 (88-105)	99 (89-110)	89 (73-108)
ラルテグラビル <sup>b) 10)</sup>	400mg 1日2回	24	110 (77-158)	109 (81-147)	127 (101-160)
リファブチン <sup>18)</sup>	300mg 1日1回	14~17	103 (93-114)	103 (97-109)	101 (94-109)
リファンピシン <sup>1)</sup>	600mg 1日1回	15~16	102 (93-112)	99 (92-107)	-
ケトコナゾール <sup>19)</sup>	400mg 1日1回	14~15	85 (80-90)	76 (70-82)	34 (25-46)
オメプラゾール <sup>2)</sup>	20mg 1日1回	15~16	86 (68-109)	86 (76-97)	-
アセトアミノフェン <sup>20)</sup>	500mg 1回	16	97 (86-110)	92 (85-99)	-
エチニルエストラジオール <sup>a) 24)</sup>	エチニルエストラジオール・ノルエチステロン配合剤 0.035・1mg 1日1回	14~17	117 (106-130)	114 (110-119)	109 (103-116)
ノルエチステロン <sup>b) 24)</sup>	エチニルエストラジオール・ノルエチステロン配合剤 0.035・1mg 1日1回	14~17	94 (83-106)	89 (84-94)	99 (90-108)
アトルバスタチン <sup>21)</sup>	40mg 1日1回	16	135 (108-168)	104 (97-112)	85 (69-103)
クロルゾキサゾン <sup>22)</sup>	500mg 1回	16	98 (85-113)	103 (95-113)	-
シルデナフィル <sup>a) 23)</sup>	50mg 1回	15~16	93 (80-108)	97 (87-108)	-
R (-) メサドン <sup>b) 5)</sup>	メサドン 60~100mg 1日1回	12~13	86 (78-95)	84 (74-95)	78 (67-91)
S (+) メサドン <sup>b) 5)</sup>	メサドン 60~100mg 1日1回	12~13	87 (78-97)	84 (74-96)	79 (67-92)
メトホルミン <sup>b) 25)</sup>	850mg 1回	20	102 (95-110)	99 (94-104)	-

併用薬	併用薬の用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時 (%) (90%信頼区間)		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
シメプレビル <sup>1)</sup>	150mg 1日1回	21	110 (97-126)	106 (94-119)	96 (83-111)
ゾゴキシシン <sup>2)</sup>	0.5mg 1回	22	106 (97-117)	98 (93-104)	-

算出不能：-

a) リルビリン製剤75mg 1日1回投与時

b) リルビリン製剤25mg 1日1回投与時

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 抗HIV薬の使用経験のないHIV-1感染患者を対象とした海外臨床試験（第Ⅲ相試験）：C209試験（ECHO試験）及びC215試験（THRIVE試験）

抗HIV薬の使用経験のないHIV-1感染患者1368例を対象とし、リルビリン（RPV）25mg及び背景治療（BR）の1日1回投与と、エファビレンツ（EFV）600mg及びBRの1日1回投与の無作為割付け、二重盲検の実験対照による臨床第Ⅲ相比較試験を2試験実施した。両試験はBRを除き同一のデザインであり、ECHO試験のBRはTDF/FTCとし、THRIVE試験ではABC/3TC、AZT/3TC、TDF/FTCから医師がBRを選択した。両試験の併合解析において両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず、RPV+BR群686例の年齢中央値は36歳（範囲18-78）、男性が76%、人種は白人が61%、黒人又はアフリカ系アメリカ人24%、アジア人11%、その他が2%、規制により聴取不可が1%であった。ベースラインのHIV RNA量中央値は5.0 log<sub>10</sub>copies/mL（範囲2-7）、CD4陽性リンパ球数の中央値は249cells/μL（範囲1-888）、BRはTDF/FTCが80.2%、AZT/3TCが14.7%、ABC/3TCが5.1%であった。48週及び96週時の臨床成績を表1及び2に示す。<sup>29)</sup>

表1 48週及び96週時の臨床成績の概要

例数 (%)	ECHO試験		THRIVE試験		ECHO試験及びTHRIVE試験の併合解析	
	RPV+BR群 N=346	EFV+BR群 N=344	RPV+BR群 N=340	EFV+BR群 N=338	RPV+BR群 N=686	EFV+BR群 N=682
<b>48週時</b>						
ウイルス学的効果 <sup>注1)</sup> HIV RNA量 <50copies/mL	285 (82.4)	286 (83.1)	290 (85.3)	274 (81.1)	575 (83.8)	560 (82.1)
ウイルス学的失敗 <sup>注2)</sup>	38 (11.0)	15 (4.4)	24 (7.1)	18 (5.3)	62 (9.0)	33 (4.8)
死亡	0	0	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.1)	3 (0.4)
有害事象による投 与中止	6 (1.7)	25 (7.3)	8 (2.4)	21 (6.2)	14 (2.0)	46 (6.7)
他の理由による投 与中止	15 (4.3)	19 (5.5)	16 (4.7)	20 (5.9)	31 (4.5)	39 (5.7)
<b>96週時</b>						
ウイルス学的効果 <sup>注1)</sup> HIV RNA量 <50copies/mL	263 (76.0)	271 (78.8)	269 (79.1)	258 (76.3)	532 (77.6)	529 (77.6)
ウイルス学的失敗 <sup>注2)</sup>	45 (13.0)	16 (4.7)	34 (10.0)	24 (7.1)	79 (11.5)	40 (5.9)
死亡	0	3 (0.9)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.1)	6 (0.9)
有害事象による投 与中止	10 (2.9)	29 (8.4)	16 (4.7)	23 (6.8)	26 (3.8)	52 (7.6)
他の理由による投 与中止	28 (8.1)	25 (7.3)	20 (5.9)	30 (8.9)	48 (7.0)	55 (8.1)

注1) ITT-TLOVR：HIV RNA量<50copies/mLが連続して認められ48週又は96週時まで持続

注2) ウイルス学的再燃例（2回連続でHIV-1 RNA量<50copies/mLが認められ、その後48週又は96週までに2回連続でHIV-1 RNA量≥50copies/mLが認められた患者）又はウイルス学的非抑制例（48週又は96週までに2回連続したHIV-1 RNA量<50copies/mLが認められなかった患者）を含む。

表2 ベースラインHIV RNA量別、ベースラインCD4陽性リンパ球数別、BR別48週及び96週時のウイルス学的効果<sup>注1)</sup>（HIV RNA量<50copies/mL）及びウイルス学的失敗例<sup>注2)</sup>

	48週時		96週時	
	RPV+BR群 N=686	EFV+BR群 N=682	RPV+BR群 N=686	EFV+BR群 N=682
ベースラインHIV RNA量 (copies/mL) 別ウイルス学的効果				
≤100,000	90.2% (332/368例)	83.6% (276/330例)	84.0% (309/368例)	79.9% (263/329例)
>100,000	77.4% (246/318例)	81.0% (285/352例)	70.1% (223/318例)	75.4% (266/353例)
ベースラインHIV RNA量 (copies/mL) 別ウイルス学的失敗				
≤100,000	4.3% (16/368例)	3.3% (11/329例)	5.7% (21/368例)	3.6% (12/329例)

	48週時		96週時	
	RPV+BR群 N=686	EFV+BR群 N=682	RPV+BR群 N=686	EFV+BR群 N=682
>100,000	15.4% (49/318例)	6.8% (24/352例)	18.2% (58/318例)	7.9% (28/353例)
ベースラインCD4陽性リンパ球数 (cells/μL) 別ウイルス学的効果				
<50	58.8% (20/34例)	80.6% (29/36例)	55.9% (19/34例)	69.4% (25/36例)
≥50、<200	80.4% (156/194例)	81.7% (143/175例)	71.1% (138/194例)	74.9% (131/175例)
≥200、<350	86.9% (272/313例)	82.4% (253/307例)	80.5% (252/313例)	79.5% (244/307例)
≥350	90.3% (130/144例)	82.9% (136/164例)	85.4% (123/144例)	78.7% (129/164例)
ベースラインCD4陽性リンパ球数 (cells/μL) 別ウイルス学的失敗				
<50	17.6% (6/34例)	2.8% (1/36例)	17.6% (6/34例)	11.1% (4/36例)
≥50、<200	13.9% (27/194例)	8.0% (14/175例)	19.1% (37/194例)	8.0% (14/175例)
≥200、<350	6.7% (21/313例)	4.6% (14/307例)	8.3% (26/313例)	4.9% (15/307例)
≥350	5.6% (8/144例)	2.4% (4/164例)	6.9% (10/144例)	4.3% (7/164例)
BR別ウイルス学的効果				
TDF/FTC	83.5% (459/550例)	82.4% (450/546例)	76.9% (423/550例)	77.3% (422/546例)
AZT/3TC	87.1% (88/101例)	80.6% (83/103例)	81.2% (82/101例)	76.7% (79/103例)
ABC/3TC	88.6% (31/35例)	84.8% (28/33例)	77.1% (27/35例)	84.8% (28/33例)

注1) TLOVRアルゴリズム

注2) ウイルス学的再燃例（2回連続でHIV-1 RNA量<50copies/mLが認められ、その後48週又は96週までに2回連続でHIV-1 RNA量≥50copies/mLが認められた患者）又はウイルス学的非抑制例（48週又は96週までに2回連続したHIV-1 RNA量<50copies/mLが認められなかった患者）を含む。

48週時のCD4陽性リンパ球数のベースラインからの増加量の平均値はRPV+BR群で192cells/μL、EFV+BR群で176cells/μLであった〔推定された投与群間差は17.9（95%信頼区間2.1~33.6）〕。また、96週時のCD4陽性リンパ球数のベースラインからの増加量の平均値はRPV+BR群で228cells/μL、EFV+BR群で219cells/μLであった〔推定された投与群間差は11.3（95%信頼区間-6.8~29.4）〕。

#### 17.1.2 抗HIV薬の使用経験のないHIV-1感染患者を対象とした海外臨床試験（第Ⅱb相試験）：C204試験

抗HIV薬の使用経験のないHIV-1感染患者368例を対象とし、3用量のRPV（25mg、75mg、150mg）及びBRの1日1回投与とEFV 600mg及びBRの1日1回投与の無作為割付け、実薬対照による臨床第Ⅱb相比較試験を実施した。96週時までを用量設定相（RPV投与群のみ盲検化）、96週以降を長期投与相（非盲検）とした。BRはAZT/3TC、TDF/FTCから医師がBRを選択した。96週までのウイルス学的効果（HIV RNA量<50copies/mL）を表3に、96週以降240週までのウイルス学的効果を表4に示す。96週時におけるウイルス学的効果が認められた被験者の割合はRPV 25mg+BR群（N=93）で76.3%、EFV+BR群（N=89）で70.8%であった。CD4陽性リンパ球数のベースラインからの増加量の平均値はRPV 25mg+BR群で146cells/μL、EFV+BR群で160cells/μLであった。96週時においてウイルス学的効果が認められた被験者のうち、RPV+BR群では74%、EFV+BR群では81%が、240週時もウイルス学的効果を維持していた。<sup>30)</sup>

表3 96週まで（用量設定相）のウイルス学的効果<sup>注1)</sup>（HIV RNA量<50copies/mL）

	RPV 25mg+BR群 N=93	EFV+BR群 N=89
16週	64例 (68.8%)	70例 (78.7%)
32週	73例 (78.5%)	76例 (85.4%)
48週	74例 (79.6%)	72例 (80.9%)
64週	72例 (77.4%)	69例 (77.5%)
80週	71例 (76.3%)	64例 (71.9%)
96週	71例 (76.3%)	63例 (70.8%)

注1) TLOVRアルゴリズム

表4 96週以降240週まで（長期投与相）のウイルス学的効果<sup>注1)</sup>（HIV RNA量<50copies/mL）

	RPV+BR群 <sup>注2)</sup> N=279	EFV+BR群 N=89
96週	204例 (73.1%)	63例 (70.8%)
120週	187例 (67.0%)	59例 (66.3%)
144週	180例 (64.5%)	55例 (61.8%)
168週	173例 (62.0%)	54例 (60.7%)

	RPV+BR群 <sup>注2)</sup> N=279	EFV+BR群 N=89
192週	163例 (58.4%)	54例 (60.7%)
216週	156例 (55.9%)	53例 (59.6%)
240週	152例 (54.5%)	51例 (57.3%)

注1) TLOVRアルゴリズム

注2) RPV+BRを投与している被験者は96週からRPVの用量を75mgとした。更に144週前後の時点からRPVの用量を25mgに変更した。

本剤25mgが投与された93例の安全性評価を行った。本剤の有害事象は90.3% (84/93例) に認められた。主な有害事象は、悪心31例 (33.3%)、上気道感染17例 (18.3%)、頭痛16例 (17.2%)、浮動性めまい12例 (12.9%)、単純ヘルペス10例 (10.8%) 等であった。

### 17.3 その他

#### 17.3.1 QT間隔に対する影響

健康成人60例を対象に本剤25mg (臨床用量) を1日1回反復経口投与し、本剤の定常状態時のQTcF間隔に及ぼす影響を検討した結果、QTcF間隔に対し臨床的に有意な影響は認められなかった (プラセボとの差の最大値: 2.2ms) [プラセボ及び陽性対照 (moxifloxacin 400mg 1日1回) を用いた無作為割付クロスオーバー試験]。

なお、健康成人におけるQT/QTcF評価試験において、高用量の rilpivirin (75mg及び300mg)<sup>注)</sup> を1日1回反復経口投与したとき、QTcF間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差の平均値 (95%信頼区間の上限) はそれぞれ10.7 (15.3) ms及び23.3 (28.4) msであった。<sup>27)、28)</sup> (外国人データ) [9.1.1、10.2参照]

注) 本剤の承認された1日用量は25mgである。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

リルピビリンはジアリルピリミジン骨格を有し、HIV-1に作用するNNRTIである。リルピビリンは、HIV-1逆転写酵素 (RT) を非競合的に阻害し、ヒトDNAポリメラーゼ $\alpha$ 、 $\beta$ 及び $\gamma$ を阻害しない。<sup>31)、32)</sup>

### 18.2 抗ウイルス作用

T細胞株に急性感染させた野生型 (WT) HIV-1実験室株のIII<sub>B</sub>に対するリルピビリンの50%有効濃度 (EC<sub>50</sub>) の中央値は、0.73nmol/L (0.27ng/mL) であった。

リルピビリンはHIV-1臨床分離株のgroup Mに対して0.07~1.01nmol/L (0.03~0.37ng/mL)、group Oに対して2.88~8.45nmol/L (1.06~3.10ng/mL) のEC<sub>50</sub>値を示した。

リルピビリンは、NRTI/NtRTI (アバカビル、ジダノシン、エムトリシタピン、サンルブジン及びテノホビル)、プロテアーゼ阻害剤 (アンブレナビル、アタザナビル、ダルナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルфинаビル、リトナビル、サキナビル及びtipranavir)、NNRTI (エファビレンツ、エトラビリン及びネビラピン)、融合阻害剤 (enfuvirtide) 及びCCR5阻害剤 (マラビロク) との併用により相加作用を示した。NRTIであるラミブジン及びジドブジン、インテグラーゼ阻害剤であるラルテグラビルとは相加又は相乗作用を示した。<sup>31)</sup>

### 18.3 薬剤耐性

異なる由来及びサブタイプのWT又はNNRTI耐性HIV-1株を用いた*in vitro*耐性獲得試験において、リルピビリン耐性株が出現した。この耐性株で最も高頻度で出現したアミノ酸変異はL100I、K101E、V108I、E138K、V179F、Y181C、H221Y、F227C及びM230Iであった。

生物学的カットオフ値 (BCO) を超えるFC値 [表現型耐性の指標であるEC<sub>50</sub>値の比 (各種分離株に対するEC<sub>50</sub>値/WT HIV-1株に対するEC<sub>50</sub>値)] を示した株を、リルピビリン耐性とした。

第Ⅲ相試験の48週併合解析において、本剤投与群のウイルス学的失敗例72例のうち62例にベースライン時からの耐性変異が認められた。NNRTI耐性を示すアミノ酸変異は主に、V90I、L100I、K101E、E138K、E138Q、V179I、Y181C、V189I、H221Y及びF227Cが認められた。48週時に認められた変異は96週時にも認められた。ベースライン時にみられたV90I及びV189Iは本試験で効果に影響を及ぼさなかった。リルピビリン投与期間にE138Kのアミノ酸変異が最も高い頻度で発現し、多くがM184Iのアミノ酸変異を伴っていた。

*In vitro*及び*in vivo*での検討結果から、ベースライン時にK101E、K101P、E138A、E138G、E138K、E138R、E138Q、V179L、Y181C、Y181I、Y181V、Y188L、H221Y、F227C、M230I及びM230Lのアミノ酸変異を有する株は、リルピビリンの抗ウイルス効果に影響を及ぼす可能性があると考えられた。<sup>29)~31)、33)</sup>

### 18.4 交差耐性

リルピビリンは、RTにK103N及びY181C等のNNRTI耐性関連アミノ酸変異を1個導入した67株のうち64株 (96%) に抗ウイルス作用を示した。リルピビリンへの感受性の低下をもたらした単一のアミノ酸変異はK101P、Y181I及びY181Vであった。K103Nのアミノ酸変異は、単一でリルピビリンに対する感受性が低下しなかったが、K103N及びL100Iの二重変異では、リルピビリンに対する感受性が7倍低下した。

エファビレンツ及びネビラピリンのどちらか一方若しくは両方に耐性を示す4786株のHIV-1組換え型臨床分離株のうち62%の株は、リルピビリンに対して感受性を維持 (FC値 $\leq$ BCO) していた。

第Ⅲ相試験の48週併合解析において、RPV+BR群のウイルス学的失敗62例中31例が表現型耐性検査にて本剤に対する感受性が低下していた。これらのうち28例はエトラビリン、27例はエファビ

レンツ、14例はネビラピリンへの耐性を示した。48週時に認められた交差耐性は96週時にも認められた。

第Ⅲ相試験の96週併合解析において、本剤に耐性を示したRPV+BR群のウイルス学的失敗例の中では、ベースラインHIV RNA量が $>100,000$ copies/mLの被験者よりもベースラインHIV RNA量が $\leq 100,000$ copies/mLの被験者の方が、表現型交差耐性を示した被験者数は少なかった。本剤に耐性を示すウイルス学的失敗例において、ベースラインのHIV RNA量が $\leq 100,000$ copies/mLの被験者5例のうち、3例はエファビレンツ、4例はエトラビリン、1例はネビラピリンへの耐性を示した。ベースラインのHIV RNA量が $> 100,000$ copies/mLの被験者30例のうち、27例はエファビレンツ、28例はエトラビリン、15例はネビラピリンへの耐性を示した。<sup>29)、31)、34)</sup>

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: リルピビリン塩酸塩 (Rilpivirine Hydrochloride)

化学名: 4-[[4-[[4-[(1E)-2-Cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl]

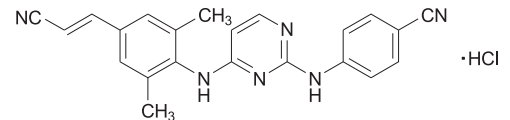
amino]pyrimidin-2-yl]amino] benzonitrile monohydrochloride

分子式: C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub> · HCl

分子量: 402.88

性状: 白色の粉末

化学構造式:



融点: 約250°C (分解)

分配係数: log P=4.86 (1-オクタノール/pH 7.0リン酸緩衝液)

溶解性: メタノール 5.8mg/mL

エタノール 0.67mg/mL

水 0.01mg/mL

## 20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は遮光保存の必要があるため、服用直前にボトルから取り出すよう指導すること。

## 21. 承認条件

21.1 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るよう、医師に要請すること。

21.2 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。

21.3 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申請書添付資料として提出すること。

## 22. 包装

30錠 [ボトル、バラ]

## 23. 主要文献

- 社内資料: リファンピシンとリルピビリンの相互作用 (2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.8.3.1)
- 社内資料: オメプラゾールとリルピビリンの相互作用 (2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.8.3.9)
- 社内資料: リファブチンとリルピビリンの相互作用 [TMC278IFD1003]
- 社内資料: ファモチジンとリルピビリンの相互作用 (2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.8.3.10)
- 社内資料: メサドンとリルピビリンの相互作用 (2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.8.3.8)
- 社内資料: ジダノシンとリルピビリンの相互作用 (2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.8.1.2)
- 社内資料: テノホビルとリルピビリンの相互作用 (2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.8.1.1)
- 社内資料: ダルナビル/リトナビルとリルピビリンの相互作用 (2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.8.1.4)
- 社内資料: ロピナビル/リトナビルとリルピビリンの相互作用 (2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.8.1.3)
- 社内資料: ラルテグラビルとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C153]
- 社内資料: リルピビリンの薬物動態の検討 [TMC278-IFD4005]
- 社内資料: リルピビリンの薬物動態の検討 (2012年5月18日承認、CTD2.7.1-2.2.1)
- 社内資料: リルピビリンの薬物動態に及ぼす食事の影響の検討 (2012年5月18日承認、CTD2.7.1-2.3.1)
- 社内資料: リルピビリンの蛋白結合に関する検討 (2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.1.2)
- 社内資料: リルピビリンの代謝に関する検討 (2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.1.3.3)
- 社内資料: リルピビリンの薬物動態の検討 (2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.2)

- 17) 社内資料：リルピピリンの薬物動態の検討（2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.7)
- 18) 社内資料：リファブチンとリルピピリンの相互作用（2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.8.3.2)
- 19) 社内資料：ケトコナゾールとリルピピリンの相互作用（2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.8.3.3)
- 20) 社内資料：アセトアミノフェンとリルピピリンの相互作用（2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.8.3.11)
- 21) 社内資料：アトルバスタチンとリルピピリンの相互作用（2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.8.3.5)
- 22) 社内資料：クロルゾキサゾンとリルピピリンの相互作用（2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.8.3.12)
- 23) 社内資料：シルデナフィルとリルピピリンの相互作用（2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.8.3.4)
- 24) 社内資料：エチニルエストラジオール/ノルエチステロンとリルピピリンの相互作用（2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.8.3.7)
- 25) 社内資料：メトホルミンとリルピピリンの相互作用 [TMC278IFD1004]
- 26) 社内資料：ジゴキシンとリルピピリンの相互作用 [TMC278IFD1001]
- 27) 社内資料：リルピピリンのQT間隔に対する作用（2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.9.3)
- 28) 社内資料：リルピピリンのQT間隔に対する作用（2012年5月18日承認、CTD2.7.2-2.9.1)
- 29) 社内資料：リルピピリンとエファビレンツの初回治療HIV-1感染患者に対する臨床成績 [TMC278-C904]（2012年5月18日承認、CTD2.7.3-3.1)
- 30) 社内資料：リルピピリンの初回治療HIV-1感染患者に対する臨床成績（2012年5月18日承認、CTD2.7.3-2.3)
- 31) Azijn H, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54: 718-727
- 32) 社内資料：リルピピリンの作用機序（2012年5月18日承認、CTD2.6.2-3.2)
- 33) Mojgan H, et al. : 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. 2012; March 5-8
- 34) 社内資料：リルピピリンの抗ウイルス作用（2012年5月18日承認、CTD2.7.2-3.2.3)

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒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  
<https://www.janssenpro.jp>

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 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

## 抗ウイルス化学療法剤

リルビピリン塩酸塩・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタピン配合錠

劇薬  
処方箋医薬品\*

## オデフシィ®配合錠

## ODEFSEY® Combination Tablets

\*注意- 医師等の処方箋により使用すること

承認番号	23000AMX00793000
販売開始	2018年9月

## 1. 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。[9.1.3参照]

## 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)




- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- \* 2.2 リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、デキサメタゾン (全身投与) (単回投与を除く)、セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品、プロトンポンプ阻害剤 (オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール、ボノプラザンフマル酸塩、アスピリン・ボノプラザンフマル酸塩) を投与中の患者 [10.1参照]

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

販売名	オデフシィ配合錠
有効成分	(1錠中) リルビピリン塩酸塩27.5mg(リルビピリンとして25mg)、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩28mg(テノホビル アラフェナミドとして25mg)、エムトリシタピン200mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ポピドン、ポリソルベート20、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黒酸化鉄

## 3.2 製剤の性状

色・剤形	灰色のフィルムコーティング錠			
外形	表面	裏面	側面	
				
大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)
	15	7	6	0.67
識別コード	GSI			

## 4. 効能又は効果

## HIV-1感染症

## 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 以下のいずれかのHIV-1感染患者に使用すること。[17.1.3、17.1.4参照]
- 抗HIV薬の治療経験がなく、HIV-1 RNA量100,000copies/mL以下である患者
  - ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前6ヵ月間以上においてウイルス学的抑制(HIV-1 RNA量が50copies/mL未満)が得られており、リルビピリン、テノホビル又はエムトリシタピンに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗HIV薬既治療患者

5.2 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。

5.3 未治療のHIV-1感染患者を対象としたリルビピリンの海外臨床第Ⅲ相試験において、以下の結果が得られていることから、本剤による治療開始時には、これらの情報について考慮すること。

5.3.1 ウイルス学的失敗例で、背景治療であるラミブジン/エムトリシタピン関連耐性の発現割合は、エファビレンツ群(対照薬群)よりもリルビピリン群で高かった。[18.3.2参照]

5.3.2 ベースラインCD4陽性リンパ球数が200cells/ $\mu$ L未満の被験者では、200cells/ $\mu$ L以上の被験者と比べて、ウイルス学的失敗例の割合が高かった。[17.1.3、17.1.4参照]

## 6. 用法及び用量

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

## 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は、HIV-1感染症に対して1剤で治療を行うものであるため、他の抗HIV薬と併用しないこと。また、エムトリシタピ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。

7.2 本剤はリルビピリン塩酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩及びエムトリシタピンを含有する配合剤である。これらの成分又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤と併用しないこと。

7.3 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。[8.2、16.6.3参照]

## 8. 重要な基本的注意

\* 8.1 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。

8.1.1 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。

8.1.2 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。

\* 8.1.3 抗HIV療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者へのHIV感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。

\* 8.1.4 抗HIV療法が、血液等による他者への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。

8.1.5 本剤を処方どおりに毎日服用すること。また、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。

8.1.6 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。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。

8.2 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。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、本剤投与後も定期的な検査等により、患者の状態を注意深く観察すること。[7.3、9.1.2、10.2、16.6.3参照]

**8.3 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。

**8.4 エムトリシタピン製剤の試験において皮膚変色が発現し、その発現頻度は有色人種に高いことが示唆されている。**

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 不整脈を起こしやすい患者

低カリウム血症、著しい徐脈、急性心筋虚血、うっ血性心不全、先天性QT延長症候群等の患者では、QT延長により不整脈が発現するおそれがある。リルビピリン75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている。[10.2、17.3.1参照]

#### 9.1.2 腎機能障害のリスクを有する患者

クレアチニンクリアランス及び血清リンの検査を実施すること。[8.2参照]

#### 9.1.3 B型肝炎ウイルス(HBV)感染を合併している患者

(1)本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。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。特に非代償性の場合、重症化するおそれがある。

(2)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。リルビピリン製剤の海外臨床第Ⅲ相試験において、これらの患者では、肝臓関連有害事象(臨床検査値異常を含む)の発現頻度が非重複感染患者より高かった[重複感染患者33.3%(18/54例)、非重複感染患者4.9%(31/632例)]。[1.参照]

(3)本剤中止後数ヵ月間は、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。本剤中止後に肝炎が悪化した場合、非代償性の肝不全となる可能性があるため、必要に応じて抗HBV薬の投与を考慮すること。本剤の投与中止により、急激な肝炎の悪化がみられるおそれがある。[1.参照]

#### 9.1.4 C型肝炎ウイルス感染を合併している患者

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

#### 9.1.5 病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患を有する患者

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

## 9.2 腎機能障害患者

### 9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

エムトリシタピンの血中濃度が上昇する。[16.6.3参照]

## 9.5 妊婦

**9.5.1 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のみ投与すること。**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。

**9.5.2 妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤を投与したとき、出産後と比較し、リルビピリンの血中濃度低下が認められている。**[16.6.4参照]

## 9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。なお、HIV感染女性患者は、乳児のHIV感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。テノホビル及びエムトリシタピンのヒト乳汁への移行が報告されている<sup>1)</sup>が、テノホビル アラフェナミドのヒト乳汁への移行は不明である。また、リルビピリンは、動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されているが、ヒト乳汁への移行は不明である。

## 9.7 小児等

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

## 9.8 高齢者

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

## 10. 相互作用

リルビピリンは、主にCYP3Aにより代謝される。

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

テノホビル アラフェナミドは、カテプシンA、CYP3A及びP糖蛋白の基質である。

### 10.1 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 <sup>2)</sup> リファジン リファブチン <sup>3)</sup> ミコブチン [2.2、16.7.2参照]	リルビピリン及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、リルビピリンの代謝が促進される。これらの薬剤のP糖蛋白誘導作用により、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するおそれがある。
カルバマゼピン テグレトール フェノバルビタール フェノバル等 フェニトイン アレピアチン等 ホスフェニトイン ホストイン [2.2参照]	リルビピリン及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 [2.2参照]		
デキサメタゾン(全身投与)(単回投与を除く) デカドロン等 [2.2参照]	リルビピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、リルビピリンの代謝が促進される。
* プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール <sup>4)</sup> オメプラール、オメプラゾン ランソプラゾール タケプロン ラベプラゾール パリエット エソメプラゾール ネキシウム ボノプラザンフマル酸塩 タケキャブ アスピリン・ボノプラザンフマル酸塩 キャブピリン [2.2、16.7.2参照]	リルビピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	胃内のpH上昇により、リルビピリンの吸収が低下する。

## 10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
H <sub>2</sub> 遮断剤 ファモチジン <sup>5)</sup> シメチジン ニザチジン ラニチジン [16.7.2参照]	リルピビリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。これらの薬剤は、本剤投与の12時間以上前又は4時間以上後に投与すること。	胃内のpH上昇により、リルピビリンの吸収が低下する。
制酸剤 乾燥水酸化アルミニウムゲル 沈降炭酸カルシウム等	リルピビリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。これらの薬剤は、本剤投与の2時間以上前又は4時間以上後に投与すること。	
クラリスロマイシン エリスロマイシン	リルピビリンの血中濃度が上昇する可能性がある。代替としてアジスロマイシン等を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、リルピビリンの代謝が阻害される。
メサドン <sup>6)</sup> [16.7.2参照]	メサドンの血中濃度が低下することがある。	機序不明
アシクロビル バラシクロビル ガンシクロビル バルガンシクロビル等	これらの薬剤、テノホビル又はエムトリシタピンの血中濃度が上昇し、有害事象を増強するおそれがある。	尿細管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合、排泄経路の競合により排泄が遅延する。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 アミオダロン ソタロール等 [9.1.1、17.3.1参照]	QT延長、心室性頻拍(Torsades de Pointesを含む)が発現するおそれがある。	リルピビリン75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている。
腎毒性を有する薬剤 [8.2、11.1.1参照]	これらの薬剤との併用は避けることが望ましい。	これらの薬剤との併用により血漿中濃度が上昇するおそれがある。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 重度の腎機能障害(頻度不明)

急性腎障害、腎不全、腎尿細管壊死、ファンコニー症候群、近位尿細管腎症、間質性腎炎(急性を含む)、腎性尿崩症等の重度の腎機能障害があらわれることがある。臨床検査値に異常が認められた場合には、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。[10.2参照]

#### 11.1.2 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)(頻度不明)

乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常(アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等)が認められた場合には、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。テノホビル又はエムトリシタピンを含む核酸系逆転写酵素阻害剤の単独投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)が、女性に多く報告されている。

### 11.2 その他の副作用

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
免疫系障害			免疫再構築症候群
代謝及び栄養障害		食欲減退	体重増加、体脂肪の再分布/蓄積

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
精神障害	不眠症、異常な夢	うつ病、睡眠障害	抑うつ気分
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、傾眠	
胃腸障害	下痢、鼓腸、悪心	腹痛、嘔吐、腹部不快感、消化不良	
肝胆道系障害			トランスアミナーゼ上昇
皮膚及び皮下組織障害		発疹	血管性浮腫、蕁麻疹
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労	

## 13. 過量投与

### 13.1 処置

エムトリシタピン及びテノホビルは血液透析により一部除去される。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### \* 16.1.1 日本人における成績

健康成人に本剤を食後に単回経口投与したときの各成分の薬物動態パラメータを表1に示す。<sup>7)</sup>

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各成分の薬物動態パラメータ

8例	薬物動態パラメータ			
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
リルピビリン	153 (28.4)	3880 (22.4)	3.50 [2.00, 6.00]	30.3 [16.7, 60.2]
テノホビル アラフェナミド	222 (48.0)	204 (48.3)	1.50 [0.75, 3.00]	0.330 [0.288, 0.438]
エムトリシタピン	2960 (20.6)	12000 (15.4)	2.00 [0.75, 3.50]	10.6 [6.18, 26.7]

平均値(CV%), t<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>: 中央値[範囲]

#### 16.1.2 単回投与

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

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

95例	薬物動態パラメータ			
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
リルピビリン	121.4 (26.1)	3843.1 (36.2)	4.00 (4.00, 5.00)	51.65 (36.83, 66.88)
テノホビル アラフェナミド	198.0 (57.7)	263.6 (42.0)	1.50 (1.00, 2.00)	0.42 (0.39, 0.49)
エムトリシタピン	1608.6 (26.5)	9603.2 (21.6)	2.00 (1.50, 3.00)	18.71 (15.05, 25.27)

平均値(CV%), t<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>: 中央値(四分位値)

#### 16.1.3 HIV-1感染患者

##### (1) リルピビリン

抗HIV薬による治療経験のないHIV-1感染患者に、リルピビリン製剤25mgを1日1回反復経口投与した第Ⅲ相試験の成績を用いた母集団薬物動態解析より得た血漿中リルピビリンの薬物動態パラメータ(推定値)を表3に示す。HIV-1感染患者における血漿中リルピビリンの曝露量は健康成人より低値であった。(外国人データ)

表3 外国人成人HIV-1感染患者における血漿中リルピビリンの薬物動態パラメータ推定値[第Ⅲ相試験(C209及びC215試験)の96週時併合解析]

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

12歳以上18歳未満の小児HIV-1感染患者にリルピビリン25mgを1日1回反復投与したときの、リルピビリンの薬物動態パラメータを表4に示す。(外国人データ)

表4 外国人小児(12歳以上18歳未満)HIV-1感染患者における血漿中リルピビリンの薬物動態パラメータ(C213試験)

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

(2) テノホビル アラフェナミド/エムトリシタビン

12歳から82歳のHIV-1感染患者を対象としたエルビテグラビル・コピシタット・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタビン配合剤(150・150・11.2・200mg)の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験から得られたテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ(母集団薬物動態解析による推定値)を表5に、エムトリシタビンの薬物動態パラメータを表6に示す。(外国人データ)

表5 外国人HIV-1感染患者における血漿中テノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ推定値

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

母集団平均(CV%)

表6 外国人HIV-1感染患者における血漿中エムトリシタビンの薬物動態パラメータ

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

平均値(CV%)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

外国人健康成人に本剤を標準食(600kcal、脂質27%)又は高脂肪食(800-1000kcal、脂質50%)とともに単回経口投与したときの各成分の血漿中曝露量、空腹時に単回経口投与したときの曝露量と比較した結果を表7に示す。(外国人データ)

表7 外国人健康成人に本剤を食後又は空腹時に単回経口投与したときの各成分の薬物動態に及ぼす食事の影響

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

注) AUC<sub>last</sub>

16.3 分布

16.3.1 リルビピリン

リルビピリンの血漿蛋白結合率は約99.7%であり、主にアルブミンに結合した(*in vitro*、平衡透析法)。<sup>8)</sup>

16.3.2 テノホビル アラフェナミド

テノホビルのヒト血漿蛋白結合率(*in vitro*)は、0.01~25µg/mLの範囲で0.7%未満であった。テノホビル アラフェナミドのヒト血漿蛋白結合率(*ex vivo*)は、約80%であった。

16.3.3 エムトリシタビン

エムトリシタビンのヒト血漿蛋白結合率(*in vitro*)は、0.02~200µg/mLの範囲で4%未満であった。

16.4 代謝

16.4.1 リルビピリン

*In vitro*試験で、リルビピリンは主にCYP3Aにより代謝された。<sup>9)</sup> [16.7.1参照]

16.4.2 テノホビル アラフェナミド

経口投与後、末梢血単核球及びマクロファージのカテプシンA及び肝細胞のカルボキシルエステラーゼ1によりテノホビルに代謝され、その後、テノホビルニリン酸に代謝された。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。[16.7.1参照]

16.4.3 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。

16.5 排泄

16.5.1 リルビピリン

健康成人に<sup>14</sup>C-リルビピリン(液剤)150mgを単回経口投与したとき、投与した総放射能の85%(平均値)が糞中、6.1%(平均値)が尿中から回収された。糞中及び尿中の未変化体の排泄率は、それぞれ投与量の25%(平均値)及び1%未満であった。<sup>10)</sup> (外国人データ)

16.5.2 テノホビル アラフェナミド

健康成人に<sup>14</sup>C-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。(外国人データ)

16.5.3 エムトリシタビン

健康成人に<sup>14</sup>C-エムトリシタビンを投与したとき、投与した量の約86%は尿中から回収され、13%は代謝物として回収された。エムトリシタビンの代謝物は、3'-スルホキシドジアステレオマーとグルクロン酸抱合体である。エムトリシタビンは、糸球体ろ過と尿細管への能動輸送の両方により腎排泄されることが示唆されている。(外国人データ)

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

(1) リルビピリン

軽度肝機能障害患者(Child-PughスコアA、8例)にリルビピリン25mgを1日1回反復投与したときのリルビピリンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>24</sub>は、肝機能正常被験者と比較してそれぞれ27%及び47%高かった。中等度肝機能障害患者(Child-PughスコアB、8例)にリルビピリン25mgを1日1回反復投与したとき、肝機能正常被験者と比較してリルビピリンのC<sub>max</sub>は5%低く、AUC<sub>24</sub>は5%高かった。<sup>11)</sup> (外国人データ)

(2) テノホビル アラフェナミド

軽度肝機能障害(Child-PughスコアA)患者における、テノホビル アラフェナミド25mg単回投与時のテノホビル アラフェナミドのC<sub>max</sub>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<sub>max</sub>及びAUCは、それぞれ3%及び11%低下した。また、中等度肝機能障害(Child-PughスコアB)患者における、テノホビル アラフェナミド25mg単回投与時のテノホビル アラフェナミドのC<sub>max</sub>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<sub>max</sub>及びAUCは、それぞれ12%及び3%低下した。

重度肝機能障害(Child-PughスコアC)患者における、テノホビル アラフェナミド25mg単回投与時のテノホビル アラフェナミドのC<sub>max</sub>及びAUCは、肝機能正常被験者に対し、それぞれ55%及び46%低下し、テノホビルのC<sub>max</sub>及びAUCは、それぞれ10%及び37%低下した。蛋白結合率で補正したとき(重度肝機能障害患者及び肝機能正常被験者ではそれぞれ38%及び20%)、重度肝機能障害患者の遊離型(非結合型)テノホビル アラフェナミドのC<sub>max</sub>及びAUCは、肝機能正常被験者に対し、それぞれ18%及び6%低下した。(外国人データ)

(3) エムトリシタビン

エムトリシタビンは代謝の影響をほとんど受けないため、肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。

16.6.2 B型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者

(1) リルビピリン

母集団薬物動態解析の結果、B型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルスとHIV-1の重複感染患者の血漿中リルビピリンのAUC<sub>24</sub>及びC<sub>0</sub>に、臨床的に問題となる影響はなかった。(外国人データ)

16.6.3 腎機能障害患者

(1) リルビピリン

リルビピリンの腎排泄は限定的であるため、腎機能障害患者を対象とした試験は実施していない。リルビピリンは血漿蛋白結合率が高いことから、血液透析や腹膜透析により除去される可能性は低い。<sup>8), 10)</sup>

(2) テノホビル アラフェナミド

重度腎機能障害患者[クレアチニンクリアランス(C<sub>Lcr</sub>)が15mL/min以上30mL/min未満、透析未施行]及び腎機能正常被験者(C<sub>Lcr</sub>90mL/min以上)にテノホビル アラフェナミド25mgを単回投与したときのテノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータを表8に示す。(外国人データ) [7.3、8.2参照]

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

薬物動態パラメータ	健康成人	腎機能障害患者	最小二乗平均の比(%) (90%信頼区間)
テノホビルアラフェナミド			
例数	13	14	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	198.8(62.1)	363.7(65.7)	179.43 (123.73, 260.20)
AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	267.3(49.2)	513.2(47.3)	191.89 (137.81, 267.18)
t <sub>1/2</sub> (h)	0.53(22.8)	0.75(51.8)	-
テノホビル			
例数	13	14	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	9.5(36.5)	26.4(32.4)	279.31 (231.48, 337.02)
AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	342.6(27.2)	2073.8(47.1)	573.76 (457.21, 720.01)
t <sub>1/2</sub> (h)	51.28(12.2)	56.53(19.6)	-

平均値(CV%)  
未算出:-

(3) エムトリシタビン

腎機能障害患者にエムトリシタビン200mgを単回投与したときの薬物動態パラメータを表9に示す。

なお、投与1.5時間以内に開始した3時間の血液透析(血液流量400mL/min、透析液流量600mL/min)により投与量の約30%が除去された。(外国人データ) [7.3、8.2、9.2.1参照]

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

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

平均値±標準偏差  
未算出：-

16.6.4 妊婦、産婦への投与

妊娠中期のHIV-1感染患者(15例)に、リルピビリン25mgを1日1回投与したとき、リルピビリンのC<sub>max</sub>、AUC<sub>24h</sub>及びC<sub>min</sub>は、出産後(6~12週; 11例)と比較してそれぞれ21%、29%及び35%減少し、妊娠後期(13例)では、それぞれ20%、31%及び42%減少した。(外国人データ) [9.5.2参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験成績

(1) リルピビリン

MATE-2Kに対する阻害作用(IC<sub>50</sub>値: 0.05μM未満)を示した。 [16.4.1参照]

(2) テノホビル アラフェナミド

P-gp、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質である。また、テノホビルはOAT1、OAT3及びMRP4の基質であり、OAT1に対する弱い阻害作用(IC<sub>50</sub>値: 29.3μM)を示した。 [16.4.2参照]

16.7.2 臨床成績

本剤の有効成分を含有する製剤と併用薬を投与したときの、本剤の有効成分又は併用薬の薬物動態への影響を表10~15に示す。 [10.1、10.2参照]

表10 併用薬投与時のリルピビリン(リルピビリン製剤150mg 1日1回投与)の薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用量	例数	リルピビリンの薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時(%) (90%信頼区間)		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ジダノシン	400mg 1日1回	13~21	100 (90-110)	100 (95-106)	100 (92-109)
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	300mg 1日1回	15~16	96 (81-113)	101 (87-118)	99 (83-116)
ダルナビル/リトナビル	800mg/100mg 1日1回	14~15	179 (156-206)	230 (198-267)	278 (239-324)
ロピナビル・リトナビル配合剤	400・100mg 1日2回	15	129 (118-140)	152 (136-170)	174 (146-208)
ラルテグラビル <sup>a)</sup>	400mg 1日2回	24	112 (104-120)	112 (105-119)	103 (96-112)
リファブチン	300mg 1日1回	14~17	65 (58-74)	54 (50-58)	51 (48-54)
リファブチン <sup>a)</sup>	300mg 1日1回	10~18	69 (62-76)	58 (52-65)	52 (46-59)
リファブチン <sup>b)</sup>	300mg 1日1回	17~18	143 (130-156) <sup>c)</sup>	116 (106-126) <sup>c)</sup>	93 (85-101)
ファモチジン	リルピビリン製剤 投与12時間前 40mg 1回	22~24	99 (84-116)	91 (78-107)	-
ファモチジン	リルピビリン製剤 投与2時間前 40mg 1回	22~24	15 (12-19)	24 (20-28)	-
ファモチジン	リルピビリン製剤 投与4時間後 40mg 1回	22~24	121 (106-139)	113 (101-127)	-
リファンピシン	600mg 1日1回	15~16	31 (27-36)	20 (18-23)	11 (10-13)
ケトコナゾール	400mg 1日1回	14~15	130 (113-148)	149 (131-170)	176 (157-197)
オメプラゾール	20mg 1日1回	15~16	60 (48-73)	60 (51-71)	67 (58-78)
アセトアミノフェン	500mg 1回	16	109 (101-118)	116 (110-122)	126 (116-138)
アトルバスタチン	40mg 1日1回	16	91 (79-106)	90 (81-99)	90 (84-96)
クロルゾキサゾン	500mg 1回	16	117 (108-127)	125 (116-135)	118 (109-128)
シルデナフィル <sup>d)</sup>	50mg 1回	15~16	92 (85-99)	98 (92-105)	104 (98-109)
シメプレビル <sup>a)</sup>	150mg 1日1回	21	104 (95-113)	112 (105-119)	125 (116-135)

併用薬	併用薬の用量	例数	リルピビリンの薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時(%) (90%信頼区間)		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
レジバスピル・ソホスビル配合剤 <sup>e)</sup>	90・400mg 1日1回	14	97 (88-107)	102 (94-111)	112 (103-121)
ソホスビル <sup>a)</sup>	400mg 1日1回	17	105 (97-115)	106 (102-109)	99 (94-104)

未算出：-

a) リルピビリン製剤25mg 1日1回投与時

b) リルピビリン製剤50mg 1日1回投与時

c) リルピビリン製剤25mgを単剤として投与したときとの比較

d) リルピビリン製剤75mg 1日1回投与時

e) リルピビリン塩酸塩・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩・エムトリシタビン配合剤(25・300・200mg) 1日1回投与時

表11 リルピビリン製剤(150mg 1日1回)投与時の併用薬の薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時(%) (90%信頼区間)		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ジダノシン	400mg 1日1回	13~21	96 (80-114)	112 (99-127)	-
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	300mg 1日1回	15~16	119 (106-134)	123 (116-131)	124 (110-138)
ダルナビル	ダルナビル/リトナビル 800mg/100mg 1日1回	14~15	90 (81-100)	89 (81-99)	89 (68-116)
ロピナビル	ロピナビル・リトナビル配合剤 400・100mg 1日2回	15	96 (88-105)	99 (89-110)	89 (73-108)
ラルテグラビル <sup>b)</sup>	400mg 1日2回	24	110 (77-158)	109 (81-147)	127 (101-160)
リファブチン	300mg 1日1回	14~17	103 (93-114)	103 (97-109)	101 (94-109)
リファンピシン	600mg 1日1回	15~16	102 (93-112)	99 (92-107)	-
ケトコナゾール	400mg 1日1回	14~15	85 (80-90)	76 (70-82)	34 (25-46)
オメプラゾール	20mg 1日1回	15~16	86 (68-109)	86 (76-97)	-
アセトアミノフェン	500mg 1回	16	97 (86-110)	92 (85-99)	-
エチニルエストラジオール <sup>b)</sup>	エチニルエストラジオール・ノルエチステロン配合剤 0.035・1mg 1日1回	14~17	117 (106-130)	114 (110-119)	109 (103-116)
ノルエチステロン <sup>b)</sup>	エチニルエストラジオール・ノルエチステロン配合剤 0.035・1mg 1日1回	14~17	94 (83-106)	89 (84-94)	99 (90-108)
アトルバスタチン	40mg 1日1回	16	135 (108-168)	104 (97-112)	85 (69-103)
クロルゾキサゾン	500mg 1回	16	98 (85-113)	103 (95-113)	-
シルデナフィル <sup>a)</sup>	50mg 1回	15~16	93 (80-108)	97 (87-108)	-
R(-)メサドン <sup>b)</sup>	メサドン 60~100mg 1日1回	12~13	86 (78-95)	84 (74-95)	78 (67-91)
S(+)メサドン <sup>b)</sup>	メサドン 60~100mg 1日1回	12~13	87 (78-97)	84 (74-96)	79 (67-92)
メトホルミン <sup>b)</sup>	850mg 1回	20	102 (95-110)	99 (94-104)	-
シメプレビル <sup>b)</sup>	150mg 1日1回	21	110 (97-126)	106 (94-119)	96 (83-111)
レジバスピル <sup>c)</sup>	レジバスピル・ソホスビル配合剤 90・400mg 1日1回	15	101 (95-107)	108 (102-115)	116 (108-125) <sup>d)</sup>
ソホスビル <sup>c)</sup>	ソホスビル 400mg 1日1回	17	105 (93-120)	110 (101-121)	-
ソホスビルの主代謝物 <sup>c)</sup>	ソホスビル 400mg 1日1回	17	106 (99-114)	115 (111-119)	118 (113-124)
ソホスビルの主代謝物 <sup>c)</sup>	ソホスビル 400mg 1日1回	17	106 (99-114)	101 (97-104)	-

併用薬	併用薬の用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時(%) (90%信頼区間)		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ジゴキシン <sup>b)</sup>	0.5mg 1回	22	106 (97-117)	98 (93-104)	-

未算出：-

a) リルビリン製剤75mg 1日1回投与時

b) リルビリン製剤25mg 1日1回投与時

c) リルビリン塩酸塩・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩・エムトリシタピン配合剤(25・300・200mg)1日1回投与時

d) C<sub>24h</sub>

表12 併用薬投与時のテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用量	テノホビル アラフェナミド の用量	例数	テノホビル アラフェナミドの薬物動態 パラメータの比 併用時/単独投与時(%) (90%信頼区間)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
カルバマゼピン	300mg 1日2回	25mg 1回	26	43 (36-51)	45 (40-51)	-
アタザナビル	アタザナビル/ リトナビル 300mg/100mg 1日1回	10mg 1回	10	177 (128-244)	191 (155-235)	-
コピシスタット	150mg 1日1回	8mg 1日1回	12	283 (220-365)	265 (229-307)	-
ダルナビル	ダルナビル・コ ピシスタット配 合剤 800・150mg 1日1回	25mg 1日1回 <sup>a)</sup>	11	93 (72-121)	98 (80-119)	-
	ダルナビル/ リトナビル 800mg/100mg 1日1回	10mg 1回	10	142 (96-209)	106 (84-135)	-
ドルテグラビル	50mg 1日1回	10mg 1回	10	124 (88-174)	119 (96-148)	-
エファレンツ	600mg 1日1回	40mg 1日1回	11	78 (58-105)	86 (72-102)	-
ロピナビル・リ トナビル配合剤	800・200mg 1日1回	10mg 1回	10	219 (172-279)	147 (117-185)	-
リルビリン	25mg 1日1回	25mg 1日1回	32	101 (84-122)	101 (94-110)	-
セルトラリン	50mg 単回	10mg 1日1回 <sup>b)</sup>	19	100 (86-116)	96 (89-103)	-
ソホスビル・ ベルパタスビル 配合剤	400・100mg 1日1回	10mg 1日1回 <sup>b)</sup>	24	80 (68-94)	87 (81-94)	-

未算出：-

a) テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタピン配合剤(28・200mg)を用いた検討

b) エルビテグラビル・コピシスタット・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタピン配合剤(150・150・11.2・200mg)を用いた検討

表13 テノホビル アラフェナミドフマル酸塩製剤、エルビテグラビル・コピシスタット・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタピン配合錠又はテノホビル アラフェナミド・エムトリシタピン配合錠投与時の併用薬の薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用量	テノホビル アラフェナミド の用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時(%) (90%信頼区間)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
カルバマゼピン	300mg 1日2回	25mg 1回	26	70 (65-74)	77 (74-81)	-
アタザナビル	アタザナビル/ リトナビル 300mg/100mg 1日1回	10mg 1回	10	98 (89-107)	99 (96-101)	100 (96-104)
コピシスタット	150mg 1日1回	25mg 1日1回 <sup>a)</sup>	14	106 (100-112)	109 (103-115)	111 (98-125)
ダルナビル	ダルナビル・コ ピシスタット配 合剤 800・150mg 1日1回	25mg 1日1回 <sup>a)</sup>	14	102 (96-109)	99 (92-107)	97 (82-115)
	ダルナビル/ リトナビル 800mg/100mg 1日1回	10mg 1回	10	99 (91-108)	101 (96-106)	113 (95-134)
ドルテグラビル	50mg 1日1回	10mg 1回	10	87 (79-96)	98 (93-103)	95 (88-103)
ロピナビル	ロピナビル・リ トナビル配合剤 800・200mg 1日1回	10mg 1回	10	100 (95-106)	100 (92-109)	98 (85-112)

併用薬	併用薬の用量	テノホビル アラ フェナミ ドの用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時(%) (90%信頼区間)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ミダゾラム	2.5mg 1回経口	25mg 1日1回	18	102 (92-113)	112 (103-122)	-
	1mg 1回静脈内	25mg 1日1回	18	99 (89-111)	108 (104-114)	-
リルビリン	25mg 1日1回	25mg 1日1回	32	93 (87-99)	101 (96-106)	113 (104-123)
セルトラリン	50mg 1回	10mg 1日1回 <sup>b)</sup>	20	114 (94-138)	109 (90-132)	-
Velpatasvir(国内 未承認)	100mg 1日1回	10mg 1日1回 <sup>b)</sup>		130 (117-145)	150 (135-166)	160 (144-178)
ソホスビル	400mg 1日1回		24	123 (107-142)	137 (124-152)	-
ソホスビルの 主代謝物				129 (125-133)	148 (143-153)	158 (152-165)

未算出：-

a) テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタピン配合剤(28・200mg)を用いた検討

b) エルビテグラビル・コピシスタット・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタピン配合剤(150・150・11.2・200mg)を用いた検討

表14 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の比

併用薬	併用薬の用量	エムトリ シタピ ンの用 量	例数	エムトリシタピンの薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時(%) (90%信頼区間)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
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	96 (87-106)	107 (100-104)	120 (112-129)
インジナビル	800mg 1回	200mg 1回	12	92 (82-104)	101 (94-109)	-
サニルブジン	40mg 1回	200mg 1回	6	104 (94-116)	102 (94-111)	-
ジドブジン	300mg 1日2回 7日間	200mg 1日1回 7日間	27	97 (90-104)	97 (93-101)	96 (88-104)
ダルナビル	ダルナビル・コ ピシスタット配 合剤 800・150mg 1日1回	200mg 1日1回 <sup>a)</sup>	11	113 (102-124)	124 (117-131)	131 (124-138)
エファレンツ	600mg 1日1回	200mg 1日1回	11	90 (81-99)	92 (87-96)	92 (86-98)
セルトラリン	50mg 1回	200mg 1日1回 <sup>b)</sup>	19	90 (82-98)	84 (81-88)	94 (90-99)
ソホスビル・ ベルパタスビル 配合剤	400・100mg 1日1回	200mg 1日1回 <sup>b)</sup>	24	102 (97-106)	101 (98-104)	102 (97-107)
タクロリムス	0.05mg/kg 1日2回	200mg 1日1回 <sup>c)</sup>	21	89 (83-95)	95 (91-99)	103 (96-110)
ファミシクロビ ル	500mg 1回	200mg 単回	12	90 (80-101)	93 (87-99)	-

未算出：-

a) テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタピン配合剤(28・200mg)を用いた検討

b) エルビテグラビル・コピシスタット・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタピン配合剤(150・150・11.2・200mg)を用いた検討

c) 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配合剤(200・300mg)を用いた検討

表15 エムトリシタピン製剤投与時の併用薬の薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用量	エムトリ シタピ ンの用 量	例数	併用薬の薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時(%) (90%信頼区間)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
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	103 (95-111)	100 (92-109)	102 (92-113)
インジナビル	800mg 1回	200mg 1回	12	98 (84-113)	102 (89-117)	-
サニルブジン	40mg 1回	200mg 1回	6	105 (95-116)	109 (83-144)	-
ジドブジン	300mg 1日2回 7日間	200mg 1日1回 7日間	27	117 (100-138)	113 (105-120)	98 (89-109)

未算出：-

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 抗HIV薬による治療経験があり、試験開始前6ヵ月以上ウイルス学的に抑制され、かつ本剤の有効成分に対する耐性がないHIV-1感染患者を対象とした海外臨床試験(第Ⅲb相試験)：GS-US-366-1216試験

リルビピリン(RPV)・テノホビル ジンプロキシル fumarate塩(TDF)・エムトリシタビン(FTC)配合剤による抗HIV薬により6ヵ月以上持続してウイルス学的に抑制され、かつ本剤の有効成分に対する耐性がないHIV-1感染患者を対象とし、本剤に切り替えた際の有効性及び安全性を検討するために、RPV・TDF・FTC配合剤の継続投与(継続投与群)を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。48週時の臨床成績は表1のとおりであり、継続投与に対する本剤の非劣性が検証された[群間差(95.001%CI)：-0.3(-4.2-3.7)%]。<sup>14)</sup>

表1 48週時の臨床成績の概要(GS-US-366-1216試験)

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

注) 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

316例中20例(6.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢3例(0.9%)、悪心2例(0.6%)であった。

17.1.2 抗HIV薬による治療経験があり、試験開始前6ヵ月以上ウイルス学的に抑制され、かつ本剤の有効成分に対する耐性がないHIV-1感染患者を対象とした海外臨床試験(第Ⅲb相試験)：GS-US-366-1160試験

エファビレンツ(EFV)・TDF・FTC配合剤(国内未承認)による抗HIV薬により6ヵ月以上持続してウイルス学的に抑制され、かつ本剤の有効成分に対する耐性がないHIV-1感染患者を対象とし、本剤に切り替えた際の有効性及び安全性を検討するために、EFV・TDF・FTC配合剤の継続投与(継続投与群)を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。48週時の臨床成績は表2のとおりであり、継続投与に対する本剤の非劣性が検証された[群間差(95.001%CI)：-2.0(-5.9-1.8)%]。<sup>15)</sup>

表2 48週時の臨床成績の概要(GS-US-366-1160試験)

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

注) 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

438例中56例(12.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛7例(1.6%)、鼓腸6例(1.4%)、不眠症5例(1.1%)、下痢4例(0.9%)、異常な夢4例(0.9%)であった。

17.1.3 抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染患者を対象としたRPV含有製剤の海外臨床試験(第Ⅲ相試験)：C209試験(ECHO試験)及びC215試験(THRIVE試験)

抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染患者を対象とし、RPV 25mg及び背景治療(BR)の1日1回投与の有効性及び安全性を検討するために、EFV 600mg及びBRの1日1回投与を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を2試験実施した。各試験のBRは、ECHO試験はTDF/FTC、THRIVE試験はTDF/FTC、ABC/3TC又はAZT/3TCとした。48週時の臨床成績は表3のとおりであり、両試験とも、EFV+BRに対するRPV+BRの非劣性が検証された[群間差(95%CI)：ECHO試験：0.1(-5.5-5.7)%、THRIVE試験：3.9(-1.6-9.5)%]。また、部分集団における結果(ECHO試験及びTHRIVE試験の併合解析)を表4に示す。<sup>16)</sup>[5.1、5.3.2参照]

表3 48週時の臨床成績の概要

例数(%)	ECHO試験		THRIVE試験	
	RPV+TDF/ FTC群 346例	EFV+TDF/ FTC群 344例	RPV+BR群 340例	EFV+BR群 338例
ウイルス学的効果 <sup>注1)</sup>	287 (82.9%)	285 (82.8%)	291 (85.6%)	276 (81.7%)
HIV-1 RNA量<50copies/mL				
ウイルス学的失敗 <sup>注2)</sup>	38 (11.0%)	15 (4.4%)	24 (7.1%)	18 (5.3%)

注1) TLOVR：HIV-1 RNA量<50copies/mLが2回連続して認められ48週時まで持続

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

表4 ベースラインHIV-1 RNA量別、ベースラインCD4陽性リンパ球数別、48週時のウイルス学的効果<sup>注1)</sup>(HIV-1 RNA量<50copies/mL)及びウイルス学的失敗例<sup>注2)</sup>

	RPV+BR群 686例	EFV+BR群 682例
ベースラインHIV-1 RNA量(copies/mL)別ウイルス学的効果		
≤100,000	90.2% (332/368例)	83.6% (276/330例)
>100,000	77.4% (246/318例)	81.0% (285/352例)
ベースラインHIV-1 RNA量(copies/mL)別ウイルス学的失敗		
≤100,000	3.8% (14/368例)	3.3% (11/330例)
>100,000	15.1% (48/318例)	6.3% (22/352例)
ベースラインCD4陽性リンパ球数(cells/μL)別ウイルス学的効果		
<50	58.8% (20/34例)	80.6% (29/36例)
≥50、<200	80.4% (156/194例)	81.7% (143/175例)
≥200、<350	86.9% (272/313例)	82.4% (253/307例)
≥350	90.3% (130/144例)	82.9% (136/164例)
ベースラインCD4陽性リンパ球数(cells/μL)別ウイルス学的失敗		
<50	17.6% (6/34例)	2.8% (1/36例)
≥50、<200	13.9% (27/194例)	8.0% (14/175例)
≥200、<350	6.7% (21/313例)	4.6% (14/307例)
≥350	5.6% (8/144例)	2.4% (4/164例)

注1) TLOVR：HIV-1 RNA量<50copies/mLが2回連続して認められ48週時まで持続

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

17.1.4 抗HIV薬による治療経験があり、試験開始前6ヵ月以上ウイルス学的に抑制され、かつ非核酸系逆転写酵素阻害剤による治療歴がないHIV-1感染患者を対象としたRPV含有製剤の海外臨床試験(第Ⅲ相試験)：GS-US-264-0106試験

プロテアーゼ阻害剤、リトナビル及び2剤の核酸系逆転写酵素阻害剤併用投与による抗HIV療法により6ヵ月以上持続してウイルス学的に抑制され、かつ非核酸系逆転写酵素阻害剤による治療歴がないHIV-1感染患者を対象とし、RPV・TDF・FTC配合剤に切り替えた際の有効性及び安全性を比較するために、プロテアーゼ阻害剤、リトナビル及び2剤の核酸系逆転写酵素阻害剤の継続投与(継続投与群)を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。24週時の臨床成績は表5のとおりであり、継続投与に対するRPV・TDF・FTC配合剤の非劣性が検証された[群間差(95%CI)：3.8(-1.6-9.1)%]。<sup>17)</sup>[5.1、5.3.2参照]

表5 24週時の臨床成績の概要(GS-US-264-0106試験)

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

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

17.1.5 抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染患者を対象としたFTC/TAF含有製剤の海外臨床試験(第Ⅲ相試験)：GS-US-292-0104試験

抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染患者を対象とし、エルビテグラビル(E)・コピシスタット(C)・FTC(F)・TAF(テノホビル アラフェナミド)配合剤の有効性及び安全性を検討するために、E・C・F・TDF配合剤を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。48週時の臨床成績は表6のとおりであり、E/C/F/TDFに対するE/C/F/TAFの非劣性が検証された[群間差(95.002%CI)：1.0(-2.6-4.5)%]。<sup>18)</sup>

表6 48週時の臨床成績の概要(GS-US-292-0104試験)

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

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

E/C/F/TAF群において435例中182例(41.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪心49例(11.3%)、下痢37例(8.5%)、頭痛28例(6.4%)、疲労24例(5.5%)、浮動性めまい14例(3.2%)であった。

17.1.6 抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染患者を対象としたFTC/TAF含有製剤の海外臨床試験(第Ⅲ相試験)：GS-US-292-0111試験

抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染患者を対象とし、E・C・F・TAF配合剤の有効性及び安全性を検討するために、E・C・F・TDF配合剤を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。48週時の臨床成績は表7のとおりであり、E/C/F/TDFに対するE/C/F/TAFの非劣性が検証された[群間差(95.002%CI)：3.1(-1.0-7.1)]<sup>18)</sup>

表7 48週時の臨床成績の概要(GS-US-292-0111試験)

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

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

E/C/F/TAF群において438例中56例(12.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪心41例(9.5%)、下痢25例(5.8%)、頭痛24例(5.6%)、疲労19例(4.4%)、浮動性めまい12例(2.8%)であった。

17.1.7 抗HIV薬による治療経験があり、試験開始前6ヵ月以上ウイルス学的に抑制されているHIV-1感染患者を対象としたFTC/TAF含有製剤の海外臨床試験(第Ⅲ相試験)：GS-US-292-0109試験

TDFを含む抗HIV薬により6ヵ月以上持続してウイルス学的に抑制されているHIV-1感染患者を対象とし、E・C・F・TAF配合剤に切り替えた際の有効性及び安全性を検討するために、TDFを含む抗HIV薬の継続投与(継続投与群)を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験を実施した。48週時の臨床成績は表8のとおりであり、継続投与に対するE・C・F・TAF配合剤の非劣性が検証された[群間差(95%CI)：4.1(1.6-6.7)]<sup>19)</sup>

表8 48週時の臨床成績の概要(GS-US-292-0109試験)

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

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

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

(1) リルビピリン

QT/QTc間隔の延長は認められなかった。なお、リルビピリン75mg及び300mg<sup>注)</sup>を1日1回反復投与したとき、QT/QTc間隔の延長が認められた(ベースラインからの変化量のプラセボとの差の平均値(95%信頼区間の上限)はそれぞれ10.7(15.3)ms及び23.3(28.4)ms)<sup>12)、13)</sup> [9.1.1、10.2参照]

(2) テノホビル アラフェナミド

健康成人48例を対象に、テノホビル アラフェナミド125mg<sup>注)</sup>を1日1回反復投与したとき、QT/QTc間隔及びPR間隔の延長は認められなかった。(外国人データ)

注)本剤の用法・用量におけるリルビピリン及びテノホビル アラフェナミドの1日量はそれぞれ25mg及び25mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 リルビピリン(RPV)

RPVは非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)であり、HIV-1逆転写酵素を非競合的に阻害する。<sup>20)、21)</sup>

18.1.2 テノホビル アラフェナミド(TAF)

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

18.1.3 エムトリシタピン(FTC)

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

18.2 抗ウイルス作用(in vitro)

RPV、FTC及びTAFのうち2成分組み合わせた際の併用効果について、いずれの組合せでも相乗的な抗ウイルス活性が認められた。<sup>20)、22)</sup>

18.2.1 RPV

T細胞株に急性感染させたHIV-1実験室株のⅢBに対するRPVの50%有効濃度(EC<sub>50</sub>) (中央値)は、0.73nmol/Lであった。

18.2.2 TAF

リンパ芽球様細胞株、末梢血単核球、初代培養単球/マクロファージ及びCD4陽性Tリンパ球に感染させたHIV-1の実験室株及び臨床分離株に対するTAFのEC<sub>50</sub>(範囲)は、0.1~15.7nmol/Lであった。

18.2.3 FTC

リンパ芽球様細胞株、MAGI-CCR5細胞株及び末梢血単核細胞に感染させたHIV-1の実験室株及び臨床分離株に対するFTCのEC<sub>50</sub>(範囲)は、0.0013~0.64μmol/Lであった。

18.3 薬剤耐性

18.3.1 In vitro試験

(1) RPV

異なる由来及びサブタイプの野生型又はNNRTI耐性HIV-1株を用いたin vitro耐性獲得試験において認められたRPV耐性関連変異は、L100I、K101E、V108I、E138K、V179F、Y181C、H221Y、F227C、M230Iであった。<sup>16)、20)</sup>

(2) TAF

TAFに対する感受性が低下したHIV-1分離株では、K65R変異が発現しており、K70E変異も一過性に認められた。

(3) FTC

FTCに対する感受性低下は、逆転写酵素領域のM184V/I変異と関連が認められた。

18.3.2 臨床試験(抗HIV薬の治療経験のないHIV-1感染患者)

(1) RPV

C209試験及びC215試験で、RPV及びTDF/FTCを投与された患者を対象とした96週時の耐性解析において、解析結果が得られた71例のうち39例にNNRTI耐性関連変異(V90I、K101E、E138K/Q、V179I、Y181C、V189I、H221Y、F227C)、41例にNRTI耐性関連変異(K65R、K70E、M184V/I、K219E)が認められた。なお、ウイルス学的失敗例で、背景治療であるラミブジン/FTC関連耐性の発現割合は、EFV群よりもRPV群で高かった。[5.3.1参照]

(2) TAF+FTC

GS-US-292-0104試験及びGS-US-292-0111試験で、ウイルス学的失敗と判定された被験者のうち、投与後144週時又は早期中止となった時点の血漿中HIV-1 RNA量が400copies/mLを超えた被験者を対象に耐性解析を実施した。解析結果が得られたエルビテグラビル(EVG)・コピシスタット(COBI)・FTC・TAF配合剤群22例のうち、12例にFTC、TAF又はEVGの主要耐性関連変異が一つ以上認められた。認められた耐性関連変異は、逆転写酵素領域のM184V/I及びK65R/N、インテグラーゼ領域のT66A/I/V、E92Q、Q148Q/R及びN155Hであった。インテグラーゼ領域にEVG耐性関連変異が認められた患者の大部分は、逆転写酵素領域にFTC耐性関連変異が認められた。

18.3.3 臨床試験(ウイルス学的に抑制されているHIV-1感染患者)

(1) 本剤

GS-US-366-1216試験及びGS-US-366-1160試験において、投与期間中に血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mLを超え、その後400copies/mLを超えウイルス学的再燃と判定された被験者、並びに投与48週又は早期中止時点の血漿中HIV-1 RNA量が400copies/mLを超えたがウイルス学的再燃の基準には該当しなかった被験者を対象に耐性解析を実施した。解析結果が得られた本剤群7例のうち、3例に逆転写酵素領域の耐性関連変異(K103K/N、P225P/H、V90V/I、E138E/A、M41M/L、E44E/D、D67D/N、T69T/N、K70K/E/G/R、K219K/E、V118I、L210L/W及びT215Y)が認められたが、本剤投与開始時点から認められた変異であった。

18.4 交差耐性

18.4.1 RPV

RPVは、RTにK103N及びY181C等のNNRTI耐性関連アミノ酸変異を1個導入したHIV-1実験室株67株のうち64株(96%)に抗ウイルス作用を示した。RPVへの感受性の低下をもたらした単一のアミノ酸変異はK101P、Y181I及びY181Vであった。K103Nのアミノ酸変異は、単一でRPVに対する感受性が低下しなかったが、K103N及びL100Iの二重変異では、RPVに対する感受性が7倍低下した。Y188L変異により、RPVに対する感受性が臨床分離株と比べて9倍、部位特異的変異株に比べて6倍低下した。ウイルス学的に抑制されている既治療HIV-1感染患者を対象としたRPV製剤の臨床試験(GS-US-264-0106試験)で、RPVに耐性を示した患者では、他のNNRTI(EFV、ネビラピン及びdelavirdine)に対して交差耐性を示したが、エトラビリン(ETR)に対しては2例中1例で感受性が維持された。<sup>16)、20)、23)</sup>

18.4.2 TAF

K65R、K70E変異によりアバカビル、ジダノシン、ラミブジン、FTC、テノホビルに対する感受性が低下するが、ジドブジンに対する感受性は維持される。<sup>24)</sup>

T69S二重挿入変異、又はK65Rを含むQ151M複合変異を持ち、核酸系逆転写酵素阻害剤に多剤耐性を持つHIV-1は、TAFに対する感受性の低下を示した。

K103N又はY181CのNNRTI関連変異を有するHIV-1は、TAFに対して感受性を示した。

M46I、I54V、V82F/T及びL90M等のプロテアーゼ関連変異を有するHIV-1はTAFに対して感受性を示した。

### 18.4.3 FTC

FTC耐性株(M184V/I)はラミブジンに対して交差耐性を示したが、ジダノシン、サニルブジン、テノホビル、ジドブジンに対しては*in vitro*で感受性を維持した。サニルブジンに対する感受性低下をもたらす変異、ジドブジン関連変異(M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F、K219Q/E)又はジダノシン関連変異(L74V)を有するウイルスは、FTCに対する感受性を維持した。NNRTI耐性と関連づけられるK103N又は他の変異を有するHIV-1は、FTCに対して感受性を示した。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### 19.1 リルピビリン塩酸塩

一般的名称：リルピビリン塩酸塩(Rilpivirine Hydrochloride)

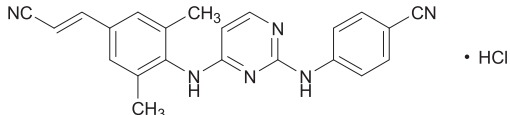
化学名：4-[[4-([4-[(1E)-2-Cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl]amino)pyrimidin-2-yl]amino]benzonitrile monohydrochloride

分子式：C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>・HCl

分子量：402.88

性状：白色の粉末

化学構造式：



融点：約250℃(分解)

分配係数：logP=4.86(1-オクタノール/pH7.0リン酸緩衝液)

溶解性：メタノール 5.8mg/mL

エタノール 0.67mg/mL

水 0.01mg/mL

### 19.2 テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

一般的名称：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩(Tenofovir Alafenamide Fumarate)

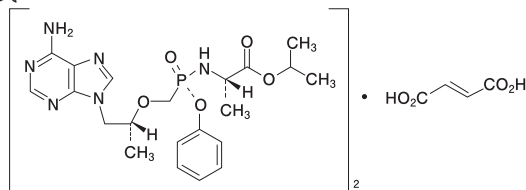
化学名：1-Methylethyl N-[(S)-[(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl]phenoxyphosphinoyl-L-alaninate hemifumarate

分子式：(C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>)<sub>2</sub>・C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量：1069.00

性状：白色～灰白色又は白色～くすんだ黄赤色の粉末

化学構造式：



融点：約132℃

分配係数：logP=1.6(1-オクタノール/pH7のリン酸緩衝液)

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

### 19.3 エムトリシタビン

一般的名称：エムトリシタビン(Emtricitabine)

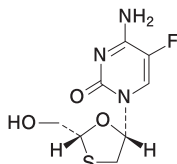
化学名：4-Amino-5-fluoro-1-[(2R,5S)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1H)-one

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

分子量：247.25

性状：白色～オフホワイトの粉末

化学構造式：



融点：約155℃

分配係数：logP=-0.43(1-オクタノール/水)

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

## 20. 取扱い上の注意

20.1 開栓後は、湿気を避けて保管すること。

20.2 小児の手の届かない所に保管すること。

## \* 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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取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。

21.3 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。

21.4 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。

## 22. 包装

30錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]

## 23. 主要文献

- 1) Benaboud S, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55: 1315-1317
- 2) 社内資料：リファンピシンとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C108]
- 3) 社内資料：リファブチンとリルピビリンの相互作用 [TMC278-IFD1003]
- 4) 社内資料：オメプラゾールとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C114]
- 5) 社内資料：ファモチジンとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C140]
- 6) 社内資料：メサドンとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C121]
- \*7) 社内資料：リルピビリン/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠の薬物動態の検討 [TMC278HTX4004]
- 8) 社内資料：リルピビリンの蛋白結合に関する検討 [TMC278-NC112]
- 9) 社内資料：リルピビリンの代謝に関する検討 [TMC278-NC141]
- 10) 社内資料：リルピビリンの薬物動態の検討 [TMC278-C119]
- 11) 社内資料：リルピビリンの薬物動態の検討 [TMC278-C130]
- 12) 社内資料：リルピビリンのQT間隔に対する作用 [TMC278-C152]
- 13) 社内資料：リルピビリンのQT間隔に対する作用 [TMC278-C131]
- 14) 社内資料：リルピビリン/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠のウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染患者に対する臨床成績 [GS-US-366-1216試験]
- 15) 社内資料：リルピビリン/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠のウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染患者に対する臨床成績 [GS-US-366-1160試験]
- 16) 社内資料：リルピビリンとエファビレンツの初回治療HIV-1感染患者に対する臨床成績
- 17) 社内資料：リルピビリン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン配合錠のHIV-1感染患者に対する臨床成績 [GS-US-264-0106試験]
- 18) 社内資料：エルビテグラビル/コビススタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠の初回治療HIV-1感染患者に対する臨床成績
- 19) 社内資料：エルビテグラビル/コビススタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠のHIV-1感染患者に対する臨床成績 [GS-US-292-0109試験]
- 20) Azijn H, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54: 718-727
- 21) 社内資料：リルピビリンの作用機序 [TMC278-1646-0005343]
- 22) Schinazi RF, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1992; 36: 2423-2431
- 23) 社内資料：リルピビリンの抗ウイルス作用 [TMC278-IV2-AVMR]
- 24) Miller MD, et al. : Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2001; 20: 1025-1028

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒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  
<https://www.janssenpro.jp>

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 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

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

JP503085GN

Janssen

\* \* 2021年5月改訂(第4版)  
\* 2020年11月改訂(第3版)

貯法：室温保存  
有効期間：3年

抗ウイルス化学療法剤  
ドルテグラビルナトリウム・リルピピリン塩酸塩配合錠

日本標準商品分類番号  
87625

# ジアルカ配合錠

Juluca Combination Tablets

規制区分：

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注)注意 - 医師等の処方箋  
により使用すること

承認番号	23000AMX00836000
販売開始	2018年12月

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、フェノバルビタール、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、デキサメタゾン(全身投与)(単回投与を除く)、プロトンポンプ阻害剤(オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、エソメプラゾールマグネシウム水和物、ボノプラザンフマル酸塩)を投与中の患者 [10.1参照]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	ジアルカ配合錠
有効成分	1錠中 ドルテグラビルナトリウム52.62mg(ドルテグラビルとして50mg) リルピピリン塩酸塩27.50mg(リルピピリンとして25mg)
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、フマル酸ステアリンナトリウム、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポリソルベート20、軽質無水ケイ酸、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)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三酸化鉄、三酸化鉄

### 3.2 製剤の性状

販売名	ジアルカ配合錠
剤形・性状	帯紅白色のフィルムコーティング錠
識別コード	SV J3T
表 (長径×短径)	 約14.3mm×約7.2mm
裏	
側面 (厚さ)	 約5.7mm
質量	515mg

## 4. 効能又は効果

HIV-1感染症

### 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は、ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前6か月間以上においてウイルス学的抑制(ヒト免疫不全ウイルス[HIV-1] RNA量が50copies/mL未満)が得られており、本剤の有効成分に対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗HIV薬既治療患者に使用すること。[17.1.1、17.1.2参照]
- 5.2 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。
- 5.3 本剤はドルテグラビル及びリルピピリンの固定用量を含有する配合剤であるので、リルピピリンの用量調節が必要な患者には個別のリルピピリン製剤(エジュラント錠)を用いること。[7.1、7.2参照]

## 6. 用法及び用量

通常、成人には1回1錠(ドルテグラビルとして50mg及びリルピピリンとして25mg)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は、HIV-1感染症に対して1剤で治療を行うものであるため、他の抗HIV薬と併用しないこと。ただし、リルピピリンを追加投与する必要がある場合を除く。[5.3、7.2参照]
- 7.2 本剤とリファブチンを併用する場合は、リルピピリン製剤を1回25mg1日1回併用すること。なお、リファブチンの併用を中止した場合は、リルピピリン製剤の投与を中止すること。[5.3、7.1、10.2、16.7.2参照]

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- \* \* 8.2 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
  - ・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。
  - ・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。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合には、事前に担当医に報告すること。
  - ・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。
  - ・抗HIV療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者へのHIV感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。
  - ・抗HIV療法が、血液等による他者への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。
  - ・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。
- 8.3 抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築炎症反応症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染症(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。
- 8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。[9.1.2、11.1.2参照]
- \* \* 9. 特定の背景を有する患者に関する注意
  - 9.1 合併症・既往歴等のある患者
    - 9.1.1 不整脈を起こしやすい患者  
低カリウム血症、著しい徐脈、急性心筋虚血、うっ血性心不全、先天性QT延長症候群等の患者では、QT延長により不整脈が発現するおそれがある。リルピピリン75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている。[10.2、17.3.1参照]
    - 9.1.2 B型又はC型肝炎ウイルス重複感染患者  
肝機能の悪化のおそれがある。

ドルテグラビル及びリルピピリンを併用投与した臨床試験において、C型肝炎ウイルス重複感染患者では、肝機能検査値上昇の発現頻度が非重複感染患者より高かった。

ドルテグラビル単剤の臨床試験において、B型又はC型肝炎ウイルス重複感染患者では、トランスアミナーゼ上昇又は増悪の発現頻度が非重複感染患者より高かった。

また、リルピピリン単剤の臨床試験において、B型又はC型肝炎ウイルス重複感染患者では、肝臓関連有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現頻度が非重複感染患者より高かった。[ 8.4、11.1.2参照 ]

\* \* 9.5 妊婦

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。

海外の観察研究において、無脳症や二分脊椎などの神経管閉鎖障害が、受胎前からドルテグラビル含有製剤を服用していた妊婦から生まれた児3591例中7例( 0.19%、95%信頼区間0.09-0.40 )に報告されており、ドルテグラビルを含まない抗HIV薬を服用していた妊婦から生まれた児19361例中21例( 0.11%、95%信頼区間0.07-0.17 )、HIV陰性の妊婦から生まれた児119630例中87例( 0.07%、95%信頼区間0.06-0.09 )に報告されている<sup>1)</sup>。

ドルテグラビルは動物試験(ラット)で胎盤移行が認められている<sup>2)</sup>。妊娠中期及び妊娠後期の妊婦にリルピピリンを投与した時、出産後と比較し、リルピピリンの血中濃度低下が認められている。[ 16.6.3参照 ]

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。一般に乳児へのHIV感染を防ぐため、あらゆる状況下においてHIVに感染した女性は授乳をすべきでない。ドルテグラビル及びリルピピリンはヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。ドルテグラビル<sup>2)</sup>及びリルピピリンのいずれも動物試験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら注意して投与すること。一般に生理機能(肝機能、腎機能、心機能等)が低下しており、合併症を有している又は他の薬剤を併用している場合が多い。

10. 相互作用

ドルテグラビルは主にUGT1A1で代謝され、一部CYP3A4でも代謝される。また、ドルテグラビルは有機カチオントランスポーター2(OCT2)及びMultidrug and Toxin Extrusion 1(MATE1)を阻害する。リルピピリンは主にCYP3Aにより代謝される。[ 16.4.1、16.4.2、16.7.1参照 ]

10.1 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 [ 2.2、16.7.2参照 ]	ドルテグラビル及びリルピピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A4及びUGT1A1誘導作用により、ドルテグラビルの代謝が促進される。また、CYP3A4誘導作用により、リルピピリンの代謝が促進される。
カルバマゼピン テグレトール フェニトイン アレピアチン等 ホスフェニトインナトリウム水和物 ホストイン フェノバルビタール フェノバル等 [ 2.2、16.7.2参照 ]	ドルテグラビル及びリルピピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	
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 [ 2.2参照 ]		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デキサメタゾン( 全身投与 ) ( 単回投与を除く ) デカドロン等 [ 2.2参照 ]	リルピピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	デキサメタゾンのCYP3A誘導作用により、リルピピリンの代謝が促進される。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール オメプラール オメプラゾン ランソプラゾール タケブロン ラベプラゾールナトリウム パリエット エソメプラゾールマゲネシウム水和物 ネキシウム ボノプラザンフマル酸塩 タケキャブ [ 2.2、16.7.2参照 ]	リルピピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	胃内のpH上昇により、リルピピリンの吸収が低下する。

10.2 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
ピルシカイニド塩酸塩水和物	ピルシカイニドの血中濃度を増加させる可能性がある。併用により、ピルシカイニドで重大な副作用として報告されている心室頻拍、洞停止及び心室細動等の発現及び重篤化があらわれるおそれがある。	ドルテグラビルのOCT2及びMATE1の阻害作用により、ピルシカイニドの排出が阻害される可能性がある。
制酸剤、多価カチオン含有製剤 乾燥水酸化アルミニウムゲル 沈降炭酸カルシウム等 [ 16.7.2参照 ]	ドルテグラビル及びリルピピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。本剤は制酸剤、多価カチオン含有製剤投与の4時間以上前又は6時間以上後に投与すること。	胃内のpH上昇により、リルピピリンの吸収が低下する。錯体を形成することにより、ドルテグラビルの吸収が阻害される。
鉄剤、カルシウム含有製剤( サプリメント等 ) [ 16.7.2参照 ]	ドルテグラビル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。食事と同時に摂取する場合を除き、本剤は鉄剤、カルシウム含有製剤投与の4時間以上前又は6時間以上後の投与が推奨される。	鉄、カルシウムと錯体を形成することにより、ドルテグラビルの吸収が阻害される。
メトホルミン塩酸塩 [ 16.7.2参照 ]	ドルテグラビルがメトホルミンの血中濃度を上昇させる。注意深く観察し、必要に応じてメトホルミンを減量する等慎重に投与すること。	ドルテグラビルのOCT2及びMATE1の阻害作用により、メトホルミンの排出が阻害される可能性がある。
リファブチン [ 7.2、16.7.2参照 ]	リルピピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	リファブチンのCYP3A誘導作用により、リルピピリンの代謝が促進される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
H <sub>2</sub> 遮断剤 ファモチジン シメチジン ニザチジン ラニチジン塩酸塩 [ 16.7.2参照 ]	リルピピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。本剤はH <sub>2</sub> 遮断剤投与の4時間以上前又は12時間以上後に投与すること。	胃内のpH上昇により、リルピピリンの吸収が低下する。
クラリスロマイシン エリスロマイシン	リルピピリンの血中濃度が上昇する可能性がある。代替としてアジスロマイシン等を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、リルピピリンの代謝が阻害される。
メサドン塩酸塩 [ 16.7.2参照 ]	リルピピリンがメサドンの血中濃度を低下させることがある。	機序不明
QT延長を起こすことが知られている薬剤 アミオダロン塩酸塩 ソタロール塩酸塩等 [ 9.1.1、17.3.1参照 ]	QT延長、心室性頻拍(Torsades de Pointesを含む)が発現するおそれがある。	リルピピリン75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている。
エファピレンツ エトラピリン ネビラピン [ 16.7.2参照 ]	ドルテグラビル及びリルピピリンの血中濃度を低下させる可能性がある。	これらの薬剤のCYP3A4及びUGT1A1誘導作用により、ドルテグラビルの代謝が促進される。また、これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により、リルピピリンの代謝が促進される。
ホスアンブレナビル カルシウム水和物+ リトナビル [ 16.7.2参照 ]	ドルテグラビルの血中濃度を低下させる。また、リルピピリンの血中濃度が上昇する可能性がある。	ホスアンブレナビルのCYP3A4及びUGT1A1誘導作用により、ドルテグラビルの代謝が促進される。また、ホスアンブレナビル/リトナビルのCYP3A阻害作用により、リルピピリンの代謝が阻害される。
ダルナビル エタノール付加物+リトナビル [ 16.7.2参照 ]	ダルナビル800mg+リトナビル100mgを1日1回併用した時、リルピピリンのC <sub>max</sub> 及びAUCがそれぞれ79%及び130%増加した。	ダルナビル/リトナビルのCYP3A阻害作用により、リルピピリンの代謝が阻害される。
ロピナビル・リトナビル [ 16.7.2参照 ]	ロピナビル400mg・リトナビル100mgを1日2回併用した時、リルピピリンのC <sub>max</sub> 及びAUCがそれぞれ29%及び52%増加した。	ロピナビル・リトナビルのCYP3A阻害作用により、リルピピリンの代謝が阻害される。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 薬剤性過敏症候群(頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、好酸球増多等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

#### 11.1.2 肝機能障害(1%未満)、黄疸(頻度不明)

AST、ALT、ビリルビン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。[ 8.4、9.1.2参照 ]

## 11.2 その他の副作用

	2%以上	1~2%未満	1%未満	頻度不明
免疫系				免疫再構築 炎症反応症 候群
代謝				食欲減退、 体脂肪の再 分布/蓄積
精神・神経系	頭痛	不眠症、異 常な夢、浮 動性めまい	うつ病、睡 眠障害、自 殺念慮/自 殺企図、抑 うつ気分、 傾眠、不安	
消化器	下痢	悪心、鼓腸	腹痛、上腹 部痛、腹部 不快感	嘔吐
肝臓				肝炎
皮膚			発疹、そう 痒	
全身症状			疲労	
筋骨格			関節痛	筋肉痛
臨床検査			体重増加	トランスア ミナーゼ上 昇、血清ク レアチニン 増加、総ビ リルビン増 加、CK増加

## 13. 過量投与

### 13.1 処置

ドルテグラビルは血液透析により除去される可能性は低いことが報告されている<sup>4)、5)</sup>。リルピピリンは高い蛋白結合率を有するため、血液透析により除去できる可能性は低い。[ 16.3.2参照 ]

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### \* \* 16.1.1 単回経口投与

健康成人16例に本剤を食後に単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル及びリルピピリンの薬物動態パラメータを表-1に示す<sup>67)</sup>。

表-1 健康成人に本剤を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル及びリルピピリンの薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> <sup>注1)</sup> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
ドルテグラビル	4.2±0.6	3.0 (1.0~5.0)	93.9±25.1	17.5±2.8
リルピピリン	0.1±0.05	4.5 (3.5~6.0)	4.2±1.1	39.1±12.1

平均値±標準偏差、16例

注1)中央値(範囲)

健康成人113例に本剤を食後に単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル及び血漿中リルピピリン濃度推移を図-1及び図-2に、血漿中ドルテグラビル及びリルピピリンの薬物動態パラメータを表-2に示す<sup>3)</sup>。ドルテグラビルは経口投与により速やかに吸収され、投与後約3時間で最高血漿中濃度に達した。リルピピリンは経口投与後約4時間で最高血漿中濃度に達した(外国人データ)。

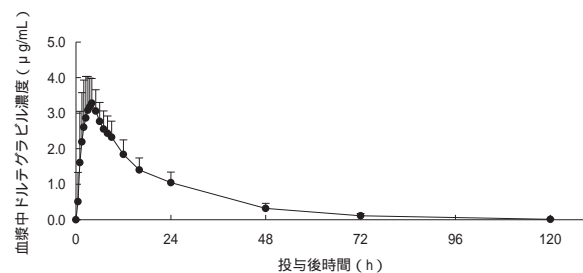


図-1 健康成人に本剤を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル濃度推移(平均値+標準偏差、113例)

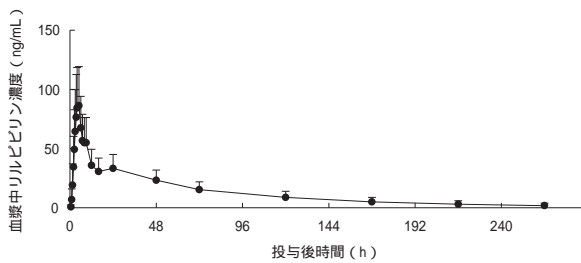


図-2 健康成人に本剤を単回経口投与した時の血漿中リルピビリン濃度推移(平均値+標準偏差、113例)

表-2 健康成人に本剤を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル及びリルピビリンの薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	T <sub>max</sub> <sup>注1)</sup> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (h)
ドルテグラビル	3.7 $\pm$ 0.6	3.0 (0.5~6.0)	66.9 $\pm$ 16.0	14.8 $\pm$ 3.1
リルピビリン	0.1 $\pm$ 0.03	4.0 (1.0~9.0)	3.5 $\pm$ 1.4	55.8 $\pm$ 21.8

平均値 $\pm$ 標準偏差、113例  
注1)中央値(範囲)

健康成人男性6例及び女性4例にドルテグラビル50mgを空腹時に単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル濃度推移を図-3に、ドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-3に示す。ドルテグラビルは投与後約3時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は約15時間であった<sup>5)</sup>。

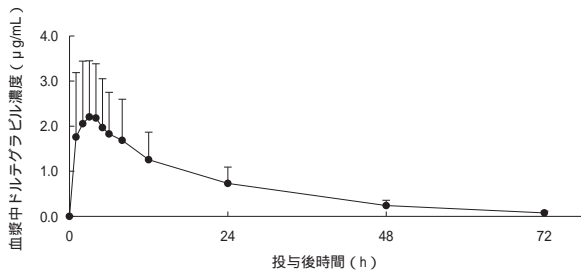


図-3 健康成人にドルテグラビル50mgを単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル濃度推移(平均値+標準偏差、10例)

表-3 健康成人にドルテグラビル50mgを単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	T <sub>max</sub> <sup>注1)</sup> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (h)	C <sub>24</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )
2.37 $\pm$ 1.23	3.0(2.0~4.0)	47.7 $\pm$ 24.6	14.7 $\pm$ 1.56	0.73 $\pm$ 0.36

平均値 $\pm$ 標準偏差、10例  
注1)中央値(範囲)

健康成人にリルピビリン25mgを食後に単回経口投与した時、血漿中リルピビリン濃度は投与後5時間(中央値)に最高血漿中濃度[144.3ng/mL(平均値)]に達し、約43時間(平均値)の消失半減期で消失した。平均AUC<sub>0-inf</sub>は4542ng $\cdot$ h/mLであった(表-4及び図-4)<sup>7)</sup>。

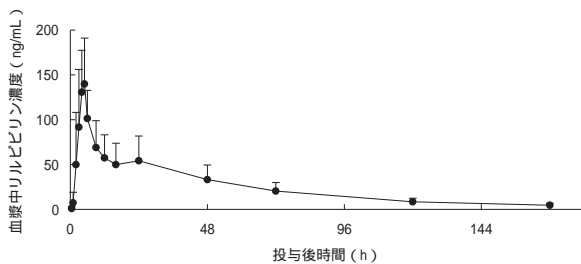


図-4 健康成人にリルピビリン25mgを食後単回経口投与した時の血漿中リルピビリン濃度-時間推移(平均値+標準偏差、8例)

表-4 健康成人にリルピビリン25mgを食後単回経口投与した時の血漿中リルピビリンの薬物動態パラメータ

C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>注1)</sup> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng $\cdot$ h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
144.3 $\pm$ 49.66	5.0(2.00~6.00)	4542 $\pm$ 2001	43.0 $\pm$ 10.9

平均値 $\pm$ 標準偏差、8例  
注1)中央値(範囲)

#### 16.1.2 反復経口投与

成人HIV感染症患者にドルテグラビル50mgを1日1回投与した時における後期第相及び第相試験の母集団薬物動態解析で推定した定常状態におけるドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-5に示す(外国人データ)。

表-5 成人HIV感染症患者における定常状態でのドルテグラビルの薬物動態パラメータ

パラメータ	ドルテグラビル50mg1日1回
AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	53.6(27)
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	3.67(20)
C <sub>24</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	1.11(46)

母集団薬物動態解析に基づく推定値  
幾何平均(CV%)

抗HIV薬による治療経験のないHIV-1感染症患者に、リルピビリン25mgを1日1回反復経口投与した第相試験(C209及びC215試験)の成績を用いた母集団薬物動態解析より得た血漿中リルピビリンの薬物動態パラメータ(96週時におけるベイズ推定値)を表-6に示す(外国人データ)。

表-6 HIV-1感染症患者における血漿中リルピビリンの薬物動態パラメータ推定値

パラメータ	平均値 $\pm$ 標準偏差	中央値(範囲)
AUC <sub>0-24</sub> (ng $\cdot$ hr/mL)	2235 $\pm$ 851	2096(198~7307)
C <sub>1</sub> (ng/mL)	78 $\pm$ 35	73(2~288)

母集団薬物動態解析に基づく96週時におけるベイズ推定値

#### \* \* 16.1.3 生物学的同等性

健康成人113例に本剤とドルテグラビル(50mg)及びリルピビリン(25mg)を食後に単回経口投与し、単剤併用投与時と配合剤投与時の曝露量と比較した。本剤投与時のAUC<sub>0-24</sub>及びC<sub>max</sub>は、単剤併用投与時と比較してドルテグラビルではそれぞれ約4%及び約5%増加し、リルピビリンでは約11%及び約12%増加した。本剤投与時とドルテグラビル単剤及びリルピビリン単剤の併用投与時のドルテグラビル及びリルピビリンのAUC<sub>0-24</sub>及びC<sub>max</sub>は、生物学的同等性の判定基準(平均値の比の90%信頼区間が0.80~1.25の範囲内)を満たした<sup>3)</sup>(外国人データ)。

#### 16.2 吸収

##### 16.2.1 食事の影響

本剤を食後に投与した時、ドルテグラビル及びリルピビリンの曝露量が増加した。空腹時と比べて中及び高脂肪食では、ドルテグラビルのAUC<sub>0-inf</sub>は約87%、C<sub>max</sub>は約75%及び約72%増加し、リルピビリンのAUC<sub>0-inf</sub>は約57%及び72%、C<sub>max</sub>は89%及び117%増加した<sup>8)</sup>(外国人データ)。

#### 16.3 分布

##### 16.3.1 ドルテグラビル

###### (1) 血漿蛋白結合率

*In vitro*での、ドルテグラビルのヒト血漿蛋白結合率は約99.3%であった<sup>9)</sup>。

###### (2) 分布容積

健康成人男性にドルテグラビル20mg(懸濁液)<sup>2)</sup>を単回経口投与した時の見かけの分布容積は12.5Lであった(外国人データ)。

###### (3) 血球移行性

ヒトでの血液/血漿比(平均値)は0.441~0.535であり、ドルテグラビルの血球移行率は低かった(5%未満)。

###### (4) 非結合型薬物

血漿中ドルテグラビルの遊離分画は健康成人で約0.2~1.1%、中等度の肝機能障害患者で約0.4~0.5%、重度の腎機能障害患者で約0.8~1.0%、HIV感染症患者で0.5%であった(外国人データ)。

###### (5) 脳脊髄液への移行

ドルテグラビルは脳脊髄液中にも分布する。ドルテグラビル50mg及びアバカビル600mg・ラミブジン300mgが併用投与された抗HIV薬による治療経験のない成人HIV感染症患者11例において、ドルテグラビルの脳脊髄液中濃度(中央値)は18ng/mLであり、血漿中濃度の0.11~0.66%であった(外国人データ)。

###### (6) 組織内分布

ドルテグラビルは女性及び男性の生殖器官に分布する。健康成人女性にドルテグラビル50mg/日を5~7日間経口投与した時の子宮頸腔液、子宮頸部組織及び膣組織におけるドルテグラビルのAUCは定常状態での血漿中ドルテグラビルのAUCの6~10%であった(外国人データ)。また、健康成人男性にドルテグラビル50mg/日を8日間経口投与した時の精液及び直腸組織におけるドルテグラビルのAUCは定常状態での血漿中ドルテグラビルのAUCの7及び17%であった(外国人データ)。

##### 16.3.2 リルピビリン

###### (1) 血漿蛋白結合率

*In vitro*での、リルピビリンのヒト血漿蛋白結合率は約99.7%であった。[13.1参照]

###### (2) 結合蛋白

*In vitro*試験で、リルピビリンは主にアルブミンに結合した(平衡透析法)<sup>10)</sup>。

#### 16.4 代謝

##### 16.4.1 ドルテグラビル

###### (1) 代謝酵素

*In vitro*試験で、ドルテグラビルは主にUGT1A1で、一部UGT1A3、UGT1A9でグルクロン酸抱合された<sup>11)</sup>。また、ドルテグラビルはCYP3A4でも一部代謝された<sup>12)</sup>。[10.参照]

###### (2) リルピビリン

*In vitro*試験で、リルピビリンは主にCYP3Aにより代謝された<sup>13)</sup>。[10.参照]

16.5 排泄

16.5.1 ドルテグラビル

健康成人にドルテグラビル20mg<sup>(2)</sup>を単回経口投与した時の主な排泄経路は糞であり、経口投与量の53%が未変化体として糞中に排泄された。また、尿中には経口投与量の31%が排泄され、その内訳は18.9%がエーテル型グルクロン酸抱合体、3.6%がN-脱アルキル体、3.0%がベンジル位の酸化体であり、未変化体は1%未満であった( 外国人データ )

健康成人に<sup>14</sup>C-ドルテグラビル20mg 懸濁液<sup>(2)</sup>を単回経口投与した時の総投与量の約9.7%が酸化的代謝物として尿糞中に回収された( 外国人データ )

16.5.2 リルピピリン

健康成人に<sup>14</sup>C-リルピピリン( 液剤 )150mg<sup>(2)</sup>を単回経口投与した時、投与した総放射能の85% ( 平均値 ) が糞中、6.1% ( 平均値 ) が尿中から回収された。糞中及び尿中の未変化体の割合は、それぞれ投与量の25% ( 平均値 ) 及び1%未満であった<sup>(14)</sup> ( 外国人データ )

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

(1)ドルテグラビル

重度腎機能障害( 8例、クレアチニンクリアランス( Ccr ): 30mL/min未満)を有する患者にドルテグラビル50mgを単回経口投与した時の結果は表-7のとおりであった<sup>(17)</sup> ( 外国人データ )

表-7 健康成人及び重度の腎機能障害患者にドルテグラビル50mgを単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康成人( 8例)	重度腎機能障害患者( 8例) ( Ccr : 30mL/min未満)
C <sub>max</sub> ( µg/mL)	1.8( 45)	1.5( 34)
AUC <sub>0-in</sub> ( µg · h/mL)	37.1( 58)	23.5( 48)
t <sub>1/2</sub> ( h)	15.4( 15)	12.7( 31)

幾何平均( CV% )

(2)リルピピリン

腎機能障害患者を対象とした試験は実施していないが、リルピピリンの腎排泄は限定的であるため、腎機能障害によりリルピピリンの排泄にほとんど影響を及ぼさないと推察される<sup>(10),(14)</sup> ( 外国人データ )

16.6.2 肝機能障害患者

(1)ドルテグラビル

中等度肝機能障害( 8例、Child-Pugh分類 : B )を有する患者にドルテグラビル50mgを単回経口投与した時の結果は表-8のとおりであった<sup>(15)</sup> ( 外国人データ )

表-8 健康成人及び中等度肝機能障害患者にドルテグラビル50mgを単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康成人( 8例)	中等度肝機能障害患者( 8例) ( Child-Pugh分類 : B )
C <sub>max</sub> ( µg/mL)	1.8( 49)	1.7( 17)
AUC <sub>0-in</sub> ( µg · h/mL)	37.3( 47)	38.5( 30)
C <sub>2</sub> ( µg/mL)	0.57( 44)	0.5( 36)

幾何平均( CV% )

(2)リルピピリン

軽度肝機能障害( 8例、Child-Pugh分類 : A )及び中等度肝機能障害( 8例、Child-Pugh分類 : B )患者にリルピピリン25mgを1日1回反復経口投与した時の結果は表-9のとおりであった<sup>(16)</sup> ( 外国人データ )

表-9 健康成人及び肝機能障害患者にリルピピリン25mgを反復経口投与した時の血漿中リルピピリンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康成人( 8例)	軽度肝機能障害患者( 8例) ( Child-Pugh 分類 : A )	最小二乗幾何平均の比 [ 90%信頼区間 ]
C <sub>max</sub> ( ng/mL )	144.3( 35.70)	187.0( 66.31)	1.268 [ 0.9804 ~ 1.641 ]
T <sub>max</sub> ( hr )	5.0[ 3.0 ~ 12.0 ]	5.0[ 2.0 ~ 24.0 ]	-
AUC <sub>0-24</sub> ( ng · hr/mL )	215( 538.1)	320( 1080)	1.467 [ 1.144 ~ 1.881 ]
t <sub>1/2</sub> ( hr )	60.5( 20.03)	80.8( 33.17 ) <sup>(註1)</sup>	-

薬物動態パラメータ	健康成人( 8例)	中等度肝機能障害患者( 8例) ( Child-Pugh 分類 : B )	最小二乗幾何平均の比 [ 90%信頼区間 ]
C <sub>max</sub> ( ng/mL )	146.8( 30.21)	143.5( 49.69)	0.9496 [ 0.7514 ~ 1.200 ]
T <sub>max</sub> ( hr )	5.0[ 3.0 ~ 5.0 ]	20.0[ 2.0 ~ 24.0 ]	-
AUC <sub>0-24</sub> ( ng · hr/mL )	231( 385.9)	252( 851.2)	1.052 [ 0.8379 ~ 1.320 ]
t <sub>1/2</sub> ( hr )	56.0( 21.31)	90.5( 37.04 ) <sup>(註2)</sup>	-

平均値( 標準偏差 )、T<sub>max</sub> : 中央値( 範囲 )

注1 ) 7例、注2 ) 6例

\* 16.6.3 妊婦、産婦

妊娠中期のHIV-1感染症患者( 15例 )に、リルピピリン25mgを1日1回投与した時、リルピピリンのC<sub>max</sub>、AUC<sub>24h</sub>及びC<sub>min</sub>は、出産後( 6 ~ 12週 ; 11例 )と比較してそれぞれ21%、29%及び35%減少し、妊娠後期( 13例 )では、それぞれ20%、31%及び42%減少した( 外国人データ ) [ 9.5参照 ]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 In vitro

(1)分布に関わるトランスポーター

ドルテグラビルはヒトPgp及びBCRPの基質である<sup>(18),(19)</sup>。

(2)排泄に関わるトランスポーター

ドルテグラビルはヒトOAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kを介した輸送を阻害した( IC<sub>50</sub> : それぞれ2.12、1.97、1.93、6.34及び24.8µM<sup>(20),(21)</sup> )。[ 10.参照 ]

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

(1)ドルテグラビル

ドルテグラビルを併用薬と投与した時の薬物動態パラメータの変化を表-10及び表-11に示す( 外国人データ ) [ 7.2、10.1、10.2参照 ]

表-10 ドルテグラビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量	例数	ドルテグラビル併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均の比( 90%信頼区間 )		
			C <sub>1au</sub> 又はC <sub>24</sub>	AUC	C <sub>max</sub>
エチニルエストラジオール0.035mg <sup>(22)</sup>	50mg 1日2回	15	1.02 (0.93,1.11)	1.03 (0.96,1.11)	0.99 (0.91,1.08)
メサドン 20-150mg <sup>(23)</sup>	50mg 1日2回	11	0.99 (0.91,1.07)	0.98 (0.91,1.06)	1.00 (0.94,1.06)
ミダゾラム3mg <sup>(24)</sup>	25mg 1日1回	10	-	0.95 (0.79,1.15)	-
Norelgestromin ( 国内未発売 ) 0.25mg <sup>(22)</sup>	50mg 1日2回	15	0.93 (0.85,1.03)	0.98 (0.91,1.04)	0.89 (0.82,0.97)
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 1日1回 <sup>(25)</sup>	50mg 1日1回	15	1.19 (1.04,1.35)	1.12 (1.01,1.24)	1.09 (0.97,1.23)
メトホルミン 500mg 1日2回 <sup>(26)</sup>	50mg 1日1回	14	-	1.79 (1.65,1.93)	1.66 (1.53,1.81)
メトホルミン 500mg 1日2回 <sup>(26)</sup>	50mg 1日2回	14	-	2.45 (2.25,2.66)	2.11 (1.91,2.33)
ダクラタスビル 60mg 1日1回 <sup>(27)</sup>	50mg 1日1回	12	1.06 (0.88,1.29)	0.98 (0.83,1.15)	1.03 (0.84,1.25)

表-11 併用薬がドルテグラビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量	例数	他剤併用時/非併用時のドルテグラビルの薬物動態パラメータの幾何平均の比( 90%信頼区間 )		
			C <sub>1au</sub> 又はC <sub>24</sub>	AUC	C <sub>max</sub>
アタザナビル 400mg 1日1回 <sup>(28)</sup>	30mg 1日1回	12	2.80 (2.52,3.11)	1.91 (1.80,2.03)	1.50 (1.40,1.59)
アタザナビル+リトナビル 300mg+100mg 1日1回 <sup>(28)</sup>	30mg 1日1回	12	2.21 (1.97,2.47)	1.62 (1.50,1.74)	1.34 (1.25,1.42)
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 1日1回 <sup>(25)</sup>	50mg 1日1回	15	0.92 (0.82,1.04)	1.01 (0.91,1.11)	0.97 (0.87,1.08)
ダルナビル+リトナビル 600mg + 100mg 1日2回 <sup>(29)</sup>	30mg 1日1回	15	0.62 (0.56,0.69)	0.78 (0.72,0.85)	0.89 (0.83,0.97)
エファビレンツ 600mg 1日1回 <sup>(30)</sup>	50mg 1日1回	12	0.25 (0.18,0.34)	0.43 (0.35,0.54)	0.61 (0.51,0.73)
エトラピリン 200mg 1日2回 <sup>(31)</sup>	50mg 1日1回	15	0.12 (0.09,0.16)	0.29 (0.26,0.34)	0.48 (0.43,0.54)
エトラピリン+ダルナビル+リトナビル 200mg+600mg +100mg 1日2回 <sup>(32)</sup>	50mg 1日1回	9	0.63 (0.52,0.76)	0.75 (0.69,0.81)	0.88 (0.78,1.00)
エトラピリン+ロピナビル・リトナビル 200mg+400mg · 100mg 1日2回 <sup>(32)</sup>	50mg 1日1回	8	1.28 (1.13,1.45)	1.11 (1.02,1.20)	1.07 (1.02,1.13)
ホスアンブレナビル+リトナビル 700mg+100mg 1日2回 <sup>(33)</sup>	50mg 1日1回	12	0.51 (0.41,0.63)	0.65 (0.54,0.78)	0.76 (0.63,0.92)
ロピナビル・リトナビル 400mg · 100mg 1日2回 <sup>(29)</sup>	30mg 1日1回	15	0.94 (0.85,1.05)	0.97 (0.91,1.04)	1.00 (0.94,1.07)
乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム 20mL 単回 <sup>(34)</sup>	50mg 単回	16	0.26 (0.21,0.31)	0.26 (0.22,0.32)	0.28 (0.23,0.33)
乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム 20mL 投与後2時間 単回 <sup>(34)</sup>	50mg 単回	16	0.70 (0.58,0.85)	0.74 (0.62,0.90)	0.82 (0.69,0.98)

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量	例数	他剤併用時/非併用時のドルテグラビルの薬物動態パラメータの幾何平均の比(90%信頼区間)		
			C <sub>18h</sub> 又はC <sub>24</sub>	AUC	C <sub>max</sub>
総合ビタミン剤1錠 1日1回 <sup>34)</sup>	50mg 単回	16	0.68 (0.56,0.82)	0.67 (0.55,0.81)	0.65 (0.54,0.77)
炭酸カルシウム1200mg 単回(空腹時) <sup>35)</sup>	50mg 単回	12	0.61 (0.47,0.80)	0.61 (0.47,0.80)	0.63 (0.50,0.81)
炭酸カルシウム1200mg 単回(食後) <sup>35)</sup>	50mg 単回	11	1.08 (0.81,1.42)	1.09 (0.84,1.43)	1.07 (0.83,1.38)
炭酸カルシウム1200mg 投与後2時間 単回 <sup>35)</sup>	50mg 単回	11	0.90 (0.68,1.19)	0.94 (0.72,1.23)	1.00 (0.78,1.29)
フマル酸第一鉄324mg 単回(空腹時) <sup>35)</sup>	50mg 単回	11	0.44 (0.36,0.54)	0.46 (0.38,0.56)	0.43 (0.35,0.52)
フマル酸第一鉄324mg 単回(食後) <sup>35)</sup>	50mg 単回	10	1.00 (0.81,1.23)	0.98 (0.81,1.20)	1.03 (0.84,1.26)
フマル酸第一鉄324mg 投与後2時間 単回 <sup>35)</sup>	50mg 単回	10	0.92 (0.74,1.13)	0.95 (0.77,1.15)	0.99 (0.81,1.21)
オメブラゾール40mg 1日1回 <sup>36)</sup>	50mg 単回	12	0.95 (0.75,1.21)	0.97 (0.78,1.20)	0.92 (0.75,1.11)
prednisone (国内未発売) 60mg 1日1回(漸減) <sup>37)</sup>	50mg 1日1回	12	1.17 (1.06,1.28)	1.11 (1.03,1.20)	1.06 (0.99,1.14)
リファンピシン <sup>注1)</sup> 600mg 1日1回 <sup>38)</sup>	50mg 1日2回 <sup>注1)</sup>	11	0.28 (0.23,0.34)	0.46 (0.38,0.55)	0.57 (0.49,0.65)
リファンピシン <sup>注2)</sup> 600mg 1日1回 <sup>38)</sup>	50mg 1日2回 <sup>注2)</sup>	11	1.22 (1.01,1.48)	1.33 (1.15,1.53)	1.18 (1.03,1.37)
リファブチン300mg 1日1回 <sup>38)</sup>	50mg 1日1回	9	0.70 (0.57,0.87)	0.95 (0.82,1.10)	1.16 (0.98,1.37)
Tipranavir (国内未発売)+リトナビル 500mg+200mg 1日2回 <sup>39)</sup>	50mg 1日1回	14	0.24 (0.21,0.27)	0.41 (0.38,0.44)	0.54 (0.50,0.57)
テラプレビル750mg 8時間毎 <sup>40)</sup>	50mg 1日1回	15	1.37 (1.29,1.45)	1.25 (1.20,1.31)	1.19 (1.11,1.26)
Boceprevir (国内未発売) 800mg 8時間毎 <sup>40)</sup>	50mg 1日1回	13	1.08 (0.91,1.28)	1.07 (0.95,1.20)	1.05 (0.96,1.15)
カルバマゼピン300mg 1日2回 <sup>41)</sup>	50mg 1日1回	14	0.27 (0.24,0.31)	0.51 (0.48,0.55)	0.67 (0.61,0.73)
ダクラタスビル60mg 1日1回 <sup>27)</sup>	50mg 1日1回	12	1.45 (1.25,1.68)	1.33 (1.11,1.59)	1.29 (1.07,1.57)

注1)ドルテグラビル50mg1日2回投与とリファンピシンを併用したドルテグラビル50mg1日2回投与との比較

注2)ドルテグラビル50mg1日1回投与とリファンピシンを併用したドルテグラビル50mg1日2回投与との比較

(2)リルビリン

リルビリンと主な薬剤の併用による薬物動態への影響を表-12及び表-13に示す。[7.2、10.1、10.2参照]

表-12 リルビリンが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬及び用量	リルビリンの用量	例数	リルビリン併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均の比(90%信頼区間)		
			C <sub>min</sub>	AUC	C <sub>max</sub>
ジダノシン400mg 1日1回 <sup>42)</sup>	150mg 1日1回	13-21	-	1.12 (0.99,1.27)	0.96 (0.80,1.14)
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 1日1回 <sup>43)</sup>	150mg 1日1回	15-16	1.24 (1.10,1.38)	1.23 (1.16,1.31)	1.19 (1.06,1.34)
ダルナビル800mg 1日1回 <sup>44)</sup>	150mg 1日1回	14-15	0.89 (0.68,1.16)	0.89 (0.81,0.99)	0.90 (0.81,1.00)
ロピナビル400mg 1日2回 <sup>45)</sup>	150mg 1日1回	15	0.89 (0.73,1.08)	0.99 (0.89,1.10)	0.96 (0.88,1.05)
ラルテグラビル400mg 1日2回 <sup>46)</sup>	25mg 1日1回	24	1.27 (1.01,1.60)	1.09 (0.81,1.47)	1.10 (0.77,1.58)
リファブチン300mg 1日1回 <sup>47)</sup>	150mg 1日1回	14-17	1.01 (0.94,1.09)	1.03 (0.97,1.09)	1.03 (0.93,1.14)
リファンピシン600mg 1日1回 <sup>48)</sup>	150mg 1日1回	15-16	-	0.99 (0.92,1.07)	1.02 (0.93,1.12)

併用薬及び用量	リルビリンの用量	例数	リルビリン併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均の比(90%信頼区間)		
			C <sub>min</sub>	AUC	C <sub>max</sub>
ケトコナゾール(経口剤:国内未発売) 400mg 1日1回 <sup>49)</sup>	150mg 1日1回	14-15	0.34 (0.25,0.46)	0.76 (0.70,0.82)	0.85 (0.80,0.90)
オメブラゾール20mg 1日1回 <sup>50)</sup>	150mg 1日1回	15-16	-	0.86 (0.76,0.97)	0.86 (0.68,1.09)
アセトアミノフェン500mg 単回 <sup>51)</sup>	150mg 1日1回	16	-	0.92 (0.85,0.99)	0.97 (0.86,1.10)
エチニルエストラジオール 0.035mg 1日1回 <sup>52)</sup>	25mg 1日1回	14-17	1.09 (1.03,1.16)	1.14 (1.10,1.19)	1.17 (1.06,1.30)
ノルエチステロン1mg 1日1回 <sup>52)</sup>	25mg 1日1回	14-17	0.99 (0.90,1.08)	0.89 (0.84,0.94)	0.94 (0.83,1.06)
アトルバスタチン40mg 1日1回 <sup>53)</sup>	150mg 1日1回	16	0.85 (0.69,1.03)	1.04 (0.97,1.12)	1.35 (1.08,1.68)
クロルゾキサゾン500mg 単回 <sup>54)</sup>	150mg 1日1回	16	-	1.03 (0.95,1.13)	0.98 (0.85,1.13)
シルデナフィル50mg 単回 <sup>55)</sup>	75mg 1日1回	15-16	-	0.97 (0.87,1.08)	0.93 (0.80,1.08)
R(-)メサドンメサドン 60~100mg 1日1回 <sup>56)</sup>	25mg 1日1回	12-13	0.78 (0.67,0.91)	0.84 (0.74,0.95)	0.86 (0.78,0.95)
S(+ )メサドンメサドン 60~100mg 1日1回 <sup>56)</sup>	25mg 1日1回	12-13	0.79 (0.67,0.92)	0.84 (0.74,0.96)	0.87 (0.78,0.97)
メトホルミン850mg 単回 <sup>57)</sup>	25mg 1日1回	20	-	0.99 (0.94,1.04)	1.02 (0.95,1.10)
テラプレビル750mg 8時間毎 1日3回 <sup>58)</sup>	25mg 1日1回	16	0.89 (0.67,1.18)	0.95 (0.76,1.18)	0.97 (0.79,1.21)
シメプレビル150mg 1日1回 <sup>59)</sup>	25mg 1日1回	21	0.96 (0.83,1.11)	1.06 (0.94,1.19)	1.10 (0.97,1.26)
ジゴキシシン0.5mg 単回 <sup>60)</sup>	25mg 1日1回	22	-	0.98 (0.93,1.04)	1.06 (0.97,1.17)

算出不能: -

表-13 併用薬がリルビリンの薬物動態に及ぼす影響

併用薬及び用量	リルビリンの用量	例数	他剤併用時/非併用時のリルビリンの薬物動態パラメータの幾何平均の比(90%信頼区間)		
			C <sub>min</sub>	AUC	C <sub>max</sub>
ジダノシン400mg 1日1回 <sup>42)</sup>	150mg 1日1回	13-21	1.00 (0.92,1.09)	1.00 (0.95,1.06)	1.00 (0.90,1.10)
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 1日1回 <sup>43)</sup>	150mg 1日1回	15-16	0.99 (0.83,1.16)	1.01 (0.87,1.18)	0.96 (0.81,1.13)
ダルナビル+リトナビル 800mg+100mg 1日1回 <sup>44)</sup>	150mg 1日1回	14-15	2.78 (2.39,3.24)	2.30 (1.98,2.67)	1.79 (1.56,2.06)
ロピナビル・リトナビル 400mg・100mg 1日2回 <sup>45)</sup>	150mg 1日1回	15	1.74 (1.46,2.08)	1.52 (1.36,1.70)	1.29 (1.18,1.40)
ラルテグラビル400mg 1日2回 <sup>46)</sup>	25mg 1日1回	24	1.03 (0.96,1.12)	1.12 (1.05,1.19)	1.12 (1.04,1.20)
リファブチン300mg 1日1回 <sup>47)</sup>	150mg 1日1回	14-17	0.51 (0.48,0.54)	0.54 (0.50,0.58)	0.65 (0.58,0.74)
リファブチン300mg 1日1回 <sup>51)</sup>	25mg 1日1回	10-18	0.52 (0.46,0.59)	0.58 (0.52,0.65)	0.69 (0.62,0.76)
リファブチン300mg 1日1回 <sup>51)</sup>	50mg 1日1回	17-18	0.93 (0.85,1.01) <sup>注1)</sup>	1.16 (1.06,1.26) <sup>注1)</sup>	1.43 (1.30,1.56) <sup>注1)</sup>
ファモチジン投与前12時間 40mg単回 <sup>62)</sup>	150mg 単回	22-24	-	0.91 (0.78,1.07)	0.99 (0.84,1.16)

併用薬及び用量	リルビピリンの用量	例数	他剤併用時/非併用時のリルビピリンの薬物動態パラメータの幾何平均の比(90%信頼区間)		
			C <sub>min</sub>	AUC	C <sub>max</sub>
ファモチジン投与前2時間 40mg単回 <sup>(2)</sup>	150mg 単回	22-24	-	0.24 (0.20, 0.28)	0.15 (0.12, 0.19)
ファモチジン投与後4時間 40mg単回 <sup>(2)</sup>	150mg 単回	22-24	-	1.13 (1.01, 1.27)	1.21 (1.06, 1.39)
リファンピシン 600mg 1日1回 <sup>(48)</sup>	150mg 1日1回	15-16	0.11 (0.10, 0.13)	0.20 (0.18, 0.23)	0.31 (0.27, 0.36)
ケトコナゾール(経口剤: 国内未発売) 400mg 1日1回 <sup>(49)</sup>	150mg 1日1回	14-15	1.76 (1.57, 1.97)	1.49 (1.31, 1.70)	1.30 (1.13, 1.48)
オメプラゾール 20mg 1日1回 <sup>(50)</sup>	150mg 1日1回	15-16	0.67 (0.58, 0.78)	0.60 (0.51, 0.71)	0.60 (0.48, 0.73)
アセトアミノフェン 500mg 単回 <sup>(51)</sup>	150mg 1日1回	16	1.26 (1.16, 1.38)	1.16 (1.10, 1.22)	1.09 (1.01, 1.18)
アトルバスタチン 40mg 1日1回 <sup>(53)</sup>	150mg 1日1回	16	0.90 (0.84, 0.96)	0.90 (0.81, 0.99)	0.91 (0.79, 1.06)
クロルソキサゾン 500mg 単回 <sup>(54)</sup>	150mg 1日1回	16	1.18 (1.09, 1.28)	1.25 (1.16, 1.35)	1.17 (1.08, 1.27)
シルデナフィル 50mg 単回 <sup>(55)</sup>	75mg 1日1回	15-16	1.04 (0.98, 1.09)	0.98 (0.92, 1.05)	0.92 (0.85, 0.99)
テラプレビル 750mg 8時間毎 1日3回 <sup>(58)</sup>	25mg 1日1回	16	1.93 (1.55, 2.41)	1.78 (1.44, 2.20)	1.49 (1.20, 1.84)
シムプレビル 150mg 1日1回 <sup>(59)</sup>	25mg 1日1回	21	1.25 (1.16, 1.35)	1.12 (1.05, 1.19)	1.04 (0.95, 1.13)

未算出: -

注1)リルビピリン25mgを単剤として投与した時との比較

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には1回1錠(ドルテグラビルとして50mg及びリルビピリンとして25mg)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 海外第 相臨床試験(SWORD-1: 201636試験)

抗レトロウイルス療法(NRTI2剤とインテグラーゼ阻害剤[INSTI]、NNRTI又はプロテアーゼ阻害剤のいずれか1剤)によりウイルス学的に抑制されているHIV-1感染症患者510例を対象とした非盲検比較試験において、ドルテグラビル50mgとリルビピリン25mgの1日1回併用投与群(DTG+RPV群)に254例、現行のレジメンを継続する群(継続投与群)に256例が無作為に割り付けられた。その結果、主要評価項目である投与48週時のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった被験者の割合は、継続投与群の96%に対して、DTG+RPV群は95%であり、調整した群間差の95%信頼区間の下限値(-4.3%)は、非劣性マージン(-10%)より大きく、継続投与群に対するDTG+RPV群の非劣性が示された(外国人データ<sup>(63)</sup>)。副作用発現頻度は、DTG+RPV群で19%(47/252例)であった。主な副作用は、腹部膨満2%(5/252例)、頭痛2%(5/252例)、疲労2%(5/252例)、下痢2%(4/252例)及び悪心2%(4/252例)であった。なお、本試験における試験成績の要約を表-1に示した。

表-1 試験成績の要約<sup>(注1)</sup>

	DTG+RPV群252例	継続投与群256例
	48週	48週
HIV-1 RNA量が50copies/mL未満	240例(95%)	245例(96%)
両群間の差(95%信頼区間) <sup>(注2)</sup>	-0.6%(-4.3%, 3.0%)	
ウイルス学的な治療失敗 <sup>(注3)</sup>	2例(<1%)	2例(<1%)

注1)Intent-to-treat-exposed population

注2)ベースラインの層別因子により調整

注3)投与48週後にHIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった症例、ウイルス学的効果が不十分で中止した症例、HIV-1 RNA量が50copies/mL未満ではなかったが他の理由で中止した症例、抗レトロウイルス療法を変更した症例

#### 17.1.2 海外第 相臨床試験(SWORD-2: 201637試験)

抗レトロウイルス療法(NRTI2剤とINSTI、NNRTI又はプロテアーゼ阻害剤のいずれか1剤)によりウイルス学的に抑制されているHIV-1感染症患者518例を対象とした非盲検比較試験において、ドルテグラビル50mgとリルビピリン25mgの1日1回併用投与群(DTG+RPV群)に262例、現行のレジメンを継続する群(継続投与群)に256例が無作為に割り付けられた。その結果、主要評価項目である投与48週時のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった被験者の割合は、継続投与群とDTG+RPV群ともに94%であり、調整した群間差の95%信頼区間の下限値(-3.9%)は、非劣性マージン(-10%)より大きく、継続投与群に対するDTG+RPV群の非劣性が示された<sup>(64)</sup>(外国人データ)。

副作用発現頻度は、DTG+RPV群で19%(50/261例)であった。主な副作用は、頭痛2%(6/261例)、鼓腸2%(5/261例)、下痢2%(4/261例)及び浮動性めまい2%(4/261例)であった。

なお、本試験における試験成績の要約を表-2に示した。

表-2 試験成績の要約<sup>(注1)</sup>

	DTG+RPV群261例	継続投与群255例
	48週	48週
HIV-1 RNA量が50copies/mL未満	246例(94%)	240例(94%)
両群間の差(95%信頼区間) <sup>(注2)</sup>	0.2%(-3.9%, 4.2%)	
ウイルス学的な治療失敗 <sup>(注3)</sup>	1例(<1%)	4例(2%)

注1)Intent-to-treat-exposed population

注2)ベースラインの層別因子により調整

注3)投与48週後にHIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった症例、ウイルス学的効果が不十分で中止した症例、HIV-1 RNA量が50copies/mL未満ではなかったが他の理由で中止した症例、抗レトロウイルス療法を変更した症例

## 17.3 その他

### 17.3.1 QT間隔に対する影響

健康成人60例を対象にリルビピリン25mg(臨床用量)を1日1回反復経口投与し、リルビピリンの定常状態時のQTcF間隔に及ぼす影響を検討した結果、QTcF間隔に対し臨床的に有意な影響は認められなかった(プラセボとの差の最大値: 2.2ms)[プラセボ及び陽性対照(moxifloxacin 400mg1日1回)を用いた無作為副付クロスオーバー試験](外国人データ)。なお、健康成人におけるQT/QTcF評価試験において、高用量のリルビピリン(75mg及び300mg)<sup>(注)</sup>を1日1回反復経口投与した時、QTcF間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差の平均値(95%信頼区間の上限)はそれぞれ10.7(15.3)ms及び23.3(28.4)msであった<sup>(65), (66)</sup>(外国人データ)[9.1.1, 10.2参照]

注)リルビピリン単剤の承認されている1日用量は25mgであるが、本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には1回1錠(ドルテグラビルとして50mg及びリルビピリンとして25mg)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

#### 18.1.1 ドルテグラビル

ドルテグラビルはレトロウイルスの複製に必要な酵素であるHIVインテグラーゼの活性部位と結合し、DNAへの組み込みの際のHIV-DNA鎖のトランスファーを阻害することにより、HIVインテグラーゼを阻害する。

#### 18.1.2 リルビピリン

リルビピリンはジアリルピリミジン骨格を有し、HIV-1に作用するNNRTIである。リルビピリンは、HIV-1逆転写酵素(RT)を非競合的に阻害し、ヒトDNAポリメラーゼ、及び阻害しない。

### 18.2 抗ウイルス作用

#### 18.2.1 ドルテグラビル

HIV-1 BaL株及びHIV-1 NL432株に感染させた末梢血単核球を用いた時のドルテグラビルのウイルス複製に対する50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)は、それぞれ0.51及び0.53nMであり、HIV-1 B株に感染させたMT-4細胞を用いた時のIC<sub>50</sub>は2.1nMであった(*in vitro*)。13種のHIV-1臨床分離株(サブタイプB)のインテグラーゼコード領域を導入した組換えウイルスに対するドルテグラビルのIC<sub>50</sub>(平均値)は0.52nMであり、その活性は実験室株に対する抗ウイルス活性と同程度であった。24種のHIV-1臨床分離株(グループM(サブタイプA、B、C、D、E、F、G)及びグループO)並びに3種のHIV-2臨床分離株からなるパネル株を感染させた末梢血単核球を用いた時のドルテグラビルのIC<sub>50</sub>(幾何平均)はHIV-1株及びHIV-2株でそれぞれ0.20nM(範囲は0.02~2.14nM)及び0.18nM(範囲は0.09~0.61nM)であった(*in vitro*)。

#### 18.2.2 リルビピリン

T細胞株に急性感染させたHIV-1 B株に対するリルビピリンのウイルス増殖に対するIC<sub>50</sub>(中央値)は、0.73nMであった(*in vitro*)。24種のHIV-1臨床分離株(グループM及びグループO)を感染させた末梢血単核球でのリルビピリンのIC<sub>50</sub>はそれぞれ0.07~1.01nM、2.88~8.45nMであった(*in vitro*)。

#### 18.2.3 ドルテグラビル及びリルビピリン

ドルテグラビル及びリルビピリンを併用した*in vitro*試験において、拮抗作用は認められなかった。

### 18.3 薬剤耐性

#### 18.3.1 ドルテグラビル

異なる由来の野生型HIV-1株を用いた*in vitro*耐性獲得試験において、ドルテグラビル耐性株が出現した。これらの耐性株でみられたアミノ酸変異はE92Q、G118R、S153F、S153Y、S153T、G193E及びR263Kであり、FC(各種分離株に対するIC<sub>50</sub>/野生型HIV-1株に対するIC<sub>50</sub>)の最大値は4.1であった。

#### 18.3.2 リルビピリン

異なる由来及びサブタイプの野生型又はNNRTI耐性HIV-1株を用いた*in vitro*耐性獲得試験において、リルビピリン耐性株が出現した。この耐性株で最も高頻度でみられたアミノ酸変異はL100I、K101E、V108I、E138K、V179F、Y181C、H221Y、F227C及びM230Iであった。

これまでに実施された*in vitro*及び*in vivo*での検討結果から、ベースライン時にK101E、K101P、E138A、E138G、E138K、E138R、E138Q、V179L、Y181C、Y181I、Y181V、Y188L、H221Y、F227C、M230I及びM230Lのアミノ酸変異を有する株は、リルビピリンの抗ウイルス作用に影響を及ぼす可能性があると考えられた。

### 18.3.3 ドルテグラビル+リルビピリン

海外第 相臨床試験(SWORD-1: 201636試験及びSWORD-2: 201637試験)において投与48週までにウイルス学的中止基準を満たした症例は全体で4例であった。そのうち、ドルテグラビル+リルビピリン投与群の1例(アドヒアランス不良)でNNRTI耐性変異であるK101K/Eが認められたが、リルビピリンに対する感受性の低下はみられなかった(FC=1.2)。本症例においてINSTI耐性変異は認められなかった。その他の3例では耐性変異は認められなかった。

### 18.4 交差耐性

#### 18.4.1 ドルテグラビル

部位特異的変異を有する60種のINSTI耐性HIV-1ウイルスパネル株(28種は単一アミノ酸変異、32種は二重又は多重変異)を用いてドルテグラビルの抗ウイルス活性を検討した(*in vitro*)。単一のINSTI耐性変異(T66K、I151L及びS153Y)を有するウイルスでは、ドルテグラビルに対する感受性が2倍以上(2.3~3.6倍)低下した。複数の変異(T66K/L74M、E92Q/N155H、G140C/Q148R、G140S/Q148H、G140S/Q148R、G140S/Q148K、Q148R/N155H、T97A/G140S/Q148及びE138/G140/Q148)を有するウイルスでは、ドルテグラビルに対する感受性が2倍以上(2.5~21倍)低下した。

705種のラルテグラビル耐性臨床分離株のうち93.9%の株に対するFCは10以下であった(*in vitro*)。

#### 18.4.2 リルビピリン

リルビピリンは、逆転写酵素にK103N及びY181C等のNNRTI耐性変異を1個導入した67株のうち64株(96%)に抗ウイルス活性を示した。リルビピリンへの感受性の低下をもたらした単一のアミノ酸変異はK101P、Y181I及びY181Vであった。K103のアミノ酸変異は、単一ではリルビピリンに対する感受性を低下させなかったが、K103N及びL100Iの二重変異では、リルビピリンに対する感受性が7倍低下した。

エファビレンツ及びネビラピンのどちらか一方又は両方に耐性を示す4786株のHIV-1組換え型臨床分離株のうち62%の株は、リルビピリンに対して感受性を維持していた(FC BCO)。

### 19. 有効成分に関する理化学的知見

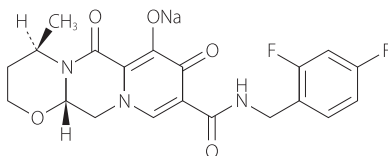
一般的名称: ドルテグラビルナトリウム(Dolutegravir Sodium)

化学名: Monosodium (4R,12aS)-9-[[[2,4-difluorophenyl)methyl]carbamoyl]-4-methyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2H-pyridin[1',2':4,5]pyrazin[2,1-b][1,3]oxazin-7-olate

分子式: C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub>

分子量: 441.36

化学構造式:



性状: 白色~淡黄白色の粉末。水に溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

融点: 1型結晶は約350 で溶融と同時に分解する。

分配係数(logP): 2.16±0.0(23)

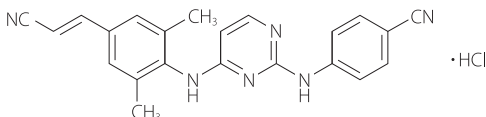
一般的名称: リルビピリン塩酸塩(Rilpivirine Hydrochloride)

化学名: 4-[[4-[[4-[(1E)-2-Cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl]amino]pyrimidin-2-yl]amino]benzonitrile monohydrochloride

分子式: C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>·HCl

分子量: 402.88

化学構造式:



性状: 白色の粉末。メタノールに溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点: 約250 で溶融と同時に分解する。

分配係数(logP): 4.8(1-オクタノール/pH 7.0リン酸緩衝液)(21)

### 20. 取扱い上の注意

湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器にて保存し、使用の都度、密栓すること。

### \* \* 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

21.3 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。

21.4 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。

### 22. 包装

30錠 瓶、バラ、乾燥剤入り]

### 23. 主要文献

- \* \* 1) Zash R, et al.: 23rd International AIDS Conference(Virtual). 2020; Abstract OAXLB0102
- 2) 社内資料: 分布に関する試験(2012N137348)
- 3) 社内資料: 第 相試験(201676)
- 4) Moltó J, et al.: Antimicrob Agents Chemother. 2016; 6(4): 2564-2566
- 5) Bollen P, et al.: AIDS. 2016; 30: 1490-1491
- 6) 社内資料: 第 相試験(ING115381)
- 7) 社内資料: リルビピリンの薬物動態の検討(TMC278-IFD4005)
- 8) 社内資料: 第 相試験(201674)
- 9) 社内資料: 分布に関する試験(2011N119355)
- 10) 社内資料: リルビピリンの蛋白結合に関する検討(TMC278-NC112)
- 11) 社内資料: 代謝に関する試験(RD2008/01339)
- 12) 社内資料: 代謝に関する試験(RD2008/00373)
- 13) 社内資料: リルビピリンの代謝に関する検討(TMC278-NC141)
- 14) 社内資料: リルビピリンの薬物動態の検討(TMC278-C119)
- 15) 社内資料: 第 相試験(ING113097)
- 16) 社内資料: リルビピリンの薬物動態の検討(TMC278-C130)
- 17) Weller S, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 2014; 70(1): 29-35
- 18) 社内資料: 分布に関する試験(RD2008/00361)
- 19) 社内資料: 分布に関する試験(2011N112380)
- 20) 社内資料: 排泄に関する試験(2010N104937)
- 21) 社内資料: 排泄に関する試験(2013N161621)
- 22) 社内資料: 海外臨床試験(ING111855)
- 23) 社内資料: 海外臨床試験(ING115698)
- 24) 社内資料: 海外臨床試験(ING111322)
- 25) 社内資料: 海外臨床試験(ING111604)
- 26) 社内資料: 海外臨床試験(201167)
- 27) Ross LL, et al.: BMC Infect Dis. 2016; 16: 347
- 28) 社内資料: 海外臨床試験(ING111854)
- 29) 社内資料: 海外臨床試験(ING111405)
- 30) 社内資料: 海外臨床試験(ING114005)
- 31) 社内資料: 海外臨床試験(ING111603)
- 32) 社内資料: 海外臨床試験(ING112934)
- 33) 社内資料: 海外臨床試験(ING113068)
- 34) 社内資料: 海外臨床試験(ING111602)
- 35) 社内資料: 海外臨床試験(ING116898)
- 36) 社内資料: 海外臨床試験(ING112941)
- 37) 社内資料: 海外臨床試験(ING115696)
- 38) 社内資料: 海外臨床試験(ING113099)
- 39) 社内資料: 海外臨床試験(ING113096)
- 40) 社内資料: 海外臨床試験(ING115697)
- 41) Song I, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 2016; 72: 665-670
- 42) 社内資料: ジダノシンとリルビピリンの相互作用(TMC278-C106)
- 43) 社内資料: テノホビルとリルビピリンの相互作用(TMC278-C104)
- 44) 社内資料: ダルナビル/リトナビルとリルビピリンの相互作用(TMC278-C112)
- 45) 社内資料: ロピナビル/リトナビルとリルビピリンの相互作用(TMC278-C105)
- 46) 社内資料: ラルテグラビルとリルビピリンの相互作用(TMC278-C153)
- 47) 社内資料: リファブチンとリルビピリンの相互作用(TMC278-C125)
- 48) 社内資料: リファンピシムとリルビピリンの相互作用(TMC278-C108)
- 49) 社内資料: ケトコナゾールとリルビピリンの相互作用(TMC278-C127)
- 50) 社内資料: オメプラゾールとリルビピリンの相互作用(TMC278-C114)
- 51) 社内資料: アセトアミノフェンとリルビピリンの相互作用(TMC278-C109)
- 52) 社内資料: エチニルエストラジオール/ノルエチステロンとリルビピリンの相互作用(TMC278-C136)
- 53) 社内資料: アトルバスタチンとリルビピリンの相互作用(TMC278-C116)

- 54) 社内資料：クロルゾキサゾンとリルピピリンの相互作用  
( TMC278-C139 )
- 55) 社内資料：シルデナフィルとリルピピリンの相互作用  
( TMC278-C123 )
- 56) 社内資料：メサドンとリルピピリンの相互作用( TMC278-C121 )
- 57) 社内資料：メトホルミンとリルピピリンの相互作用  
( TMC278IFD1004 )
- 58) Kakuda T, et al. : J Clin Pharmacol. 2014 ; 54( 5 ): 563-573
- 59) 社内資料：シメプレビルとリルピピリンの相互作用( TMC435-C114 )
- 60) 社内資料：ジゴキシシンとリルピピリンの相互作用( TMC278IFD1001 )
- 61) 社内資料：リファブチンとリルピピリンの相互作用  
( TMC278IFD1003 )
- 62) 社内資料：ファモチジンとリルピピリンの相互作用( TMC278-C140 )
- 63) 社内資料：海外臨床試験( 201636 )
- 64) 社内資料：海外臨床試験( 201637 )
- 65) 社内資料：リルピピリンのQT間隔に対する作用( TMC278-C152 )
- 66) 社内資料：リルピピリンのQT間隔に対する作用( TMC278-C131 )
- \* \* 67) 社内資料：第 相試験( 212312 )

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1

ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス

TEL : 0120-066-525( 9:00 ~ 17:45 / 土日祝日及び当社休業日を除く )

FAX : 0120-128-525( 24時間受付 )

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

**ヴィーブヘルスケア株式会社**

東京都港区赤坂 1-8-1

<http://glaxosmithkline.co.jp/viiv/index.html>

26.2 販売元

**グラクソ・スミスクライン株式会社**

東京都港区赤坂 1-8-1

<http://jp.gsk.com>

202Y 年 MM 月 (第 1 版)

貯 法 : 2~8°C (凍結を避けること)

有効期間 : 36 ヶ月

日本標準商品分類番号

87625

持効性抗ウイルス化学療法剤 [非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)]

規制区分  
処方箋医薬品\*

リルピビリン持効性懸濁注射液

リカムビス®水懸筋注 600mg

リカムビス®水懸筋注 900mg

REKAMBYS® Aqueous Suspension for IM Injection

※ 注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号

販売開始

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、デキサメタゾン (全身投与) (単回投与を除く)、セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品を投与中の患者 [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	リカムビス水懸筋注 600mg	リカムビス水懸筋注 900mg
有効成分	(1バイアル中) リルピビリン 600 mg/2 mL (注)	(1バイアル中) リルピビリン 900 mg/3 mL (注)
添加剤	ボロキサマー338	150 mg
	ブドウ糖水和物	38.50 mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	6 mg
	クエン酸水和物	3 mg
	水酸化ナトリウム	2.598 mg

注) 本剤は吸引時の損失を考慮し、1 バイアルから 2mL 又は 3mL を注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

3.2 製剤の性状

色・性状	白色の懸濁液
pH	6.5~7.5
浸透圧比	約 1 (生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

HIV-1 感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は、ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前 6 ヶ月間以上においてウイルス学的抑制 (ヒト免疫不全ウイルス [HIV] -1 RNA 量が 50 copies/mL 未満) が得られており、リルピビリン及びカボテグラ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であると判断される抗 HIV 薬既治療患者に使用すること。[17.1.1-17.1.3 参照]
- 5.2 本剤の投与の前にリルピビリン経口剤をカボテグラビル経口剤との併用により 1 ヶ月間 (少なくとも 28 日間) を目安に経口投与し、リルピビリン及びカボテグラビルに対する忍容性が確認された患者を対象とすること。
- 5.3 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査 (遺伝子型解析あるいは表現型解析) を参考にすること。

6. 用法及び用量

〈1 ヶ月間隔投与〉

カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして 900 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は 600mg を 1 ヶ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。

〈2 ヶ月間隔投与〉

カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして 900mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヶ月後に 900mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 900mg を 2 ヶ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈共通〉

- 7.1 本剤の投与スケジュールを遵守すること。投与スケジュールを遵守できなかった場合は、本剤の継続の可否も含め、治療法を再考すること。
- 7.2 本剤の初回投与は、リルピビリン経口剤及びカボテグラビル経口剤の投与最終日と同日に行うこと。
- 7.3 本剤の用法及び用量は、患者の状態及びリスク・ベネフィットを考慮して、医師が慎重に選択すること。[17.1.3 参照]

〈1 ヶ月間隔投与〉

- 7.4 本剤の 2 回目以降の投与は、投与予定日の前後 7 日以内に投与すること。投与予定日の 7 日後までに投与できない場合は、代替としてリルピビリン経口剤とカボテグラビル経口剤を 1 日 1 回併用経口投与すること。経口剤による代替期間が 2 ヶ月間を超える場合は、他の抗 HIV 薬へ切り替えることを考慮すること。
- 7.5 代替経口投与後、本剤の 1 ヶ月間隔投与を再開する場合は、本剤最終投与からの期間に基づき、下表に従い再開すること。なお、本剤の投与再開は、代替経口投与最終日と同日に行うこと。

本剤最終投与からの期間	再開時の用法及び用量
2 ヶ月以内	可能な限り早期にリルピビリン 600mg を 1 回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はリルピビリン 600 mg を 1 ヶ月に 1 回臀部筋肉内に投与する。
2 ヶ月超	リルピビリン 900mg を 1 回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はリルピビリン 600mg を 1 ヶ月に 1 回臀部筋肉内に投与する。

- 7.6 1 ヶ月間隔投与から 2 ヶ月間隔投与に切り替える際は、リルピビリン 600mg を最終投与した 1 ヶ月後に、リルピビリン 900mg を 1 回臀部筋肉内に投与し、以降はリルピビリン 900mg を 2 ヶ月に 1 回臀部筋肉内に投与すること。

〈2 ヶ月間隔投与〉

- 7.7 本剤の 2 回目以降の投与は、投与予定日の前後 7 日以内に投与すること。投与予定日の 7 日後までに投与できない場合は、代替としてリルピビリン経口剤とカボテグラビル経口剤を 1 日 1 回併用経口投与すること。経口剤による代替期間が 2 ヶ月間を超える場合は、他の抗 HIV 薬へ切り替えることを考慮すること。
- 7.8 代替経口投与後、本剤の 2 ヶ月間隔投与を再開する場合は、本剤最終投与からの期間に基づき、下表に従い再開すること。なお、本剤の投与再開は、代替経口投与最終日と同日に行うこと。

経口投与による	本剤最終投与	再開時の用法及び用量

り代替した本剤投与	からの期間	
本剤2回目	2ヵ月以内	可能な限り早期にリルビピリン 900mg を1回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はリルビピリン 900 mg を2ヵ月に1回臀部筋肉内に投与する。
	2ヵ月超	リルビピリン 900mg を1回臀部筋肉内に投与して再開する。再開1ヵ月後にリルビピリン 900mg を1回臀部筋肉内に投与し、以降はリルビピリン 900mg を2ヵ月に1回臀部筋肉内に投与する。
本剤3回目以降	3ヵ月以内	可能な限り早期にリルビピリン 900mg を1回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はリルビピリン 900 mg を2ヵ月に1回臀部筋肉内に投与する。
	3ヵ月超	リルビピリン 900mg を1回臀部筋肉内に投与して再開する。再開1ヵ月後にリルビピリン 900mg を1回臀部筋肉内に投与し、以降はリルビピリン 900mg を2ヵ月に1回臀部筋肉内に投与する。

7.9 2ヵ月間隔投与から1ヵ月間隔投与に切り替える際は、リルビピリン 900mg を最終投与した2ヵ月後に、リルビピリン 600mg を1回臀部筋肉内に投与し、以降はリルビピリン 600mg を1ヵ月に1回臀部筋肉内に投与すること。

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 本剤は投与スケジュールが遵守されない場合、ウイルスの再増殖及び薬剤耐性リスクのおそれがあるため、投与スケジュールを遵守するよう患者に指導すること。
- 8.3 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
- 8.3.1 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。
- 8.3.2 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。
- 8.3.3 抗 HIV 療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者への HIV 感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。
- 8.3.4 抗 HIV 療法が、血液等による他者への 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。
- 8.3.5 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。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。
- 8.4 本剤の投与を中止する場合は、以下の点に留意すること。
- ・本剤は投与後に長期間（12ヵ月以上）にわたって血中に残留する可能性があるため、本剤の長期作用に注意すること。[9.5.1、9.6、10.参照]
  - ・ウイルス耐性の発現リスクを最小限に抑えるため、本剤を1ヵ月間隔で投与していた場合は最終投与後1ヵ月以内に、本剤を2ヵ月間隔で投与していた場合は最終投与後2ヵ月以内に、他の抗レトロウイルス療法を開始すること。
- 8.5 臨床試験において、本剤投与後数分以内に重篤な注射後反応が報告されており、これは偶発的な静脈内投与が関連している可能性がある。これらの事象には、呼吸困難、気管支痙攣、激越、腹部痙攣、発疹・蕁麻疹、浮動性めまい、潮紅、発汗、口腔内しびれ感、血圧の変化及び疼痛（背中や胸部など）のような症状が含まれた。本剤を誤って静脈内に投与しないよう注意すること。本剤投与後

患者の状態を十分に観察すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 不整脈を起こしやすい患者

低カリウム血症、著しい徐脈、急性心筋虚血、うっ血性心不全、先天性 QT 延長症候群等の患者では、QT 延長により不整脈が発現するおそれがある。リルビピリン経口剤 75mg 及び 300mg 投与時に QT 延長が認められている。[10.2、17.3.1 参照]

#### 9.1.2 B 型及び/又は C 型肝炎ウイルス重複感染患者

定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。リルビピリン経口剤における海外第 III 相試験において、これらの患者では、肝臓関連有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現頻度が非重複感染患者より高かった〔重複感染患者 33.3%（18/54 例）、非重複感染患者 4.9%（31/632 例）〕。

### 9.5 妊婦

9.5.1 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。本剤は投与後に長期間（12ヵ月以上）にわたって残留する可能性があるため、妊娠した場合に胎児が本剤に曝露される可能性がある。[8.4 参照]

9.5.2 妊娠中期及び妊娠後期の妊婦にリルビピリン経口剤を投与したとき、出産後と比較し、リルビピリンの血中濃度低下が認められている。[16.6.4 参照]

### 9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。一般に、乳児への HIV 感染を防ぐため、あらゆる状況下において HIV に感染した女性には授乳をすべきでない。リルビピリンは、動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されているが、ヒトにおける乳汁への移行は不明である。リルビピリンは、本剤投与中止後 12ヵ月以上にわたり全身循環血中に検出されていることから、この期間中はヒト乳汁中に残留する可能性がある。[8.4 参照]

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤は主として肝臓で代謝されるが、一般に肝機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。

## 10. 相互作用

本剤は主に CYP3A により代謝される。[8.4、16.4 参照]

### 10.1 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
リファンピシリン リファジン [2.2、16.7 参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
リファブチン <sup>カ</sup> ミコブチン [2.2、16.7 参照]		
カルバマゼピン テグレトール フェノバルビタール フェノバル フェントイン アレピアチン ホスフェントイン ホストイン [2.2 参照]		
デキサメタゾン（全身投与）（単回投与を除く） デカドロン [2.2 参照]		
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 [2.2 参照]		

### 10.2 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
クラリスロマイシン エリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。代替としてアジスロマイシン等を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
メサドン <sup>3)</sup> [16.7 参照]	メサドンの血中濃度が低下することがある。	機序不明
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 アミオダロン ソタロール等 [9.1.1、17.3.1 参照]	QT 延長、心室性頻拍 (Torsades de Pointes を含む) が発現するおそれがある。	リルピピリン経口剤 75mg 及び 300mg 投与時に QT 延長が認められている。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.2 その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
免疫系障害				免疫再構築症候群
代謝及び栄養障害				食欲減退、体脂肪の再分布/蓄積
精神障害		不安、異常な夢、不眠症	うつ病	睡眠障害、抑うつ気分
神経系障害		頭痛、浮動性めまい	傾眠	血管迷走神経性反応
胃腸障害		悪心、下痢	嘔吐、腹痛、鼓腸	腹部不快感、口内乾燥
肝胆道系障害				肝毒性
皮膚及び皮下組織障害		発疹		
骨格筋及び結合組織障害		筋肉痛		
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応 (疼痛、硬結)	注射部位反応 (不快感、腫脹、紅斑、そう痒感、内出血、熱感、血腫、知覚消失)、発熱、疲労、無力症、倦怠感	注射部位反応 (蜂巣炎、膿瘍、出血、変色)	
臨床検査			体重増加、トランスアミナーゼ上昇、リパーゼ増加	総ビリルビン上昇、低リン酸血症、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症、白血球数減少、総コレステロール増加、低血糖、高血糖、LDL コレステロール増加、腓型アミラーゼ増加、ALP 増

				加、ヘモグロビン減少、トリグリセリド増加
--	--	--	--	----------------------

カボテグラビル製剤併用時の経口剤及び注射剤における発現頻度

注) リルピピリン経口剤のみで認められている副作用も含む

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 投与前に薬剤を常温 (25°C以下) に戻し、6 時間以内に使用すること。

14.1.2 バイアル内の懸濁液が均一になるまで約 10 秒間激しく振とうする。小さな気泡が見えることがあるが問題ない。

14.1.3 シリンジに採取後、ただちに使用しない場合は、25°C以下で保存し、2 時間以内に使用すること。2 時間を超えて放置した場合は、廃棄すること。

### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射部位は、臀部の外側上部とすること。筋肉内のみ投与し、静脈内には投与しないこと。

14.2.2 本剤とカボテグラビル注射剤は、同日に臀部の筋肉の異なる部位 (左右異なる側又は 2cm 以上間隔をあける) に投与すること。

14.2.3 本剤を投与する場合、21~23 ゲージの注射針が推奨される。なお、注射針の長さは、BMI を考慮し、臀部の筋肉に到達するものを用いること。

14.2.4 注射部位での薬物漏出を最小限に抑えるため、Z-track 法を用いて投与する。皮膚を一方向へ約 2.5 cm 強く引いて保持し、針を筋肉に達するまで深く刺入して投与し、抜針後、速やかに引いていた皮膚を戻すこと。なお、注射部位を圧迫するが、もまないこと。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人に本剤 300 mg、600 mg、1200 mg を単回筋肉内投与したとき、血漿中リルピピリン濃度は投与後 3 日から 11.5 日 (中央値) に最高血漿中濃度に達し、44.29 日から 60.67 日 (平均値) の消失半減期で消失した。薬物動態パラメータを表 1 に示す。<sup>4)</sup>なお、300 mg 及び 1200 mg は本剤の承認用量ではない。

(外国人データ)

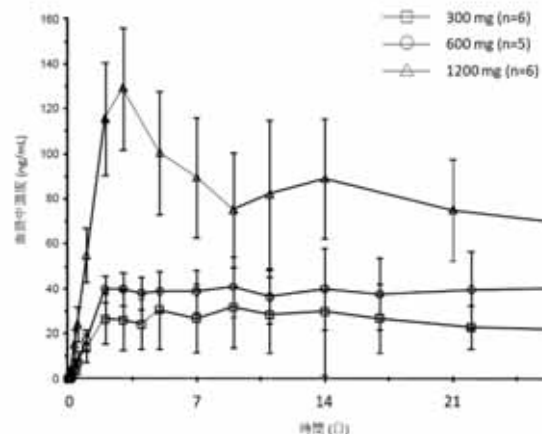


図 1 外国人健康成人に本剤 300 mg、600 mg、1200 mg を単回筋肉内投与したときの血漿中リルピピリン濃度-時間推移 (平均値±標準偏差、n=5~6)

表 1 外国人健康成人に本剤 300 mg、600 mg、1200 mg を単回筋肉内投与したときの血漿中リルピピリン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 <sub>max</sub> : 中央値 (範囲)		
	300 mg n=6	600 mg n=5	1200 mg n=6
t <sub>max</sub> (日)	11.5 (2.0-22.0)	9.0 (5.0-28.0)	3.0 (2.0-5.0)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	38.58 (25.16)	47.56 (12.98)	139.5 (16.10)
AUC <sub>28day</sub> (ng·h/mL)	17,090 (8,907)	25,240 (8,184)	55,350 (13,550)

AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	48,680 (19,620)	106,400 (35,570)	—
t <sub>1/2</sub> (日)	44.29 (23.55)	60.67 (19.55)	—

未算出：—

### 16.1.2 反復投与

母集団薬物動態モデルを用いた、HIV-1 感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（201584 試験、201585 試験及び 207966 試験）における、本剤＋カボテグラビル注射剤投与時のリルピビリン薬物動態パラメータ（AUC<sub>0-24h</sub>、C<sub>max</sub> 及び C<sub>24h</sub>）のベイズ推定値の要約統計量を日本人及び外国人集団別に表 2 に示す。[17.1.1-17.1.3 参照]

表 2 本剤及びカボテグラビル注射剤を投与した時の日本人集団及び外国人集団でのリルピビリン薬物動態パラメータ推定値の要約統計量

用法及び用量		被験者集団	例数	血漿リルピビリン薬物動態パラメータ		
				AUC <sub>(0-24h)</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>24h</sub> (ng/mL)
本剤初回投与時 <sup>a)</sup>	本剤 900 mg 初回投与	日本人 <sup>o)</sup>	8	52705 (38296 - 72217)	154 (115 - 194)	47.7 (38.2 - 62.1)
		外国人	1351	44799 (21698 - 87590)	144 (93.8 - 221)	41.9 (21.7 - 79.1)
1 ヶ月間隔投与時 <sup>b)</sup>	本剤 600 mg 1 ヶ月間隔投与	日本人 <sup>o)</sup>	8	79447 (67094 - 95430)	143 (119 - 171)	96.3 (82.7 - 118)
		外国人	961	68239 (39032 - 118407)	120 (68.1 - 211)	85.8 (49.5 - 147)
2 ヶ月間隔投与時 <sup>b)</sup>	本剤 900 mg 2 ヶ月間隔投与	日本人 <sup>o)</sup>	0	NA	NA	NA
		外国人	390	132450 (76638 - 221783)	138 (80.6 - 228)	68.9 (38.0 - 119)

NA: 該当なし

- a) 本剤初回投与は経口投与の最終日と同日に実施されたため、本剤初回投与時の C<sub>max</sub> の値は経口投与の影響を含む。
- b) 本剤 1 ヶ月間隔投与及び 2 ヶ月間隔投与の薬物動態パラメータは、本剤投与開始後 48 週時の値を示した。
- c) 201584 試験で、本剤＋カボテグラビル注射剤を 1 ヶ月間隔で投与された日本人患者は 8 例であった。2 ヶ月間隔で本剤＋カボテグラビル注射剤を投与された日本人患者はいなかったため、2 ヶ月間隔投与における薬物動態パラメータの事後推定値は外国人集団でのみ算出された。

本剤投与時の薬物動態パラメータ値は、国際共同第Ⅲ相試験（201584 試験、201585 試験及び 207966 試験）の母集団薬物動態解析で得られた個別推定値に基づき、幾何平均値（90%予測区間）を示した。

### 16.3 分布

平衡透析法を用いた *in vitro* 試験で、リルピビリンの血漿蛋白結合率は約 99.7% であり、主にアルブミンに結合した<sup>9)</sup>。

### 16.4 代謝

ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現系ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で、リルピビリンは主に CYP3A により代謝された<sup>9)</sup>。

[10. 参照]

### 16.5 排泄

健康成人に <sup>14</sup>C-リルピビリン（液剤）150mg を単回経口投与したとき、投与した総放射能の 85%（平均値）が糞中、6.1%（平均値）が尿中から回収された。糞中及び尿中の未変化体の割合は、それぞれ投与量の 25%（平均値）及び 1% 未満であった。（リルピビリン液剤経口投与時における外国人データ）

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 肝機能障害患者

本剤を用いた試験は実施していない。軽度肝機能障害（Child-Pugh スコア A、8 例）及び中等度肝機能障害（Child-Pugh スコア B、8 例）患者にリルピビリン経口剤 25mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中リルピビリンの AUC<sub>24h</sub> は、健康成人と比較してそれぞれ 47% 及び 5% 高かった。重度肝機能障害患者（Child-Pugh スコア C）を対象とした試験は実施していない。<sup>7)</sup>（リルピビリン経口剤投与時における外国人データ）

軽度肝機能障害及び中等度肝機能障害患者に本剤を投与するとき、用量を調節する必要はない。

#### 16.6.2 B 型肝炎ウイルス及び/又は C 型肝炎ウイルス重複感染患者

C 型肝炎ウイルスと HIV-1 の重複感染患者 23 例に、カボテグラビル注射剤併用下で本剤を反復筋肉内投与した結果、リルピビリンの曝露量に臨床問題となる重複感染の影響は認められなかった<sup>8)</sup>。また、母集団薬物動態解析の結果、リルピビリン経口剤投与後の B 型肝炎ウイルス及び/又は C 型肝炎ウイルスと HIV-1 の重複感染患者の血漿中リルピビリンの AUC<sub>24h</sub> 及び C<sub>0</sub> に、臨床問題となる影響はなかった。（リルピビリン経口剤投与時における外国人データ）

#### 16.6.3 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象とした試験は実施していない。リルピビリンの腎排泄は限定的であるため（リルピビリン経口剤投与時における外国人データ）、腎機能障害によりリルピビリンの排泄にほとんど影響を及ぼさないと推察される<sup>9)</sup>。リルピビリンは血漿蛋白結合率が高いことから、血液透析や腹膜透析により除去される可能性は低い<sup>5)</sup>。

#### 16.6.4 妊婦、産婦への投与

妊娠中期の HIV-1 感染患者（15 例）に、リルピビリン経口剤 25 mg を 1 日 1 回経口投与したとき、リルピビリンの C<sub>max</sub>、AUC<sub>24h</sub> 及び C<sub>min</sub> は、出産後（6～12 週；11 例）と比較してそれぞれ 21%、29% 及び 35% 減少し、妊娠後期（13 例）では、それぞれ 20%、31% 及び 42% 減少した。（リルピビリン経口剤投与時における外国人データ） [9.5.2 参照]

#### 16.7 薬物相互作用

リルピビリン経口剤と主な薬剤の併用による薬物動態への影響を下表に示す（表 3 及び表 4）。[10.1、10.2 参照]

なお、アバカビル、エムトリシタピン、ラミブジン、サニルブジン、ジドブジンは主に腎排泄型であり、リルピビリンと排泄経路が異なる。リルピビリンはこれらの薬剤と相互作用を示さないと推察される。（リルピビリン経口剤投与時における外国人データ）

表 3 併用薬投与時のリルピビリン経口剤（150 mg 1 日 1 回）の薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用量	例数	リルピビリンの薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時 (%) (90%信頼区間)		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ジダノシン <sup>10)</sup>	400 mg 1 日 1 回	13～21	100 (90-110)	100 (95-106)	100 (92-109)
テノホビル <sup>11)</sup>	300 mg 1 日 1 回	15～16	96 (81-113)	101 (87-118)	99 (83-116)
ダルナビル/ リトナビル <sup>12)</sup>	800 mg/100 mg 1 日 1 回	14～15	179 (156-206)	230 (198-267)	278 (239-324)
ロピナビル・リトナビル配合剤 <sup>13)</sup>	400・100 mg 1 日 2 回	15	129 (118-140)	152 (136-170)	174 (146-208)
ラルテグラビル <sup>a)14)</sup>	400 mg 1 日 2 回	24	112 (104-120)	112 (105-119)	103 (96-112)
リファブチン <sup>2)</sup>	300 mg 1 日 1 回	14～17	65 (58-74)	54 (50-58)	51 (48-54)
リファブチン <sup>a)15)</sup>	300 mg 1 日 1 回	10～18	69 (62-76)	58 (52-65)	52 (46-59)
リファブチン <sup>b)15)</sup>	300 mg 1 日 1 回	17～18	143 (130-156) <sup>e)</sup>	116 (106-126) <sup>e)</sup>	93 (85-101) <sup>9)</sup>
ファモチジン <sup>16)</sup>	リルピビリン経口剤投与 12 時間前 40 mg 1 回	22～24	99 (84-116)	91 (78-107)	—
ファモチジン <sup>16)</sup>	リルピビリン経口剤投与 2 時間前 40 mg 1 回	22～24	15 (12-19)	24 (20-28)	—
ファモチジン <sup>16)</sup>	リルピビリン経口剤投与 4 時間後 40 mg 1 回	22～24	121 (106-139)	113 (101-127)	—
リファンピシン <sup>1)</sup>	600 mg 1 日 1 回	15～16	31 (27-36)	20 (18-23)	11 (10-13)
ケトコナゾール <sup>17)</sup>	400 mg 1 日 1 回	14～15	130 (113-148)	149 (131-170)	176 (157-197)
オメプラゾール <sup>18)</sup>	20 mg 1 日 1 回	15～16	60 (48-73)	60 (51-71)	67 (58-78)
アセトアミノフェン <sup>19)</sup>	500 mg 1 回	16	109 (101-)	116 (110-)	126 (116-)

併用薬	併用薬の用量	例数	リルビピリンの薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時 (%) (90%信頼区間)		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
アトルバスタチン <sup>20)</sup>	40 mg 1日1回	16	118 91 (79-106)	122 90 (81-99)	138 90 (84-96)
クロルゾキザゾン <sup>21)</sup>	500 mg 1回	16	117 (108-127)	125 (116-135)	118 (109-128)
シルデナフィル <sup>4)22)</sup>	50 mg 1回	15~16	92 (85-99)	98 (92-105)	104 (98-109)
シメプレビル <sup>a)</sup>	150 mg 1日1回	21	104 (95-113)	112 (105-119)	125 (116-135)
カボテグラビル <sup>a)23)</sup>	30 mg 1日1回	11	96 (85-109)	99 (89-109)	92 (79-107)

未算出：－

- a) リルビピリン経口剤 25 mg 1日1回投与時  
b) リルビピリン経口剤 50 mg 1日1回投与時  
c) リルビピリン経口剤 25 mg を単剤として投与したときとの比較  
d) リルビピリン経口剤 75 mg 1日1回投与時

表4 リルビピリン経口剤 (150 mg 1日1回) 投与時の併用薬の薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時 (%) (90%信頼区間)		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ジダノシン <sup>10)</sup>	400 mg 1日1回	13~21	96 (80-114)	112 (99-123)	－
テノホビル <sup>11)</sup>	300 mg 1日1回	15~16	119 (106-134)	123 (116-131)	124 (110-138)
ダルナビル <sup>12)</sup>	ダルナビル/リトナビル 800 mg/100 mg 1日1回	14~15	90 (81-100)	89 (81-99)	89 (68-116)
ロピナビル <sup>13)</sup>	ロピナビル・リトナビル配合剤 400・100 mg 1日2回	15	96 (88-105)	99 (89-110)	89 (73-108)
ラルテグラビル <sup>b)14)</sup>	400 mg 1日2回	24	110 (77-158)	109 (81-147)	127 (101-160)
リファブチン <sup>2)</sup>	300 mg 1日1回	14~17	103 (93-114)	103 (97-109)	101 (94-109)
リファンピシン <sup>1)</sup>	600 mg 1日1回	15~16	102 (93-112)	99 (92-107)	－
ケトコナゾール <sup>17)</sup>	400 mg 1日1回	14~15	85 (80-90)	76 (70-82)	34 (25-46)
オメプラゾール <sup>18)</sup>	20 mg 1日1回	15~16	86 (68-109)	86 (76-97)	－
アセトアミノフェン <sup>19)</sup>	500 mg 1回	16	97 (86-110)	92 (85-99)	－
エチニルエストラジオール <sup>b)24)</sup>	エチニルエストラジオール・ノルエチステロン配合剤 0.035・1 mg 1日1回	14~17	117 (106-130)	114 (110-119)	109 (103-116)
ノルエチステロン <sup>b)24)</sup>	エチニルエストラジオール・ノルエチステロン配合剤 0.035・1 mg 1日1回	14~17	94 (83-106)	89 (84-94)	99 (90-108)
アトルバスタチン <sup>20)</sup>	40 mg 1日1回	16	135 (108-168)	104 (97-112)	85 (69-103)
クロルゾキザゾン <sup>21)</sup>	500 mg 1回	16	98 (85-113)	103 (95-113)	－
シルデナフィル <sup>a)22)</sup>	50 mg 1回	15~16	93 (80-108)	97 (87-108)	－
R(-)メサドン <sup>b)3)</sup>	メサドン 60~100 mg 1日1回	12~13	86 (78-95)	84 (74-95)	78 (67-91)
S(+)-メサドン <sup>b)3)</sup>	メサドン 60~100 mg 1日1回	12~13	87 (78-97)	84 (74-96)	79 (67-92)
メトホルミン <sup>b)25)</sup>	850 mg 1回	20	102 (95-110)	99 (94-104)	－
シメプレビル <sup>b)</sup>	150mg 1日1回	21	110 (97-126)	106 (94-119)	96 (83-111)
ジゴキシシン <sup>b)26)</sup>	0.5 mg 1回	22	106 (97-117)	98 (93-104)	－

併用薬	併用薬の用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時 (%) (90%信頼区間)		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
カボテグラビル <sup>b)23)</sup>	30 mg 1日1回	11	105 (96-115)	112 (105-119)	114 (104-124)

算出不能：－

- a) リルビピリン経口剤 75 mg 1日1回投与時  
b) リルビピリン経口剤 25 mg 1日1回投与時

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (FLAIR：201584 試験)

抗レトロウイルス療法による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者を対象にインテグラーゼ阻害剤 (INSTI) を含む 1日1回1錠のレジメンからリルビピリンとカボテグラビルの併用療法に切り替えた後のウイルス学的抑制維持の評価を目的としたランダム化非盲検比較試験に 629 例が組み入れられた。組み入れられた被験者にドルテグラビル・アバカビル・ラミブジン配合錠

[HLA-B\*5701 陽性被験者では、ドルテグラビルと核酸逆転写酵素阻害剤 (NRTI) 2 剤] を 1日1回、20 週間経口投与した。HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者 566 例 (日本人患者 20 例を含む) のうち、リルビピリンとカボテグラビルの併用投与群 (RPV+CAB 群) に 283 例、ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジン配合錠 [HLA-B\*5701 陽性被験者では、ドルテグラビルと核酸逆転写酵素阻害剤 (NRTI) 2 剤] を継続する群 (継続投与群) に 283 例が割り付けられた。RPV+CAB 群に割り付けられた被験者には、リルビピリン経口剤 25 mg とカボテグラビル経口剤 30 mg を 1日1回、少なくとも 4 週間併用経口投与した後、リルビピリン注射剤 (1 ヵ月目 900 mg、2 ヵ月目以降 600 mg) とカボテグラビル注射剤 (1 ヵ月目 600 mg、2 ヵ月目以降 400 mg) を 1ヵ月間隔で 44 週間臀部筋肉内に併用投与した。両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず RPV+CAB 群 283 例の年齢中央値は 34 歳 (範囲 19-68 歳)、女性 22%、人種は白人 76%、黒人又はアフリカ系アメリカ人 17%、アジア人 4%、その他が 3% であった。ベースラインの CD4 陽性リンパ球数 350 cells/mm<sup>3</sup> 未満は 7% であった。

主要評価項目である投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者の割合は、継続投与群の 2.5% に対して、RPV+CAB 群で 2.1% であり、調整した群間差の 95% 信頼区間の上限値 (2.1%) は、非劣性マージン (6%) より小さく、継続投与群に対する RPV+CAB 群の非劣性が示された。48 週時までにウイルス学的失敗の基準 (HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 未満に抑制された後、2 回の連続する HIV-1 RNA 量の測定結果が 200 copies/mL 以上) を満たした被験者は RPV+CAB 群で 1.4% (4/283 例)、継続投与群で 1.1% (3/283 例) であった。48 週時ベースライン特異的 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者の割合は、RPV+CAB 群及び継続投与群で同程度であった。

日本人集団における主要評価項目である投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者は、RPV+CAB 群 (8 例) 及び継続投与群 (12 例) 両群ともみられなかった。<sup>27)</sup> [5.1、16.1.2 参照]

副作用発現頻度は、RPV+CAB 群で 83% (236/283 例) であった。主な副作用は、注射部位疼痛 78% (221/283 例)、注射部位結節 15% (43/283 例)、注射部位硬結 13% (37/283 例)、注射部位腫脹 8% (22/283 例)、注射部位そう痒感 6% (16/283 例)、頭痛 5% (14/283 例)、発熱 5% (13/283 例)、注射部位紅斑 4% (12/283 例)、注射部位熱感 3% (8/283 例) 及び体温上昇 3% (8/283 例) であった。日本人集団において 2 例以上にみられた副作用は、注射部位疼痛 88% (7/8 例)、倦怠感 38% (3/8 例) であった。

なお、本試験における試験成績の要約を表 1 に、ベースラインの特異的 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の被験者の割合を表 2 に示した。

表 1 試験成績の要約

	RPV+CAB 群 283 例	継続投与群 283 例
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 <sup>注1)</sup>	6 例 (2.1%)	7 例 (2.5%)
両群間の差 (95%信頼区間) <sup>注2)</sup>	-0.4% (-2.8%, 2.1%)	
ウイルス学的失敗 <sup>注3)</sup>	4 例 (1.4%) <sup>注4)</sup>	3 例 (1.1%) <sup>注4)</sup>

注 1) 有効性の欠如による中止及びウイルス学的抑制が得られていない期間中に中止した症例を含む

注2) ベースラインの層別因子により調整  
 注3) HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 未満に抑制された後、2 回の連続する HIV-1 RNA 量の測定結果が 200 copies/mL 以上。  
 注4) RPV+CAB 群の 4 例のうち 3 例は、サブタイプ A1 であった。残りの 1 例は RPV+CAB の併用投与を受けていなかった。

表 2 ベースラインの特性別の 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の被験者の割合

	RPV + CAB 群 283 例	継続投与群 283 例
ベースライン CD4 陽性リンパ球数 (cells/mm <sup>3</sup> )		
<350	0/19	1/27 (3.7%)
≥350 to <500	3/64 (4.7%)	0/60
≥500	3/200 (1.5%)	6/196 (3.1%)
性別		
男性	3/220 (1.4%)	6/219 (2.7%)
女性	3/63 (4.8%)	1/64 (1.6%)
人種		
白人	6/216 (2.8%)	5/201 (2.5%)
黒人/アフリカ系米国人	0/47	2/56 (3.6%)
アジア人	0/12	0/15
その他	0/8	0/9
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		
<30	3/243 (1.2%)	7/246 (2.8%)
≥30	3/40 (7.5%)	0/37
年齢 (歳)		
<50	5/250 (2.0%)	6/254 (2.4%)
≥50	1/33 (3.0%)	1/29 (3.4%)

### 17. 1. 2 海外第Ⅲ相試験 (ATLAS : 201585 試験)

抗レトロウイルス療法により、少なくとも 6 ヶ月間ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者 616 例を対象としたランダム化非盲検試験において、リルピビルンとカボテグラビルの併用投与群 (RPV+CAB 群) に 308 例、現行のレジメンを継続する群 (継続投与群) に 308 例が割り付けられた。RPV+CAB 群に割り付けられた被験者には、リルピビルン経口剤 25 mg とカボテグラビル経口剤 30 mg を 1 日 1 回、少なくとも 4 週間併用経口投与した後、リルピビルン注射剤 (1 ヶ月目 900mg、2 ヶ月目以降 600 mg) とカボテグラビル注射剤 (1 ヶ月目 600mg、2 ヶ月目以降 400 mg) を 1 ヶ月間隔で 44 週間臀部筋肉内に併用投与した。両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず RPV+CAB 群 308 例の年齢中央値は 40 歳 (範囲 21-74 歳)、女性 32%、人種は白人 69%、黒人又はアフリカ系アメリカ人 20%、アジア人 7%、その他が 3% であった。ベースラインの CD4 陽性リンパ球数 350 cells/mm<sup>3</sup> 未満は 7% であった。主要評価項目である投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者の割合は、継続投与群の 1.0% に対して、RPV+CAB 群で 1.6% であり、調整した群間差の 95% 信頼区間の上限値 (2.5%) は、非劣性マージン (6%) より小さく、継続投与群に対する RPV+CAB 群の非劣性が示された。48 週時までにウイルス学的失敗の基準 (HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 未満に抑制された後、2 回の連続する HIV-1 RNA 量の測定結果が 200 copies/mL 以上) を満たした被験者は RPV+CAB 群で 1.0% (3/308 例)、継続投与群で 1.3% (4/308 例) であった。48 週時のベースライン特性別の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者の割合は、RPV+CAB 群及び継続投与群で同程度であった。<sup>28)</sup> [5.1, 16.1.2 参照]

副作用発現頻度は、RPV+CAB 群で 83% (255/308 例) であった。主な副作用は、注射部位疼痛 74% (227/308 例)、注射部位結節 12% (36/308 例)、注射部位硬結 9% (29/308 例)、注射部位腫脹 7% (22/308 例)、注射部位紅斑 4% (12/308 例)、疲労 4% (11/308 例)、発熱 4% (11/308 例)、注射部位内出血 3% (10/308 例)、悪心 4% (11/308 例)、頭痛 4% (11/308 例) 及び不眠症 3% (8/308 例) であった。

なお、本試験における試験成績の要約を表 3 に、ベースラインの特性別の 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の被験者の割合を表 4 に示した。

表 3 試験成績の要約

	RPV + CAB 群 308 例	継続投与群 308 例
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上 <sup>注 1)</sup>	5 例 (1.6%)	3 例 (1.0%)
両群間の差 (95%信頼区間) <sup>注 2)</sup>	0.6% (-1.2%, 2.5%)	
ウイルス学的失敗 <sup>注 3)</sup>	3 例 (1.0%) <sup>注 4)</sup>	4 例 (1.3%) <sup>注 4)</sup>

注 1) 有効性の欠如による中止及びウイルス学的抑制が得られていない期間中に中止した症例を含む  
 注 2) ベースラインの層別因子により調整

注 3) HIV-1 RNA 量が 200copies/mL 未満に抑制された後、2 回の連続する HIV-1 RNA 量の測定結果が 200 copies/mL 以上。  
 注 4) RPV+CAB 群の 3 例は、サブタイプ A、A1 及び AG であった。

表 4 ベースラインの特性別の 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の被験者の割合

	RPV+ CAB 群 308 例	継続投与群 308 例
ベースライン CD4 陽性リンパ球数 (cells/mm <sup>3</sup> )		
<350	0/23	1/27 (3.7%)
≥350 to <500	2/56 (3.6%)	0/57
≥500	3/229 (1.3%)	2/224 (0.9%)
性別		
男性	3/209 (1.4%)	3/204 (1.5%)
女性	2/99 (2.0%)	0/104
人種		
白人	3/214 (1.4%)	2/207 (1.0%)
黒人/アフリカ系米国人	2/62 (3.2%)	1/77 (1.3%)
アジア人	0/22	0/13
その他	0/10	0/11
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		
<30	3/248 (1.2%)	1/242 (0.4%)
≥30	2/60 (3.3%)	2/66 (3.0%)
年齢 (歳)		
<50	4/242 (1.7%)	2/212 (0.9%)
≥50	1/66 (1.5%)	1/96 (1.0%)
ランダム化時の継続投与		
PI	1/51 (2.0%)	0/54
INSTI	0/102	2/99 (2.0%)
NNRTI	4/155 (2.6%)	1/155 (0.6%)

PI= プロテアーゼ阻害剤、INSTI= インテグラーゼ阻害剤、  
 NNRTI=非核酸系逆転写酵素阻害剤

### 17. 1. 3 海外第Ⅲ相試験 (ATLAS-2M : 207966 試験)

抗レトロウイルス療法により、ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者 1045 例を対象としたランダム化非盲検試験において、リルピビルンとカボテグラビルの併用投与群 (1 ヶ月間隔投与群) に 523 例、2 ヶ月間隔で併用投与する群 (2 ヶ月間隔投与群) に 522 例が割り付けられた。割り付け前にリルピビルンとカボテグラビルの併用療法以外の治療を受けていた被験者には、リルピビルン経口剤 25 mg とカボテグラビル経口剤 30 mg を 1 日 1 回、少なくとも 4 週間併用経口投与した。1 ヶ月間隔投与群では、リルピビルン注射剤 (1 ヶ月目 900 mg、2 ヶ月目以降 1 ヶ月間隔で 600 mg) とカボテグラビル注射剤 (1 ヶ月目 600 mg、2 ヶ月目以降 1 ヶ月間隔で 400 mg) を 44 週間臀部筋肉内に併用投与した。2 ヶ月間隔投与群では、リルピビルン注射剤 (1、2 ヶ月目及び以降 2 ヶ月間隔で 900 mg) とカボテグラビル注射剤 (1、2 ヶ月目及び以降 2 ヶ月間隔で 600 mg) を 44 週間臀部筋肉内に併用投与した。1 ヶ月間隔投与群及び 2 ヶ月間隔投与群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず、年齢の中央値はいずれも 42.0 歳、性別は両群ともに男性が 70% 以上で、人種も 70% 以上が白人であり、CD4 陽性リンパ球数 350 cells/mm<sup>3</sup> 未満は、それぞれ 5% 及び 7% であった。主要評価項目である投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者の割合は、1 ヶ月間隔投与群の 1.0% に対して、2 ヶ月間隔投与群で 1.7% であり、調整した群間差の 95% 信頼区間の上限値 (2.2%) は、非劣性マージン (4%) より小さく、1 ヶ月間隔投与群に対する 2 ヶ月間隔投与群の非劣性が示された。48 週時までにウイルス学的失敗の基準 (HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 未満に抑制された後、2 回の連続する HIV-1 RNA 量の測定結果が 200 copies/mL 以上) を満たした被験者は 1 ヶ月間隔投与群で 0.4% (2/523 例)、2 ヶ月間隔投与群で 1.5% (8/522 例) であった。48 週時のベースライン特性別の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者の割合は、両群で同程度であった。<sup>29)</sup> [5.1, 7.3, 16.1.2 参照]

副作用発現頻度は、1 ヶ月間隔投与群で 76% (399/523 例)、2 ヶ月間隔投与群で 77% (400/522 例) であった。1 ヶ月間隔投与群の主な副作用は、注射部位疼痛 68% (358/523 例)、注射部位結節 17% (87/523 例)、注射部位硬結 7% (37/523 例)、注射部位不快感 8% (40/523 例)、注射部位腫脹 5% (26/523 例)、発熱 5% (25/523 例)、注射部位そう痒感 5% (24/523 例)、疲労 4% (19/523 例)、注射部位紅斑 3% (15/523 例) 及び注射部位血腫 3% (14/523 例) であり、2 ヶ月間隔投与群の主な副作用は、注射部位疼痛 70% (364/522 例)、注射部位結節 10% (54/522

例)、注射部位硬結 8% (40/522 例)、注射部位不快感 7%

(34/522 例)、注射部位腫脹 6% (32/522 例)、注射部位そう痒感 5% (26/522 例) 及び発熱 4% (19/522 例) であった。なお、本試験における試験成績の要約を表 5 に、ベースラインの特性別の 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の被験者の割合を表 6 に示した。

表 5 試験成績の要約

	1 ヶ月間隔 投与群 523 例	2 ヶ月間隔 投与群 522 例
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上 <sup>注1)</sup>	5 例 (1.0%)	9 例 (1.7%)
両群間の差 (95%信頼区間) <sup>注2)</sup>	0.8% (-0.6%, 2.2%)	
ウイルス学的失敗 <sup>注3)</sup>	2 例 (0.4%) <sup>注4)</sup>	8 例 (1.5%) <sup>注4)</sup>

注 1) 有効性の欠如による中止及びウイルス学的抑制が得られていない期間中に中止した症例を含む

注 2) ベースラインの層別因子により調整

注 3) HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 未満に抑制された後、2 回の連続する HIV-1 RNA 量の測定結果が 200 copies/mL 以上。

注 4) ウイルス学的失敗の基準を満たした 10 例の HIV-1 サブタイプは、A (2 例)、A1 (2 例)、B (4 例)、C (1 例) 又は Complex (1 例) であった。

表 6 ベースラインの特性別の 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の被験者の割合

	1 ヶ月間隔投与群 523 例	2 ヶ月間隔投与群 522 例
ベースライン CD4 陽性リンパ球数 (cells/mm <sup>3</sup> )		
<350	1/27 (3.7%)	1/35 (2.9%)
≥350 to <500	0/89	1/96 (1.0%)
≥500	4/407 (1.0%)	7/391 (1.8%)
性別		
男性	5/380 (1.3%)	4/385 (1.0%)
女性	0/143	5/137 (3.6%)
人種		
白人	5/393 (1.3%)	5/370 (1.4%)
非白人	0/130	4/152 (2.6%)
黒人/アフリカ系米国人	0/90	4/101 (4.0%)
非黒人/アフリカ系米国人	5/433 (1.2%)	5/421 (1.2%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		
<30	3/425 (0.7%)	3/409 (0.7%)
≥30	2/98 (2.0%)	6/113 (5.3%)
年齢 (歳)		
<35	1/145 (0.7%)	4/137 (2.9%)
35 to <50	2/239 (0.8%)	3/242 (1.2%)
>50	2/139 (1.4%)	2/143 (1.4%)
RPV+CAB 投与歴 (週)		
None	5/327 (1.5%)	5/327 (1.5%)
1-24	0/68	3/69 (4.3%)
>24	0/128	1/126 (0.8%)

## 17.3 その他

### 17.3.1 QT 間隔に対する影響

RPV 経口剤 25 mg 1 日 1 回投与と本剤の推奨用量 600 mg を 1 ヶ月間隔又は 900 mg を 2 ヶ月間隔で投与した際の血漿中リルピビリン濃度はいずれも同程度であり、健康成人 60 例を対象としたランダム化、プラセボ及び実薬対照のクロスオーバー試験で RPV 経口剤 25 mg 1 日 1 回投与したときに、QTcF 間隔に対して臨床的に意味のある影響は認められなかった<sup>30), 31)</sup>。

なお、健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験において、高用量 RPV 経口剤 (75 mg 及び 300 mg)<sup>注)</sup> を 1 日 1 回反復経口投与したとき、QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差の平均値 (95%信頼区間の上限) は、それぞれ 10.7 (15.3) ms 及び 23.3 (28.4) ms であった<sup>31), 32)</sup>。

RPV 経口剤 75 mg 及び 300 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における C<sub>max</sub> の平均値は、推奨用量である 900 mg を 2 ヶ月間隔で投与したときに観察された C<sub>max</sub> の平均値よりもそれぞれ約 4.1 倍及び 10.7 倍高かった<sup>33)</sup>。(外国人データ) [9.1.1, 10.2 参照]

注) 経口剤の承認された 1 日用量は 25 mg である。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

リルピビリンはジアリルピリミジン骨格を有し、HIV-1 に作用する NNRTI である。リルピビリンは、HIV-1 逆転写酵素 (RT) を非競合的に阻害し、ヒト DNA ポリメラーゼ α、β 及び γ を阻害しない。<sup>34), 35)</sup>

### 18.2 抗ウイルス作用

T 細胞株に急性感染させた野生型 (WT) HIV-1 実験室株の IIIB に対するリルピビリンの 50%有効濃度 (EC<sub>50</sub>) の中央値は、0.73nmol/L (0.27ng/mL) であった。

リルピビリンは HIV-1 臨床分離株の group M に対して 0.07~1.01nmol/L (0.03~0.37ng/mL)、group O に対して 2.88~8.45nmol/L (1.06~3.10ng/mL) の EC<sub>50</sub> 値を示した。<sup>34)</sup>

### 18.3 薬剤耐性

*In vitro* 及び *in vivo* (抗 HIV 薬の使用経験のない HIV-1 感染患者に対してリルピビリン経口剤を投与した臨床試験) での検討結果から、ベースライン時に K101E、K101P、E138A、E138G、E138K、E138R、E138Q、V179L、Y181C、Y181I、Y181V、Y188L、H221Y、F227C、M230I、M230L 及び K103N+L100I のアミノ酸変異を有する株は、リルピビリンの抗ウイルス効果に影響を及ぼす可能性があると考えられた。

201584 (FLAIR) 試験の RPV+CAB 群において、耐性データの得られたウイルス学的失敗例 3 例中 2 例では、治療中に INSTI 耐性関連 Q148R 変異を生じており、1 例ではカボテグラビルに対する感受性低下を示す G140R 変異が生じた。また、3 例すべての被験者で 1 種類のリルピビリン耐性関連変異 (K101E、E138E/A/K/T 又は E138K) を生じており、3 例中 2 例でリルピビリンに対する感受性の低下を示した。

201585 (ATLAS) 試験のウイルス学的失敗例 3 例中 1 例ではウイルス学的失敗の疑い時に INSTI 耐性関連 N155H 変異が検出された。また、3 例すべての被験者で治療中にリルピビリン耐性関連変異 (E138A、E138E/K 又は E138K) を生じており、リルピビリンに対する感受性の低下を示し、3 例中 1 例はカボテグラビルに対する感受性の低下を示した。カボテグラビルに対する耐性関連変異は、G140R (1 例)、Q148R (2 例) 及び N155H (1 例) であった。

207966 (ATLAS-2M) 試験において、1 ヶ月間隔投与群のウイルス学的失敗例 (2 例) では、いずれの被験者もベースライン時にリルピビリン又は INSTI 耐性関連変異を有していなかった。1 例で NNRTI 関連変異 (G190Q) と NNRTI 多型 (V189I) が同時に検出された。ウイルス学的失敗の疑い時に 1 例で治療中にリルピビリン耐性関連変異 (K101E+M230L) が検出され、別の被験者では NNRTI 関連変異 (G190Q+V189I) に V179V/I が追加されていた。いずれの被験者においてもリルピビリンに対する感受性の低下を示した。また、いずれの被験者もウイルス学的失敗の疑い時に INSTI 耐性関連変異 (Q148R + E138E/K 又は N155N/H) を有しており、1 例ではカボテグラビルに対する感受性の低下を示した。いずれも INSTI 関連変異である L74I は有しておらず、これらの被験者におけるカボテグラビルの感受性変化度 [Fold change (FC) : 表現型耐性の指標である EC<sub>50</sub> 値の比] は 1.8~4.6 であった。

2 ヶ月間隔投与群のウイルス学的失敗例 (8 例) において、ベースライン時に 5 例がリルピビリン耐性関連変異 (Y181Y/C + H221H/Y、Y188Y/F/H/L、Y188L、E138A 又は E138E/A) を有し、1 例がカボテグラビル耐性関連変異 (G140G/R) を有していた (リルピビリン耐性関連変異 Y181Y/F/H/L を有していた症例と同一)。ウイルス学的失敗の疑い時に 6 例がリルピビリン耐性関連変異を有しており、うち 2 例で K101E、1 例で E138E/K がベースライン時から追加されていた。リルピビリンの感受性変化度は 7 例の被験者で生物学的カットオフ値を上回っていた (範囲: 2.4~15)。リルピビリン耐性関連変異を有していた 6 例中 5 例が INSTI 耐性関連変異 [N155H (2 例)、Q148R (1 例) 及び Q148Q/R+N155N/H (2 例)] を有していた。INSTI 耐性関連変異である L74I が 7 例中 4 例の被験者でみられた。1 例の被験者は、インテグラーゼ遺伝子型及び表現型アッセイの結果が得られず、他の 1 例ではカボテグラビル表現型の結果が得られなかった。これらの被験者におけるカボテグラビルの感受性変化度の範囲は 0.6~9.1 であった。<sup>27), 28), 34), 36), 37)</sup>

### 18.4 交差耐性

リルピビリンは、RT に K103N 及び Y181C 等の NNRTI 耐性関連アミノ酸変異を 1 個導入した 67 株のうち 64 株 (96%) に抗ウイルス作用を示した。リルピビリンへの感受性の低下をもたらした単一のアミノ酸変異は K101P、Y181I 及び Y181V であった。K103N のアミノ酸変異は、単一でリルピビリンに対する感受性が低下しなかったが、K103N 及び L100I の二重変異では、リルピビリンに対する感受性が 7 倍低下した。

エファピレンツ及びネビラピンのどちらか一方若しくは両方に耐性を示す 4786 株の HIV-1 組換え型臨床分離株のうち 62% の株は、リルピビリンに対して感受性を維持 (FC 値 ≤ BCO) していた。

ウイルス学的に抑制された HIV-1 感染患者を対象とした第 III 相

試験 (ATLAS 及び FLAIR 試験) の 48 週併合解析において、ウイルス学的失敗 7 例中 5 例で表現型耐性検査にて本剤に対する感受性が低下していた。これらのうち 4 例はエファビレンツ、3 例はエトラビリン、4 例はネビラピンへの耐性を示した。<sup>27)・28)・34)・38)</sup>

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リルピビリン (Rilpivirine)

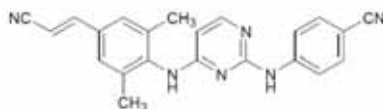
化学名：4-{{4-([4-(1E)-2-Cyanoethyl]-2,6-dimethylphenyl}amino)pyrimidin-2-yl}amino}benzotrile

分子式：C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>

分子量：366.42

性状：白色～淡黄色の粉末

化学構造式：



融点：約 244°C

分配係数：log P>4.16 (1-オクタノール/pH9 ホウ酸-塩化カリウム-水酸化ナトリウム緩衝液)

溶解性：N,N-ジメチルホルムアミド 32g/100mL

エタノール 0.098g/100mL

水 <0.001g/100mL

## 22. 包装

〈リカムビス水懸筋注 600mg〉

2mL [1 パイアル]

〈リカムビス水懸筋注 900mg〉

3mL [1 パイアル]

## 23. 主要文献

- 社内資料：リファンピシンとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C108]
- 社内資料：リファブチンとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C125]
- 社内資料：メサドンとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C121]
- 社内資料：リルピビリンの薬物動態の検討 [TMC278-C158] (2022 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.2.2.1.1)
- 社内資料：リルピビリンの蛋白結合に関する検討 [TMC278-NC112]
- 社内資料：リルピビリンの代謝に関する検討 [TMC278-NC141]
- 社内資料：リルピビリンの薬物動態の検討 [TMC278-C130]
- 社内資料：リルピビリンとカボテグラビルのウイルス学的に抑制された HIV-1 感染患者に対する臨床成績 [201585] (2022 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.2.3.2.7.1、2.7.2.2.1.2.1)
- 社内資料：リルピビリンの薬物動態の検討 [TMC278-C119]
- 社内資料：ジダノシンとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C106]
- 社内資料：テノホビルとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C104]
- 社内資料：ダルナビル/リトナビルとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C112]
- 社内資料：ロピナビル/リトナビルとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C105]
- 社内資料：ラルテグラビルとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C153]
- 社内資料：リファブチンとリルピビリンの相互作用 [TMC278IFD1003]
- 社内資料：ファモチジンとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C140]
- 社内資料：ケトコナゾールとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C127]
- 社内資料：オメプラゾールとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C114]
- 社内資料：アセトアミノフェンとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C109]
- 社内資料：アトルパスタチンとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C116]

- 社内資料：クロルゾキサゾンとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C139]
- 社内資料：シルデナフィルとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C123]
- 社内資料：カボテグラビルとリルピビリンの相互作用 [LAI116181] (2022 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.2.2.5.3.1)
- 社内資料：エチニルエストラジオール/ノルエチステロンとリルピビリンの相互作用 [TMC278-C136]
- 社内資料：メトホルミンとリルピビリンの相互作用 [TMC278IFD1004]
- 社内資料：ジゴキシンとリルピビリンの相互作用 [TMC278IFD1001]
- Orkin C, et al.: N Engl J Med. 2020; 382 (12): 1124-1135
- Swindells S, et al.: N Engl J Med. 2020; 382 (12): 1112-1123
- Overton ET, et al.: Lancet. 2020; 396: 1994-2005
- 社内資料：リルピビリンの母集団薬物動態解析 (2022 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.2.5.2.1)
- 社内資料：リルピビリンの QT 間隔に対する作用 [TMC278-C152]
- 社内資料：リルピビリンの QT 間隔に対する作用 [TMC278-C131]
- 社内資料：リルピビリンの QT 間隔に対する作用 (2022 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.2.2.5.4)
- Azjin H, et al.: Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54: 718-727
- 社内資料：リルピビリンの作用機序 [TMC278-1646-0005343]
- Mojgan H, et al.: 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. 2012; March 5-8
- 社内資料：リルピビリン注射剤とカボテグラビル注射剤の 2 剤併用療法について 1 ヶ月間隔投与と 2 ヶ月間隔投与の非劣性を検討した国際共同第 IIIb 相試験の耐性解析 [207966 試験 (ATLAS-2M 試験)] (2022 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.2.4)
- 社内資料：リルピビリンの抗ウイルス作用 [TMC278-IV2-AVMR]

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

〈本剤とカボテグラビル注射剤の併用療法に関連したお問い合わせ (カボテグラビルとの併用療法におけるリルピビリン経口剤に関するお問い合わせを含む)〉

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス

TEL：0120-066-525 (9:00～17:45/土日祝日及びグラクソ・スミスクライン株式会社休業日を除く)

FAX：0120-128-525 (24 時間受付)

〈併用療法に関連しない本剤に関するお問い合わせ〉

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒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

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 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

### 26.2 販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

<http://jp.gsk.com>

### 26.3 提携先

ヴィーブヘルスケア株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

<https://glaxosmithkline.co.jp/viiv/index.html>

製造販売元  
ヤンセンファーマ株式会社  
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2



## 目次

1.8 添付文書（案） .....	2
1.8.1 効能又は効果（案），用法及び用量（案）並びにその設定根拠.....	2
1.8.1.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠.....	2
1.8.1.2 用法及び用量（案）並びにその設定根拠.....	3
1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	5

## 1.8 添付文書（案）

### 1.8.1 効能又は効果（案），用法及び用量（案）並びにその設定根拠

#### 1.8.1.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

##### (1) 効能又は効果（案）

HIV-1 感染症

##### (2) 設定根拠

リルピビリン（RPV）注射剤（以下、本剤）は、ヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）RNA 量が抑制されている HIV-1 感染患者に対する維持療法として、インテグラーゼ阻害剤であるカボテグラビル注射剤（CAB 注）と併用して臀部筋肉内に投与する持効性注射剤である。

RPV は非核酸系逆転写酵素阻害剤であり、既承認のエジュラント錠 25 mg，コムプレラ配合錠及びオデフシ配合錠等に含まれる有効成分である。これらの経口製剤の効能又は効果は「HIV-1 感染症」，用法は「1 日 1 回経口投与」である。本剤は、既承認薬剤の有効成分を含有し、経口剤から 1 カ月間隔又は 2 カ月間隔の投与へ切り替えて効果が持続するよう設計された注射剤である。

本剤の効能又は効果は、ウイルス学的に抑制された HIV-1 感染患者を対象として実施した、本剤及び CAB 注の 2 剤併用療法と既存の抗レトロウイルス療法（CAR）の抗ウイルス活性及び安全性を比較する第 III 相非劣性試験 2 試験 [201584 試験（FLAIR 試験）及び 201585 試験（ATLAS 試験）] に基づき設定した。以下にこれらの試験の概要を示す。

FLAIR 試験は、抗レトロウイルス療法による治療経験のない HIV-1 感染患者を対象とし、CAR レジメンに対する本剤と CAB 注の併用筋肉内投与の非劣性を検証する、ランダム化、非盲検試験である。20 週間のドルテグラビル（DTG）/アバカビル（ABC）/ラミブジン（3TC）療法によりウイルス学的に抑制された（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満）被験者を、本剤+CAB 注群又は CAR 群に 1:1 の比でランダム化した。本剤+CAB 注群は、導入療法として CAR

（DTG/ABC/3TC 療法又は代替の非 ABC 療法）の経口投与又は RPV 25 mg 及び CAB 30 mg の併用経口投与を 1 日 1 回 4 週間以上継続した後、本剤（初回 900 mg，2 回目以降 600 mg）及び CAB 注（初回 600 mg，2 回目以降 400 mg）を 1 カ月間隔（4 週間隔）で併用筋肉内投与した。CAR 群は、DTG/ABC/3TC 療法を 100 週間以上継続した。主要評価項目は、米国食品医薬品局（FDA）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 週時点でウイルス学的失敗（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上）が認められた被験者の割合とした。

48 週時点でウイルス学的失敗が認められた被験者の割合は、本剤+CAB 注群で 2.1%（6/283 例），CAR 群で 2.5%（7/283 例）であり、CAR 群に対する本剤+CAB 注群の非劣性が示された [投与群間差（95%信頼区間）：-0.4%（-2.8～2.1）]。

また、本剤+CAB 注群の忍容性は良好であり、CAR 群と比較して新たな安全性の懸念は認められなかった。

ATLAS 試験では、抗レトロウイルス療法により、スクリーニング前少なくとも 6 カ月間ウイルス学的に抑制されており（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満），過去にウイルス学的失敗（HIV-

1 RNA 量 400 copies/mL 以上) の経験がない HIV-1 感染患者を対象とした。本試験は、CAR レジメンに対する本剤と CAB 注の併用筋肉内投与の非劣性を検証する、ランダム化、非盲検試験である。本試験は、スクリーニング期、維持期及び長期投与期からなり、維持期の 1 日目に、被験者を本剤+CAB 注群又は CAR 群に 1:1 の比でランダム化した。維持期では、本剤+CAB 注群は、導入療法として RPV 25 mg 及び CAB 30 mg を 1 日 1 回 4 週間併用経口投与した後、本剤（初回 900 mg、2 回目以降 600 mg）及び CAB 注（初回 600 mg、2 回目以降 400 mg）を 1 カ月間隔（4 週間隔）で 44 週間併用筋肉内投与した。CAR 群は、核酸系逆転写酵素阻害剤を 2 種類、及びインテグラーゼ阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤又はプロテアーゼ阻害剤を 1 種類含むレジメンを 52 週間継続した。維持期を完了し長期投与期に移行した被験者のうち、CAR 群は、本剤+CAB 注に切り替えることとした。主要評価項目は、FDA 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 週時点でウイルス学的失敗（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上）が認められた被験者の割合とした。

48 週時点でウイルス学的失敗が認められた被験者の割合は、本剤+CAB 注群で 1.6%（5/308 例）、CAR 群で 1.0%（3/308 例）であり、CAR 群に対する本剤+CAB 注群の非劣性が示された [投与群間差（95%信頼区間）：0.6%（-1.2～2.5）]。

また、本剤+CAB 注群の忍容性は良好であり、CAR 群と比較して新たな安全性の懸念は認められなかった。

FLAIR 試験及び ATLAS 試験の併合解析では、ウイルス学的失敗が認められた被験者の割合は、本剤+CAB 注群で 1.9%（11/591 例）、CAR 群で 1.7%（10/591 例）であり、併合解析でも本剤+CAB 注群の CAR 群に対する非劣性が示された [投与群間差（95%信頼区間）：0.2（-1.4～1.7）]。

以上の臨床試験の結果に基づき、本剤の効能又は効果を「HIV-1 感染症」と設定した。

### 1.8.1.2 用法及び用量（案）並びにその設定根拠

#### (1) 用法及び用量（案）

<1 カ月間隔投与>

カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして 900 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は 600 mg を 1 カ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。

<2 カ月間隔投与>

カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして 900 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 カ月後に 900 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 900 mg を 2 カ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。

#### (2) 設定根拠

本剤の用法及び用量は、1 カ月間隔投与は FLAIR 試験及び ATLAS 試験の結果、2 カ月間隔投与は 207966 試験（ATLAS-2M 試験）の結果に基づき設定した。また、本剤の初回投与の用量は、投与開始初期に定常状態に近い血漿中 RPV 濃度を確保するために、母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションに基づき 900 mg と設定した【2.5.4.1】。

FLAIR 試験及び ATLAS 試験での用量は、200056 試験（LATTE-2 試験）の 48 週時点の結果、ATLAS-2M 試験での用量は、LATTE-2 試験の 96 週時点の結果に基づき設定した【2.5.4.1】。なお、LATTE-2 試験は、治療経験のない HIV-1 感染患者を対象として、本剤+CAB 注の抗ウイルス活性、忍容性及び安全性を CAB+ABC/3TC の併用経口投与と比較した第 IIIb 相の用量設定試験である。LATTE-2 試験では、被験者を 1 カ月間隔（4 週間隔）で投与する群、2 カ月間隔（8 週間隔）で投与する群又は CAB+ABC/3TC の併用経口投与群に 2:2:1 の比でランダム化した。

#### <1 カ月間隔投与>

FLAIR 試験、ATLAS 試験及び ATLAS-2M 試験の併合解析の本剤+CAB 注群で、48 週時点の RPV の投与間隔終了時における血漿中濃度（ $C_T$ ）の幾何平均値（5%点、95%点）は 85.8 ng/mL（49.6, 147）であり、経口投与による導入療法（RPV 25 mg 及び CAB 30 mg を 1 日 1 回 4 週間以上継続）時の定常状態での  $C_T$  の幾何平均値（5%点、95%点）[79.4 ng/mL（31.8, 177）] と同程度であった。FLAIR 試験及び ATLAS 試験の有効性の結果は 1.8.1.1(2)を、ATLAS-2M 試験の結果は以下の<2 カ月間隔投与>の項を参照。

#### <2 カ月間隔投与>

本剤+CAB 注の 1 カ月間隔（4 週間隔）投与に対する 2 カ月間隔（8 週間隔）投与の非劣性を、抗レトロウイルス療法によりウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染患者を対象としたランダム化、非盲検、第 IIIb 相試験である ATLAS-2M 試験で検証した。ATLAS-2M 試験には、前治療で CAR を受けている被験者（ATLAS 試験の維持期で CAR 群であり長期投与期で本剤+CAB 注レジメンに切り替えた被験者を含む）及び ATLAS 試験の維持期で本剤+CAB 注群であった被験者を組み入れ、1 カ月間隔投与群又は 2 カ月間隔投与群に 1:1 の比でランダム化した。1 カ月間隔投与群では、本剤を初回 900 mg、2 回目以降 600 mg、CAB 注を初回 600 mg、2 回目以降 400 mg で投与した。2 カ月間隔投与群では、本剤を 900 mg、CAB 注を 600 mg 投与した。2 カ月間隔投与群の投与のタイミングは、前治療によって異なった。CAR を受けていた被験者は初回投与 1 カ月後にも投与しその後は 2 カ月間隔、ATLAS 試験（1 カ月間隔投与）の維持期で本剤+CAB 注群であった被験者は初回投与後から 2 カ月間隔とした。ATLAS 試験から移行した被験者は、最後の臨床検査結果が得られ安全性が確認された後に、本剤及び CAB 注の初回投与を行った。前治療で CAR を受けていた被験者は、RPV 25 mg 及び CAB 30 mg を 1 日 1 回 28 日間経口併用投与した後に本剤及び CAB 注の初回併用投与を行った。主要評価項目は、FDA 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 週時点でウイルス学的失敗（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上）が認められた被験者の割合とした。

48 週時点でウイルス学的失敗が認められた被験者の割合は、1 カ月間隔投与群で 1.0%（5/523 例）、2 カ月間隔投与群で 1.7%（9/522 例）であり、1 カ月間隔投与に対する 2 カ月間隔投与の非劣性が示された [投与群間差（95%信頼区間）：0.8%（-0.6～2.2）]。

1 カ月間隔投与群と同様に、2 カ月間隔投与群の忍容性は良好であり、新たな安全性の懸念は認められなかった。

本試験の薬物動態に関しては、48 週時点の RPV の  $C_T$  の幾何平均値（5%点、95%点）は、1 カ月間隔投与群で 97.5 ng/mL（93.3, 102）、2 カ月間隔投与群で 73.1 ng/mL（69.7, 76.6）であった。FLAIR 試験、ATLAS 試験及び ATLAS-2M 試験の導入療法時の  $C_T$  の幾何平均値（5%点、95%点）の併合解析結果は、79.4 ng/mL（31.8, 177）であった。本試験の 2 カ月間隔投与群の

RPV の  $C_T$  の幾何平均値は、導入療法時の併合解析と同程度であったが、本試験の 1 カ月間隔投与群よりも低かった。しかし、ウイルス学的失敗が認められた被験者の割合と RPV 血漿中濃度との間に明確な関連性はみられなかった。

以上より、ATLAS-2M 試験の血漿中 RPV 濃度は、1 カ月間隔投与群は FLAIR 試験、ATLAS 試験及び LATTE-2 試験で報告された値、2 カ月間隔投与群は LATTE-2 試験で報告された値と同程度であった。

以上の臨床試験の結果に基づき、HIV-1 感染患者の来院頻度と注射時期の許容範囲（投与予定日 $\pm$ 7 日以内）を考慮の上、本剤の用法及び用量を設定した。

### 1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8.2-1 に示す。

表 1.8.2-1 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

使用上の注意 (案)	設定根拠
<p><b>2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)</b></p> <p><b>2.1</b> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p><b>2.2</b> リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、デキサメタゾン (全身投与) (単回投与を除く)、セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品を投与中の患者 [10.1 参照]</p>	<p>2.1: 一般的な注意事項として設定した。</p> <p>2.2: 本剤の CCDS に基づき、エジュラント錠の添付文書に準じて設定した。リファブチンとの相互作用について、エジュラント錠では併用注意としているが (併用時はエジュラント錠を増量する)、本剤は注射剤であり増量が難しいため、併用禁忌として設定した。</p>
<p><b>5. 効能又は効果に関連する注意</b></p> <p><b>5.1</b> 本剤は、ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前 6 ヶ月間以上においてウイルス学的抑制 (ヒト免疫不全ウイルス [HIV] -1 RNA 量が 50 copies/mL 未満) が得られており、リルピビリン及びカボテグラ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であると判断される抗 HIV 薬既治療患者に使用すること。[17.1.1-17.1.3 参照]</p> <p><b>5.2</b> 本剤の投与の前にリルピビリン経口剤をカボテグラビル経口剤との併用により 1 ヶ月間 (少なくとも 28 日間) を目安に経口投与し、リルピビリン及びカボテグラビルに対する忍容性が確認された患者を対象とすること。</p> <p><b>5.3</b> 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。</p>	<p>5.1: 本剤の CCDS 及び臨床試験に基づき、本剤の投与対象について設定した。</p> <p>5.2: 本剤の CCDS に基づき、本剤投与前に経口剤において忍容性が確認された患者を本剤の投与対象とすることを設定した。また、忍容性確認における経口剤の投与期間の目安を設定した。</p> <p>5.3: エジュラント錠の添付文書を基にし、本剤の投与対象選択においては、患者の治療歴も参考にする旨を追加した。</p>
<p><b>7. 用法及び用量に関連する注意</b></p> <p><b>〈共通〉</b></p> <p><b>7.1</b> 本剤の投与スケジュールを遵守すること。投与スケジュールを遵守できなかった場合は、本剤の継続の可否も含め、治療法を再考すること。</p> <p><b>7.2</b> 本剤の初回投与は、リルピビリン経口剤及びカボテグラビル経口剤の投与最終日と同日に行うこと。</p> <p><b>7.3</b> 本剤の用法及び用量は、患者の状態及びリスク・ベネフィットを考慮して、医師が慎重に選択すること。[17.1.3 参照]</p> <p><b>〈1 ヶ月間隔投与〉</b></p> <p><b>7.4</b> 本剤の 2 回目以降の投与は、投与予定日の前後 7 日以内に投与すること。投与予定日の 7 日後までに投与できない場合は、代替としてリルピビリン経口剤とカボテグラビル経口剤を 1 日 1 回併用経口投与すること。経口剤による代替期間が 2 ヶ月間を超える場合は、他の抗 HIV 薬へ切り替えることを考慮すること。</p> <p><b>7.5</b> 代替経口投与後、本剤の 1 ヶ月間隔投与を再開する場合は、本剤最終投</p>	<p>7.1: 本剤の CCDS に基づき、投与スケジュールを遵守する必要性と、スケジュール通りに投与できない場合の注意喚起を設定した。</p> <p>7.2: 本剤の CCDS に基づき、経口剤投与から本剤投与へ移行するタイミングについて設定した。</p> <p>7.3: 患者の状態及びリスク・ベネフィットを考慮し、医師が慎重に用法及び用量を選択することを設定した。</p> <p>7.4: 本剤の CCDS に基づき、1 ヶ月間隔投与における本剤の投与タイミングと、スケジュール通りに投与できない場合の代替経口投与について設定した。</p> <p>7.5: 本剤の CCDS に基づき、代替経口投与後に本剤の 1 ヶ月間隔投与を再開する場合の投与方法について設定した。</p> <p>7.6: 本剤の CCDS に基づき、1 ヶ月間隔投与から 2 ヶ月間隔投与に切り替える際の投与方法について設定した。</p> <p>7.7: 本剤の CCDS に基づき、2 ヶ月間隔投与における本剤の投与タイミングと、スケジュール通りに投与できない場合の代替経口投与について設定した。</p> <p>7.8: 本剤の CCDS に基づき、代替経口投与後に本剤の 2 ヶ月間隔投与を再開</p>

使用上の注意 (案)		設定根拠
与からの期間に基づき、下表に従い再開すること。なお、本剤の投与再開は、代替経口投与最終日と同日に行うこと。		<p>する場合の投与方法について設定した。</p> <p>7.9：本剤のCCDSに基づき、2ヵ月間隔投与から1ヵ月間隔投与に切り替える際の投与方法について設定した。</p>
本剤最終投与からの期間	再開時の用法及び用量	
2ヵ月以内	可能な限り早期にリルピピリン 600mg を1回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はリルピピリン 600 mg を1ヵ月に1回臀部筋肉内に投与する。	
2ヵ月超	リルピピリン 900mg を1回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はリルピピリン 600mg を1ヵ月に1回臀部筋肉内に投与する。	
<p>7.6 1ヵ月間隔投与から2ヵ月間隔投与に切り替える際は、リルピピリン 600mg を最終投与した1ヵ月後に、リルピピリン 900mg を1回臀部筋肉内に投与し、以降はリルピピリン 900mg を2ヵ月に1回臀部筋肉内に投与すること。</p> <p>〈2ヵ月間隔投与〉</p> <p>7.7 本剤の2回目以降の投与は、投与予定日の前後7日以内に投与すること。投与予定日の7日後までに投与できない場合は、代替としてリルピピリン経口剤とカボテグラビル経口剤を1日1回併用経口投与すること。経口剤による代替期間が2ヵ月間を超える場合は、他の抗HIV薬へ切り替えることを考慮すること。</p> <p>7.8 代替経口投与後、本剤の2ヵ月間隔投与を再開する場合は、本剤最終投与からの期間に基づき、下表に従い再開すること。なお、本剤の投与再開は、代替経口投与最終日と同日に行うこと。</p>		
経口投与により代替した本剤投与	本剤最終投与からの期間	再開時の用法及び用量
本剤2回目	2ヵ月以内	可能な限り早期にリルピピリン 900mg を1回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はリルピピリン 900 mg を2ヵ月に1回臀部筋肉内に投与する。
	2ヵ月超	リルピピリン 900mg を1回臀部筋肉内に投与して再開する。再開1ヵ月後にリルピピリン 900mg を1回臀部筋肉内に投与

使用上の注意 (案)			設定根拠
		し、以降はリルピビリン 900mg を 2 ヶ月に 1 回臀部筋肉内に投与する。	
本剤 3 回目以降	3 ヶ月以内	可能な限り早期にリルピビリン 900mg を 1 回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はリルピビリン 900 mg を 2 ヶ月に 1 回臀部筋肉内に投与する。	
	3 ヶ月超	リルピビリン 900mg を 1 回臀部筋肉内に投与して再開する。再開 1 ヶ月後にリルピビリン 900mg を 1 回臀部筋肉内に投与し、以降はリルピビリン 900mg を 2 ヶ月に 1 回臀部筋肉内に投与する。	
<p>7.9 2 ヶ月間隔投与から 1 ヶ月間隔投与に切り替える際は、リルピビリン 900mg を最終投与した 2 ヶ月後に、リルピビリン 600mg を 1 回臀部筋肉内に投与し、以降はリルピビリン 600mg を 1 ヶ月に 1 回臀部筋肉内に投与すること。</p>			
<p><b>8. 重要な基本的注意</b></p> <p><b>8.1</b> 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。</p> <p><b>8.2</b> 本剤は投与スケジュールが遵守されない場合、ウイルスの再増殖及び薬剤耐性リスクのおそれがあるため、投与スケジュールを遵守するよう患者に指導すること。</p> <p><b>8.3</b> 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。</p> <p><b>8.3.1</b> 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。</p> <p><b>8.3.2</b> 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。</p> <p><b>8.3.3</b> 抗 HIV 療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者への HIV 感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。</p> <p><b>8.3.4</b> 抗 HIV 療法が、血液等による他者への HIV 感染の危険性を低下させ</p>			<p>8.1 : カボテグラベル注射剤の添付文書案に準じて設定した。</p> <p>8.2 : ウイルスの再増殖及び薬剤耐性リスクを避けるため、投与スケジュール遵守に関する注意喚起を設定した。</p> <p>8.3 : エジュラント錠の添付文書に準じて設定した。</p> <p>8.4 及び 8.5 : CCDS に基づき設定した。</p>

使用上の注意 (案)	設定根拠
<p>るかどうかは証明されていないこと。</p> <p><b>8.3.5</b> 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。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。</p> <p><b>8.4</b> 本剤の投与を中止する場合は、以下の点に留意すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤は投与後に長期間（12 ヶ月以上）にわたって血中に残留する可能性があるため、本剤の長期作用に注意すること。[9.5.1、9.6、10.参照]</li> <li>・ウイルス耐性の発現リスクを最小限に抑えるため、本剤を1 ヶ月間隔で投与していた場合は最終投与後1 ヶ月以内に、本剤を2 ヶ月間隔で投与していた場合は最終投与後2 ヶ月以内に、他の抗レトロウイルス療法を開始すること。</li> </ul> <p><b>8.5</b> 臨床試験において、本剤投与後数分以内に重篤な注射後反応が報告されており、これは偶発的な静脈内投与が関連している可能性がある。これらの事象には、呼吸困難、気管支痙攣、激越、腹部痙攣、発疹・蕁麻疹、浮動性めまい、潮紅、発汗、口腔内しびれ感、血圧の変化及び疼痛（背中や胸部など）のような症状が含まれた。</p> <p>本剤を誤って静脈内に投与しないよう注意すること。本剤投与後患者の状態を十分に観察すること。</p>	
<p><b>9.特定の背景を有する患者に関する注意</b></p> <p><b>9.1 合併症・既往歴等のある患者</b></p> <p><b>9.1.1 不整脈を起こしやすい患者</b></p> <p>低カリウム血症、著しい徐脈、急性心筋虚血、うっ血性心不全、先天性QT延長症候群等の患者では、QT延長により不整脈が発現するおそれがある。リルピビリン経口剤75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている。[10.2、17.3.1参照]</p> <p><b>9.1.2 B型及び又はC型肝炎ウイルス重複感染患者</b></p> <p>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。リルピビリン経口剤における海外第Ⅲ相試験において、これらの患者では、肝臓関連有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現頻度が非重複感染患者より高かった [重複感染患者33.3% (18/54例)、非重複感染患者4.9% (31/632例)]。</p> <p><b>9.5 妊婦</b></p> <p><b>9.5.1 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</b></p>	<p>本剤のCCDS、エジュラント錠及びカボテグラビル注射剤の添付文書に準じて設定した。</p>

使用上の注意 (案)	設定根拠												
<p>性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は投与後に長期間（12ヵ月以上）にわたって残留する可能性があるため、妊娠した場合に胎児が本剤に曝露される可能性がある。[8.4 参照]</p> <p><b>9.5.2 妊娠中期及び妊娠後期の妊婦にリルピビリン経口剤を投与したとき、</b>          出産後と比較し、リルピビリンの血中濃度低下が認められている。[16.6.4 参照]</p> <p><b>9.6 授乳婦</b>          授乳を避けさせること。一般に、乳児への HIV 感染を防ぐため、あらゆる状況下において HIV に感染した女性は授乳をすべきでない。リルピビリンは、動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されているが、ヒトにおける乳汁への移行は不明である。リルピビリンは、本剤投与中止後12ヵ月以上にわたり全身循環血中に検出されていることから、この期間中はヒト乳汁中に残留する可能性がある。[8.4 参照]</p> <p><b>9.7 小児等</b>          小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p><b>9.8 高齢者</b>          患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤は主として肝臓で代謝されるが、一般に肝機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。</p>													
<p><b>10. 相互作用</b>          本剤は主に CYP3A により代謝される。[8.4、16.4 参照]</p> <p><b>10.1 併用禁忌 (併用しないこと)</b></p> <table border="1" data-bbox="165 981 1086 1390"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 981 519 1010">薬剤名等</th> <th data-bbox="519 981 815 1010">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="815 981 1086 1010">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 1010 519 1094">リファンピシリン リファジン [2.2、16.7 参照]</td> <td data-bbox="519 1010 815 1094">本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。</td> <td data-bbox="815 1010 1086 1094">これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1094 519 1179">リファブチン ミコブティン [2.2、16.7 参照]</td> <td data-bbox="519 1094 815 1179"></td> <td data-bbox="815 1094 1086 1179"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1179 519 1390">カルバマゼピン テグレトール フェノバルビタール フェノバル フェニトイン アレビアチン ホスフェニトイン ホストイン</td> <td data-bbox="519 1179 815 1390"></td> <td data-bbox="815 1179 1086 1390"></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リファンピシリン リファジン [2.2、16.7 参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。	リファブチン ミコブティン [2.2、16.7 参照]			カルバマゼピン テグレトール フェノバルビタール フェノバル フェニトイン アレビアチン ホスフェニトイン ホストイン			<p>本剤の CCDS に基づき、エジュラント錠の添付文書に準じて設定した。リファブチンとの相互作用について、エジュラント錠では併用注意としているが（併用時はエジュラント錠を増量する）、本剤は注射剤であり増量が難しいため、併用禁忌として設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
リファンピシリン リファジン [2.2、16.7 参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。											
リファブチン ミコブティン [2.2、16.7 参照]													
カルバマゼピン テグレトール フェノバルビタール フェノバル フェニトイン アレビアチン ホスフェニトイン ホストイン													

使用上の注意 (案)		設定根拠		
<p>[2.2 参照] デキサメタゾン (全身投与) (単回投与を除く) デカドロン [2.2 参照] 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 [2.2 参照]</p>				
<b>10.2 併用注意 (併用に注意すること)</b>				
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	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。代替としてアジスロマイシン等を考慮すること。	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。		
メサドン [16.7 参照]	メサドンの血中濃度が低下することがある。	機序不明		
QT 延長を起すことが知られている薬剤 アミオダロン ソタロール等 [9.1.1、17.3.1 参照]	QT 延長、心室性頻拍 (Torsades de Pointes を含む) が発現するおそれがある。	リルピピリン経口剤 75mg 及び 300mg 投与時に QT 延長が認められている。		
<b>11. 副作用</b> 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。		本剤の CCDS に基づき、以下の試験における副作用発現状況に準じて設定した。		
<b>11.2 その他の副作用</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ FLAIR 試験, ATLAS 試験 : Week48 までの Pooled Data</li> <li>・ ATLAS-2M 試験 : Week48 までの 1 ヶ月間隔投与及び 2 ヶ月間隔投与のデータ</li> </ul>		
	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
免疫系障害				免疫再構築症候群
代謝及び栄養障害				食欲減退、体脂肪の再分布/蓄積
精神障害		不安、異常な夢、不眠症	うつ病	睡眠障害、抑うつ気分
神経系障害		頭痛、浮動性めまい	傾眠	血管迷走神経性反応
胃腸障害		悪心、下痢	嘔吐、腹	腹部不快感、口内乾
				また、上記試験では認められなかったが、エジュラント錠で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
			痛、鼓腸	燥	
肝胆道系障害				肝毒性	
皮膚及び皮下組織障害		発疹			
骨格筋及び結合組織障害		筋肉痛			
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応 (疼痛、結節、硬結)	注射部位反応 (不快感、腫脹、紅斑、そう痒感、内出血、熱感、血腫、知覚消失)、発熱、疲労、無力症、倦怠感	注射部位反応 (蜂巣炎、膿瘍、出血、変色)		
臨床検査			体重増加、トランスアミナーゼ上昇、リパーゼ増加	総ビリルビン上昇、低リン酸血症、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症、白血球数減少、総コレステロール増加、低血糖、高血糖、LDL コレステロール増加、腓型アミラーゼ増加、ALP 増加、ヘモグロビン減少、トリグリセリド増加	
カボテグラビル製剤併用時の経口剤及び注射剤における発現頻度 注) リルピピリン経口剤のみで認められている副作用も含む					

使用上の注意 (案)	設定根拠
<p><b>14. 適用上の注意</b></p> <p><b>14.1 薬剤調製時の注意</b></p> <p><b>14.1.1</b> 投与前に薬剤を常温 (25°C以下) に戻し、6 時間以内に使用すること。</p> <p><b>14.1.2</b> バイアル内の懸濁液が均一になるまで約 10 秒間激しく振とうする。小さな気泡が見えることがあるが問題ない。</p> <p><b>14.1.3</b> シリンジに採取後、ただちに使用しない場合は、25°C以下で保存し、2 時間以内に使用すること。2 時間を超えて放置した場合は、廃棄すること。</p> <p><b>14.2 薬剤投与時の注意</b></p> <p><b>14.2.1</b> 注射部位は、臀部の外側上部とすること。筋肉内にもみ投与し、静脈内には投与しないこと。</p> <p><b>14.2.2</b> 本剤とカボテグラビル注射剤は、同日に臀部の筋肉の異なる部位 (左右異なる側又は 2cm 以上間隔をあける) に投与すること。</p> <p><b>14.2.3</b> 本剤を投与する場合、21～23 ゲージの注射針が推奨される。なお、注射針の長さは、BMI を考慮し、臀部の筋肉に到達するものを用いること。</p> <p><b>14.2.4</b> 注射部位での薬物漏出を最小限に抑えるため、Z-track 法を用いて投与する。皮膚を一方向へ約 2.5 cm 強く引いて保持し、針を筋肉に達するまで深く刺入して投与し、抜針後、速やかに引いていた皮膚を戻すこと。なお、注射部位を圧迫するが、もまないこと。</p>	<p>本剤の CCDS 及び Instructions for Use (IFU) に基づき設定した。</p> <p>14.2.3 : 日本国内で流通している主な注射針を基に、推奨ゲージを設定した。</p>

## 1.9 一般的名称に係る文書

### 1.9.1 JAN

リルピビリンは、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長（平成 31 年 4 月 15 日付け 薬生薬審発 0415 第 2 号）により「INN に記載された品目の我が国における医薬品一般的名称」に公示された。

JAN :

(日本名) リルピビリン

(英名) Rilpivirine

化学名 :

(日本名)

4-{{4-{{4-[(1E)-2-シアノエテニル]-2,6-ジメチルフェニル}アミノ)ピリミジン-2-イル}アミノ}ベンズニトリル

(英名)

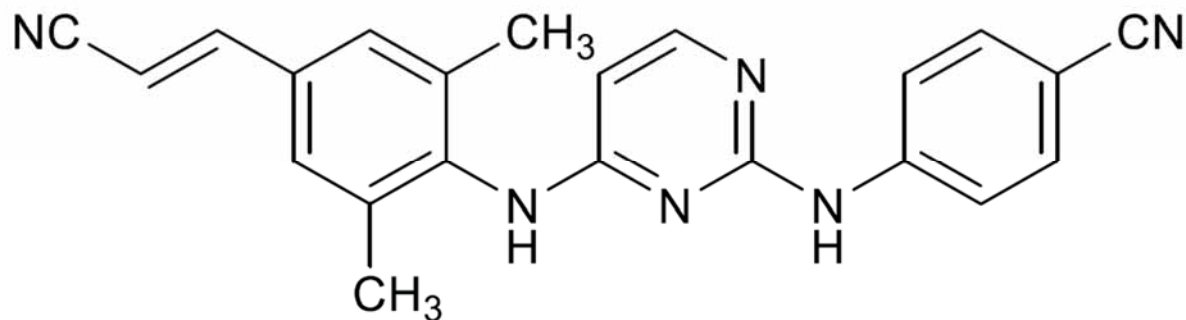
4-{{4-{{4-[(1E)-2-Cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl}amino)pyrimidin-2-yl}amino} benzonitrile

### 1.9.2 INN

rilpivirine

(r-INN List 53, WHO Drug Information, Vol. 19, No. 1, 2005)

### 1.9.3 構造式



### **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。

化学名・別名	一般的名称：リルピビリン (Rilpivirine) 化学名：4-{[4-({4-[(1E)-2-Cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl} amino)pyrimidin-2-yl] amino} benzonitrile																																						
構造式																																							
効能・効果	HIV-1 感染症																																						
用法・用量	〈2 ヶ月間隔投与〉 通常、成人にはリルピビリンとして 900 mg を臀部筋肉内に投与する。初回投与 1 ヶ月後に 900 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 900 mg を 2 ヶ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。  〈1 ヶ月間隔投与〉 通常、成人にはリルピビリンとして 900 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は 600 mg を 1 ヶ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。																																						
劇薬等の指定																																							
市販名及び有効成分・分量	リカムビス水懸筋注 600 mg (1 バイアル中リルピビリン 600 mg を含む) リカムビス水懸筋注 900 mg (1 バイアル中リルピビリン 900 mg を含む)																																						
毒性	単回投与 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>概略の致死量 (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>経口</td> <td>♂♀:&gt; 1,600</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>経口</td> <td>♂♀:&gt; 800</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>経口</td> <td>♂♀:&gt; 80</td> </tr> </tbody> </table> 反復投与 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間 投与経路</th> <th>性別</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>3 ヶ月間 経口投与</td> <td>♂♀</td> <td>0,20,80,320</td> <td>♂♀: 20</td> <td>80 ≤ TP↑(♀), Alb↑(♀), 肝重量↑, 肝臓: 肝細胞肥大 320: RBC↓, Hb↓, Ht↓, 網状赤血球数↑(♀), ALP↑, ALT↑, 肝臓: 肝細胞空胞化, 単細胞壊死, ペルオキシソーム増殖, 腎臓: 腎症(♀), 副腎: 索状帯の濃染細胞質/腫脹細胞↑(♂), 副腎皮質 X 帯↓(♀), 褐色変性↑(♀)</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>1 ヶ月間 経口投与</td> <td>♂♀</td> <td>0,10,40,160</td> <td>♂♀: 10</td> <td>40 ≤: 肝重量↑, 甲状腺重量↑, 甲状腺: 濾胞肥大 160: 下垂体重量↑</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>6 ヶ月間 経口投与</td> <td>♂♀</td> <td>0,40,120,400</td> <td>♂♀: -</td> <td>40 ≤ APTT↑(♂), PT↑(♂), TG↓, T.Bil↓, TSH↑, T<sub>4</sub>↓, 甲状腺重量↑, 甲状腺: びまん性濾胞肥大, 下垂体前葉: 腫脹細胞/空胞化細胞↑(♂) 120 ≤ ALP↑(♂), Alb↑, コルチコステロン↓, プログステロン↑, 肝重量↑, 肝臓: 肝細胞肥大 400: RBC↓(♂), Hb↓(♂), Ht↓(♂), TP↑(♀), ACTH↑(♀)</td> </tr> </tbody> </table>			動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	マウス	経口	♂♀:> 1,600	ラット	経口	♂♀:> 800	イヌ	経口	♂♀:> 80	動物種	投与期間 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 ヶ月間 経口投与	♂♀	0,20,80,320	♂♀: 20	80 ≤ TP↑(♀), Alb↑(♀), 肝重量↑, 肝臓: 肝細胞肥大 320: RBC↓, Hb↓, Ht↓, 網状赤血球数↑(♀), ALP↑, ALT↑, 肝臓: 肝細胞空胞化, 単細胞壊死, ペルオキシソーム増殖, 腎臓: 腎症(♀), 副腎: 索状帯の濃染細胞質/腫脹細胞↑(♂), 副腎皮質 X 帯↓(♀), 褐色変性↑(♀)	ラット	1 ヶ月間 経口投与	♂♀	0,10,40,160	♂♀: 10	40 ≤: 肝重量↑, 甲状腺重量↑, 甲状腺: 濾胞肥大 160: 下垂体重量↑	ラット	6 ヶ月間 経口投与	♂♀	0,40,120,400	♂♀: -	40 ≤ APTT↑(♂), PT↑(♂), TG↓, T.Bil↓, TSH↑, T <sub>4</sub> ↓, 甲状腺重量↑, 甲状腺: びまん性濾胞肥大, 下垂体前葉: 腫脹細胞/空胞化細胞↑(♂) 120 ≤ ALP↑(♂), Alb↑, コルチコステロン↓, プログステロン↑, 肝重量↑, 肝臓: 肝細胞肥大 400: RBC↓(♂), Hb↓(♂), Ht↓(♂), TP↑(♀), ACTH↑(♀)
動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)																																					
マウス	経口	♂♀:> 1,600																																					
ラット	経口	♂♀:> 800																																					
イヌ	経口	♂♀:> 80																																					
動物種	投与期間 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 ヶ月間 経口投与	♂♀	0,20,80,320	♂♀: 20	80 ≤ TP↑(♀), Alb↑(♀), 肝重量↑, 肝臓: 肝細胞肥大 320: RBC↓, Hb↓, Ht↓, 網状赤血球数↑(♀), ALP↑, ALT↑, 肝臓: 肝細胞空胞化, 単細胞壊死, ペルオキシソーム増殖, 腎臓: 腎症(♀), 副腎: 索状帯の濃染細胞質/腫脹細胞↑(♂), 副腎皮質 X 帯↓(♀), 褐色変性↑(♀)																																		
ラット	1 ヶ月間 経口投与	♂♀	0,10,40,160	♂♀: 10	40 ≤: 肝重量↑, 甲状腺重量↑, 甲状腺: 濾胞肥大 160: 下垂体重量↑																																		
ラット	6 ヶ月間 経口投与	♂♀	0,40,120,400	♂♀: -	40 ≤ APTT↑(♂), PT↑(♂), TG↓, T.Bil↓, TSH↑, T <sub>4</sub> ↓, 甲状腺重量↑, 甲状腺: びまん性濾胞肥大, 下垂体前葉: 腫脹細胞/空胞化細胞↑(♂) 120 ≤ ALP↑(♂), Alb↑, コルチコステロン↓, プログステロン↑, 肝重量↑, 肝臓: 肝細胞肥大 400: RBC↓(♂), Hb↓(♂), Ht↓(♂), TP↑(♀), ACTH↑(♀)																																		

	イヌ	1カ月間 経口投与	♂♀	0,5,10,40	♂♀:-	5≦: 卵巣重量↑,卵巣:三次卵胞明瞭化 10≦: Alb↓,TP↓,TG↓,ACTH↑,コルチゾール↓, プロゲステロン↑,副腎皮質:濃染細胞質/ 腫脹細胞↑,Oil Red O 染色性↓,雌性生殖 器官,乳腺:活性化,肝臓:炎症反応(♂),多 発性血管周囲線維化,単細胞壊死,単核 貧食細胞凝集,多発性胆管増生 40: 体重↓,体重増加量↓,摂餌量↓,RBC↓, Hb↓,Ht↓,Chol↑,T.Bil↑,ALP↑,ALT↑
	イヌ	6カ月間 経口投与	♂♀	0,5,10,40	♂♀:-	5≦: ALP↑(♀),ACTH↑(♂),17α-ヒドロキシ プロゲステロン↑(♂),コルチゾール↓(♂), 卵巣:三次卵胞数↑,副腎皮質:索状帯/ 網状帯の濃染細胞質/腫脹細胞↑,Oil Red O 染色性↓ 10≦: ALP↑(♂),T.Bil↑(♀),プロゲステロン↑, 卵巣重量↑,肝臓:色素沈着マクロファ ージの血管周囲への集簇(♂),卵巣:閉鎖卵 胞数↑ 40: 体重↓,摂餌量↓,Chol↑,T.Bil↑(♂),肝臓:色 素沈着マクロファージの血管周囲への 集簇(♀),卵巣:退行黄体数↑,胆嚢上皮:褐 色素沈着,精巣:ライディッヒ細胞肥 大,卵巣,子宮,腔: 腫脹
	イヌ	12カ月間 経口投与	♂♀	0,5,10,40	♂♀:-	5≦: 体重増加量↓(♂),プロゲステロン↑(♂), 17α-ヒドロキシプロゲステロン↑(♂),コ ルチゾール↓(♀),副腎皮質:索状帯/ 網状帯の濃染細胞質↑(♀) 10≦: 体重増加量↓(♀),卵巣重量↑,卵巣:三次 卵胞数↑,黄体明瞭化,副腎皮質: 索状帯/ 網状帯の濃染細胞質↑(♂) 40: RBC↓(♂),Hb↓(♂), Ht↓(♂),ALP↑, T.Bil↑,副腎重量↑,肝臓:肝細胞/毛細胆管 の黄色色素沈着,胆嚢上皮:褐色色素沈 着(♂),副腎皮質:索状帯域の大型化,索 状帯の限局性細胞肥大(♂),色素沈着,精 巣:ライディッヒ細胞肥大,腎臓:急性間 質性腎炎(♂),皮髄境界部の鉸質沈着 (♀)
	イヌ	4週間 (1回/2週間) 筋肉内投与	♂♀	0,150,1200 mg	♂♀: 1200	150≦:投与部位:腫脹/浮腫(♀),白色沈着物,非 結晶好酸性沈着物,マクロファージの集 簇,単核細胞性炎症,リンパ節:退色化, マクロファージの集簇 1200:好酸球↑,フィブリノーゲン↑,プロジェ ステロン↑(♂),17α-(OH)プロジェステ ロン↑(♂),肝臓重量↑(♀),前立腺重量 ↑(♂),投与部位:腫脹/浮腫(♂),好中球性 炎症(♂)
	ミニブタ	6週間 (1回/2週間) 筋肉内投与	♂♀	0 <sup>a</sup> ,0 <sup>b</sup> ,0 <sup>c</sup> ,600 mg	♂♀:- <sup>d</sup>	600: 紅斑,C-反応性タンパク質↑,投与部位:白 色沈着物,肉芽腫性反応(炎症性浸潤を 伴う非結晶好酸性沈着物,好酸性物質 を含むマクロファージの浸潤),リンパ 節:腫脹,白色化,非結晶好酸性沈着物, マクロファージ及び多核マクロファ ージの浸潤
	ミニブタ	9カ月間 (1回/1カ月間) 筋肉内投与	♂♀	0 <sup>a</sup> ,0 <sup>b</sup> ,600 mg	♂♀:- <sup>d</sup>	600: 紅斑/発赤,WBC↑(♀),リンパ球↑(♀),単 球↑(♀),好酸球↑(♀),好塩基球↑(♀),フ ィブリノーゲン↑(♀),C-反応性タンパ ク質↑,投与部位:白色沈着物,好酸性沈着 物(♂),マクロファージの浸潤,リンパ 節:腫脹,退色化,マクロファージの浸潤
-: 算定できず, <sup>a</sup> : 溶媒対照, <sup>b</sup> : Poloxamer 338 (50 mg/mL)を含む溶媒対照, <sup>c</sup> : Poloxamer 338 (160 mg/mL)を含 む溶媒対照, <sup>d</sup> : 600 mg投与において忍容性は良好であった ACTH: 副腎皮質刺激ホルモン, Alb: アルブミン, ALP: アルカリフォスファターゼ, ALT: アラニンアミノ トランスフェラーゼ, APTT: 活性化部分トロンボプラスチン時間, Chol: コレステロール, Hb: ヘモグロビ ン, Ht: ヘマトクリット, PT: プロトロンビン時間, RBC: 赤血球, T <sub>4</sub> : サイロキシン, T.Bil: 総ビリルビン, TG: トリグリセリド, TP: 総タンパク質, TSH: 甲状腺刺激ホルモン, WBC: 白血球						
副作用	ウイルス学的に抑制された HIV-1 感染患者を対象とした海外第 III 相試験 (201584)					

	<p>試験：FLAIR 試験）で報告された4週間隔投与の副作用は、87%（246/283例）であった。主な副作用（臨床検査値異常を含む）は、注射部位疼痛82%（232/283例）、注射部位結節20%（57/283例）、注射部位硬結15%（43/283例）、注射部位腫脹10%（28/283例）、注射部位そう痒感9%（26/283例）及び発熱6%（17/283例）であった。</p> <p>ウイルス学的に抑制されたHIV-1感染患者を対象とした海外第III相試験（201585試験：ATLAS試験）で報告された4週間隔投与の副作用は、83%（255/308例）であった。主な副作用（臨床検査値異常を含む）は、注射部位疼痛74%（227/308例）、注射部位結節12%（37/308例）、注射部位硬結10%（31/308例）、注射部位腫脹7%（22/308例）、注射部位紅斑4%（13/308例）、疲労、注射部位そう痒感及び発熱それぞれ4%（11/308例）であった。</p> <p>ウイルス学的に抑制されたHIV-1感染患者を対象とした海外第III相試験（207966試験：ATLAS-2M試験）の4週間隔投与群で報告された副作用は、76%（399/523例）であった。主な副作用（臨床検査値異常を含む）は、注射部位疼痛68%（358/523例）、注射部位結節17%（87/523例）、注射部位不快感8%（40/523例）、注射部位硬結7%（37/523例）、注射部位腫脹5%（26/523例）、発熱5%（25/523例）及び注射部位そう痒感5%（24/523例）であった。また、8週間隔投与群で報告された副作用は、77%（400/522例）であった。主な副作用（臨床検査値異常を含む）は、注射部位疼痛70%（364/522例）、注射部位結節10%（54/522例）、注射部位硬結8%（40/522例）、注射部位不快感7%（34/522例）、注射部位腫脹6%（32/522例）、注射部位そう痒感5%（26/522例）及び発熱4%（19/522例）であった。</p>
会社	ヤンセンファーマ株式会社 製剤：輸入

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
<b>3.2 データ又は報告書</b>			
3.2.S	m3-2-s-drug-substance	社内資料	評価資料
3.2.P	m3-2-p-drug-product	社内資料	評価資料
3.2.A	m3-2-a-appendices	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
<b>4.2 試験報告書</b>			
<b>4.2.1 薬理試験</b>			
<b>4.2.1.1 効力を裏付ける試験</b>			
	M5.3.5.4参照		
<b>4.2.1.2 副次的薬理試験</b>			
4.2.1.2.1	TMC278-870219: Study of R278474 in various receptor binding assays.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.1.2.2	TMC278-NG204(1): Pharmacology data report.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.1.2.3	TMC278-NG204(2): Individual tests data report.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.1.2.4	TMC278-NG204(3): Individual tests data report.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.1.2.5	TMC278-1646-0005343: Testing of TMC278 compound with pol $\alpha$ , pol $\beta$ and pol $\gamma$ .	社内資料	参考資料 (既提出)
<b>4.2.1.3 安全性薬理試験</b>			
4.2.1.3.1	TMC278-NC338 (FK6822): The chemical stability $^{14}\text{C}$ -TMC278 in HERG medium.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.2	TMC278-NC381: Evaluation of the concentration of JNJ-16150108-AAA-23562791 (TMC278: rilpivirine) in dummy runs of the isolated, Langendorff-perfused rabbit heart experimental set-up [HIV].	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.3	TMC278-CPF730: Effects of R278474 on the membrane $\text{K}^+$ current $\text{I}_{\text{Kr}}$ in HERG-transfected CHO cells compared to astemizole and terfenadine [anti-HIV; Dip 29].	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.4	TMC278-N168576: Effects of R278474 in the isolated, spontaneously beating right atrium of the guinea-pig [anti-HIV; Dip 29].	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.5	TMC278-CPF643: Effects of R278474 on cardio-haemodynamic and -electrophysiological parameters in combination with the determination of R278474 in plasma, heart and lung tissue in anaesthetized guinea-pigs: dose 0.16, 0.32, 0.64, 1.25, 2.5 and 5 mg/kg intravenously [anti-HIV; Dip 29].	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.6	TMC278-CPF648: Cardio-haemodynamic, cardio-electrophysiological and pulmonary effects of an intravenous infusion of 5 mg/kg in 1 hour of R278474 in anaesthetized dogs [anti HIV; DIP 029].	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.7	TMC278-CPF648-FK4126: Plasma concentrations of R278474 during a single intravenous 1-h infusion of the compound at 5 mg/kg in anesthetized beagle dogs in a pharmacological study on the cardiovascular, cardio-electrophysiologic and pulmonary effects of R278474 (CPF648).	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.8	TMC278-CPF654: Effects of R278474 on cardiovascular and behaviour parameters in instrumented, awake dogs: single oral dose of 20 mg/kg [anti-HIV; Dip 29].	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.9	TMC278-CPF654-FK4125: Plasma concentrations of R278474 after single oral administration of the compound at 20 mg/kg to awake, chronically instrumented beagle dogs in a pharmacological study on the cardiovascular and behavioural effects of R278474 (CPF654).	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.10	TMC278-Exp5555: Effects on cardiovascular and respiratory function in the telemetered dog.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.11	TMC278-Exp5555-FK4280: Toxicokinetics of R278474 in the telemetered beagle dog in a single dose escalation oral toxicity study (study No. 843412/Exp. No. 5555) on aqueous solutions of R278474 at 20, 80 and 160 mg/kg.	社内資料	参考資料 (既提出)

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.1.3.12	TMC278-NC342: Effects of rilpivirine (JNJ-16150108-AAA-23562791, TMC278) on the membrane K <sup>+</sup> current I <sub>Ks</sub> in KvLQT1/minK-transfected CHO cells compared to HMR 1556 [antiviral HIV].	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.13	TMC278-NC331: Effects of JNJ-16150108-AAA and JNJ-26892567-AAA on Cardiac Ion Channels Expressed in Mammalian Cells.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.14	TMC278-NC330: HERG-Lite Assay: Effects of 10 Test Articles on Cloned hERG Channel Surface Expression in Mammalian Cells.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.15	TMC278-NC341: Electrophysiological evaluation of TMC278 (rilpivirine: JNJ-16150108-AAA-23562791; TMC181560) in isolated, arterially-perfused rabbit ventricular wedge preparations [Anti-HIV].	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.16	TMC278-NC327: Effects of a daily oral dose of 10 mg/kg of TMC278 (JNJ-16150108-AAA) or 160 mg/kg p.o. of JNJ-26892567-AAA (efavirenz) during 16 days on ECG parameters, heart rate and body temperature in freely-moving telemetered guinea-pigs.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.1.3.17	TMC278-Exp5560: Single Dose Oral Safety Pharmacology Study in the Rat: The Modified Irwin's Test.	社内資料	参考資料 (既提出)
<b>4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験</b>			
	M5.3.5.4参照		
<b>4.2.2 薬物動態試験</b>			
<b>4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書</b>			
4.2.2.1.1	R278474-FK4686: The metabolic stability, metabolism and excretion of R278474 in the male SPF Sprague-Dawley rat after a single oral dose of <sup>14</sup> C-R278474 at 10 mg/kg.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.1.2	R278474-FK4240: Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of R278474 in mouse EDTA plasma.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.1.3	R278474-FK4170: Validation (full) of an LC-MS/MS method for the determination of R278474 in rat EDTA plasma.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.1.4	R278474-BA104: Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of R278474 in rabbit EDTA plasma.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.1.5	R278474-FK4169: Validation of an LC-MS/MS method for the determination of R278474 in dog EDTA and heparin plasma.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.1.6	TMC278-NC298 (BA1061): Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of TMC278 (JNJ-16150108) in minipig EDTA plasma.	社内資料	評価資料
4.2.2.1.7	TMC278-NC273 (BA1062): Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of TMC278 (JNJ-16150108) in cynomolgus EDTA plasma.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.1.8	BA13148 (304191): Validation of an Analytical Method for the Determination of JNJ-46360418 in Rat Plasma by LC-MS/MS.	社内資料	評価資料
4.2.2.1.9	BA13146 (304196): Validation of an Analytical Method for the Determination of JNJ-46360418 in Rabbit Plasma by LC-MS/MS.	社内資料	評価資料
<b>4.2.2.2 吸収</b>			
4.2.2.2.1	2683-14278 (FK7491): Pharmacokinetics and relative bioavailability of TMC278 following single intramuscular administration of two different formulations of TMC278 at 150 or 50 mg/kg in rabbits with a 1-month follow-up period.	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.2.2	2683-14279 (FK7521): Pharmacokinetics and relative bioavailability of TMC278 following single intramuscular administration of four different formulations of TMC278 at 150 mg/kg in rabbits with a 3-month follow-up period.	社内資料	評価資料
4.2.2.2.3	FK12066: Pharmacokinetics and relative bioavailability of TMC278 in rabbits following single intramuscular administration of three different formulations of TMC278 at 150 mg/kg with a 3-week follow-up period.	社内資料	評価資料
4.2.2.2.4	2683-14277 (FK7490): Pharmacokinetics of TMC278 in male minipigs after single intramuscular administration of 3 formulations at 600 mg or 200 mg with a 1-month follow-up period.	社内資料	評価資料
4.2.2.2.5	2683-14125 (FK7520): Pharmacokinetics of TMC278 in male minipigs after single intravenous administration at 2 mg/kg or after intramuscular administration of 4 formulations at 600 mg with a 3-month follow-up period.	社内資料	評価資料
4.2.2.2.6	2683-0040908 (FK10294): Pharmacokinetics of TMC278 in male minipigs after single intramuscular administration of 4 different formulations at 600 mg with a 3-month follow-up period.	社内資料	評価資料
4.2.2.2.7	TMC278-FK4293: Pharmacokinetics of R278474 in female white New Zealand rabbits after single intravenous administration of a 75 % PEG400 / 25 % sterile water solution of R278474 at 1.25, 2.9 and 4 mg/kg.	社内資料	参考資料 (既提出)
<b>4.2.2.3 分布</b>			
4.2.2.3.1	ADME-58575: Tissue and plasma pharmacokinetics of JNJ-16150108 (TMC278) in the rat after a single IM administration of a JNJ-16150108-AAA long-acting formulation.	社内資料	評価資料
4.2.2.3.2	TMC278-NC108 (FK4951): Tissue distribution of <sup>14</sup> C-R278474, as studied by whole-body autoradiography, in the pigmented male rat after single oral administration of <sup>14</sup> C-R278474 at 40 mg/kg.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.3.3	TMC278-NC109 (FK4950): Tissue distribution and placental transfer of <sup>14</sup> C-TMC278, as studied by whole-body autoradiography, in the pregnant Sprague-Dawley rat after single oral administration at 40 mg/kg.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.3.4	TMC278-NC112 (FK5273): The plasma protein binding and blood distribution of TMC278 in animals and man.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.3.5	TMC278-NC332 (FK6820): The distribution of <sup>14</sup> C-TMC278 in blood and protein binding of <sup>14</sup> C-TMC278 in plasma from monkey and guinea pig.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.3.6	TMC278-FK4217: The protein binding of R278474 in plasma from man, male dog, male and female rat and male and female mouse.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.3.7	TMC278-FK4195: Pharmacokinetics and tissue distribution in male Sprague-Dawley rats after single intravenous administration (slow bolus injection) of a PEG400/sterile water (75/25) solution at 4 mg R278474/kg and absorption and tissue distribution after single oral administration of a solution of PEG400 + citric acid (10%) at 40, 160 and 400 mg R278474/kg and of a solution of PEG400 at 40 mg R278474/kg.	社内資料	参考資料 (既提出)
<b>4.2.2.4 代謝</b>			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.4.1	TMC278-NC190 (FK5621): The metabolism, excretion and plasma kinetics of TMC278 in the male and female CD-1 mouse after single oral administration of <sup>14</sup> C-TMC278 at 20 and 320 mg/kg.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.2	TMC278-NC113 (FK4933): The metabolism and excretion of <sup>14</sup> C-TMC278 in the male and female Sprague-Dawley rat after single oral administration of <sup>14</sup> C-TMC278 at 40 mg/kg.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.3	TMC278-NC145 (FK5525): Biliary excretion and identification of biliary metabolites of TMC278 in male Sprague-Dawley rats after a single oral dose of <sup>14</sup> C-TMC278 at 40 mg/kg.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.4	TMC278-NC290 (FK6376): LC-MS identification of the metabolites in plasma from male and female Sprague-Dawley rats after repeated oral administration of TMC 278 for 1 day, 27 weeks and 39 weeks.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.5	TMC278-NC114 (FK5143): The absorption, metabolism and excretion of TMC278 in the male Beagle dog after a single oral dose of <sup>14</sup> C-TMC278 at 5 mg/kg.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.6	TMC278-NC157 (FK5344): The absorption, metabolism and excretion of TMC278 after a single oral dose of 150 mg in healthy male subjects (clinical trial TMC278-C119).	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.7	1646-0027483 (FK10104): Identification of the metabolites in human plasma obtained from a 3-way cross over trial that was designed to evaluate the effect of TMC278 after a single dose and at steady-state on the QT/QTc interval in healthy subjects (TMC278-TiDP6-C131, clinical phase I).	社内資料	評価資料
4.2.2.4.8	TMC278-NC155 (BA45): Metabolite patterns of R278474 in plasma of man, dogs, rats, mice and rabbits.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.9	TMC278-NC102 (FK4728): The in-vitro metabolism of <sup>14</sup> C-TMC278 in hepatocytes and liver subcellular fractions of male and female Swiss albino mice, male and female black Agouti rash2 microinjected mice, male and female rat, female rabbit, male dog and man.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.10	TMC278-NC333 (FK6818): The in vitro metabolism of <sup>14</sup> C-TMC-278 in liver 12000x g supernatant and hepatocytes of guinea pig and monkey.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.11	TMC278-FK4152: The in vitro metabolism of R278474 in hepatocytes and liver subcellular fractions of male and female Albino Swiss mouse, male and female Sprague Dawley rat, female rabbit, male beagle dog and man.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.12	TMC278-NC141 (FK5300): An in vitro study to (a) identify the microsomal cytochrome P-450 iso-enzymes mediating TMC278 metabolism (reaction phenotyping) and to (b) determine the kinetics of TMC278 metabolism in human liver microsomes.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.13	TMC278-FK4151: An in vitro study on the microsomal cytochrome P-450 form(s) involved in the metabolism of R278474.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.14	TMC278-FK4288: Estimation of the effect of R278474 on the metabolism of co-administered drugs by the determination of the K <sub>m</sub> and V <sub>max</sub> of R278474.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.15	TMC278-FK4789: Identification of the GST isoforms (alpha, mu and pi) involved in the metabolism of <sup>14</sup> C-R278474.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.16	TMC278-NC186 (FK5720): An in vitro study to assess the potential of TMC278 to induce CYP enzyme activities in cryopreserved human hepatocytes.	社内資料	参考資料 (既提出)

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.4.17	TMC278-FK4824: In vitro Evaluation of Four NCEs as Inducers of Glutathione S-transferases in Cultured Human Hepatocytes.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.18	TMC278-NC192 (FK5563): A study of the effects of TMC278 hydrochloride on some hepatic enzyme activities after oral administration for three months at doses of 0, 20, 80, and 320 mg/kg/day to male and female Swiss albino CD1 mouse.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.19	TMC278-NC193 (FK5564): A study of the effects of TMC278 on some hepatic enzyme activities after oral administration for six months at doses of 0, 40, 120, and 400 mg/kg/day to male and female Sprague-Dawley rats.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.20	TMC278-NC140 (FK5518): A study of the effects of TMC278 on some hepatic enzyme activities after oral administration of six months at doses of 0, 5, 10 and 40 mg/kg/day to male and female beagle dogs.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.21	TMC278-FK4247: Study on the possible induction and/or inhibition of hepatic drug metabolizing enzymes by R278474 in male and female Sprague Dawley rats, after oral administration by gavage for 2 weeks at doses of 0, 40, 120 and 400 mg/kg body weight/day.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.22	TMC278-FK4123: A pilot study on the interaction of R278474 on CYP1A2, CYP1A6, CYP2C8, 9, 10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5 and CYP4A in human liver microsomes.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.23	TMC278-NC283 (FK6443): An in-vitro study on the inhibition of paclitaxel (CYP2C8-mediated) and S-warfarin (CYP2C9-mediated) metabolism by TMC278.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.24	1646-0030536 (FK10162): An in-vitro study on the mechanism based inhibition (MBI) of CYP2C9 by TMC278 (non-GLP).	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.4.25	TMC278-FK4790: A study on the effect of R278474 on the biosynthesis of cortisol in crude subcellular fractions of dog adrenal cortex.	社内資料	参考資料 (既提出)
<b>4.2.2.5 排泄</b>			
	該当資料なし		
<b>4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）</b>			
4.2.2.6.1	1646-0025128 (FK10042): The possible inhibition by TMC278 in CHO cell lines overexpressing OCT2 (SLC22A2).	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.6.2	1646-0035314 (FK10420): An in vitro study on the inhibition of MATE-1 (SLC47A1) and MATE-2K (SLC47A2) by TMC278.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.6.3	TMC278-NC194 (FK5568): An in vitro study on the possible inhibitory effect of TMC278 on the metabolism of sertraline, paroxetine, clarithromycin, sildenafil, 17 $\alpha$ -ethinyloestradiol, omeprazole, S-mephenytoin, abacavir, norethindron and chlorzoxazone in human liver microsomes.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.2.6.4	1955-0018187 (FK7565): Pharmacokinetics and relative bioavailability following single intramuscular administration of a nanosuspension of TMC278 at 60 mg/kg and/or GSK1265744LAP at 10 mg/kg in male CrI:CD <sup>®</sup> (SD) IGS rats with a 2-month follow-up period.	社内資料	評価資料
<b>4.2.2.7 その他の薬物動態試験</b>			
4.2.2.7.1	TMC278-NC356 (FK6993): Pharmacokinetics and relative bioavailability of TMC278 following single intramuscular administration of two different formulations of TMC278 in rabbits with a 1-month follow-up period.	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.7.2	Innovation-NC114 (FK5458): Relative bioavailability and comparative evaluation of the pharmacokinetics of a nanosuspension of TMC278.HCl (R314585) relative to a nanosuspension of TMC278 in male beagle dogs after single intramuscular and subcutaneous administration of TMC278 at 5 mg/kg and after intramuscular administration of TMC278.HCl at 5 mg eq./kg.	社内資料	参考資料
4.2.2.7.3	TMC278-NC238 (FK5998): Pharmacokinetics and absolute and relative bioavailability of TMC278 following single intravenous administration of a 75 % PEG400/25 % sterile water solution of TMC278 at 1.25 mg/kg and after single intramuscular and subcutaneous administration of nanosuspensions of TMC278 in Pluronic F108 in male beagle dogs at 5 mg/kg with a 6-month follow-up period.	社内資料	参考資料
4.2.2.7.4	TMC278-NC203 (FK5821): Pharmacokinetics of TMC278 following single subcutaneous administration of nanosuspensions of TMC278 in Vit-E TPGS in male beagle dogs at 5 and 20 mg/kg.	社内資料	参考資料
4.2.2.7.5	TMC278-NC295 (FK6407): Pharmacokinetic and local tolerance study in male minipigs after single intramuscular administration.	社内資料	参考資料
4.2.2.7.6	TMC278-NC344 (FK7034): Local tolerance and pharmacokinetic study in minipigs.	社内資料	参考資料
4.2.2.7.7	2683-0038991 (FK10250): Pharmacokinetics of TMC278 and <sup>related substance B</sup> in male SPF Sprague Dawley rats after single intramuscular administration of a nanosuspension of TMC278 with increased <sup>related substance D</sup> levels at 60 mg TMC278/rat with a 1 week follow-up period.	社内資料	参考資料
4.2.2.7.8	2683-0039002 (FK10345): The pharmacokinetics and excretion of TMC278 and <sup>14C-related substance B</sup> in male SPF Sprague Dawley rats after single intramuscular administration of a nanosuspension of TMC278 with increased <sup>14C-related substance B</sup> levels, 60 mg/rat and 185 µg/rat, respectively.	社内資料	参考資料
4.2.2.7.9	FK13157: Pharmacokinetics of Poloxamer 338 in Sprague Dawley rats after single oral administration of Poloxamer 338 at 1600 mg/kg.	社内資料	参考資料
4.2.2.7.10	FK13159: Pharmacokinetics of Poloxamer 338 (JNJ-46360418) in rabbit New-Zealand after single oral administration of Poloxamer 338 (JNJ-46360418-AAA) at 1600 mg/kg.	社内資料	参考資料
4.2.2.7.11	FK13161: Pharmacokinetics of Poloxamer 338 (JNJ-46360418) in the mini-pig after single IM administration of TMC278 (JNJ-16150108-AAA) Long Acting formulation.	社内資料	評価資料
4.2.2.7.12	FK13131: JNJ-16150108-AAA (TMC278): Pharmacokinetic analysis of Poloxamer 338 (JNJ-46360418) in human plasma after IM administration of TMC278LA (TMC278LAHTX1001).	社内資料	評価資料
4.2.2.7.13	FK13409: Pharmacokinetics with plasma, tissue, urine and feces collection of JNJ-46360418 (Poloxamer 338) in Sprague Dawley rats after single intra-muscular administration of JNJ-46360418 (Poloxamer 338).	社内資料	評価資料
<b>4.2.3 毒性試験</b>			
<b>4.2.3.1 単回投与毒性試験</b>			
4.2.3.1.1	TMC278-EXP5559: Single Dose Oral Toxicity Study in the Rat.	社内資料	参考資料 (既提出)

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.1.2	TMC278-FK4278: Toxicokinetics of R278474 in a single dose oral toxicity study on the effects of polyethylene glycol (PEG-400) with citric acid solutions of R278474 at 800 mg/kg in the SPF Sprague-Dawley rat (Exp. No. 5559).	社内資料	参考資料 (既提出)
<b>4.2.3.2 反復投与毒性試験</b>			
4.2.3.2.1	TMC278-NC118 (TOX6479): 2-Week Repeated Dose Oral Toxicity Study in the Swiss Mouse.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.2	TMC278-NC121 (TOX6740): 4-week toxicity study by oral route (gavage) in CB6F1-nonTgrasH2 mice.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.3	TMC278-NC119 (TOX6739): 3-Month Repeated Dose Oral Toxicity Study in the Swiss Mouse.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.4	EXP5463: Five-day repeated dose oral toxicity study in the rat (investigative tolerance study).	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.5	FK4103: Toxicokinetics of R278474 in the male SPF Sprague-Dawley rat in a five-day repeated dose oral toxicity study (Exp. No. 5463) on oversaturated PEG400 solutions of R278474 at 40 and 400 mg/kg/day, respectively.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.6	EXP5535: 2-Week Repeated Dose Oral Toxicity Study in the Rat.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.7	FK4243: Toxicokinetics of R278474 in a 2-week repeated dose oral toxicity study on the effects of polyethylene glycol (PEG-400) with citric acid solutions of R278474 at 40, 120 and 400 mg/kg/day in the SPF Sprague-Dawley rat (Exp. No. 5535).	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.8	TMC278-NC136 (TOX6417): 2-Week Repeated Dose Oral Toxicity Study in the Rat.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.9	TMC278-NC177 (TOX6813): 2-Week Repeated Dose Oral Toxicity Study of R314585 in the Rat.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.10	TMC278-NC117 (TOX6385): 1-month Repeated Dose Oral Toxicity Study in the Rat.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.11	TMC278-EXP5692: R278474: 4-week oral (gavage) immunotoxicity study in the rat.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.12	TMC278-NC101 (TOX6142): 6-Month Repeated Dose Oral Toxicity Study with 1-Month Recovery in the Rat.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.13	TMC278-NC126 (TOX6146): 5-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study in the Female Rabbit.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.14	TMC278-EXP5461: Single dose escalation oral toxicity study followed by a 5-day repeated dose oral toxicity study in the beagle dog (tolerance study).	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.15	TMC278-FK4102: Toxicokinetics of R278474 in the beagle dog in a tolerance study on oversaturated PEG 400 solutions of R278474, consisting of a single dose escalation oral toxicity study at 40 and 80 mg/kg, followed by a 5-day repeated dose oral toxicity study at 80 mg/kg (Exp. No. 5461).	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.16	EXP5534: 7-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study in the Beagle Dog.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.17	FK4244: Toxicokinetics of R278474 in the male beagle dog in a 7-day repeated dose oral toxicity study (Exp. No. 5534) on polyethylene glycol (PEG400) with citric acid solutions of R278474 at 20, 40 and 80 mg/kg/day.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.18	TMC278-NC116 (TOX6334): 1-Month Repeated Dose Oral Toxicity Study in the Beagle Dog.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.19	TMC278-EXP5650: 1-month repeated dose oral toxicity study in the Beagle dog with 1-month recovery.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.20	TMC278-NC115 (TOX6110): 6-Month Repeated Dose Oral Toxicity Study with 3-Month Interim Kill in the Beagle Dog.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.21	TMC278-NC107 (TOX6314): R278474 - 52 week oral (gavage) toxicity study in the beagle dog.	社内資料	参考資料 (既提出)

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.2.22	TMC278-NC326 (FK6541): Pharmacokinetics of TMC278 after single and repeated oral administration of TMC278 HCl in female monkeys.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.23	TMC278-NC248 (TOX8862): Endocrinological oral (gavage) 8-week study in the female sexually immature cynomolgus monkey.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.2.24	TOX10759: A 4 Week Study of TMC278-LA by Intramuscular Injection in Dogs with a 2 Week Recovery Period.	社内資料	評価資料
4.2.3.2.25	TMC278-NC368 (TOX9508): Six week intramuscular toxicity study of a TMC278 long acting formulation in the minipig.	社内資料	評価資料
4.2.3.2.26	TMC278-NC349 (TOX9517): Nine Month Intramuscular Toxicity Study of a TMC278 long acting formulation in the Minipig.	社内資料	評価資料
<b>4.2.3.3 遺伝毒性試験</b>			
<b>4.2.3.3.1 In Vitro 試験</b>			
4.2.3.3.1.1	TMC278-Exp5540: In Vitro Bacterial Reverse Mutation Test with Salmonella typhimurium.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.3.1.2	TMC278-Exp5693: In Vitro Bacterial Reverse Mutation Test with Salmonella Typhimurium.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.3.1.3	TMC278-NC335 (TOX8918): In Vitro Bacterial Reverse Mutation Test with R314585 (TMC278.HCl) in Salmonella typhimurium.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.3.1.4	TMC278-NC279 (TOX8086): In Vitro Bacterial Reverse Mutation Test of TMC278 in Salmonella typhimurium with human liver S9-mix.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.3.1.5	TMC278-Exp5539: In Vitro Mammalian Forward Mutation Test with L5178Y Mouse Lymphoma Cells (TK-locus) using the Microtiter® Fluctuation Technique.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.3.1.6	TMC278-NC336 (TOX8919): Mutation at the thymidine kinase (tk) locus of mouse lymphoma L5178Y Cells (MLA) using the Microtitre <sup>R</sup> fluctuation technique.	社内資料	参考資料 (既提出)
<b>4.2.3.3.2 In Vivo 試験</b>			
4.2.3.3.2.1	TMC278-Exp5538: In vivo micronucleus test on bone marrow cells of mice.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.3.2.2	TMC278-FK4259: Toxicokinetics of R278474 in SPF Albino Swiss mice after single dose oral administration of PEG 400/citric acid solutions of R278474 at 100, 400 and 1600 mg/kg in the in vivo micronucleus test (Exp. No. 5538).	社内資料	参考資料 (既提出)
<b>4.2.3.4 がん原性試験</b>			
<b>4.2.3.4.1 長期がん原性試験</b>			
4.2.3.4.1.1	TMC278-NC120 (TOX7222): Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to CD-1 mice for 104 Weeks.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.4.1.2	TMC278-NC123 (TOX7221): Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to CD Rats for 104 Weeks.	社内資料	参考資料 (既提出)
<b>4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験</b>			
	該当資料なし		
<b>4.2.3.4.3 その他の試験</b>			
	該当資料なし		
<b>4.2.3.5 生殖発生毒性試験</b>			
<b>4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験</b>			
4.2.3.5.1.1	TMC278-NC124 (TOX6861): Oral (Gavage) Male Fertility Study in the Rat.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.5.1.2	TMC278-NC125 (TOX6708): Oral Female Fertility Study in the Rat.	社内資料	参考資料 (既提出)
<b>4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験</b>			
4.2.3.5.2.1	TMC278-NC127 (TOX6147): Pilot oral developmental toxicity study in the rat.	社内資料	参考資料 (既提出)

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.5.2.2	TMC278-NC105 (TOX6268): Oral Developmental Toxicity Study in the Rat.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.5.2.3	TMC278-NC128 (TOX6235): Pilot Oral Developmental Toxicity Study in the Rabbit.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.5.2.4	TMC278-NC129 (TOX6280): Pilot oral developmental toxicity study in the rabbit.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.5.2.5	TMC278-NC130 (TOX6313): Oral Developmental Toxicity Study in the Rabbit.	社内資料	参考資料 (既提出)
<b>4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験</b>			
4.2.3.5.3.1	TMC278-NC168 (TOX6847): Oral (Gavage) Pre and Post-natal Developmental Toxicity and Juvenile Toxicity Dose Range Finding Study in the rat.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.5.3.2	TMC278-NC131 (TOX6972): Oral (Gavage) Pre and Post-natal Developmental Toxicity Study in the Rat.	社内資料	参考資料 (既提出)
<b>4.2.3.5.4 新生児を用いた試験</b>			
	該当資料なし		
<b>4.2.3.6 局所刺激性試験</b>			
4.2.3.6.1	TMC278-NC202 (TOX7619): In Vitro Bovine Corneal Opacity-Permeability Eye Irritation Test.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.6.2	TMC278-NC188 (TOX7218): In Vitro Phototoxicity Testing of R314585 by the Neutral Red Uptake Assay Using Balb/c 3T3 Mouse Fibroblasts.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.6.3	TMC278-NC159 (TOX7555): TMC278: Primary Skin Irritation Study in Rabbits (4-Hour Semi-Occlusive Application).	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.6.4	TMC278-NC199 (TOX7453): Evaluation of the sensitisation potential of TMC278 and various nanosuspensions of TMC278 (base) in the local lymph node assay (research non-GLP study).	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.6.5	TMC278-NC301 (TOX8460): The in Vitro Hen's Egg ChorioAllantoic Membrane Irritation Test.	社内資料	参考資料
4.2.3.6.6	TMC278-NC237 (TOX7774): Local tolerance study of TMC278 nanoparticles following subcutaneous and intramuscular injection in New-Zealand white Rabbits.	社内資料	評価資料
4.2.3.6.7	TMC278-NC367 (TOX9445): Single Dose Intramuscular Acute Irritation Study of TMC278-LA <sup>1</sup> in New-Zealand White Rabbits.	社内資料	参考資料
4.2.3.6.8	TMC278-NC359 (TOX9403): Single dose intramuscular toxicity study of TMC278 in the minipig with 3 month follow up.	社内資料	参考資料
<b>4.2.3.7 その他の毒性試験</b>			
<b>4.2.3.7.1 抗原性試験</b>			
	該当資料なし		
<b>4.2.3.7.2 免疫毒性試験</b>			
	該当資料なし		
<b>4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験</b>			
4.2.3.7.3.1	EXP5627: Single Dose Oral Endocrinology Study in the Beagle Dog.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.3.2	EXP5653: In-Vitro Guinea-Pig Adrenal Cell Test for the evaluation of the cortisol biosynthesis.	社内資料	参考資料 (既提出)
<b>4.2.3.7.4 依存性試験</b>			
	該当資料なし		
<b>4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験</b>			
	該当資料なし		
<b>4.2.3.7.6 不純物の毒性試験</b>			
4.2.3.7.6.1	TMC278-NC308 (TOX8901): In Vitro Bacterial Reverse Mutation Test with R314585 (TMC278.HCl) spiked with 4% related substance A* ( ) in Salmonella typhimurium.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.6.2	TMC278-NC309 (TOX8900): In Vitro Bacterial Reverse Mutation Test with R314585 (TMC278.HCl) spiked with 4% related substance B* ( ) in Salmonella typhimurium.	社内資料	参考資料 (既提出)

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.7.6.3	TMC278-NC311 (TOX8899): Mutation at the thymidine kinase (tk) locus of mouse lymphoma L5178Y (MLA) using the Microtitre <sup>R</sup> fluctuation technique.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.6.4	TMC278-NC312 (TOX8898): Mutation at the thymidine kinase (tk) locus of mouse lymphoma L5178Y cells (MLA) using the Microtitre <sup>R</sup> fluctuation technique.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.6.5	TMC278-NC314 (TOX8886): 1-Month Repeated Dose Oral Impurity Qualification Study for TMC278.HCl in the Rat.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.6.6	TMC278-NC179 (TOX6835): In Vitro Bacterial Reverse Mutation Test with Salmonella typhimurium.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.6.7	TMC278-NC165 (TOX6616): In Vitro Bacterial Reverse Mutation Test with Salmonella typhimurium.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.6.8	TMC278-1646-0016315 (TOX9643): In Vitro Bacterial Reverse Mutation Test with <small>related substance G</small> in Salmonella typhimurium.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.6.9	TMC278-NC184 (TOX7006): Screening chromosome aberration test in human lymphocytes in vitro.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.6.10	TMC278-1646-0015298 (TOX9645): In Vitro Bacterial Reverse Mutation Test with <small>related substance E</small> in Salmonella typhimurium.	社内資料	参考資料 (既提出)
4.2.3.7.6.11	TMC278-1646-0015299 (TOX9644): In Vitro Bacterial Reverse Mutation Test with <small>related substance F</small> in Salmonella typhimurium.	社内資料	参考資料 (既提出)
<b>4.2.3.7.7 その他の試験</b>			
4.2.3.7.7.1	TMC278-NC196 (TOX7354): Single Dose Subcutaneous Toxicity Study of TMC278 in the Mouse.	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7.2	TMC278-NC244 (TOX7896): Single Dose Intravenous/Intramuscular/Subcutaneous Toxicity Study of TMC278 in the Rat with a 8-Week Follow-up Period.	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7.3	TMC278-NC234 (TOX7781): Single Dose Intramuscular/Subcutaneous Toxicity Study of TMC278 Nanoparticles in the Beagle Dog with a 3-month Follow-up Period.	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7.4	TMC278-NC296 (TOX8580): 13/39-week toxicity study by monthly intramuscular injection in Göttingen minipigs.	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7.5	TMC278-NC280 (TOX8482): Local Tolerance Study of TMC278 nanoparticles following intramuscular injection in New Zealand White Rabbits.	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7.6	TMC278-NC357 (TOX9535): In Vitro Bacterial Reverse Mutation Test with Poloxamer 338 in Salmonella typhimurium.	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7.7	TMC278-NC358 (TOX9523): Poloxamer 338: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes.	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7.8	1955-0016643 (TOX9648): 14-day Repeated Dose Oral Toxicity Study of Poloxamer 338 in the Female Rat.	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7.9	TMC278-NC347 (TOX9679): Oral Developmental Toxicity Study of Poloxamer 338 in the Rat.	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7.10	TOX13295: JNJ-46360418-AAA: A single and repeated dose intramuscular toxicity study in the female rat followed by a 1 month follow-up period.	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7.11	TOX13391: Poloxamer 338 - Combined male and female fertility and embryo-foetal toxicity study by the intramuscular route in the rat (Segment I & II).	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7.12	TMC278-NC366 (TOX9649): 14-day Repeated Dose Oral Toxicity Study of Poloxamer 338 in the Female Rabbit.	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7.13	TMC278-NC348 (TOX9680): Oral Developmental Toxicity Study of Poloxamer 338 in the Rabbit.	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7.14	TOX13296: JNJ-46360418-AAA: A single and repeated dose intramuscular toxicity study in the female rabbit followed by a 1-month follow-up period.	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.7.7.15	TOX13376: Poloxamer 338 - Embryo-foetal toxicity study by the intramuscular route in the rabbit (Segment II).	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7.16	TOX13546: Poloxamer 338 - Pre- and post-natal development study by the intramuscular route (bolus) in the rat (Segment III).	社内資料	評価資料
<b>4.3 参考文献</b>			
4.3	参考文献	参考文献を添付	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データ 有無
<b>5.2 全臨床試験一覧表</b>				
<b>5.3 臨床試験報告書</b>				
<b>5.3.1 生物薬剤学試験報告書</b>				
<b>5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書</b>				
	該当資料なし			
<b>5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書</b>				
5.3.1.2.1	TMC278LAHTX1001 - Phase 1, randomized, open-label, parallel-group to compare the PK of RPV after IM injection of RPV LA and 'aged' RPV LA (mimicking room temperature storage).	社内資料	参考資料	無
5.3.1.2.2	TMC278LAHTX1002 - Phase 1, randomized, open-label, parallel-group to characterize the single dose PK of RPV after IM injection of RPV LA nanosuspensions with different particle size distribution.	社内資料	参考資料	無
<b>5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書</b>				
	該当資料なし			
<b>5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書</b>				
5.3.1.4.1	TMC278-C158 - Validation (full) of an LC-MS/MS method for the determination of TMC278 (JNJ-16150108) in human heparin plasma	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.1.4.2	TMC278 - Partial validation of a method for the determination of TMC278 in human EDTA plasma samples in the presence of cabotegravir by LC-MS/MS (API4000)	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.3	██████1092 / ██████086573-C, ██████ Validation of a method for the determination of metformin in human plasma samples	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.1.4.4	██████1278 / ██████107313-B, ██████ Validation of a method for the determination of metformin in human urine samples	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.1.4.5	BA1674: Validation of a method for the determination of JN-16150108 (TMC278) in human plasma samples.	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.6	BA1099: Amendment of Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of TMC278 (JNJ-16150108) in human heparin plasma	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.7	FK11137: The unbound fraction of rilpivirine in plasma from HIV-1-infected pregnant women of a single arm, open label study to assess the pharmacokinetics of darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat, etravirine and rilpivirine (TMC114HIV3015).	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.8	TMC278LAHTX1001/TMC278LAHTX1002: Partial validation of a method for the determination of TMC278 in human K2-EDTA plasma samples	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.9	TMC278-BA28: Validation (full) of an LC-MS/MS method for the determination of R278474 in human heparin plasma (incl Amendment I & II)	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.1.4.10	ABL2241: Validation of the determination of Efavirenz in human plasma using LC-MS/MS	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.1.4.11	ABL3230: Validation of the determination of Nevirapine in human plasma using LC-MS/MS	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.1.4.12	BA13223: Partial validation of a method for the determination of TMC278 in human heparin plasma samples by LC-MS/MS (API4000)	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.13	BA13152: Partial validation of a method for the determination of TMC278 in human EDTA plasma samples by LC-MS/MS (API4000)	社内資料	参考資料	無
<b>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</b>				
<b>5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書</b>				

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データ 有無
5.3.2.1.1	TMC278-NC112 (FK5273): The plasma protein binding and blood distribution of TMC278 in animals and man.	社内資料	参考資料 (既提出)	無
<b>5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書</b>				
5.3.2.2.1	TMC278-NC102 (FK4728): The in-vitro metabolism of 14C-TMC278 in hepatocytes and liver subcellular fractions of male and female mouse, male and female rat, female rabbit, male dog and man.	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.2.2.2	TMC278-NC157 (FK5344): The absorption, metabolism and excretion of TMC278 after a single oral dose of 150 mg in healthy male subjects.	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.2.2.3	TMC278-NC141 (FK5300): An in vitro study to (a) identify the microsomal cytochrome P-450 iso-enzymes mediating TMC278 metabolism (reaction phenotyping) and to (b) determine the kinetics of TMC278 metabolism in human liver microsomes	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.2.2.4	TMC278-FK4123: A pilot study on the interaction of R278474 on CYP1A2, CYP1A6, CYP2C8, 9, 10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5 and CYP4A in human liver microsomes	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.2.2.5	TMC278-NC186 (FK5720): An in vitro study to assess the potential of TMC278 to induce CYP enzyme activities in cryopreserved human hepatocytes.	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.2.2.6	TMC278-NC283 (FK6443): An in-vitro study on the inhibition of paclitaxel (CYP2C8-mediated) and S-warfarin (CYP2C9-mediated) metabolism by TMC278.	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.2.2.7	TMC278-NC194 (FK5568): An in vitro study on the possible inhibitory effect of TMC278 on the metabolism of sertraline, paroxetine, clarithromycin, sildenafil, 17 $\alpha$ -ethinyloestradiol, omeprazole, S-mephenytoin, abacavir, norethindron and chlorzoxazone in human liver microsomes.	社内資料	参考資料 (既提出)	無
<b>5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書</b>				
	該当資料なし			
<b>5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書</b>				
<b>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</b>				
5.3.3.1.1	TMC278-C119 - Phase 1, open label, single-dose, mass-balance study to characterize excretion and the overall metabolic profile after a single dose of 14C-labeled RPV in humans	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.3.1.2	TMC278-C158 - Phase I study in healthy volunteers to examine in an open-label part the safety, tolerability and plasma pharmacokinetics of a single intramuscular injection of a novel TMC278 LA (long-acting) formulation at 2 different doses, followed by a double-blind, randomized, placebo-controlled part of multiple intramuscular injections of this novel formulation at a selected dose	社内資料	評価資料	無
5.3.3.1.3	LA115428 (multiple dose PK) - Phase 1, open-label, randomized, repeat dose escalation study to determine the safety, tolerability, and PK profile of IM and SC injections of CAB LA alone and in combination with RPV LA	社内資料	評価資料	無
5.3.3.1.4	TMC278-C146 - Phase I, double blind, randomized, placebo-controlled trial in healthy subjects to examine the safety, tolerability and plasma pharmacokinetics of TMC278 (long acting formulation) after single intramuscular or subcutaneous injections at 3 increasing doses	社内資料	評価資料	無
5.3.3.1.5	TMC278-C150 - Phase I, double-blind, randomized, placebo-controlled trial to examine the safety, tolerability and plasma pharmacokinetics of multiple (monthly) intramuscular and subcutaneous doses of TMC278LA	社内資料	評価資料	無
<b>5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書</b>				

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データ 有無
	該当資料なし			
<b>5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書</b>				
5.3.3.3.1	TMC278-TiDP6-C130: Pharmacokinetics, safety and tolerability of TMC278 in subjects with mildly or moderately impaired hepatic function.	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.3.3.2	TMC114HIV3015: A Single-arm, Open-label Study to Assess the Pharmacokinetics of Darunavir and Ritonavir, Darunavir and Cobicistat, Etravirine, and Rilpivirine in HIV-1 Infected Pregnant Women Results for the Rilpivirine Arm	社内資料	参考資料	無
5.3.3.3.3	TMC278IFD4005 – An Open-label, Single-dose Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of TMC278 After Oral Administration of TMC278 25 mg Tablet Under Fed Condition in Healthy Japanese Adult Male Subjects	社内資料	参考資料 (既提出)	無
<b>5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書</b>				
5.3.3.4.1	R278474-C101 – A Phase I, open label, parallel group, add-on trial to explore the pharmacokinetics, safety, and tolerability of a single oral dose of 50 mg R278474 in HIV-1 infected male subjects taking at least 2 NRTIs/NtRTIs and efavirenz or nevirapine.	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.3.4.2	TMC278-C104 – A Phase I open-label trial to investigate the pharmacokinetic interaction between tenofovir (administered as tenofovir disoproxil fumarate) and TMC278 at steady-state in healthy subjects.	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.3.4.3	TMC278-C105 – A Phase I, open label, randomized, 2-way crossover trial in 16 healthy subjects to investigate the potential pharmacokinetic interaction between TMC278 and lopinavir/ritonavir at steady-state.	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.3.4.4	TMC278-C106 – A Phase I, open-label trial to investigate the pharmacokinetic interaction between didanosine (ddI) and TMC278 at steady-state in healthy individuals.	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.3.4.5	R278474-C108 – A Phase I, open-label, randomized, three-way crossover trial in 16 healthy subjects to establish the two-way pharmacokinetic interaction between TMC278 and rifampin at steady-state.	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.3.4.6	TMC278-C109 – A Phase I, open-label, randomized, 2-way crossover trial in 16 healthy subjects to establish the 2-way pharmacokinetic interaction between steady-state TMC278 and paracetamol.	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.3.4.7	TMC278-C112 – A phase I, open-label, randomized 2-way crossover trial in 16 healthy subjects to investigate the steady-state pharmacokinetic interaction between TMC278 and TMC114/ritonavir (rtv).	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.3.4.8	TMC278-C116 – A Phase I, open-label, randomized, two-way crossover trial in 16 healthy subjects to investigate the potential pharmacokinetic interaction between steady-state TMC278 and steady-state atorvastatin.	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.3.4.9	TMC278-C120 – A Phase I, open label trial to investigate the effect of steady-state TMC278 on the pharmacokinetic characteristics of ethinylestradiol and norethindrone at steady-state in healthy women.	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.3.4.10	TMC278-TiDP6-C121 – A Phase I, open-label, single-sequence drug-drug interaction trial in subjects on stable methadone maintenance therapy, to investigate the potential interaction between TMC278 25 mg q.d. and methadone, at steady-state.	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.3.4.11	TMC278-TiDP6-C123 – A Phase I, open-label, randomized, 2-way crossover trial in 16 healthy subjects to investigate the potential pharmacokinetic interaction between TMC278 and sildenafil.	社内資料	参考資料 (既提出)	無

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データ 有無
5.3.3.4.12	TMC278-C125 - A Phase I, open label, randomized, three-way crossover trial in 18 healthy subjects to investigate the pharmacokinetic interaction between steady-state TMC278 and steady-state rifabutin.	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.3.4.13	TMC278-C127 - A Phase I, open-label, randomized, two-way crossover trial in 16 healthy subjects to investigate the potential pharmacokinetic interaction between steady-state TMC278 and steady-state ketoconazole.	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.3.4.14	TMC278-TiDP6-C136 - A Phase I, open-label drug-drug interaction trial to investigate the effect of TMC278 25 mg q.d. on the steady-state pharmacokinetics of ethinylestradiol and norethindrone, in healthy women.	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.3.4.15	TMC278-C139 - A Phase I, open label trial in 16 healthy subjects to investigate the effect of single-dose and steady-state TMC278 on the pharmacokinetics of chlorzoxazone.	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.3.4.16	TMC278-C153: A Phase I, open label, randomized, crossover trial in healthy subjects to investigate the pharmacokinetic interaction between TMC278 25 mg q.d. and raltegravir 400 mg b.i.d.	社内資料	参考資料	無
5.3.3.4.17	TMC278IFD1001: A Phase I, open-label, randomized, crossover trial in healthy subjects to investigate the effect of steady-state TMC278 on the pharmacokinetics of a single dose of digoxin.	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.3.4.18	TMC278IFD1003: A Phase I, open-label study in healthy subjects, to explore the pharmacokinetics of different dosing regimens of rilpivirine in combination with rifabutin, at steady-state	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.3.4.19	TMC278IFD1004: A Phase I open-label study in healthy subjects, to explore the potential for a pharmacokinetic interaction between steady state rilpivirine and a single dose of metformin.	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.3.4.20	LA1116181 (DDI) - Phase 1, open-label, repeat-dose, fixed sequence, three-period study to assess the potential for a drug interaction between CAB and RPV	社内資料	参考資料	無
<b>5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書</b>				
5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetics Report: A Phase IIb, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Non-inferiority, Openlabel Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Cabotegravir Plus Longacting Rilpivirine Administered Every 8 Weeks or Every 4 Weeks in HIV-1-infected Adults who are Virologically Suppressed- Study 207966 (ATLAS-2M)- Week 48 Analysis	社内資料	評価資料	有
<b>5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書</b>				
<b>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</b>				
5.3.4.1.1	TMC278-C131: A phase I, double-blind, double-dummy, randomized, placebo controlled and active controlled, 3-way crossover trial to evaluate the effect of TMC278 after a single dose and at steady-state on the QT/QTc interval in healthy subjects.	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.4.1.2	TMC278-C152: A phase I, double-blind, double-dummy, randomized, placebo controlled and active controlled trial to evaluate the effect of TMC278 25 mg q.d. at steady-state and the effect of efavirenz (EFV) 600 mg q.d. at steady-state on the QT/QTc interval, in 2 randomized panels of healthy subjects.	社内資料	参考資料 (既提出)	無
<b>5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書</b>				
5.3.4.2.1-1	200056 (LATTE-2) W32 - A Phase IIb Study Evaluating a Long-Acting Intramuscular Regimen of GSK1265744 plus TMC278 For the Maintenance of Virologic Suppression Following an Induction of Virologic Suppression on an Oral regimen of GSK1265744 plus Abacavir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Therapy-Naive Adult Subjects	社内資料	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データ 有無
5.3.4.2.1-2	200056 (LATTE-2) W48 - A Phase IIb Study Evaluating a Long-Acting Intramuscular Regimen of GSK1265744 plus TMC278 For the Maintenance of Virologic Suppression Following an Induction of Virologic Suppression on an Oral regimen of GSK1265744 plus Abacavir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Therapy-Naive Adult Subjects	社内資料	評価資料	無
5.3.4.2.1-3	200056 (LATTE-2) W96 - A Phase IIb Study Evaluating a Long-Acting Intramuscular Regimen of GSK1265744 plus TMC278 For the Maintenance of Virologic Suppression Following an Induction of Virologic Suppression on an Oral regimen of GSK1265744 plus Abacavir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Therapy-Naive Adult Subjects	社内資料	評価資料	無
5.3.4.2.1-4	200056 (LATTE-2) W128 - A Phase IIb Study Evaluating a Long-Acting Intramuscular Regimen of GSK1265744 plus TMC278 For the Maintenance of Virologic Suppression Following an Induction of Virologic Suppression on an Oral regimen of GSK1265744 plus Abacavir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Therapy-Naive Adult Subjects	社内資料	評価資料	無
5.3.4.2.1-5	200056 (LATTE-2) W160 - A Phase IIb Study Evaluating a Long-Acting Intramuscular Regimen of GSK1265744 plus TMC278 For the Maintenance of Virologic Suppression Following an Induction of Virologic Suppression on an Oral regimen of GSK1265744 plus Abacavir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Therapy-Naive Adult Subjects	社内資料	評価資料	有
5.3.4.2.1-6	200056 (LATTE-2) W256 - A Phase IIb Study Evaluating a Long-Acting Intramuscular Regimen of GSK1265744 plus TMC278 For the Maintenance of Virologic Suppression Following an Induction of Virologic Suppression on an Oral regimen of GSK1265744 plus Abacavir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Therapy-Naive Adult Subjects: Week 256	社内資料	評価資料	無
5.3.4.2.2	200056 Extension Period - CSF PK Sub-study - An assessment of the pharmacokinetics of cabotegravir and rilpivirine in the plasma and cerebrospinal fluid (CSF) following LA intramuscular administration in subjects currently enrolled into the LATTE-2 Phase 2b study	社内資料	評価資料	無
5.3.4.2.3-1	LAI116482 (LATTE) W24 - A Phase IIb, dose ranging study of oral CAB in combination with nucleoside reverse transcriptase inhibitors for induction of HIV-1 virologic suppression followed by an evaluation of maintenance of virologic suppression when oral CAB is combined with oral rilpivirine in HIV-1 infected, antiretroviral therapy naive adult subjects	社内資料	参考資料	無
5.3.4.2.3-2	LAI116482 (LATTE) W96 - A Phase IIb, dose ranging study of oral CAB in combination with nucleoside reverse transcriptase inhibitors for induction of HIV-1 virologic suppression followed by an evaluation of maintenance of virologic suppression when oral CAB is combined with oral rilpivirine in HIV-1 infected, antiretroviral therapy naive adult subjects	社内資料	参考資料	無
5.3.4.2.3-3	LAI116482 (LATTE) W144 - A Phase IIb, dose ranging study of oral CAB in combination with nucleoside reverse transcriptase inhibitors for induction of HIV-1 virologic suppression followed by an evaluation of maintenance of virologic suppression when oral CAB is combined with oral rilpivirine in HIV-1 infected, antiretroviral therapy naive adult subjects	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データ 有無
5.3.4.2.3-4	LAI116482 (LATTE) EOS - A Phase IIb, dose ranging study of oral CAB in combination with nucleoside reverse transcriptase inhibitors for induction of HIV-1 virologic suppression followed by an evaluation of maintenance of virologic suppression when oral CAB is combined with oral rilpivirine in HIV-1 infected, antiretroviral therapy naive adult subjects	社内資料	参考資料	無
<b>5.3.5 有効性及び安全性試験報告書</b>				
<b>5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書</b>				
5.3.5.1.1-1	201584 (FLAIR) W48 - A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open-Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch from an Integrase Inhibitor Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naive Adult Participants	社内資料	評価資料	有
5.3.5.1.1-2	201584 (FLAIR) W96 - A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open-Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch from an Integrase Inhibitor Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naive Adult Participants	社内資料	評価資料	無
5.3.5.1.1-3	201584 (FLAIR) W124 - A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open-Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch from an Integrase Inhibitor Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naive Adult Participants	社内資料	評価資料	無
5.3.5.1.2-1	201585 (ATLAS) W48 - A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority, open-label study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to long-acting cabotegravir plus long acting rilpivirine from current INI- NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed	社内資料	評価資料	有
5.3.5.1.2-2	201585 (ATLAS) W96 - A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority, open-label study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to long-acting cabotegravir plus long acting rilpivirine from current INI- NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed	社内資料	評価資料	無
<b>5.3.5.2 非対照試験報告書</b>				
	該当資料なし			
<b>5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書</b>				
5.3.5.3.1-1	207966 (ATLAS-2M) W24 - A Phase IIIb, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Non-inferiority, Open-label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine Administered Every 8 Weeks or Every 4 Weeks in HIV-1-infected Adults who are Virologically Suppressed	社内資料	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データ 有無
5.3.5.3.1-2	207966 (ATLAS-2M) W48 - A Phase IIIb, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Non-inferiority, Open-label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine Administered Every 8 Weeks or Every 4 Weeks in HIV-1-infected Adults who are Virologically Suppressed	社内資料	評価資料	有
5.3.5.3.1-3	207966 (ATLAS-2M) W96/100 - A Phase IIIb, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Noninferiority, Open-label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine Administered Every 8 Weeks or Every 4 Weeks in HIV-1-infected Adults who are Virologically Suppressed	社内資料	評価資料	無
5.3.5.3.2	209522 - Pooled data from Phase III 201584 (FLAIR) and 201585 (ATLAS) (209522 Output Tables & Figures)	社内資料	評価資料	有
5.3.5.3.3	60-day Safety Update for CAB + RPV	社内資料	評価資料	無
5.3.5.3.4	Population Pharmacokinetic Model: PK of RPV after IM administration of RPV LA	社内資料	評価資料	有
5.3.5.3.5	TMC278-0015283: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation of the effect of TMC278 on QTcF prolongation, based on pooled data from clinical trials TMC278-TiDP6-C131 and TMC278-TiDP6-C152 in healthy volunteers	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.5.3.6	TMC278-0016435: TMC278 Phase III population pharmacokinetic modeling (48 weeks), empirical Bayesian feedback and covariate analysis (Pooled data from TMC278-TiDP6-C209 and TMC278-TiDP6-C215)	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.5.3.7	2020N452718_01: Multivariable and baseline factor analyses of viral factors and subject characteristics, dosage regimen, and plasma drug concentrations with virologic outcome across Phase III/IIIb Studies 201584, 201585, and 207966 (MVA report)	社内資料	参考資料	有
<b>5.3.5.4 その他の試験報告書</b>				
5.3.5.4.1	TMC278-IV1-AVMR: Mechanism of action and in vitro antiviral activity of TMC278 against wild type and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant HIV.	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.5.4.2	TMC278-IV1-AVMR-RD: Raw data for TMC278-IV1-AVMR-RD	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.5.4.3	TMC278-IV2-AVMR: Mechanism of Action and in-Vitro Antiviral Activity of TMC278 Against Wild Type and NNRTI-Resistant HIV (Part 2).	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.5.4.4	TMC278-IV2-AVMR-RD: Raw data for TMC278-IV2-AVMR-RD	社内資料	参考資料 (既提出)	無
5.3.5.4.5	S-265744-EB-013-N: Anti-HIV-1 Activity of S-265744 in Combination with Other Antiviral Agents in MT-4 Cells	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4.6	2020N420275_00: Baseline PBMC NNRTI and/or INSTI mutations and the effect on long acting cabotegravir + rilpivirine efficacy in ATLAS (201585).	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4.7	2020N420276_00: Baseline PBMC NNRTI and/or INSTI mutations and the effect on long acting cabotegravir + rilpivirine efficacy in ATLAS-2M (207966).	社内資料	参考資料	無
<b>5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書</b>				

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データ 有無
	該当資料なし			
<b>5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録</b>				
	該当資料なし			
<b>5.4 参考文献</b>				
5.4	参考文献	参考文献を添付	参考資料	