ボカブリア水懸筋注400mg、
ボカブリア水懸筋注600mg、
ボカブリア錠30mg
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の責任はグラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ヴィーブヘルスケア株式会社

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

カボテグラビル持効性懸濁注射液及びカボテグラビルナトリウム錠（以下、本剤）は、ViiV Healthcare 社により開発された新規のインテグラーゼ阻害剤（INSTI）であるカボテグラビル（以下、CAB）及び CAB ナトリウムをそれぞれ含む製剤（CAB 注射剤及び CAB 錠）である。本剤は、Janssen Pharmaceutical, Inc.（以下、Janssen 社）により開発された非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）であるリルピビリン（以下、RPV）又は RPV 塩酸塩を含む製剤（RPV 注射剤又は RPV 錠）と併用し、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1 感染症治療のために、2 ヵ月間隔又は 1 ヵ月間隔で投与する新規の長時間作用型 2 剤併用レジメンとして、ViiV Healthcare 社及び Janssen 社により共同で開発された。本 2 剤併用レジメンは、抗 HIV 薬として初めての注射剤レジメンである。投与回数が少なく（2 ヵ月間隔又は 1 ヵ月間隔投与）、筋肉内投与であることにより、HIV-1 感染患者において、良好な有効性及び安全性に加えて、治療満足度及びアドヒアランス改善につながる利便性の高い治療選択肢となる可能性がある。また、本剤は既存の経口薬とは異なり、毎日の服薬により患者自身が HIV 陽性であることを思い起こすこと（スティグマ）を回避できる可能性がある。更に、経口薬の服用が困難な、高齢者や認知症を併発している HIV-1 感染患者にとって重要な治療選択肢となる。実臨床において、HIV 感染患者や医療従事者にとって、より利便性の高い 2 ヵ月間隔投与が 1 ヵ月間隔投与に比べて多く使用されることが想定される。

本剤の開発においては、抗レトロウイルス療法（ART）未治療の成人 HIV-1 感染患者を対象として、CAB 注射剤+ RPV 注射剤を月 1 回投与する 201584（FLAIR）試験、ウイルス学的抑制が認められる ART 既治療の成人 HIV-1 感染患者を対象として、CAB 注射剤+ RPV 注射剤に切り替えて 1 ヵ月間隔で投与する 201585（ATLAS）試験、及びウイルス学的抑制が認められる ART 既治療の成人 HIV-1 感染患者を対象として、CAB 注射剤+ RPV 注射剤を 1 ヵ月間隔又は 2 ヵ月間隔で投与する 207966（ATLAS-2M）試験を実施しており、これら全ての試験の主要評価において良好な臨床試験成績が得られている。これらの成績を用いて、本剤はカナダで 2020 年 3 月に世界で初めて承認（1 ヵ月間隔投与）され、次いで欧州で 2020 年 12 月に承認（2 ヵ月間隔投与又は 1 ヵ月間隔投与）された。また、米国では 2021 年 1 月に 1 ヵ月間隔投与、2022 年 1 月に 2 ヵ月間隔投与がそれぞれ承認されている。

本邦においては、2016 年より FLAIR 試験に参加している。また、ウイルス学的に抑制されている ART 既治療の HIV-1 感染患者を対象とした第 III 相試験［213500（SOLAR）試験、12 ヵ月間投与］を現在実施中であり、本邦からも参画している。

今般、本剤について「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」（平成 10 年 11 月 12 日付医薬審第 1015 号）に基づき、主に欧州での承認審査に基づく資料を用い、申請区分「1-（1）新有効成分含有医薬品」として製造販売承認申請する。なお、RPV 注射剤は、ヤンセンファーマ社により別に承認申請予定である。また、RPV 錠は、本邦ではヤンセンファーマ社が「エジュラント錠 25mg」として 2012 年 5 月に「HIV-1 感染症」を効能・効果として製造販売承認を取得している。

HIV 感染症と抗 HIV 治療の現状

1981 年に世界で初めて米国で最初の後天性免疫不全症候群（AIDS）患者が報告されて以降、2019 年には、世界で推定 3,800 万人が HIV/AIDS とともに生きており、年間 170 万人が新たに HIV に感染している[UNAIDS, 2020]。日本国内では 1986 年に最初の AIDS 患者が報告され、2019 年には HIV/AIDS を合わせた年間の新規報告数は 1,236 件であり、累積報告数は 3 万件を超えている[厚生労働省エイズ動向委員会, 2020]。

抗 HIV 治療は、1987 年に最初の抗 HIV 治療である核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）のジドブジンの登場以来、NRTI が次々と臨床で使用可能となったものの、単剤又は 2 剤の NRTI による治療では、抗 HIV 治療として不十分であり、薬剤耐性関連変異が誘導され、生命予後を改善するには至らなかった。その後、NNRTI やプロテアーゼ阻害剤（PI）、INSTI といった新たな作用機序の抗 HIV 薬が開発され、これらの新たな作用機序のキードラッグに 2 種類の NRTI を加えた ART が標準的治療として確立した。現在の本邦の抗 HIV 治療ガイドラインにおいても ART の組み合わせとしては、キードラッグ（抗 HIV 薬の中で HIV を抑制する効果がより強力な薬剤）として INSTI、NNRTI 又は PI のいずれか 1 剤と、バックボーン（キードラッグを補足しウイルス抑制効果を高める役割をもつ薬剤）として NRTI の 2 剤を組み合わせることが一般的とされている[HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班, 2020]。

ART の確立により、AIDS 関連疾患の罹患率と AIDS 関連の死亡率は大幅に減少したものの、治療の失敗と薬剤耐性は、治療を受けた HIV 感染患者に影響を与え続けている。これらの結果に寄与する要因には、生涯にわたる毎日の治療への不十分なアドヒアランス、既存の薬物耐性又は獲得薬物耐性、治療に必要な ART の濃度低下につながる薬物間相互作用、並びに短期及び長期の薬物毒性が含まれる。同等の有効性を示すレジメンの中で、医師と HIV 感染患者にとって、総 ART 曝露量、投与頻度及び安全性の懸念は、完全なアドヒアランスを達成するための最大の障壁である。更に、精神疾患、ホームレスや薬物乱用を伴う HIV 感染患者や主要なライフイベントにある患者、青年期の患者等は、実質的なアドヒアランスの課題に直面している。1 日 1 回 1 錠の簡便な経口薬レジメンを使用しても、HIV 感染患者は自身が HIV 陽性であることを毎日の服薬の度に思い起こし悩まされ続けており、一部の HIV 感染患者にとって、患者の自宅や個人的な環境内に抗 HIV 薬が存在することはスティグマと関連している可能性がある。より人の目を気にしない治療選択肢は、毎日の経口療法に関連するスティグマを回避する可能性があることから、新しい抗レトロウイルス薬の開発と治療アドヒアランスを改善するための新しいアプローチに対する医学的必要性が引き続き存在していると考えられる。

ART の確立後も、抗 HIV 薬の進歩に伴い、抗ウイルス効果、安全性、忍容性の向上とともに、服薬条件の改善、服薬錠数の減少から患者の長期間の服薬アドヒアランスも向上し、現在では本邦の HIV 感染患者の 90%以上はウイルス学的抑制を達成している[HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班, 2020]。更に、HIV 感染者の生命予後は改善され、米国又はカナダの若年 HIV 感染者の平均余命は非 HIV 感染者と同等のレベルまで近づいてきている[Samji, 2013]。本邦の抗 HIV 治療ガイドラインにおいて、ウイルス学的抑制が長期に安定して得られている患者の長期療養を考慮すると、治療の目的はウイルス学的抑制のみで

は不十分であり、副作用の軽減や内服の利便性の改善等によるクオリティオブライフ（QOL）の向上にも注意を払うことが示されている。また、1 日の服用回数や内服する錠剤数を減らすことによる利便性の向上、食事の条件の排除、毒性の軽減や副作用の回避、薬物相互作用の予防もしくは回避等が薬剤変更の理由として挙げられており、薬剤変更の原則は、将来の治療の選択肢を狭めることなくウイルス抑制を維持しながら QOL の向上をもたらすこととされている。25 ヵ国で実施した HIV 感染患者を対象とした抗 HIV 治療への期待についての調査では、HIV 感染患者は最も重要な満たされていない治療ニーズの 1 つとして、投与頻度の低下、続いて治療が身体に及ぼす長期的な影響を挙げており、抗 HIV 治療におけるウイルス学的な抑制に加え、QOL の向上を重視することが重要であると考えられる[Rios, 2020]。

HIV 感染症の有効な治療薬が登場する一方で、本邦には過去の HIV 感染症/AIDS のイメージが現在も根強く残っている。2018 年の本邦における「HIV 感染症・エイズに関する世論調査」では、エイズの印象として、「死に至る病である」が 52.1%で最も多く、次いで「原因不明で治療法がない」が 33.6%となっており[内閣府政府広報室, 2018]、HIV 感染者は HIV/AIDS 関連のスティグマや差別の対象になるリスクに常にさらされている。実際に、2016 年～2017 年に日本国内在住の HIV 陽性者 1,110 人を対象に実施されたウェブ調査では、「HIV 陽性であることを他の人に話すときにはとても用心する」と回答した HIV 感染者は 92.8%に達しており、「一般に人々は HIV 陽性であることを知ると拒絶する」という HIV 感染者は 85.7%、「HIV 陽性だと誰かに打ち明けると、更に別の人に伝わるのではと心配になる」という HIV 感染者は 85.2%であり、ほとんどの HIV 感染者が HIV 陽性であることを知られることに強い不安やストレスを感じ、自らの生活を自主規制していることが示唆される[FuturesJapan, 2018]。ヨーロッパ主要国で実施した医師及び HIV 感染患者を対象とした長期作用型注射剤レジメンのような 1 日 1 回経口剤レジメンに代わるレジメンのベネフィットについての調査では、HIV 患者は毎日の経口薬の服用に伴う HIV 特有の課題であるスティグマについて言及している。HIV 患者が毎日抗 HIV 薬を服用していることによって自身が HIV 陽性であることを開示することになり、社会的排除を受けてしまう可能性への恐れ、ウイルス学的に抑制された状態の維持や病気の伝染を防ぐために毎日の服薬を遵守し続けることへの不安と心配や、毎日服用する抗 HIV 薬によって患者自身が HIV 陽性であることを思い起こしてしまうことが毎日服薬における課題として挙げられている[Clark, 2020]。

更に、HIV 感染者の生命予後の改善に伴う HIV 感染者の高齢化は、先進国を中心に顕著であり、2030 年には HIV 感染者の 73%が 50 歳以上となることが予想されている[Smit, 2015]。HIV 感染者の高齢化は、嚥下困難患者の増加につながる恐れがある。更に高齢化に伴い神経変性疾患や認知症、筋肉系の疾患等も増加するが、これらの疾患は不可逆的に進行する。また現在、高齢者や ICU 患者等で錠剤の嚥下が困難な患者では、錠剤の粉砕や溶解、経管栄養チューブによる投与が唯一の選択肢となっており[San, 2020]、嚥下不要な経路での ART のニーズは高いと考えられる。

CAB + RPV 併用療法の有用性

CAB + RPV 併用療法は、2 ヵ月間隔又は 1 ヵ月間隔投与の長時間作用型注射剤レジメンであり、HIV 感染症の治療にパラダイムシフトを起こす可能性のある薬剤である。HIV 感染症と抗 HIV 治療の現状に鑑みると、CAB + RPV 併用療法は以下の点において、HIV 感染患者が現在直面している治療における課題に対する有用性を提供できると考えられる。2 ヵ月間隔投与は、207966 試験の結果において、有効性及び安全性が 1 ヵ月間隔投与と同程度であり、投与頻度が少ないことから、治療に伴う負担をより軽減することにより、患者の治療満足度を高めることができる。加えて、投与頻度の少なさは、医療従事者にとっても診療体制への負担を軽減することができる。

- 既存の 3 剤併用レジメンと同等の有効性を有する。

  国際共同第 III 相臨床試験（201584 試験）及び海外第 III 相臨床試験（201585 試験）において、CAB + RPV 併用療法の 1 ヵ月間隔レジメンの 1 日 1 回の経口投与レジメンに対する非劣性が検証された。また、海外第 III 相臨床試験（207966 試験）において、CAB + RPV 併用療法の 2 ヵ月間隔レジメンの 1 ヵ月間隔レジメンに対する非劣性が検証された（2.5.4.6.1.）。

- CAB 及び RPV は、HIV 複製過程の早期及び後期をターゲットとしており、ウイルス抑制の長期維持をもたらす。

  201584 試験及び 201585 試験の Week 48 における CAB + RPV 群のウイルス学的失敗率は低かった（1.2%、591 例中 7 例）。また、薬剤耐性率（表現型）も低く、RPV への耐性は 0.8%（591 例中 5 例）、CAB で 0.7%（591 例中 4 例）、CAB 及び RPV への耐性は 0.5%（591 例中 3 例）であった。207966 試験の Week 48 における CAB + RPV 併用療法のウイルス学的失敗率は 1%未満と低かった［2 ヵ月間隔投与：8 例（1.5%）、1 ヵ月間隔投与：2 例（0.4%）］。RPV 又は CAB に耐性（表現型）を有した被験者は、それぞれ 9 例及び 4 例であった（2.5.4.9.）。

- 良好な安全性及び忍容性プロファイルを有する。

  第 III 相臨床試験（201584 試験、201585 試験及び 207966 試験）における CAB + RPV 併用療法の全般的な安全性及び忍容性プロファイルは良好であった（2.5.5.）。また、CAB +RPV 併用療法は、NRTI-sparing レジメンであり、ミトコンドリア障害等の NRTI による長期毒性を考慮する必要がなく、長期にわたる HIV 治療の選択肢として有用であると考えられる。

- CAB + RPV 併用療法の長期の投与間隔は、アドヒアランスの改善及びスティグマの回避に貢献できる可能性がある。

  CAB + RPV 併用療法では、CAB、RPV のそれぞれの半減期は 40 日以上であり、ナノ粒子化技術により長時間血中濃度を維持できることから、忍容性確認のための 4 週間の経口導入を除き毎日の服薬が不要である。また、注射剤の投与は来院時に完結すること

から、既存の毎日服用する抗 HIV 薬と比較して、1 年に 6 回又は 12 回の投与で治療が完結し、通院のアドヒアランスが維持されれば服薬アドヒアランスを考慮する必要がない。注射剤の投与には前後 7 日間の許容期間があり、HIV 感染患者にとって柔軟な通院スケジュールを提供する利便性が高い選択肢となる可能性がある。

更に、自宅での錠剤の保管や旅行及び出張等による錠剤の携帯、外出先での服薬等の必要がないことから一部の HIV 感染患者のスティグマの回避に有用であると考えられる。HIV 感染患者が毎日の服薬により自身の疾患を思い出すことから解放され、治療により自身の疾患を思い出す頻度が CAB + RPV 併用療法では年間最少 6 回又は 12 回と格段に少なくなり、患者が自分自身に対して抱く内的スティグマの軽減にも有用である可能性がある。

- CAB + RPV 併用療法は高い患者満足度を有する。

  201584 試験及び 201585 試験において、CAB + RPV 群の治療満足度は経口投与継続群（CAR 群）と比較して高く、また CAB + RPV 群の患者では過去に経験した経口投与と比較し CAB + RPV 併用療法を好む割合が高かった。したがって、試験の背景を考慮しても、CAB + RPV 併用療法により継続的な治療遵守及び持続的なウイルス抑制が期待できる。また、207966 試験において過去に経験した経口投与による治療と現在の治療（CAB + RPV 併用療法）を比較した場合の治療満足度は、1 ヵ月間隔投与と比較して 2 ヵ月間隔投与において高く、好みの調査においても 2 ヵ月間隔投与において過去に経験した経口投与よりも現在の治療（CAB + RPV 併用療法）を好む割合が高かった（2.7.3.3.7.）。したがって、治療満足度が高い 2 ヵ月間隔投与は、1 ヵ月間隔投与よりもアドヒアランスの向上に寄与する可能性があると考えられる。

- 本剤は非経口経路により HIV のウイルス学的抑制の維持が可能である。

  本剤は忍容性確認のための経口投与による導入期を除き、臀部筋肉内への投与により HIV 感染患者のウイルス学的抑制を維持するため、嚥下困難患者、他の重篤な疾患により ICU に入院し嚥下が不可能な患者、又は将来的にそれらの恐れがある患者においてもウイルス学的抑制の維持が可能となる。また、他の経口 ART による治療中の患者であっても嚥下困難となった後に経管栄養チューブ等による投与期間を経口導入期間の 4 週間に短縮することが可能である。

  また、臀部筋肉内への注射では、直接体循環に吸収され、消化管代謝を回避するため、食物、制酸剤、ヒスタミン 2 受容体遮断薬及びプロトンポンプ阻害剤等による消化管内の相互作用を考慮することなく、治療を行うことが可能である。したがって、薬物間及び薬物-食品の相互作用に懸念がある HIV 感染患者において有用な治療薬となると考えられる。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯等のうち、当該内容が第 2 部に記載できる場合には、第 2 部での当該記載内容の記載場所を表 1.5-1 に示し、第 1 部（5）における記載を省略する。また、本剤の主要な臨床試験の概略を表 1.5-2 に、開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

表 1.5-1　　第 1 部（5）に記載する内容と記載場所

第 1 部（5）に記載する内容	第 2 部の記載場所
起原又は発見の経緯	2.5.1.1 諸言
HIV 感染症の疫学及び治療	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の概要
非臨床試験の概括評価	2.4 非臨床試験の概括評価
申請効能・効果に対する本剤の有用性	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

表 1.5-2　主要な臨床試験の概略

試験番号	試験デザイン	対象患者	治療詳細
201584（FLAIR）試験 試験状況：進行中 Week 96 総括報告書完成 Week 124 総括報告書完成	長時間作用型 CAB 注射剤+ 長時間作用型 RPV 注射剤併用療法に切り替えた際と ABC/DTG/3TC を継続した際の抗ウイルス活性の非劣性を検証するための非盲検、無作為化、第 III 相臨床試験	ART 未治療の成人 HIV-1 感染患者	**導入療法期（20 週間）：** ABC/DTG/3TC FDC を 1 日 1 回経口投与（NRTI の変更が一部許容された） **維持療法期（100 週間）：** CAB + RPV 群：CAB 経口剤 30 mg + RPV 経口剤 25 mg を 1 日 1 回 4～5 週間経口投与。その後長時間作用型 CAB 注射剤 600 mg + 長時間作用型 RPV 注射剤 900 mg を初回筋肉内投与し、以降は 4 週間隔で長時間作用型 CAB 注射剤 400 mg + 長時間作用型 RPV 注射剤 600 mg を筋肉内投与 対照群：ABC/DTG/3TC FDC（又は DTG + 2 種類の NRTI）を経口投与 **延長療法期以降：** 総括報告書に詳細を示す
201585（ATLAS）試験 試験状況：進行中 Week 96 総括報告書完成	長時間作用型 CAB 注射剤+ 長時間作用型 RPV 注射剤併用療法に切り替えた際と治療中の ARV を継続した際の抗ウイルス活性の非劣性を検証するための非盲検、無作為化、第 III 相臨床試験	安定した ARV レジメンによりウイルス学的抑制が得られている ART 既治療の成人 HIV-1 感染患者	**維持療法期（52 週間）：** CAB + RPV 群：CAB 経口剤 30 mg + RPV 経口剤 25 mg を 1 日 1 回 4～5 週間経口投与。その後長時間作用型 CAB 注射剤 600 mg + 長時間作用型 RPV 注射剤 900 mg を初回筋肉内投与し、以降は 4 週間隔（±7 日間）で長時間作用型 CAB 注射剤 400 mg + 長時間作用型 RPV 注射剤 600 mg を筋肉内投与 対照群：INSTI、PI 又は NNRTI + 2 種類の NRTI を経口投与 **延長療法期以降：** 総括報告書に詳細を示す
207966（ATLAS-2M）試験 試験状況：進行中 Week 48 総括報告書完成 Week 96 総括報告書完成	長時間作用型 CAB 注射剤+ 長時間作用型 RPV 注射剤併用療法の Q8W と Q4W の非劣性を検証するための非盲検、無作為化、第 IIIb 相臨床試験	安定した ARV レジメンによりウイルス学的抑制が得られている ART 既治療の成人 HIV-1 感染患者	**維持療法期（52 週間）：** CAB + RPV Q4W 群：長時間作用型 CAB 注射剤 600 mg + 長時間作用型 RPV 注射剤 900 mg を初回筋肉内投与*し、以降は 4 週間隔（±7 日間）で長時間作用型 CAB 注射剤 400 mg + 長時間作用型 RPV 注射剤 600 mg を筋肉内投与 CAB + RPV Q8W 群：長時間作用型 CAB 注射剤 600 mg + 長時間作用型 RPV 注射剤 900 mg を初回筋肉内投与*し、4 週間後に長時間作用型 CAB 注射剤 600 mg + 長時間作用型 RPV 注射剤 900 mg を筋肉内投与*。以降は 8 週間隔（±7 日間）で長時間作用型 CAB 注射剤 600 mg + 長時間作用型 RPV 注射剤 900 mg を筋肉内投与 *注：被験者は 201585 試験（CAB + RPV Q4W 又は標準療法）から移行、もしくは現在標準療法で治療中の患者を組み入れた。標準療法から本試験に移行又は組み入れられた被験者では、CAB 経口剤 30 mg + RPV 経口剤 25 mg を 1 日 1 回 4～5 週間経口投与し、その後長時間作用型 CAB 注射剤 + 長時間作用型 RPV 注射剤を適切な開始用量で筋肉内投与した。201585 試験で経口導入及び開始用量を受けた CAB + RPV Q4W から本試験に移行した被験者では、Day 1 から 4 週間隔又は 8 週間隔の筋肉内投与を開始した。 **延長療法期以降：** 総括報告書に詳細を示す

試験番号	試験デザイン	対象患者	治療詳細
200056（LATTE-2）試験 試験状況：進行中 Week 96 総括報告書完成 Week 160 総括報告書完成 Week 256 総括報告書完成	長時間作用型 CAB 注射剤+ 長時間作用型 RPV 注射剤併用療法と CAB 経口剤 +2 種類の NRTI のウイルス学的抑制の維持を評価するための非盲検、無作為化、用量設定、第 IIb 相臨床試験	ART 未治療の成人 HIV-1 感染患者	**導入療法期（20 週間）：** CAB 経口剤 30 mg + ABC/3TC を 1 日 1 回経口投与。最後の 4 週間は、RPV 経口剤 25 mg を追加で併用し、1 日 1 回経口投与 **維持療法期（96 週間）：** CAB + RPV Q4W 群：長時間作用型 CAB 注射剤 800 mg + 長時間作用型 RPV 注射剤 600 mg を初回筋肉内投与し、以降は 4 週間隔で長時間作用型 CAB 注射剤 400 mg + 長時間作用型 RPV 注射剤 600 mg を筋肉内投与 CAB + RPV Q8W 群：長時間作用型 CAB 注射剤 800 mg + 長時間作用型 RPV 注射剤 900 mg を初回筋肉内投与し、以降は 8 週間隔で長時間作用型 CAB 注射剤 600 mg + 長時間作用型 RPV 注射剤 900 mg を筋肉内投与 対照群：CAB 経口剤 30 mg + ABC/3TC を 1 日 1 回経口投与 **延長療法期以降：** 総括報告書に詳細を示す
LAI116482（LATTE）試験 試験状況：完了 Week 96 総括報告書完成 Week 144 総括報告書完成 EOS 総括報告書完成	CAB 経口剤 +RPV 経口剤を評価するための無作為化、部分盲検、用量設定、第 IIb 相臨床試験	ART 未治療の成人 HIV-1 感染患者	**導入療法期（24 週間）：** CAB 群：CAB 経口剤 10、30 又は 60 mg + ABC/3TC 又は TDF/FTC を 1 日 1 回経口投与 対照群：EFV + ABC/3TC 又は TDF/FTC を 1 日 1 回経口投与 **維持療法期（72 週間）：** CAB + RPV 群：CAB 経口剤 10、30 又は 60 mg + RPV 経口剤 25 mg を 1 日 1 回経口投与 対照群：EFV + ABC/3TC 又は TDF/FTC を 1 日 1 回経口投与 **非盲検期（Week 96 以降）：** CAB 経口剤 30 mg + RPV 経口剤 25 mg を 1 日 1 回経口投与

CAB：カボテグラビル、RPV：リルピビリン、ABC：アバカビル、DTG：ドルテグラビル、3TC：ラミブジン、ART：抗レトロウイルス療法、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、FDC：固定用量配合剤、NRTI：核酸系逆転写酵素阻害剤、ARV：抗レトロウイルス薬、INSTI：インテグラーゼ阻害剤、PI：プロテアーゼ阻害剤、NNRTI：非核酸系逆転写酵素阻害剤、Q8W：8 週間隔投与、Q4W：4 週間隔投与、EOS：End of Study、EFV：エファビレンツ、TDF：テノホビル ジソプロキシル、FTC：エムトリシタビン

試験項目／試験番号		
品質に関する試験（錠剤）		
品質に関する試験（注射剤）		
薬理試験		
ADME		
毒性試験	単回投与毒性試験	
	反復投与毒性試験	
	遺伝毒性試験	
	がん原性試験	
	生殖発生毒性試験	
	局所刺激性試験	
	その他の毒性試験	
第 I 相	ITZ111682	
	LAI116815	
	LAI117020	
	201741	
	LAI116585	
	205712	
	LAI116181	
	LAI117010	
	LAI117011	
	ITZ111839	
	201479	
	201480	
	ITZ111451	
	LAI114433	
	LAI117008	
	LAI115428	
	205696	
	LAI117009	
第 II 相	201120	
	ITZ112929	
	LAI116482	
	200056	
第 III 相	201584	
	201585	
	207966	

2022 年 3 月時点

[redacted]

図 1.5-1　　開発の経緯図

参考文献

Clark L, Karki C, Noone J, et al. Quantifying people living with HIV who would benefit from an alternative to daily oral therapy: Perspectives from HIV physicians and people living with HIV. Popul Med. 2020;2(33):

FuturesJapan. －HIV Futures Japan プロジェクトー全国の HIV 陽性者を対象とした「第 2 回 HIV 陽性者のためウェブ調査」調査結果サマリー（概要）WEB 版. 2018 Jul 15.

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.

Rios P, Okoli C, Young B, et al. Treatment aspirations and attitudes towards innovative medications among people living with HIV in 25 countries. Popul Med. 2020;2(23):

Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. PLoS One. 2013;8(12):e81355.

San C, Lê MP, Matherona S. Management of oral antiretroviral administration in patients with swallowing disorders or with an enteral feeding tube. Med Mal Infect. 2020;50(7):537-44.

Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. Lancet Infect Dis. 2015;15(7):810-8.

UNAIDS. UNAIDS DATA 2020. 2020.

厚生労働省エイズ動向委員会. 令和元（2019）年エイズ発生動向. 2020.

内閣府政府広報室. 「HIV 感染症・エイズに関する世論調査」の概要. 2018.

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

カボテグラビル持効性懸濁注射液及びカボテグラビルナトリウム錠は、HIV-1 感染症に対する治療薬として、カナダで 2020 年 3 月に世界で初めて承認され、次いで欧州及び米国で 2020 年 12 月及び 2021 年 1 月にそれぞれ承認された。2022 年 2 月現在、カナダ、欧州、米国を含む世界 20 ヵ国以上で承認されている。米国及び欧州における本申請効能に係る承認状況を表 1.6-1 に示す。

また本項では、以下の資料を添付した。

1.6.1 米国における添付文書の原文（注射剤）

1.6.2 米国における添付文書の原文（錠剤）

1.6.3 欧州における添付文書の原文（注射剤・錠剤）

1.6.4 企業中核データシート（COMPANY CORE DATASHEET）の原文

表 1.6-1 主要国における承認状況（2022 年 2 月現在）

国名	販売名	承認年月日	剤形・含量	効能・効果及び用法・用量
米国	CABENUVA (cabotegravir extended-release injectable suspension; rilpivirine extended-release injectable suspension), co-packaged for intramuscular use	2021 年 1 月 21 日（初回） 2022 年 1 月 31 日（sNDA）	1 バイアル中カボテグラビル 400 mg 含有 1 バイアル中カボテグラビル 600 mg 含有	効能・効果 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 andwith no known or suspected resistance to either cabotegravir or rilpivirine. 用法・用量 *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. *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. *Monthly Gluteal Intramuscular Injection Dosing with CABENUVA* Initiation Injections (CABENUVA 600-mg/900-mgKit) 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. Continuation injections should be initiated a month after the initiation injections.

国名	販売名	承認年月日	剤形・含量	効能・効果及び用法・用量

Continuation Injections (CABENUVA 400-mg/600-mgKit)
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. 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

	Oral Lead-in (at Least 28 Days)	Intramuscular (Gluteal) Initiation Injections (One-Time Dosing)	Intramuscular (Gluteal) Continuation Injections (Once-Monthly Dosing)
Drug	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)

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. 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. 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

	Oral Lead-in (at Least 28 Days)	Intramuscular (Gluteal) Injections[a]
Drug	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)

[a] 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).

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]

国名	販売名	承認年月日	剤形・含量	効能・効果及び用法・用量
				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. *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.
	VOCABRIA (cabotegravir) tablets, for oral use	2021 年 1 月 21 日（初回） 2022 年 1 月 31 日（sNDA）	1 錠中カボテグラビルナトリウムをカボテグラビルとして 30 mg 含有	効能・効果 VOCABRIA is indicated in combination with EDURANT (rilpivirine) tablets for short-term treatment of HIV-1 infection in adults 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: • oral lead-in to assess the tolerability of cabotegravir prior to administration of cabotegravir extended-release injectable suspension, a component of CABENUVA (cabotegravir;rilpivirine) extended-release injectable suspensions. • oral therapy for patients who will miss planned injection dosing with CABENUVA. 用法・用量 Oral Lead-in Dosing to Assess Tolerability of Cabotegravir Consult the prescribing information for CABENUVA before initiating VOCABRIA to ensure therapy with CABENUVA is appropriate. See full prescribing information for CABENUVA. Oral lead-in may be used to assess the tolerability of cabotegravir prior to the initiation of CABENUVA. The recommended oral lead-in daily dose is one 30-mg tablet of VOCABRIA with one 25-mg tablet of EDURANT for approximately 1 month (at least 28 days). The last oral dose should be taken on the same day injections with CABENUVA are started. Take VOCABRIA once daily with EDURANT at approximately the same time each day with a meal. Because VOCABRIA is indicated in combination with EDURANT tablets, the prescribing information for EDURANT should also be consulted.
欧州	Vocabria 400 mg prolonged-release suspension for injection Vocabria 600 mg prolonged-release suspension for injection	2020 年 12 月 17 日（初回） 2021 年 10 月 19 日（Type II variation）	1 バイアル中カボテグラビル 400 mg 含有 1 バイアル中カボテグラビル 600 mg 含	効能・効果 Vocabria injection is indicated, in combination with rilpivirine 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.

<table>
<tr><th>国名</th><th>販売名</th><th>承認年月日</th><th>剤形・含量</th><th>効能・効果及び用法・用量</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>有</td><td>
用法・用量
Vocabria should be prescribed by physicians experienced in the management of HIV infection.
Each injection should be administered by a healthcare professional.
Vocabria injection is indicated for the treatment of HIV-1 in combination with rilpivirine injection, therefore, the prescribing information for rilpivirine injection should be consulted for recommended dosing.

Prior to starting Vocabria injection, healthcare professionals should have carefully selected 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 with missed doses.
<u>Following discontinuation of Vocabria and rilpivirine injection, it is essential to adopt an alternative,</u> fully suppressive antiretroviral regimen no later than one month after the final injection of Vocabria when dosed monthly and no later than two months after the final injection of Vocabria when dosed every 2 months

The healthcare provider and patient may decide to use cabotegravir tablets as an oral lead-in prior to the initiation of Vocabria injection to assess tolerability to cabotegravir (see Table 1) or may proceed directly to Vocabria injections (see Table 2 for monthly and Table 3 for every 2 month dosing recommendations).

<u>Oral lead-in</u>
When used for oral lead-in, oral cabotegravir together with oral rilpivirine should be taken for approximately one month (at least 28 days) to assess tolerability to cabotegravir and rilpivirine. One cabotegravir 30 mg tablet should be taken with one rilpivirine 25 mg tablet, once daily. When administered with rilpivirine, cabotegravir tablets should be taken with a meal (see cabotegravir tablet prescribing information).
Table 1 Oral Lead-in Dosing Schedule in Adults
<table>
<tr><th></th><th>ORAL LEAD-IN</th></tr>
<tr><th>Medicinal product</th><th>For 1 month (at least 28 days), followed by the Initiation Injection[a]</th></tr>
<tr><td>Cabotegravir</td><td>30 mg once daily</td></tr>
<tr><td>Rilpivirine</td><td>25 mg once daily</td></tr>
</table>
[a] see Table 2 for monthly injection dosing schedule and Table 3 for every 2 month dosing schedule.
<u>Monthly dosing</u>
Initiation injection (600 mg corresponding to 3 mL dose)
On the final day of current antiretroviral therapy or oral lead in therapy, the recommended initial dose of Vocabria injection in adults is a single 600 mg intramuscular injection. Vocabria injection and rilpivirine injection should be administered at separate gluteal injection sites at the same visit.

Continuation injection (400 mg corresponding to 2 mL dose)
After the initiation injection, the continuation injection dose of Vocabria in adults is a single 400 mg monthly intramuscular injection. Vocabria injection and rilpivirine injection should be administered at separate gluteal injection sites at the same visit. Patients may be given injections up to 7 days before or after the date of the monthly 400 mg injection schedule.
</td></tr>
</table>

国名	販売名	承認年月日	剤形・含量	効能・効果及び用法・用量

Table 2 Recommended monthly intramuscular dosing schedule in adults

		INITIATION INJECTION	CONTINUATION INJECTION
Medicinal product		**Direct to injection: month 1 or Following oral lead-in: month 2**	**One month after initiation injection and monthly onwards**
Vocabria		600 mg	400 mg
Rilpivirine		900 mg	600 mg

Every 2 Month Dosing

Initiation Injections – one month apart (600 mg)

On the final day of current antiretroviral therapy or oral lead-in therapy, the recommended initial Vocabria injection in adults is a single 600 mg intramuscular injection.

One month later, a second Vocabria 600 mg intramuscular injection should be administered. Patients may be given the second 600 mg initiation injection up to 7 days before or after the scheduled dosing date.

Vocabria injection and rilpivirine injection should be administered at separate gluteal injection sites at the same visit.

Continuation Injections – 2 months apart (600 mg)

After the initiation injections, the recommended Vocabria continuation injection dose in adults is a single 600 mg intramuscular injection administered every 2 months. Vocabria injection and rilpivirine injection should be administered at separate gluteal injection sites at the same visit. Patients may be given injections up to 7 days before or after the date of the every 2 month, 600 mg injection schedule.

Table 3 Recommended every 2 month intramuscular dosing schedule in adults

		INITIATION INJECTIONS	CONTINUATION INJECTIONS
Medicinal product		**Direct to injection: months 1 and 2 or Following oral lead-in: months 2 and 3**	**Two months after final initiation injection and every 2 months onwards**
Vocabria		600 mg	600 mg
Rilpivirine		900 mg	900 mg

Dosing recommendations when switching from monthly to every 2 month injections

Patients switching from a monthly continuation injection schedule to an every 2 month continuation injection schedule should receive a single 600 mg intramuscular injection of cabotegravir one month after the last 400 mg continuation injection dose and then 600 mg every 2 months thereafter.

Dosing recommendations when switching from every 2 month to monthly injections

Patients switching from an every 2 month continuation injection schedule to a monthly continuation dosing schedule should receive a single 400 mg intramuscular injection of cabotegravir 2 months after the last 600 mg continuation injection dose and then 400 mg monthly thereafter.

<table>
<tr><th>国名</th><th>販売名</th><th>承認年月日</th><th>剤形・含量</th><th>効能・効果及び用法・用量</th></tr>
<tr><td></td><td>Vocabria tablets</td><td>2020 年 12 月 17 日（初回）

2021 年 10 月 19 日（Type II variation）</td><td>1 錠中カボテグラビルナトリウムをカボテグラビルとして 30 mg 含有</td><td>
<u>効能・効果</u>
Vocabria tablets are indicated in combination with rilpivirine tablets for the short-term 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 for:
• oral lead in to assess tolerability of Vocabria and rilpivirine prior to administration of long acting cabotegravir injection plus long acting rilpivirine injection.
• oral therapy for adults who will miss planned dosing with cabotegravir injection plus rilpivirine injection.
<u>用法・用量</u>
Vocabria should be prescribed by physicians experienced in the management of HIV infection.
Vocabria tablets are indicated for the short-term treatment of HIV in combination with rilpivirine tablets, therefore, the prescribing information for rilpivirine tablets should be consulted for recommended dosing.

<u>Prior to starting Vocabria,</u> healthcare professionals should carefully select patients who agree to the required monthly 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 with missed doses.

The healthcare provider and patient may decide to use Vocabria tablets as an oral lead-in prior to the initiation of cabotegravir injection to assess tolerability to cabotegravir (see Table 1) or may proceed directly to cabotegravir injections (see cabotegravir injection SmPC).

<u>Oral lead-in</u>
When used for oral lead-in, Vocabria tablets together with rilpivirine tablets should be taken for approximately one month (at least 28 days) to assess tolerability to cabotegravir and rilpivirine. One Vocabria 30 mg tablet should be taken with one rilpivirine 25 mg tablet, once daily.

Table 1 Recommended Dosing Schedule in Adult Patients
<table>
<tr><th></th><th>ORAL LEAD-IN</th></tr>
<tr><th>Medicinal Product</th><th>During month 1</th></tr>
<tr><td>Vocabria</td><td>30 mg once daily</td></tr>
<tr><td>Rilpivirine</td><td>25 mg once daily</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

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 ≥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.

---------- 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
2.1 Dosage and Administration Overview
2.2 Adherence to CABENUVA
2.3 Oral Lead-in Dosing to Assess Tolerability of CABENUVA
2.4 Monthly Gluteal Intramuscular Injection Dosing with CABENUVA
2.5 Every-2-Month Gluteal Intramuscular Injection Dosing with CABENUVA
2.6 Dosing Recommendations When Switching from Monthly to Every-2-Month Intramuscular Injections
2.7 Dosing Recommendations When Switching from Every-2-Month to Monthly Intramuscular Injections
2.8 Recommended Dosing Schedule for Missed Injections
2.9 Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hypersensitivity Reactions
5.2 Post-Injection Reactions
5.3 Hepatotoxicity
5.4 Depressive Disorders
5.5 Risk of Adverse Reactions or Loss of Virologic Response Due to Drug Interactions
5.6 Long-Acting Properties and Potential Associated Risks with CABENUVA
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 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

	Oral Lead-in (at Least 28 Days)	**Intramuscular (Gluteal) Initiation Injections (One-Time Dosing)**	**Intramuscular (Gluteal) Continuation Injections (Once-Monthly Dosing)**
Drug	**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

	Oral Lead-in (at Least 28 Days)	**Intramuscular (Gluteal) Injections[a]**
Drug	**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)

[a] 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[a]

Time since Last Injection	Recommendation
Less than or equal to 2 months	Resume with 400-mg (2-mL) cabotegravir and 600-mg (2-mL) rilpivirine gluteal intramuscular monthly injections as soon as possible.
Greater than 2 months	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.

[a] 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

Missed Injection Visit	Time since Last Injection	Recommendation
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^2)

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 ≥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 ≤1% in either treatment group.

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

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

[a] Adverse reactions defined as "treatment-related" as assessed by the investigator.

[b] See Injection-Associated Adverse Reactions for additional information.

[c] Pyrexia: includes pyrexia, feeling hot, chills, influenza-like illness, body temperature increased.

[d] Fatigue: includes fatigue, malaise, asthenia.

[e] Musculoskeletal pain: includes musculoskeletal pain, musculoskeletal discomfort, back pain, myalgia, pain in extremity.

[f] Sleep disorders: includes insomnia, poor quality sleep, somnolence.

[g] 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)

	FLAIR and ATLAS	ATLAS-2M	
Injection Site Reactions	**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

	FLAIR and ATLAS		**ATLAS-2M**	
Laboratory Parameter	**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 (≥5.0 x ULN)	2%	<1%	<1%	<1%
AST (≥5.0 x ULN)	2%	<1%	<1%	1%
Total bilirubin (≥2.6 x ULN)	<1%	<1%	<1%	<1%
Creatine phosphokinase (≥10.0 x ULN)	8%	4%	3%	4%
Lipase (≥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

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration	Clinical Comment
Anticonvulsants: Carbamazepine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	↓Cabotegravir ↓Rilpivirine	Coadministration is contraindicated with CABENUVA due to potential for loss of virologic response and development of resistance *[see Contraindications (4)]*.
Antimycobacterials: Rifampin[a] Rifapentine	↓Cabotegravir ↓Rilpivirine	
Antimycobacterial: Rifabutin[a]	↓Cabotegravir ↔Rifabutin ↓Rilpivirine	
Glucocorticoid (systemic): Dexamethasone (more than a single-dose treatment)	↓Rilpivirine	
Herbal product: St John's wort (*Hypericum perforatum*)	↓Rilpivirine	
Macrolide or ketolide antibiotics: 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.
Narcotic analgesic: Methadone[a]	↔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.

[a] *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 ≥60 to <90 mL/min) or moderate renal impairment (creatinine clearance ≥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

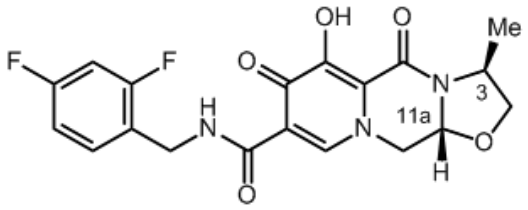
There is no known specific treatment for overdose with cabotegravir or rilpivirine. If overdose occurs, monitor the patient and apply standard supportive treatment as required, including monitoring of vital signs and ECG (QT interval) as well as observation of the clinical status of the patient. As both 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

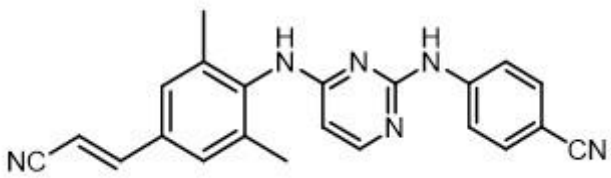
The chemical name for cabotegravir is (*3S,11aR*)-N-[(2,4-difluorophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazine-8-carboxamide. The empirical formula is $C_{19}H_{17}F_2N_3O_5$ and the molecular weight is 405.35 g/mol. It has the following 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 $C_{22}H_{18}N_6$ 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

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

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

[a] When taken orally with a high-fat meal versus fasted, the $AUC_{(0\text{-inf})}$ (geometric mean ratio [90% CI] of cabotegravir and rilpivirine are 1.14 [1.02, 1.28] and 1.72 [1.36, 2.16]), respectively.

[b] 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.

[c] Elimination half-life driven by slow absorption rate from the intramuscular injection site.

[d] Dosing in mass balance studies: single-dose oral administration of [^{14}C] cabotegravir; single-dose oral administration of [^{14}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 (5th, 95th Percentile)[a]		
			$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (mcg•h/mL)	C_{max} (mcg/mL)	C_{tau} (mcg/mL)
Cabotegravir	Oral lead-in[c]	30 mg once daily	145 (93.5, 224)	8.0 (5.3, 11.9)	4.6 (2.8, 7.5)
	Initial injection[d]	600 mg IM initial dose	1,591 (714; 3,245)	8.0 (5.3, 11.9)	1.5 (0.65, 2.9)
	Monthly injection[e]	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[e]	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 (5th, 95th Percentile)[a]**		
			$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (ng•h/mL)	**C_{max} (ng/mL)**	**C_{tau} (ng/mL)**
Rilpivirine	Oral lead-in[c,f]	25 mg once daily	2,083 (1,125; 3,748)	116 (48.6, 244)	79.4 (31.8, 177)
	Initial injection[d]	900 mg IM initial dose	44,842 (21,712;87,575)	144 (93.9, 221)	41.9 (21.7, 78.9)
	Monthly injection[e]	600 mg IM monthly	68,324 (39,042; 118,111)	121 (68.1, 210)	85.8 (49.6, 147)
	Every-2-month injection[e]	900 mg IM every 2 months	132,450 (76,638; 221,783)	138 (80.6, 228)	68.9 (38.0, 119)

IM = Intramuscular.

[a] 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 f]*).

[b] 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.

[c] Oral lead-in pharmacokinetic parameter values represent steady-state.

[d] 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, $AUC_{(0\text{-}tau)}$ and the C_{tau} values reflect the initial injection.

[e] Monthly and every-2-month injection pharmacokinetic parameter values represent Week 48 data.

[f] Oral rilpivirine: $AUC_{(0\text{-}tau)}$ 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_{50} = 0.81 microM) and OAT3 (IC_{50} = 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_{max}	**AUC**	**C_{τ} or C_{24}**
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_{max}	**AUC**	**C_{min}**
Acetaminophen 500-mg single dose	150 mg once daily[a]	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[a]	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[a]	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[a]	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[a]	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	↔[b]	↔[b]	↔[b]
Ketoconazole 400 mg once daily	150 mg once daily[b]	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[a]	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	↔[b]	↔[b]	↔[b]

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[a]	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[a]	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[a]	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, ↔ = No change.

[a] 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.

[b] 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_{max}	**AUC**	**C_τ or C_{24}**
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_{max}	AUC	C_{min}
Acetaminophen 500-mg single dose	150 mg once daily[a]	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[a]	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[a]	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[a]	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[a]	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)[c]	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[a]	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[a]	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)[b]	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-desacetylrifampin	150 mg once daily[a]	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 *N*-desmethyl-sildenafil	75 mg once daily[a]	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)[c]	NA NA
Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg once daily	150 mg once daily[a]	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.

[a] 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.

[b] n = (maximum number of subjects with data) for $AUC_{(0-\infty)}$ = 15.

[c] $AUC_{(0\text{-last})}$.

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_{50}) 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 α, β, and γ.

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_{50}) 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_{50} value of 0.19 nM (range: 0.02 nM to 1.06 nM, n = 24). The median EC_{50} 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_{50} 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_{50} value for HIV-1_{IIIB} 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_{50} 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_{50} 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 ≥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 ≥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[a] Analysis (Subtype Al, Presence of lntegrase Polymorphism L74I, and Presence of Archived NNRTI Resistance-Associated Substitutions

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

[a] Baseline and/or Screening result used.

[b] 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.

[c] L74I and L74L/I mixture.

[d] 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^3; 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 ≥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

	FLAIR Monthly Dosing		**ATLAS Monthly Dosing**	
Virologic Outcomes	**CAB plus RPV (n = 283)**	**CAR (n = 283)**	**CAB plus RPV (n = 308)**	**CAR (n = 308)**
HIV-1 RNA ≥50 copies/mL[a]	2%	2%	2%	1%
Treatment difference	-0.4% (95% CI: -2.8%, 2.1%)		0.7% (95% CI: -1.2%, 2.5%)	
HIV-1 RNA <50 copies/mL	94%	93%	93%	95%
No virologic data at Week 48 window	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.

[a] 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 ≥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 ≥50 copies/mL at Week 48 for Key Baseline Factors

	FLAIR Monthly Dosing		ATLAS Monthly Dosing	
Baseline Factors	**CAB plus RPV (N = 283) n/N (%)**	**CAR (N = 283) n/N (%)**	**CAB plus RPV (N = 308) n/N (%)**	**CAR (N = 308) n/N (%)**
Baseline CD4+ (cells/mm^3)				
<350	0/19	1/27 (4%)	0/23	1/27 (4%)
≥350 to <500	3/64 (5%)	0/60	2/56 (4%)	0/60
≥500	3/200 (2%)	6/196 (3%)	3/299 (1%)	2/224 (<1%)
Gender				
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
Race				
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
BMI				
<30 kg/m^2	3/243 (1%)	7/246 (3%)	3/248 (1%)	1/242 (<1%)
≥30 kg/m^2	3/40 (8%)	0/37	2/60 (3%)	2/66 (3%)
Age (years)				
<50	5/250 (2%)	6/254 (2%)	4/242 (2%)	2/212 (<1%)
≥50	1/33 (3%)	1/29 (3%)	1/66 (2%)	1/96 (1%)
Baseline antiviral therapy at randomization				
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^3; 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 ≥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

	Cabotegravir plus Rilpivirine	
Virologic Outcomes	**Every-2-Month Dosing n = 522**	**Monthly Dosing n = 523**
HIV-1 RNA ≥50 copies/mL[a]	2%	1%
Treatment difference	0.8 (95% CI: -0.6%, 2.2%)	
HIV-1 RNA <50 copies/mL	94%	94%
No virologic data at Week 48 window	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

[a] Includes subjects who discontinued for lack of efficacy, discontinued while not supressed.
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 ≥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 (%)**
Baseline CD4+ (cells/mm^3)		
<350	1/35 (3%)	1/27 (4%)
≥350 to <500	1/96 (1%)	0/89
≥500	7/391 (2%)	4/407 (1%)
Gender		
Male	4/385 (1%)	5/380 (1%)
Female	5/137 (4%)	0/143
Race		
White	5/370 (1%)	5/393 (1%)
Black/African American	4/101 (4%)	0/90
Asian/Other	0/51	0/40
BMI		
<30 kg/m^2	3/409 (1%)	3/425 (1%)
≥30 kg/m^2	6/113 (5%)	2/98 (2%)
Age (years)		
<35	4/137 (3%)	1/145 (1%)
35 to <50	3/242 (1%)	2/239 (1%)
≥50	2/143 (1%)	2/139 (1%)
Prior exposure to cabotegravir plus rilpivirine		
None	5/327 (2%)	5/327 (2%)
1 to 24 Weeks	3/69 (4%)	0/68
>24 Weeks	1/126 (1%)	0/128
Baseline third-agent class		
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
  - oxcarbazepine
  - 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:

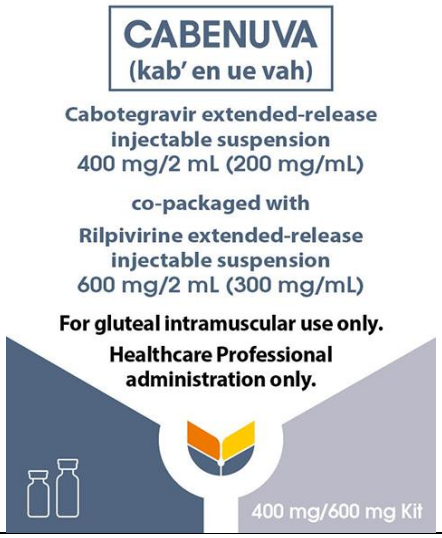
ViiV Healthcare
Research Triangle Park, NC 27709

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 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



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.

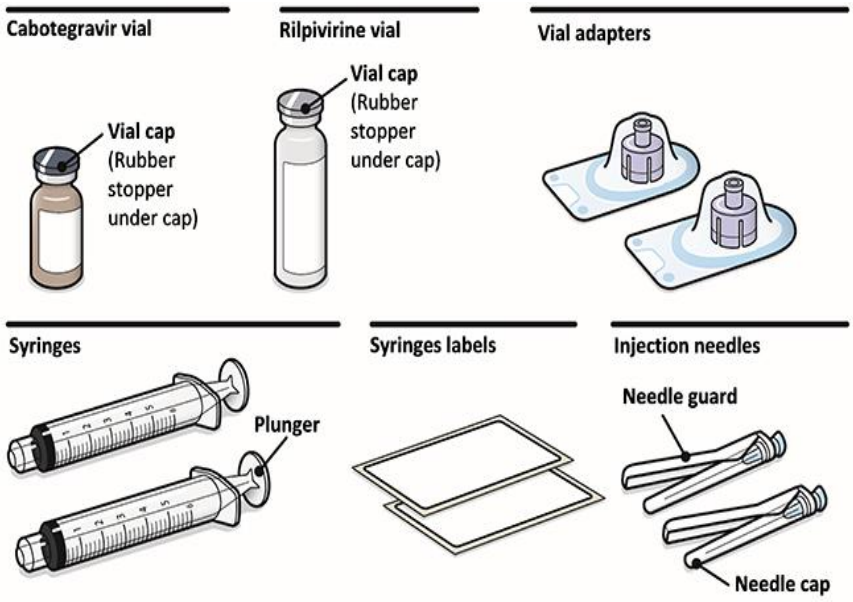
Storage information

- 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.

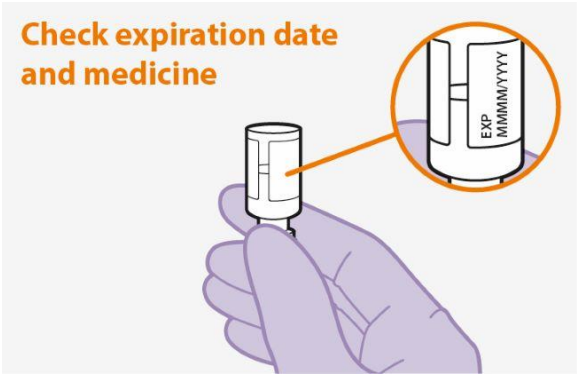


Figure A

- 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.

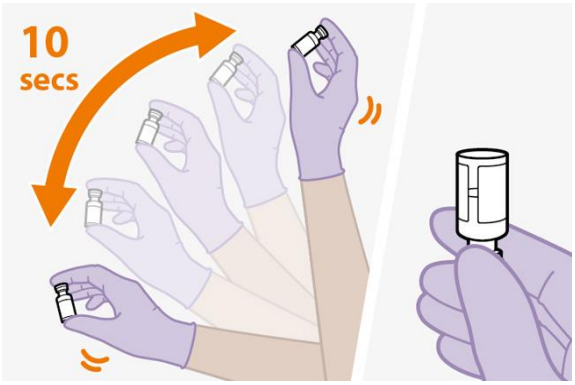


Figure C

- 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.

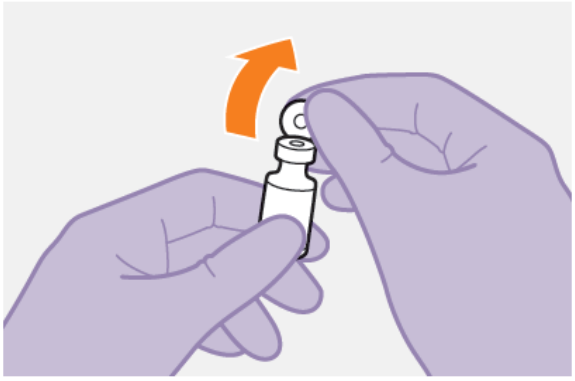


Figure D

- 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.

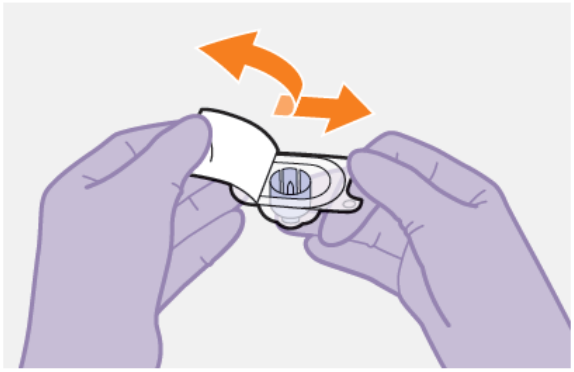


Figure E

- 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.

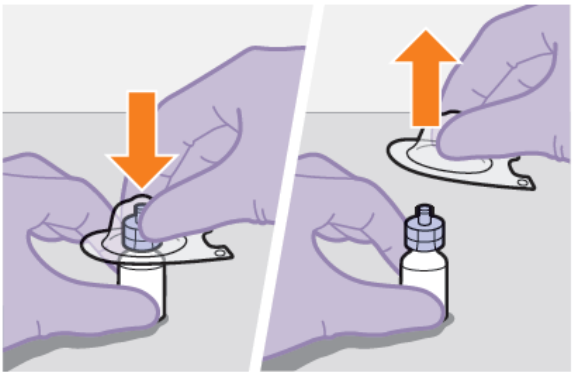
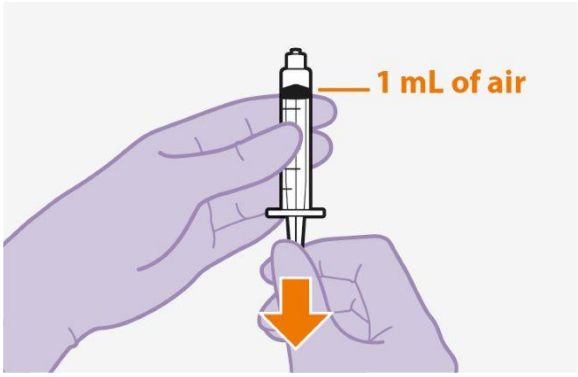
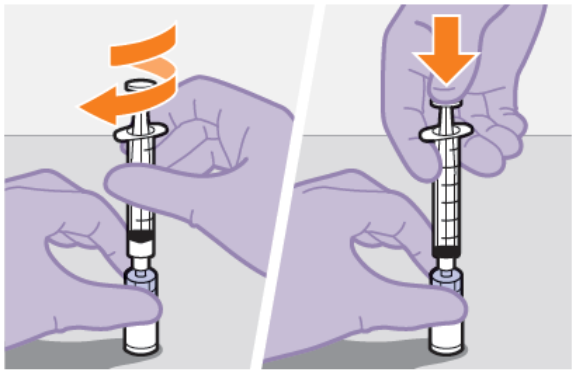
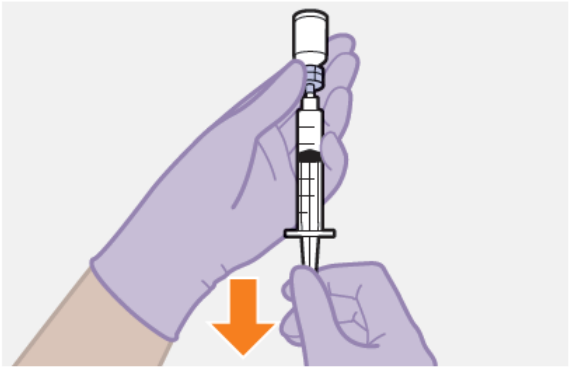


Figure F

- 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.

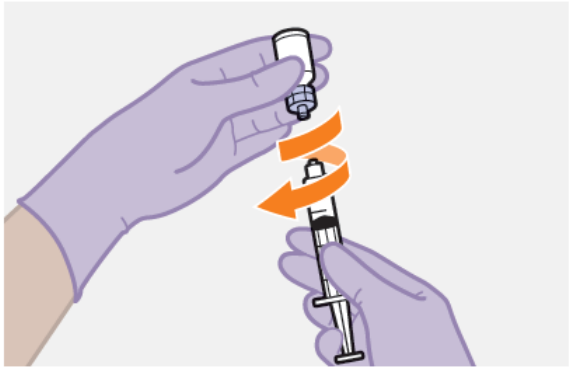


Figure J

- 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.

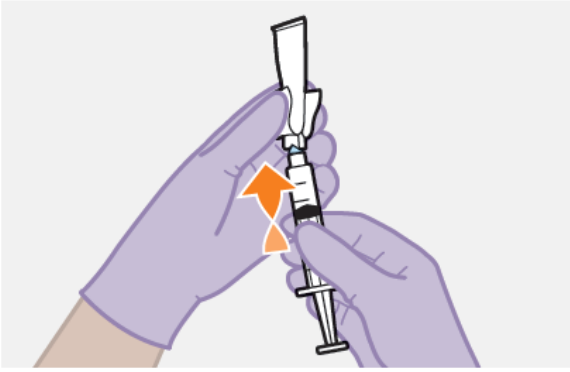


Figure K

- 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.

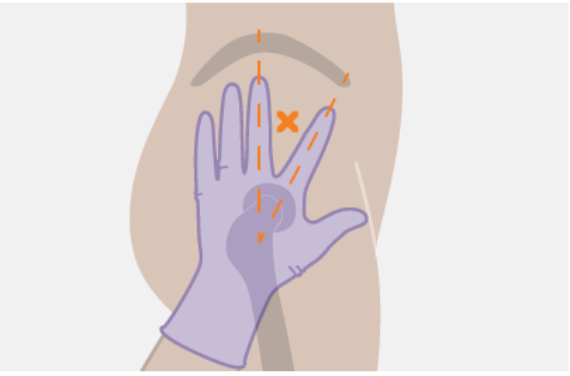


Figure L

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.

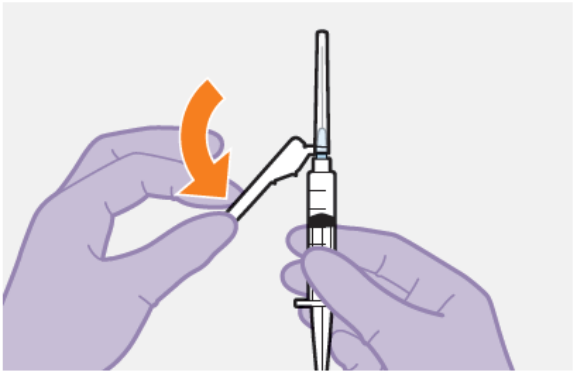


Figure M

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

14. Remove extra liquid from the syringe.

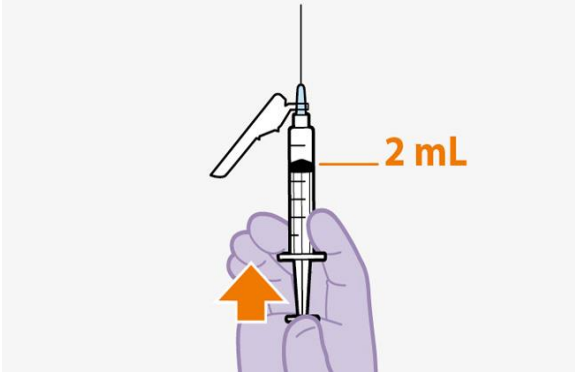


Figure N

- 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.

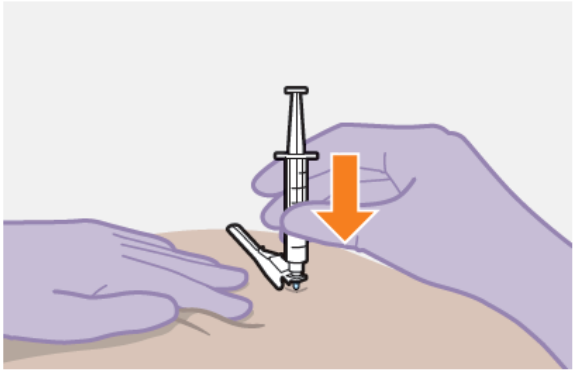


Figure P

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

17. Inject the dose of medicine.

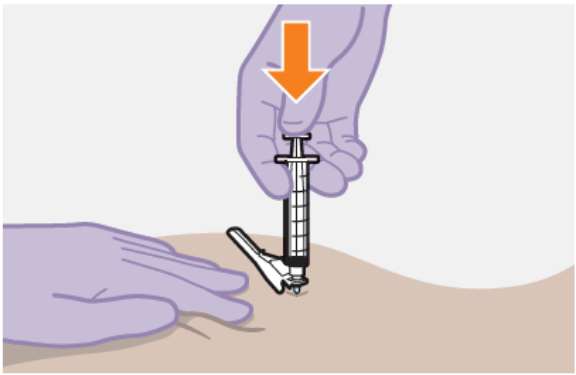


Figure Q

- 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.

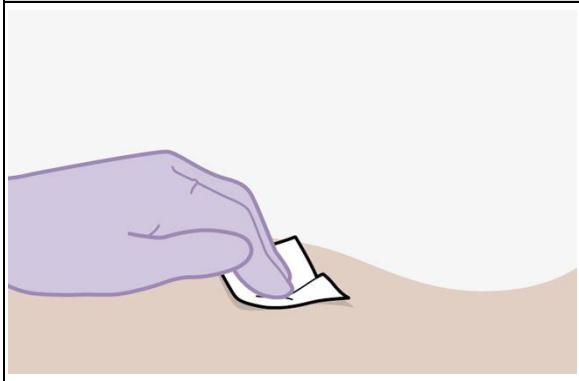
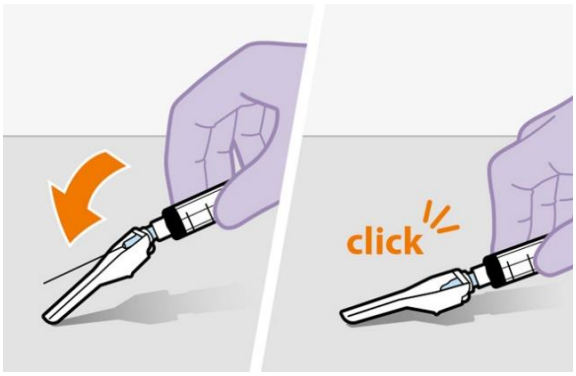


Figure R

- 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.

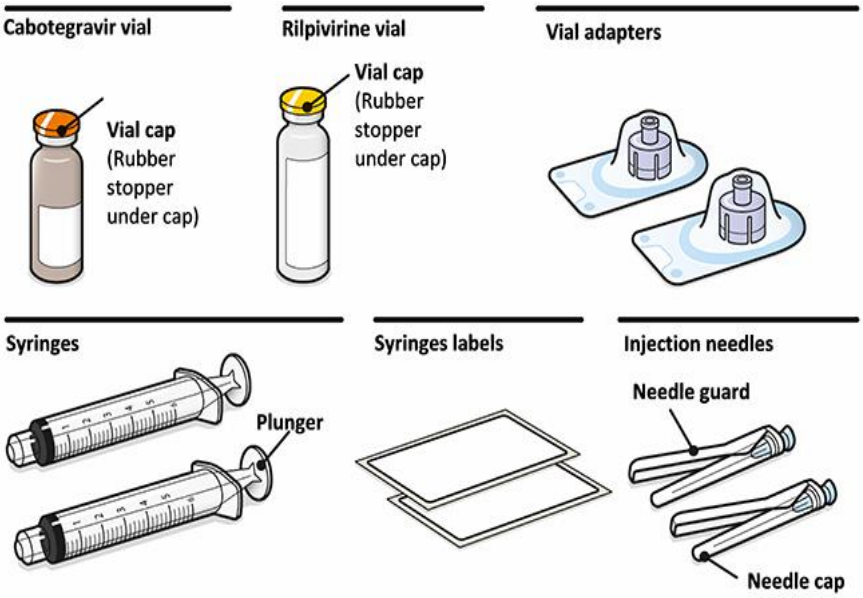
Note: The ventrogluteal site is recommended.

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.



Your pack contains:

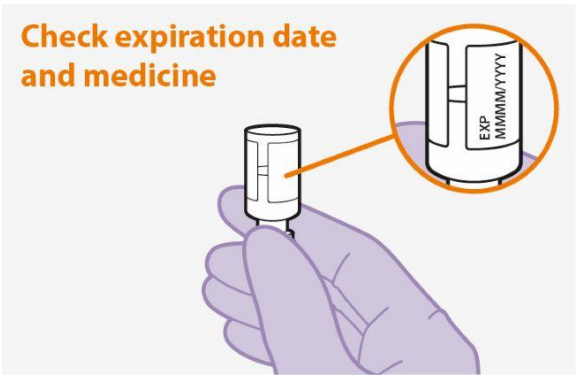
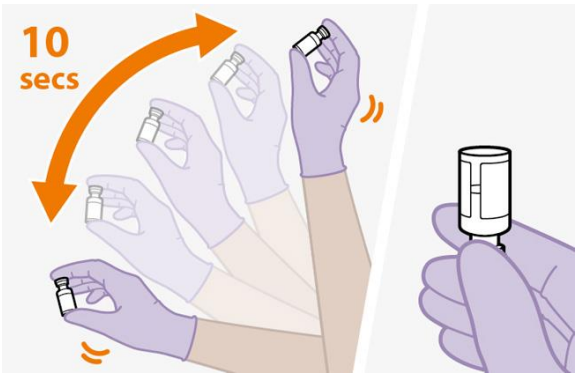
- 1 vial of Cabotegravir
- 1 vial of Rilpivirine
- 2 vial adapters
- 2 syringes
- 2 syringe labels
- 2 injection needles (23 gauge, 1½ inch)

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.	
 **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.

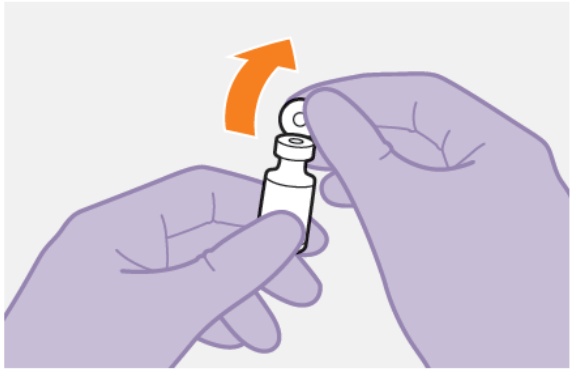


Figure D

- 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.

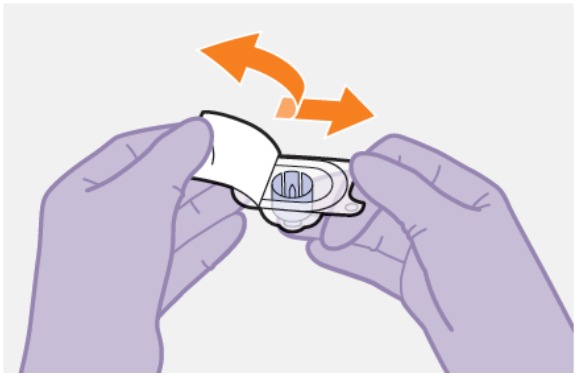


Figure E

- 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.

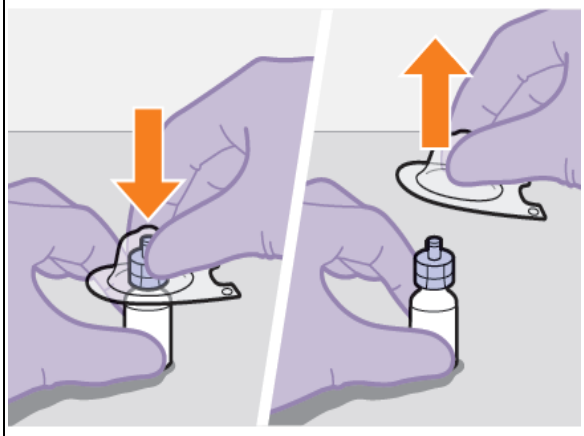
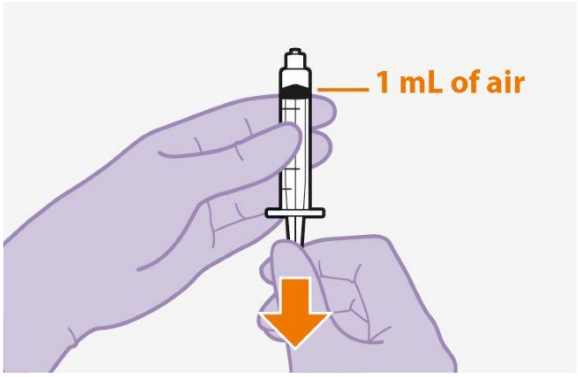
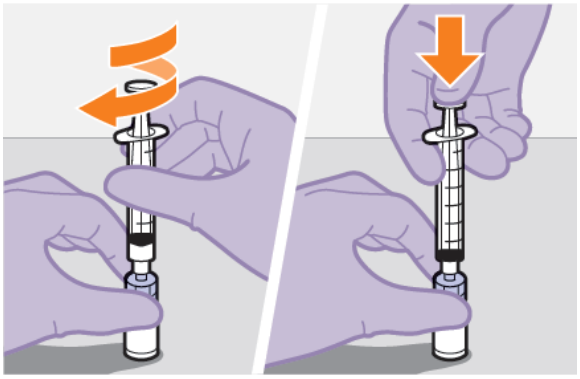
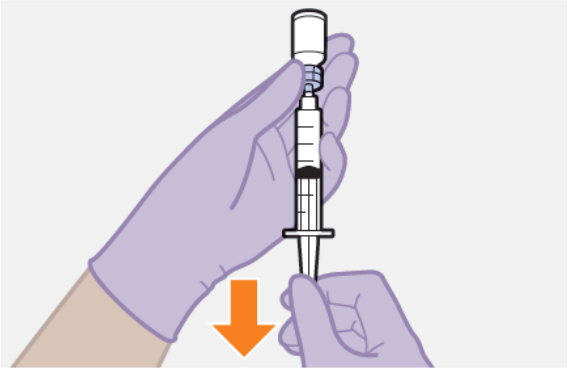


Figure F

- 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.

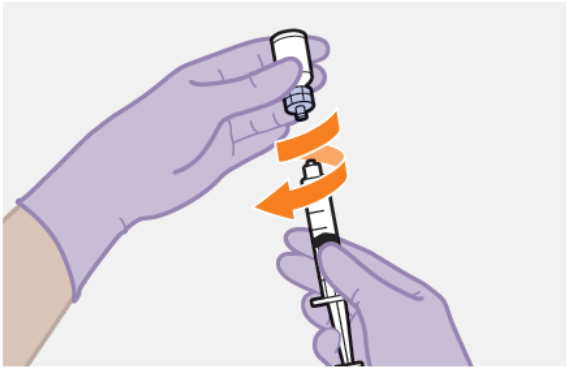


Figure J

- 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.

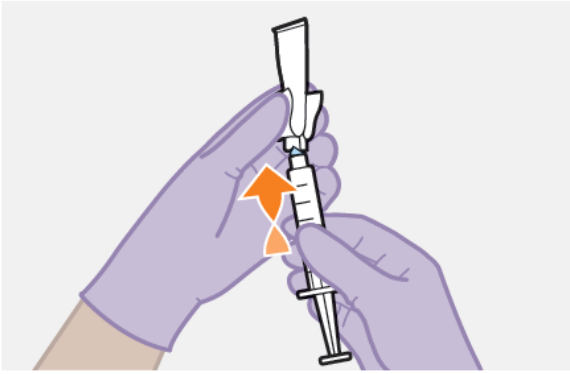


Figure K

- 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.

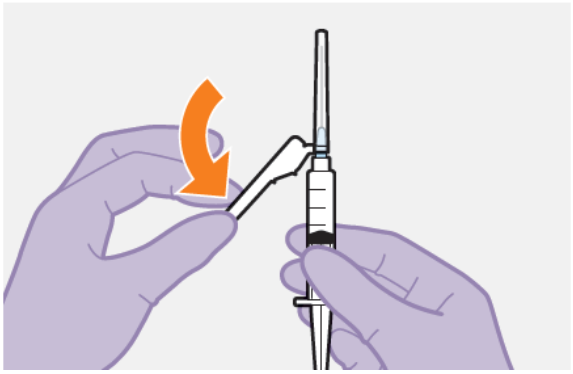


Figure M

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

14. Remove extra liquid from the syringe.

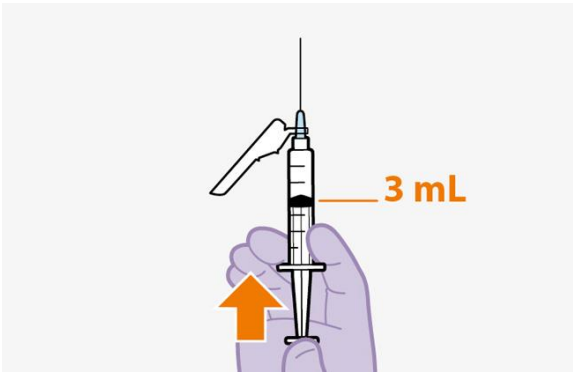


Figure N

- 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.

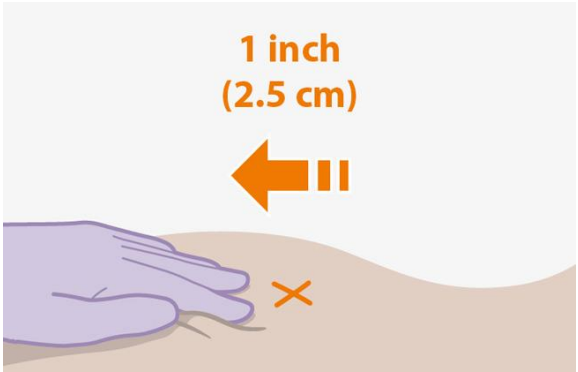


Figure O

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.

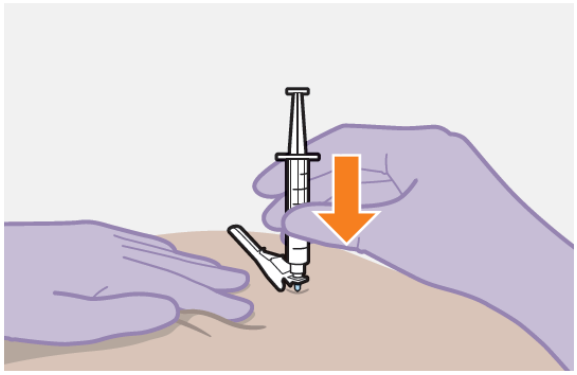


Figure P

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

17. Inject the dose of medicine.

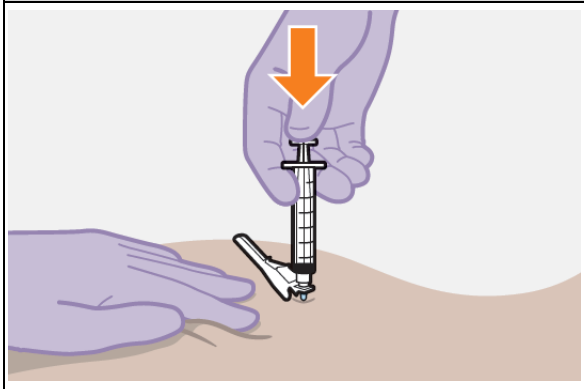


Figure Q

- 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.

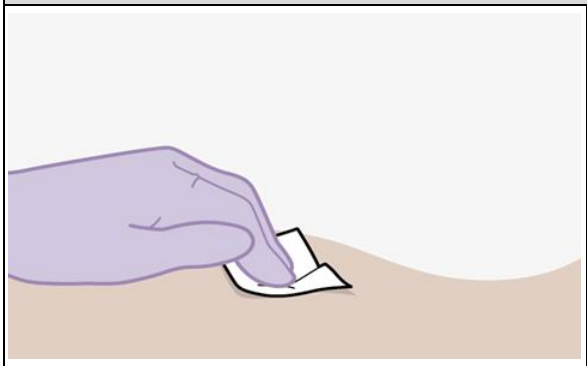


Figure R

- 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.

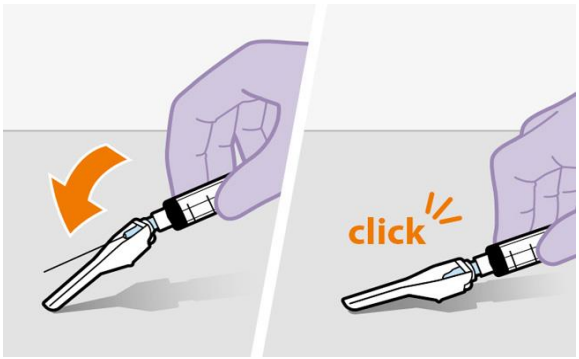


Figure S

- 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.

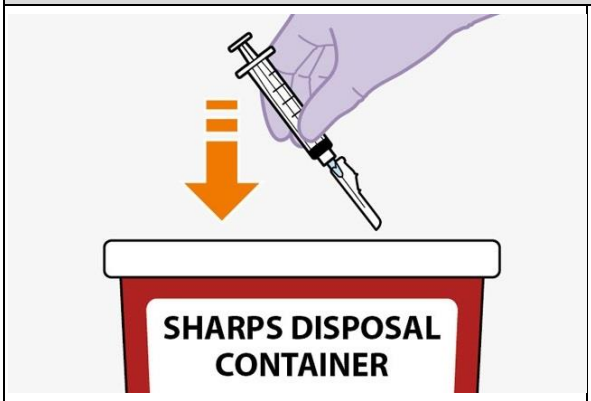


Figure T

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

Repeat for 2nd medicine.

- 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

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

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use VOCABRIA safely and effectively. See full prescribing information for VOCABRIA.

VOCABRIA (cabotegravir) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2021

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage, HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis (1.2)	12/2021
Dosage and Administration, Treatment of HIV-1 Infection (2.1)	1/2022
Dosage and Administration, HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis (2.2)	12/2021
Contraindications (4)	12/2021
Warnings and Precautions, Comprehensive Management to Reduce the Risk of HIV-1 Infection When VOCABRIA is Used for HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis (5.1)	12/2021
Warnings and Precautions, Hypersensitivity Reactions (5.2)	12/2021
Warnings and Precautions, Hepatotoxicity (5.3)	12/2021
Warnings and Precautions, Depressive Disorders (5.4)	12/2021
Warnings and Precautions, Risk of Adverse Reactions, Loss of Virologic Response, or Reduced Concentration Due to Drug Interactions (5.5)	12/2021

---------- INDICATIONS AND USAGE----------

HIV-1 Treatment: VOCABRIA is an HIV-1 integrase strand transfer inhibitor (INSTI) indicated in combination with EDURANT (rilpivirine) for short-term treatment of HIV-1 infection in adults 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. (1.1)

HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis: VOCABRIA is indicated in at-risk adults and adolescents weighing at least 35 kg for short-term pre-exposure prophylaxis (PrEP) to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 infection. Individuals must have a negative HIV-1 test prior to initiating VOCABRIA for HIV-1 PrEP. (1.2)

VOCABRIA may be used as:

- oral lead-in to assess the tolerability of cabotegravir prior to administration of CABENUVA (cabotegravir extended-release injectable suspension; rilpivirine extended-release injectable suspension) for HIV-1 treatment or APRETUDE (cabotegravir extended-release injectable suspension) for HIV-1 PrEP. (1.1, 1.2)
- oral therapy for patients who will miss planned injection dosing with CABENUVA for HIV-1 treatment or APRETUDE for HIV-1 PrEP. (1.1, 1.2)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- One tablet of VOCABRIA 30 mg taken orally once daily for approximately 1 month in combination with 1 tablet of EDURANT 25 mg taken orally once daily with a meal if oral lead-in is used for HIV-1 treatment. Refer to 2.1 for dosing recommendations for missed injections. (2.1)
- HIV-1 Screening: Screen all individuals for HIV-1 infection prior to initiating VOCABRIA and APRETUDE for HIV-1 PrEP and at least once every 3 months while taking APRETUDE. (2.2)
- One tablet of VOCABRIA 30 mg taken orally once daily for approximately 1 month if oral lead-in is used for HIV-1 PrEP. Refer to 2.2 for dosing recommendations for missed injections. (2.2)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Tablets: 30 mg (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------

- Previous hypersensitivity reaction to cabotegravir. (4)
- Coadministration with carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampin, and rifapentine. (4)
- Positive HIV-1 status for HIV-1 PrEP. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------

- HIV-1 PrEP: Comprehensive management to reduce the risk of HIV-1 acquisition. (5.1)
- Hypersensitivity reactions have been reported in association with other integrase inhibitors. Discontinue VOCABRIA immediately if signs or symptoms of hypersensitivity reactions develop. (5.2)
- Hepatotoxicity has been reported in patients receiving cabotegravir. Monitoring of liver chemistries is recommended when VOCABRIA is used for HIV-1 treatment. Monitoring of clinical and laboratory parameters should be considered when VOCABRIA is used for HIV-1 PrEP. Discontinue VOCABRIA if hepatotoxicity is suspected. (5.3)
- Depressive disorders have been reported with VOCABRIA when used with EDURANT for HIV-1 treatment. Prompt evaluation is recommended for depressive symptoms. (5.4)
- Risks Associated with Combination Treatment: Review the prescribing information for EDURANT for information on rilpivirine prior to initiation of VOCABRIA in combination with EDURANT. (5.6)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------

- In HIV-1 infected patients, the most common adverse reactions observed in at least 3 subjects receiving VOCABRIA were fatigue, headache, diarrhea, nausea, dizziness, abnormal dreams, anxiety, insomnia, abdominal discomfort, abdominal distension, and asthenia. (6.1)
- In HIV-1 uninfected individuals receiving VOCABRIA, the most common adverse reactions reported in ≥1% were headache, diarrhea, nausea, dizziness, upper respiratory tract infection, somnolence, fatigue, abnormal dreams, and abdominal pain. (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.

---------- DRUG INTERACTIONS----------

- Refer to the full prescribing information for important drug interactions with VOCABRIA. (4, 5.5, 7)
- VOCABRIA in combination with EDURANT is a complete regimen for HIV-1 treatment. Coadministration with other antiretroviral medications for PrEP is not recommended. (7.1)
- Drugs that induce uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT1A1) may decrease the plasma concentrations of cabotegravir. (4, 7.2, 7.3)

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------

- Lactation: Breastfeeding is not recommended in HIV-1 infected mothers due to the potential for HIV-1 transmission. (8.2)
- Pediatrics: Not recommended in individuals weighing <35 kg. (8.4)

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

Revised: 1/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Treatment of HIV-1 Infection
- 1.2 HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Treatment of HIV-1 Infection
- 2.2 HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Comprehensive Management to Reduce the Risk of HIV-1 Infection When VOCABRIA is Used for HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis
- 5.2 Hypersensitivity Reactions
- 5.3 Hepatotoxicity
- 5.4 Depressive Disorders
- 5.5 Risk of Adverse Reactions, Loss of Virologic Response, or Reduced Concentration Due to Drug Interactions
- 5.6 Risks Associated with Rilpivirine Treatment

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Concomitant Use with Other Antiretroviral Medicines
- 7.2 Potential for Other Drugs to Affect VOCABRIA
- 7.3 Established and Other Potentially Significant Drug Interactions
- 7.4 Drugs without Clinically Significant Interactions with Cabotegravir

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 for Treatment of HIV-1 Infection
14.2 Clinical Trials in Adults for HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis
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

1.1 Treatment of HIV-1 Infection

VOCABRIA is indicated in combination with EDURANT (rilpivirine) tablets for short-term treatment of HIV-1 infection in adults 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, for use as *[see Microbiology (12.4), Clinical Studies (14.1)]*:

- oral lead-in to assess the tolerability of cabotegravir prior to administration of cabotegravir extended-release injectable suspension, a component of CABENUVA (cabotegravir; rilpivirine) extended-release injectable suspensions.
- oral therapy for patients who will miss planned injection dosing with CABENUVA.

1.2 HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis

VOCABRIA is indicated in at-risk adults and adolescents weighing at least 35 kg for short-term pre-exposure prophylaxis (PrEP) to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 infection. Individuals must have a negative HIV-1 test prior to initiating VOCABRIA for HIV-1 PrEP. VOCABRIA may be used as *[Dosage and Administration (2.2), Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1), Clinical Studies (14.2)]*:

- oral lead-in to assess the tolerability of cabotegravir prior to administration of APRETUDE (cabotegravir extended-release injectable suspension).
- oral PrEP for patients who will miss planned injection dosing with APRETUDE.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Treatment of HIV-1 Infection

Oral Lead-in Dosing to Assess Tolerability of Cabotegravir

Consult the prescribing information for CABENUVA before initiating VOCABRIA to ensure therapy with CABENUVA is appropriate. See full prescribing information for CABENUVA.

Oral lead-in may be used to assess the tolerability of cabotegravir prior to the initiation of CABENUVA. The recommended oral lead-in daily dose is one 30-mg tablet of VOCABRIA with one 25-mg tablet of EDURANT for approximately 1 month (at least 28 days). The last oral dose should be taken on the same day injections with CABENUVA are started.

Take VOCABRIA once daily with EDURANT at approximately the same time each day with a meal *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Because VOCABRIA is indicated in combination with EDURANT tablets, the prescribing information for EDURANT should also be consulted.

Oral Dosing to Replace Planned Missed Injections of CABENUVA

Planned Missed Injections for Patients on the Monthly Dosing Schedule: If a patient plans to miss a monthly scheduled injection of CABENUVA 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 and one 25-mg tablet of EDURANT. Take VOCABRIA with EDURANT at approximately the same time each day with a meal. The first dose of oral therapy should be initiated at approximately the same time as the planned missed injection and continued until the day injection dosing is restarted. See full prescribing information for CABENUVA to resume monthly injection dosing.

Planned Missed Injections for Patients on the Every-2-Month Dosing Schedule: If a patient plans to miss a scheduled every-2-month injection of CABENUVA by more than 7 days, take daily oral therapy for up to 2 months to replace 1 missed scheduled every-2-month injection. The recommended oral daily dose is one 30-mg tablet of VOCABRIA and one 25-mg tablet of EDURANT. Take VOCABRIA with EDURANT at approximately the same time each day with a meal. The first dose of oral therapy should be initiated at approximately the same time as the planned missed injection and continued until the day injection dosing is restarted. See full prescribing information for CABENUVA to resume every-2-month injection dosing.

2.2 HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis

HIV-1 Screening for Individuals for HIV-1 PrEP

Individuals must be tested for HIV-1 infection prior to initiating VOCABRIA and APRETUDE for HIV-1 PrEP, and with each subsequent injection of APRETUDE, using a test approved or cleared by the FDA for the diagnosis of acute or primary HIV-1 infection. If an antigen/antibody-specific test is used and provides negative results, then such negative results should be confirmed using an RNA-specific assay, even if the results of the RNA-assay are available after VOCABRIA or APRETUDE administration *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1)]*.

Oral Lead-in Dosing to Assess Tolerability of Cabotegravir for HIV-1 PrEP

Consult the prescribing information for APRETUDE before initiating VOCABRIA to ensure use of APRETUDE is appropriate. See full prescribing information for APRETUDE.

Oral lead-in may be used to assess the tolerability of cabotegravir prior to the initiation of APRETUDE. The recommended oral daily dose is one 30-mg tablet of VOCABRIA for

approximately 1 month (at least 28 days). Following oral lead-in, start initiation injection of APRETUDE on the last day of oral lead-in or within 3 days.

Oral Dosing to Replace a Planned Missed Injection of APRETUDE (One Every 2-Month Injection)

If an individual plans to miss a scheduled injection of APRETUDE by more than 7 days, take daily oral VOCABRIA to replace one every 2-month injection visit. The recommended oral daily dose is one 30-mg tablet of VOCABRIA. The first dose of oral VOCABRIA should be taken approximately 2 months after the last injection dose of APRETUDE. Restart injection with APRETUDE on the day oral dosing completes or within 3 days. See full prescribing information for APRETUDE to resume every 2-month injection dosing.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

VOCABRIA tablets are white, film-coated, oval tablets debossed with "SV CTV" on one side. Each film-coated tablet contains 30 mg of cabotegravir (equivalent to 31.62 mg cabotegravir sodium).

4 CONTRAINDICATIONS

Treatment of HIV-1 Infection

VOCABRIA is contraindicated in patients:

- with previous hypersensitivity reaction to cabotegravir *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- receiving the following coadministered drugs for which significant decreases in cabotegravir plasma concentrations may occur due to uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT1A1) enzyme induction, which may result in loss of virologic response *[see Drug Interactions (7.2, 7.3), Clinical Pharmacology (12.3)]*:
    - Anticonvulsants: Carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin
    - Antimycobacterials: Rifampin, rifapentine

Prior to initiation of VOCABRIA, note that use of CABENUVA with rifabutin is contraindicated.

Since VOCABRIA is taken in combination with EDURANT tablets, the prescribing information for EDURANT should be consulted for additional contraindications.

HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis

VOCABRIA is contraindicated in individuals:

- with unknown or positive HIV-1 status *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

- with previous hypersensitivity reaction to cabotegravir *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- receiving the following coadministered drugs for which significant decreases in cabotegravir plasma concentrations may occur due to UGT1A1 enzyme induction, which may result in loss of virologic response *[see Drug Interactions (7.2, 7.3), Clinical Pharmacology (12.3)]*:
  - Anticonvulsants: Carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin
  - Antimycobacterials: Rifampin, rifapentine

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Comprehensive Management to Reduce the Risk of HIV-1 Infection When VOCABRIA is Used for HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis

Use of VOCABRIA for HIV-1 PrEP should be part of a comprehensive prevention strategy including adherence to the dosing schedule and safer sex practices, including condoms, to reduce the risk of sexually transmitted infections (STIs). VOCABRIA is not always effective in preventing HIV-1 acquisition *[see Clinical Studies (14.2)]*. The time from initiation of VOCABRIA for HIV-1 PrEP to maximal protection against HIV-1 infection is unknown.

Risk for HIV-1 acquisition includes behavioral, biological, or epidemiologic factors including, but not limited to, condomless sex, past or current STIs, self-identified HIV risk, having sexual partners of unknown HIV-1 viremic status, or sexual activity in a high prevalence area or network.

Counsel individuals on the use of other prevention measures (e.g., consistent and correct condom use; knowledge of partner(s)' HIV-1 status, including viral suppression status; regular testing for STIs that can facilitate HIV-1 transmission). Inform individuals about and support their efforts in reducing sexual risk behavior.

VOCABRIA for HIV-1 PrEP to reduce the risk of acquiring HIV-1 should be used only in individuals confirmed to be HIV-1 negative *[see Contraindications (4)]*. HIV-1 resistance substitutions may emerge in individuals with undiagnosed HIV-1 infection who are taking only VOCABRIA, because VOCABRIA alone does not constitute a complete regimen for HIV-1 treatment *[see Microbiology (12.4)]*; therefore, care should be taken to minimize the risk of initiating or continuing VOCABRIA before confirming the individual is HIV-1 negative.

- Prior to initiating VOCABRIA for HIV-1 PrEP, ask seronegative individuals about recent (in past month) potential exposure events (e.g., condomless sex or condom breaking during sex with a partner of unknown HIV-1 status or unknown viremic status, a recent STI), and evaluate for current or recent signs or symptoms consistent with acute HIV-1 infection (e.g., fever, fatigue, myalgia, skin rash).
- If recent (<1 month) exposures to HIV-1 are suspected or clinical symptoms consistent with acute HIV-1 infection are present, use a test approved or cleared by the FDA as an aid in the

diagnosis of acute or primary HIV-1 infection. Testing should be repeated prior to each injection of APRETUDE and upon diagnosis of any other STIs *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

- If an HIV-1 test indicates possible HIV-1 infection, or if symptoms consistent with acute HIV-1 infection develop following an exposure event, additional HIV testing to determine HIV status is needed. If an individual has confirmed HIV-1 infection, then the individual must be transitioned to a complete HIV-1 treatment regimen.

Counsel HIV-1 uninfected individuals to strictly adhere to the recommended dosing schedule for VOCABRIA in order to reduce the risk of HIV-1 acquisition and the potential development of resistance *[see Dosage and Administration (2.2), Microbiology (12.4)]*. Some individuals, such as adolescents, may benefit from frequent visits and counseling to support adherence to the dosing schedule *[see Use in Specific Populations (8.4), Microbiology (12.4), Clinical Studies (14.2)]*.

5.2 Hypersensitivity Reactions

Serious or severe hypersensitivity reactions have been reported in association with other integrase inhibitors and could occur with VOCABRIA *[see Adverse Reactions (6)]*. Administration of oral lead-in dosing was used in clinical studies to help identify participants who may be at risk of a hypersensitivity reaction. Remain vigilant and discontinue VOCABRIA if a hypersensitivity reaction is suspected *[see Dosage and Administration (2.2), Contraindications (4), Adverse Reactions (6)]*.

Discontinue VOCABRIA 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.

5.3 Hepatotoxicity

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

When VOCABRIA is Used for Treatment HIV-1 Infection

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

Monitoring of liver chemistries is recommended and treatment with VOCABRIA should be discontinued if hepatotoxicity is suspected.

When VOCABRIA is Used for HIV-1 PrEP

Clinical and laboratory monitoring should be considered and VOCABRIA should be discontinued if hepatotoxicity is suspected and individuals managed as clinically indicated.

5.4 Depressive Disorders

When VOCABRIA is Used for Treatment HIV-1 Infection

Depressive disorders (including depressed mood, depression, mood altered, mood swings) have been reported with VOCABRIA when used with EDURANT for treatment of HIV-1 infection *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Promptly evaluate patients with depressive symptoms to assess whether the symptoms are related to VOCABRIA and to determine whether the risks of continued therapy outweigh the benefits.

When VOCABRIA is Used for HIV-1 PrEP

Depressive disorders (including depression, depressed mood, persistent depressive disorder and suicide attempt) have been reported with VOCABRIA *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Promptly evaluate individuals with depressive symptoms to assess whether the symptoms are related to VOCABRIA and to determine whether the risks of continued therapy outweigh the benefits.

5.5 Risk of Adverse Reactions, Loss of Virologic Response, or Reduced Concentration Due to Drug Interactions

The concomitant use of VOCABRIA and other drugs may result in known or potentially significant drug interactions, some of which may lead to adverse events, loss of virologic protection from VOCABRIA when used for treatment of HIV-1 infection or HIV-1 PrEP, and possible development of viral resistance *[see Contraindications (4), Drug Interactions (7.2, 7.3)]*.

See Table 1 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 use of VOCABRIA; review concomitant medications during use of VOCABRIA *[see Drug Interactions (7.3)]*.

5.6 Risks Associated with Rilpivirine Treatment

VOCABRIA is indicated for use in combination with EDURANT for treatment of HIV-1 infection *[see Indications and Usage (1.1), Dosage and Administration (2.1)]*. Review the prescribing information for EDURANT for information on rilpivirine prior to initiation of VOCABRIA in combination with rilpivirine.

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Hypersensitivity 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. See full prescribing information for CABENUVA for additional safety information. Since VOCABRIA is taken in combination with EDURANT tablets, the prescribing information for EDURANT should be consulted for relevant information on rilpivirine.

Adverse Reactions of VOCABRIA in Clinical Trials for the Treatment of HIV-1 Infection

The safety assessment of VOCABRIA for oral lead-in therapy prior to therapy with CABENUVA is based on the analysis of 48-week data from virologically suppressed subjects with HIV-1 infection in 3 international, multicenter, open-label trials, which 590 of 1,182 subjects received oral lead-in, from the pivotal trials FLAIR and ATLAS (pooled analysis) and 655 of 1,045 subjects received oral lead-in, from ATLAS-2M *[see Clinical Studies (14.1)]*.

Adverse reactions were reported following exposure to VOCABRIA tablets and EDURANT tablets administered in combination as oral lead-in therapy (median time exposure: 5.3 weeks). Adverse reactions included those attributable to the oral formulation of cabotegravir and rilpivirine administered as a combination regimen. Refer to the prescribing information for EDURANT for other adverse reactions associated with oral rilpivirine.

The most common adverse reactions during the oral lead-in period for FLAIR and ATLAS were headache, nausea, abnormal dreams, anxiety, and insomnia, all of which occurred in at least 3 subjects with an incidence ≤1%. The most common adverse reactions during the oral lead-in period for ATLAS-2M were fatigue, diarrhea, headache, nausea, dizziness, abdominal discomfort, abdominal distension, insomnia, and asthenia, all of which occurred in at least 3 subjects across both arms, with an incidence ≤2%.

During the oral lead-in period for FLAIR and ATLAS, 6 (1%) subjects discontinued due to adverse events, including asthenia, myalgia, depression suicidal, and headache. During the oral lead-in period for ATLAS-2M, 4 (<1%) subjects discontinued due to adverse events, including asthenia, skin lesion, fatigue, transaminases increased, and depression.

Adverse Reactions of VOCABRIA in HPTN 083 Trial for HIV-1 PrEP

Adverse reactions were reported while on blinded study product following exposure to VOCABRIA tablets as oral lead-in for HIV-1 PrEP (median time exposure: 4.1 weeks). The most common adverse reactions reported at ≥1% during the oral lead-in period were diarrhea (4% and 4%), nausea (3% and 5%), dizziness (2% and 2%), headache (2% and 2%), fatigue (1% and 2%), and abnormal dreams (1% and 2%) for VOCABRIA and TRUVADA (emtricitabine

and tenofovir disoproxil fumarate), respectively. During the oral lead-in period, 24 (1%) participants receiving VOCABRIA discontinued due to adverse events, including increased alanine aminotransferase, increased aspartate aminotransferase, suicide attempt, and dizziness, which were observed in ≥2 participants.

Adverse Reactions of VOCABRIA in HPTN 084 Trial for HIV-1 PrEP

Adverse reactions reported while on blinded study product following exposure to VOCABRIA tablets as oral lead-in for HIV-1 PrEP (median time exposure: 4.1 weeks). The most common adverse reactions reported at ≥1% during the oral lead-in period were headache (6% and 7%), nausea (3% and 7%), dizziness (3% and 4%), diarrhea (2% and 4%), upper respiratory tract infection (2% and 2%), somnolence (2% and 1%), fatigue (1% and 2%), abdominal pain (1% and 1%), vomiting (<1% and 3%), decreased appetite (<1% and 2%), and pruritus (<1% and 1%) for VOCABRIA and TRUVADA, respectively. During the oral lead-in period, 4 (<1%) participants receiving VOCABRIA discontinued due to adverse events of increased alanine aminotransferase (n = 3) and sleep disorders (n = 1).

Clinical Trials Experience in Adolescents

In adolescents receiving VOCABRIA for HIV-1 PrEP, the safety data were comparable to the safety data reported in adults receiving VOCABRIA for HIV-1 PrEP *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Concomitant Use with Other Antiretroviral Medicines

VOCABRIA in combination with EDURANT is a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection. Refer to the prescribing information for EDURANT for relevant information on rilpivirine.

Coadministration of VOCABRIA with other antiretroviral medications for PrEP is not recommended *[see Drug Interactions (7.4), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Prior to initiating dosing with VOCABRIA, the prescribing information for CABENUVA or APRETUDE should be consulted to ensure use of CABENUVA or APRETUDE will be appropriate for either the treatment of HIV-1 infection or HIV-1 PrEP, respectively.

7.2 Potential for Other Drugs to Affect VOCABRIA

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 VOCABRIA with these drugs is contraindicated *[see Contraindications (4)]*.

Coadministration of oral cabotegravir with polyvalent cation-containing products may lead to decreased absorption of cabotegravir *[see Drug Interactions (7.3)]*.

7.3 Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Information regarding potential drug interactions with cabotegravir are provided in Table 1. These recommendations are based on either drug interaction trials or predicted interactions due to the expected magnitude of the interaction and potential for loss of efficacy *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.5), Clinical Pharmacology (12.3)]*. Table 1 includes potentially significant interactions but is not all inclusive.

Refer to the prescribing information for EDURANT for established or potentially significant interactions that should be considered during concomitant administration of VOCABRIA and EDURANT for HIV-1 treatment.

Table 1. Drug Interactions with VOCABRIA

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration	Clinical Comment
Antacids containing polyvalent cations (e.g., aluminum or magnesium hydroxide, calcium carbonate)	↓Cabotegravir	Administer antacid products at least 2 hours before or 4 hours after taking VOCABRIA.
Anticonvulsants: Carbamazepine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	↓Cabotegravir	Coadministration is contraindicated with VOCABRIA due to potential for loss of virologic response and development of resistance *[see Contraindications (4)]*.
Antimycobacterials[a]: Rifampin Rifapentine	↓Cabotegravir	
Antimycobacterial: Rifabutin	↓Cabotegravir	Dose modification is not required for VOCABRIA. Dose modification is recommended for APRETUDE for HIV-1 PrEP. Coadministration is contraindicated with CABENUVA for HIV-1 treatment.

↓ = Decrease.

[a] Rifabutin can be coadministered with cabotegravir; however, it is contraindicated with CABENUVA for HIV-1 treatment. Dosage modification is recommended with APRETUDE for HIV-1 PrEP.

7.4 Drugs without Clinically Significant Interactions with Cabotegravir

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

Prior to initiating oral therapy, note that use of CABENUVA with rifabutin is contraindicated for the treatment of HIV-1 infection. Dosage modification is recommended when APRETUDE is used with rifabutin for HIV-1 PrEP.

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 VOCABRIA 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 VOCABRIA 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 VOCABRIA during pregnancy, NTDs were associated with dolutegravir, another integrase inhibitor. Healthcare providers should discuss the benefit-risk of using VOCABRIA with individuals of childbearing potential or during pregnancy.

The APR has been established to monitor for birth defects following prenatal exposure to antiretrovirals. 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 United States (U.S.) reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (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)*.

Data

Human Data: Data from a birth outcome surveillance 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.

Animal Data: 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.

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 cabotegravir is present in human breast milk, affects human milk production, or has effects on the breastfed infant. When administered to lactating rats, cabotegravir was present in milk *(see Data)*.

Because of the potential for (1) HIV-1 transmission (in HIV-1–negative infants), (2) developing viral resistance (in HIV-1–positive infants), and (3) adverse reactions in a breastfed infant similar to those seen in adults, instruct HIV-1–infected mothers not to breastfeed if they are receiving VOCABRIA for the treatment of HIV-1 infection.

For uninfected mothers receiving VOCABRIA for HIV-1 PrEP, assess the benefit-risk of using VOCABRIA to the infant while breastfeeding.

Data

Animal Data: 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.

8.4 Pediatric Use

Treatment of HIV-1 Infection

The safety and efficacy of VOCABRIA have not been established in pediatric patients with HIV-1 infection.

HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis

The safety and effectiveness of VOCABRIA for HIV-1 PrEP in at-risk adolescents weighing at least 35 kg is supported by data from 2 adequate and well-controlled trials of VOCABRIA for HIV-1 PrEP in adults with additional safety and pharmacokinetic data from studies in HIV-1 infected adults who were administered CABENUVA and in HIV-1 infected pediatric subjects who were administered separate components of CABENUVA in addition to their current antiretroviral therapy *[see Dosage and Administration (2.2), Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), Clinical Studies (14.2)]*.

APRETUDE for HIV-1 PrEP is being evaluated in 2 open-label multicenter clinical trials in adolescent individuals. Fifty-nine adolescents have been enrolled. Of these, 54 adolescent participants received one or more injections after receiving VOCABRIA. In adolescents receiving VOCABRIA and APRETUDE for HIV-1 PrEP, the safety data were comparable to the safety data reported in adults receiving APRETUDE for HIV-1 PrEP.

While using APRETUDE, HIV-1 testing should be conducted prior to initiating APRETUDE (with or without an oral lead-in with oral cabotegravir) and prior to each injection of APRETUDE. Adolescents may benefit from more frequent visits and counseling to support adherence to the dosing schedule *[see Dosage and Administration (2.2), Warnings and Precautions (5.1)]*.

The safety, efficacy, and pharmacokinetics of VOCABRIA in pediatric participants younger than 12 years of age or weighing <35 kg have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of VOCABRIA 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 VOCABRIA 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

No dosage adjustment of VOCABRIA is necessary for patients with mild to moderate (creatinine clearance equal to 30 mL/min to <90 mL/min) or severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. The effect of end-stage renal disease (creatinine clearance <15 mL/min) on the pharmacokinetics of cabotegravir is unknown. As cabotegravir is >99% protein bound, dialysis is not expected to alter exposures of cabotegravir.

Since VOCABRIA is taken in combination with EDURANT for the treatment of HIV-1 infection, the prescribing information for EDURANT should be consulted for additional recommendations in patients with severe impairment or end-stage renal disease.

8.7 Hepatic Impairment

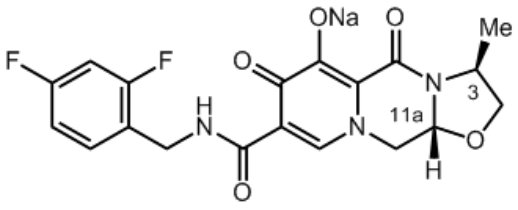
No dosage adjustment of VOCABRIA is necessary for patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh A or B). The effect of severe hepatic impairment (Child-Pugh C) on the pharmacokinetics of cabotegravir is unknown *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

There is no known specific treatment for overdose with VOCABRIA. If overdose occurs, monitor the patient and apply standard supportive treatment as required as well as observation of the clinical status of the individual. As cabotegravir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by dialysis.

11 DESCRIPTION

VOCABRIA contains cabotegravir, as cabotegravir sodium, an HIV integrase strand transfer inhibitor (INSTI). The chemical name of cabotegravir sodium is sodium (*3S,11aR*)-N-[(2,4-difluorophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo [3,2-a]pyrido [1,2-d]pyrazine-8-carboxamide. The empirical formula is $C_{19}H_{16}F_2N_3NaO_5$ and the molecular weight is 427.34 g/mol. It has the following structural formula:



Cabotegravir sodium is a white to almost white crystalline solid that is slightly soluble in water.

Each immediate-release film-coated tablet of VOCABRIA for oral administration contains 30 mg of cabotegravir (equivalent to 31.62 mg cabotegravir sodium) and the inactive ingredients: hypromellose, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and sodium starch glycolate. The tablet film-coating contains hypromellose, polyethylene glycol, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Cabotegravir is an HIV-1 antiretroviral drug *[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 VOCABRIA), 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-fold above the geometric mean steady-state C_{max} associated with the recommended 30-mg dose of oral cabotegravir.

For additional QT information related to the injectable formulations of cabotegravir and rilpivirine (CABENUVA), the injectable formulation of cabotegravir (APRETUDE), and the oral formulation of rilpivirine (EDURANT), refer to the prescribing information for CABENUVA, APRETUDE, and EDURANT.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion

The pharmacokinetic properties of cabotegravir are provided in Table 2. The multiple-dose pharmacokinetic parameters are provided in Table 3.

Table 2. Pharmacokinetic Properties of Cabotegravir

Absorption	
T_{max} (h), median	3
Effect of high-fat meal (relative to fasting): $AUC_{(0\text{-inf})}$ ratio[a]	1.14 (1.02, 1.28)
Distribution	
% Bound to human plasma proteins	>99.8
Blood-to-plasma ratio	0.52
CSF-to-plasma concentration ratio (median [range])[b]	0.003 (0.002 to 0.004)
Elimination	
$t_{1/2}$ (h), mean	41
Metabolism	
Metabolic pathways	UGT1A1 UGT1A9 (minor)
Excretion	
Major route of elimination	Metabolism

% of dose excreted as total ^{14}C (unchanged drug) in urine[b]	27 (0)
% of dose excreted as total ^{14}C (unchanged drug) in feces[b]	59 (47)

CSF = Cerebrospinal fluid.

[a] Geometric mean ratio (fed/fasted) in pharmacokinetic parameters and 90% confidence interval. High-calorie/high-fat meal = 870 kcal, 53% fat.

[b] Dosing in mass balance studies: single-dose oral administration of [^{14}C] cabotegravir.

Table 3. Multiple-Dose Pharmacokinetic Parameters of Oral Cabotegravir

Parameter	Geometric Mean (5^{th}, 95^{th} Percentile)[a]
C_{max} (mcg/mL)	8.0 (5.3, 11.9)
$AUC_{(0\text{-}tau)}$ (mcg•h/mL)	145 (93.5, 224)
C_{tau} (mcg/mL)	4.6 (2.8, 7.5)

[a] Pharmacokinetic parameter values were based on individual post-hoc estimates from the final population pharmacokinetic model for subjects receiving 30 mg of oral cabotegravir once daily in FLAIR and ATLAS trials.

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of cabotegravir were observed based on age, sex, race/ethnicity, body mass index, or UGT1A1 polymorphisms. The effect of hepatitis B and C virus co-infection on the pharmacokinetics of cabotegravir is unknown.

Renal Impairment: No clinically significant differences in the pharmacokinetics of cabotegravir are expected 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)]*.

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)]*.

Gender: Population pharmacokinetic analyses revealed no clinically relevant effect of gender on the exposure of cabotegravir. In addition, no clinically relevant differences in plasma cabotegravir concentrations were observed in PrEP studies by gender, including cisgender men and transgender women (+/- hormone use). Therefore, no dose adjustment is necessary based on gender.

Geriatric Patients: No dose adjustment is required in elderly individuals. There are limited data available on the use of cabotegravir in individuals aged 65 years and older. In general, caution should be exercised in administration of cabotegravir in elderly individuals reflecting greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

Pediatric Patients: Population pharmacokinetic analyses revealed no clinically relevant differences in exposure between the HIV-1 infected adolescent and HIV-1 infected and uninfected adult participants from the cabotegravir development program; therefore, no dosage adjustment is needed for adolescents weighing at least 35 kg (Table 4).

Table 4. Predicted Pharmacokinetic Parameters[a] following Once-Daily Oral Cabotegravir in Adolescent Participants Aged 12 to Younger Than 18 Years (≥35 kg)

Parameter	Geometric Mean (5^{th}, 95^{th} Percentile)[b]
C_{max} (mcg/mL)	14.4 (8.02,25.5)
$AUC_{(0\text{-}tau)}$ (mcg•h/mL)[b]	193 (106, 346)
C_{tau} (mcg/mL)	5.79 (2.48,12.6)

[a] Pharmacokinetic (PK) parameter values were based on population PK model simulations in a virtual HIV-1 infected adolescent population weighing 35 to 156 kg.

[b] tau is dosing interval: 24 hours for oral administration.

Drug Interaction Studies

Cabotegravir is not a clinically relevant inhibitor of the following enzymes and transporters: cytochrome P450 (CYP)1A2, 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; and multidrug resistance protein (MRP)2 or MRP4.

In vitro, cabotegravir inhibited renal OAT1 (IC_{50} = 0.81 microM) and OAT3 (IC_{50} = 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, OATP2B1, 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.

The effects of coadministered drugs on the exposure of cabotegravir are summarized in Table 5, and the effects of cabotegravir on the exposure of coadministered drugs are summarized in Table 6.

Table 5. 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_{max}	AUC	C_{tau} or C_{24}
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 6. 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_{max}	AUC	C_{tau} or C_{24}
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.

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 that is essential for the HIV replication cycle. The mean 50% inhibitory concentration (IC_{50}) value of cabotegravir in a strand transfer assay using purified recombinant HIV-1 integrase was 3.0 nM.

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_{50}) value 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_{50} value of 0.19 nM (range: 0.02 nM to 1.06 nM, n = 24). The median EC_{50} 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_{50} value was 0.12 nM (range: 0.10 nM to 0.14 nM, n = 4).

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

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 that 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.

Clinical Trials: Treatment of HIV-1 Infection: In the pooled Phase 3 FLAIR and ATLAS trials, there were 7 confirmed virologic failures (2 consecutive HIV-1 RNA ≥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, E138K, or H221H/L in reverse transcriptase, and 5 of them showed reduced phenotypic susceptibility to rilpivirine (range: 2.4- to 7.1-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 ≥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 7). 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 7). 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 7. Rate of Confirmed Virologic Failure in FLAIR, ATLAS, and ATLAS-2M: Baseline[a] Analysis (Subtype Al, Presence of lntegrase Polymorphism L74I, and Presence of Archived NNRTI Resistance-Associated Substitutions

	FLAIR CAB+RPV N = 283	FLAIR CAR N = 283	ATLAS CAB+RPV N = 308	ATLAS CAR N = 308	ATLAS-2M Q4W N = 523	ATLAS-2M Q8W N = 522
Total confirmed virologic failures	4	3	3	4	2	9
Subtype A1[b]	3/8 (38%)	1/4 (25%)	1/17 (6%)	0/21 (0%)	0/30 (0%)	4/31 (13%)
+L74I[c]	3/5 (60%)	1/3 (33%)	1/16 (6%)	0/19 (0%)	2/28 (0%)	3/26 (12%)
-L74I	0/3 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)	1/5 (20%)
Other subtypes	1/268 (0.4%)	2/272 (0.7%)	2/240 (0.8%)	4/252 (1.6%)	2/409 (0.5%)	5/415 (1.2%)
+L74I[c]	0/49 (0%)	0/43 (0%)	1/29 (3%)	1/39 (2.6%)	0/42 (0%)	2/48 (4%)
-L74I	1/219 (0.5%)	2/229 (0.9%)	1/211 (0.5%)	3/213 (1.4%)	2/367 (0.5%)	3/367 (0.8%)
Missing data	7	7	51	35	84	76
With NNRTI RAS[d]	NA	NA	3/78 (4%)	2/83 (2%)	1/128 (0.8%)	7/117 (6%)

Without NNRTI RAS	NA	NA	0/179 (0%)	2/190 (1%)	1/310 (0.3%)	2/327 (0.6%)
Missing data	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.

[a] Baseline and/or Screening result used.

[b] 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.

[c] L74I and L74L/I mixture.

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

HIV-1 PrEP: There were 12 incident infections and 4 prevalent infections among subjects receiving cabotegravir injection for HIV-1 PrEP in HPTN 083. Genotypic data were generated for viruses from 13 of these 16 subjects (4 subjects with prevalent infections and 9 subjects with incident infections) and phenotypic data were generated for 3 of these viruses. INSTI resistance-associated substitutions were detected in 5 viruses from subjects who achieved target plasma concentrations of cabotegravir (≥0.65 mcg/mL [1.6 μM]) and included R263K (2-fold less susceptible to cabotegravir), E138A+Q148R (6-fold less susceptible to cabotegravir), E138K+Q148K, G140A+Q148R (13-fold less susceptible to cabotegravir), and L74I+E138E/K+G140G/S+Q148R+E157Q.

There were 3 incident infections and 1 prevalent infection among subjects receiving cabotegravir injection for HIV-1 PrEP in HPTN 084. All 3 incident infections occurred during periods with cabotegravir exposures below the target concentration. No variants expressing INSTI resistance-associated substitutions were detected.

Cross-Resistance

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.

Viruses harboring E138A+Q148R or G140A+Q148R with reduced susceptibility to cabotegravir were isolated from subjects using cabotegravir injection for HIV-1 PrEP in HPTN 083. These

viruses remained susceptible to bictegravir and dolutegravir but had cross-resistance to elvitegravir and raltegravir.

Virologic failure isolates from cabotegravir+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.

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.

Mutagenesis

Cabotegravir was 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.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Clinical Trials in Adults for Treatment of HIV-1 Infection

The use of VOCABRIA in combination with EDURANT as an oral lead-in and in patients who miss planned injections with CABENUVA was evaluated in 3 Phase 3 randomized, multicenter, active-controlled, parallel-arm, open-label, non-inferiority trials (Trial 201584: FLAIR [NCT02938520] and Trial 201585: ATLAS [NCT02951052], and Trial 207966: ATLAS-2M [NCT03299049]) in subjects who were virologically suppressed (HIV-1 RNA <50 copies/mL). Please refer to the CABENUVA prescribing information for additional information.

14.2 Clinical Trials in Adults for HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis

The use of VOCABRIA as an oral lead-in and in participants who miss planned injections with APRETUDE to reduce the risk of acquiring HIV-1 infection were evaluated in 2 randomized, double-blind, controlled, multinational trials, Trial 201738 (HPTN 083 [NCT02720094]) in HIV-1 uninfected men and transgender women who have sex with men and have evidence of high-risk behavior for HIV-1 infection and Trial 201739 (HPTN 084 [NCT03164564]) in HIV-1

uninfected cisgender women at risk of acquiring HIV-1. Please refer to the APRETUDE prescribing information for additional information.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Each VOCABRIA tablet contains 30 mg of cabotegravir and is a white, oval, film-coated, biconvex tablet debossed with "SV CTV" on one side.

Bottle of 30 tablets with child-resistant closure NDC 49702-248-13.

Store below 30°C (86°F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

Important Information for Uninfected Individuals Taking VOCABRIA for HIV-1 PrEP

Advise HIV-1 uninfected individuals about the following *[see Warnings and Precautions (5.1)]*:

- VOCABRIA should be used for PrEP as part of an overall HIV-1 infection prevention strategy, including adherence to the dosing schedule and safer sex practices, including condoms, to reduce the risk of STIs.
- VOCABRIA is not always effective in preventing HIV-1 acquisition *[see Clinical Studies (14.2)]*. The time from initiation of VOCABRIA for HIV-1 PrEP to maximal protection against HIV-1 infection is unknown.
- Counsel individuals on the use of other prevention measures (e.g., knowledge of partner HIV-1 status, testing for STIs condom use). Inform individuals about and support their efforts in reducing sexual risk behavior.
- VOCABRIA should be used to reduce the risk of acquiring HIV-1 only in individuals confirmed to be HIV-1 negative *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1)]*. HIV-1 resistance substitutions may emerge in individuals with undiagnosed HIV-1 infection who are taking only VOCABRIA, because VOCABRIA alone does not constitute a complete regimen for HIV-1 treatment; therefore, care should be taken to minimize the risk of initiating or continuing VOCABRIA before confirming the individual is HIV-1 negative.
- If recent (<1 month) exposures to HIV-1 are suspected or clinical symptoms consistent with acute HIV-1 infection are present, use a test approved or cleared by the FDA as an aid in the diagnosis of acute or primary HIV-1 infection.
- If an HIV-1 test indicates possible HIV-1 infection, or if symptoms consistent with acute HIV-1 infection develop following an exposure event, additional HIV testing to determine HIV status is needed. If an individual has confirmed HIV-1 infection, then the individual must be transitioned to a complete HIV-1 treatment regimen.

Hypersensitivity Reactions

Advise patients to immediately contact their healthcare provider if they develop a rash. Instruct patients to immediately stop taking VOCABRIA and seek medical attention if they develop a rash associated with any of the following symptoms: 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 (5.2)]*.

Hepatotoxicity

Inform patients that hepatotoxicity has been reported with cabotegravir *[see Warnings and Precautions (5.3), Adverse Reactions (6.1)]*. Inform patients that monitoring for liver transaminases is recommended when VOCABRIA is used for HIV-1 treatment. Inform individuals that clinical and laboratory monitoring should be considered and APRETUDE should be discontinued if hepatoxicity is confirmed when VOCABRIA is used for HIV-1 PrEP *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Depressive Disorders

Inform patients that depressive disorders (including depressed mood, depression, mood altered, mood swings) have been reported with VOCABRIA for treatment of HIV-1. Inform patients that depressive disorders (including depression, depressed mood, persistent depressive disorder and suicide attempt) have been reported with VOCABRIA for HIV-1 PrEP. Promptly evaluate patients with severe depressive symptoms to assess whether the symptoms are related to VOCABRIA and to determine whether the risks of continued therapy outweigh the benefits *[see Warnings and Precautions (5.4), Adverse Reactions (6.1)]*.

Drug Interactions

Inform patients that VOCABRIA may interact with other drugs and may reduce exposure of VOCABRIA; therefore, advise patients to report to their healthcare provider the use of any other prescription or nonprescription medication or herbal products *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.5), Drug Interactions (7.2, 7.3)]*.

Dosage and Administration

Inform patients that it is important to take VOCABRIA once daily on a regular dosing schedule with a meal at the same time as EDURANT for HIV-1 treatment and to avoid missing doses, as this can result in development of resistance. Instruct patients that if they miss a dose of VOCABRIA, to take it as soon as they remember *[see Dosage and Administration (2.1), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Pregnancy Registry

Inform patients that there is an antiretroviral pregnancy registry to monitor fetal outcomes in those exposed to VOCABRIA during pregnancy *[see 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)]*. Inform individuals it is recommended that women taking VOCABRIA for HIV-1 PrEP breastfeed only if the expected benefit justifies the potential risk to the infant.

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

The other brands listed are trademarks owned by or licensed to their respective owners and are not trademarks owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies. The makers of these brands are not affiliated with and do 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.

VCB:3PI

PHARMACIST—DETACH HERE AND GIVE LEAFLET TO PATIENT

Patient Information
VOCABRIA (voe-KAB-ree-ah)
(cabotegravir)
tablets, for oral use

This Patient Information provides information about two different ways that VOCABRIA may be used. See the section **"What is VOCABRIA?"** for detailed information about how VOCABRIA may be used.

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

Important information for people who take VOCABRIA to help reduce their risk of getting human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection, also called pre-exposure prophylaxis or "PrEP":

Before taking VOCABRIA to reduce your risk of getting HIV-1:

- **You must be HIV-1 negative to start VOCABRIA. You must get tested to make sure that you do not already have HIV-1 infection.**
- **Do not take VOCABRIA for HIV-1 PrEP unless you are confirmed to be HIV-1 negative.**
- Some HIV-1 tests can miss HIV-1 infection in a person who has recently become infected. If you have flu-like symptoms, you could have recently become infected with HIV-1. Tell your healthcare provider if you had a flu-like illness within the last month before starting VOCABRIA or at any time while taking VOCABRIA. Symptoms of new HIV-1 infection include:
  - tiredness
  - joint or muscle aches
  - sore throat
  - rash
  - enlarged lymph nodes in the neck or groin
  - fever
  - headache
  - vomiting or diarrhea
  - night sweats

While you are taking VOCABRIA for HIV-1 PrEP:

- **VOCABRIA does not prevent other sexually transmitted infections. Practice safer sex by using a latex or polyurethane condom to reduce the risk of getting sexually transmitted infections.**
- **You must stay HIV-1 negative to keep taking VOCABRIA for HIV-1 PrEP.**
  - Know your HIV-1 status and the HIV-1 status of your partners.
  - Ask your partners with HIV-1 if they are taking anti-HIV-1 medicines and have an undetectable viral load. An undetectable viral load is when the amount of virus in the blood is too low to be measured in a lab test. To maintain an undetectable viral load, your partners must keep taking HIV-1 medicine as prescribed. Your risk of getting HIV-1 is lower if your partners with HIV-1 are taking effective treatment.
  - Get tested for HIV-1 when your healthcare provider tells you.
  - Get tested for other sexually transmitted infections such as syphilis, chlamydia, and gonorrhea. These infections make it easier for HIV-1 to infect you.
  - If you think you were exposed to HIV-1, tell your healthcare provider right away. They may want to do more tests to be sure you are still HIV-1 negative.
  - Get information and support to help reduce sexual risk behaviors.
  - Do not miss any doses of VOCABRIA. Missing doses increases your risk of getting HIV-1 infection.
  - If you do become HIV-1 positive, you will need to take other medicines to treat HIV-1. VOCABRIA

by itself is not a complete treatment for HIV-1.

If you have HIV-1 and take only VOCABRIA, over time your HIV-1 may become harder to treat.

What is VOCABRIA?

VOCABRIA is a prescription medicine that may be used in two different ways when a person's healthcare provider determines that they meet certain requirements. VOCABRIA is used:

- to treat HIV-1 infection
  - in combination with another HIV-1 medicine called EDURANT (rilpivirine) for short-term treatment of HIV-1 infection in adults to replace their current HIV-1 medicines to assess the tolerability of cabotegravir before receiving the long-acting medicine called CABENUVA (cabotegravir extended-release injectable suspension; rilpivirine extended-release injectable suspension).
  - as oral therapy for people who will miss planned injection dosing with CABENUVA.
- for HIV-1 PrEP to reduce the risk of getting HIV-1 infection
  - for short-term PrEP in adults and adolescents who weigh at least 77 pounds (at least 35 kg) to assess the tolerability of cabotegravir before receiving the long-acting medicine called APRETUDE (cabotegravir extended-release injectable suspension).
  - as oral dosing for people who will miss planned injection dosing with APRETUDE.

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

If you are taking VOCABRIA to treat HIV-1 infection, you should also read the Patient Information for EDURANT.

It is not known if VOCABRIA for treatment of HIV-1 infection is safe and effective in children.

It is not known if VOCABRIA is safe and effective in reducing the risk of HIV-1 infection in children younger than 12 years of age or weighing less than 77 pounds (less than 35 kg).

Do not take VOCABRIA if you:

- have ever had an allergic reaction to cabotegravir.
- are taking any of the following medicines:
  - carbamazepine
  - oxcarbazepine
  - phenobarbital
  - phenytoin
  - rifampin
  - rifapentine

For people taking VOCABRIA for treatment of HIV-1 infection:

Do not take VOCABRIA for HIV-1 infection if you are taking rifabutin.

For people taking VOCABRIA for HIV-1 PrEP:

Do not take VOCABRIA for HIV-1 PrEP if you:

- **already have HIV-1 infection**. If you are HIV-1 positive, you will need to take other medicines to treat HIV-1. VOCABRIA by itself is not a complete treatment for HIV-1.
- **do not know your HIV-1 infection status.** You may already be HIV-1 positive. You need to take other medicines to treat HIV-1. VOCABRIA can only help reduce your risk of getting HIV-1 infection **before** you are infected.
- are allergic to cabotegravir
- are taking any of the medicines listed above. See **"Do not take VOCABRIA for HIV-1 infection if you:"**

Before taking VOCABRIA, 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.
- have or have 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 VOCABRIA will harm your unborn baby. Tell your healthcare provider if you become pregnant while taking VOCABRIA.

  Pregnancy Registry. There is a pregnancy registry for women who take VOCABRIA 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. It is not known if VOCABRIA can pass to your baby in your breast milk.
  - Do not breastfeed if you take VOCABRIA to treat HIV-1 infection because of the risk of passing HIV-1 to your baby.
  - If you take VOCABRIA for HIV-1 PrEP, talk with your healthcare provider about the best way to feed your baby.

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

Some medicines may interact with VOCABRIA. 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 VOCABRIA.

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

How should I take VOCABRIA?

- **For treatment of HIV-1 infection:**
  - Take 1 VOCABRIA tablet and 1 EDURANT tablet 1 time a day for 1 month (at least 28 days) exactly as your healthcare provider tells you.
  - Your healthcare provider may have you take VOCABRIA tablets in combination with EDURANT tablets for 1 month (at least 28 days) before you receive CABENUVA for the first time. This will allow your healthcare provider to assess how well you will tolerate these medicines.
  - Your final dose of VOCABRIA and EDURANT should be taken on the same day you receive your first injections of CABENUVA.
  - If you miss or plan to miss a scheduled monthly or every-2-month injections of CABENUVA by more than 7 days, call your healthcare provider right away to discuss your options.
  - If you take VOCABRIA at the same time as EDURANT, you should take it with a meal.
  - Do not run out of VOCABRIA. The virus in your blood may increase and the virus may become harder to treat when using VOCABRIA to treat HIV-1 infection.
- **For HIV-1 PrEP:**
  - Take 1 VOCABRIA tablet 1 time a day for 1 month (at least 28 days) exactly as your healthcare provider tells you.

- Your healthcare provider may have you take VOCABRIA tablets for 1 month (at least 28 days) before you receive APRETUDE for the first time. This will allow your healthcare provider to assess how well you will tolerate APRETUDE.
- You should receive your first injection of APRETUDE on the day of your last dose of VOCABRIA or within 3 days.
- If you miss or plan to miss a scheduled every 2-month injection of APRETUDE by more than 7 days, call your healthcare provider right away to discuss your options.

- VOCABRIA may be taken with or without food.
- If you take antacid products that contain aluminum or magnesium hydroxide or calcium carbonate, they should be taken at least 2 hours before or 4 hours after you take VOCABRIA.
- Stay under the care of a healthcare provider while taking VOCABRIA.
- Do not change your dose or stop taking VOCABRIA without talking to your healthcare provider.
- Do not miss a dose of VOCABRIA. If you miss a dose of VOCABRIA, take it as soon as you remember.
- If you take too much VOCABRIA, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

What are the possible side effects of VOCABRIA?

VOCABRIA may cause serious side effects including:

- **Allergic reactions.** Call your healthcare provider right away if you develop a rash with VOCABRIA**. Stop taking VOCABRIA 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
- **Liver problems**. Liver problems have happened in people with or 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 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 VOCABRIA for HIV-1 treatment include:

- fatigue
- headache
- diarrhea
- abnormal dreams
- sleep disorders
- nausea
- dizziness
- anxiety
- stomach pain
- stomach bloating
- weakness

The most common side effects of VOCABRIA for HIV-1 PrEP include:

- headache
- nausea
- upper respiratory tract infection
- tiredness
- stomach pain
- diarrhea
- dizziness
- drowsiness
- abnormal dreams

These are not all the possible side effects of VOCABRIA.

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

How should I store VOCABRIA?

Store VOCABRIA below 86°F (30°C).

Keep VOCABRIA and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of VOCABRIA.

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

What are the ingredients in VOCABRIA?

Active ingredient: cabotegravir

Inactive ingredients: hypromellose, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and sodium starch glycolate.

The tablet film-coating contains: hypromellose, polyethylene glycol and titanium dioxide.

Manufactured for:

ViiV Healthcare

ViiV Healthcare
Research Triangle Park, NC 27709

by:
GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

VOCABRIA, APRETUDE, and CABENUVA 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.
VCB:3PIL

For more information call 1-877-844-8872.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 01/2022

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

400 mg

Vocabria 400 mg prolonged-release suspension for injection

600 mg

Vocabria 600 mg prolonged-release suspension for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

400 mg

Each vial contains 400 mg cabotegravir in 2 mL.

600 mg

Each vial contains 600 mg cabotegravir in 3 mL.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Prolonged-release suspension for injection.
White to light pink suspension.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Vocabria injection is indicated, in combination with rilpivirine 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

Vocabria should be prescribed by physicians experienced in the management of HIV infection.

Each injection should be administered by a healthcare professional.

Vocabria injection is indicated for the treatment of HIV-1 in combination with rilpivirine injection, therefore, the prescribing information for rilpivirine injection should be consulted for recommended dosing.

Prior to starting Vocabria injection, healthcare professionals should have carefully selected 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 with missed doses.

Following discontinuation of Vocabria and rilpivirine injection, it is essential to adopt an alternative, fully suppressive antiretroviral regimen no later than one month after the final injection of Vocabria when dosed monthly and no later than two months after the final injection of Vocabria when dosed every 2 months (see section 4.4).

The healthcare provider and patient may decide to use cabotegravir tablets as an oral lead-in prior to the initiation of Vocabria injection to assess tolerability to cabotegravir (see Table 1) or may proceed directly to Vocabria injections (see Table 2 for monthly and Table 3 for every 2 month dosing recommendations).

Posology

Adults

Oral lead-in

When used for oral lead-in, oral cabotegravir together with oral rilpivirine should be taken for approximately one month (at least 28 days) to assess tolerability to cabotegravir and rilpivirine (see section 4.4). One cabotegravir 30 mg tablet should be taken with one rilpivirine 25 mg tablet, once daily. When administered with rilpivirine, cabotegravir tablets should be taken with a meal (see cabotegravir tablet prescribing information).

Table 1 Oral Lead-in Dosing Schedule in Adults

	ORAL LEAD-IN
Medicinal product	**For 1 month (at least 28 days), followed by the Initiation Injection[a]**
Cabotegravir	30 mg once daily
Rilpivirine	25 mg once daily

[a] see Table 2 for monthly injection dosing schedule and Table 3 for every 2 month dosing schedule.

Monthly dosing
Initiation injection (600 mg corresponding to 3 mL dose)
On the final day of current antiretroviral therapy or oral lead-in therapy, the recommended initial dose of Vocabria injection in adults is a single 600 mg intramuscular injection. Vocabria injection and rilpivirine injection should be administered at separate gluteal injection sites at the same visit.

Continuation injection (400 mg corresponding to 2 mL dose)
After the initiation injection, the continuation injection dose of Vocabria in adults is a single 400 mg monthly intramuscular injection. Vocabria injection and rilpivirine injection should be administered at separate gluteal injection sites at the same visit. Patients may be given injections up to 7 days before or after the date of the monthly 400 mg injection schedule.

Table 2 Recommended monthly intramuscular dosing schedule in adults

		INITIATION INJECTION	**CONTINUATION INJECTION**
Medicinal product		**Direct to injection: month 1** **or**	**One month after initiation injection and monthly onwards**

		Following oral lead-in: month 2	
Vocabria		600 mg	400 mg
Rilpivirine		900 mg	600 mg

Every 2 Month Dosing
Initiation Injections – one month apart (600 mg)
On the final day of current antiretroviral therapy or oral lead-in therapy, the recommended initial Vocabria injection in adults is a single 600 mg intramuscular injection.

One month later, a second Vocabria 600 mg intramuscular injection should be administered. Patients may be given the second 600 mg initiation injection up to 7 days before or after the scheduled dosing date.

Vocabria injection and rilpivirine injection should be administered at separate gluteal injection sites at the same visit.

Continuation Injections – 2 months apart (600 mg)
After the initiation injections, the recommended Vocabria continuation injection dose in adults is a single 600 mg intramuscular injection administered every 2 months. Vocabria injection and rilpivirine injection should be administered at separate gluteal injection sites at the same visit. Patients may be given injections up to 7 days before or after the date of the every 2 month, 600 mg injection schedule.

Table 3 Recommended every 2 month intramuscular dosing schedule in adults

		INITIATION INJECTIONS	**CONTINUATION INJECTIONS**
Medicinal product		**Direct to injection: months 1 and 2** **or** **Following oral lead-in: months 2 and 3**	**Two months after final initiation injection and every 2 months onwards**
Vocabria		600 mg	600 mg
Rilpivirine		900 mg	900 mg

Dosing recommendations when switching from monthly to every 2 month injections
Patients switching from a monthly continuation injection schedule to an every 2 month continuation injection schedule should receive a single 600 mg intramuscular injection of cabotegravir one month after the last 400 mg continuation injection dose and then 600 mg every 2 months thereafter.

Dosing recommendations when switching from every 2 month to monthly injections
Patients switching from an every 2 month continuation injection schedule to a monthly continuation dosing schedule should receive a single 400 mg intramuscular injection of cabotegravir 2 months after the last 600 mg continuation injection dose and then 400 mg monthly thereafter.

Missed doses

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

Missed monthly injection
If a patient plans to miss a scheduled injection visit by more than 7 days, oral therapy (one 30 mg cabotegravir tablet and one 25 mg rilpivirine tablet once daily) may be used to replace up to 2 consecutive monthly injection visits. For oral therapy durations greater than two months, an alternative oral regimen is recommended.

The first dose of oral therapy should be taken one month (+/- 7 days) after the last injection doses of Vocabria and rilpivirine. Injection dosing should be resumed on the day oral dosing completes, as recommended in Table 4.

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

Time since last injection	**Recommendation**
≤2 months:	Continue with the monthly 400 mg injection schedule as soon as possible
>2 months:	Re-initiate the patient on the 600 mg dose, and then continue to follow the monthly 400 mg injection schedule.

Missed 2 month injection
If a patient plans to miss a scheduled Vocabria injection visit by more than 7 days, oral therapy (one 30 mg cabotegravir tablet and one 25 mg rilpivirine tablet, once daily) may be used to replace one, 2-monthly injection visit. For oral therapy durations greater than two months, an alternative oral regimen is recommended.

The first dose of oral therapy should be taken two months (+/- 7 days) after the last injection doses of cabotegravir and rilpivirine. Injection dosing should be resumed on the day oral dosing completes, as recommended in Table 5.

Table 5 Vocabria injection dosing recommendations after missed injections or oral therapy for patients on every 2 month injection dosing

Missed Injection Visit	**Time since last injection**	**Recommendation (all injections are 3 mL)**
Injection 2	**≤2 months**	Resume with 600 mg injection as soon as possible and then continue with the every 2 month injection schedule.
	>2 months	Re-initiate the patient on the 600 mg dose, followed by a second 600 mg initiation injection one month later. Then follow the every 2 month injection schedule.
Injection 3 or later	**≤3 months**	Resume with 600 mg injection as soon as possible and then continue with the every 2 month injection schedule.
	>3 months	Re-initiate the patient on the 600 mg dose, followed by a second 600 mg initiation injection one month later. Then follow the every 2 month injection schedule.

Elderly
No dose adjustment is required in elderly patients. There are limited data available on the use of cabotegravir in patients aged 65 years and over (see section 5.2).

Renal impairment
No dosage adjustment is required in patients with mild to severe renal impairment (CrCl <30 mL/min and not on dialysis [see section 5.2]). Cabotegravir has not been studied in patients with end-stage renal disease on renal replacement therapy. As cabotegravir is greater than 99% protein bound, dialysis is not expected to alter exposures of cabotegravir. If administered in a patient on renal replacement therapy, cabotegravir should be used with caution.

Hepatic impairment
No dosage adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh score A or B). Cabotegravir has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score C, [see section 5.2]). If administered in a patient with severe hepatic impairment, cabotegravir should be used with caution.

Paediatric population
The safety and efficacy of Vocabria in children and adolescents aged under 18 years have not been established. No data are available.

Method of administration

For intramuscular use. Care should be taken to avoid inadvertent injection into a blood vessel.

Vocabria injection should be administered by a healthcare professional. For instructions on administration, see "Instructions for Use" in the package leaflet.

Vocabria injection should always be co-administered with rilpivirine injection. The order of injections is not important. The prescribing information for rilpivirine injection should be consulted for recommended dosing.

When administering Vocabria injection, healthcare professionals 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.

Hold the vial firmly and vigorously shake for a full 10 seconds. Invert the vial and check the resuspension. It should look uniform. If the suspension is not uniform, shake the vial 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.

Concomitant use with rifampicin, rifapentine, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin or phenobarbital (see section 4.5).

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 final injection of Vocabria when dosed monthly and no later than two months after the final injection of Vocabria when dosed every 2 months.

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

Long acting properties of Vocabria injection

Residual concentrations of cabotegravir may remain in the systemic circulation of patients for prolonged periods (up to 12 months or longer), therefore, physicians should take the prolonged release characteristics of Vocabria injection into consideration when the medicinal product is discontinued (see sections 4.5, 4.6, 4.7 and 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 ≥30 kg/m^2. In patients with an incomplete or uncertain treatment history without pre-treatment resistance analyses, caution is warranted in the presence of either BMI ≥30 kg/m^2 or HIV-1 A6/A1 subtype (see section 5.1).

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions have been reported in association with other integrase inhibitors. These reactions were characterised by rash, constitutional findings and sometimes organ dysfunction, including liver injury. Administration of cabotegravir oral lead-in was used in clinical studies to help identify patients who may be at risk of a hypersensitivity reaction. While no such reactions have been observed to date in association with Vocabria, physicians should remain vigilant and should discontinue Vocabria and other suspected medicinal products immediately, should signs or symptoms of hypersensitivity develop (including, but not limited to, severe rash, or rash accompanied by fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, conjunctivitis, facial oedema, hepatitis, eosinophilia or angioedema). Clinical status, including liver aminotransferases should be monitored and appropriate therapy initiated. (see section 4.2, Long acting properties of Vocabria injection and section 5.1).

Hepatoxicity

Hepatotoxicity has been reported in a limited number of patients receiving Vocabria with or without known pre-existing hepatic disease (see section 4.8). Administration of cabotegravir oral lead-in was used in clinical studies to help identify patients who may be at risk of hepatotoxicity.
Monitoring of liver chemistries is recommended and treatment with Vocabria should be discontinued if hepatotoxicity is suspected (see Long acting properties of Vocabria injection).

HBV/HCV co-infection

Patients with hepatitis B co-infection were excluded from studies with Vocabria. It is not recommended to initiate Vocabria in patients with hepatitis B co-infection. 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. Monitoring of liver function is recommended in patients with hepatitis C co-infection.

Interactions with medicinal products

Caution should be given to prescribing Vocabria injection with medicinal products that may reduce its exposure (see Section 4.5).

Concomitant use of Vocabria injection with rifabutin is not recommended (see section 4.5).

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.

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.

Opportunistic infections

Patients should be advised that Vocabria or any other antiretroviral therapy do 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.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Vocabria injection, in combination with rilpivirine injection, is indicated for the treatment of HIV-1, therefore, the prescribing information for rilpivirine injection should be consulted for associated interactions.

Effect of other medicinal products on the pharmacokinetics of cabotegravir

Cabotegravir is primarily metabolised by uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT) 1A1 and to a lesser extent by UGT1A9. Medicinal products which are strong inducers of UGT1A1 or UGT1A9 are expected to decrease cabotegravir plasma concentrations leading to lack of efficacy (see section 4.3 and table 6 below). In poor metabolizers of UGT1A1, representing a maximum clinical UGT1A1 inhibition, the mean AUC, C_{max} and C_{tau} of oral cabotegravir increased by up to 1.5-fold. The impact of an UGT1A1 inhibitor may be slightly more pronounced, however, considering the safety margins of cabotegravir, this increase is not expected to be clinically relevant. No dosing adjustments for Vocabria are, therefore, recommended in the presence of UGT1A1 inhibitors (e.g. atazanavir, erlotinib, sorafenib).

Cabotegravir is a substrate of P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP), however, because of its high permeability, no alteration in absorption is expected when co-administered with either P-gp or BCRP inhibitors.

Effect of cabotegravir on the pharmacokinetics of other medicinal products

In vivo, cabotegravir did not have an effect on midazolam, a cytochrome P450 (CYP) 3A4 probe. *In vitro*, cabotegravir did not induce CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4.

In vitro cabotegravir inhibited organic anion transporters (OAT) 1 (IC_{50}=0.81 μM) and OAT3 (IC_{50}=0.41 μM). Therefore, caution is advised when co-dosing with narrow therapeutic index OAT1/3 substrate drugs (e.g. methotrexate).

Vocabria and rilpivirine injections are 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. The following information regarding drug-drug interactions with other antiretroviral medicinal products is provided in the event that Vocabria and rilpivirine injections are stopped and initiation of an alternative antiviral therapy is necessary (see section 4.4). Based on the *in vitro* and clinical drug interaction profile, cabotegravir is not expected to alter concentrations of other anti-retroviral medications including protease inhibitors, nucleoside reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, integrase inhibitors, entry inhibitors or ibalizumab.

No drug interaction studies have been performed with cabotegravir injection. The drug interaction data provided in Table 6 is obtained from studies with oral cabotegravir (increase is indicated as "↑", decrease as "↓", no change as "↔", area under the concentration versus time curve as "AUC", maximum observed concentration as "C_{max}", concentration at end of dosing interval as "Cτ").

Table 6 Drug Interactions

Medicinal products by therapeutic areas	**Interaction** Geometric mean change (%)	**Recommendations concerning co-administration**
HIV-1 Antiviral medicinal products		
Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor: Etravirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% Cτ ↔ 0%	Etravirine did not significantly change cabotegravir plasma concentration. No dose adjustment of Vocabria is necessary when initiating injections following etravirine use.
Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor: Rilpivirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% Cτ ↑ 14% Rilpivirine ↔ AUC ↓ 1% C_{max} ↓ 4% Cτ ↓ 8%	Rilpivirine did not significantly change cabotegravir plasma concentration. No dose adjustment of Vocabria injection is necessary when co-administered with rilpivirine.
Anticonvulsants		
Carbamazepine Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir ↓	Metabolic inducers may significantly decrease cabotegravir plasma concentration. Concomitant use is contraindicated (see section 4.3).
Antimycobacterials		
Rifampicin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 6%	Rifampicin significantly decreased cabotegravir plasma concentration which is likely to result in loss of therapeutic effect. Dosing recommendations for co-administration of Vocabria with rifampicin have not been established and co-administration of Vocabria with rifampicin is contraindicated (see section 4.3).
Rifapentine	Cabotegravir ↓	Rifapentine may significantly decrease cabotegravir plasma concentrations. Concomitant use is contraindicated (see section 4.3).
Rifabutin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C_{max} ↓ 17% Cτ ↓ 8%	Rifabutin may decrease cabotegravir plasma concentration. Concomitant use should be avoided.

Oral contraceptives		
Ethinyl estradiol (EE) and Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C_{max} ↓ 8% Cτ ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% Cτ ↑ 7%	Cabotegravir did not significantly change ethinyl estradiol and levonorgestrel plasma concentrations to a clinically relevant extent. No dose adjustment of oral contraceptives is necessary when co-administered with Vocabria.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are a limited amount of data from the use of cabotegravir in pregnant women. The effect of Vocabria on human pregnancy is unknown.

Cabotegravir was not teratogenic when studied in pregnant rats and rabbits but, exposures higher than the therapeutic dose showed reproductive toxicity in animals (see section 5.3). The relevance to human pregnancy is unknown.

Vocabria injection is not recommended during pregnancy unless the expected benefit justifies the potential risk to the foetus.

Cabotegravir has been detected in systemic circulation for up to 12 months or longer after an injection (see section 4.4).

Breast-feeding

It is expected that cabotegravir will be secreted into human milk based on animal data, although this has not been confirmed in humans. Cabotegravir may be present in human milk for up to 12 months or longer after the last cabotegravir injection.

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

Fertility

There are no data on the effects of cabotegravir on human male or female fertility. Animal studies indicate no effects of cabotegravir on male or female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Patients should be informed that dizziness, fatigue and somnolence has been reported during treatment with Vocabria injection. The clinical status of the patient and the adverse reaction profile of Vocabria injection should be borne in mind when considering the patient's ability to drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions (ARs) from monthly dosing studies were injection site reactions (up to 84%), headache (up to 12%) and pyrexia[4] (10%).
The most frequently reported ARs from ATLAS-2M every 2 month dosing were injection site reactions (76%), headache (7%) and pyrexia[4] (7%).

Tabulated list of adverse reactions

The ARs identified for cabotegravir or rilpivirine are listed in Table 7 by body system organ class and frequency. Frequencies are defined as very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1 000 to <1/100), rare (≥1/10 000 to <1/1 000), very rare (<1/10 000).

Table 7 Tabulated summary of adverse reactions[1]

MedDRA System Organ Class (SOC)	**Frequency Category**	**ARs for Vocabria + rilpivirine regimen**
Psychiatric disorders	Common	Depression Anxiety Abnormal dreams Insomnia
	Uncommon	Suicide attempt; Suicidal ideation (particularly in patients with a pre-existing history of psychiatric illness)
Nervous system disorders	Very common	Headache
	Common	Dizziness
	Uncommon	Somnolence Vasovagal reactions (in response to injections)
Gastrointestinal disorders	Common	Nausea Vomiting Abdominal pain[2] Flatulence Diarrhoea
Hepatobiliary Disorders	Uncommon	Hepatotoxicity
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Rash[3]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Myalgia
General disorders and administrative site conditions	Very common	Injection site reactions (pain and discomfort, nodule, induration) Pyrexia[4]
	Common	Injection site reactions (swelling, erythema, pruritus, 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

[1] 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.
[2] Abdominal pain includes the following grouped MedDRA preferred term: abdominal pain, upper abdominal pain.
[3] Rash includes the following grouped MedDRA preferred terms: rash, rash erythematous, rash generalised, rash macular, rash maculo-papular, rash morbilliform, rash papular, rash pruritic.
[4] Pyrexia includes the following grouped MedDRA preferred terms: feeling hot, body temperature increased. The majority of pyrexia events were reported within one week of injections.

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 Vocabria and rilpivirine injection regimen with Direct to Injection did not identify any new safety concerns related to omitting the oral lead-in phase (see section 5.1).

Description of selected adverse reactions

Local injection site reactions (ISRs)
Up to 1% of subjects discontinued treatment with Vocabria plus rilpivirine because of ISRs. When dosing monthly, up to 84% of subjects reported injection site reactions; out of 30393 injections, 6815 ISRs were reported. When dosing every 2 months, 76% of patients reported injection site reactions; out of 8470 injections, 2507 ISRs were reported.

The severity of reactions was 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 overall ISR events was 3 days. The percentage of subjects reporting ISRs decreased over time.

Weight increased
At the Week 48 time point, subjects in studies FLAIR and ATLAS, who received Vocabria plus rilpivirine gained a median of 1.5 kg in weight subjects continuing on their current antiretroviral therapy (CAR) gained a median of 1.0 kg (pooled analysis). In the individual studies FLAIR and ATLAS, the median weight gains in the Vocabria plus rilpivirine 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 2-monthly Vocabria plus rilpivirine dosing arms was 1.0 kg.

Changes in laboratory chemistries
Small, non-progressive increases in total bilirubin (without clinical jaundice) were observed with treatment with Vocabria 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).

Elevated transaminases (ALT/AST) were observed in subjects receiving Vocabria plus rilpivirine during clinical studies. These elevations were primarily attributed to acute viral hepatitis. A few subjects on oral therapy had transaminase elevations attributed to suspected drug-related hepatotoxicity; these changes were reversible upon discontinuation of treatment (see section 4.4).

Elevated lipases were observed during clinical trials with Vocabria plus rilpivirine; Grade 3 and 4 lipase increases occurred at a higher incidence with Vocabria plus rilpivirine compared with CAR. These elevations were generally asymptomatic and did not lead to Vocabria plus rilpivirine 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 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 no specific treatment for Vocabria overdose. If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring as necessary.

Cabotegravir is known to be highly protein bound in plasma; therefore, dialysis is unlikely to be helpful in removal of medicinal product from the body. Management of overdose with Vocabria injection should take into consideration the prolonged exposure to the medicine following an injection.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antiviral for systemic use, integrase inhibitor, ATC code: J05AJ04.

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.

Pharmacodynamic effects

Antiviral activity in cell culture
Cabotegravir exhibited antiviral activity against laboratory strains of wild-type HIV-1 with mean concentration of cabotegravir necessary to reduce viral replication by 50 percent (EC_{50}) values of 0.22 nM in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), 0.74 nM in 293T cells and 0.57 nM in MT-4 cells. Cabotegravir demonstrated antiviral activity in cell culture against a panel of 24 HIV-1 clinical isolates (three in each group of M clades A, B, C, D, E, F, and G, and 3 in group O) with EC_{50} values ranging from 0.02 nM to 1.06 nM for HIV-1. Cabotegravir EC_{50} values against three HIV-2 clinical isolates ranged from 0.10 nM to 0.14 nM. No clinical data is available in patients with HIV-2.

Antiviral Activity in combination with other medicinal products
No medicines with inherent anti-HIV activity were antagonistic to cabotegravir's antiretroviral activity (*in vitro* assessments were conducted in combination with rilpivirine, lamivudine, tenofovir and emtricitabine).

Resistance in vitro
Isolation from wild-type HIV-1 and activity against resistant strains: Viruses with >10-fold increase in cabotegravir EC_{50} were not observed during the 112-day passage of strain IIIB. The following integrase (IN) mutations emerged after passaging wild type HIV-1 (with T124A polymorphism) in the presence of cabotegravir: Q146L (fold-change [FC] range 1.3-4.6), S153Y (FC range 2.8-8.4), and I162M (FC = 2.8). As noted above, the detection of T124A is selection of a pre-existing minority variant that does not have differential susceptibility to cabotegravir. No amino acid substitutions in the integrase region were selected when passaging the wild-type HIV-1 NL-432 in the presence of 6.4 nM of cabotegravir through Day 56.

Among the multiple mutants, the highest FC was observed with mutants containing Q148K or Q148R. E138K/Q148H resulted in a 0.92-fold decrease in susceptibility to cabotegravir but E138K/Q148R resulted in a 12-fold decrease in susceptibility and E138K/Q148K resulted in an 81-fold decrease in susceptibility to cabotegravir. G140C/Q148R and G140S/Q148R resulted in a 22- and 12-fold decrease in susceptibility to cabotegravir, respectively. While N155H did not alter susceptibility to cabotegravir, N155H/Q148R resulted in a 61-fold decrease in susceptibility to cabotegravir. Other multiple mutants, which resulted in a FC between 5 and 10, are: T66K/L74M (FC=6.3), G140S/Q148K (FC=5.6), G140S/Q148H (FC=6.1) and E92Q/N155H (FC=5.3).

Resistance in vivo
The number of subjects who met Confirmed Virologic Failure (CVF) criteria was low across the pooled FLAIR and ATLAS trials. In the pooled analysis, there were 7 CVFs on cabotegravir plus rilpivirine (7/591, 1.2%) and 7 CVFs on current antiretroviral regimen (7/591, 1.2%). The three CVFs on cabotegravir plus rilpivirine in FLAIR with resistance data had Subtype A1. In addition, 2 of the 3 CVFs had treatment-emergent integrase inhibitor resistance associated substitution Q148R while one of the three had G140R with reduced phenotypic susceptibility to cabotegravir. All 3 CVFs carried one rilpivirine resistance-associated substitution: K101E, E138E/A/K/T or E138K, and two of the three showed reduced phenotypic susceptibility to rilpivirine. The 3 CVFs in ATLAS had subtype A, A1 and AG. One of the three CVFs carried the INI resistance-associated substitution N155H at failure with reduced cabotegravir phenotype susceptibility. All three CVFs carried one rilpivirine resistance-associated substitution at failure: E138A, E138E/K or E138K, and showed reduced phenotypic susceptibility to rilpivirine. In two of these three CVFs, the rilpivirine resistance-associated substitutions observed at failure were also observed at baseline in PBMC HIV-1 DNA. The seventh CVF (FLAIR) never received an injection.

The substitutions associated with resistance to long-acting cabotegravir injection, observed in the pooled ATLAS and FLAIR trials were G140R (n=1), Q148R (n=2), and N155H (n=1).

In the ATLAS-2M study 10 subjects met CVF criteria through Week 48: 8 subjects (1.5%) in the Q8W arm and 2 subjects (0.4%) in the Q4W arm. Eight subjects met CVF criteria at or before the Week 24 timepoint.

At Baseline in the Q8W arm, 5 subjects had rilpivirine resistance-associated mutations of Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A or E138E/A and 1 subject contained cabotegravir resistance mutation, G140G/R (in addition to the above Y188Y/F/H/L rilpivirine resistance-associated mutation). At the suspected virologic failure (SVF) timepoint in the Q8W arm, 6 subjects had rilpivirine resistance-associated mutations with 2 subjects having an addition of K101E and 1 subject having an addition of E138E/K from Baseline to SVF timepoint. Rilpivirine FC was above the biological cut-off for 7 subjects and ranged from 2.4 to 15. Five of the 6 subjects with rilpivirine resistance-associated substitution, also had INSTI resistance-associated substitutions, N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n=2). INSTI substitution, L74I, was seen in 4/7 subjects. The Integrase genotype and phenotype assay failed for one subject and cabotegravir phenotype was unavailable for another. FCs for the Q8W subjects ranged from 0.6 to 9.1 for cabotegravir, 0.8 to 2.2 for dolutegravir and 0.8 to 1.7 for bictegravir.

In the Q4W arm, neither subject had any rilpivirine or INSTI resistance-associated substitutions at Baseline. One subject had the NNRTI substitution, G190Q, in combination with the NNRTI polymorphism, V189I. At SVF timepoint, one subject had on-treatment rilpivirine resistance-associated mutations, K101E + M230L and the other retained the G190Q + V189I NNRTI substitutions with the addition of V179V/I. Both subjects showed reduced phenotypic susceptibility to rilpivirine. Both subjects also had INSTI resistance-associated mutations, either Q148R + E138E/K or N155N/H at SVF and 1 subject had reduced susceptibility to cabotegravir. Neither subject had the INSTI substitution, L74I. FCs for the Q4W subjects were 1.8 and 4.6 for cabotegravir, 1.0 and 1.4 for dolutegravir and 1.1 and 1.5 for bictegravir.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of Vocabria plus rilpivirine has been evaluated in two Phase III randomised, multicentre, active-controlled, parallel-arm, open-label, non-inferiority studies, FLAIR (study 201584) and ATLAS (study 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 (INSTI) containing regimen for 20 weeks (either dolutegravir/abacavir/lamivudine or dolutegravir plus 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 the Vocabria plus rilpivirine regimen or remain on the current antiretroviral (CAR) regimen. Subjects randomised to receive the Vocabria plus rilpivirine regimen, initiated treatment with oral lead-in dosing with one 30 mg Vocabria tablet plus one 25 mg rilpivirine tablet, daily, for at least 4 weeks, followed by treatment with Vocabria injection (month 1: 600 mg injection, month 2 onwards: 400 mg injection) plus rilpivirine injection (month 1: 900 mg injection, month 2 onwards: 600 mg injection) every month for an additional 44 weeks. This study was extended to 96 weeks.

Patients virologically suppressed (stable on prior ARV therapy 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 the Vocabria plus rilpivirine regimen or remained on the CAR regimen. Subjects randomised to receive the Vocabria plus rilpivirine regimen, initiated treatment with oral lead-in dosing with one 30 mg Vocabria tablet plus one 25 mg rilpivirine tablet, daily for at least 4 weeks, followed by treatment with Vocabria injection (month 1: 600 mg injection, month 2 onwards: 400 mg injection) plus rilpivirine injection (month 1: 900 mg injection, month 2 onwards: 600 mg injection) every month 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 medicine class prior to randomisation and this was similar between treatment arms.

Pooled data
At baseline, in the pooled analysis, for the Vocabria plus rilpivirine arm, the median age of subjects was 38 years, 27% were female, 27% were non-white, 1% were ≥ 65 years and 7% had CD4+ cell count less than 350 cells per mm3; these characteristics were similar between treatment arms.

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

In a pooled analysis of the two pivotal studies, Vocabria plus rilpivirine was non-inferior to CAR on the proportion of subjects having plasma HIV-1 RNA ≥50 c/mL (1.9% and 1.7% respectively) at Week 48. The adjusted treatment difference between Vocabria plus rilpivirine and CAR (0.2; 95% CI: -1.4, 1.7) for the pooled analysis met the non-inferiority criterion (upper bound of the 95% CI below 4%).

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

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

	FLAIR		ATLAS		Pooled Data	
	Vocabria + RPV N=283	**CAR N=283**	**Vocabria + RPV N=308**	**CAR N=308**	**Vocabria +RPV N=591**	**CAR N=591**
HIV-1 RNA≥50 copies/mL† (%)	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)	
HIV-1 RNA <50 copies/mL (%)	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)	
No virologic data at Week 48 window (%)	12 (4.2)	12 (4.2)	18 (5.8)	11 (3.6)	30 (5.1)	23 (3.9)
Reasons						
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.
† Includes subjects who discontinued for lack of efficacy, discontinued while not supressed.
N = Number of subjects in each treatment group, CI = confidence interval, CAR = current antiviral regimen.

Table 9 Proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA ≥50 copies/mL at Week 48 for key baseline factors (Snapshot Outcomes).

Baseline factors		**Pooled Data from FLAIR and ATLAS**	
		Vocabria+RPV N=591 n/N (%)	**CAR N=591 n/N (%)**
Baseline CD4+ (cells/ mm^3)	<350	0/42	2/54 (3.7)
	≥350 to <500	5/120 (4.2)	0/117
	≥500	6/429 (1.4)	8 / 420 (1.9)
Gender	Male	6/429 (1.4)	9/423 (2.1)
	Female	5/162 (3.1)	1/168 (0.6)
Race	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
BMI	<30 kg/m^2	6/491 (1.2)	8/488 (1.6)
	≥30 kg/m^2	5/100 (5.0)	2/103 (1.9)

Age (years)	<50	9/492 (1.8)	8/466 (1.7)
	≥50	2/99 (2.0)	2/125 (1.6)
Baseline antiviral therapy at randomisation	PI	1/51 (2.0)	0/54
	INI	6/385 (1.6)	9/382 (2.4)
	NNRTIs	4/155 (2.6)	1/155 (0.6)

BMI= body mass index
PI= Protease inhibitor
INI= Integrase inhibitor
NNRTI= non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor

In the FLAIR and ATLAS studies, treatment differences across baseline characteristics (CD4+ count, gender, race, BMI, age, baseline third medicine 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 ≥50 c/mL in Vocabria plus rilpivirine (n=283) and CAR (n=283) was 3.2% and 3.2% respectively (adjusted treatment difference between Vocabria plus rilpivirine and CAR [0.0; 95% CI: -2.9, 2.9]). The proportion of subjects having plasma HIV-1 RNA <50 c/mL in Vocabria plus rilpivirine and CAR was 87% and 89%, respectively (adjusted treatment difference between Vocabria plus rilpivirine and CAR [-2.8; 95% CI: -8.2, 2.5]).

Week 124 FLAIR Direct to Injection vs 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 Vocabria plus rilpivirine in the Extension Phase. Subjects were given the option to switch with or without an oral lead-in phase, creating an oral lead-in (OLI) group (n=121) and a direct to injection (DTI) group (n=111).

At Week 124, the proportion of subjects with HIV-1 RNA ≥50 copies/mL was 0.8% and 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 OLI (93.4%) and DTI (99.1%) groups.

Every 2 month dosing

Patients virologically suppressed (stable on prior ARV therapy for at least 6 months)

The efficacy and safety of Vocabria injection given every 2 months, has been evaluated in one Phase IIIb 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 Vocabria plus rilpivirine injection regimen administered either every 2 months or monthly. Subjects initially on non-cabotegravir/rilpivirine treatment received oral lead-in treatment comprising one 30 mg Vocabria tablet plus one 25 mg rilpivirine tablet, daily, for at least 4 weeks. Subjects randomised to monthly Vocabria injections (month 1: 600 mg injection, month 2 onwards: 400 mg injection) and rilpivirine injections (month 1: 900 mg injection, month 2 onwards: 600 mg injection) received treatment for an additional 44 weeks. Subjects randomised to every 2 month Vocabria injections (600 mg injection at months 1, 2, 4 and every 2 months thereafter) and rilpivirine injections (900 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 Vocabria plus rilpivirine 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 ≥ 65 years and 6% had a CD4+ cell count less than 350 cells per 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 ≥50 c/mL at Week 48 (snapshot algorithm for the ITT-E population).

In ATLAS-2M, Vocabria and rilpivirine administered every 2 months was non-inferior to Vocabria and rilpivirine administered every month on the proportion of subjects having plasma HIV-1 RNA ≥50 c/mL (1.7% and 1.0% respectively) at Week 48. The adjusted treatment difference between Vocabria and 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)

	2 month Dosing (Q8W)	**Monthly Dosing (Q4W)**
	N=522 (%)	**N=523 (%)**
HIV-1 RNA≥50 copies/mL† (%)	9 (1.7)	5 (1.0)
Treatment Difference % (95% CI)*	0.8 (-0.6, 2.2)	
HIV-1 RNA <50 copies/mL (%)	492 (94.3)	489 (93.5)
Treatment Difference % (95% CI)*	0.8 (-2.1, 3.7)	
No virologic data at week 48 window	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.
† 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 antiviral regimen.

Table 11 Proportion of subjects with Plasma HIV-1 RNA ≥50 copies/mL at Week 48 for key baseline factors (Snapshot Outcomes).

Baseline factors		**Number of HIV-1 RNA ≥50 c/mL/Total Assessed (%)**	
		2 Month Dosing (Q8W)	**Monthly dosing (Q4W)**
Baseline CD4+ cell count (cells/mm3)	<350	1/ 35 (2.9)	1/ 27 (3.7)
	350 to <500	1/ 96 (1.0)	0/ 89
	≥500	7/391 (1.8)	4/407 (1.0)
Gender	Male	4/385 (1.0)	5/380 (1.3)
	Female	5/137 (3.5)	0/143
Race	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)
BMI	<30 kg/m^2	3/409 (0.7)	3/425 (0.7)
	≥30 kg/m^2	6/113 (5.3)	2/98 (2.0)
Age (years)	<35	4/137 (2.9)	1/145 (0.7)
	35 to <50	3/242 (1.2)	2/239 (0.8)
	≥50	2/143 (1.4)	2/139 (1.4)
Prior exposure CAB/RPV	None	5/327 (1.5)	5/327 (1.5)
	1-24 weeks	3/69 (4.3)	0/68
	>24 weeks	1/126 (0.8)	0/128

BMI= body mass index

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 and ATLAS-2M), including data from 1039 HIV-infected adults with no prior exposure to Vocabria plus rilpivirine, examined the influence of baseline viral and participant characteristics, dosing regimen, and post-baseline plasma drug concentrations on confirmed virologic failure (CVF) using regression modelling with a variable selection procedure. Through Week 48 in these studies, 13/1039 (1.25%) participants had CVF while receiving cabotegravir and rilpivirine.

Four covariates were significantly associated (P<0.05 for each adjusted odds ratio) with increased risk of CVF: rilpivirine resistance mutations 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, body mass index of at least 30 kg/m^2 (associated with cabotegravir pharmacokinetics). Other variables 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 an increased risk of CVF: rilpivirine resistance mutations, HIV-1 subtype A6/A1, or BMI≥30 kg/m^2 (see Table 12).

Table 12 Week 48 outcomes by presence of key baseline factors of rilpivirine resistance associated mutations, Subtype A6/A1[1] and BMI ≥30 kg/m^2

Baseline Factors (number)	**Virologic Successes (%)[2]**	**Confirmed Virologic Failure (%)[3]**
0	694/732 (94.8)	3/732 (0.41)
1	261/272 (96.0)	1/272 (0.37)[4]
≥2	25/35 (71.4)	9/35 (25.7)[5]
TOTAL (95% Confidence Interval)	980/1 039 (94.3) (92.74%, 95.65%)	13/1 039 (1.25) (0.67%, 2.13%)

[1] HIV-1 subtype A1 or A6 classification based on Los Alamos National Library panel from HIV Sequence database (June 2020)
[2]Based on the FDA Snapshot algorithm of RNA <50 copies/mL.

[3] Defined as two consecutive measurements of HIV RNA ≥200 copies/mL.
[4] Positive Predictive Value (PPV) <1%; Negative Predictive Value (NPV) 98%; sensitivity 8%; specificity 74%
[5] 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 Vocabria injection in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of HIV-1 infection.

5.2 Pharmacokinetic properties

Cabotegravir pharmacokinetics is similar between healthy and HIV-infected subjects. The PK variability of cabotegravir is moderate to high. In HIV-infected subjects participating in Phase III studies, between-subject CVb% for C_{tau} ranged from 39 to 48%. Higher between-subject variability ranging from 41% to 89% was observed with single dose administration of long-acting cabotegravir injection.

Table 13 Pharmacokinetic parameters following cabotegravir orally once daily, and initiation, monthly and every 2 month continuation intramuscular injections

Dosing Phase	Dosage Regimen	Geometric Mean (5th, 95th Percentile)[a]		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µ•h/mL)	C_{max} (µ/mL)	C_{tau} (µ/mL)
Oral lead-in[c]	30 mg once daily	145 (93.5, 224)	8.0 (5.3, 11.9)	4.6 (2.8, 7.5)
Initial injection[d]	600 mg IM Initial Dose	1 591 (714, 3 245)	8.0 (5.3, 11.9)	1.5 (0.65, 2.9)
Monthly injection[e]	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[e]	600 mg IM Every 2-month	3,764 (2 431, 5 857)	4.0 (2.3, 6.8)	1.6 (0.8, 3.0)

[a] Pharmacokinetic (PK) parameter values were based on individual post-hoc estimates from population PK models for patients in FLAIR and ATLAS for the monthly regimen and in ATLAS-2M for the every 2 month regimen.
[b] tau is dosing interval: 24 hours for oral administration; 1 month for monthly and 2 months for every 2 month IM injections of extended-release injectable suspension.
[c] Oral lead-in pharmacokinetic parameter values represent steady-state.
[d] 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, the $AUC_{(0\text{-}tau)}$ and C_{tau} values reflect the initial injection. When administered without OLI (DTI n=110), observed geometric mean (5th, 95th percentile) CAB C_{max} (1 week post initial injection) was 1.89 µg/mL (0.438, 5.69) and CAB C_{tau} was 1.43 µg/mL (0.403, 3.90).
[e] Monthly and every 2 month injection pharmacokinetic parameter values represent Week◦48 data.

Absorption

Cabotegravir injection exhibits absorption-limited (flip-flop) kinetics resulting from slow absorption from the gluteal muscle into the systemic circulation resulting in sustained plasma concentrations. Following a single intramuscular dose, plasma cabotegravir concentrations are detectable on the first day and gradually rise to reach maximum plasma concentration with a median T_{max} of 7 days. Cabotegravir has been detected in plasma up to 52 weeks or longer after administration of a single injection. Pharmacokinetic steady-state is achieved by 44 weeks.
Plasma cabotegravir exposure increases in proportion or slightly less than in proportion to dose following single and repeat IM injection of doses ranging from 100 to 800 mg.

Distribution

Cabotegravir is highly bound (>99%) to human plasma proteins, based on *in vitro* data. Following administration of oral tablets, the mean apparent oral volume of distribution (Vz/F) in plasma was 12.3 L. In humans, the estimate of plasma cabotegravir Vc/F was 5.27 L and Vp/F was 2.43 L. These volume estimates, along with the assumption of high bioavailability, suggest some distribution of cabotegravir to the extracellular space.

Cabotegravir is present in the female and male genital tract. Median cervical and vaginal tissue:plasma ratios ranged from 0.16 to 0.28 and median rectal tissue:plasma ratios were ≤0.08 following a single 400 mg intramuscular injection (IM) at 4, 8, and 12 weeks after dosing.

Cabotegravir is present in cerebrospinal fluid (CSF). In HIV-infected subjects receiving a regimen of cabotegravir injection plus rilpivirine injection, the cabotegravir CSF to plasma concentration ratio [median (range)] (n=16) was 0.003(range: 0.002 to 0.004) one week following a steady-state long acting cabotegravir (Q4W or Q8W) injection. Consistent with therapeutic cabotegravir 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.

In vitro, cabotegravir was not a substrate of organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 or organic cation transporter (OCT1).

Biotransformation

Cabotegravir is primarily metabolised by UGT1A1 with a minor UGT1A9 component. Cabotegravir is the predominant circulating compound in plasma, representing > 90% of plasma total radiocarbon. Following oral administration in humans, cabotegravir is primarily eliminated through metabolism; renal elimination of unchanged cabotegravir is low (<1% of the dose). Forty-seven percent of the total oral dose is excreted as unchanged cabotegravir in the faeces. It is unknown if all or part of this is due to unabsorbed drug or biliary excretion of the glucuronide conjugate, which can be further degraded to form the parent compound in the gut lumen. Cabotegravir was observed to be present in duodenal bile samples. The glucuronide metabolite was also present in some, but not all, of the duodenal bile samples. Twenty-seven percent of the total oral dose is excreted in the urine, primarily as a glucuronide metabolite (75% of urine radioactivity, 20% of total dose).

Cabotegravir is not a clinically relevant inhibitor of the following enzymes and transporters: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15, and UGT2B17, P-gp, BCRP, Bile salt export pump (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, multidrug and toxin extrusion transporter (MATE) 1, MATE 2-K, multidrug resistance protein (MRP) 2 or MRP4.

Elimination

Cabotegravir mean apparent terminal phase half-life is absorption-rate limited and is estimated to be 5.6 to 11.5 weeks after a single dose IM injection. The significantly longer apparent half-life compared to oral reflects elimination from the injection site into the systemic circulation. The apparent CL/F was 0.151 L/h.

Linearity/non-linearity

Plasma CAB exposure increases in proportion or slightly less than in proportion to dose following single and repeat IM injection of doses ranging from 100 to 800 mg.

Polymorphisms

In a meta-analysis of healthy and HIV-infected subject trials, HIV-infected subjects with UGT1A1 genotypes conferring poor cabotegravir metabolism had a 1.2-fold mean increase in steady-state cabotegravir AUC, C_{max}, and C_{tau} following long acting injection administration compared with

subjects with genotypes associated with normal metabolism via UGT1A1. These differences are not considered clinically relevant. No dose adjustment is required in subjects with UGT1A1 polymorphisms.

Special patient populations

Gender
Population pharmacokinetic analyses revealed no clinically relevant effect of gender on the exposure of cabotegravir, therefore no dose adjustment is required on the basis of gender.

Race
Population pharmacokinetic analyses revealed no clinically relevant effect of race on the exposure of cabotegravir, therefore no dosage adjustment is required on the basis of race.

Body Mass Index (BMI)
Population pharmacokinetic analyses revealed no clinically relevant effect of BMI on the exposure of cabotegravir, therefore no dose adjustment is required on the basis of BMI.

Elderly
Population pharmacokinetic analysis of cabotegravir revealed no clinically relevant effect of age on cabotegravir exposure. Pharmacokinetic data for cabotegravir in subjects of >65 years old are limited.

Renal impairment
No clinically important pharmacokinetic differences between subjects with severe renal impairment (CrCL <30 mL/min and not on dialysis) and matching healthy subjects were observed. No dosage adjustment is necessary for patients with mild to severe renal impairment (not on dialysis). Cabotegravir has not been studied in patients on dialysis.

Hepatic impairment
No clinically important pharmacokinetic differences between subjects with moderate hepatic impairment and matching healthy subjects were observed. No dosage adjustment is necessary for patients with mild to moderate hepatic impairment (Child-Pugh Score A or B). The effect of severe hepatic impairment (Child-Pugh Score C) on the pharmacokinetics of cabotegravir has not been studied.

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenesis and mutagenesis

Cabotegravir was not mutagenic or clastogenic using *in vitro* tests in bacteria and cultured mammalian cells, and an *in vivo* rodent micronucleus assay. Cabotegravir was not carcinogenic in long term studies in the mouse and rat.

Reproductive toxicology studies

No effect on male or female fertility was observed in rats treated with cabotegravir at oral doses up to 1,000 mg/kg/day (>20 times the exposure in humans at the maximum recommended dose).

In an embryo-foetal development study there were no adverse developmental outcomes following oral administration of cabotegravir to pregnant rabbits up to a maternal toxic dose of 2,000 mg/kg/day (0.66 times the exposure in humans at the MRHD) or to pregnant rats at doses up to 1,000 mg/kg/day (>30 times the exposure in humans at the MRHD). In rats, alterations in foetal growth (decreased body weights) were observed at 1,000 mg/kg/day. Studies in pregnant rats showed that cabotegravir crosses the placenta and can be detected in foetal tissue.

In rat pre- and post-natal (PPN) studies cabotegravir reproducibly induced a delayed onset of parturition, and an increase in the number of stillbirths and neonatal mortalities at 1,000 mg/kg/day

(>30 times the exposure in humans at the MRHD). A lower dose of 5 mg/kg/day (approximately 10 times the exposure in humans at the MRHD) cabotegravir was not associated with delayed parturition or neonatal mortality. In rabbit and rat studies there was no effect on survival when foetuses were delivered by caesarean section. Given the exposure ratio, the relevance to humans is unknown.

Repeated dose toxicity

The effect of prolonged daily treatment with high doses of cabotegravir has been evaluated in repeat oral dose toxicity studies in rats (26 weeks) and in monkeys (39 weeks). There were no drug-related adverse effects in rats or monkeys given cabotegravir orally at doses up to 1,000 mg/kg/day or 500 mg/kg/day, respectively.

In a 14 day and 28 day monkey toxicity study, gastro-intestinal (GI) effects (body weight loss, emesis, loose/watery faeces, and moderate to severe dehydration) were observed and were the result of local drug administration and not systemic toxicity.

In a 3 month study in rats, when cabotegravir was administered by monthly sub-cutaneous (SC) injection (up to 100 mg/kg/dose); monthly IM injection (up to 75 mg/kg/dose) or weekly SC injection (100 mg/kg/dose), there were no adverse effects noted and no new target organ toxicities (at exposures >30 times the exposure in humans at the MRHD of 400 mg IM dose).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Mannitol (E421)
Polysorbate 20 (E432)
Macrogol (E1521)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Unopened vial
3 years

Shelf life of suspension in syringe

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 2 hours at 25°C.
Once the suspension has been drawn into the syringe, from a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

6.4 Special precautions for storage

Unopened vial

This medicinal product does not require any special storage conditions.
Do not freeze.

Suspension in syringe

For storage conditions after first opening of the product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container and special equipment for use, administration

400 mg (2 mL vial)

Brown 2 mL type I glass vial, with bromobutyl rubber stopper and a grey aluminium overseal with a dark grey plastic flip-cap.

Each pack contains: 1 vial (400 mg), 1 graduated syringe (sterile, single use with volumetric markings every 0.2 mL), 1 vial adaptor and 1 injection needle (0.65 mm, 38 mm [23 gauge, 1½ inch]).

600 mg (3mL vial)

Brown 3 mL type I glass vial, with bromobutyl rubber stopper and a grey aluminium overseal with an orange plastic flip-cap.

Each pack contains: 1 vial (600 mg), 1 graduated syringe (sterile, single use with volumetric markings every 0.2 mL), 1 vial adaptor and 1 injection needle (0.65 mm, 38 mm [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 Vocabria injection are provided in the package leaflet (see Instructions for Use).

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1481/002
EU/1/20/1481/003

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.

▼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

Vocabria 30 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains cabotegravir sodium equivalent to 30 mg cabotegravir.

Excipient with known effect

Each film-coated tablet contains 155 mg lactose (as monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).
White, oval, film-coated tablets (approximately 8.0 mm by 14.3 mm), debossed with 'SV CTV' on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Vocabria tablets are indicated in combination with rilpivirine tablets for the short-term 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) for:

- oral lead-in to assess tolerability of Vocabria and rilpivirine prior to administration of long acting cabotegravir injection plus long acting rilpivirine injection.
- oral therapy for adults who will miss planned dosing with cabotegravir injection plus rilpivirine injection.

4.2 Posology and method of administration

Vocabria should be prescribed by physicians experienced in the management of HIV infection.

Vocabria tablets are indicated for the short-term treatment of HIV in combination with rilpivirine tablets, therefore, the prescribing information for rilpivirine tablets should be consulted for recommended dosing.

Prior to starting Vocabria, healthcare professionals should carefully select patients who agree to the required monthly 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 with missed doses (see section 4.4).

The healthcare provider and patient may decide to use Vocabria tablets as an oral lead-in prior to the initiation of cabotegravir injection to assess tolerability to cabotegravir (see Table 1) or may proceed directly to cabotegravir injections (see cabotegravir injection SmPC).

Posology

Adults

Oral lead-in
When used for oral lead-in, Vocabria tablets together with rilpivirine tablets should be taken for approximately one month (at least 28 days) to assess tolerability to cabotegravir and rilpivirine (see section 4.4). One Vocabria 30 mg tablet should be taken with one rilpivirine 25 mg tablet, once daily.

Table 1 Recommended Dosing Schedule in Adult Patients

	ORAL LEAD-IN
Medicinal Product	**During month 1**
Vocabria	30 mg once daily
Rilpivirine	25 mg once daily

Oral dosing for missed injections of cabotegravir
If a patient plans to miss a scheduled injection visit by more than 7 days, oral therapy (one Vocabria 30 mg tablet and one rilpivirine 25 mg tablet once daily) may be used to replace up to 2 consecutive monthly injection visits or one, every 2 month injection visit. For oral therapy durations greater than two months, an alternative oral regimen is recommended.

The first dose of oral therapy should be taken one month (+/- 7 days) after the last injection doses of cabotegravir and rilpivirine for patients being given monthly injections. For patients being given every 2-month injections, the first dose of oral therapy should be taken 2 months (+/- 7 days) after the last injection doses of cabotegravir and rilpivirine. Injection dosing should be resumed on the day oral dosing completes.

Missed doses
If the patient misses a dose of Vocabria tablets, the patient should take the missed dose as soon as possible, providing the next dose is not due within 12 hours. If the next dose is due within 12 hours, the patient should not take the missed dose and simply resume the usual dosing schedule.

If a patient vomits within 4 hours of taking Vocabria tablets, another Vocabria tablet should be taken. If a patient vomits more than 4 hours after taking Vocabria tablets, the patient does not need to take another dose of Vocabria until the next regular scheduled dose.

Elderly
No dose adjustment is required in elderly patients. There are limited data available on the use of cabotegravir in patients aged 65 years and over (see section 5.2).

Renal impairment
No dosage adjustment is required in patients with mild to severe renal impairment (CrCL <30 mL/min and not on dialysis [see section 5.2]). Cabotegravir has not been studied in patients with end-stage renal disease on renal replacement therapy. As cabotegravir is greater than 99% protein bound, dialysis is not expected to alter exposures of cabotegravir. If administered in a patient on renal replacement therapy, cabotegravir should be used with caution.

Hepatic impairment

No dosage adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh score A or B). Cabotegravir has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score C [see section 5.2]).
If administered in a patient with severe hepatic impairment, cabotegravir should be used with caution.

Paediatric population
The safety and efficacy of Vocabria in children and adolescents aged under 18 years have not been established. No data is available.

Method of administration

Oral use.

Vocabria tablets may be taken with or without food. When taken at the same time as rilpivirine tablets, Vocabria tablets should be taken with a meal.

4.3 Contraindications

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

Concomitant use with rifampicin, rifapentine, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin or phenobarbital (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

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 ≥30 kg/m^2. In patients with an incomplete or uncertain treatment history without pre-treatment resistance analyses, caution is warranted in the presence of either BMI ≥30 kg/m^2 or HIV-1 A6/A1 subtype (see section 5.1).

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions have been reported in association with other integrase inhibitors. These reactions were characterised by rash, constitutional findings and sometimes organ dysfunction, including liver injury. Administration of cabotegravir oral lead-in was used in clinical studies to help identify patients who may be at risk of a hypersensitivity reaction. While no such reactions have been observed to date in association with Vocabria, physicians should remain vigilant and should discontinue Vocabria and other suspected medicinal products immediately, should signs or symptoms of hypersensitivity develop (including, but not limited to, severe rash, or rash accompanied by fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, conjunctivitis, facial oedema, hepatitis, eosinophilia or angioedema). Clinical status, including liver aminotransferases should be monitored and appropriate therapy initiated. (see sections 4.2 and 5.1).

Hepatoxicity

Hepatotoxicity has been reported in a limited number of patients receiving Vocabria with or without known pre-existing hepatic disease (see section 4.8). Administration of cabotegravir oral lead-in was used in clinical studies to help identify patients who may be at risk of hepatotoxicity.
Monitoring of liver chemistries is recommended and treatment with Vocabria should be discontinued if hepatotoxicity is suspected.

HBV/HCV co-infection

Patients with hepatitis B co-infection were excluded from studies with Vocabria. It is not recommended to initiate Vocabria in patients with hepatitis B co-infection. 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. Monitoring of liver function is recommended in patients with hepatitis C co-infection

Interactions with medicinal products

Caution should be given to prescribing Vocabria tablets with medicinal products that may reduce its exposure (see section 4.5).

Polyvalent cation containing antacids are recommended to be taken at least 2 hours before and 4 hours after taking Vocabria tablets (see section 4.5).

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.

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.

Opportunistic infections

Patients should be advised that Vocabria or any other antiretroviral therapy do 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.

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucosegalactose malabsorption should not take this medicine.

Excipients

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

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Vocabria tablets, in combination with rilpivirine tablets, are indicated for the treatment of HIV-1, therefore, the prescribing information for rilpivirine tablets should be consulted for associated interactions.

Effect of other agents on the pharmacokinetics of cabotegravir

Cabotegravir is primarily metabolised by uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT) 1A1 and to a lesser extent by UGT1A9. Medicinal products which are strong inducers of UGT1A1 or UGT1A9 are expected to decrease cabotegravir plasma concentrations leading to lack of efficacy (see section 4.3 and table 2 below). In poor metabolizers of UGT1A1, representing a maximum clinical UGT1A1 inhibition, the mean AUC, C_{max} and C_{tau} of oral cabotegravir increased by up to 1.5-fold. The impact of an UGT1A1 inhibitor may be slightly more pronounced, however, considering the safety margins of cabotegravir, this increase is not expected to be clinically relevant. No dosing adjustments for Vocabria are, therefore, recommended in the presence of UGT1A1 inhibitors (e.g. atazanavir, erlotinib, sorafenib).

Cabotegravir is a substrate of P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP), however, because of its high permeability, no alteration in absorption is expected when co-administered with either P-gp or BCRP inhibitors.

Effect of cabotegravir on the pharmacokinetics of other medicinal products

In vivo, cabotegravir did not have an effect on midazolam, a cytochrome P450 (CYP) 3A4 probe. *In vitro*, cabotegravir did not induce CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4.

In vitro, cabotegravir inhibited the organic anion transporters (OAT) 1 (IC_{50}=0.81 μM) and OAT3 (IC_{50}=0.41 μM). Therefore, caution is advised when co-dosing with narrow therapeutic index OAT1/3 substrate drugs (e.g. methotrexate).

Based on the *in vitro* and clinical drug interaction profile, cabotegravir is not expected to alter concentrations of other anti-retroviral medications including protease inhibitors, nucleoside reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, integrase inhibitors, entry inhibitors and ibalizumab.

The drug interaction data provided in Table 2 is obtained from studies with oral cabotegravir (increase is indicated as "↑", decrease as "↓", no change as "↔", area under the concentration versus time curve as "AUC", maximum observed concentration as "C_{max}", concentration at end of dosing interval as "Cτ").

Table 2 Drug Interactions

Medicinal products by therapeutic areas	**Interaction Geometric mean change (%)**	**Recommendations concerning co-administration**
HIV-1 Antiviral medicinal products		
Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor: Etravirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% Cτ ↔ 0%	Etravirine did not significantly change cabotegravir plasma concentration. No dose adjustment of Vocabria tablets is necessary.
Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor: Rilpivirine	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% Cτ ↑ 14% Rilpivirine ↔ AUC ↓ 1% C_{max} ↓ 4% Cτ ↓ 8%	Rilpivirine did not significantly change cabotegravir plasma concentration. No dose adjustment of Vocabria tablets is necessary when co-administered with rilpivirine.
Anticonvulsants		
Carbamazepine Oxcarbazepine	Cabotegravir ↓	Metabolic inducers may significantly decrease cabotegravir plasma concentrations, concomitant use is contraindicated (see section 4.3).

Phenytoin Phenobarbital		
Antacids		
Antacids (e.g. magnesium, aluminium, or calcium)	Cabotegravir ↓	Co-administration of antacid supplements has the potential to decrease oral cabotegravir absorption and has not been studied. Antacid products containing polyvalent cations are recommended to be administered at least 2 hours before or 4 hours after oral Vocabria (see section 4.4).
Antimycobacterials		
Rifampicin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 6%	Rifampicin significantly decreased cabotegravir plasma concentration which is likely to result in loss of therapeutic effect. Dosing recommendations for co-administration of Vocabria with rifampicin have not been established and co-administration of Vocabria with rifampicin is contraindicated (see section 4.3).
Rifapentine	Cabotegravir ↓	Rifapentine may significantly decrease cabotegravir plasma concentrations, concomitant use is contraindicated (see section 4.3).
Rifabutin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C_{max} ↓ 17% Cτ ↓ 8%	Rifabutin did not significantly change cabotegravir plasma concentration. No dose adjustment is required. Prior to initiation of oral cabotegravir therapy, the prescribing information for cabotegravir injection should be consulted regarding concomitant use with rifabutin.
Oral Contraceptives		
Ethinyl estradiol (EE) and Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C_{max} ↓ 8% Cτ ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% Cτ ↑ 7%	Cabotegravir did not significantly change ethinyl estradiol and levonorgestrel plasma concentrations to a clinically relevant extent. No dose adjustment of oral contraceptives is necessary when co-administered with Vocabria tablets.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are a limited amount of data from the use of cabotegravir in pregnant women. The effect of Vocabria on human pregnancy is unknown.

Cabotegravir was not teratogenic when studied in pregnant rats and rabbits but, exposures higher than the therapeutic dose showed reproductive toxicity in animals (see section 5.3). The relevance to human pregnancy is unknown.

Vocabria tablets are not recommended during pregnancy unless the expected benefit justifies the potential risk to the foetus.

Breast-feeding

It is expected that cabotegravir will be secreted into human milk based on animal data, although this has not been confirmed in humans.

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

Fertility

There are no data on the effects of cabotegravir on human male or female fertility. Animal studies indicate no effects of cabotegravir on male or female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Patients should be informed that dizziness, fatigue and somnolence has been reported during treatment with Vocabria. The clinical status of the patient and the adverse reaction profile of Vocabria should be borne in mind when considering the patient's ability to drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reaction (ARs) from monthly dosing studies were headache (up to 12%) and pyrexia[4] (10%).
The most frequently reported ARs, considered by the investigator as causally related, from ATLAS-2M every 2 month dosing were headache (7%) and pyrexia[4] (7%).

Tabulated list of adverse reactions

The ARs identified for cabotegravir and rilpivirine are listed in Table 3 by body system organ class and frequency. Frequencies are defined as very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1 000 to <1/100), rare (≥1/10 000 to <1/1 000), very rare (<1/10 000).

Table 3 Tabulated summary of adverse reactions[1]

MedDRA System Organ Class (SOC)	Frequency Category	ARs for Vocabria + rilpivirine regimen
Psychiatric disorders	Common	Depression Anxiety Abnormal dreams Insomnia
	Uncommon	Suicide attempt; Suicidal ideation (particularly in patients with a pre-existing history of psychiatric illness)
Nervous system disorders	Very common	Headache
	Common	Dizziness
	Uncommon	Somnolence
Gastrointestinal disorders	Common	Nausea Vomiting Abdominal pain[2] Flatulence Diarrhoea

Hepatobiliary Disorders	Uncommon	Hepatotoxicity
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Rash[3]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Myalgia
General disorders and administrative site conditions	Very common	Pyrexia[4]
	Common	Fatigue Asthenia Malaise
Investigations	Common	Weight increased
	Uncommon	Transaminase increased Blood bilirubin increased

[1] 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.
[2] Abdominal pain includes the following grouped MedDRA preferred term: upper abdominal pain.
[3] Rash includes the following grouped MedDRA preferred terms: rash, rash erythematous, rash generalised, rash macular, rash maculo-papular, rash morbilliform, rash papular, rash pruritic.
[4] Pyrexia includes the following grouped MedDRA preferred terms: feeling hot, body temperature increased. The majority of pyrexia events were reported within one week of injections.

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 CAB LA + RPV LA regimen with Direct to Injection did not identify any new safety concerns related to omitting the oral lead-in phase (see section 5.1).

Description of selected adverse reactions

Weight increased
At the Week 48 time point, subjects in studies FLAIR and ATLAS, who received Vocabria plus rilpivirine gained a median of 1.5 kg in weight; subjects continuing on their current antiretroviral therapy (CAR) gained a median of 1.0 kg (pooled analysis). In the individual studies FLAIR and ATLAS, the median weight gains in the Vocabria plus rilpivirine 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 2-monthly Vocabria plus rilpivirine dosing arms was 1.0 kg.

Changes in laboratory chemistries
Small, non-progressive increases in total bilirubin (without clinical jaundice) were observed with treatment with Vocabria 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).

Elevated transaminases (ALT/AST) were observed in subjects receiving Vocabria plus rilpivirine during clinical studies. These elevations were primarily attributed to acute viral hepatitis. A few subjects on oral therapy had transaminase elevations attributed to suspected drug-related hepatotoxicity; these changes were reversible upon discontinuation of treatment (see section 4.4).

Elevated lipases were observed during clinical trials with Vocabria plus rilpivirine; Grade 3 and 4 lipase increases occurred at a higher incidence with Vocabria plus rilpivirine compared with CAR.

These elevations were generally asymptomatic and did not lead to Vocabria plus rilpivirine 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 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 no specific treatment for Vocabria overdose. If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring as necessary.

Cabotegravir is known to be highly protein bound in plasma; therefore, dialysis is unlikely to be helpful in removal of medicinal product from the body.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antiviral for systemic use, integrase inhibitor, ATC code: J05AJ04

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.

Pharmacodynamic effects

Antiviral activity in cell culture
Cabotegravir exhibited antiviral activity against laboratory strains of wild-type HIV-1 with mean concentration of cabotegravir necessary to reduce viral replication by 50 percent (EC_{50}) values of 0.22 nM in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), 0.74 nM in 293T cells and 0.57 nM in MT-4 cells. Cabotegravir demonstrated antiviral activity in cell culture against a panel of 24 HIV-1 clinical isolates (three in each group of M clades A, B, C, D, E, F, and G, and 3 in group O) with EC_{50} values ranging from 0.02 nM to 1.06 nM for HIV-1. Cabotegravir EC_{50} values against three HIV-2 clinical isolates ranged from 0.10 nM to 0.14 nM. No clinical data is available in patients with HIV-2.

Antiviral Activity in combination with other antiviral medicines
No medicines with inherent anti-HIV activity were antagonistic to cabotegravir's antiretroviral activity (*in vitro* assessments were conducted in combination with rilpivirine, lamivudine, tenofovir and emtricitabine).

Resistance in vitro
Isolation from wild-type HIV-1 and activity against resistant strains: Viruses with >10-fold increase in cabotegravir EC_{50} were not observed during the 112-day passage of strain IIIB. The following integrase (IN) mutations emerged after passaging wild type HIV-1 (with T124A polymorphism) in the presence of cabotegravir: Q146L (fold-change [FC] range 1.3-4.6), S153Y (FC range 2.8-8.4), and I162M (FC = 2.8). As noted above, the detection of T124A is selection of a pre-existing minority variant that does not have differential susceptibility to cabotegravir. No amino acid substitutions in the

integrase region were selected when passaging the wild-type HIV-1 NL-432 in the presence of 6.4 nM of cabotegravir through Day 56.

Among the multiple mutants, the highest FC was observed with mutants containing Q148K or Q148R. E138K/Q148H resulted in a 0.92-fold decrease in susceptibility to cabotegravir but E138K/Q148R resulted in a 12-fold decrease in susceptibility and E138K/Q148K resulted in an 81-fold decrease in susceptibility to cabotegravir. G140C/Q148R and G140S/Q148R resulted in a 22- and 12-fold decrease in susceptibility to cabotegravir, respectively. While N155H did not alter susceptibility to cabotegravir, N155H/Q148R resulted in a 61-fold decrease in susceptibility to cabotegravir. Other multiple mutants, which resulted in a FC between 5 and 10, are: T66K/L74M (FC=6.3), G140S/Q148K (FC=5.6), G140S/Q148H (FC=6.1) and E92Q/N155H (FC=5.3).

Resistance in vivo
The number of subjects who met Confirmed Virologic Failure (CVF) criteria was low across the pooled FLAIR and ATLAS trials. In the pooled analysis, there were 7 CVFs on cabotegravir plus rilpivirine (7/591, 1.2%) and 7 CVFs on current antiretroviral regimen (7/591, 1.2%). The three CVFs on cabotegravir plus rilpivirine in FLAIR with resistance data had Subtype A1. In addition, 2 of the 3 CVFs had treatment-emergent integrase inhibitor resistance associated substitution Q148R while one of the three had G140R with reduced phenotypic susceptibility to cabotegravir. All 3 CVFs carried one rilpivirine resistance-associated substitution: K101E, E138E/A/K/T or E138K, and two of the three showed reduced phenotypic susceptibility to rilpivirine. The 3 CVFs in ATLAS had subtype A, A1 and AG. One of the three CVFs carried the INI resistance-associated substitution N155H at failure with reduced cabotegravir phenotype susceptibility. All three CVFs carried one rilpivirine resistance-associated substitution at failure: E138A, E138E/K or E138K, and showed reduced phenotypic susceptibility to rilpivirine. In two of these three CVFs, the rilpivirine resistance-associated substitutions observed at failure were also observed at baseline in PBMC HIV-1 DNA. The seventh CVF (FLAIR) never received an injection.

The substitutions associated with resistance to long-acting cabotegravir injection, observed in the pooled ATLAS and FLAIR trials were G140R (n=1), Q148R (n=2), and N155H (n=1).

In the ATLAS-2M study 10 subjects met CVF criteria through Week 48: 8 subjects (1.5%) in the Q8W arm and 2 subjects (0.4%) in the Q4W arm. Eight subjects met CVF criteria at or before the Week 24 timepoint.

At Baseline in the Q8W arm, 5 subjects had rilpivirine resistance-associated mutations of Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A or E138E/A and 1 subject contained cabotegravir resistance mutation, G140G/R (in addition to the above Y188Y/F/H/L rilpivirine resistance-associated mutation). At the suspected virologic failure (SVF) timepoint in the Q8W arm, 6 subjects had rilpivirine resistance-associated mutations with 2 subjects having an addition of K101E and 1 subject having an addition of E138E/K from Baseline to SVF timepoint. Rilpivirine FC was above the biological cut-off for 7 subjects and ranged from 2.4 to 15. Five of the 6 subjects with rilpivirine resistance-associated substitution, also had INSTI resistance-associated substitutions, N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n=2). INSTI substitution, L74I, was seen in 4/7 subjects. The Integrase genotype and phenotype assay failed for one subject and cabotegravir phenotype was unavailable for another. FCs for the Q8W subjects ranged from 0.6 to 9.1 for cabotegravir, 0.8 to 2.2 for dolutegravir and 0.8 to 1.7 for bictegravir.

In the Q4W arm, neither subject had any rilpivirine or INSTI resistance-associated substitutions at Baseline. One subject had the NNRTI substitution, G190Q, in combination with the NNRTI polymorphism, V189I. At SVF timepoint, one subject had on-treatment rilpivirine resistance-associated mutations, K101E + M230L and the other retained the G190Q + V189I NNRTI substitutions with the addition of V179V/I. Both subjects showed reduced phenotypic susceptibility to rilpivirine. Both subjects also had INSTI resistance-associated mutations, either Q148R + E138E/K or N155N/H at SVF and 1 subject had reduced susceptibility to cabotegravir. Neither subject had the

INSTI substitution, L74I. FCs for the Q4W subjects were 1.8 and 4.6 for cabotegravir, 1.0 and 1.4 for dolutegravir and 1.1 and 1.5 for bictegravir.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of Vocabria plus rilpivirine has been evaluated in two Phase III randomised, multicentre, active-controlled, parallel-arm, open-label, non-inferiority studies, FLAIR (study 201584) and ATLAS (study 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 (INSTI) containing regimen for 20 weeks (either dolutegravir/abacavir/lamivudine or dolutegravir plus 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 the Vocabria plus rilpivirine regimen or remain on the current antiretroviral (CAR) regimen. Subjects randomised to receive the Vocabria plus rilpivirine regimen, initiated treatment with oral lead-in dosing with one 30 mg Vocabria tablet plus one 25 mg rilpivirine tablet, daily, for at least 4 weeks, followed by treatment with Vocabria injection (month 1: 600 mg injection, month 2 onwards: 400 mg injection) plus rilpivirine injection (month 1: 900 mg injection, month 2 onwards: 600 mg injection) every month for an additional 44 weeks. This study was extended to 96 weeks.

Patients virologically suppressed (stable on prior ARV therapy 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 the Vocabria plus rilpivirine regimen or remained on the CAR regimen. Subjects randomised to receive the Vocabria plus rilpivirine regimen, initiated treatment with oral lead-in dosing with one 30 mg Vocabria tablet plus one 25 mg rilpivirine tablet, daily for at least 4 weeks, followed by treatment with Vocabria injection (month 1: 600 mg injection, month 2 onwards: 400 mg injection) plus rilpivirine injection (month 1: 900 mg injection, month 2 onwards: 600 mg injection) every month 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 medicine class prior to randomisation and this was similar between treatment arms.

Pooled data
At baseline, in the pooled analysis, for the Vocabria plus rilpivirine arm, the median age of subjects was 38 years, 27% were female, 27% were non-white, 1% were ≥ 65 years and 7% had CD4+ cell count less than 350 cells per mm3; these characteristics were similar between treatment arms.

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

In a pooled analysis of the two pivotal studies, Vocabria plus rilpivirine was non-inferior to CAR on the proportion of subjects having plasma HIV-1 RNA ≥50 c/mL (1.9% and 1.7% respectively) at Week 48. The adjusted treatment difference between Vocabria plus rilpivirine and CAR (0.2; 95% CI: -1.4, 1.7) for the pooled analysis met the non-inferiority criterion (upper bound of the 95% CI below 4%).

The primary endpoint and other week 48 outcomes, including outcomes by key baseline factors, for FLAIR and ATLAS are shown in Tables 4 and 5.

Table 4 Virologic Outcomes of randomised treatment of FLAIR and ATLAS at 48 Weeks (Snapshot analysis)

	FLAIR		ATLAS		Pooled Data	
	Vocabria + RPV N=283	**CAR N=283**	**Vocabria + RPV N=308**	**CAR N=308**	**Vocabria +RPV N=591**	**CAR N=591**
HIV-1 RNA≥50 copies/mL† (%)	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)	
HIV-1 RNA <50 copies/mL (%)	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)	
No virologic data at Week 48 window (%)	12 (4.2)	12 (4.2)	18 (5.8)	11 (3.6)	30 (5.1)	23 (3.9)
Reasons						
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.
† Includes subjects who discontinued for lack of efficacy, discontinued while not supressed.
N = Number of subjects in each treatment group, CI = confidence interval, CAR = current antiviral regimen.

Table 5 Proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA ≥50 copies/mL at Week 48 for key baseline factors (Snapshot Outcomes).

Baseline factors		**Pooled Data from FLAIR and ATLAS**	
		Vocabria+RPV N=591 n/N (%)	**CAR N=591 n/N (%)**
Baseline CD4+ (cells/ mm^3)	<350	0/42	2/54 (3.7)
	≥350 to <500	5/120 (4.2)	0/117
	≥500	6/429 (1.4)	8 / 420 (1.9)
Gender	Male	6/429 (1.4)	9/423 (2.1)
	Female	5/162 (3.1)	1/168 (0.6)
Race	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
BMI	<30 kg/m^2	6/491 (1.2)	8/488 (1.6)
	≥30 kg/m^2	5/100 (5.0)	2/103 (1.9)
Age (years)	<50	9/492 (1.8)	8/466 (1.7)
	≥50	2/99 (2.0)	2/125 (1.6)

Baseline antiviral therapy at randomisation	PI	1/51 (2.0)	0/54
	INI	6/385 (1.6)	9/382 (2.4)
	NNRTIs	4/155 (2.6)	1/155 (0.6)

BMI= body mass index
PI= Protease inhibitor
INI= Integrase inhibitor
NNRTI= non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor

In both the FLAIR and ATLAS studies, treatment differences across baseline characteristics (CD4+ count, gender, race, BMI, age, 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 ≥50 c/mL in Vocabria plus rilpivirine (n=283) and CAR (n=283) was 3.2% and 3.2% respectively (adjusted treatment difference between Vocabria plus rilpivirine and CAR [0.0; 95% CI: -2.9, 2.9]). The proportion of subjects having plasma HIV-1 RNA <50 c/mL in Vocabria plus rilpivirine and CAR was 87% and 89%, respectively (adjusted treatment difference between Vocabria plus rilpivirine and CAR [-2.8; 95% CI: -8.2, 2.5]).

Week 124 FLAIR Direct to Injection vs 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 Vocabria plus rilpivirine in the Extension Phase. Subjects were given the option to switch with or without an oral lead-in phase, creating an oral lead-in (OLI) group (n=121) and a direct to injection (DTI) group (n=111).

At Week 124, the proportion of subjects with HIV-1 RNA ≥50 copies/mL was 0.8% and 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 OLI (93.4%) and DTI (99.1%) groups.
Every 2 month dosing
Patients virologically suppressed (stable on prior ARV therapy for at least 6 months)
The efficacy and safety of Vocabria injection given every 2 months, has been evaluated in one Phase IIIb 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 Vocabria plus rilpivirine injection regimen administered either every 2 months or monthly. Subjects initially on non-cabotegravir/rilpivirine treatment received oral lead-in treatment comprising one 30 mg Vocabria tablet plus one 25 mg rilpivirine tablet, daily, for at least 4 weeks. Subjects randomised to monthly Vocabria injections (month 1: 600 mg injection, month 2 onwards: 400 mg injection) and rilpivirine injections (month 1: 900 mg injection, month 2 onwards: 600 mg injection) received treatment for an additional 44 weeks. Subjects randomised to every 2 month Vocabria injections (600 mg injection at months 1, 2, 4 and every 2 months thereafter) and rilpivirine injections (900 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 Vocabria plus rilpivirine 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 ≥ 65 years and 6% had a CD4+ cell count less than 350 cells per 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 ≥50 c/mL at Week 48 (snapshot algorithm for the ITT-E population).

In ATLAS-2M, Vocabria and rilpivirine administered every 2 months was non-inferior to Vocabria and rilpivirine administered every month on the proportion of subjects having plasma HIV-1 RNA ≥50 c/mL (1.7% and 1.0% respectively) at Week 48. The adjusted treatment difference between Vocabria

and 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 6 Virologic Outcomes of Randomised Treatment of ATLAS-2M at 48 Weeks (Snapshot analysis)

	2 month Dosing (Q8W)	**Monthly Dosing (Q4W)**
	N=522 (%)	**N=523 (%)**
HIV-1 RNA≥50 copies/mL† (%)	9 (1.7)	5 (1.0)
Treatment Difference % (95% CI)*	0.8 (-0.6, 2.2)	
HIV-1 RNA <50 copies/mL (%)	492 (94.3)	489 (93.5)
Treatment Difference % (95% CI)*	0.8 (-2.1, 3.7)	
No virologic data at week 48 window	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.

† 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 antiviral regimen.

Table 7 Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA ≥50 copies/mL at Week 48 for key baseline factors (Snapshot Outcomes).

Baseline factors		**Number of HIV-1 RNA ≥50 c/mL/Total Assessed (%)**	
		2 Month Dosing (Q8W)	**Monthly dosing (Q4W)**
Baseline CD4+ cell count (cells/mm3)	<350	1/ 35 (2.9)	1/ 27 (3.7)
	350 to <500	1/ 96 (1.0)	0/ 89
	≥500	7/391 (1.8)	4/407 (1.0)
Gender	Male	4/385 (1.0)	5/380 (1.3)
	Female	5/137 (3.5)	0/143
Race	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)
BMI	<30 kg/m^2	3/409 (0.7)	3/425 (0.7)

	≥30 kg/m^2	6/113 (5.3)	2/98 (2.0)
Age (years)	<35	4/137 (2.9)	1/145 (0.7)
	35 to <50	3/242 (1.2)	2/239 (0.8)
	≥50	2/143 (1.4)	2/139 (1.4)
Prior exposure CAB/RPV	None	5/327 (1.5)	5/327 (1.5)
	1-24 weeks	3/69 (4.3)	0/68
	>24 weeks	1/126 (0.8)	0/128

BMI= body mass index

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 and ATLAS-2M), including data from 1039 HIV-infected adults with no prior exposure to Vocabria plus rilpivirine, examined the influence of baseline viral and participant characteristics, dosing regimen, and post-baseline plasma drug concentrations on confirmed virologic failure (CVF) using regression modelling with a variable selection procedure. Through Week 48 in these studies, 13/1039 (1.25%) participants had CVF while receiving cabotegravir and rilpivirine.

Four covariates were significantly associated (P<0.05 for each adjusted odds ratio) with increased risk of CVF: rilpivirine resistance mutations 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, body mass index of at least 30 kg/m^2 (associated with cabotegravir pharmacokinetics). Other variables 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 an increased risk of CVF: rilpivirine resistance mutations, HIV-1 subtype A6/A1, or BMI ≥30 kg/m^2 (see Table 8).

Table 8 Week 48 outcomes by presence of key baseline factors of rilpivirine resistance associated mutations, Subtype A6/A1[1] and BMI ≥30 kg/m^2

Baseline Factors (number)	**Virologic Successes (%)[2]**	**Confirmed Virologic Failure (%)[3]**
0	694/732 (94.8)	3/732 (0.41)
1	261/272 (96.0)	1/272 (0.37)[4]
≥2	25/35 (71.4)	9/35 (25.7)[5]
TOTAL (95% Confidence Interval)	980/1 039 (94.3) (92.74%, 95.65%)	13/1 039 (1.25) (0.67%, 2.13%)

[1] HIV-1 subtype A1 or A6 classification based on Los Alamos National Library panel from HIV Sequence database (June 2020)
[2] Based on the FDA Snapshot algorithm of RNA <50 copies/mL.
[3] Defined as two consecutive measurements of HIV RNA ≥200 copies/mL.
[4] Positive Predictive Value (PPV) <1%; Negative Predictive Value (NPV) 98%; sensitivity 8%; specificity 74%
[5] 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 Vocabria tablets in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of HIV-1 infection.

5.2 Pharmacokinetic properties

Cabotegravir pharmacokinetics is similar between healthy and HIV-infected subjects. The PK variability of cabotegravir is moderate. In Phase I studies in healthy subjects, between-subject CVb% for AUC, C_{max}, and C_{tau} ranged from 26 to 34% across healthy subject studies and 28 to 56% across HIV-1 infected subject studies. Within-subject variability (CVw%) is lower than between-subject variability.

Table 9 Pharmacokinetic parameters following cabotegravir orally once daily

Dosing Phase	Dosage Regimen	Geometric Mean (5th, 95th Percentile)[a]		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µ•h/mL)	C_{max} (µ/mL)	C_{tau} (µ/mL)
Oral lead-in[c]	30 mg once daily	145 (93.5, 224)	8.0 (5.3, 11.9)	4.6 (2.8, 7.5)

[a] Pharmacokinetic parameter values based on pooled FLAIR and ATLAS individual post-hoc estimates from cabotegravir population pharmacokinetic model (n = 581)
[b] tau is dosing interval: 24 hours for oral administration.
[c] Oral lead-in pharmacokinetic parameter values represent steady-state.

Absorption

Cabotegravir is rapidly absorbed following oral administration, with median T_{max} at 3 hours post dose for tablet formulation. With once daily dosing, pharmacokinetic steady-state is achieved by 7 days. Cabotegravir may be administered with or without food. Food increased the extent of absorption of cabotegravir. Bioavailability of cabotegravir is independent of meal content: high fat meals increased cabotegravir $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ by 14% and increased C_{max} by 14% relative to fasted conditions. These increases are not clinically significant.
The absolute bioavailability of cabotegravir has not been established.

Distribution

Cabotegravir is highly bound (>99%) to human plasma proteins, based on *in vitro* data. Following administration of oral tablets, the mean apparent oral volume of distribution (Vz/F) in plasma was 12.3 L. In humans, the estimate of plasma cabotegravir Vc/F was 5.27 L and Vp/F was 2.43 L. These volume estimates, along with the assumption of high bioavailability, suggest some distribution of cabotegravir to the extracellular space.

Cabotegravir is present in the female and male genital tract. Median cervical and vaginal tissue:plasma ratios ranged from 0.16 to 0.28 and median rectal tissue:plasma ratios were ≤0.08 following a single 400 mg intramuscular injection (IM) at 4, 8, and 12 weeks after dosing.

Cabotegravir is present in cerebrospinal fluid (CSF). In HIV-infected subjects receiving a regimen of cabotegravir injection plus rilpivirine injection, the cabotegravir CSF to plasma concentration ratio [median (range)] (n=16) was 0.003(range: 0.002 to 0.004) one week following a steady-state long acting cabotegravir (Q4W or Q8W) injection. Consistent with therapeutic cabotegravir 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.

In vitro, cabotegravir was not a substrate of organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 or organic cation transporter (OCT1).

Biotransformation

Cabotegravir is primarily metabolised by UGT1A1 with a minor UGT1A9 component. Cabotegravir is the predominant circulating compound in plasma, representing > 90% of plasma total radiocarbon. Following oral administration in humans, cabotegravir is primarily eliminated through metabolism; renal elimination of unchanged cabotegravir is low (<1% of the dose). Forty-seven percent of the total oral dose is excreted as unchanged cabotegravir in the faeces. It is unknown if all or part of this is due to unabsorbed drug or biliary excretion of the glucuronide conjugate, which can be further degraded to form the parent compound in the gut lumen. Cabotegravir was observed to be present in duodenal bile samples. The glucuronide metabolite was also present in some but not all of the duodenal bile samples. Twenty-seven percent of the total oral dose is excreted in the urine, primarily as a glucuronide metabolite (75% of urine radioactivity, 20% of total dose).

Cabotegravir is not a clinically relevant inhibitor of the following enzymes and transporters: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15, and UGT2B17, P-gp, BCRP, Bile salt export pump (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, multidrug and toxin extrusion transporter (MATE) 1, MATE 2-K, multidrug resistance protein (MRP) 2 or MRP4.

Elimination

Cabotegravir has a mean terminal half-life of 41 h and an apparent clearance (CL/F) of 0.21 L per hour.

Polymorphisms
In a meta-analysis of healthy and HIV-infected subject trials, subjects with UGT1A1 genotypes conferring poor cabotegravir metabolism had a 1.3- to 1.5-fold mean increase in steady-state cabotegravir AUC, C_{max}, and C_{tau} compared with subjects with genotypes associated with normal metabolism via UGT1A1. These differences are not considered clinically relevant. No dose adjustment is required in subjects with UGT1A1 polymorphisms.

Special patient populations

Gender
Population pharmacokinetic analyses revealed no clinically relevant effect of gender on the exposure of cabotegravir, therefore no dose adjustment is required on the basis of gender.

Race
Population pharmacokinetic analyses revealed no clinically relevant effect of race on the exposure of cabotegravir, therefore no dosage adjustment is required on the basis of race.

Body Mass Index (BMI)
Population pharmacokinetic analyses revealed no clinically relevant effect of BMI on the exposure of cabotegravir, therefore no dose adjustment is required on the basis of BMI.

Elderly
Population pharmacokinetic analysis of cabotegravir revealed no clinically relevant effect of age on cabotegravir exposure. Pharmacokinetic data for cabotegravir in subjects of >65 years old are limited.

Renal impairment
No clinically important pharmacokinetic differences between subjects with severe renal impairment (CrCL <30 mL/min and not on dialysis) and matching healthy subjects were observed. No dosage adjustment is necessary for patients with mild to severe renal impairment (not on dialysis). Cabotegravir has not been studied in patients on dialysis.

Hepatic impairment
No clinically important pharmacokinetic differences between subjects with moderate hepatic

impairment and matching healthy subjects were observed. No dosage adjustment is necessary for patients with mild to moderate hepatic impairment (Child-Pugh Score A or B). The effect of severe hepatic impairment (Child-Pugh Score C) on the pharmacokinetics of cabotegravir has not been studied.

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenesis and mutagenesis

Cabotegravir was not mutagenic or clastogenic using *in vitro* tests in bacteria and cultured mammalian cells, and an *in vivo* rodent micronucleus assay. Cabotegravir was not carcinogenic in long term studies in the mouse and rat.

Reproductive toxicology studies

No effect on male or female fertility was observed in rats treated with cabotegravir at oral doses up to 1000 mg/kg/day (>20 times the exposure in humans at the maximum recommended dose).

In an embryo-foetal development study there were no adverse developmental outcomes following oral administration of cabotegravir to pregnant rabbits up to a maternal toxic dose of 2,000 mg/kg/day (0.66 times the exposure in humans at the MRHD) or to pregnant rats at doses up to 1,000 mg/kg/day (>30 times the exposure in humans at the MRHD). In rats, alterations in foetal growth (decreased body weights) were observed at 1,000 mg/kg/day. Studies in pregnant rats showed that cabotegravir crosses the placenta and can be detected in foetal tissue.

In rat pre- and post-natal (PPN) studies cabotegravir reproducibly induced a delayed onset of parturition, and an increase in the number of stillbirths and neonatal mortalities at 1,000 mg/kg/day (>30 times the exposure in humans at the MRHD). A lower dose of 5 mg/kg/day (approximately 10 times the exposure in humans at the MRHD) cabotegravir was not associated with delayed parturition or neonatal mortality. In rabbit and rat studies there was no effect on survival when foetuses were delivered by caesarean section. Given the exposure ratio, the relevance to humans is unknown.

Repeated dose toxicity

The effect of prolonged daily treatment with high doses of cabotegravir has been evaluated in repeat oral dose toxicity studies in rats (26 weeks) and in monkeys (39 weeks). There were no drug-related adverse effects in rats or monkeys given cabotegravir orally at doses up to 1,000 mg/kg/day or 500 mg/kg/day, respectively.

In a 14 day and 28 day monkey toxicity study, gastro-intestinal (GI) effects (body weight loss, emesis, loose/watery faeces, and moderate to severe dehydration) were observed and was the result of local drug administration and not systemic toxicity.

In a 3 month study in rats, when cabotegravir was administered by monthly sub-cutaneous (SC) injection (up to 100 mg/kg/dose); monthly IM injection (up to 75 mg/kg/dose) or weekly SC injection (100 mg/kg/dose), there were no adverse effects noted and no new target organ toxicities (at exposures >30 times the exposure in humans at the MRHD of 400 mg IM dose).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose (E460)

Hypromellose (E464)
Sodium starch glycolate
Magnesium stearate

Tablet coating

Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol (E1521)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

White HDPE (high density polyethylene) bottles closed with polypropylene child-resistant closures, with a polyethylene faced induction heat seal liner. Each bottle contains 30 film-coated tablets.

6.6 Special precautions for disposal

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1481/001

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

Prolonged-release suspension for injection
GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
Strada Provinciale Asolana, 90
San Polo di Torrile
Parma, 43056
Italy

Film-coated tablets
Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
Aranda De Duero
Burgos 09400
Spain

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

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.

- **Additional risk minimisation measures**

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

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

Description	Due date
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.	September 2026
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.	September 2026

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON – 400 MG INJECTION

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vocabria 400 mg prolonged-release suspension for injection
cabotegravir

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 400 mg cabotegravir.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: mannitol, polysorbate 20, macrogol and 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(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Open here
For intramuscular use

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1481/002

13. BATCH NUMBER

Lot:

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

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 INTERMEDIATE PACKAGING

BACKING CARD - 400 MG INJECTION

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vocabria 400 mg prolonged-release suspension for injection
cabotegravir

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

2 mL

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the instructions for use before preparing Vocabria
For intramuscular use.

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)

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 LABEL – 400 MG INJECTION

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Vocabria 400 mg prolonged-release suspension for injection
cabotegravir
IM

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

2 ml

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON – 600 MG INJECTION

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vocabria 600 mg prolonged-release suspension for injection
cabotegravir

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 600 mg cabotegravir.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: mannitol, polysorbate 20, macrogol and 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(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Open here
For intramuscular use

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1481/003

13. BATCH NUMBER

Lot:

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

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 INTERMEDIATE PACKAGING

BACKING CARD - 600 MG INJECTION

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vocabria 600 mg prolonged-release suspension for injection
cabotegravir

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

3 mL

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the instructions for use before preparing Vocabria
For intramuscular use.

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)

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 LABEL – 600 MG INJECTION

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Vocabria 600 mg prolonged-release suspension for injection
cabotegravir
IM

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

3 ml

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON - TABLETS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vocabria 30 mg film-coated tablets
cabotegravir

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 30 mg cabotegravir (as sodium).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose monohydrate (see package leaflet)

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1481/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

vocabria

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL - TABLETS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vocabria 30 mg film-coated tablets
cabotegravir

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 30 mg cabotegravir (as sodium).

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

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

ViiV Healthcare BV

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1481/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Vocabria 400 mg prolonged-release suspension for injection
cabotegravir

▼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 using 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 nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

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

1. What Vocabria is and what it is used for

Vocabria injection contains the active ingredient cabotegravir. Cabotegravir belongs to a group of anti-retroviral medicines called *integrase inhibitors (INIs)*.

Vocabria injection is used to treat HIV (human immunodeficiency virus) infection in adults aged 18 years and over, who are also receiving another antiretroviral medicine called rilpivirine and whose HIV-1 infection is under control.

Vocabria injections do not cure HIV infection; they keep the amount of virus in your body at a low level. This helps maintain the number of CD4 cells in your blood. CD4 cells are a type of white blood cells that are important in helping your body to fight infection.

Vocabria injection is always given in combination with another injection of an anti-retroviral medicine called *rilpivirine injection*. Refer to the rilpivirine package leaflet for information on that medicine.

2. What you need to know before you are given Vocabria

Do not receive a Vocabria injection:
- if you are **allergic** *(hypersensitive)* to cabotegravir or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you are taking any of these medicines as they may affect the way Vocabria works:
  - **carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital** (medicines to treat epilepsy and prevent fits).
  - **rifampicin** or **rifapentine** (medicines to treat some bacterial infections such as tuberculosis).

➔ If you think this applies to you, **tell your doctor**.

Warnings and precautions

Allergic reaction
Vocabria contains cabotegravir, which is an integrase inhibitor. Other integrase inhibitors can cause a serious allergic reaction known as a *hypersensitivity reaction.* You need to know about important signs and symptoms to look out for while you're receiving Vocabria.

➔ **Read the information** in 'Other possible side effects' in section 4 of this leaflet.

Liver problems including hepatitis B and/or C
Tell your doctor if you have or have had problems with your liver, including hepatitis B and/or C. Your doctor may evaluate how severe your liver disease is before deciding if you can take Vocabria.

Look out for important symptoms
Some people taking medicines for HIV infection develop other conditions, which can be serious. You need to know about important signs and symptoms to look out for while you're taking Vocabria. These include:
- symptoms of infections
- symptoms of liver damage.

➔ **Read the information** in section 4 of this leaflet ('Possible side effects').

If you get any symptoms of infection or liver damage:

➔ **Tell your doctor immediately**. Don't take other medicines for the infection without your doctor's advice.

Regular appointments are important
It is important that you **attend your planned appointments** to receive your Vocabria injection, to control your HIV infection, and to stop your illness from getting worse. Talk to your doctor if you are thinking about stopping treatment. If you are late receiving your Vocabria injection, or if you stop receiving Vocabria, you will need to take other medicines to treat HIV infection and to reduce the risk of developing viral resistance.

Vocabria injection is a long acting medication. If you stop treatment, low levels of cabotegravir (the active ingredient of Vocabria) can remain in your system for up to 12 months or more after your last injection. These low levels of cabotegravir will not protect you against the virus and the virus may become resistant. You must start a different HIV treatment within one month of your last Vocabria injection if you are having monthly injections, and within two months of your last Vocabria injection if you are having injections every two months.

Protect other people
HIV infection is spread by sexual contact with someone who has the infection, or by transfer of infected blood (for example, by sharing injection needles). You can still pass on HIV when receiving this medicine, although the risk is lowered by effective antiretroviral therapy. Discuss with your doctor the precautions needed to avoid infecting other people.

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

Other medicines and Vocabria injection
Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines including other medicines bought without a prescription.

Vocabria must not be given with some other medicines. (see 'Do not receive a Vocabria injection' earlier in section 2).

Some medicines can affect how Vocabria works or make it more likely that you will have **side effects**. Vocabria can also affect how some other medicines work.

Tell your doctor if you are taking:

- **rifabutin** (to treat some bacterial infections such as tuberculosis).

➔ **Tell your doctor or pharmacist** if you are taking this medicine. Your doctor may decide that you need extra check-ups.

Pregnancy and breastfeeding

If you are pregnant or breastfeeding, think you may be pregnant**,** or are planning to have a baby:

➔ **Talk to your doctor** before receiving a Vocabria injection

Pregnancy
- **Vocabria is not recommended during pregnancy.** If needed, your doctor will consider the benefit to you and the risk to your baby of receiving Vocabria injections while you're pregnant. If you are planning to have a baby, **talk to your doctor in advance**
- If you have become pregnant, do not stop attending your appointments to receive a Vocabria injection without consulting your doctor.

Breast-feeding
Women who are HIV-positive must not breast feed, because HIV infection can be passed on to the baby in breast milk.

It is not known whether the ingredients of Vocabria injection can pass into breast milk. However, it is possible that cabotegravir may still pass into breast milk for 12 months after the last injection of Vocabria.

If you're breast-feeding, or thinking about breast-feeding:

➔ **Talk to your doctor immediately**.

Driving and using machines

Vocabria can make you dizzy and have other side effects that make you less alert.

➔ **Don't drive or use machines** unless you are sure you're not affected.

3. How Vocabria injections are given

You will be given Vocabria **as an injection,** either once every month or once every 2 months, together with another injection of medicine called rilpivirine. Your doctor will advise you of your dosing schedule.

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

- **When you first start treatment** with Vocabria you and your doctor may decide to either start treatment with cabotegravir tablets or start treatment directly with a Vocabria injection: If you decide to start treatment with tablets, your doctor will tell you:
  - to take one 30 mg Vocabria tablet and one 25 mg rilpivirine tablet, once a day, for approximately **one month**

- after that receive **monthly or every 2 month injections.**

This first month of Vocabria and rilpivirine tablets is called the oral **lead-in period**. It allows your doctor to assess whether it's appropriate to proceed with injections.

Injection schedule for monthly dosing

	When		
Which medicine		**First injection**	**Second injection onwards, every month**
Vocabria		600 mg injection	400 mg injection every month
Rilpivirine		900 mg injection	600 mg injection every month

Injection Schedule for every 2 month dosing

Which medicine	**When**		
		First and second injections, one month apart	**Third injection onwards, every two months**
Vocabria		600 mg injection	600 mg injection every 2 months
Rilpivirine		900 mg injection	900 mg injection every 2 months

If you miss a Vocabria injection

➔ **Contact your doctor immediately** to make a new appointment

It is important that you keep your regular planned appointments to receive your injection to control your HIV and to stop your illness from getting worse. Talk to your doctor if you are thinking about stopping treatment.

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

If you are given too much Vocabria injection
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 receiving Vocabria injections without advice from your doctor.
Keep receiving Vocabria injections for as long as your doctor recommends. Don't stop unless your doctor advises you to. If you stop, your doctor must start you on another HIV treatment within a month of your last Vocabria injection if you are having monthly injections, and within two months of your last Vocabria injection if you are having injections every two months, to reduce the risk of developing viral resistance.

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

4. Possible side effects

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

Very common side effects
These may affect **more than 1 in 10** people:
- headache
- injection site reactions. In clinical studies, these were 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, 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 (*pyrexia*), which may occur within one week after injections.

Common side effects
These may affect **up to 1 in 10** people:
- depression
- anxiety
- abnormal dreams
- difficulty in sleeping *(insomnia)*
- dizziness
- feeling sick *(nausea*)
- vomiting
- stomach pain *(abdominal pain)*
- wind *(flatulence)*
- diarrhoea
- rash
- muscle pain *(myalgia)*
- lack of energy *(fatigue)*
- feeling weak *(asthenia)*
- generally feeling unwell *(malaise)*
- weight gain.

Uncommon side effects
These may affect **up to 1 in 100** people:
- suicide attempt and suicidal thoughts (particularly in patients who have had depression or mental health problems before)
- feeling drowsy *(somnolence)*
- feeling lightheaded, during or following 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 of the stomach, light-coloured stools or unusually dark urine)
- changes in liver blood tests (increase in *transaminases* or increase in *bilirubin*).

Other side effects that may show up in blood tests
- an increase in lipases (a substance produced by the pancreas)

Other possible side effects

People receiving Vocabria and rilpivirine therapy for HIV may get other side effects.

Allergic reactions

Vocabria contains cabotegravir, which is an integrase inhibitor. Other integrase inhibitors can cause a serious allergic reaction known as a hypersensitivity reaction, although this has not been seen with Vocabria.

If you get any of the following symptoms:
- skin rash
- a high temperature (*fever*)
- lack of energy (*fatigue*)
- swelling, sometimes of the face or mouth (*angioedema*), causing difficulty in breathing
- muscle or joint aches.

➔ **See a doctor straight away.** Your doctor may decide to carry out tests to check your liver, kidneys or blood, and may tell you to stop taking Vocabria.

Pancreatitis

If you get severe pain in the abdomen (tummy), this may be caused by inflammation of your pancreas (pancreatitis).

➔ **Tell your doctor,** especially if the pain spreads and gets worse.

Symptoms of infection and inflammation

People with advanced HIV infection (AIDS) have weak immune systems and are more likely to develop serious infections *(opportunistic infections)*. When they start treatment, the immune system becomes stronger, so the body starts to fight infections.

Symptoms of infection and inflammation may develop, caused by either:
- old, hidden infections flaring up again as the body fights them
- the immune system attacking healthy body tissue (*autoimmune disorders*).

The symptoms of autoimmune disorders may develop many months after you start taking medicine to treat your HIV infection.

Symptoms may include:
- **muscle weakness** and/or **muscle pain**
- **joint pain** or **swelling**
- **weakness** beginning in the hands and feet and moving up towards the trunk of the body
- **palpitations** or **tremor**
- **hyperactivity** (excessive restlessness and movement).

If you get any symptoms of infection:

➔ **Tell your doctor immediately**. Don't take other medicines for the infection without your doctor's advice.

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

5. How to store Vocabria

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 label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special temperature storage conditions.

Do not freeze.

6. Contents of the pack and other information

What Vocabria contains
- The active substance is cabotegravir.

Each 2 ml vial contains 400 mg cabotegravir.

The other ingredients are:
Mannitol (E421)
Polysorbate 20 (E432)
Macrogol (E1521)
Water for injections

What Vocabria looks like and contents of the pack
Cabotegravir prolonged release suspension for injection is presented in a brown glass vial with a rubber stopper. The pack also contains 1 syringe, 1 vial adaptor, and 1 injection needle.

Marketing Authorisation Holder
ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
Netherlands

Manufacturer
GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
Strada Provinciale Asolana, 90
San Polo di Torrile
Parma, 43056
Italy

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

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg
ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika
GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark
GlaxoSmithKline Pharma A/S

Malta
ViiV Healthcare BV

Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland
ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

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
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Tel: + 356 80065004

Nederland
ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0) 33 2081199

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich
GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska
GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal
VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige
GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)
ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

This leaflet was last revised in {**MM/YYYY**}

Other sources of information

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 healthcare professionals only:

Vocabria 2 mL injection Instructions for use:

Overview

A complete dose requires two injections: **VOCABRIA and rilpivirine**

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

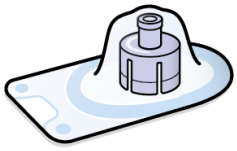
• This medicine does not require any special storage conditions.

Do not freeze.

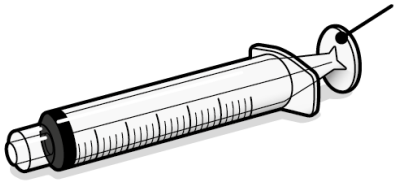
Cabotegravir vial

Vial cap (Rubber stopper under cap)

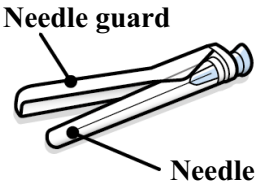
Vial adaptor



Syringe



Injection needle



Your pack contains

- 1 vial of cabotegravir
- 1 vial adaptor
- 1 syringe
- 1 injection needle (0.65 mm, 38 mm [23 gauge, 1.5 inches])

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

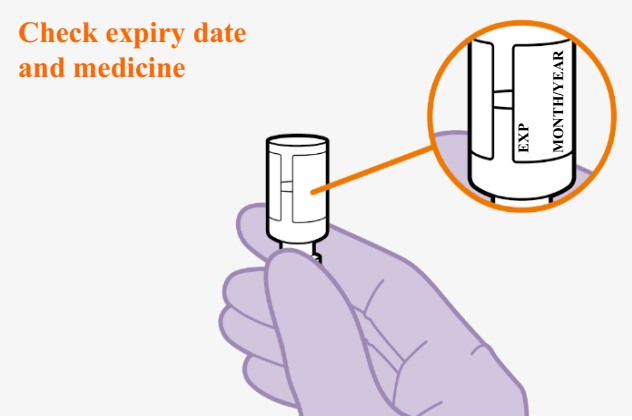
You will also need

- Non-sterile gloves
- 2 alcohol swabs
- 2 gauze pads
- A suitable sharps container
- 1 rilpivirine 2 mL pack

Make sure to have the rilpivirine pack close by before starting.

Preparation

1. Inspect vial



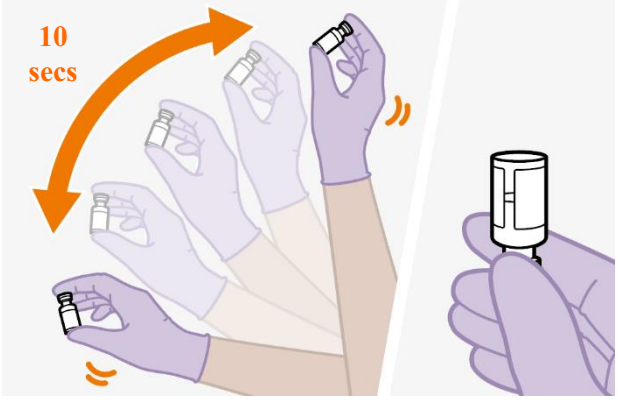
- Check that the expiry date has not passed.
- Inspect the vial immediately. If you can see foreign matter, do not use the product.

Note: The cabotegravir vial has a brown tint to the glass.
Do not use if the expiry date has passed.

2. Wait 15 minutes

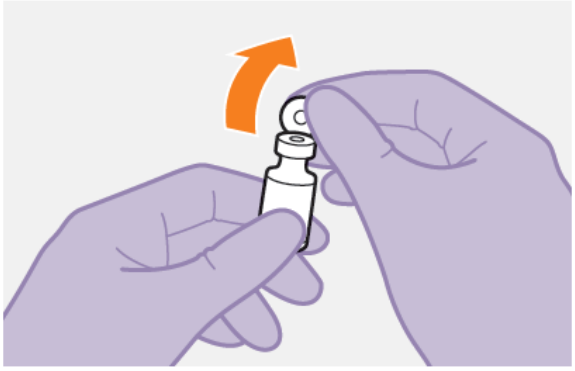
- If the pack has been stored in a fridge, remove and wait at least 15 minutes before you are ready to give the injection to allow the medicine to come to room temperature.

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.

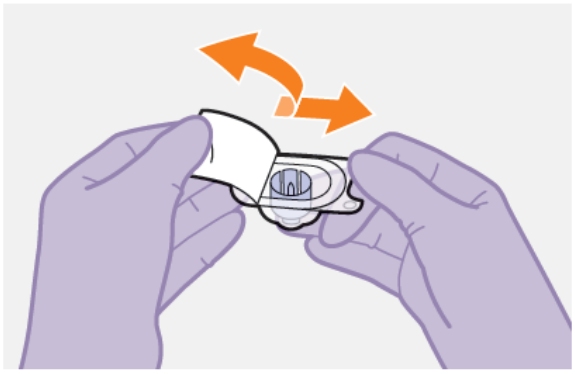
4. Remove vial cap



- 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.

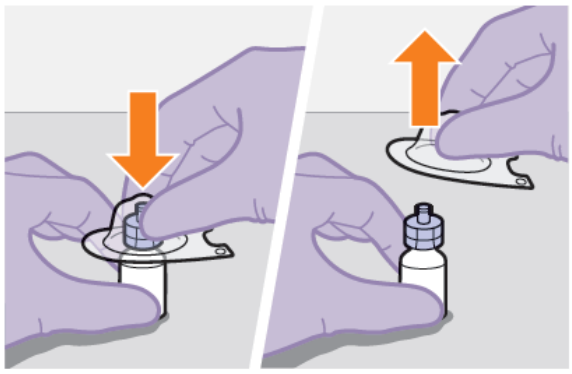
5. Peel open vial adaptor



- Peel off the paper backing from the vial adaptor packaging.

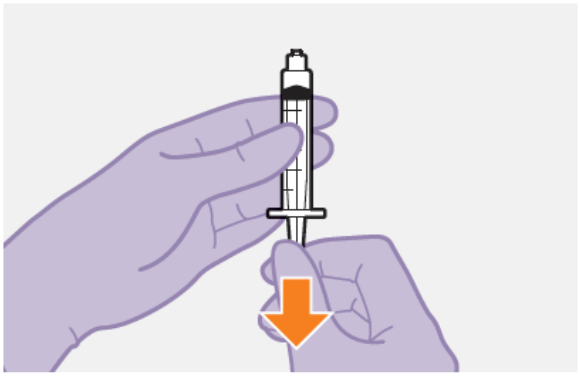
Note: Keep the adaptor in place in its packaging for the next step.

6. Attach vial adaptor



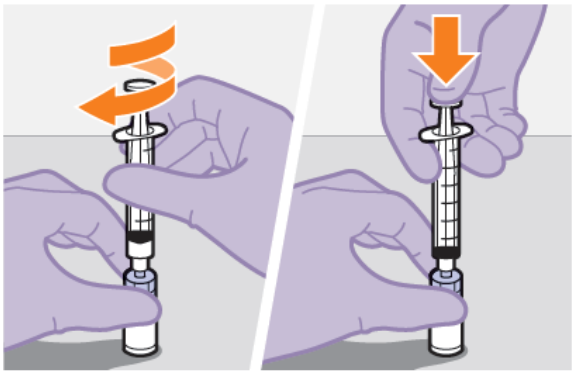
- Press the vial adaptor straight down onto the vial using the packaging, as shown.
  The vial adaptor should snap securely into place.
- When you are ready, lift off the vial adaptor packaging as shown.

7. Prepare syringe



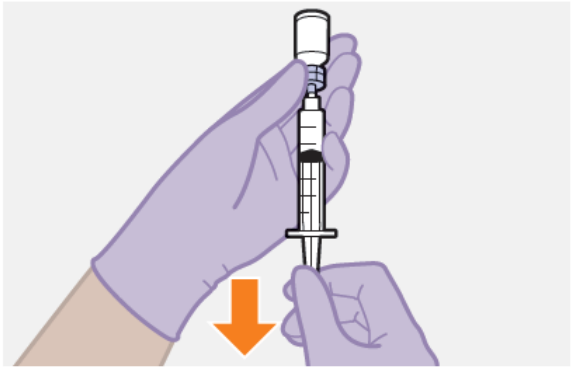
- Remove the syringe from its packaging.
- Draw 1 mL of air into the syringe. This will make it easier to draw up the liquid later.

8. Attach syringe



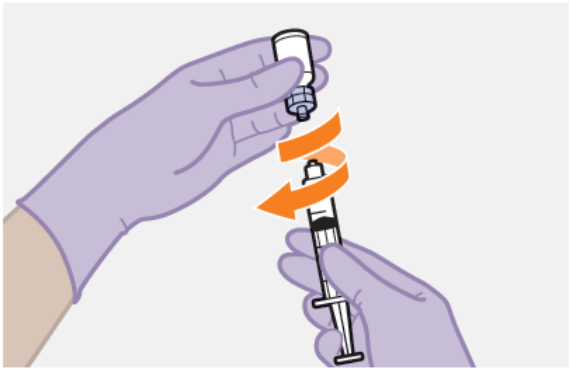
- Hold the vial adaptor and vial firmly, as shown.
- Screw the syringe firmly onto the vial adaptor.
- Press the plunger all the way down to push the air into the vial.

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 the dose amount.

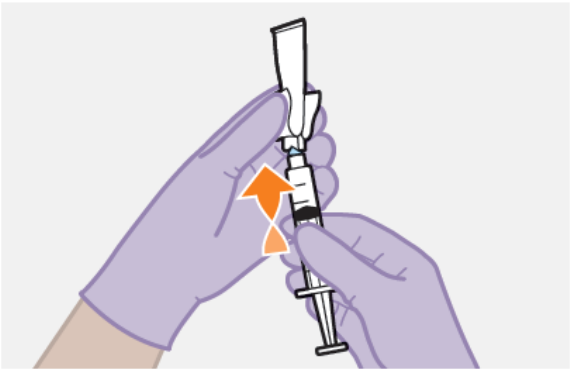
10. Unscrew syringe



- Screw the syringe off the vial adaptor, holding the vial adaptor as shown.

Note: Keep the syringe upright to avoid leakage. Check that the cabotegravir suspension looks uniform and white to light pink.

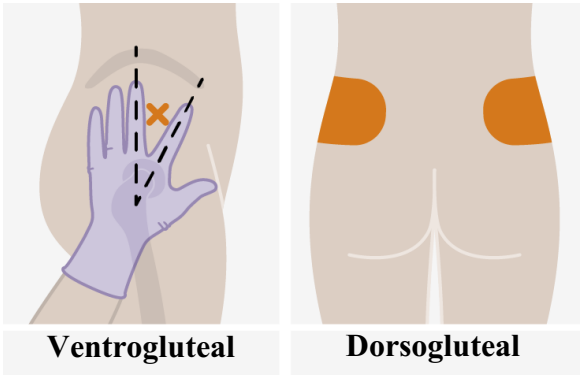
11. Attach needle



- 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



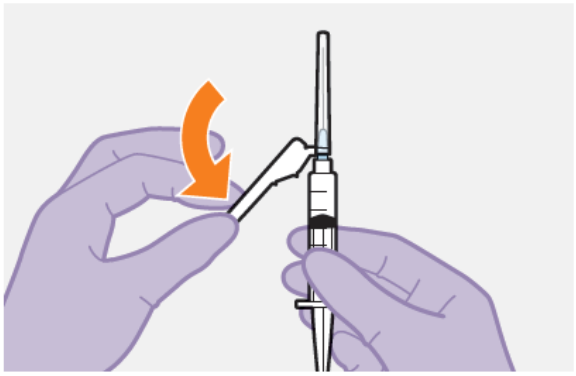
Injections must be administered to the gluteal sites. Select from the following areas for the injection:

• Ventrogluteal (recommended)

• Dorsogluteal (upper outer quadrant)

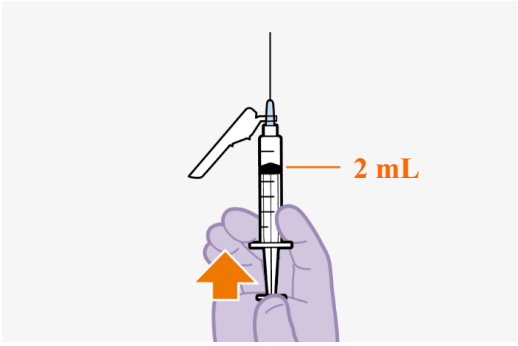
Note: For gluteal intramuscular use only. **Do not** inject intravenously.

13. Remove cap



- Fold the needle guard away from the needle.
- Pull off the injection needle cap.

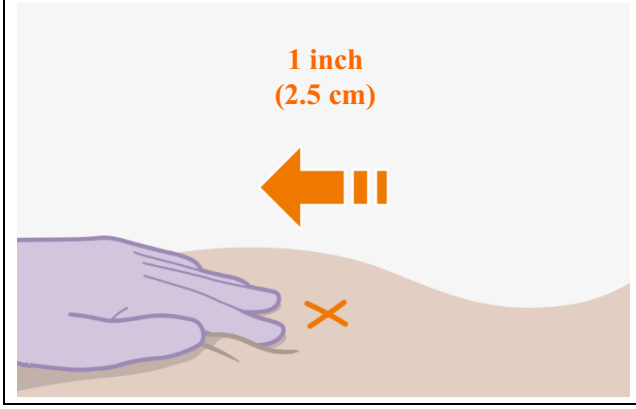
14. Remove extra liquid



- 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.

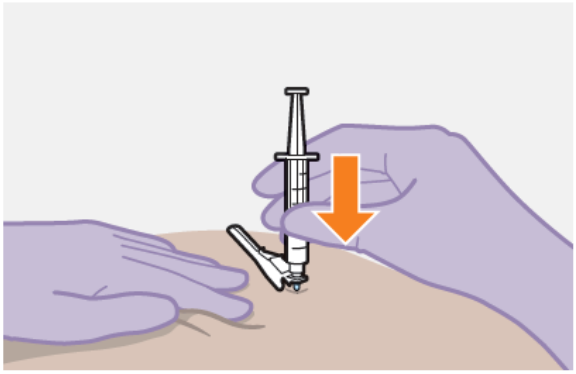
15. Stretch skin



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

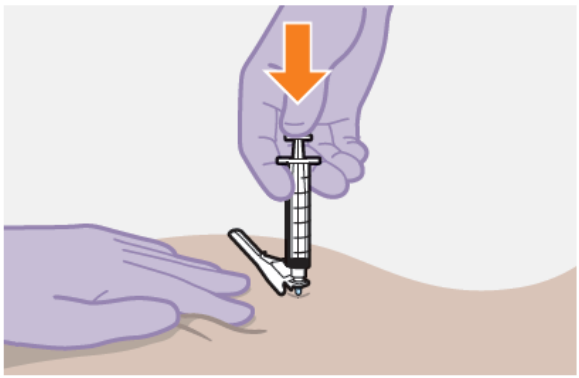
- Firmly drag the skin covering the injection site, displacing it by about an inch (2.5 cm).
- Keep it held in this position for the injection.

16. Insert needle



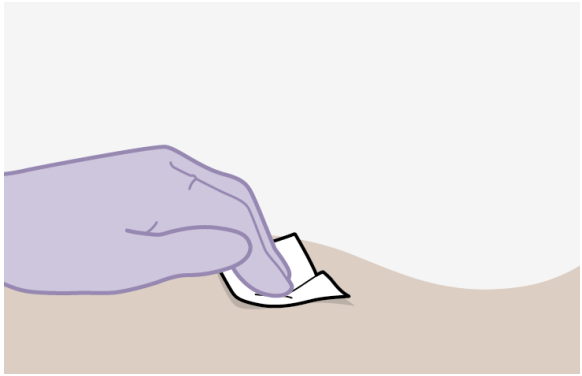
- Insert the needle to its full depth, or deep enough to reach the muscle.

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.

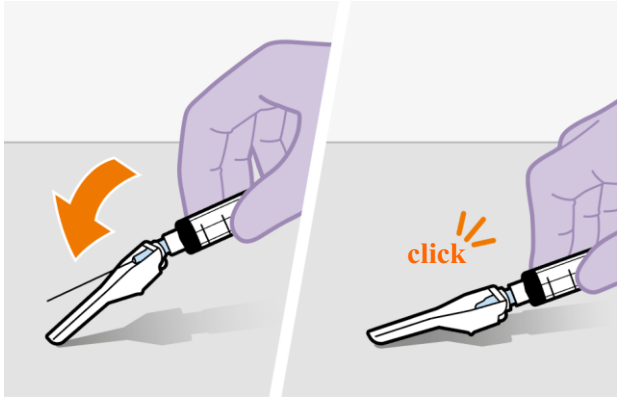
18. Assess the injection site



- Apply pressure to the injection site using a gauze.
- A small bandage may be used if a bleed occurs.

Do not massage the area.

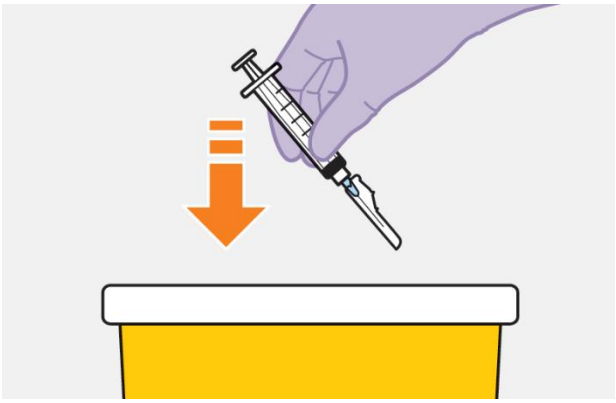
19. Make needle safe



- 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 rilpivirine which has its own specific Instructions for Use.

Questions and Answers

1. How long can the medicine be left in the syringe?

Once the suspension has been drawn into the syringe, the injection should be used immediately, from a microbiological point of view.

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 2 hours at 25°C.

2. 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.

3. Does the order in which I give the medicines matter?

No, the order is unimportant.

4. If the pack has been stored in the fridge, 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 30°C.

Do not use any other heating methods.

5. 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 health care professional. The injection should not be administered in any other site.

Package leaflet: Information for the patient

Vocabria 600 mg prolonged-release suspension for injection
cabotegravir

▼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 using 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 nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

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

1. What Vocabria is and what it is used for

Vocabria injection contains the active ingredient cabotegravir. Cabotegravir belongs to a group of anti-retroviral medicines called *integrase inhibitors (INIs)*.

Vocabria injection is used to treat HIV (human immunodeficiency virus) infection in adults aged 18 years and over, who are also receiving another antiretroviral medicine called rilpivirine and whose HIV-1 infection is under control.

Vocabria injections do not cure HIV infection; they keep the amount of virus in your body at a low level. This helps maintain the number of CD4 cells in your blood. CD4 cells are a type of white blood cells that are important in helping your body to fight infection.

Vocabria injection is always given in combination with another injection of an anti-retroviral medicine called *rilpivirine injection*. Refer to the rilpivirine package leaflet for information on that medicine.

2. What you need to know before you are given Vocabria

Do not receive a Vocabria injection:
- if you are **allergic** *(hypersensitive)* to cabotegravir or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you are taking any of these medicines as they may affect the way Vocabria works:
  - **carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital** (medicines to treat epilepsy and prevent fits).
  - **rifampicin** or **rifapentine** (medicines to treat some bacterial infections such as tuberculosis).

➔ If you think this applies to you, **tell your doctor**.

Warnings and precautions

Allergic reaction
Vocabria contains cabotegravir, which is an integrase inhibitor. Other integrase inhibitors can cause a serious allergic reaction known as a *hypersensitivity reaction.* You need to know about important signs and symptoms to look out for while you're receiving Vocabria.

➔ **Read the information** in 'Other possible side effects' in section 4 of this leaflet.

Liver problems including hepatitis B and/or C
Tell your doctor if you have or have had problems with your liver, including hepatitis B and/or C. Your doctor may evaluate how severe your liver disease is before deciding if you can take Vocabria.

Look out for important symptoms
Some people taking medicines for HIV infection develop other conditions, which can be serious. You need to know about important signs and symptoms to look out for while you're taking Vocabria. These include:
- symptoms of infections
- symptoms of liver damage.

➔ **Read the information** in section 4 of this leaflet ('Possible side effects').

If you get any symptoms of infection or liver damage:

➔ **Tell your doctor immediately**. Don't take other medicines for the infection without your doctor's advice.

Regular appointments are important

It is important that you **attend your planned appointments** to receive your Vocabria injection, to control your HIV infection, and to stop your illness from getting worse. Talk to your doctor if you are thinking about stopping treatment. If you are late receiving your Vocabria injection, or if you stop receiving Vocabria, you will need to take other medicines to treat HIV infection and to reduce the risk of developing viral resistance.

Vocabria injection is a long acting medication. If you stop treatment, low levels of cabotegravir (the active ingredient of Vocabria) can remain in your system for up to 12 months or more after your last injection. These low levels of cabotegravir will not protect you against the virus and the virus may become resistant. You must start a different HIV treatment within one month of your last Vocabria injection if you are having monthly injections, and within two months of your last Vocabria injection if you are having injections every two months.

Protect other people
HIV infection is spread by sexual contact with someone who has the infection, or by transfer of infected blood (for example, by sharing injection needles). You can still pass on HIV when receiving this medicine, although the risk is lowered by effective antiretroviral therapy. Discuss with your doctor the precautions needed to avoid infecting other people.

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

Other medicines and Vocabria injection
Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines including other medicines bought without a prescription.

Vocabria must not be given with some other medicines. (see 'Do not receive a Vocabria injection' earlier in section 2).

Some medicines can affect how Vocabria works or make it more likely that you will have **side effects**. Vocabria can also affect how some other medicines work.

Tell your doctor if you are taking:

- **rifabutin** (to treat some bacterial infections such as tuberculosis).

➔ **Tell your doctor or pharmacist** if you are taking this medicine. Your doctor may decide that you need extra check-ups.

Pregnancy and breastfeeding

If you are pregnant or breastfeeding, think you may be pregnant**,** or are planning to have a baby:

➔ **Talk to your doctor** before receiving a Vocabria injection

Pregnancy
- **Vocabria is not recommended during pregnancy.** If needed, your doctor will consider the benefit to you and the risk to your baby of receiving Vocabria injections while you're pregnant. If you are planning to have a baby, **talk to your doctor in advance**
- If you have become pregnant, do not stop attending your appointments to receive a Vocabria injection without consulting your doctor.

Breast-feeding
Women who are HIV-positive must not breast feed, because HIV infection can be passed on to the baby in breast milk.

It is not known whether the ingredients of Vocabria injection can pass into breast milk. However, it is possible that cabotegravir may still pass into breast milk for 12 months after the last injection of Vocabria.

If you're breast-feeding, or thinking about breast-feeding:

➔ **Talk to your doctor immediately**.

Driving and using machines

Vocabria can make you dizzy and have other side effects that make you less alert.

➔ **Don't drive or use machines** unless you are sure you're not affected.

3. How Vocabria injections are given

You will be given Vocabria **as an injection,** either once every month or once every 2 months, together with another injection of medicine called rilpivirine. Your doctor will advise you of your dosing schedule.

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

When you first start treatment with Vocabria you and your doctor may decide to either start treatment with Vocabria tablets or start treatment directly with a Vocabria injection:
- If you decide to start treatment with tablets, your doctor will tell you:

- to take one 30 mg Vocabria tablet and one 25 mg rilpivirine tablet, once a day, for approximately **one month**
- after that receive **monthly or every 2 month injections**.

This first month of Vocabria and rilpivirine tablets is called the oral **lead-in period**. It allows your doctor to assess whether it's appropriate to proceed with injections.

Injection schedule for monthly dosing

	When		
Which medicine		**First injection**	**Second injection onwards, every month**
Vocabria		600 mg injection	400 mg injection every month
Rilpivirine		900 mg injection	600 mg injection every month

Injection Schedule for every 2 month dosing

Which medicine	**When**		
		First and second injections, one month apart	**Third injection onwards, every two months**
Vocabria		600 mg injection	600 mg injection every 2 months
Rilpivirine		900 mg injection	900 mg injection every 2 months

If you miss a Vocabria injection

➔ **Contact your doctor immediately** to make a new appointment

It is important that you keep your regular planned appointments to receive your injection to control your HIV and to stop your illness from getting worse. Talk to your doctor if you are thinking about stopping treatment.

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

If you are given too much Vocabria injection
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 receiving Vocabria injections without advice from your doctor.
Keep receiving Vocabria injections for as long as your doctor recommends. Don't stop unless your doctor advises you to. If you stop, your doctor must start you on another HIV treatment within a month of your last Vocabria injection if you are having monthly injections, and within two months of your last Vocabria injection if you are having injections every two months, to reduce the risk of developing viral resistance.

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

4. Possible side effects

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

Very common side effects
These may affect **more than 1 in 10** people:
- headache
- injection site reactions. In clinical studies, these were 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, 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 (*pyrexia*), which may occur within one week after injections.

Common side effects
These may affect **up to 1 in 10** people:
- depression
- anxiety
- abnormal dreams
- difficulty in sleeping *(insomnia)*
- dizziness
- feeling sick *(nausea*)
- vomiting
- stomach pain *(abdominal pain)*
- wind *(flatulence)*
- diarrhoea
- rash
- muscle pain *(myalgia)*
- lack of energy *(fatigue)*
- feeling weak *(asthenia)*
- generally feeling unwell *(malaise)*
- weight gain.

Uncommon side effects
These may affect **up to 1 in 100** people:
- suicide attempt and suicidal thoughts (particularly in patients who have had depression or mental health problems before)
- feeling drowsy *(somnolence)*
- feeling lightheaded, during or following 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 of the stomach, light-coloured stools or unusually dark urine)
- changes in liver blood tests (increase in *transaminases* or increase in *bilirubin*).

Other side effects that may show up in blood tests
- an increase in lipases (a substance produced by the pancreas)

Other possible side effects

People receiving Vocabria and rilpivirine therapy for HIV may get other side effects.

Allergic reactions

Vocabria contains cabotegravir, which is an integrase inhibitor. Other integrase inhibitors can cause a serious allergic reaction known as a hypersensitivity reaction, although this has not been seen with Vocabria.

If you get any of the following symptoms:
- skin rash
- a high temperature (*fever*)
- lack of energy (*fatigue*)
- swelling, sometimes of the face or mouth (*angioedema*), causing difficulty in breathing
- muscle or joint aches.

➔ **See a doctor straight away.** Your doctor may decide to carry out tests to check your liver, kidneys or blood, and may tell you to stop taking Vocabria.

Pancreatitis

If you get severe pain in the abdomen (tummy), this may be caused by inflammation of your pancreas (pancreatitis).

➔ **Tell your doctor,** especially if the pain spreads and gets worse.

Symptoms of infection and inflammation

People with advanced HIV infection (AIDS) have weak immune systems and are more likely to develop serious infections *(opportunistic infections)*. When they start treatment, the immune system becomes stronger, so the body starts to fight infections.

Symptoms of infection and inflammation may develop, caused by either:
- old, hidden infections flaring up again as the body fights them
- the immune system attacking healthy body tissue (*autoimmune disorders*).

The symptoms of autoimmune disorders may develop many months after you start taking medicine to treat your HIV infection.

Symptoms may include:
- **muscle weakness** and/or **muscle pain**
- **joint pain** or **swelling**
- **weakness** beginning in the hands and feet and moving up towards the trunk of the body
- **palpitations** or **tremor**
- **hyperactivity** (excessive restlessness and movement).

If you get any symptoms of infection:

➔ **Tell your doctor immediately**. Don’t take other medicines for the infection without your doctor’s advice.

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

5. How to store Vocabria

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 label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special temperature storage conditions.

Do not freeze.

6. Contents of the pack and other information

What Vocabria contains
- The active substance is cabotegravir.

Each 3 ml vial contains 600 mg cabotegravir.

The other ingredients are:
Mannitol (E421)
Polysorbate 20 (E432)
Macrogol (E1521)
Water for injections

What Vocabria looks like and contents of the pack
Cabotegravir prolonged release suspension for injection is presented in a brown glass vial with a rubber stopper. The pack also contains 1 syringe, 1 vial adaptor, and 1 injection needle.

Marketing Authorisation Holder
ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
Netherlands

Manufacturer
GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
Strada Provinciale Asolana, 90
San Polo di Torrile
Parma, 43056
Italy

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
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika
GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark
GlaxoSmithKline Pharma A/S

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg
ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV

Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland
ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

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
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Tel: + 356 80065004

Nederland
ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0) 33 2081199

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich
GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska
GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal
VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige
GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)
ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

This leaflet was last revised in {**MM/YYYY**}

Other sources of information

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 healthcare professionals only:

Vocabria 3 mL injection Instructions for use:

Overview

A complete dose requires two injections: **VOCABRIA and rilpivirine**

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

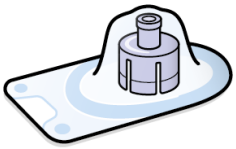
• This medicine does not require any special storage conditions.

Do not freeze.

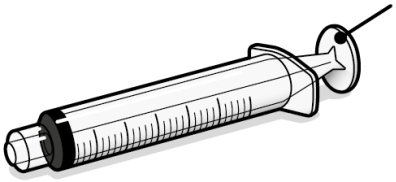
Cabotegravir vial

Vial cap (Rubber stopper under cap)

Vial adaptor

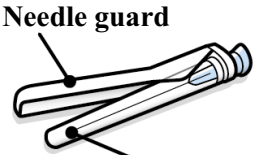


Syringe



Plunger

Injection needle



Needle guard

Needle cap

Your pack contains

- 1 vial of cabotegravir
- 1 vial adaptor
- 1 syringe
- 1 injection needle (0.65 mm, 38 mm [23 gauge, 1.5 inches])

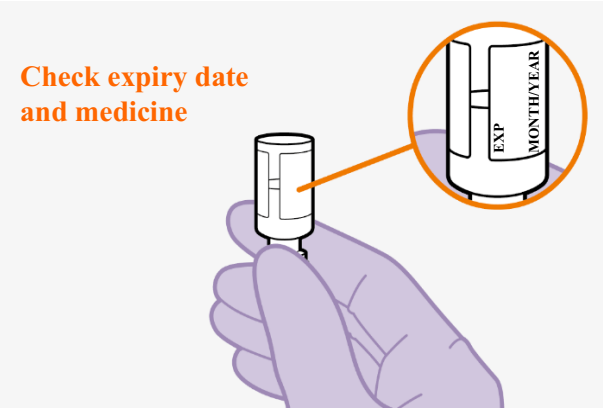
Consider the patient's build and use medical judgment to select an appropriate injection needle length.

You will also need

- Non-sterile gloves
- 2 alcohol swabs
- 2 gauze pads
- A suitable sharps container
- 1 rilpivirine 3 mL pack
  Make sure to have the rilpivirine pack close by before starting.

Preparation

1. Inspect vial



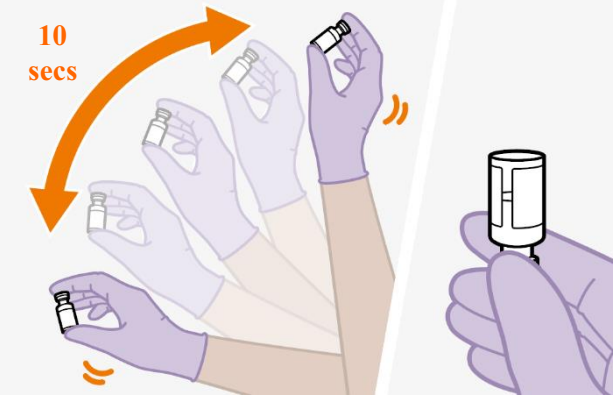
- Check that the expiry date has not passed.
- Inspect the vial immediately. If you can see foreign matter, do not use the product.

Note: The cabotegravir vial has a brown tint to the glass.
Do not use if the expiry date has passed.

2. Wait 15 minutes

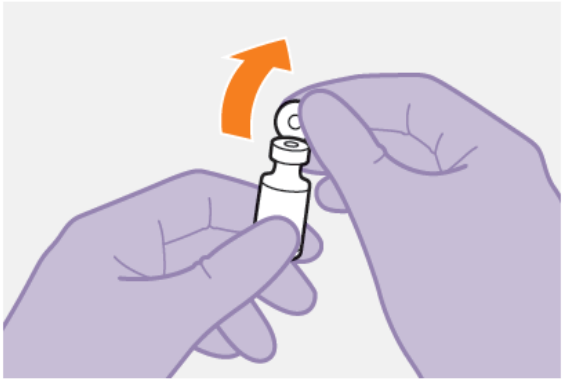
- If the pack has been stored in a fridge, remove and wait at least 15 minutes before you are ready to give the injection to allow the medicine to come to room temperature.

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.

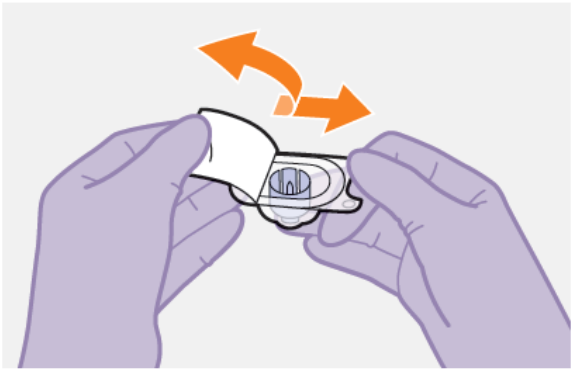
4. Remove vial cap



- 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.

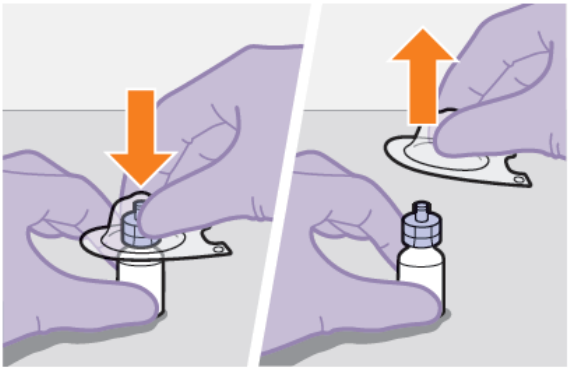
5. Peel open vial adaptor



- Peel off the paper backing from the vial adaptor packaging.

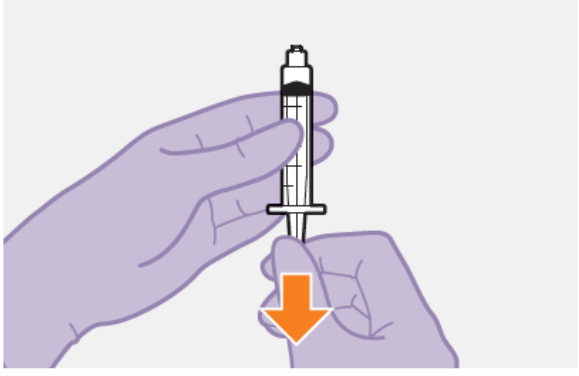
Note: Keep the adaptor in place in its packaging for the next step.

6. Attach vial adaptor



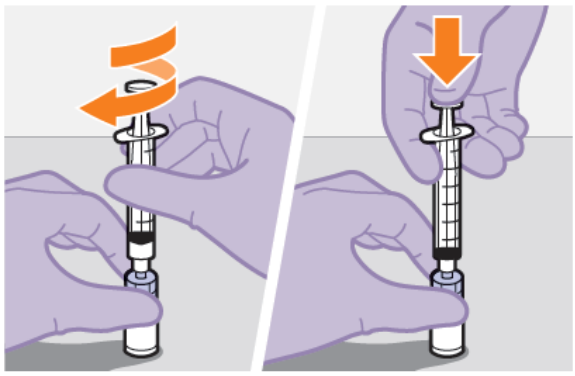
- Press the vial adaptor straight down onto the vial using the packaging, as shown.
  The vial adaptor should snap securely into place.
- When you are ready, lift off the vial adaptor packaging as shown.

7. Prepare syringe



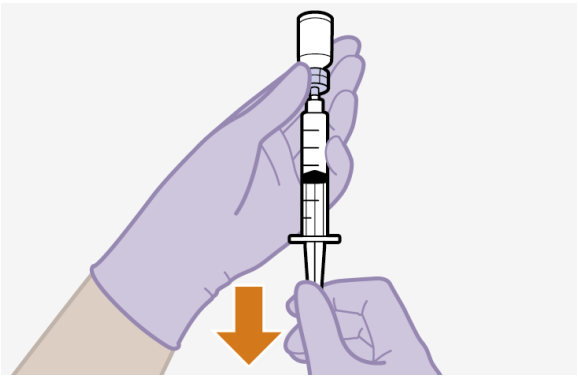
- Remove the syringe from its packaging.
- Draw 1 mL of air into the syringe. This will make it easier to draw up the liquid later.

8. Attach syringe



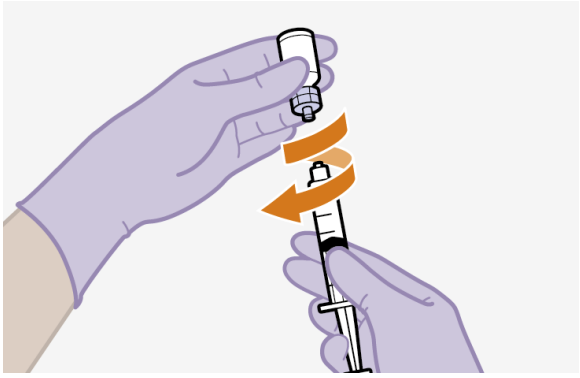
- Hold the vial adaptor and vial firmly, as shown.
- Screw the syringe firmly onto the vial adaptor.
- Press the plunger all the way down to push the air into the vial.

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 the dose amount.

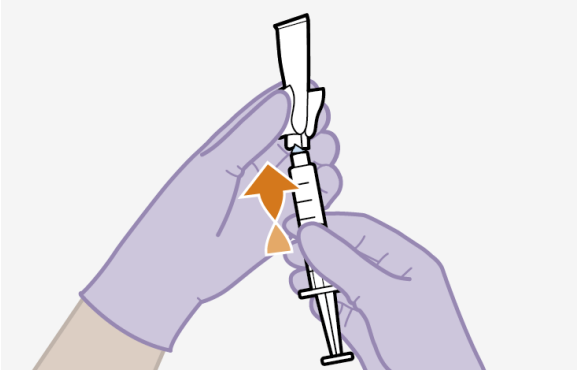
10. Unscrew syringe



- Screw the syringe off the vial adaptor, holding the vial adaptor as shown.

Note: Keep the syringe upright to avoid leakage. Check that the cabotegravir suspension looks uniform and white to light pink.

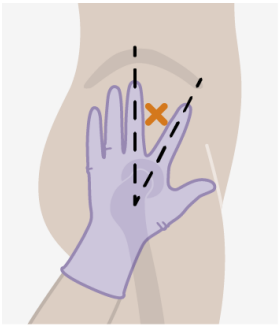
11. Attach needle



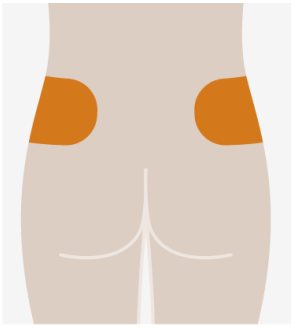
- Peel open the needle packaging part way to expose the needle base.
- Keeping the syringe upright, firmly twist the syringe onto the needle.
- Remove the needle packaging from the needle.

Injection

12. Prepare injection site



Ventrogluteal



Dorsogluteal

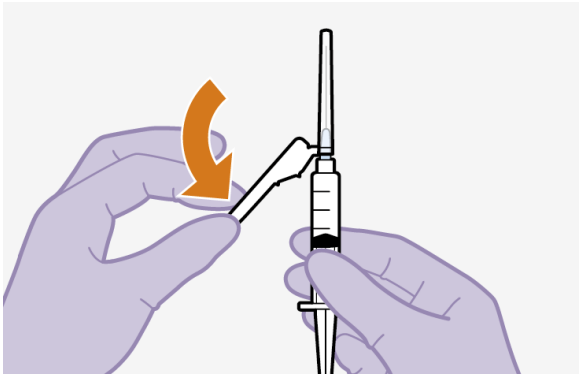
Injections must be administered to the gluteal sites.

Select from the following areas for the injection:

- Ventrogluteal (recommended)
- Dorsogluteal (upper outer quadrant)

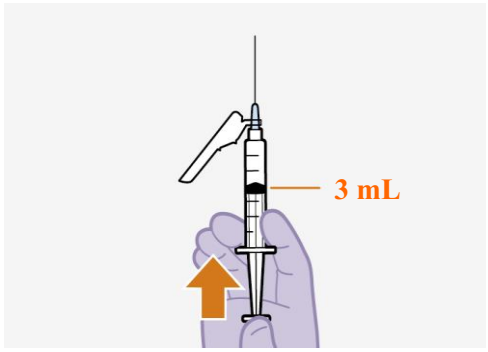
Note: For gluteal intramuscular use only. **Do not** inject intravenously.

13. Remove cap



- Fold the needle guard away from the needle.
- Pull off the injection needle cap.

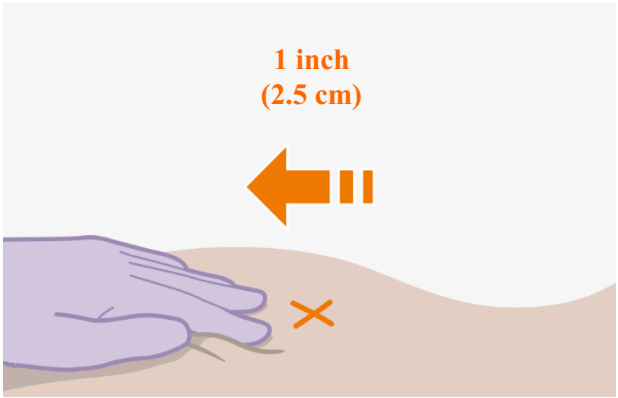
14. Remove extra liquid



- 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.

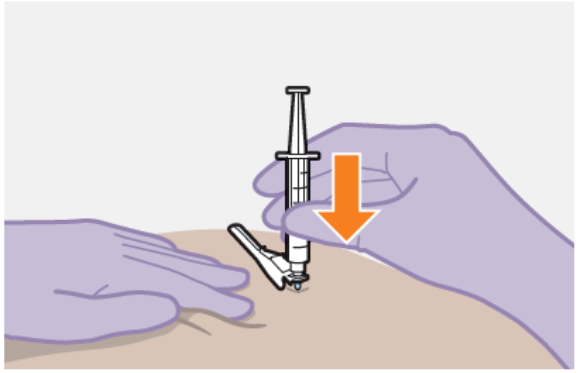
15. Stretch skin



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

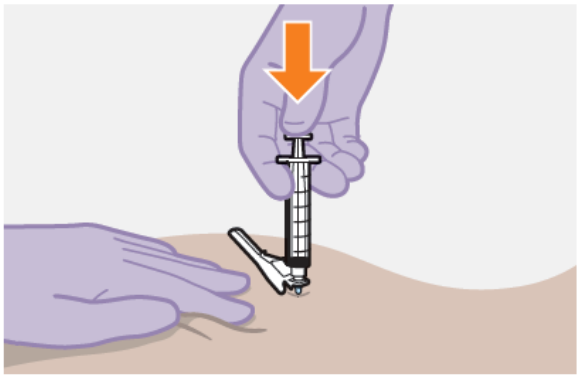
- Firmly drag the skin covering the injection site, displacing it by about an inch (2.5 cm).
- Keep it held in this position for the injection.

16. Insert needle



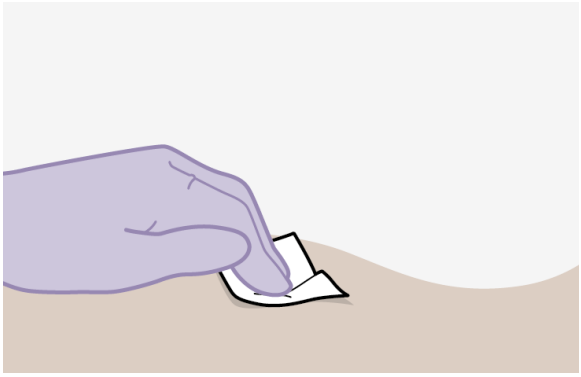
- Insert the needle to its full depth, or deep enough to reach the muscle.

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.

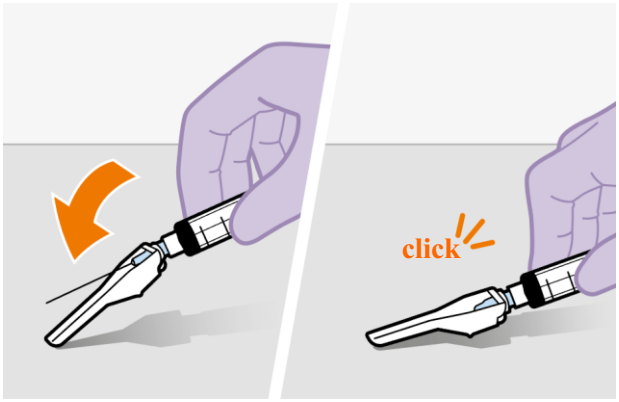
18. Assess the injection site



- Apply pressure to the injection site using a gauze.
- A small bandage may be used if a bleed occurs.

Do not massage the area.

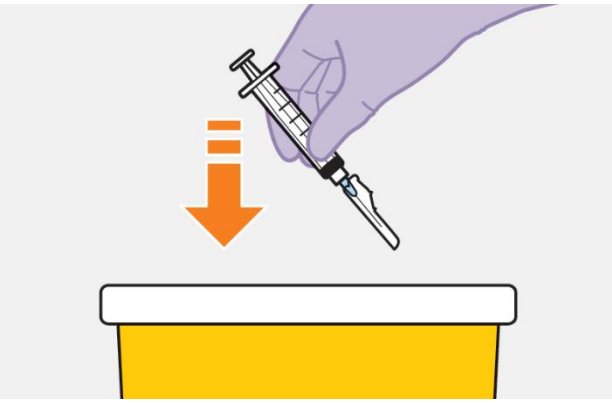
19. Make needle safe



- 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 rilpivirine which has its own specific Instructions for Use.

Questions and Answers

1. How long can the medicine be left in the syringe?

Once the suspension has been drawn into the syringe, the injection should be used immediately, from a microbiological point of view.

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 2 hours at 25°C.

2. 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.

3. Does the order in which I give the medicines matter?

No, the order is unimportant.

4. If the pack has been stored in the fridge, 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 30°C.

Do not use any other heating methods.

5. 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 health care professional. The injection should not be administered in any other site.

Package leaflet: Information for the patient

Vocabria 30 mg film-coated tablets
cabotegravir

▼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 Vocabria tablets are and what they are used for
2. What you need to know before you take Vocabria tablets
3. How to take Vocabria tablets
4. Possible side effects
5. How to store Vocabria tablets
6. Contents of the pack and other information

1. What Vocabria is and what it is used for

Vocabria tablets contain the active ingredient cabotegravir. Cabotegravir belongs to a group of anti-retroviral medicines called *integrase inhibitors (INIs)*.

Vocabria tablets are used to treat HIV (human immunodeficiency virus) infection in adults aged 18 years and over who are also taking another antiretroviral medicine called rilpivirine and whose HIV-1 infection is under control.

Vocabria tablets do not cure HIV infection; they keep the amount of virus in your body at a low level. This helps maintain the number of CD4+ cells in your blood. CD4+ cells are a type of white blood cells that are important in helping your body to fight infection.

Your doctor will advise you to take Vocabria tablets before you are given a Vocabria injection for the first time.

If you are being given Vocabria injection, but you are not able to receive your injection, your doctor may also recommend that you take Vocabria tablets instead, until you can receive the injection again.

Vocabria tablets are always given in combination with another anti-retroviral medicine called *rilpivirine tablets* to treat HIV infection. Vocabria and rilpivirine tablets will replace your current antiretroviral medicines. Refer to the rilpivirine package leaflet for information on that medicine.

2. What you need to know before you take Vocabria

Do not take Vocabria tablets:
- - if you are **allergic** (*hypersensitive*) to cabotegravir or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

- if you are taking any of these medicines, as they may affect the way Vocabria works:

    - **carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital** (medicines to treat epilepsy and prevent fits)
    - **rifampicin or rifapentine** (medicines to treat some bacterial infections such as tuberculosis).

➔ If you think this applies to you, **tell your doctor**.

Warnings and precautions

Allergic reaction
Vocabria contains cabotegravir, which is an integrase inhibitor. Other integrase inhibitors can cause a serious allergic reaction known as a hypersensitivity reaction. You need to know about important signs and symptoms to look out for while you're taking Vocabria.

➔ **Read the information** in 'Other possible side effects' in section 4 of this leaflet.

Liver problems including hepatitis B and/or C
Tell your doctor if you have or have had problems with your liver, including hepatitis B and/or C. Your doctor may evaluate how severe your liver disease is before deciding if you can take Vocabria.

Look out for important symptoms
Some people taking medicines for HIV infection develop other conditions, which can be serious. You need to know about important signs and symptoms to look out for while you're taking Vocabria. These include:
- symptoms of infections
- symptoms of liver damage.

➔ **Read the information** in section 4 of this leaflet ('Possible side effects').

If you get any symptoms of infection or liver damage:

➔ **Tell your doctor immediately**. Don't take other medicines for the infection without your doctor's advice.

Protect other people
HIV infection is spread by sexual contact with someone who has the infection, or by transfer of infected blood (for example, by sharing injection needles). You can still pass on HIV when taking this medicine, although the risk is lowered by effective antiretroviral therapy. Discuss with your doctor the precautions needed to avoid infecting other people.

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

Other medicines and Vocabria tablets
Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines including other medicines bought without a prescription.

Vocabria must not be taken with some other medicines (see 'Do not take Vocabria tablets' earlier in section 2)**:**

Some medicines can affect how Vocabria works or make it more likely that you will have **side effects.** Vocabria can also affect how some other medicines work.

Tell your doctor if you are taking any of the medicines in the following list:

- **Medicines called antacids, to treat indigestion and heartburn.** Antacids can stop the medicine in Vocabria tablets from being absorbed into your body**.**
  Do not take these medicines in the 2 hours before you take Vocabria or for at least 4 hours after you take it.
- **rifabutin** (to treat some bacterial injections such as tuberculosis).

➔ **Tell your doctor or pharmacist** if you are taking any of these. Your doctor may decide that you need extra check-ups.

Pregnancy and breastfeeding

If you are pregnant or breastfeeding, think you may be pregnant**,** or are planning to have a baby:

➔ **Talk to your doctor** before taking Vocabria .

Pregnancy
- **Vocabria is not recommended during pregnancy.** If needed, your doctor will consider the benefit to you and the risk to your baby of taking Vocabria while you're pregnant. If you are planning to have a baby, **talk to your doctor in advance**
- If you have become pregnant do not stop taking Vocabria without consulting your doctor.

Breast-feeding
Women who are HIV-positive must not breast feed, because HIV infection can be passed on to the baby in breast milk.

It is not known whether the ingredients of Vocabria tablets can pass into breast milk.

If you're breast-feeding, or thinking about breast-feeding**:**

➔ **Talk to your doctor immediately**.

Driving and using machines

Vocabria can make you dizzy and have other side effects that make you less alert.

➔ **Don't drive or use machines** unless you are sure you're not affected.

Important information about some of the ingredients of Vocabria
If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicinal product.
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to take Vocabria

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

Vocabria tablets must always be taken with another HIV medicine (rilpivirine tablets). You should also follow the instructions for rilpivirine carefully. The leaflet is supplied in the rilpivirine carton.

Dosing schedule for Vocabria tablets followed by monthly injections

Which medicine	When		
	During month 1 (at least 28 days)	**At month 2 following one month of tablets**	**Month 3 onwards**
Vocabria	30 mg tablet once daily	600 mg injection	400 mg injection monthly
Rilpivirine	25 mg tablet once daily	900 mg injection	600 mg injection monthly

Dosing schedule for Vocabria tablets followed by every 2 month injections

Which medicine	**When**		
	Month 1 (at least 28 days)	**At Month 2 and Month 3 following one month of tablets**	**Month 5 onwards**
Vocabria	30 mg tablet once a day	600 mg injection	600 mg injection every 2 months
Rilpivirine	25 mg tablet once a day	900 mg injection	900 mg injection every 2 months

When you first start treatment with Vocabria, you and your doctor may decide to either start treatment with Vocabria tablets or start treatment directly with a Vocabria injection:
If you decide to start treatment with tablets, your doctor will tell you:

- to take one 30 mg Vocabria tablet and one 25 mg rilpivirine tablet, once a day, for approximately **one month.**
- after that, receive **monthly or every 2 month injections**.

The first month of Vocabria and rilpivirine tablets is called the oral **lead-in-period**. It allows your doctor to assess whether it's appropriate to proceed with injections.

How to take the tablets
Vocabria tablets should be swallowed with a small amount of water.

Vocabria can be taken with or without food. However, when Vocabria is taken at the same time as rilpivirine, both tablets should be taken with a meal.

If you cannot receive your Vocabria injection
If you are not able to receive your Vocabria injection, your doctor may recommend you take Vocabria tablets instead, until you can receive an injection again.

Antacid medicines
Antacids, to treat **indigestion** and **heartburn,** can stop Vocabria tablets being absorbed into your body and make it less effective.
Do not take an antacid during the 2 hours before you take a Vocabria tablet or for at least 4 hours after you take it. Talk to your doctor for further advice on taking acid-lowering (antacid) medicines with Vocabria tablets.

If you take more Vocabria than you should
If you take too many tablets of Vocabria, **contact your doctor or pharmacist for advice**. If possible, show them the Vocabria tablet bottle.

If you forget to take Vocabria

If you notice within 12 hours of the time you usually take Vocabria, take the missed tablet as soon as possible. If you notice after 12 hours, then skip that dose and take the next dose as usual.
➔ **Do not take a double dose** to make up for a forgotten tablet.

If you vomit less than 4 hours after taking Vocabria, take another tablet. If you vomit more than 4 hours after taking Vocabria you do not need to take another tablet until your next scheduled dose.

Don't stop taking Vocabria without advice from your doctor
Take Vocabria for as long as your doctor recommends. Don't stop unless your doctor advises you to.

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

4. Possible side effects

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

Very common side effects
These may affect **more than 1 in 10** people:
- headache
- feeling hot (*pyrexia*).

Common side effects
These may affect **up to 1 in 10** people:
- depression
- anxiety
- abnormal dreams
- difficulty in sleeping *(insomnia)*
- dizziness
- feeling sick *(nausea*)
- vomiting
- stomach pain *(abdominal pain)*
- wind *(flatulence)*
- diarrhoea
- rash
- muscle pain *(myalgia)*
- lack of energy *(fatigue)*
- feeling weak *(asthenia)*
- generally feeling unwell *(malaise)*
- weight gain.

Uncommon side effects
These may affect **up to 1 in 100** people:
- suicide attempt and suicidal thoughts (particularly in patients who have had depression or mental health problems before)
- feeling drowsy *(somnolence)*
- liver damage (signs may include yellowing of the skin and the whites of the eyes, loss of appetite, itching, tenderness of the stomach, light-coloured stools or unusually dark urine)
- changes in liver blood tests (increase in *transaminases* or increase in *bilirubin*).

Other side effects that may show up in blood tests
- an increase in lipases (a substance produced by the pancreas)

Other possible side effects

People taking Vocabria and rilpivirine therapy for HIV may get other side effects.

Allergic reactions
Vocabria contains cabotegravir, which is an integrase inhibitor. Other integrase inhibitors can cause a serious allergic reaction known as a hypersensitivity reaction, although this has not been seen with Vocabria.
If you get any of the following symptoms:

- skin rash
- a high temperature (*fever*)
- lack of energy (*fatigue*)
- swelling, sometimes of the face or mouth (*angioedema*), causing difficulty in breathing
- muscle or joint aches.

➔ **See a doctor straight away.** Your doctor may decide to carry out tests to check your liver, kidneys or blood, and may tell you to stop taking Vocabria.

Pancreatitis

If you get severe pain in the abdomen (tummy), this may be caused by inflammation of your pancreas (pancreatitis).

➔ **Tell your doctor,** especially if the pain spreads and gets worse.

Symptoms of infection and inflammation

People with advanced HIV infection (AIDS) have weak immune systems and are more likely to develop serious infections *(opportunistic infections)*. When they start treatment, the immune system becomes stronger, so the body starts to fight infections.

Symptoms of infection and inflammation may develop, caused by either:

- old, hidden infections flaring up again as the body fights them
- the immune system attacking healthy body tissue (*autoimmune disorders*).

The symptoms of autoimmune disorders may develop many months after you start taking medicine to treat your HIV infection.

Symptoms may include:

- **muscle weakness** and/or **muscle pain**
- **joint pain** or **swelling**
- **weakness** beginning in the hands and feet and moving up towards the trunk of the body
- **palpitations** or **tremor**
- **hyperactivity** (excessive restlessness and movement).

If you get any symptoms of infection and inflammation or if you notice any of the symptoms above:

➔ **Tell your doctor immediately**. Don’t take other medicines for the infection without your doctor’s advice.

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 Vocabria

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

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

This medicine does not require any special temperature storage conditions.

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 Vocabria contains
The active substance is cabotegravir. Each tablet contains 30 mg cabotegravir.

The other ingredients are:

Tablet core
Lactose Monohydrate
Microcrystalline Cellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Sodium Starch Glycolate
Magnesium Stearate

Tablet coating
Hypromellose (E464)
Titanium Dioxide (E171)
Macrogol (E1521)

What Vocabria looks like and contents of the pack
Vocabria film-coated tablets are white, oval, film-coated tablets, debossed with 'SV CTV' on one side.

The film-coated tablets are provided in bottles closed with child-resistant closures.

Each bottle contains 30 film-coated tablets.

Marketing Authorisation Holder
ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
Netherlands

Manufacturer
Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
Aranda De Duero
Burgos 09400
Spain

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

Република България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika
GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark
GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland
ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Eesti
ViiV Healthcare BV Tel: + 372 8002640

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

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
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg
ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland
ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0) 33 2081199

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich
GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska
GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal
VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia
ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige
GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)
ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

This leaflet was last revised in {**MM/YYYY**}

Other sources of information

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

Annex IV

Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for cabotegravir, the scientific conclusions of CHMP are as follows:

In view of available data including in some cases a close temporal relationship, and in view of a plausible mechanism of action, the PRAC considers a causal relationship between cabotegravir and "suicidal ideation" as well as "suicide attempt" at least a reasonable possibility.

Consequently, the PRAC concluded that the PTs "suicidal ideation" and "suicide attempt" should be included in SmPC section 4.8 of the product information for all Cabotegravir-containing products, with a frequency *"uncommon"* based on the number of events from clinical trials, which is endorsed by the PRAC Rapporteur. The Package leaflet should be updated accordingly.

Since five of the nine patients already had a pre-existing history of depression or psychiatric illness, the following should be included in addition to the two PTs: - *"particularly in patients with a pre-existing history of psychiatric illness"*.

The CHMP agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for cabotegravir the CHMP is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing cabotegravir is unchanged subject to the proposed changes to the product information

The CHMP recommends that the terms of the marketing authorisation(s) should be varied.

Effective (Superseded)

GLOBAL DATASHEET

Cabotegravir (treatment)

*2～88頁を削除

1.7. 同種同効品一覧表

同種同効品として、トリーメク配合錠（ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン）、ビクタルビ配合錠（ビクテグラビルナトリウム・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）及びテビケイ錠 50mg（ドルテグラビルナトリウム）を本剤と対比して表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1　　同種同効品一覧表

販　売　名	ボカブリア水懸筋注400mg ボカブリア水懸筋注600mg	ボカブリア錠 30mg	トリーメク配合錠	ビクタルビ配合錠	テビケイ錠 50mg
一　般　名	カボテグラビル	カボテグラビルナトリウム	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン	ビクテグラビルナトリウム・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	ドルテグラビルナトリウム
会　社　名	ヴィーブヘルスケア株式会社	ヴィーブヘルスケア株式会社	ヴィーブヘルスケア株式会社	ギリアド・サイエンシズ株式会社	ヴィーブヘルスケア株式会社
効能又は効果	HIV-1 感染症	HIV-1 感染症	HIV 感染症	HIV-1 感染症	HIV 感染症
添付文書改訂日	―	―	2021 年 5 月	2021 年 6 月	2021 年 5 月

＊＊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・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠

トリーメク配合錠

Triumeq Combination Tablets

日本標準商品分類番号
87625

規制区分：
劇薬、処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22700AMX00630000
販売開始	2015年4月

1. 警告

1.1 過敏症

1.1.1 海外の臨床試験において、アバカビル投与患者の約5%に過敏症の発現を認めており、まれに致死的となることが示されている。アバカビルによる過敏症は、通常、アバカビル含有製剤による治療開始6週以内（中央値11日）に発現するが、その後も継続して観察を十分に行うこと。[1.1.2-1.1.5、2.1、8.2、8.3、11.1.1、15.1.1参照]

1.1.2 アバカビルによる過敏症では以下の症状が多臓器及び全身に発現する。
- **皮疹**
- **発熱**
- **胃腸症状（嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等）**
- **疲労感、倦怠感**
- **呼吸器症状（呼吸困難、咽頭痛、咳等）等**

このような症状が発現した場合は、直ちに担当医に報告させ、アバカビルによる過敏症が疑われたときは本剤の投与を直ちに中止すること。[1.1.1、1.1.3-1.1.5、2.1、8.2、8.3、11.1.1、15.1.1参照]

1.1.3 アバカビルによる過敏症が発現した場合には、決してアバカビル含有製剤を再投与しないこと。本製剤の再投与により数時間以内にさらに重篤な症状が発現し、重篤な血圧低下が発現する可能性及び生命を脅かす可能性がある。[1.1.1、1.1.2、1.1.4、1.1.5、2.1、8.2、8.3、11.1.1、15.1.1参照]

1.1.4 呼吸器疾患（肺炎、気管支炎、咽頭炎）、インフルエンザ様症候群、胃腸炎、又は併用薬による副作用と考えられる症状が発現した場合あるいは胸部X線像異常（主に浸潤影を呈し、限局する場合もある）が認められた場合でも、アバカビルによる過敏症の可能性を考慮し、過敏症が否定できない場合は本剤の投与を直ちに中止し、決して再投与しないこと。[1.1.1-1.1.3、1.1.5、2.1、8.2、8.3、11.1.1、15.1.1参照]

1.1.5 患者に過敏症について必ず説明し、過敏症を注意するカードを常に携帯するよう指示すること。また、過敏症を発現した患者には、アバカビル含有製剤を二度と服用しないよう十分指導すること。[1.1.1-1.1.4、2.1、8.2、8.3、11.1.1、15.1.1参照]

1.2 B型慢性肝炎を合併している患者では、ラミブジンの投与中止により、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）

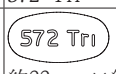
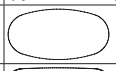
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者[1.1.1-1.1.5、8.2、8.3、11.1.1、15.1.1参照]
2.2 重度の肝障害患者[9.3.1、16.6.2参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	トリーメク配合錠
有効成分	1錠中 ドルテグラビルナトリウム52.6mg（ドルテグラビルとして50mg） アバカビル硫酸塩702mg（アバカビルとして600mg） ラミブジン300mg
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、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、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	トリーメク配合錠
剤形・性状	紫色のフィルムコーティング錠
識別コード	572 Tri
表 （長径×短径）	 約22mm×約11mm
裏	
側面 （厚さ）	 約7.6mm
質量	1720.8mg

4. 効能又は効果

HIV感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の使用にあたっては、患者のCD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量を確認すること。
5.2 以下のいずれかのヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症患者に使用すること。
5.2.1 抗HIV薬による治療経験のない患者
5.2.2 インテグラーゼ阻害剤（INSTI）以外の抗HIV薬による治療でウイルス学的抑制が得られていない患者
5.2.3 ウイルス学的抑制が得られている以下のいずれかの患者
- ドルテグラビル、アバカビル、ラミブジンの組み合わせにより治療中の患者
- 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

5.3 INSTIに耐性を有する患者に対して、本剤の使用は推奨されない（ドルテグラビル、アバカビル、ラミブジンの3成分で治療された経験はない）。
5.4 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（ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NRTI）による治療経験がある場合には、NRTIに対する耐性変異を有している可能性がある）。
5.5 本剤はドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、アバカビル又はラミブジンの用量調節が必要な以下の患者には個別のドルテグラビル製剤（テビケイ錠）、アバカビル製剤（ザイアジェン錠）又はラミブジン製剤（エピビル錠）を用いること。

・腎機能障害(クレアチニンクリアランス(Ccr)が50mL/min未満)を有する患者[9.2.1、16.6.1参照]
・軽度又は中等度の肝障害患者[9.3.2、16.6.2参照]

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、アバカビルとして600mg及びラミブジンとして300mgを含有)を食事の有無にかかわらず1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤はドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、本剤に加えてドルテグラビル含有製剤、アバカビル含有製剤、又はラミブジン含有製剤を併用投与しないこと。ただし、ドルテグラビルを追加投与する必要がある場合を除く。[7.3参照]

7.2 本剤とエトラビリンを併用する場合は、リトナビルでブーストしたアタザナビル、ダルナビル又はロピナビルのいずれかを併用投与すること。[10.2、16.7.2参照]

＊7.3 本剤とエトラビリン(リトナビルでブーストしたアタザナビル、ダルナビル、ロピナビルと併用投与しない場合)、エファビレンツ、ネビラピン、カルバマゼピン、リファンピシン、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品を併用する場合は、ドルテグラビルとして50mgを本剤投与の約12時間後に投与する。[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 本剤の再投与を考慮する際は、次のことに注意すること。[1.1.1-1.1.5、2.1、8.3、11.1.1、15.1.1参照]
・アバカビルによる過敏症に関連する症状は、再投与により初回より重篤な再発が認められる。重篤な血圧低下をきたし死に至る可能性があるので、アバカビルによる過敏症が疑われた患者には、決して再投与しないこと。
・アバカビル含有製剤を中止した理由を再度検討し、アバカビルと過敏症との関連性が否定できない場合は再投与しないこと。
・投与中止前に過敏症の主な症状(皮疹、発熱、胃腸症状等)の1つのみが発現していた患者には、本剤の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、必要に応じて入院のもとで投与を行うこと。
・過敏症の症状又は徴候が認められていなかった患者に対しても、直ちに医療施設に連絡できることを確認した上で投与を行うこと。

＊＊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。
・本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるので、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。
・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。
・アバカビルの投与後過敏症が発現し、まれに致死的となることが報告されている。過敏症を注意するカードに記載されている徴候又は症状である発熱、皮疹、疲労感、倦怠感、胃腸症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等)及び呼吸器症状(呼吸困難、咽頭痛、咳等)等が発現した場合は、直ちに担当医に報告し、本剤の服用を中止すべきか否か指示を受けること。また、過敏症を注意するカードは常に携帯すること。[1.1.1-1.1.5、2.1、8.2、11.1.1、15.1.1参照]
・アバカビル含有製剤の再投与により重症又は致死的な過敏症が数時間以内に発現する可能性がある。したがって、本剤の服用を中断した後に再びアバカビル含有製剤を服用する際には、必ず担当医に相談すること。担当医又は医療施設を変わる場合には本剤の服用歴がある旨を新しい担当医に伝えること。[1.1.1-1.1.5、2.1、8.2、11.1.1、15.1.1参照]
・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。
・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。

8.4 本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築炎症反応症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染(マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、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。

8.5 膵炎が発症する可能性があるので、血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の生化学的検査を定期的に行うこと。[9.1.1、11.1.5参照]

8.6 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、11.1.10参照]

8.7 重篤な血液障害、乳酸アシドーシス、脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)、横紋筋融解症、ニューロパチー、錯乱状態、痙攣、心不全があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.4、11.1.6-11.1.9参照]

＊＊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 膵炎を発症する可能性のある患者(膵炎の既往歴のある患者、膵炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている患者)

膵炎を再発又は発症する可能性がある。本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の認められる治療法がない場合にのみ十分注意して行うこと。[8.5、11.1.5参照]

9.1.2 B型又はC型肝炎ウイルス感染患者

肝機能の悪化(トランスアミナーゼ上昇又は増悪)のおそれがある。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、ドルテグラビルの投与により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。[8.6、11.1.10参照]

9.1.3 B型肝炎ウイルス感染を合併している患者

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。[1.2参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害(Ccrが50mL/min未満)を有する患者

ラミブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある。[5.5、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害患者

投与しないこと。アバカビルの血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある。[2.2参照]

9.3.2 軽度又は中等度の肝障害患者

アバカビルの血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある。[5.5、16.6.2参照]

＊＊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[1)]。

動物実験においてドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンに関して次のことが報告されている。

9.5.1 ドルテグラビル

動物試験(ラット)で胎盤移行が認められている[2)]。

9.5.2 アバカビル

動物において、アバカビル又はその代謝物は胎盤を通過することが示されている。また、動物(ラットのみ)において、アバカビルの500mg/kg/日又はそれ以上の投与量(臨床用量におけるヒト全身曝露量(AUC)の約28倍)で、胚又は胎児に対する毒性(胎

児の浮腫、変異及び奇形、吸収胚、体重減少、死産の増加)が認められたとの報告がある。

9.5.3 ラミブジン

ラミブジンはヒト胎盤を通過する。出生児の血清中ラミブジン濃度は、分娩時の母親の血清中及び臍帯血中濃度と同じであることが報告されている(外国人データ)。

動物実験(ウサギ)で胎児毒性(早期の胚死亡数の増加)が報告されている。

9.5.4 アバカビル／ラミブジン共通

NRTIを子宮内曝露又は周産期曝露された新生児及び乳児において、ミトコンドリア障害によると考えられる軽微で一過性の血清乳酸値の上昇が報告されている。

非常にまれに発育遅延、てんかん様発作、他の神経疾患も報告されている。しかしながら、これら事象とNRTIの子宮内曝露、周産期曝露との関連性は確立していない。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。一般に、HIVの乳児への移行を避けるため、あらゆる状況下においてHIVに感染した女性は授乳すべきでない。

9.6.1 ドルテグラビル

ラットにおいてドルテグラビルは乳汁中に移行することが報告されており、ヒトにおいても乳汁中に移行することが予想される[2)]。

9.6.2 アバカビル

アバカビルの母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は0.9であることが報告されている[3)](外国人データ)。

9.6.3 ラミブジン

経口投与されたラミブジンはヒト乳汁中に排泄されることが報告されている(乳汁中濃度：<0.5-8.2μg/mL)[4)](外国人データ)。

ラミブジンの母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は0.6～3.3であることが報告されている(外国人データ)。

乳児の血清中のラミブジン濃度は18～28ng/mLであったとの報告がある(外国人データ)。

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の基質であり、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。[16.4.1、16.7.1参照]

＊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
ピルシカイニド塩酸塩水和物	ピルシカイニドの血漿中濃度を上昇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ので、併用中は注意深く観察すること。	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。
エトラビリン[7.2、7.3、16.7.2参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度をC_{max}で52%、C_{τ}で88%低下させたとの報告がある[5)]。	これらの薬剤がCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、ドルテグラビルの代謝が促進される。
エファビレンツ[7.3、16.7.2参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度をC_{max}で39%、C_{τ}で75%低下させたとの報告がある[6)]。	
ネビラピン[7.3参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度を低下させる可能性がある。	
ホスアンプ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漿中濃度をC_{max}で24%、C_{τ}で49%低下させたとの報告がある[7)]が、INSTIの投与経験のない患者に対しては、用量調節の必要はない。	ホスアンプレナビルがCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、ドルテグラビルの代謝が促進される。
カルバマゼピン[7.3、16.7.2参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度をC_{max}で33%、C_{τ}で73%低下させたとの報告がある[8)]。	カルバマゼピンがCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、ドルテグラビルの代謝が促進される。
フェニトイン ＊ホスフェニトイン 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[7.1、7.3参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度を低下させる可能性がある。	これらの薬剤並びにセイヨウオトギリソウがCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、ドルテグラビルの代謝が促進される。
リファンピシン[7.3、16.7.2参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度をC_{max}で43%、C_{τ}で72%低下させたとの報告がある[9)]。	リファンピシンがCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、ドルテグラビルの代謝が促進される。
多価カチオン(Mg，Al等)含有製剤[16.7.2参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度をC_{max}で72%、C_{24}で74%低下させる[10)]。本剤は多価カチオン含有製剤の投与2時間前又は6時間後の投与が推奨される。	これらの多価カチオン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。
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漿中濃度をC_{max}で35%、C_{24}で32%低下させる[10)]。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の投与2時間前又は6時間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]	メトホルミンの血漿中濃度をドルテグラビル50mg1日1回投与時及び1日2回投与時にC_{max}でそれぞれ66%及び111%上昇させる[11)]。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。
アルコール(飲酒)[16.4.2、16.7.2参照]	アバカビルの代謝はエタノールによる影響を受ける。アバカビルのAUCが約41%増加したが、エタノールの代謝は影響を受けなかったとの報告がある[12)]。	アバカビルがアルコールデヒドロゲナーゼの代謝基質として競合すると考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メサドン塩酸塩[16.7.2参照]	メサドンのクリアランスが22%増加したことから、併用する際にはメサドンの増量が必要となる場合があると考えられる。なお、アバカビルの血中動態は臨床的意義のある影響を受けなかった(C_{max}が35%減少し、t_{max}が1時間延長したが、AUCは変化しなかったとの報告がある)。	機序不明
スルファメトキサゾール・トリメトプリム[16.7.2参照]	ラミブジンのAUCが43%増加し、全身クリアランスが30%、腎クリアランスが35%減少したとの報告がある。	腎臓における排泄がラミブジンとトリメトプリムで競合すると考えられている。
ソルビトール	経口ソルビトール溶液(ソルビトールとして3.2g、10.2g、13.4g)とラミブジンの併用により、ラミブジンのAUCが減少した(それぞれ18%、36%、42%減少)との報告がある。	ソルビトールによりラミブジンの吸収が抑制されると考えられている。
エムトリシタビン	細胞内におけるエムトリシタビン三リン酸化体が減少し、ラミブジン及びエムトリシタビンの効果が減弱するとの報告がある。	エムトリシタビンにより選択されるHIV-1逆転写酵素遺伝子の耐性変異はラミブジンと同様にM184V/Iが主であり、ラミブジンとエムトリシタビンの薬剤耐性を含むウイルス学的特性は類似している。

11. 副作用

次のような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 過敏症(頻度不明)

アバカビルの投与により発熱又は皮疹を伴う多臓器及び全身性の過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、以下に示すような徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.1.1-1.1.5、2.1、8.2、8.3、15.1.1参照]

・皮膚
皮疹[注)](通常、斑状丘疹性皮疹又は蕁麻疹)、多形紅斑
・消化器
嘔気[注)]、嘔吐[注)]、下痢[注)]、腹痛[注)]、口腔潰瘍
・呼吸器
呼吸困難[注)]、咳[注)]、咽頭痛、急性呼吸促迫症候群、呼吸不全
・精神神経系
頭痛[注)]、感覚異常
・血液
リンパ球減少
・肝臓
肝機能検査値異常[注)](AST、ALT等の上昇)、肝不全
・筋骨格
筋痛[注)]、筋変性(横紋筋融解、筋萎縮等)、関節痛、CK上昇
・泌尿器
クレアチニン上昇、腎不全
・眼
結膜炎
・その他
発熱[注)]、嗜眠[注)]、倦怠感[注)]、疲労感[注)]、浮腫、リンパ節腫脹、血圧低下、粘膜障害、アナフィラキシー
注)アバカビルによる過敏症発現患者のうち10%以上にみられた症状

11.1.2 薬剤性過敏症症候群(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延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。

11.1.3 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)及び皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑(頻度不明)

発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 重篤な血液障害(1%未満)

赤芽球癆、汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少[8.7参照]

11.1.5 膵炎(頻度不明)

血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の検査値の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。また、重度の腹痛、悪心・嘔吐等の症状がみられた場合にも直ちに本剤の投与を中止し、生化学的検査(血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等)及び画像診断等による観察を十分行うこと。[8.5、9.1.1参照]

11.1.6 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毒性が疑われる臨床症状や検査値異常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。アバカビル及びラミブジンを含むNRTI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(全身倦怠、食欲不振、急な体重減少、胃腸障害、呼吸困難、頻呼吸等)、肝毒性(脂肪沈着による重度の肝腫大、脂肪肝を含む)が、女性に多く報告されている。[8.7参照]

11.1.7 横紋筋融解症(頻度不明)

[8.7参照]

11.1.8 ニューロパチー(頻度不明)、**錯乱状態**(1%未満)、**痙攣**(頻度不明)

[8.7参照]

11.1.9 心不全(1%未満)

[8.7参照]

11.1.10 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。[8.6、9.1.2参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
免疫系		免疫再構築炎症反応症候群	
精神・神経系	不眠症、頭痛、浮動性めまい、異常な夢、うつ病、傾眠、睡眠障害	錯感覚、不安、嗜眠、自殺企図	末梢性ニューロパチー、感情障害、自殺念慮
消化器	悪心、下痢、嘔吐、鼓腸、腹部膨満、消化不良、腹部不快感、胃食道逆流性疾患	上腹部痛、腹痛、胃炎	痔核、腹部硬直
肝臓		肝炎	
皮膚	そう痒症、脱毛症	発疹、ざ瘡、多汗症、皮膚炎	湿疹、毛包炎
全身症状	疲労、無力症	異常感、熱感、インフルエンザ様疾患、酩酊感、易刺激性、乳頭炎	発熱、体温調節障害、疼痛、倦怠感

	1%以上	1%未満	頻度不明
代謝及び栄養障害		食欲減退	体脂肪の再分布/蓄積(胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部、顔面の脂肪減少、野牛肩、血清脂質増加、血糖増加)、アミラーゼ増加、高乳酸血症、脱水
耳及び迷路障害			耳管炎
筋骨格		関節痛、筋肉痛、筋痙直	筋障害、骨痛
感染症		鼻炎	敗血症
呼吸器		咳嗽	呼吸困難、口腔咽頭痛、肺炎、気管支炎、副鼻腔炎、呼吸障害、上気道の炎症
血液			リンパ球減少症、リンパ節症
心臓			心筋症
臨床検査		ALT増加、AST増加、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、肝機能検査異常、血中ブドウ糖増加、体重増加	体重減少、血中ブドウ糖減少、総蛋白増加、総蛋白減少、血中重炭酸塩増加、血中重炭酸塩減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中トリグリセリド増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、平均赤血球容積増加

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[13),14)]。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施されたプロスペクティブ試験(1956例)において、アバカビルの投与開始前に*HLA-B*5701*のスクリーニングを実施しない群と、スクリーニングを実施し*HLA-B*5701*保有者を除外した群における臨床症状から疑われる過敏症の発現頻度が、それぞれ7.8%(66/847)、3.4%(27/803)、皮膚パッチテストにより確認された過敏症の発現頻度が、それぞれ2.7%(23/842)、0.0%(0/802)であり、*HLA-B*5701*のスクリーニングの実施により過敏症の発現頻度が統計学的に有意に低下する($p<0.0001$)ことが示された。また、本試験結果では*HLA-B*5701*をスクリーニングしない群において臨床症状から過敏症が疑われた66例中30例、皮膚パッチテストにて確認された過敏症症例23例全例が*HLA-B*5701*を有していた。

日本人における過敏症と*HLA-B*5701*保有の関連性については不明であり、*HLA-B*5701*の保有率は白人では5~8%、日本人では0.1%との報告がある。[1.1.1-1.1.5、2.1、8.2、8.3、11.1.1参照]

15.1.2 抗HIV薬の多剤併用療法を受けている患者を対象に心筋梗塞の発現頻度を調査したプロスペクティブ観察疫学研究において、アバカビルの使用開始から6ヵ月以内の患者で心筋梗塞のリスクが増加するとの報告があるが、臨床試験の統合解析を実施した結果、対照群と比較してアバカビル投与群の過度な心筋梗塞のリスクは認められなかった。アバカビルと心筋梗塞の関連については、現在のところ結論は出ていない。予防措置として、アバカビルを含む抗HIV療法を開始する場合には、冠動脈性心疾患の潜在的リスクを考慮し、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙等の改善可能なすべてのリスク因子を最小化させるための措置をとること。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラミブジン

遺伝毒性試験において弱い染色体異常誘発作用を示したとの報告がある。また、長期のがん原性試験において発がん性を認めなかったとの報告がある。

ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では300μg/mL以上、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では2000μg/mL以上で陽性を示した。

マウス及びラットを用いた長期のがん原性試験では、臨床用量におけるヒト全身曝露量(AUC)の10倍(マウス)及び58倍(ラット)までの曝露量において、発がん性は認められなかった。

15.2.2 アバカビル

(1) 細菌を用いた試験では変異原性を認めなかったが、ヒトリンパ球を用いた*in vitro*染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験及び*in vivo*小核試験では陽性を認めた。これらの結果は、*in vivo*及び*in vitro*において、本剤の高濃度を用いた場合に弱い染色体異常誘発作用を有することを示している。

(2) マウス及びラットにおける長期がん原性試験において、包皮腺、陰核腺、肝臓、膀胱、リンパ節、皮下組織等に悪性腫瘍がみられたとの報告がある(臨床用量におけるヒト全身曝露量(AUC)の21~28倍。ただし包皮腺(ヒトにおいて該当する器官は存在しない)の腫瘍については約5倍。)ので、ヒトに対する潜在的危険性と治療上の有益性を十分に検討すること。

(3) アバカビルを2年間投与したマウス及びラットにおいて、軽度心筋変性が認められた(臨床用量におけるヒト全身曝露量(AUC)の7~21倍の用量)。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回経口投与

健康成人12例に本剤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、アバカビル及びラミブジンの薬物動態パラメータを表-1に示す[15)]。

表-1 本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg・h/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (μg・h/mL)	T_{max}[注1)] (h)	$t_{1/2}$ (h)
ドルテグラビル	4.21±0.84	75.2±15.1	73.0±14.6	3.50 (1.02-5.00)	14.0±2.77
アバカビル	5.38±1.44	18.7±4.0	18.6±4.0	1.01 (0.98-3.00)	2.84±1.06
ラミブジン	3.43±0.81	16.8±1.7	16.7±1.7	2.98 (2.00-4.00)	19.6±5.59

平均値±標準偏差、12例
注1)中央値(範囲)

健康成人62例に本剤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、アバカビル及びラミブジンの薬物動態パラメータを表-2に示す[16)](外国人データ)。

表-2 本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg・h/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (μg・h/mL)	T_{max}[注1)] (h)	$t_{1/2}$ (h)
ドルテグラビル	2.53±0.70	47.12±15.41	42.75±13.15	3.00 (1.0-8.0)	13.00±2.72
アバカビル	4.13±0.95	14.35±3.54	14.32±3.53	2.00 (0.5-3.0)	2.69±0.84
ラミブジン	2.20±0.64	13.13±3.22	12.70±3.24	3.00 (1.0-5.0)	16.28±7.69

平均値±標準偏差、62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製剤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。また、日本人における薬物動態は外国人における薬物動態と同様であった[17)]。

表-3 健康成人にドルテグラビル製剤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_{max} (μg/mL)	T_{max}[注1)] (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{24} (μg/mL)
2.37±1.23	3.0(2.0-4.0)	47.7±24.6	14.7±1.56	0.73±0.36

平均値±標準偏差、10例
注1)中央値(範囲)

ドルテグラビル製剤は経口投与により速やかに吸収され、投与後約2~3時間で最高血漿中濃度に達した。HIV感染症患者及び健康成人にドルテグラビル製剤を経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの曝露量は、2~100mg[注]の範囲では投与量増加の割合を下回って増加した[18),19)]が、25~50mg[注]の範囲では投与量にほぼ比例して増加した[20)](外国人データ)。

HIV感染症患者9例にアバカビル・ラミブジン製剤(600mg・300mg)を空腹時単回投与した時のアバカビル、ラミブジンの薬物動態パラメータを表-4に示す[21]。

表-4　アバカビル・ラミブジン製剤を単回投与した時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・h/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (μg・h/mL)	T_{max}[注1)] (h)	$t_{1/2}$ (h)
アバカビル	5.68±2.04	12.56±4.01	12.89±4.22	1.00 (0.50-1.03)	1.50±0.16
ラミブジン	3.58±0.61	13.81±3.56	16.30±5.058	2.00 (1.00-3.00)	2.49±0.55

平均値±標準偏差、9例
注1)中央値(範囲)

HIV感染症患者12例にアバカビル製剤100、300、600、900、1200mg[注]を単回経口投与した場合、C_{max}及びAUC_{0-inf}は投与量に依存して上昇した。未変化体の血漿中濃度は投与約1.5時間後に最高濃度に達し、消失半減期は約1.5時間であった[22](外国人データ)。

16.1.2 反復経口投与

HIV感染症患者20例にアバカビル製剤300mg[注]を1日2回投与した場合の定常状態におけるC_{max}は約3μg/mL、12時間までのAUCは約6μg・h/mLであった[23](外国人データ)。

HIV感染症患者27例にアバカビル製剤600mg1日1回投与時とアバカビル製剤300mg[注]1日2回投与時の定常状態における薬物動態パラメータを比較した結果、細胞内カルボビル三リン酸の曝露は、アバカビル製剤600mg1日1回投与時の方が大きく、AUC_{0-24}、C_{max}及び$C\tau$がそれぞれ32%、99%及び18%増加した(外国人データ)。

成人HIV感染症患者にラミブジン2mg/kgを1日2回[注]15日間経口投与した時、初回投与時では投与1.5時間後に最高血中濃度の1.5μg/mLに達し、半減期は2.6時間であり、15日間投与後では血中濃度は定常状態に達し、最高血中濃度は1.9μg/mLであった(外国人データ)[24]。

16.1.3 生物学的同等性

健康成人62例に、本剤1錠、ドルテグラビル製剤50mg及びアバカビル・ラミブジン製剤(600mg・300mg)各1錠を空腹時に単回経口投与し、生物学的同等性を評価した。

本剤投与時とドルテグラビル製剤及びアバカビル・ラミブジン製剤の併用投与時のドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンのAUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}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、生物学的同等性が示された(外国人データ)。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人12例に、高脂肪食(869kcal、53%が脂肪由来)摂取後に本剤を経口投与した時、空腹時投与時と比較して、ドルテグラビルのAUC_{0-inf}及びC_{max}がそれぞれ48及び37%増加した。また、ラミブジンのAUC_{0-inf}及びC_{max}、アバカビルのAUC_{0-inf}に変化は認められなかったが、アバカビルのC_{max}は23%低下した(外国人データ)。

16.2.2 バイオアベイラビリティ

(1)アバカビル硫酸塩

HIV感染症患者にアバカビル錠300mg[注]を単回経口投与した時の生物学的利用率は約83%であった[26](外国人データ)。

(2)ラミブジン

HIV感染症患者にラミブジンのカプセル製剤0.25～8mg/kg[注]を単回経口投与した時の生物学的利用率は約82%であった[25](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*において、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[27]。

(2)分布容積

健康成人男性にドルテグラビル20mg(懸濁液)[注]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性は低かった(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。ドルテグラビル製剤50mg及びアバカビル・ラミブジン製剤(600mg・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に分布する。

健康成人女性にドルテグラビル製剤50mg/日を5～7日間経口投与した時の子宮頸膣液、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製剤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 アバカビル

(1)分布容積

HIV感染症患者6例を対象にアバカビルを150mg静脈内投与[注]した時の見かけの分布容積は約0.86L/kgであり、広く組織に分布することが示唆された[26),66)](外国人データ)。

(2)脳脊髄液への移行

HIV感染症患者におけるアバカビルの脳脊髄液(CSF)への移行は良好で、血漿中AUCに対するCSF中AUCの比は30～44%であった[30),66)](外国人データ)。アバカビル600mg1日2回[注]投与時の最高濃度の実測値はIC_{50}(0.08μg/mLあるいは0.26μM)の9倍であった[66](外国人データ)。

(3)血漿蛋白結合率

*In vitro*において、アバカビルは10μg/mLまでの添加濃度範囲で、ヒト血漿蛋白結合率は49%と一定であった[66]。

(4)血球移行性

血液及び血漿中放射能濃度が同じであったことから、アバカビルは血球に直ちに分布することが示された[66]。

16.3.3 ラミブジン

成人HIV感染症患者に4～10mg/kg[注]を1日2回2週間以上反復経口投与した時、投与2時間後の脳脊髄液中濃度は血中濃度の約6%であった[31](外国人データ)。

16.4 代謝

16.4.1 ドルテグラビル

*In vitro*において、ドルテグラビルは主に肝臓のUGT1A1でグルクロン酸抱合される[32]。また、ドルテグラビルはCYP3Aでも一部代謝された[33]。[10.参照]

16.4.2 アバカビル

ヒトでの主代謝物は、5'-カルボン酸体及び5'-グルクロン酸抱合体であった[30](外国人データ)。ヒト肝由来試料を用いた*in vitro*試験から、アバカビルは肝可溶性画分により酸化的代謝を受け5'-カルボン酸体を生成したが、肝ミクロソーム画分ではアバカビルの酸化的代謝は起こらなかった。なお、これらの代謝物には抗ウイルス活性はなかった。

アバカビルの酸化的代謝にはCYPではなく、アルコールデヒドロゲナーゼ/アルデヒドデヒドロゲナーゼが関与していた。また、ヒトUGT発現系を用いた*in vitro*試験において、アバカビルはUGT2B7でのみ代謝された[34]。[10.2、16.7.2参照]

アバカビルは細胞内で活性代謝物であるカルボビル三リン酸に代謝される。HIV感染症患者20例にアバカビル300mg[注]1日2回投与した時の定常状態における細胞内カルボビル三リン酸の半減期は20.6時間であった(外国人データ)。

16.4.3 ラミブジン

ヒトでの主代謝物はトランス-スルホキシド体(1-[(2*R*,5*S*)-trans-2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-3-oxide-5-yl]cytosine)であった[37](外国人データ)。

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[注]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^{14}C-ドルテグラビル20mg(懸濁液)[注]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 アバカビル

HIV感染症患者6例に^{14}C標識アバカビル600mgを単回経口投与後、薬物体内動態を検討した。総放射能の約99%が排泄され、主な排泄経路は尿(約83%)であり、糞中には約16%排泄された。尿中に排泄された放射能の約1%は未変化体であり、約30%が5'-カルボン酸体、約36%が5'-グルクロン酸抱合体であった[30](外国人データ)。

16.5.3 ラミブジン

成人HIV感染症患者に2mg/kg[注]を経口投与した時、投与後12時間尿中にトランス-スルホキシド体が投与量の5.2%存在した。また、血中濃度が定常状態での未変化体排泄率は約73%であり、腎排泄がラミブジンの体内からの除去の主要な経路であることが示された[37](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

重度の腎機能障害(8例、Ccr：30mL/min未満)を有する患者にドルテグラビル製剤50mgを単回経口投与した。その結果、重度の腎機能障害患者における薬物動態は健康成人との間に臨床的に重要である差はみられなかったことから、腎機能障害患者に対してドルテグラビル製剤の用量調節を行う必要はない[40](外国人データ)。

(2)アバカビル

腎機能障害患者(GFR：＜10mL/min)におけるアバカビルの薬物動態は、腎機能が正常な患者の薬物動態と同様であった[41](外国人データ)。

(3)ラミブジン

腎機能の低下したHIV感染症患者にラミブジンを300mg[注)]単回経口投与した時、Ccrの低下につれてAUC及び最高血中濃度が増加し、半減期が延長し、見かけの全身クリアランスが減少した[42](外国人データ)。[5.5、9.2.1参照]

16.6.2 肝機能障害患者

(1)ドルテグラビル

ドルテグラビルは主に肝臓で代謝されて排泄される。中等度の肝機能障害(8例、Child-Pugh分類：B)を有する患者にドルテグラビル製剤50mgを単回経口投与した。その結果、中等度の肝機能障害患者における薬物動態は健康成人と同様であったことから 、中等度の肝機能障害に対してドルテグラビル製剤の用量調節の必要はない[43](外国人データ)。なお、重度の肝機能障害患者でのドルテグラビルの薬物動態に及ぼす影響については検討していない。

(2)アバカビル

軽度の肝障害(Child-Pugh分類の合計点数：5)を有するHIV感染症患者におけるアバカビルの薬物動態を検討した結果、AUC及び消失半減期は肝障害を有さないHIV感染症患者のそれぞれ1.89倍及び1.58倍であった。代謝物の体内消失速度にも変化が認められたが、AUCは肝障害による影響を受けなかった[44](外国人データ)。なお、これら患者に対する推奨投与量は明らかでない。[5.5参照]

(3)ラミブジン

中等度及び重度の肝障害を有する患者における成績より、ラミブジンの薬物動態は、肝障害によって重大な影響を受けないことが示されている[45](外国人データ)。

16.6.3 B型肝炎及びC型肝炎のウイルス重複感染患者

C型肝炎ウイルス重複感染患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、C型肝炎ウイルス重複感染はドルテグラビルの曝露量に対して臨床的な影響を及ぼさなかった(外国人データ)。なお、B型肝炎ウイルス重複感染患者におけるドルテグラビル製剤投与時の薬物動態データは限られている。アバカビル及びラミブジンに対して、B型肝炎及びC型肝炎ウイルス重複感染が薬物動態に及ぼす影響については検討されていない。

16.6.4 小児等

小児患者における本剤の薬物動態は確立していない。

12歳以上18歳未満の小児患者におけるドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの薬物動態は成人と同様であった(外国人データ)。

16.6.5 性別

健康成人にドルテグラビル250mg(懸濁液)[注)]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は、男性(17例)よりも女性(24例)の方がわずか(最大約20%)に高い傾向がみられた(外国人データ)。

成人HIV感染症患者を対象とした後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での母集団薬物動態解析の結果、性別はドルテグラビルの曝露量に対して臨床的な影響を及ぼさなかった(外国人データ)。

アバカビル及びラミブジンに対しても、性別は臨床的な影響を及ぼさなかった(外国人データ)。

16.6.6 人種

成人HIV感染症患者を対象とした後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での母集団薬物動態解析の結果、人種はドルテグラビルの曝露量に対して臨床的な影響は認められなかった。アバカビル及びラミブジンに対しても、人種は臨床的な影響を及ぼさなかった(外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験

(1)ドルテグラビル

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[28),29)]。

排泄に関わるトランスポーター：ドルテグラビルは、ヒト有機アニオントランスポーター1(OAT1)、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kを介した輸送を阻害した(IC_{50}：それぞれ2.12、1.97、1.93、6.34及び24.8μM)[35),36)]。[10.参照]

(2)アバカビル

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験において、臨床用量での血漿中濃度ではCYP2D6、2C9及び3A4を阻害しないことが示唆された[66)]。また、アバカビルは主代謝酵素であるアルコールデヒドロゲナーゼ/アルデヒドデヒドロゲナーゼを阻害しなかった。

(3)ラミブジン

排泄に関わるトランスポーター：ラミブジンはOCT2、MATE1及びMATE2-Kの基質である[38),39)]。

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

(1)ドルテグラビル単独投与での成績

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-5及び表-6に示す(外国人データ)。[7.2、7.3、10.2参照]

表-5　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[注)]	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比(90%信頼区間)；影響なし=1.00		
			C_{τ}又はC_{24}	AUC	C_{max}
エチニルエストラジオール 0.035mg	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	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	25mg 1日1回	10	−	0.95 (0.79,1.15)	−
Norelgestromin (国内未発売) 0.25mg	50mg 1日2回	15	0.93 (0.85,1.03)	0.98 (0.91,1.04)	0.89 (0.82,0.97)
リルピビリン 25mg　1日1回	50mg 1日1回	16	1.21 (1.07,1.38)	1.06 (0.98,1.16)	1.10 (0.99,1.22)
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg　1日1回	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	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	50mg 1日2回	14	−	2.45 (2.25,2.66)	2.11 (1.91,2.33)

表-6　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[注)]	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比(90%信頼区間)；影響なし=1.00		
			C_{τ}又はC_{24}	AUC	C_{max}
アタザナビル 400mg　1日1回	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	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	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	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	50mg 1日1回	12	0.25 (0.18,0.34)	0.43 (0.35,0.54)	0.61 (0.51,0.73)
エトラビリン 200mg　1日2回	50mg 1日1回	15	0.12 (0.09,0.16)	0.29 (0.26,0.34)	0.48 (0.43,0.54)
エトラビリン＋ダルナビル＋リトナビル 200mg＋600mg＋100mg 1日2回	50mg 1日1回	9	0.63 (0.52,0.76)	0.75 (0.69,0.81)	0.88 (0.78,1.00)
ホスアンプレナビル＋リトナビル 700mg＋100mg 1日2回	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	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	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	50mg 単回	16	0.70 (0.58,0.85)	0.74 (0.62,0.90)	0.82 (0.69,0.98)
総合ビタミン剤 1錠　1日1回	50mg 単回	16	0.68 (0.56,0.82)	0.67 (0.55,0.81)	0.65 (0.54,0.77)
オメプラゾール 40mg　1日1回	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)	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[注1)] 600mg　1日1回	50mg 1日2回[注1)]	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[注2)] 600mg　1日1回	50mg 1日2回[注2)]	11	1.22 (1.01,1.48)	1.33 (1.15,1.53)	1.18 (1.03,1.37)

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量[注]	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比(90%信頼区間)；影響なし=1.00		
			Cτ又はC_{24}	AUC	C_{max}
リファブチン 300mg 1日1回	50mg 1日1回	9	0.70 (0.57,0.87)	0.95 (0.82,1.10)	1.16 (0.98,1.37)
リルピビリン 25mg 1日1回	50mg 1日1回	16	1.22 (1.15,1.30)	1.12 (1.05,1.19)	1.13 (1.06,1.21)
Tipranavir (国内未発売)＋リトナビル 500mg＋200mg 1日2回	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時間ごと	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時間ごと	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	50mg 1日1回	14	0.27 (0.24,0.31)	0.51 (0.48,0.55)	0.67 (0.61,0.73)

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)アバカビル単独投与での成績

ヒト肝スライスを用いた*in vitro*試験において、HIVプロテアーゼ阻害剤であるアンプレナビルはアバカビルの代謝を阻害しなかった。

アバカビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響を表-7に、併用薬がアバカビルの薬物動態に及ぼす影響を表-8に、示す(外国人データ)。[10.2、16.4.2参照]

表-7 アバカビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬及び用量	アバカビルの用量[注]	例数	アバカビル併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均比(90%信頼区間)；影響なし=1.00		
			CLss/F	AUC	C_{max}
メサドン[46] 40mg	アバカビル 600mg1日2回	11	1.22 (1.06-1.42)	−	−

表-8 併用薬がアバカビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬及び用量	アバカビルの用量[注]	例数	他剤併用時/非併用時のアバカビルの薬物動態パラメータの幾何平均比(90%信頼区間)；影響なし=1.00		
			CL/F	AUC	C_{max}
メサドン[46] 40mg	アバカビル 600mg1日2回	12	1.18 (0.96,1.43)	0.85 (0.70-1.04)	0.65 (0.53,0.80)
エタノール[12] 0.7g/kg	アバカビル 600mg単回	24	−	1.41 (1.35-1.48)	1.15 (1.03,1.28)

(3)ラミブジン単独投与での成績

併用薬がラミブジンの薬物動態に及ぼす影響を表-9に示す(外国人データ)。[10.2参照]

表-9 併用薬がラミブジンの薬物動態に及ぼす影響

併用薬及び用量	ラミブジンの用量	例数	他剤併用時/非併用時のラミブジンの薬物動態パラメータの幾何平均比(90%信頼区間)；影響なし=1.00		
			CL/F	AUC	CLr
トリメトプリム・スルファメトキサゾール 160mg・800mg/日 5日間	ラミブジン 300mg単回	14	0.70 (0.65,0.76)	1.43 (1.32,1.55)	0.65 (0.54,0.78)

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、アバカビルとして600mg及びラミブジンとして300mgを含有)を食事の有無にかかわらず1日1回投与する。」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Ⅲ相臨床試験(SINGLE：ING114467)

抗HIV薬による治療経験のない成人HIV感染症患者833例を対象とした二重盲検比較試験において、ドルテグラビル50mg(1日1回投与)とアバカビル・ラミブジン[注1)]の併用投与群(ドルテグラビル投与群)に414例、エファビレンツ・テノホビル・エムトリシタビン[注2)]投与群(対照群)に419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週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合は、対照群の81%に対して、ドルテグラビル投与群では88%であった。ウイルス学的な治療失敗は、ドルテグラビル投与群の5%及び対照群の6%で認められた。また、投与96週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合は、対照群の72%に対して、ドルテグラビル投与群では80%であった。ウイルス学的な治療失敗は、ドルテグラビル投与群の7%及び対照群の8%で認められた。さらに、投与96週後以降に非盲検下で継続投与を行った結果、144週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合は、ドルテグラビル投与群では71%、対照群では63%であった。ウイルス学的な治療失敗は、ドルテグラビル投与群の10%及び対照群の7%で認められた[47]。

副作用発現頻度は、ドルテグラビル投与群で43%(180/414例)であった。主な副作用は、悪心10%(42/414例)、不眠10%(41/414例)及び浮動性めまい7%(28/414例)であった(96週時)。

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

結果	ドルテグラビル50mg1日1回＋アバカビル・ラミブジン[注1)] (414例)			エファビレンツ・テノホビル・エムトリシタビン[注2)] 1日1回 (419例)		
	48週	96週	144週	48週	96週	144週
HIV-1 RNA量が50copies/mL未満	364例(88%)	332例(80%)	296例(71%)	338例(81%)	303例(72%)	265例(63%)
両群間の差[注3)] (95%信頼区間)	7.4% (2.5%,12.3%)	8.0% (2.3%,13.8%)	8.3% (2.0%,14.6%)	−		
ウイルス学的な治療失敗[注4)]	21例(5%)	31例(7%)	43例(10%)	26例(6%)	33例(8%)	30例(7%)

注1)アバカビル600mg・ラミブジン300mgをエプジコム配合錠として1日1回投与

注2)エファビレンツ600mg、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩300mg、エムトリシタビン200mgをAtripla配合錠として1日1回投与

注3)ベースラインの層別因子により調整

注4)ウイルス学的効果が不十分のため、投与48週、96週又は144週後までに試験薬剤の投与を中止した症例、若しくは48週、96週又は144週目にHIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった症例

17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験(SPRING-2：ING113086)

抗HIV薬による治療経験のない成人HIV感染症患者822例を対象とした二重盲検比較試験において、ドルテグラビル50mgを1日1回投与した群(ドルテグラビル投与群)と、ラルテグラビル400mgを1日2回投与した群(ラルテグラビル投与群)に、それぞれ411例の患者が無作為に割り付けられた。このうちドルテグラビル投与群の169例及びラルテグラビル群の164例に、背景療法としてアバカビル・ラミブジン[注1)]が併用投与された。その結果、アバカビル・ラミブジンが併用投与された患者において、主要評価項目である投与48週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合は、ドルテグラビル投与群では86%、ラルテグラビル投与群では87%であった。治験実施計画書で定義されたウイルス学的な治療失敗は、ドルテグラビル投与群の4%及びラルテグラビル投与群の5%で認められた。また、投与96週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合は、ドルテグラビル投与群では74%、ラルテグラビル投与群では76%であった。治験実施計画書で定義されたウイルス学的な治療失敗は、ドルテグラビル投与群及びラルテグラビル投与群の各5%で認められた[48]。

副作用発現頻度は、ドルテグラビル投与群で30%(124/411例)であった。主な副作用は、悪心10%(40/411例)及び頭痛5%(19/411例)であった(96週時)。

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

結果	ドルテグラビル50mg1日1回＋アバカビル・ラミブジン[注1)] (169例)		ラルテグラビル400mg1日2回＋アバカビル・ラミブジン[注1)] (164例)	
	48週	96週	48週	96週
HIV-1 RNA量が50copies/mL未満	145例(86%)	125例(74%)	142例(87%)	124例(76%)
両群間の差(未調整) (95%信頼区間)	-0.8% (-8.2%,6.6%)	-1.6% (-11.0%,7.7%)	−	
治験実施計画書で定義されたウイルス学的な治療失敗[注2)]	7例(4%)	9例(5%)	8例(5%)	8例(5%)

注1)アバカビル600mg・ラミブジン300mgをエプジコム配合錠として1日1回投与

注2)投与24週後以降の検査において2回連続してHIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった症例

17.1.3 海外第Ⅲb相臨床試験(FLAMINGO：ING114915)

抗HIV薬による治療経験のない成人HIV感染症患者485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を1日1回投与した群(ドルテグラビル投与群)に243例、ダルナビル800mg+リトナビル100mgを1日1回投与した群(対照群)に242例が無作為に割り付けられた。このうち484例が有効性・安全性解析対象となり、ドルテグラビル投与群の79例及び対照群の80例に、背景療法としてアバカビル・ラミブジン[注1)]が併用投与された。その結果、アバカビル・ラミブジンが併用投与された患者において、主要評価項目である投与48週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合は、対照群の85%に対して、ドルテグラビル投与群では90%で

あった。治験実施計画書で定義されたウイルス学的な治療失敗は、対照群の3%で認められたが、ドルテグラビル投与群では認められなかった。また、投与96週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合は、対照群の75%に対して、ドルテグラビル投与群では82%であった。治験実施計画書で定義されたウイルス学的な治療失敗は、対照群の4%で認められたが、ドルテグラビル投与群では認められなかった[49]。

副作用発現頻度は、ドルテグラビル投与群で33%(80/242例)であった。主な副作用は、悪心12%(29/242例)、下痢9%(21/242例)及び頭痛7%(17/242例)であった(96週時)。

なお、本試験における試験成績の要約を表-3に示した。

表-3　試験成績の要約

結果	ドルテグラビル50mg1日1回 ＋ アバカビル・ラミブジン[注1)] (79例)		ダルナビル800mg+リトナビル100mg 1日1回 ＋ アバカビル・ラミブジン[注1)] (80例)	
	48週	96週	48週	96週
HIV-1 RNA量が50copies/mL未満	71例(90%)	65例(82%)	68例(85%)	60例(75%)
両群間の差(未調整) (95%信頼区間)	4.9% (-5.4%,15.1%)	7.3% (-5.4%,20.0%)	－	
治験実施計画書で定義されたウイルス学的な治療失敗[注2)]	0例(0%)	0例(0%)	2例(3%)	3例(4%)

注1)アバカビル600mg・ラミブジン300mgをエプジコム配合錠として1日1回投与

注2)投与24週後以降の検査において2回連続してHIV-1 RNA量が200copies/mLを上回った症例

17.1.4 海外第Ⅲ相試験(SAILING：ING111762)

抗HIV薬による治療経験があり、かつINSTIの投与経験のない成人HIV感染症患者715例を対象とした二重盲検比較試験において、背景療法とドルテグラビル50mg 1日1回投与を併用した群(ドルテグラビル投与群)と、背景療法とラルテグラビル400mg 1日2回投与を併用した群(ラルテグラビル投与群)に、それぞれ354例及び361例の患者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週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合は、ラルテグラビル投与群の64%に対して、ドルテグラビル投与群は71%であり、群間差(95%信頼区間)は、7.4%(0.7%, 14.2%)であり、ラルテグラビルに対するドルテグラビルの非劣性が示された(非劣性マージン12%)[50]。

副作用発現頻度は、ドルテグラビル投与群で20%(73/357例)であった。主な副作用は、下痢8%(29/357例)及び悪心4%(13/357例)であった。

なお、本試験における試験成績の要約を表-4に示した。

表-4　試験成績の要約

結果	ドルテグラビル50mg1日1回 ＋ 背景療法[注1)] (354例)[注2)]	ラルテグラビル400mg1日2回 ＋ 背景療法 (361例)[注2)]
HIV-1 RNA量が50copies/mL未満	251例(71%)	230例(64%)
両群間の差[注3)] (95%信頼区間)	7.4% (0.7%,14.2%)	
ウイルス学的な治療失敗	71例(20%)	100例(28%)

注1)アバカビル600mg・ラミブジン300mg(エプジコム配合錠)併用は8例、そのうち1例はマラビロクも併用

注2)1実施施設において、データ整合性のため4例が有効性解析から除外

注3)ベースラインの層別因子により調整

17.1.5 海外第Ⅲb相臨床試験(STRIIVING：201147)

プロテアーゼ阻害剤、INSTI又は非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)＋NRTI2剤の抗HIV薬による治療によりウイルス学的抑制が得られている成人HIV感染症患者533例を対象とした無作為化非盲検試験において、本剤1日1回投与群(本剤群)又は組入れ時の抗HIV薬による治療を24週間継続する群(治療継続群)にそれぞれ262例及び271例が割り付けられた。主要評価項目である投与後24週時におけるHIV-1 RNA量が50 copies/mL未満の被験者の割合は、表-5のとおりであり、両群間の差の95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン(－10%)を上回ったことから、治療継続群に対する本剤の非劣性が検証された。

なお、本剤群で投与48週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった被験者の割合は80%であった。

副作用発現頻度は、本剤群で22%(57/262例)であった。主な副作用は悪心8%(20/262例)、疲労3%(9/262例)、下痢3%(9/262例)及び頭痛3%(7/262例)であった(48週時)。

表-5　試験成績の要約

結果	本剤群[注1)] (262例)	治療継続群[注2)] (271例)
HIV-1 RNA量が50copies/mL未満	221例(84%)	238例(88%)
両群間の差(調整済み)[注3)] (95%信頼区間)	-3.5%(-9.4%,2.5%)	
ウイルス学的な治療失敗[注4)]	3例(1%)	4例(1%)

注1)本剤1日1回投与

注2)プロテアーゼ阻害剤、INSTI又はNNRTI＋NRTI2剤の継続

注3)ベースラインの層別因子(プロテアーゼ阻害剤、INSTI又はNNRTI)を層としたMantel Haenszel法により調整

注4)投与後24週時でHIV-1 RNA量が50copies/mL以上の被験者数

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 アバカビル

アバカビルは細胞内で活性化型のカルボビル三リン酸に変換される。カルボビル三リン酸は天然基質デオキシグアノシン三リン酸に代わってウイルスDNA鎖に取りまれ、DNA鎖の伸長を停止させることによりHIVの複製を阻害する。また、カルボビル三リン酸はHIV逆転写酵素を競合的に阻害する[51)～53)]。

18.1.3 ラミブジン

ラミブジンは細胞内でリン酸化され、HIVを感染させた細胞内での半減期が約12時間の活性化型の三リン酸化体に変換される[54)]。ラミブジン三リン酸化体はHIVの逆転写酵素によりデオキシシチジン三リン酸の代わりにウイルスDNA鎖に取り込まれ、DNA鎖の伸長を停止させることによりHIVの複製を阻害する[55)]。また、ラミブジン三リン酸化体はHIVの逆転写酵素を競合的に阻害する[55)]。一方、*in vitro*で、ヒト末梢血リンパ球、リンパ球系・単球－マクロファージ系の株化細胞[56)]及び種々のヒト骨髄前駆細胞に対するラミブジンの細胞毒性は弱かった。

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_{50})は、それぞれ0.51及び0.53nMであり、HIV-1 ⅢB株に感染させたMT-4細胞を用いた時のIC_{50}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_{50}(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_{50}(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 アバカビル

アバカビルのHIV-1に対するIC_{50}はHIV-1 ⅢB株に対して3.7～5.8μM、臨床分離株に対して0.26±0.18μM(8例)、HIV-1 BaL株に対して0.07～1.0μMであった。また、HIV-2に対するIC_{50}はHIV-2(Zy)株に対して4.1μM、HIV-2 LAV-2株に対して7.5μMであった。*In vitro*でNRTIのジダノシン、エムトリシタビン、ラミブジン、サニルブジン、テノホビル、ザルシタビン及びジドブジン、NNRTIのネビラピン、及びプロテアーゼ阻害剤のアンプレナビルとの相加又は相乗作用が認められた[52),66)]。また、ヒト末梢血単核球から活性化リンパ球を除いた場合に、より強い抗HIV作用を示したことから、アバカビルは静止細胞でより強く抗ウイルス作用を示すものと考えられる[57)]。

18.2.3 ラミブジン

*In vitro*でのラミブジンのHIV-1(RF、GB8、U455及びⅢB株)に対するIC_{50}は670nM以下、HIV-2 ROD株に対するIC_{50}は40nMであった[56)]。

*In vitro*でアバカビル、ジダノシン、ネビラピン、ザルシタビン及びジドブジンとの相加又は相乗作用が認められた[67)]。また、*in vitro*において、ラミブジンは単独で、ジドブジン耐性臨床分離株の平均p24抗原量を薬物無処置群に比べ66～80%低下させた。

18.3 薬剤耐性

18.3.1 ドルテグラビル

抗HIV薬による治療経験があり、かつINSTIの投与経験のない患者を対象としたSAILING試験(ドルテグラビル投与群354例)において、投与48週後にウイルス学的な治療失敗例の17例中4例でINSTIに耐性が認められた。これら4例中2例に特有のR263Kインテグラーゼ変異が認められ、FCの最大値は1.93であった。もう1例には、多型のV151V/Iインテグラーゼ変異が認められFCの最大値は0.92であり、残り1例には試験前からインテグラーゼ変異の存在が認められており、既にINSTIの投与経験があるか、又はインテグラーゼ耐性ウイルスに感染したものと推定された。

18.3.2 アバカビル

アバカビルに対して低感受性のHIV-1分離株が*in vitro*及びアバカビル投与患者から分離されており、いずれも逆転写酵素にM184V、K65R、L74V及びY115Fの変異が確認された。これらの変異を2種以上含むことにより、アバカビル感受性は1/10に低下した。臨床分離株ではM184V及びL74Vの変異が頻回に観察された[53),66)]。

＊18.3.3 ラミブジン

ラミブジンを含む抗HIV薬で治療を受けたHIV-1感染症患者で発現するラミブジン耐性HIV-1には、HIV逆転写酵素の活性部位に近い184番目のアミノ酸のメチオニンからバリンへの変異(M184V)がみられる[58)]。このM184V変異の結果、ウイルスのラミブジンに対する感受性は著明に低下し[58),59)]、*in vitro*でのウイルスの複製能力は低下する[60)]。

*In vitro*において、ジドブジン耐性臨床分離株にラミブジン耐性変異を導入すると、ジドブジンに対する感受性は回復することが確認されている。また、抗HIV薬の治療経験のない患者にジドブジン及びラミブジンを併用することにより、ジドブジン耐性ウイルスの出現が遅延する[61)]。さらに、抗HIV薬(ラミブジンを含む)の多剤併用療法はM184V変異ウイルスを有する患者と同様、抗HIV薬の治療経験のない患者においても有効性が確認されている[62),63)]。

18.4 交差耐性

18.4.1 ドルテグラビル

ラルテグラビル[Fold Change(FC)＞81]に対する遺伝子型及び表現型の耐性を有する30種の臨床分離株について、ドルテグラビル(FC=1.5)に対する感受性を調べた。G140S＋Q148H分離株では、ドルテグラビルのFC値は3.75であり、G140S＋Q148R分離株では13.3、T97A＋Y143R分離株では1.05、N155H分離株では1.37であった。ラルテグラビルの投与経験のある患者から分離した705種のラルテグラビル耐性株について、ドルテグラビルに対する感受性を調べたところ、93.9%の分離株に対してFCが10以下であった(*in vitro*)。

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。INSTIに耐性を有する患者を対象としたVIKING-3試験では、投与24週後までに183例中36例でウイルス学的な治療失敗が認められた。このうち31例については、試験開始時及びウイルス学的な治療失敗時の両時点で解析用耐性データがあり、31例中16例(52%)で投与に伴う変異が認められた。確認された治療下での変異又は混合変異はL74L/M(1例)、E92Q(2例)、T97A(8例)、E138K/A(7例)、G140S(2例)、Y143H(1例)、S147G(1例)、Q148H/K/R(4例)、N155H(1例)及びE157E/Q(1例)であった。また、治療下で変異の出現が認められた16例中14例において、試験開始時又はそれ以前からQ148の変異を有していた。

18.4.2 アバカビル

2種以上のアバカビル関連耐性変異を獲得したHIV-1株のうち数種は、*in vitro*でラミブジン、ジダノシン及びザルシタビンに対して交差耐性を示し、一方、ジドブジン及びサニルブジンには感受性を示した[53)]。

アバカビルとHIVプロテアーゼ阻害剤とは標的酵素が異なることから、両者間で交差耐性を示す可能性は低く、NNRTIも逆転写酵素の結合部位が異なることから、交差耐性を示す可能性は低いものと考えられる。

18.4.3 ラミブジン

ジドブジン及びサニルブジンは、ラミブジン耐性HIV-1に対し抗ウイルス活性を維持する[59),61),64)]。

アバカビルはM184V変異のみが認められているウイルスに対しては、抗ウイルス活性を維持する[53)]。

また、ジダノシン及びザルシタビンは、M184V変異ウイルスに対して感受性が低下するという*in vitro*での報告があるが、これらの感受性の低下と臨床効果の関係は明らかにされていない[65)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

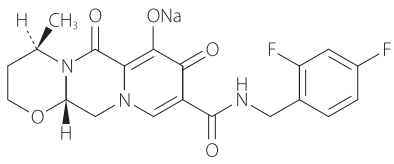
一般的名称：ドルテグラビルナトリウム(Dolutegravir Sodium)

化　学　名：Monosodium(4*R*,12a*S*)-9-{[(2,4-difluorophenyl)methyl]carbamoyl}-4-methyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazin-7-olate

分　子　式：$C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$

分　子　量：441.36

化学構造式：



性　　状：白色～淡黄白色の粉末である。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℃で溶解と同時に分解する。

分配係数(logP)：2.16±0.01(23℃)

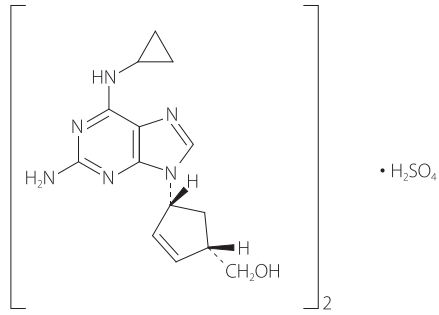
一般的名称：アバカビル硫酸塩(Abacavir Sulfate)

化　学　名：{(1*S*,4*R*)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)purin-9-yl]cyclopenta-2-enyl}methanol hemisulfate

分　子　式：$(C_{14}H_{18}N_6O)_2 \cdot H_2SO_4$

分　子　量：670.74

化学構造式：



性　　状：白色～微黄白色の粉末である。トリフルオロ酢酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、メタノール及びエタノール(95)に溶けにくい。0.1mol/L塩酸試液及び希水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融　　点：約219℃(分解)

分配係数(logP)：1.20(pH7.1～7.3、1-オクタノール/水)

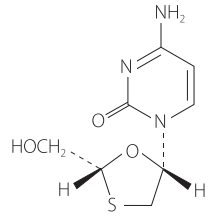
一般的名称：ラミブジン(Lamivudine)

化　学　名：1-[(2*R*,5*S*)-2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine

分　子　式：$C_8H_{11}N_3O_3S$

分　子　量：229.26

化学構造式：



性　　状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融　　点：約176℃

分配係数(logP)：-0.9(1-オクタノール/水系)

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 本剤を使用する場合は重篤な過敏症に留意し、過敏症の兆候又は症状が発現した場合には本剤の使用を中止する等の適切な処置をとるよう、医師に要請すること。

21.3 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。

21.4 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。

21.5 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報(患者背景、有効性・安全性(他剤併用時の有効性・安全性を含む。)及び薬物相互作用のデータ等)を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。

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、テビケイ錠50mg 2014年3月24日承認、CTD 2.4.3.3.3.3.)

3) Shapiro RL, et al.：Antiviral Therapy. 2013；18：585-590

4) Moodley J, et al.：J.Infect.Dis. 1998；178：1327-1333

5) Song I, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2011；55(7)：3517-3521

6) Song I, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2014；70(10)：1173-1179

7) Song I, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2014；58(11)：6696-6700

8）社内資料：薬物相互作用に関する試験(200901)
9）Dooley KE, et al.：J Acquir Immune Defic Syndr. 2013；62(1)：21-27
10）Patel P, et al.：J Antimicrob Chemother. 2011；66(7)：1567-1572
11）社内資料：薬物相互作用に関する試験(201167)
12）McDowell JA, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2000；44：1686-1690
13）Moltó J, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2016；60(4)：2564-2566
14）Bollen P, et al.：AIDS. 2016；30：1490-1491
15）社内資料：第 I 相試験(204662)
16）社内資料：海外第 I 相試験(ING114580)
17）社内資料：第 I 相試験(ING115381、テビケイ錠50mg 2014年3月24日承認、CTD 2.7.2.2.1.2.1.)
18）社内資料：海外臨床試験(ING111521)
19）社内資料：海外臨床試験(ING114005、テビケイ錠50mg 2014年3月24日承認、CTD 2.7.2.2.1.3.13.)
20）社内資料：海外臨床試験(ING112276)
21）矢野　邦夫ほか：化学療法の領域. 2008；24：87-98
22）Kumar PN, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1999；43：603-608
23）McDowell JA, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2000；44：2061-2067
24）Pluda JM, et al.：J Infect Dis. 1995；171：1438-1447
25）van Leeuwen R, et al.：AIDS. 1992；6：1471-1475
26）Chittick GE, et al.：Pharmacotherapy. 1999；19：932-942
27）社内資料：分布に関する試験(2011N119355、テビケイ錠50mg 2014年3月24日承認、CTD 2.4.3.3.3.1.)
28）社内資料：分布に関する試験(RD2008/00361、テビケイ錠50mg 2014年3月24日承認、CTD 2.4.3.3.3.2.)
29）社内資料：分布に関する試験(2011N112380、テビケイ錠50mg 2014年3月24日承認、CTD 2.4.3.3.3.2.)
30）McDowell JA, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1999；43：2855-2861
31）van Leeuwen R, et al.：J Infect Dis. 1995；171：1166-1171
32）社内資料：代謝に関する試験(RD2008/01339、テビケイ錠50mg 2014年3月24日承認、CTD 2.4.3.3.6.1.)
33）社内資料：代謝に関する試験(RD2008/00373、テビケイ錠50mg 2014年3月24日承認、CTD 2.4.3.3.6.1.)
34）社内資料：代謝に関する試験(RD2000/02310)
35）社内資料：排泄に関する試験(2010N104937、テビケイ錠50mg 2014年3月24日承認、CTD 2.4.3.3.6.2.)
36）社内資料：排泄に関する試験(2013N161621、テビケイ錠50mg 2014年3月24日承認、CTD 2.4.3.3.6.2.)
37）エピビル錠　米国添付文書.
38）Jung N, et al.：Drug Metab Dispos. 2008；36：1616-1623
39）Muller F, et al.：Biochem Pharmacol. 2013；86：808-815
40）Weller S, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2014；70(1)：29-35
41）Thompson M, et al.：Abstracts of the 12th World AIDS Conference. 1998；Abstract 42278
42）Heald AE, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1996；40：1514-1519
43）社内資料：海外第 I 相試験(ING113097、テビケイ錠50mg 2014年3月24日承認、CTD 2.7.2.2.1.2.2.)
44）Raffi F, et al.：Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000；Abstract 1630
45）Johnson MA, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 1998；54：363-366
46）社内資料：海外臨床試験(CNAA1012)
47）社内資料：海外臨床試験(ING114467)
48）社内資料：海外臨床試験(ING113086)
49）社内資料：海外臨床試験(ING114915)
50）Cahn P, et al.：Lancet. 2013；382(9893)：700-708
51）Faletto MB, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1997；41：1099-1107
52）Daluge SM, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1997；41：1082-1093
53）Tisdale M, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1997；41：1094-1098
54）Cammack N, et al.：Biochem Pharmacol. 1992；43：2059-2064
55）Hart GJ, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1992；36：1688-1694
56）Coates JAV, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1992；36：733-739
57）Saavedra J, et al.：Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1997；253
58）Schuurman R, et al.：J Infect Dis. 1995；171：1411-1419
59）Tisdale M, et al.：Proc Natl Acad Sci USA. 1993；90：5653-5656
60）Back NKT, et al.：EMBO J. 1996；15：4040-4049
61）Larder BA, et al.：Science. 1995；269：696-699
62）Maguire M, et al.：AIDS. 2000；14：1195-1201
63）Kuritzkes DR, et al.：AIDS. 1996；10：975-981
64）Schinazi RF, et al.：Int Antiviral News. 2000；8：65-91
65）Miller V, et al.：AIDS. 1998；12：705-712
66）ザイアジェン錠 米国添付文書
67）Merrill DP, et al.：J Infect Dis. 1996; 173: 355-364

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
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

＊■過敏症を注意するカード

(表面)

RMP

CAUTION

トリーメク配合錠 を服用する患者さんへ

※ このカードは必ず常に携帯してください。

ヴィーブヘルスケア株式会社

(中面)

アバカビルを成分として含むくすりを服用すると、**過敏症**が起こる場合があります。

過敏症が発現した患者さんがアバカビルを成分として含むくすりの服用を続けると、生命にかかわる重大な事態となる場合があります。

次のような場合は、ただちに担当医師に連絡し、服用を中止するべきかどうか指示を受けてください。

1.発疹が起こった場合

2.下記の4つのグループのうち2つ以上のグループにあてはまる症状が起こった場合

- **発熱**
- **吐き気、嘔吐、下痢、腹痛**
- **ねむけ、倦怠感、筋肉や関節の痛み、頭痛**
- **息切れ、のどの痛み、せき**

このような過敏症のためにこのくすりの服用を中止した場合は、

その後絶対にアバカビルを成分として含むくすりを服用しないでください。

このような過敏症を経験した人がこのくすりを再び服用すると、数時間以内により強い過敏症の症状があらわれ、生命にかかわるほどの血圧低下が発現したり、死に至るおそれがあります。

(裏面)

※ このカードは必ず常に携帯してください。

あなたの担当医師の電話番号

病院･医院名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

診 療 科 名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

担当医師名：＿＿＿＿＿＿ TEL（　　）

担当医師名：＿＿＿＿＿＿ TEL（　　）

先生方へ　重篤な症状が発現した場合には、血管ならびに気道等を確保した上で血圧及び呼吸の管理につとめ、経過観察を行うなどの一般的な対症療法を実施してください。

TRNPCRD200001-P2011N　作成年月2020年11月

408304

＊2021年6月改訂（第2版）
2020年10月改訂

規制区分	劇薬 処方箋医薬品注)
貯　法	室温保存
有効期間	36ヵ月

90179004

日本標準商品分類番号
87625

承認番号	23100AMX00302000
販売開始	2019年4月

抗ウイルス化学療法剤

ビクテグラビルナトリウム・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合剤

ビクタルビ®配合錠
BIKTARVY® Combination Tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

GILEAD

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。

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 次の薬剤を投与中の患者：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、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品［10.1参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ビクタルビ®配合錠
有効成分・含量（1錠中）	ビクテグラビルナトリウム52.5mg（ビクテグラビルとして50mg）、エムトリシタビン200mg及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩28mg（テノホビル アラフェナミドとして25mg）
添加物	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、黒酸化鉄、三二酸化鉄、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、酸化チタン

3.2 製剤の性状

色・剤形	紫褐色のフィルムコーティング錠
外形	
大きさ	長径約15mm、短径約8mm、重量約721mg
識別コード	GSI・9883

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感染症患者に使用すること。

5.1.1 抗HIV薬による治療経験がない患者

5.1.2 ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前3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、ビクテグラビル、エムトリシタビン又はテノホ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

5.2 本剤による治療に当たっては、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

通常、成人には1回1錠（ビクテグラビルとして50mg、エムトリシタビンとして200mg及びテノホビル アラフェナミドとして25mgを含有）を1日1回経口投与する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤はビクテグラビルナトリウム、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩の3成分を含有した配合錠である。これらの成分を含む製剤と併用しないこと。また、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤についても併用しないこと。

7.2 本剤投与後、クレアチニンクリアランスが30mL/分未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること。［8.3、9.2.1、11.1.1、16.6.2参照］

7.3 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。

7.4 エムトリシタビンと類似の薬剤耐性、ウイルス学的特性を有しているラミブジンを含む製剤と併用しないこと。

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、患者又はそれに代わる適切な者に次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。

8.1.1 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるので、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 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。［10.参照］

8.2 抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築炎症反応症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、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。

8.3 本剤投与前は、クレアチニンクリアランス等の腎機能検査を実施し、クレアチニンクリアランスが30mL/分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。[7.2、9.2.1、11.1.1、16.6.2参照]

8.4 アジア系人種におけるエムトリシタビンの薬物動態は十分に検討されていないが、少数例の健康成人及びB型慢性肝炎のアジア系人種において、C_{max}の上昇を示唆する成績が得られているので、HBV感染症合併患者を含め、副作用の発現に注意すること。

8.5 エムトリシタビン製剤の試験において皮膚変色が発現し、その発現頻度は有色人種に高いことが示唆されている。

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 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

十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含有する製剤の非臨床試験及び臨床試験において、骨密度の低下と骨代謝の生化学マーカーの上昇が認められ、骨代謝の亢進が示唆された。また、抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染症患者に対し、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含有する製剤が投与された臨床試験において、骨密度が低下した症例が認められた。

9.1.2 B型肝炎ウイルス感染を合併している患者

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。

9.1.3 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。

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

エムトリシタビンの血中濃度が上昇する。[7.2、8.3、11.1.1、16.6.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[11.1.2、16.6.1参照]

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。他のインテグラーゼ阻害薬であるドルテグラビルでは、海外で進行中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報告されている[1)]。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。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。動物試験（ラット）でビクテグラビルは乳汁中に分泌され、胎児に移行することが報告されている。テノホビル及びエムトリシタビンはヒト乳汁への移行が報告されている[2)]。なお、女性のHIV感染症患者は、乳児のHIV感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。

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。一般に生理機能が低下しており、合併症や他の薬剤の併用が多い。

10. 相互作用

ビクテグラビル[3-5)]：OCT2及びMATE1を阻害する。CYP3A及びUGT1A1の基質である。

テノホビル及びエムトリシタビン[6)]：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[7)]：P糖蛋白（P-gp）の基質である。[8.1.6、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 （リファジン） [2.2参照]	ビクテグラビルの血漿中濃度が低下するため、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性があることから、併用しないこと。また、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度も低下する可能性がある。	リファンピシンのCYP3A、UGT1A1及びP-gpの誘導作用によるため。
カルバマゼピン （テグレトール） フェノバルビタール （フェノバール） 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） セイヨウオトギリソウ （セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [2.2参照]	ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するため、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性がある。	これらの薬剤のCYP3A及びP-gpの誘導作用によるため。

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	ピルシカイニドの血漿中濃度が上昇するため、ピルシカイニドの重大な副作用として報告された心室性頻脈、洞停止及び心室細動等が発現又は増悪する可能性がある。	ビクテグラビルの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。 ピルシカイニドの治療域が狭いため。
リファブチン	ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するため、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性がある。	これらの薬剤のCYP3A及びP-gpの誘導作用によるため。
アタザナビル	ビクテグラビルの血漿中濃度が上昇する。	アタザナビルのCYP3A及びUGT1A1の阻害作用によるため。
制酸剤 マグネシウム アルミニウム [16.7.2参照]	ビクテグラビルの血漿中濃度が低下するため、本剤はこれらの製剤の投与2時間以上前の投与が推奨される。	ビクテグラビルが多価陽イオンと錯体（キレート）を形成し吸収が抑制されるため。
鉄剤、カルシウム含有製剤（サプリメント等） [16.7.2参照]	ビクテグラビルの血漿中濃度が低下するため、これらの製剤を併用する場合は、食後に本剤を投与することが推奨される。	ビクテグラビルが多価陽イオンと錯体（キレート）を形成し吸収が抑制されるため。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトホルミン［16.7.2 参照］	メトホルミンの血漿中濃度が上昇する。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。	ビクテグラビルのOCT2 及び MATE1 の阻害作用によるため。
アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 バルガンシクロビル塩酸塩	これらの薬剤、テノホビル又はエムトリシタビンの血漿中濃度が上昇し、これらの薬剤又は本剤による有害事象を増強する可能性がある。	排泄経路の競合によるため。
腎毒性を有する薬剤［8.3、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。	テノホビル及びエムトリシタビンは主に腎臓での糸球体ろ過と尿細管への能動輸送により排泄されるため。

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 腎不全又は重度の腎機能障害（頻度不明）

腎機能不全、腎不全、急性腎障害、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。［7.2、8.3、9.2.1、10.2、16.6.2 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。エムトリシタビン又はテノホビルを含む核酸系逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が多く報告されている。［9.3.1 参照］

11.2 その他の副作用

器官分類	2% 以上	0.3% 以上 2% 未満	頻度不明
心臓障害		動悸	
神経系障害	頭痛、浮動性めまい	傾眠	
胃腸障害	悪心、下痢	便秘、腹部膨満、嘔吐、腹痛、鼓腸、消化不良、腹部不快感、軟便	
腎及び尿路障害		頻尿	
皮膚及び皮下組織障害		寝汗、脱毛症、そう痒症、発疹	血管性浮腫、蕁麻疹
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	
代謝及び栄養障害		食欲減退	体脂肪の再分布／蓄積
血管障害		ほてり	
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	倦怠感	
免疫系障害		免疫再構築炎症反応症候群	
器官分類	2% 以上	0.3% 以上 2% 未満	頻度不明
精神障害		不眠症、異常な夢、睡眠障害、抑うつ気分、悪夢、リビドー減退	
臨床検査		腎クレアチニンクリアランス減少	

13. 過量投与

13.1 処置

ビクテグラビルは血漿蛋白との結合率が高いため、血液透析及び腹膜透析により除去される可能性は低い。エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの代謝物であるテノホビルは、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 健康成人における薬物動態

健康成人に本剤を空腹時に単回経口投与した時の、ビクテグラビル、エムトリシタビン、テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータを表 16-1 に示す[8)]。

表 16-1　ビクタルビ配合錠単回経口投与時のビクテグラビル、エムトリシタビン、テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータ

	ビクテグラビル	エムトリシタビン	テノホビル アラフェナミド	テノホビル
C_{max}（μg/mL）	6.56（17.9）	2.68（39.9）	0.30（58.3）	0.01（30.3）
AUC_{inf}（μg・hr/mL）	115（21.2）	11.2（18.2）	0.17（51.6）	0.33（24.0）
$t_{1/2}$（hr）	17.0（11.8，23.4）	18.0（10.7，39.1）	0.35（0.25，1.15）	46.2（36.1，106）

C_{max} 及び AUC_{inf}：平均値（CV%）
$t_{1/2}$：中央値（最小値、最大値）
被験者数：25 例（テノホビル アラフェナミドの $t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} は 24 例）

16.1.2 成人 HIV 感染症患者における薬物動態

成人 HIV 感染症患者に本剤を反復経口投与した時の、ビクテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータを表 16-2 に示す（外国人のデータ）[9-11)]。

表 16-2　ビクタルビ配合錠反復経口投与時のビクテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ [a)]

	ビクテグラビル	エムトリシタビン	テノホビル アラフェナミド
C_{max}（μg/mL）	6.80（30.1）	2.13（34.7）	0.277（62.4）
AUC_{tau}（μg・hr/mL）	94.2（34.7）	12.3（29.2）	0.229（63.0）
C_{trough}（μg/mL）	2.26（47.3）[b)]	0.096（37.4）[c)]	NA
$t_{1/2}$（hr）	16.11（6.76，28.32）	6.82（2.33，9.40）	0.39（0.17，1.14）

C_{max}、AUC_{tau} 及び C_{trough}：平均値（CV%）
$t_{1/2}$：中央値（最小値、最大値）
NA：該当なし
a）GS-US-380-1489、1490、1844 及び 1878 試験で得られた 77 例のデータを用いた薬物動態解析（ビクテグラビル及びエムトリシタビンの C_{trough} を除く）
b）GS-US-380-1489、1490、1844 及び 1878 試験で得られた 75 例のデータを用いた薬物動態解析
c）GS-US-380-1489、1490、1844 及び 1878 試験で得られた 74 例のデータを用いた薬物動態解析

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

ビクテグラビルを高脂肪食摂取時に投与した場合、空腹時と比べて、AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ約 24% 及び約 13% 上昇した。同様に、中脂肪食摂取時のビクテグラビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は、空腹時と比べて上昇した。

食事はエムトリシタビンの AUC_{inf} に影響を及ぼさなかったが、高脂肪食摂取時に投与した場合、C_{max} は空腹時に比べて 14% 減少した。

テノホビル アラフェナミドを高脂肪食摂取時に投与した場合の AUC_{inf} は、空腹時と比べて約 67% 上昇した。中脂肪食摂取時の AUC_{inf} は空腹時と比べて約 48% 上昇したが、C_{max} は影響を受けなかった（外国人のデータ）[12]。

16.3 分布

ビクテグラビル[13,14]：*In vitro* 試験において、ヒト血漿蛋白に対する結合率は 99% を超えていた（遊離型の割合は約 0.25%）。*In vitro* ヒト血液／血漿中濃度比は 0.64 であった。

エムトリシタビン[15]：*In vitro* 試験において、ヒト血漿蛋白に対する結合率は 4% 未満であり、0.02 ～ 200 μg/mL の範囲で濃度の影響を受けなかった。

テノホビル アラフェナミド[16]：臨床試験で採取した検体における *ex vivo* でのヒト血漿蛋白に対する結合率は約 80% であった。

テノホビル[17]：*In vitro* 試験において、ヒト血漿蛋白に対する結合率は 0.7% 未満であり、0.01 ～ 25 μg/mL の範囲で濃度の影響を受けなかった（外国人のデータ）。

16.4 代謝

ビクテグラビル[4,5]：ヒトでは、代謝が主な消失経路であり、経口投与されたビクテグラビルの 90% 超が代謝により消失した。*In vitro* 代謝酵素同定試験において、ビクテグラビルは主に CYP3A 及び UGT1A1 により代謝されることが示された。

エムトリシタビン[6]：ヒトでは、エムトリシタビンの代謝は、3'- スルホキシドジアステレオマーを生成（投与量の約 9%）するチオール部分の酸化と、2'-O- グルクロニドを生成（投与量の約 4%）するグルクロン酸抱合から成ることが示された。

テノホビル アラフェナミド[16,18-20]：ヒトでは、代謝が主な消失経路であり、経口投与されたテノホビル アラフェナミドの 80% 超が代謝により消失した。*In vitro* 試験において、PBMC（リンパ球及びその他の HIV の標的細胞を含む）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た。*In vivo* 試験において、細胞内でテノホビル（主要代謝物）に加水分解された後、活性代謝物であるテノホビル二リン酸へとリン酸化された。CYP 分子種発現系酵素を用いた *in vitro* 試験において、テノホビル アラフェナミドは CYP3A でわずかに代謝された（外国人のデータ）。

16.5 排泄

ビクテグラビル[21]：主に肝代謝により消失し、腎臓からの未変化体のわずかな排泄（投与量の約 1%）は主要な経路ではない。^{14}C 標識ビクテグラビルを単回経口投与したとき、投与量の約 60% が未変化体、デスフルオロ－ヒドロキシ－ビクテグラビル－システイン抱合体及びその他の微量の酸化代謝物として糞中から回収された。尿中回収率は 35% であり、主な代謝物はビクテグラビルのグルクロン酸抱合体及びその他の微量の酸化代謝物、並びにそれらの第 2 相反応の抱合体であった。

エムトリシタビン[6]：腎クリアランスが推定クレアチニンクリアランスを上回ったことから、糸球体ろ過と尿細管への能動輸送の両方による排泄が示唆された。^{14}C 標識エムトリシタビンを投与したときの尿中（約 86%）及び糞中（約 14%）からの総回収率は 100% であった。投与量の 13% が 3 種の推定代謝物として尿中に回収された。

テノホビル アラフェナミド[22]：テノホビルに代謝された後、排泄される。腎臓からの未変化体のわずかな排泄（投与量の約 1%）は主要な経路ではない。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。健康被験者に ^{14}C 標識テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を単回投与したとき、投与量の 47.2% が糞中に、36.2% が尿中に排泄された。その主要代謝物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（外国人のデータ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者における薬物動態

ビクテグラビル[23]：中等度の肝機能障害を有する被験者の AUC_{inf} 及び C_{max} は、肝機能正常被験者と比べてそれぞれ 41.3% 及び 36.5% 低下した。しかし、中等度肝機能障害被験者のビクテグラビルの血漿蛋白非結合型分率は、肝機能正常被験者と比べて高いため、遊離型ビクテグラビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は両群で同程度であった（最小二乗幾何平均値の比は 77 ～ 83%）。重度の肝機能障害を有する被験者における薬物動態は検討していない。

エムトリシタビン：肝機能障害を有する被験者における薬物動態は検討していない。

テノホビル アラフェナミド[24,25]：肝機能正常被験者と比べて、テノホビル アラフェナミドの AUC_{inf} 及び C_{max} は、軽度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 7.5% 及び 11.0% 低下し、中等度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 12.7% 及び 18.7% 上昇した。テノホビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は、軽度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 10.8% 及び 3.0% 低下し、中等度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 2.8% 及び 12.4% 低下した。重度の肝機能障害を有する被験者では、テノホビル アラフェナミドの結合型及び非結合型の総 AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 46.0% 及び 54.9% 低下し、テノホビルの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 36.9% 及び 10.1% 低下した。蛋白結合率（重度の肝機能障害を有する被験者で 37.8%、肝機能正常被験者で 20.4%）で補正したとき、重度の肝機能障害を有する被験者における遊離型（非結合型）テノホビル アラフェナミドの AUC_{inf} 及び C_{max} は、肝機能正常被験者と比べてそれぞれ 5.6% 及び 17.8% 低下した（外国人のデータ）。[9.3.1 参照]

16.6.2 腎機能障害患者における薬物動態

ビクテグラビル[26]：重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：15mL/ 分以上 30mL/ 分未満）を有する被験者の血漿中ビクテグラビルの結合型及び非結合型の総 AUC_{inf} 及び C_{max} は、腎機能正常被験者と比べてそれぞれ 27% 及び 20% 低下した。重度の腎機能障害を有する被験者のビクテグラビルの血漿蛋白非結合型分率は、腎機能正常被験者と比べて高いため、遊離型ビクテグラビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は両群間で同程度であった。

エムトリシタビン[27]：重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：30mL/ 分未満）を有する被験者の AUC 及び C_{max} は、クレアチニンクリアランスが 80mL/ 分超の被験者と比べて、それぞれ約 200% 及び約 30% 上昇した。

テノホビル アラフェナミド[28,29]：腎機能正常被験者と比べて、重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：15mL/ 分以上 30mL/ 分未満）を有する被験者では、テノホビル アラフェナミドの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 1.9 倍及び 1.8 倍上昇し、テノホビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は、それぞれ 5.7 倍及び 2.8 倍上昇した（外国人のデータ）。[7.2、8.3、9.2.1、11.1.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 非臨床における薬物相互作用試験

ビクテグラビル[3-5]：ビクテグラビルは P-gp 及び BCRP の基質であり、OCT2 及び MATE1 に対する阻害作用を示した。

エムトリシタビン[30]：*In vitro* では OAT3 の基質である。

テノホビル アラフェナミド[7]：テノホビル アラフェナミドは、P-gp 及び BCRP の基質である。[10. 参照]

16.7.2 臨床における薬物相互作用試験

薬物相互作用試験の結果を、表 16-3 から表 16-7 に示す（外国人のデータ）。[10.2 参照]

表 16-3　併用薬投与時のビクテグラビルの薬物動態パラメータ比[a]

併用薬	併用薬の用量	ビクテグラビル	例数	他剤併用時 / 非併用時のビクテグラビルの薬物動態パラメータ比（90% 信頼区間）		
				C_{max}	AUC	C_{min}
アタザナビル（食後）[31]	300mg+コビシスタット150mg 1日1回	75mg 単回	15	1.31 (1.23, 1.40)	4.06 (3.76, 4.37)	NA
アタザナビル（食後）[31]	400mg 1日1回	75mg 単回	15	1.28 (1.23, 1.33)	4.15 (3.81, 4.51)	NA
ダルナビル（食後）[31]	800mg+コビシスタット150mg 1日1回	75mg 1日1回	13	1.52 (1.40, 1.64)	1.74 (1.62, 1.87)	2.11 (1.95, 2.29)
レジパスビル・ソホスブビル（食後）[32]	90/400mg 1日1回	75mg 1日1回[b]	30	0.98 (0.94, 1.03)	1.00 (0.97, 1.03)	1.04 (0.99, 1.09)
リファブチン（空腹時）[31]	300mg 1日1回	75mg 1日1回	13	0.80 (0.67, 0.97)	0.62 (0.53, 0.72)	0.44 (0.37, 0.52)
リファンピシン（食後）[31]	600mg 1日1回	75mg 単回	15	0.72 (0.67, 0.78)	0.25 (0.22, 0.27)	NA
ソホスブビル・ベルパタスビル/voxilaprevir（食後）[33]	400mg/100mg/100mg+100mg voxilaprevir[c] 1日1回	50mg 1日1回[b]	30	0.98 (0.94, 1.01)	1.07 (1.03, 1.10)	1.10 (1.05, 1.17)
ボリコナゾール（空腹時）[31]	300mg 1日2回	75mg 単回	15	1.09 (0.96, 1.23)	1.61 (1.41, 1.84)	NA
高用量制酸剤（本剤と同時投与 / 空腹時）[34]	20mL[d] 単回（経口）	50mg 単回[b]	14	0.20 (0.16, 0.24)	0.21 (0.18, 0.26)	NA
高用量制酸剤（本剤投与の2時間後 / 空腹時）[34]	20mL[d] 単回（経口）	50mg 単回[b]	13	0.93 (0.88, 1.00)	0.87 (0.81, 0.93)	NA
高用量制酸剤（本剤投与の2時間前 / 空腹時）[34]	20mL[d] 単回（経口）	50mg 単回[b]	13	0.42 (0.33, 0.52)	0.48 (0.38, 0.59)	NA
高用量制酸剤（本剤と同時投与 / 食後[e]）[34]	20mL[d] 単回（経口）	50mg 単回[b]	14	0.51 (0.43, 0.62)	0.53 (0.44, 0.64)	NA
炭酸カルシウム（本剤と同時投与 / 空腹時）[34]	1200mg 単回	50mg 単回[b]	14	0.58 (0.51, 0.67)	0.67 (0.57, 0.78)	NA
炭酸カルシウム（本剤と同時投与 / 食後[e]）[34]	1200mg 単回	50mg 単回[b]	14	0.90 (0.78, 1.03)	1.03 (0.89, 1.20)	NA
フマル酸第一鉄（本剤と同時投与 / 空腹時）[34]	324mg 単回	50mg 単回[b]	14	0.29 (0.26, 0.33)	0.37 (0.33, 0.42)	NA
フマル酸第一鉄（本剤と同時投与 / 食後[e]）[34]	324mg 単回	50mg 単回[b]	14	0.75 (0.65, 0.87)	0.84 (0.74, 0.95)	NA

NA= 該当なし

a．いずれの相互作用試験も健康被験者を対象として実施した。

b．ビクテグラビルナトリウム・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合剤を用いて試験を実施した。

c．HCV 感染症患者で予測される voxilaprevir の曝露量を達成するため、voxilaprevir 100mg を追加増量して試験を実施した。

d．高用量制酸剤は、1mL 中に水酸化アルミニウム 80mg、水酸化マグネシウム 80mg 及びシメチコン 8mg を含有する。

e．比較対照の投与は空腹時に行った。

表 16-4　併用薬投与時のエムトリシタビンの薬物動態パラメータ比[a]

併用薬	併用薬の用量	エムトリシタビン	例数	他剤併用時 / 非併用時のエムトリシタビンの薬物動態パラメータ比（90% 信頼区間）		
				C_{max}	AUC	C_{min}
レジパスビル・ソホスブビル（食後）[32]	90mg/400mg 1日1回	200mg 1日1回[b]	30	0.99 (0.94,1.05)	0.99 (0.95, 1.02)	1.03 (0.99, 1.07)
ソホスブビル・ベルパタスビル/voxilaprevir（食後）[33]	400mg/100mg/100mg+100mg voxilaprevir[c] 1日1回	200mg 1日1回[b]	30	0.89 (0.83, 0.94)	0.95 (0.93, 0.97)	1.10 (1.05, 1.16)

a．いずれの相互作用試験も健康被験者を対象として実施した。

b．ビクテグラビルナトリウム・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合剤を用いて試験を実施した。

c．HCV 感染症患者で予測される voxilaprevir の曝露量を達成するため、voxilaprevir 100mg を追加増量して試験を実施した。

表 16-5　併用薬投与時のテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ比[a]

併用薬	併用薬の用量	テノホビルアラフェナミド	例数	他剤併用時 / 非併用時のテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ比（90% 信頼区間）		
				C_{max}	AUC	C_{min}
カルバマゼピン[35]	3000mg 1日2回	25mg 単回[b]	22	0.43 (0.36, 0.51)	0.46 (0.40, 0.54)	NA
レジパスビル・ソホスブビル（食後）[32]	90mg/400mg 1日1回	25mg 1日1回[c]	30	1.17 (1.00, 1.38)	1.27 (1.19, 1.34)	NA
ソホスブビル・ベルパタスビル/voxilaprevir（食後）[33]	400mg/100mg/100mg+100mg voxilaprevir[d] 1日1回	25mg 1日1回[c]	30	1.28 (1.09, 1.51)	1.57 (1.44, 1.71)	NA

NA = 該当なし

a．いずれの相互作用試験も健康被験者を対象として実施した。

b．エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合剤を用いて試験を実施した。

c．ビクテグラビルナトリウム・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合剤を用いて試験を実施した。

d．HCV 感染症患者で予測される voxilaprevir の曝露量を達成するため、voxilaprevir 100mg を追加増量して試験を実施した。

表 16-6　併用薬投与時のテノホビルの薬物動態パラメータ比[a]

併用薬	併用薬の用量	テノホビルアラフェナミド	例数	他剤併用時 / 非併用時のテノホビルの薬物動態パラメータ比（90% 信頼区間）		
				C_{max}	AUC	C_{min}
カルバマゼピン[35]	3000mg 1日2回	25mg 単回[b]	22	0.70 (0.65, 0.74)	0.77 (0.74, 0.81)	NA
レジパスビル・ソホスブビル（食後）[32]	90mg/400mg 1日1回	25mg 1日1回[c]	30	1.43 (1.37, 1.50)	1.67 (1.60, 1.74)	1.81 (1.73, 1.90)
ソホスブビル・ベルパタスビル/voxilaprevir（食後）[33]	400mg/100mg/100mg+100mg voxilaprevir[d] 1日1回	25mg 1日1回[c]	30	1.51 (1.45,1.58)	1.67 (1.62,1.73)	1.74 (1.68, 1.80)

NA = 該当なし

a．いずれの相互作用試験も健康被験者を対象として実施した。

b．エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合剤を用いて試験を実施した。

c．ビクテグラビルナトリウム・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合剤を用いて試験を実施した。

d．HCV 感染症患者で予測される voxilaprevir の曝露量を達成するため、voxilaprevir 100mg を追加増量して試験を実施した。

表 16-7　本剤の成分を投与時の併用薬の薬物動態パラメータ比[a]

併用薬	併用薬の用量	ビクテグラビル	テノホビル アラフェナミド	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比（90% 信頼区間 CI）		
					C_{max}	AUC	C_{min}
レジパスビル[32]	90mg/400mg 1日1回	75mg 1日1回[c]	25mg 1日1回[c]	30	0.85 (0.81, 0.90)	0.87 (0.83, 0.92)	0.90 (0.84, 0.96)
ソホスブビル[32]					1.11 (1.00, 1.24)	1.07 (1.01, 1.13)	NA
GS-331007[b, 32]					1.10 (1.07, 1.13)	1.11 (1.08, 1.14)	1.02 (0.99, 1.06)
メトホルミン[36]	500mg 1日2回	50mg 1日1回[c]	25mg 1日1回[c]	30	1.28 (1.21, 1.36)	1.39 (1.31, 1.48)	1.36 (1.21, 1.53)
ミダゾラム[37]	2mg 単回	50mg 1日1回[c]	25mg 1日1回[c]	14	1.03 (0.87, 1.23)	1.15 (1.00, 1.31)	NA
Norelgestromin[38]	norgestimate 0.180mg/0.215mg/0.250mg 1日1回 エチニルエストラジオール 0.025mg 1日1回	75mg 1日1回	-	15	1.23 (1.14, 1.32)	1.08 (1.05, 1.10)	1.10 (1.05, 1.15)
ノルゲストレル[38]					1.15 (1.10, 1.21)	1.13 (1.07, 1.19)	1.14 (1.06, 1.22)
エチニルエストラジオール[38]					1.15 (1.03, 1.27)	1.04 (0.99, 1.10)	1.05 (0.95, 1.14)
Norelgestromin[38]	norgestimate 0.180mg/0.215mg/0.250mg 1日1回 エチニルエストラジオール 0.025mg 1日1回	-	25mg 1日1回[d]	14	1.17 (1.07,1.26)	1.12 (1.07,1.17)	1.16 (1.08, 1.24)
ノルゲストレル[38]					1.10 (1.02, 1.18)	1.09 (1.01, 1.18)	1.11 (1.03, 1.20)
エチニルエストラジオール[38]					1.22 (1.15, 1.29)	1.11 (1.07, 1.16)	1.02 (0.92, 1.12)
セルトラリン[39]	50mg 単回	-	10mg 1日1回[e]	19	1.14 (0.94, 1.38)	0.93 (0.77, 1.13)	NA

併用薬	併用薬の用量	ビクテグラビル	テノホビル アラフェナミド	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比（90% 信頼区間 CI）		
					C_{max}	AUC	C_{min}
ソホスブビル[33]	400mg/100mg/100mg+100mg[f] 1日1回	50mg 1日1回[c]	25mg 1日1回[c]	30	1.14 (1.04, 1.25)	1.09 (1.02, 1.15)	NA
GS-331007[b, 33]					1.03 (0.99, 1.06)	1.03 (1.00, 1.06)	1.01 (0.98, 1.05)
ベルパタスビル[33]					0.96 (0.91, 1.01)	0.96 (0.90, 1.02)	0.94 (0.88, 1.01)
Voxilaprevir[33]					0.90 (0.76, 1.06)	0.91 (0.80, 1.03)	0.97 (0.88, 1.06)

NA= 該当なし
a. いずれの相互作用試験も健康被験者を対象として実施した。
b. 循環血液中のソホスブビルの主要ヌクレオシド代謝物
c. ビクテグラビルナトリウム・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合剤を用いて試験を実施した。
d. エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合剤を用いて試験を実施した。
e. エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合剤を用いて試験を実施した。
f. HCV 感染症患者で予測される voxilaprevir の曝露量を達成するため、voxilaprevir 100mg を追加増量して試験を実施した。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験

抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とし、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、ドルテグラビル（DTG）・アバカビル（ABC）・ラミブジン（3TC）レジメンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験［GS-US-380-1489 試験（1489 試験）］を実施した（外国人のデータ）[40]。治験薬投与 48 週時の結果は表 17-1 のとおりであり、対照に対する本剤の非劣性が検証された（非劣性マージン：－ 12%）。

表 17-1　1489 試験の結果（治験薬投与 48 週時、FAS）

	1489 試験	
	本剤群	DTG/ABC/3TC 群
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合[a]	92.4% (290/314 例)	93.0% (293/315 例)
群間差［95.002% 信頼区間］[a, b]	−0.6［−4.8, 3.6］%	
ウイルス学的失敗例の割合[a,c]	1.0% (3/314 例)	2.5% (8/315 例)

a）欠測値は FDA snapshot algorithm に従い取り扱われた。
b）スクリーニング時点での HIV-1 RNA 量（100,000copies/mL 以下、100,000copies/mL 超）及び地域（米国、米国以外）を層別因子として調整。
c）以下①～③のいずれかに該当した被験者。
①投与 48 週時の HIV-1 RNA 量 50copies/mL 以上、②有効性の欠如による中止例、③有効性の欠如以外の理由による中止例のうち、最終検査時に HIV-1 RNA 量 50copies/mL 以上

本剤を投与された 314 例中 82 例（26.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、下痢 19 例（6.1%）、悪心 17 例（5.4%）、頭痛 16 例（5.1%）等であった（承認時）。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験

抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とし、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、DTG ＋エムトリシタビン（FTC）・テノホビル アラフェナミド（TAF）レジメンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験［GS-US-380-1490 試験（1490 試験）］を実施した（外国人のデータ）[41]。治験薬投与 48 週時の結果は表 17-2 のとおりであり、対照に対する本剤の非劣性が検証された（非劣性マージン：－ 12%）。

表 17-2　1490 試験の結果（治験薬投与 48 週時、FAS）

	1490 試験	
	本剤群	DTG+FTC/TAF 群
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合[a]	89.4%（286/320 例）	92.9%（302/325 例）
群間差［95.002% 信頼区間］[a,b]	−3.5［−7.9, 1.0］%	
ウイルス学的失敗例の割合[a,c]	4.4%（14/320 例）	1.2%（4/325 例）

a）欠測値は FDA snapshot algorithm に従い取り扱われた。
b）スクリーニング時点での HIV-1 RNA 量（100,000copies/mL 以下、100,000copies/mL 超）及び地域（米国、米国以外）を層別因子として調整。
c）以下①～③のいずれかに該当した被験者。
①投与 48 週時の HIV-1 RNA 量 50copies/mL 以上、②有効性の欠如による中止例、③有効性の欠如以外の理由による中止例のうち、最終検査時に HIV-1 RNA 量 50copies/mL 以上

本剤を投与された 320 例中 57 例（17.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 13 例（4.1%）、下痢 10 例（3.1%）、悪心 9 例（2.8%）等であった（承認時）。

17.1.3 国際共同第Ⅲ相臨床試験

ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジン（DTG/ABC/3TC）レジメンにより 3 カ月以上持続してウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量 50copies/mL 未満）が得られている HIV-1 感染症患者を対象とし、本剤に切替えた場合の有効性及び安全性を検討することを目的として、スクリーニング時に施行されていたレジメン継続投与を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験［GS-US-380-1844 試験（1844 試験）］を実施した（外国人のデータ）[42]。治験薬投与 48 週時の結果は表 17-3 のとおりであり、対照に対する本剤の非劣性が検証された（非劣性マージン：4%）。

表 17-3　1844 試験の結果（治験薬投与 48 週時、FAS）

	1844 試験	
	本剤群	DTG/ABC/3TC 継続群
ウイルス学的失敗例の割合[a,b]	1.1%（3/282 例）	0.4%（1/281 例）
群間差［95.002% 信頼区間］[a]	0.7［−1.0, 2.8］%	
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合[a]	93.6%（264/282 例）	95.0%（267/281 例）

a）欠測値は FDA snapshot algorithm に従い取り扱われた。
b）以下①～③のいずれかに該当した被験者。
①投与 48 週時の HIV-1 RNA 量 50copies/mL 以上、②有効性の欠如による中止例、③有効性の欠如以外の理由による中止例のうち、最終検査時に HIV-1 RNA 量 50copies/mL 以上

本剤を投与された 282 例中 23 例（8.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 7 例（2.5%）等であった（承認時）。

17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験

リトナビル（RTV）又はコビシスタット（COBI）＋プロテアーゼ阻害薬［PI：アタザナビル（ATV）又はダルナビル（DRV）］＋核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI：エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩又は ABC/3TC）の併用レジメンにより、6 カ月以上持続してウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量 50copies/mL 未満）が得られている HIV-1 感染症患者を対象とし、本剤に切替えた場合の有効性及び安全性を検討することを目的として、スクリーニング時に施行されていたレジメン継続投与を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験［GS-US-380-1878 試験（1878 試験）］を実施した（外国人のデータ）[43]。治験薬投与 48 週時の結果は表 17-4 のとおりであり、対照に対する本剤の非劣性が検証された（非劣性マージン：4%）。

表 17-4　1878 試験の結果（治験薬投与 48 週時、FAS）

	1878 試験	
	本剤群	PI+NRTI 継続群
ウイルス学的失敗例の割合 [a,b]	1.7%（5/290 例）	1.7%（5/287 例）
群間差［95.002% 信頼区間］[a]	−0.0［−2.5，2.5］%	
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合 [a]	92.1%（267/290 例）	88.9%（255/287 例）

a）欠測値は FDA snapshot algorithm に従い取り扱われた。
b）以下①～③のいずれかに該当した被験者。
①投与 48 週時の HIV-1 RNA 量 50copies/mL 以上、②有効性の欠如による中止例、③有効性の欠如以外の理由による中止例のうち、最終検査時に HIV-1 RNA 量 50copies/mL 以上

本剤を投与された 290 例中 54 例（18.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 14 例（4.8%）、鼓腸及び悪心各 2 例（2.4%）等であった（承認時）。

17.3 その他

17.3.1 心電図に対する影響

ビクテグラビル [44]：健康被験者 48 例を対象として心電図に対する影響を評価し、推奨治療用量の 1.5 倍及び 6 倍の用量でビクテグラビルを投与したところ、QT/QTc 間隔に影響を与えず、PR 間隔を延長させなかった。

エムトリシタビン：エムトリシタビンが QT/QTc 間隔に与える影響は不明である。

テノホビル アラフェナミド [45]：健康被験者 48 例を対象として心電図に対する影響を評価し、推奨治療用量及びその 5 倍の用量でテノホビル アラフェナミドを投与したところ、QT/QTc 間隔に影響を与えず、PR 間隔を延長させなかった（外国人のデータ）。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ビクテグラビル [46-49]：ビクテグラビルはインテグラーゼ阻害剤であり、インテグラーゼの活性部位と結合し、HIV の複製サイクルに必要なレトロウイルス DNA の組込み過程における DNA 鎖のトランスファーを阻害する。

エムトリシタビン [50-52]：エムトリシタビンは、核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）であり、細胞内酵素によりリン酸化されエムトリシタビン 5'-三リン酸となる。エムトリシタビン 5'-三リン酸は、HIV 逆転写酵素によるウイルス DNA への取込みを介して HIV 複製を阻害し、DNA 鎖の伸長を停止させる。

テノホビル アラフェナミド [20-22,53-56]：テノホビル アラフェナミドは、NRTI であり、テノホビルのプロドラッグである。テノホビル アラフェナミドは、PBMC 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て細胞内にテノホビルを送達する。その後、細胞内でリン酸化を受け、テノホビル二リン酸となり、HIV 逆転写酵素によるウイルス DNA への取込みを介して HIV 複製を阻害し、DNA 鎖の伸長を停止させる。

18.2 抗ウイルス活性

ビクテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドを細胞培養系で評価した結果、相乗的な抗ウイルス活性が認められた。

ビクテグラビル [46,47,57,58]：ヒト T リンパ芽球様細胞株、PBMC、単球／マクロファージ初代培養細胞及び CD4 陽性 T リンパ球を用いて、HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対するビクテグラビルの抗ウイルス活性を評価した。ビクテグラビルの 50% 効果濃度（EC_{50} 値）は 0.05nmol/L 未満～ 6.6nmol/L の範囲であった。野生型 HIV-1 に対するビクテグラビルのタンパク質補正 EC_{95} 値は 361nmol/L（0.162 μg/mL）であった。HIV-1 グループ M、N 及び O（サブタイプ A ～ G を含む）に対するビクテグラビルの EC_{50} 値は 0.05nmol/L 未満～ 1.71nmol/L の範囲であった。HIV-2 に対する EC_{50} 値は 1.1nmol/L であった。

エムトリシタビン [59-61]：ヒト T リンパ芽球様細胞株、MAGI-CCR5 細胞株及び PBMC を用いて、HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対するエムトリシタビンの抗ウイルス活性を評価した。エムトリシタビンの EC_{50} 値は 0.0013 ～ 0.64 μmol/L の範囲であった。HIV-1 サブタイプ A ～ G に対するエムトリシタビンの EC_{50} 値は 0.007 ～ 0.075 μmol/L の範囲であった。HIV-2 に対する EC_{50} 値は 0.007 ～ 1.5 μmol/L の範囲であった。

テノホビル アラフェナミド [62]：ヒト T リンパ芽球様細胞株、PBMC、単球／マクロファージ初代培養細胞及び CD4 陽性 T リンパ球を用いて、HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対するテノホビル アラフェナミドの抗ウイルス活性を評価した。テノホビル アラフェナミドの EC_{50} 値は 2.0 ～ 14.7nmol/L の範囲であった。HIV-1 グループ M、N 及び O（サブタイプ A ～ G を含む）に対するテノホビル アラフェナミドの EC_{50} 値は 0.10 ～ 12.0nmol/L の範囲であった。HIV-2 に対する EC_{50} 値は 0.91 ～ 2.63nmol/L の範囲であった。

18.3 薬剤耐性

18.3.1 *In vitro* 試験

ビクテグラビル [63,64]：ビクテグラビルに対する感受性が低下した HIV-1 株では、M50I、R263K 及び S153F 変異が認められた。

エムトリシタビン [65]：エムトリシタビンに対する感受性の低下は、HIV-1 逆転写酵素の M184V/I 変異と関連が認められた。

テノホビル アラフェナミド [66]：テノホビル アラフェナミド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。

18.3.2 臨床試験

抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染症患者：1489 試験及び 1490 試験の併合解析では、ウイルス学的失敗と判定された時点、投与 48 週後又は早期に試験中止となった時点の HIV-1 RNA 量が 200copies/mL 以上であった 8 例の遺伝子型及び表現型解析において、新たな耐性変異の発現は認められなかった。

抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者：1878 試験では、ウイルス学的失敗と判定された時点、投与 48 週後又は早期に試験中止となった時点の HIV-1 RNA 量が 200copies/mL 以上であった 1 例の遺伝子型及び表現型解析において、新たな耐性変異の発現は認められなかった（外国人のデータ）。

18.4 交差耐性

ビクテグラビル [67,68]：G140A/C/S 及び Q148H/R/K の両変異を有する HIV-1 株（14 株）は、ビクテグラビルに対する感受性が 2.5 倍を超えて低下した。これら 14 株のうち 9 株では、さらに L74M、T97A 又は E138A/K の変異が認められた。また、G118R 及び T97A+G118R の部位特異的変異を導入した HIV-1 株では、ビクテグラビルに対する感受性がそれぞれ 3.4 倍及び 2.8 倍に低下した。INSTI 耐性関連変異（E92Q、T97A、Y143C/R、Q148R、N155H 等）を有する HIV-1 株では、ビクテグラビルに対する感受性が 2 倍未満に低下した。

エムトリシタビン [69,70]：M184V/I 変異を有するエムトリシタビン耐性株はラミブジンに対する交差耐性を示した。また、アバカビル、ジダノシン及びテノホビルの投与により出現した K65R 変異を有する HIV-1 株は、エムトリシタビンに対する感受性の低下を示した。

テノホビル アラフェナミド [71,72]：K65R 及び K70E 変異を持つ HIV-1 株は、アバカビル、ジダノシン、ラミブジン、エムトリシタビン及びテノホビルに対する感受性の低下を示したが、ジドブジンに対する感受性を維持した。T69S 二重挿入変異又は K65R を含む Q151M 複合変異を持ち、NRTI に多剤耐性を示す HIV-1 は、テノホビル アラフェナミドに対する感受性の低下を示した。

19．有効成分に関する理化学的知見

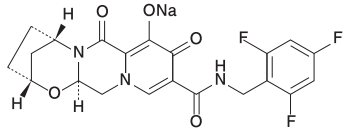
一般的名称：ビクテグラビルナトリウム
Bictegravir sodium（JAN）

化学名：Monosodium(2*R*,5*S*,13a*R*)-7,9-dioxo-10-{[(2,4,6-trifluorophenyl)methyl]carbamoyl}-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-methanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazepin-8-olate

分子式：$C_{21}H_{17}F_3N_3NaO_5$

分子量：471.36

化学構造式：



性　状：微黄白色～黄色の固体

溶解性：酢酸に溶けやすく、*N*-メチルピロリジノンにやや溶けにくく、ジメチルスルホキシドに溶けにくく、水（pH 8.8）又はメタノールに極めて溶けにくく、水（pH 1.8-7.8）、エタノール又はジクロロメタンにほとんど溶けない。

融　点：約 330℃（分解）

分配係数：Log P=1.45（1- オクタノール /pH 6.0 の緩衝液）

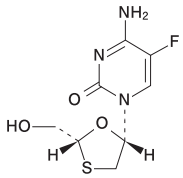
一般的名称：エムトリシタビン
Emtricitabine（JAN）

化学名：4-Amino-5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1H)-one

分子式：$C_8H_{10}FN_3O_3S$

分子量：247.25

化学構造式：



性　状：白色～帯黄白色の粉末

溶解性：水、メタノールに溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、酢酸イソプロピルに極めて溶けにくい。

融　点：約 155℃

分配係数：Log P=-0.43（オクタノール / 水）

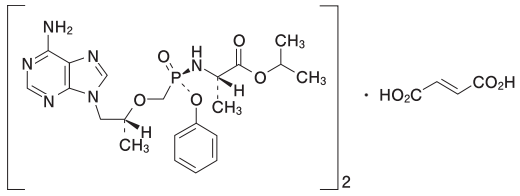
一般的名称：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
Tenofovir alafenamide fumarate（JAN）

化学名：1-Methylethyl *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate hemifumarate

分子式：$(C_{21}H_{29}N_6O_5P)_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量：1069.00

化学構造式：



性　状：白色～灰白色又は白色～くすんだ黄赤色の粉末

溶解性：メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水又は 2-プロパノールにやや溶けにくく、アセトニトリル又はアセトンに溶けにくく、トルエンに極めて溶けにくい。

融　点：約 132℃

分配係数：Log P=1.6（1-オクタノール /pH 7 のリン酸塩緩衝液）

20．取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて保存すること。

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）Zash R et al. N Engl J Med 2018; 379（10）: 979-81.
2）Bonaboud S, et al. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55（3）: 1315-7.
3）BIC-in vitro transporters inhibition: AD-141-2285（承認年月日：2019 年 3 月 26 日，CTD 2.6.4.7）
4）BIC-in vitro metabolism by CYP: AD-141-2290（承認年月日：2019 年 3 月 26 日，CTD 2.6.4.7）
5）BIC-in vitro metabolism by UGT: AD-141-2291（承認年月日：2019 年 3 月 26 日，CTD 2.6.4.7）
6）FTC-Mass balance study: FTC-106（承認年月日：2019 年 3 月 26 日，CTD 2.7.2.3，2.6.4.5，2.7.6.1）
7）In vitro DDI study with transporters: AD-120-2018（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.6.4.7，2.6.5.11）
8）Japanese ethnic sensitivity study: GS-US-380-1991（承認年月日：2019 年 3 月 26 日，CTD 2.7.2.1，2.7.2.2，2.7.6.1）
9）BIC-Population PK analysis（承認年月日：2019 年 3 月 26 日，CTD 2.7.2.1，2.7.2.3）
10）FTC-PK analysis（承認年月日：2019 年 3 月 26 日，CTD 2.7.2.3）
11）TAF-Population PK analysis（承認年月日：2019 年 3 月 26 日，CTD 2.7.2.1，2.7.2.3）
12）Food effect: GS-US-141-1233（承認年月日：2019 年 3 月 26 日，CTD 2.7.2.1，2.7.2.2，2.7.6.1）
13）BIC-In vitro protein binding: AD-141-2287（承認年月日：2019 年 3 月 26 日，CTD 2.6.4.4，2.7.2.3）
14）BIC-Blood to plasma ratio: AD-141-2312（承認年月日：2019 年 3 月 26 日，CTD 2.6.4.4，2.7.2.3）
15）FTC-In vitro protein binding: TBZZ/93/0025（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.6.4.4，2.6.5.6，2.7.2.3）
16）TAF-Examination of pharmacokinetics: GS-US-120-0108/0114（承認年月日：2019 年 3 月 26 日，CTD 2.6.4.4，2.7.2.3）
17）In vitro human plasma protein binding: P0504-00039.1（承認年月日：2019 年 3 月 26 日，CTD 2.6.4.4，2.6.5.6）
18）Birkus G et al. Antimicrob Agents Chemother 2007;51（2）:543-50.
19）Birkus G et al. Mol Pharmaco2008; 74（1）:92-100.
20）Eisenberg EJ et al. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2001;20（4-7）:1091-8.
21）BIC-Mass balance study: GS-US-141-1481（承認年月日：2019 年 3 月 26 日，CTD 2.7.2.2，2.7.2.3）
22）TAF-Mass Balance study: GS-US-120-0109（承認年月日：2019 年 3 月 26 日，CTD 2.7.2.3）

23）BIC-Hepatic impairment: GS-US-141-1478（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.7.2.3）
24）TAF-Hepatic impairment: GS-US-120-0114（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.6.4.4，2.7.2.3）
25）TAF-Hepatic impairment: GS-US-320-1615（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.7.2.3）
26）BIC-Renal impairment: GS-US-141-1479（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.7.2.2，2.7.2.3）
27）FTC-Renal impairment: FTC-107（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.7.2.3）
28）TAF-Renal impairment: GS-US-120-0108（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.6.4.4，2.7.2.3）
29）TAF-Population PK in patients with dialysis and ESRD: QP 2015-1004 TAF ESRD（承認年月日：2016年12月19日，Vemlidy CTD 2.7.2.3）
30）FTC-In vitro Interaction study: AD-236-2010（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.6.4.7，2.6.5.11）
31）BIC DDI study: GS-US-141-1485（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.7.2.1，2.7.2.2，2.7.2.3）
32）BIC/F/TAF-DDI study: GS-US-380-1761（承認年月日：2019年3月26日 CTD 2.7.2.1，2.7.2.2，2.7.2.3）
33）BIC/F/TAF-DDI study: GS-US-380-1999（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.7.2.1，2.7.2.2，2.7.2.3）
34）BIC/F/TAF-DDI study: GS-US-380-3909（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.7.2.1，2.7.2.2，2.7.2.3）
35）DESCOVY-DDI study: GS-US-311-1387（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.7.2.1，2.7.2.2，2.7.2.3）
36）BIC/F/TAF-DDI study: GS-US-380-3908（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.7.2.1，2.7.2.2，2.7.2.3）
37）BIC-Drug interaction potential: GS-US-380-4270（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.7.2.1，2.7.2.2，2.7.2.3）
38）DDI study with: GS-US-311-1790（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.7.2.1，2.7.2.2，2.7.2.3）
39）GENVOYA-DDI study: GS-US-292-1316（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.7.2.1，2.7.2.2，2.7.2.3）
40）Phase 3 study: GS-US-380-1489（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.7.2.1，2.7.2.3，2.7.2.4，2.7.3.2，2.7.3.3，2.7.4.2，2.7.6.1）
41）Phase 3 study: GS-US-380-1490（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.7.2.1，2.7.2.3，2.7.2.4，2.7.3.2，2.7.3.3，2.7.4.2，2.7.6.1）
42）Phase 3 study: GS-US-380-1844（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.7.2.1，2.7.2.3，2.7.2.4，2.7.3.2，2.7.3.3，2.7.4.2，2.7.6.1）
43）Phase 3 study: GS-US-380-1878（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.7.2.1，2.7.2.3，2.7.2.4，2.7.3.2，2.7.3.3，2.7.4.2，2.7.6.1）
44）QT/QTc interval study: GS-US-141-1480（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.7.2.2，2.7.2.3，2.7.6.1）
45）QT/QTc interval study: GS-US-120-0107（承認年月日：2019年3月26日，CTD，2.7.2.1，2.7.2.3，2.7.6.1）
46）BIC-In vitro antiviral activity: PC-141-2032（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.6.2.2，2.6.2.3，2.6.6.3，2.6.7.7）
47）BIC-In vitro antiviral activity: PC-141-2034（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.6.2.2，2.6.2.3，2.6.6.6，2.6.7.11，2.6.7.13）
48）BIC-In vitro antiviral activity: PC-141-2036（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.6.2.2，2.6.2.3，2.6.6.6，2.6.7.11，2.6.7.13）
49）BIC-In vitro antiviral activity: PC-141-2043（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.6.2.2，2.6.2.3）
50）Paff MT，et al．Antimicrob Agents Chemother 1994; 38（6）：1230-8.
51）George RP，et al．Drugs Future 1995; 20（8）：761-5.
52）Feng JY et al．FASEB J．1999;13（12）:1511-17
53）Robbins BL et al．Pharmacotherapy 2003;23（6）:695-701.
54）Anti-virus activity against human and animal virus: PC-120-2003（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.6.2.2，2.6.4.7，2.6.5.11）
55）Robbins BL et al．Antimicrob．Agents Chemother．1998:42（3）:612-17
56）Cihlar T et al．Antivir．Chem．Chemother．1997:8（3）:187-95
57）BIC-In vitro antiviral activity: PC-141-2057（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.6.2.2，2.6.2.3）
58）BIC-In vitro antiviral activity: PC-141-2035（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.6.2.2，2.6.2.3）
59）Schinazi RF，et al．Antimicrob Agents Chemother 1992;36（11）:2423-31.
60）Painter G，et al．Anti-HIV，Anti-Hepatitis B Virus．Drugs of the Future 1995;20（8）:761-5.
61）Jeong LS，et al．J Med Chem 1993;36（2）:181-95.
62）TAF-In vitro antiviral activity: PC-120-2003/2004/2007/2017（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.6.2.2，2.6.4.7，2.6.5.11）
63）BIC- In vitro antiviral activity: PC-141-2052（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.6.2.2，2.6.3.1）
64）BIC- In vitro antiviral activity: PC-141-2056（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.6.2.2，2.6.3.1）
65）Ntemgwa M，et al．Antimicrob Agents Chemother 2009;53（2）:708-15.
66）Kagan RM，et al．Antiviral Res 2007;75（3）:210-8.
67）BIC-In vitro antiviral activity: PC-141-2055（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.6.2.2，2.7.2.2）
68）BIC-In vitro antiviral activity: PC-141-2040（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.6.2.2，2.7.2.2）
69）Schinazi RF，et al．Antimicrob Agents Chemother 1993;37（4）:875-81.
70）TAF-In vitro antiviral activity: PC-120-2011（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.6.4.4，2.6.5.5，2.6.6.7，2.6.7.16）
71）Margot NA，et al．Antimicrob Agents Chemother 2006;50（12）:4087-95
72）TAF-In vitro antiviral activity: PC-120-2015（承認年月日：2019年3月26日，CTD 2.6.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

ギリアド・サイエンシズ株式会社
メディカルサポートセンター
〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号
グラントウキョウサウスタワー
フリーダイアル 0120-506-295
FAX 03-5958-2959
受付時間：9:00 ～ 17:30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社
東京都千代田区丸の内1-9-2
グラントウキョウサウスタワー
〒100-6616

Ⓡ：登録商標

＊＊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：5年

HIVインテグラーゼ阻害剤
ドルテグラビルナトリウム錠

テビケイ錠50mg

Tivicay Tablets

日本標準商品分類番号
87625

規制区分：
劇薬、処方箋医薬品[注)]
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22600AMX00561
販売開始	2014年4月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	テビケイ錠50mg
有効成分	1錠中 ドルテグラビルナトリウム52.6mg(ドルテグラビルとして50mg)
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、フマル酸ステアリルナトリウム、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、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	テビケイ錠50mg
剤形・性状	黄色のフィルムコーティング錠
識別コード	SV572
表 (直径)	 約9.1mm
裏	
側面 (厚さ)	 約4.7mm
質量	309mg

4. 効能又は効果
HIV感染症

5. 効能又は効果に関連する注意
本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査(遺伝子型解析あるいは表現型解析)を参考にすること。

6. 用法及び用量
通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。
＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗HIV薬による治療経験のある患者＞
ドルテグラビルとして50mgを1日1回経口投与する。
＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞
ドルテグラビルとして50mgを1日2回経口投与する。

なお、12歳以上及び体重40kg以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗HIV薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして50mgを1日1回経口投与できる。

7. 用法及び用量に関連する注意
＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬(INSTI)以外の抗ヒト免疫不全ウイルス(HIV)薬による治療経験のある患者＞
＊7.1 本剤とエトラビリン(リトナビルでブーストしたアタザナビル、ダルナビル、ロピナビルと併用投与しない場合)、エファビレンツ、ネビラピン、カルバマゼピン、リファンピシン、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品を併用する場合は、本剤を50mg1日2回に増量投与すること。[10.2、16.7.3参照]
＜INSTIに対する耐性を有する患者＞
7.2 本剤とエトラビリンを併用する場合は、リトナビルでブーストしたアタザナビル、ダルナビル又はロピナビルのいずれかを併用投与すること。[10.2、16.7.3参照]
7.3 本剤とエファビレンツ、ネビラピン、ホスアンプレナビルカルシウム水和物＋リトナビル、カルバマゼピン又はリファンピシンを併用しないこと。[10.2、16.7.3参照]

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ので、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 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。[9.1.1、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 B型又はC型肝炎ウイルス感染患者
肝機能の悪化(トランスアミナーゼ上昇又は増悪)のおそれがある。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。[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[1)]。

動物試験(ラット)で胎盤移行が認められている[2)]。

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すべきでない。ラットにおいてドルテグラビルは乳汁中に移行することが報告されており、ヒトにおいても乳汁中に移行することが予想される[2)]。

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40kg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

本剤は主にUGT1A1の基質であり、一部CYP3A4でも代謝される。また、本剤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。[16.4.1、16.7.1参照]

＊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
ピルシカイニド塩酸塩水和物	ピルシカイニドの血漿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ので、併用中は注意深く観察すること。	本剤の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。
エトラビリン[7.1、7.2、16.7.3参照]	本剤の血漿中濃度をCmaxで52%、Cτで88%低下させたとの報告がある[3)]。	これらの薬剤がCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
エファビレンツ[7.1、7.3、16.7.3参照]	本剤の血漿中濃度をCmaxで39%、Cτで75%低下させたとの報告がある[4)]。	
ネビラピン[7.1、7.3参照]	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。	
ホスアンプレナビルカルシウム水和物＋リトナビル[7.3、16.7.3参照]	本剤の血漿中濃度をCmaxで24%、Cτで49%低下させたとの報告がある[5)]ため、INSTIに対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	ホスアンプレナビルがCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
カルバマゼピン[7.1、7.3、16.7.3参照]	本剤の血漿中濃度をCmaxで33%、Cτで73%低下させたとの報告がある[6)]。	カルバマゼピンがCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
フェニトイン ＊ホスフェニトイン 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[7.1参照]	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。	これらの薬剤並びにセイヨウオトギリソウがCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
リファンピシン[7.1、7.3、16.7.3参照]	本剤の血漿中濃度をCmaxで43%、Cτで72%低下させたとの報告がある[7)]。	リファンピシンがCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
多価カチオン(Mg, Al等)含有製剤[16.7.3参照]	本剤の血漿中濃度をCmaxで72%、C24で74%低下させる[8)]。本剤は多価カチオン含有制酸剤の投与2時間前又は6時間後の投与が推奨される。	これらの多価カチオンと錯体を形成することにより、本剤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)[16.7.3参照]	本剤の血漿中濃度をCmaxで35%、C24で32%低下させる[8)]。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の投与2時間前又は6時間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、本剤の吸収が阻害される。
メトホルミン塩酸塩[16.7.2参照]	メトホルミンの血漿中濃度をドルテグラビル50mg 1日1回投与時及び1日2回投与時にCmaxでそれぞれ66%及び111%上昇させる[9)]。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。	本剤の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。

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 薬剤性過敏症症候群(1%未満)

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、黄疸(いずれも1%未満)

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、9.1.1参照]

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	
精神・神経系	頭痛、不眠症、めまい、異常な夢		うつ病、不安	自殺念慮、自殺企図
消化器	悪心、下痢、嘔吐	上腹部痛、鼓腸	腹部不快感、腹痛	
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			ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、体重増加	CK上昇

13. 過量投与

13.1 処置

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[10),11)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回経口投与

健康成人男性6例及び女性4例に本剤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を図-1に、ドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-1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。また、日本人における薬物動態は外国人における薬物動態と同様であった[12]。

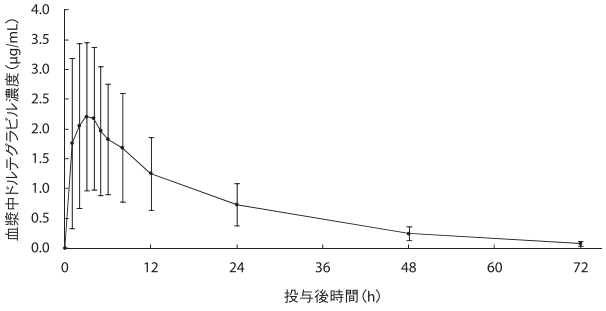


図-1 健康成人に本剤50mgを単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル濃度推移(平均値±標準偏差、10例)

表-1 健康成人に本剤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_{max} (μg/mL)	T_{max}[注1)] (h)	AUC_{0-inf} (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{24} (μg/mL)
2.37±1.23	3.0(2.0-4.0)	47.7±24.6	14.7±1.56	0.73±0.36

平均値±標準偏差、10例
注1)中央値(範囲)

本剤は経口投与により速やかに吸収され、投与後約2～3時間で最高血漿中濃度に達した。HIV感染症患者及び健康成人に本剤を経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの曝露量は、2～100mg[注]の範囲では投与量増加の割合を下回って増加した[13),14)]が、25～50mg[注]の範囲では投与量にほぼ比例して増加した[15)](外国人データ)。

16.1.2 反復経口投与

成人HIV感染症患者における後期第Ⅱ相及び第Ⅲ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-2に示す(外国人データ)。

表-2 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	AUC_{0-24}(μg・h/mL)	C_{max}(μg/mL)	C_{τ}(μg/mL)
50mg 1日1回	53.6(27)	3.67(20)	1.11(46)
50mg 1日2回	75.1(35)	4.15(29)	2.12(47)

母集団薬物動態解析に基づく推定値
幾何平均値(CV%)

16.1.3 小児等

抗HIV薬による治療経験のある小児HIV感染症患者(12～18歳未満、10例)に本剤50mgを1日1回経口投与した時の薬物動態は成人と同様であった。小児患者での血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-3に示す(外国人データ)。

表-3 抗HIV薬による治療経験のある小児HIV感染症患者(12～18歳未満)に本剤50mgを1日1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

年齢/体重	用量	薬物動態パラメータの推定値		
		AUC_{0-24} (μg・h/mL)	C_{max} (μg/mL)	C_{24} (μg/mL)
12歳以上18歳未満 体重40kg以上[注1)]	50mg[注1)] 1日1回	46 (43)	3.49 (38)	0.90 (59)

幾何平均値(CV%)、10例
注1)体重が37kgであった1例には35mg[注]を1日1回投与した。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。健康成人に対し、低、中又は高脂肪食(それぞれ7%脂肪/300kcal、30%脂肪/600kcal又は53%脂肪/870kcal)を摂取後に本剤50mgを単回経口投与した場合、血漿中ドルテグラビルのAUC_{0-inf}は絶食下と比較してそれぞれ33、41及び66%増加し、C_{max}はそれぞれ46、52及び67%増加した。また、T_{max}はそれぞれ3、4及び5時間であり、食事によりドルテグラビルの吸収量は増加し、吸収速度が低下した(外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

*In vitro*において、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[16)]。

16.3.2 分布容積

健康成人男性にドルテグラビル20mg(懸濁液)[注]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)。

16.3.3 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性は低かった(5%未満)。

16.3.4 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)。

16.3.5 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。本剤50mg及びアバカビル・ラミブジン(600mg・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)。

16.3.6 組織内分布

ドルテグラビルは女性及び男性の生殖器に分布する。
健康成人女性に本剤50mg/日を5～7日間経口投与した時の子宮頸膣液、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、健康成人男性に本剤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)。

16.4 代謝

16.4.1 主な代謝酵素

*In vitro*において、ドルテグラビルは主に肝臓のUGT1A1でグルクロン酸抱合される[17)]。また、ドルテグラビルはCYP3Aでも一部代謝された[18)]。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人に^{14}C-ドルテグラビル20mg(懸濁液)[注]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)。健康成人にドルテグラビル20mg[注]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)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害(8例、クレアチニンクリアランス(Ccr):30mL/min未満)を有する患者に本剤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を表-4に示す(外国人データ)。重度の腎機能障害患者における薬物動態は健康成人との間に臨床的に重要である差はみられなかったことから、腎機能障害患者に対して本剤の用量調節を行う必要はない[19)]。

表-4 重度の腎機能障害患者及び健康成人に本剤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

被験者	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-inf} (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
重度の腎機能障害患者	1.50(34)	23.5(48)	12.7(31)
健康成人	1.86(45)	37.1(58)	15.4(15)

幾何平均値(CV%)

16.6.2 肝機能障害患者

ドルテグラビルは主に肝臓で代謝されて排泄される。中等度の肝機能障害(8例、Child-Pugh分類:B)を有する患者に本剤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を表-5に示す(外国人データ)。中等度の肝機能障害患者における薬物動態は健康成人と同様であったことから、中等度の肝機能障害に対して本剤の用量調節の必要はない[20)]。なお、重度の肝機能障害患者での本剤の薬物動態に及ぼす影響については検討していない。

表-5 中等度の肝機能障害患者及び健康成人に本剤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

被験者	AUC_{0-inf} (μg・h/mL)	C_{max} (μg/mL)	C_{24} (μg/mL)
中等度の肝機能障害患者	38.5(30)	1.78(17)	0.59(36)
健康成人	37.3(47)	1.80(49)	0.57(44)

幾何平均値(CV%)

16.6.3 B型肝炎及びC型肝炎のウイルス重複感染患者

C型肝炎ウイルス重複感染患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、C型肝炎ウイルス重複感染はドルテグラビルの曝露量に対して臨床的な影響を及ぼさなかった(外国人データ)。なお、B型肝炎ウイルス重複感染患者における本剤投与時の薬物動態データは限られている。

16.6.4 性別

健康成人にドルテグラビル250mg(懸濁液)[注]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は、男性(17例)よりも女性(24例)の方がわずか(最大約20%)に高い傾向がみられた(外国人データ)。

成人HIV感染症患者を対象とした後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での母集団薬物動態解析の結果、性別はドルテグラビルの曝露量に対して臨床的な影響を及ぼさなかった(外国人データ)。

16.6.5 人種

成人HIV感染症患者を対象とした後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での母集団薬物動態解析の結果、人種はドルテグラビルの曝露量に対して臨床的な影響を及ぼさなかった(外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験

(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[21),22)]。

(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有機アニオントランスポーター1(OAT1)、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kを介した輸送を阻害した(IC_{50}:それぞれ2.12、1.97、1.93、6.34及び24.8μM)[23),24)]。[10.参照]

16.7.2 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

ドルテグラビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響を、表-6に示す(外国人データ)。[10.2参照]

表-6 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[注)]	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比(90%信頼区間);影響なし=1.00		
			C_τ又はC_{24}	AUC	C_{max}
エチニルエストラジオール 0.035mg	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	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	25mg 1日1回	10	−	0.95 (0.79, 1.15)	−
Norelgestromin (国内未発売) 0.25mg	50mg 1日2回	15	0.93 (0.85, 1.03)	0.98 (0.91, 1.04)	0.89 (0.82, 0.97)
リルピビリン 25mg 1日1回	50mg 1日1回	16	1.21 (1.07, 1.38)	1.06 (0.98, 1.16)	1.10 (0.99, 1.22)
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 1日1回	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	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	50mg 1日2回	14	−	2.45 (2.25, 2.66)	2.11 (1.91, 2.33)

16.7.3 併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響

併用薬がドルテグラビルの薬物動態に及ぼす影響を、表-7に示す(外国人データ)。[7.1-7.3、10.2参照]

表-7 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[注)]	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比(90%信頼区間);影響なし=1.00		
			C_τ又はC_{24}	AUC	C_{max}
アタザナビル 400mg 1日1回	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	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	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	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	50mg 1日1回	12	0.25 (0.18, 0.34)	0.43 (0.35, 0.54)	0.61 (0.51, 0.73)
エトラビリン 200mg 1日2回	50mg 1日1回	15	0.12 (0.09, 0.16)	0.29 (0.26, 0.34)	0.48 (0.43, 0.54)
エトラビリン+ダルナビル+リトナビル 200mg+600mg+100mg 1日2回	50mg 1日1回	9	0.63 (0.52, 0.76)	0.75 (0.69, 0.81)	0.88 (0.78, 1.00)
ホスアンプレナビル+リトナビル 700mg+100mg 1日2回	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	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	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 本剤投与2時間後 単回	50mg 単回	16	0.70 (0.58, 0.85)	0.74 (0.62, 0.90)	0.82 (0.69, 0.98)
総合ビタミン剤 1錠 1日1回	50mg 単回	16	0.68 (0.56, 0.82)	0.67 (0.55, 0.81)	0.65 (0.54, 0.77)
オメプラゾール 40mg 1日1回	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)	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[注1)] 600mg 1日1回	50mg 1日2回[注1)]	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[注2)] 600mg 1日1回	50mg 1日2回[注2)]	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	50mg 1日1回	9	0.70 (0.57, 0.87)	0.95 (0.82, 1.10)	1.16 (0.98, 1.37)
リルピビリン 25mg 1日1回	50mg 1日1回	16	1.22 (1.15, 1.30)	1.12 (1.05, 1.19)	1.13 (1.06, 1.21)
Tipranavir(国内未発売)+リトナビル 500mg+200mg 1日2回	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時間ごと	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時間ごと	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	50mg 1日1回	14	0.27 (0.24, 0.31)	0.51 (0.48, 0.55)	0.67 (0.61, 0.73)

注1)ドルテグラビル50mg 1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50mg 1日2回投与との比較

注2)ドルテグラビル50mg 1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50mg 1日2回投与との比較

注)本剤の承認された用法及び用量は、「未治療患者、INSTI以外の抗HIV薬による治療経験のある患者は、ドルテグラビルとして50mgを1日1回経口投与する。INSTIに対する耐性を有する患者は、ドルテグラビルとして50mgを1日2回経口投与する。なお、12歳以上及び体重40kg以上の未治療、INSTI以外の抗HIV薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして50mgを1日1回経口投与できる。」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Ⅲ相試験(SPRING-2:ING113086)

抗HIV薬による治療経験のない成人HIV感染症患者822例を対象とした二重盲検比較試験において、ドルテグラビル50mgを1日1回投与した群(ドルテグラビル投与群)と、ラルテグラビル400mgを1日2回投与した群(ラルテグラビル投与群)に、それぞれ411例の患者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週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合は、ラルテグラビル投与群の85%に対して、ドルテグラビル投与群は88%であり、群間差(95%信頼区間)は、2.5%(-2.2%, 7.1%)であり、ラルテグラビルに対するドルテグラビルの非劣性が示された(非劣性マージン10%)。投与96週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合は、ラルテグラビル投与群の76%に対して、ドルテグラビル投与群は81%であった[25),26)]。

副作用発現頻度は、ドルテグラビル投与群で28%(116/411例)であった。主な副作用は、悪心10%(40/411例)及び頭痛4%(18/411例)であった。(投与48週時)。

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

結果	ドルテグラビル50mg 1日1回 ＋ ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤2剤 (411例)		ラルテグラビル400mg 1日2回 ＋ ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤2剤 (411例)	
	48週	96週	48週	96週
HIV-1 RNA量が50copies/mL未満	361例 (88%)	332例 (81%)	351例 (85%)	314例 (76%)
両群間の差[注1] (95%信頼区間)	2.5% (-2.2%, 7.1%)	4.5% (-1.1%, 10.0%)	−	
ウイルス学的な治療失敗[注2]	20例 (5%)	22例 (5%)	31例 (8%)	43例 (10%)

注1)ベースラインの層別因子により調整
注2)ウイルス学的効果が不十分のため、投与48週又は96週後までに背景療法の組合せを変更又は試験薬剤の投与を中止した症例、若しくは48週又は96週目にHIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった症例

17.1.2 海外第Ⅲ相試験(SINGLE：ING114467)

抗HIV薬による治療経験のない成人HIV感染症患者833例を対象とした二重盲検比較試験において、ドルテグラビル50mg(1日1回投与)とアバカビル・ラミブジンによる併用投与群(ドルテグラビル投与群)に414例、エファビレンツ・テノホビル・エムトリシタビン投与群(対照群)に419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週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合は、対照群の81%に対して、ドルテグラビル投与群は88%であり、群間差(95%信頼区間)は、7.4%(2.5%，12.3%)であり、対照に対するドルテグラビルの非劣性が示された(非劣性マージン10%)。また、投与96週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合は、対照群の72%に対して、ドルテグラビル投与群は80%であった。さらに、投与96週後以降に非盲検下で継続投与を行った結果、144週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合は、ドルテグラビル投与群では71%、対照群では63%であった。ウイルス学的な治療失敗は、ドルテグラビル投与群の10%及び対照群の7%で認められた[27]。

副作用発現頻度は、ドルテグラビル投与群で43%(180/414例)であった。主な副作用は、悪心10%(42/414例)、不眠10%(41/414例)及び浮動性めまい7%(28/414例)であった(投与48週時)。

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

結果	ドルテグラビル50mg 1日1回 ＋ アバカビル・ラミブジン[注1] (414例)			エファビレンツ・テノホビル・エムトリシタビン[注2] 1日1回 (419例)		
	48週	96週	144週	48週	96週	144週
HIV-1 RNA量が50copies/mL未満	364例 (88%)	332例 (80%)	296例 (71%)	338例 (81%)	303例 (72%)	265例 (63%)
両群間の差[注3] (95%信頼区間)	7.4% (2.5%, 12.3%)	8.0% (2.3%, 13.8%)	8.3% (2.0%, 14.6%)	−		
ウイルス学的な治療失敗[注4]	21例 (5%)	31例 (7%)	43例 (10%)	26例 (6%)	33例 (8%)	30例 (7%)

注1)アバカビル600mg・ラミブジン300mgをエプジコム®配合錠として1日1回投与
注2)エファビレンツ600mg・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩300mg・エムトリシタビン200mgをAtripla®配合錠として1日1回投与
注3)ベースラインの層別因子により調整
注4)ウイルス学的効果が不十分のため、投与48週、96週又は144週後までに試験薬剤の投与を中止した症例、若しくは48週、96週又は144週目にHIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった症例

17.1.3 海外第Ⅲ相試験(SAILING：ING111762)

抗HIV薬による治療経験があり、かつINSTIの投与経験のない成人HIV感染症患者715例を対象とした二重盲検比較試験において、背景療法とドルテグラビル50mg 1日1回投与を併用した群(ドルテグラビル投与群)と、背景療法とラルテグラビル400mg 1日2回投与を併用した群(ラルテグラビル投与群)に、それぞれ354例及び361例の患者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週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合は、ラルテグラビル投与群の64%に対して、ドルテグラビル投与群は71%であり、群間差(95%信頼区間)は、7.4%(0.7%，14.2%)であり、ラルテグラビルに対するドルテグラビルの非劣性が示された(非劣性マージン12%)[28]。

副作用発現頻度は、ドルテグラビル投与群で20%(73/357例)であった。主な副作用は、下痢8%(29/357例)及び悪心4%(13/357例)であった(投与48週時)。

なお、本試験における試験成績の要約を表-3に示した。

表-3　試験成績の要約

結果	ドルテグラビル50mg 1日1回 ＋ 背景療法 (354例)[注1]	ラルテグラビル400mg 1日2回 ＋ 背景療法 (361例)[注1]
	48週	48週
HIV-1 RNA量が50copies/mL未満	251例(71%)	230例(64%)
両群間の差[注2] (95%信頼区間)	7.4% (0.7%，14.2%)	
ウイルス学的な治療失敗	71例(20%)	100例(28%)

注1)1実施施設において、データ整合性のため4例が有効性解析から除外
注2)ベースラインの層別因子により調整

17.1.4 海外第Ⅲ相試験(VIKING-3：ING112574)

INSTIに耐性を有する成人HIV感染症患者183例を対象とした非盲検非対照試験において、ドルテグラビル50mg 1日2回投与による有効性及び安全性を検討した。ドルテグラビルと併用する背景療法は、投与7日目までは試験開始前からの治療法を継続し、8日目以降は最適な背景療法を行った。対象患者183例のうち133例で試験開始時にINSTIに対する耐性変異が認められた。その他の50例には試験開始前にINSTIに対する耐性を示す治療歴はあったが、試験開始時には耐性が確認されなかった。試験開始時から投与8日目までのHIV-1 RNAの変化量(平均値)は、-1.4 $\log_{10}$ copies/mL(95%信頼区間：-1.5～-1.3 $\log_{10}$ copies/mL)であり、試験開始時と比較して有意に減少した($p<0.001$)。INSTIに対する耐性変異毎のウイルス学的効果を表-4に示す[29]。

表-4　投与8日目におけるINSTIに対する耐性変異毎のウイルス学的効果(HIV RNA変化量)

INSTIに対する耐性変異	症例数	HIV-1 RNAの変化量($\log_{10}$ copies/mL) 平均(標準偏差)	HIV-1 RNA量が1.0 $\log_{10}$以上減少した症例の割合[注1]
Q148H/K/R変異なし[注2]	124	-1.60(0.52)	114(92%)
Q148及び二次変異[注3] 1ヵ所	35	-1.18(0.52)	25(71%)
Q148及び二次変異[注3] 2ヵ所以上	20	-0.92(0.81)	9(45%)

注1)投与8日目にHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった症例を含む
注2)INSTIに対する耐性変異(N155H，Y143C/H/R，T66A，E92Q)若しくは試験開始前からINSTIに対する耐性を示す治療歴のみがあった場合
注3)G140A/C/S，E138A/K/T，L74I

データカットオフ時には、組み入れ症例(183例)の全例が投与後24週を経過していた。主要評価項目である投与24週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合は、183例中126例(69%)であった。INSTIに対する耐性変異毎のウイルス学的効果を表-5に示す。投与24週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合が最も少なかったのは、Q148変異に加えて2ヵ所以上の変異をもつ患者であった。

副作用発現頻度は、ドルテグラビル投与群で25%(45/183例)であった。主な副作用は、悪心5%(10/183例)、下痢5%(10/183例)及び頭痛5%(9/183例)であった(投与24週時)。

表-5　投与24週後におけるINSTIに対する耐性変異毎のウイルス学的効果(50copies/mL未満への低下)

INSTIに対する耐性変異	HIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合
Q148H/K/R変異なし[注1]	96/114(84%)
Q148及び二次変異[注2] 1ヵ所	20/31(65%)
Q148及び二次変異[注2] 2ヵ所以上	4/16(25%)

注1)INSTIに対する耐性変異(N155H，Y143C/H/R，T66A，E92Q)若しくは試験開始前からINSTIに対する耐性を示す治療歴のみあった場合
注2)G140A/C/S，E138A/K/T，L74I

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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。

18.2 抗ウイルス作用

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_{50})は、それぞれ0.51及び0.53nMであり、HIV-1 ⅢB株に感染させたMT-4細胞を用いた時のIC_{50}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_{50}(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_{50}(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*)。

18.3 薬剤耐性

18.3.1 臨床試験成績

抗HIV薬による治療経験があり、かつINSTIの投与経験のない患者を対象としたSAILING試験(ドルテグラビル投与群354例)において、投与48週後にウイルス学的な治療失敗例の17例中4例でINSTIに耐性が認められた。これら4例中2例に特有のR263Kインテグラーゼ変異が認められ、FCの最大値は1.93であった。もう1例には、多型のV151V/Iインテグラーゼ変異が認められFCの最大値は0.92であり、残り1例には試験前からインテグラーゼ変異の存在が認められており、既にINSTIの投与経験があるか、又はインテグラーゼ耐性ウイルスに感染したものと推定された。

18.4 交差耐性

18.4.1 *In vitro*試験

ラルテグラビル[Fold Change(FC)＞81]に対する遺伝子型及び表現型の耐性を有する30種の臨床分離株について、ドルテグラビル(FC＝1.5)に対する感受性を調べた。G140S＋Q148H分離株では、ドルテグラビルのFC値は3.75であり、G140S＋Q148R分離株では13.3、T97A＋Y143R分離株では1.05、N155H分離株では1.37であった。ラルテグラビルの投与経験のある患者から分離した705種のラルテグラビル耐性株について、ドルテグラビルに対する感受性を調べたところ、93.9%の分離株に対してFCが10以下であった。

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。単一のINSTI耐性関連アミノ酸変異(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。

18.4.2 臨床試験成績

INSTIに耐性を有する患者を対象としたVIKING-3試験では、投与24週後までに183例中36例でウイルス学的な治療失敗が認められた。このうち31例については、試験開始時及びウイルス学的な治療失敗時の両時点で解析用耐性データがあり、31例中16例(52%)で投与に伴う変異が認められた。確認された治療下での変異又は混合変異はL74L/M(1例)、E92Q(2例)、T97A(8例)、E138K/A(7例)、G140S(2例)、Y143H(1例)、S147G(1例)、Q148H/K/R(4例)、N155H(1例)及びE157E/Q(1例)であった。また、治療下で変異の出現が認められた16例中14例において、試験開始時又はそれ以前からQ148の変異を有していた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

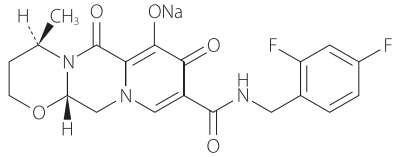
一般的名称：ドルテグラビルナトリウム(Dolutegravir Sodium)

化　学　名：Monosodium(4*R*,12a*S*)-9-{[(2,4-difluorophenyl)methyl]carbamoyl}-4-methyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazin-7-olate

分　子　式：$C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$

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±0.01(23℃)

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[瓶、バラ]

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、テビケイ錠50mg 2014年3月24日承認、CTD 2.4.3.3.3.3.)
3) Song I, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2011；55(7)：3517-3521
4) Song I, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2014；70(10)：1173-1179
5) Song I, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2014；58(11)：6696-6700
6) 社内資料：薬物相互作用に関する試験(200901)
7) Dooley KE, et al.：J Acquir Immune Defic Syndr. 2013；62(1)：21-27
8) Patel P, et al.：J Antimicrob Chemother. 2011；66(7)：1567-1572
9) 社内資料：薬物相互作用に関する試験(201167)
10) Moltó J, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2016；60(4)：2564-2566
11) Bollen P, et al.：AIDS. 2016；30：1490-1491
12) 社内資料：第Ⅰ相試験(ING115381、テビケイ錠50mg 2014年3月24日承認、CTD 2.7.2.2.1.2.1.)
13) 社内資料：海外臨床試験(ING111521)
14) 社内資料：海外臨床試験(ING114005、テビケイ錠50mg 2014年3月24日承認、CTD 2.7.2.2.1.3.13.)
15) 社内資料：海外臨床試験(ING112276)
16) 社内資料：分布に関する試験(2011N119355、テビケイ錠50mg 2014年3月24日承認、CTD 2.4.3.3.3.1.)
17) 社内資料：代謝に関する試験(RD2008/01339、テビケイ錠50mg 2014年3月24日承認、CTD 2.4.3.3.6.1.)
18) 社内資料：代謝に関する試験(RD2008/00373、テビケイ錠50mg 2014年3月24日承認、CTD 2.4.3.3.6.1.)
19) Weller S, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2014；70(1)：29-35
20) 社内資料：海外第Ⅰ相試験(ING113097、テビケイ錠50mg 2014年3月24日承認、CTD 2.7.2.2.1.2.2.)
21) 社内資料：分布に関する試験(RD2008/00361、テビケイ錠50mg 2014年3月24日承認、CTD 2.4.3.3.3.2.)
22) 社内資料：分布に関する試験(2011N112380、テビケイ錠50mg 2014年3月24日承認、CTD 2.4.3.3.3.2.)
23) 社内資料：排泄に関する試験(2010N104937、テビケイ錠50mg 2014年3月24日承認、CTD 2.4.3.3.6.2.)
24) 社内資料：排泄に関する試験(2013N161621、テビケイ錠50mg 2014年3月24日承認、CTD 2.4.3.3.6.2.)
25) Raffi F, et al.：Lancet. 2013；381(9868)：735-743
26) 社内資料：海外臨床試験(ING113086)
27) 社内資料：海外臨床試験(ING114467)
28) Cahn P, et al.：Lancet. 2013；382(9893)：700-708
29) 社内資料：海外臨床試験(ING112574)

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
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

1.8. 添付文書（案）

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

＊新薬承認情報提供時に記載

年　　月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
87625

貯　　法： 室温保存（凍結を避けること）
有効期間： 3年

持効性HIVインテグラーゼ阻害剤
カボテグラビル持効性懸濁注射液

規制区分：

ボカブリア水懸筋注400mg
ボカブリア水懸筋注600mg
VOCABRIA Aqueous Suspension for IM Injection

承認番号	
販売開始	年　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、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピンを投与中の患者［10.1参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ボカブリア水懸筋注400mg	ボカブリア水懸筋注600mg
有効成分	1バイアル（2mL）中 カボテグラビル　400.0mg^{注)}	1バイアル（3mL）中 カボテグラビル　600.0mg^{注)}
添加剤	D－マンニトール（70.0mg）、ポリソルベート20（40.0mg）、マクロゴール4000（40.0mg）	D－マンニトール（105.0mg）、ポリソルベート20（60.0mg）、マクロゴール4000（60.0mg）

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

販売名	ボカブリア水懸筋注400mg	ボカブリア水懸筋注600mg
剤形・性状	振り混ぜるとき、白色～淡紅色の均質な懸濁液である	
pH	3.0～5.0	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1	

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ヵ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、カボテグラビル及びリルピビリ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 本剤の投与の前にカボテグラビル経口剤をリルピビリン経口剤との併用により1ヵ月間（少なくとも28日間）を目安に経口投与し、カボテグラビル及びリルピビリン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ヵ月間隔投与〉
リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして600mgを臀部筋肉内に投与する。以降は、400mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。
〈2ヵ月間隔投与〉
リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして600mgを臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に600mgを臀部筋肉内に投与し、以降は600mgを2ヵ月に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、カボテグラビル経口剤及びリルピビリン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ヵ月間隔投与〉
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

としてカボテグラビル経口剤とリルピビリン経口剤を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。

7.5 代替経口投与後、本剤の1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。

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	可能な限り早期にカボテグラビル400mgを1回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はカボテグラビル400mgを1ヵ月に1回臀部筋肉内に投与する。
2ヵ月超	カボテグラビル600mgを1回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はカボテグラビル400mgを1ヵ月に1回臀部筋肉内に投与する。

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、カボテグラビル400mgを最終投与した1ヵ月後に、カボテグラビル600mgを1回臀部筋肉内に投与し、以降はカボテグラビル600mgを2ヵ月に1回臀部筋肉内に投与すること。

〈2ヵ月間隔投与〉

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、代替としてカボテグラビル経口剤とリルピビリン経口剤を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。

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。

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	可能な限り早期にカボテグラビル600mgを1回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はカボテグラビル600mgを2ヵ月に1回臀部筋肉内に投与する。
	2ヵ月超	カボテグラビル600mgを1回臀部筋肉内に投与して再開する。再開1ヵ月後にカボテグラビル600mgを1回臀部筋肉内に投与し、以降はカボテグラビル600mg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	可能な限り早期にカボテグラビル600mgを1回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はカボテグラビル600mgを2ヵ月に1回臀部筋肉内に投与する。
	3ヵ月超	カボテグラビル600mgを1回臀部筋肉内に投与して再開する。再開1ヵ月後にカボテグラビル600mgを1回臀部筋肉内に投与し、以降はカボテグラビル600mg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、カボテグラビル600mgを最終投与した2ヵ月後に、カボテグラビル400mgを1回臀部筋肉内に投与し、以降はカボテグラビル400mg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。

- 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ので、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。
- 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。

8.4 肝機能障害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。［11.1.1参照］

8.5 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、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類:C）患者

重度（Child-Pugh分類:C）の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［11.1.1参照］

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。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、妊娠した場合に胎児が本剤に曝露される可能性がある。動物実験（ラット）において、1000mg/kg/日（最大臨床用量におけるヒト曝露量の26倍）の経口投与時に、胎児体重の低値、分娩遅延、死産数の増加及び出生児の生存率低下が報告されている。また、動物実験（ラット）で胎盤通過性が認められている。［8.5参照］

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。また、本剤の最後の投与から長期間（12ヵ月以上）にわたって本剤が乳汁中に認められる可能性がある。動物実験（ラット）において、妊娠6日から分娩20日にカボテグラビルを経口投与したとき、生後10日の出生児血漿中に薬物が認められたことから、ヒトにおいても乳汁に移行する可能性がある。［8.5参照］

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。

10. 相互作用

カボテグラビルは主にUGT1A1で代謝される。また、カボテグラビルはOAT1及びOAT3を阻害する。［8.5、16.4.1、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 リファジン ［2.2、16.7.3参照］	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤がUGT1A1を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
カルバマゼピン テグレトール ［2.2参照］		
フェニトイン アレビアチン ［2.2参照］		
ホスフェニトイン ホストイン ［2.2参照］		
フェノバルビタール フェノバール ［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
リファブチン ［16.7.3参照］	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	リファブチンがUGT1A1を誘導することにより、カボテグラビルの代謝が促進される。
メトトレキサート ［16.7.1参照］	メトトレキサートの作用が増強するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤のOAT1/OAT3の阻害作用により、メトトレキサートの血漿中濃度が上昇する可能性がある。

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 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.4、9.3.1参照］

11.1.2 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

重度又は発熱を伴う発疹、全身倦怠感、疲労、筋肉痛又は関節痛、水疱、口腔病変、結膜炎、顔面浮腫、肝炎、好酸球増加症又は血管性浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、肝機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
精神・神経系		頭痛、不安、異常な夢、不眠症、浮動性めまい	うつ病、傾眠	血管迷走神経性反応
消化器		悪心、下痢	嘔吐、腹痛、鼓腸	
皮膚		発疹		
筋骨格		筋肉痛		
投与部位	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）	注射部位反応（蜂巣炎、膿瘍、出血、変色）	
全身症状		発熱、疲労、無力症、倦怠感		
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

リルピビリン製剤併用時の経口剤及び注射剤における発現頻度

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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はない。

14.1.2 シリンジに採取後、ただちに使用しない場合は、室温で保存し、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。筋肉内にのみ投与し、静脈内には投与しないこと。

14.2.2 本剤とリルピビリン注射剤は、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 ゲージの注射針の使用が推奨される。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 2.5cm 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、注射部位を押さえるが、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 14 例にカボテグラビル 400mg を単回筋肉内投与[注)] した時の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移をそれぞれ表-1 及び図-1 に示す[1)]（外国人データ）。

表-1　健康成人にカボテグラビル 400mg を単回筋肉内投与した時の血漿中薬物濃度パラメータ

AUC(0-t) (μg·h/mL)	Cmax (μg/mL)	tmax (日)	t1/2 (日)
1921.1 (1389.3, 2656.6)	0.7 (0.5, 0.9)	69.0 (2.0 - 213.0) 注 1)	38.3 (26.2, 56.1)[注 2)]

幾何平均値（95%信頼区間）、14 例
注 1）中央値（範囲）、注 2）10 例

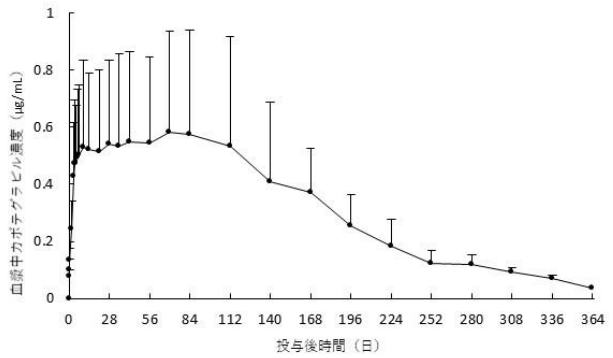


図-1　健康成人にカボテグラビル 400mg を単回筋肉内投与した時の血漿中薬物濃度推移
（平均値＋標準偏差、14 例）

16.1.2 反復投与

母集団薬物動態モデルを用いた、HIV 感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（201584 試験及び 201585 試験）におけるカボテグラビルとリルピビリン注射剤投与時のカボテグラビルの薬物動態パラメータ（推定値）を日本人及び外国人集団別に表-2 に示す。［17.1.1、17.1.2 参照］

初回投与及び 4 週間隔で投与したときの薬物動態パラメータ（推定値）については、国際共同第Ⅲ相試験における実測値データに基づく推定値であり、8 週間隔で投与したときの薬物動態パラメータ（推定値）については、カボテグラビル注射剤を 4 週間隔で反復筋肉内投与した時の実測値に基づく各被験者の事後推定値を踏まえて予測した結果である。

表-2　HIV 感染症患者にカボテグラビルを投与した時の血漿中薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析による推定値）

投与時期/投与間隔		患者	例数	AUC(0-τ) (μg·h/mL)	Cmax (μg/mL)	tmax[注 1)] (日)	Cτ (μg/mL)
初回投与		日本人	8	2516 (2086, 3034)	9.5 (8.6, 10.6)	0[注 2)] (0 - 24)	2.3 (2, 2.7)
		外国人	732	1556 (1505, 1609)	8.0 (7.9, 8.2)	0[注 2)] (0 - 72)	1.4 (1.4, 1.5)
4 週間隔	定常状態	日本人	8	3067 (2693, 3493)	5.5 (4.9, 6.3)	5 (5 - 6)	3.3 (2.8, 4)
		外国人	732	2429 (2382, 2477)	4.2 (4.1, 4.3)	5 (4 - 7)	2.9 (2.8, 3)
8 週間隔		日本人	8	4613 (4047, 5258)	5.4 (4.7, 6.2)	6 (6 - 7)	1.7 (1.2, 2.3)
		外国人	732	3691 (3620, 3763)	3.8 (3.7, 3.9)	6 (4 - 9)	1.7 (1.6, 1.7)

幾何平均値（95%信頼区間）
注 1）中央値（範囲）
注 2）単位：時間

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

In vitro でのカボテグラビルのヒト血漿蛋白結合率は 99%超であった[2)]。

16.3.2 分布容積

カボテグラビルの見かけの中心コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積はそれぞれ 5.27L 及び 2.43L であった（母集団薬物動態解析による推定値）。

16.3.3 血球移行性

ヒトでの血液：血漿の比（平均値）は 0.437～0.571 であった[3)]。

16.3.4 脳脊髄液への移行

カボテグラビルは脳脊髄液中に分布する。HIV 感染症患者にカボテグラビル 400mg を 4 週間隔で、カボテグラビル 600mg を 8 週間隔で筋肉内投与した時、定常状態における投与 1 週間後のカボテグラビルの脳脊髄液中濃度と血漿中濃度との比（中央値）はいずれも 0.003 であった[4)]（外国人データ）。

16.3.5 組織内分布

カボテグラビルは男性及び女性の生殖器に分布する。健康成人にカボテグラビル 400mg を単回筋肉内投与した時、子宮頸部及び膣組織：血漿比の中央値は 0.16～0.28、直腸組織：血漿比の中央値は 0.08 以下であった[1)]（外国人データ）。

16.4 代謝

16.4.1 主な代謝酵素

*In vitro*においてカボテグラビルは主にUGT1A1で、一部UGT1A9でグルクロン酸抱合された[5]。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人に^{14}C-カボテグラビル30mg（水溶液）[注]を単回経口投与した時の総投与量の約59%が糞中に、約27%が尿中に回収された。糞中排泄物の大部分（総投与量の約47%）は未変化体であり、尿中には代謝物のみ検出された[3]（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

重度の腎機能低下者（8例、クレアチニンクリアランス（Ccr）：30mL/min未満）及び健康成人8例にカボテグラビル30mgを単回経口投与[注]した時の血漿中カボテグラビルの薬物動態パラメータを表-3に示す[6]（外国人データ）。なお、透析患者での本剤の薬物動態に及ぼす影響については検討していない。

表-3　重度の腎機能低下者及び健康成人にカボテグラビル30mgを単回経口投与した時の血漿中カボテグラビルの薬物動態パラメータ

被験者	例数	Cmax (μg/mL)	AUC(0-inf) (μg·h/mL)	t1/2 (h)
重度の腎機能低下者	8	3.34 (2.67, 4.17)	142.72[注1)] (115.40, 176.51)	39.24[注1)] (33.93, 45.39)
健康成人	8	3.37 (2.96, 3.83)	140.48 (115.84, 170.37)	40.54 (36.92, 44.52)

幾何平均値（95%信頼区間）
注1）7例

16.6.2 肝機能障害患者

中等度の肝機能低下者（8例、Child-Pugh分類：B）及び健康成人8例にカボテグラビル30mgを単回経口投与[注]した時の血漿中カボテグラビルの薬物動態パラメータを表-4に示す[7]（外国人データ）。なお、重度の肝機能低下者での本剤の薬物動態に及ぼす影響については検討していない。

表-4　中等度の肝機能低下者及び健康成人にカボテグラビル30mgを単回経口投与した時の血漿中カボテグラビルの薬物動態パラメータ

被験者	例数	Cmax (μg/mL)	AUC(0-inf) (μg·h/mL)	t1/2 (h)
中等度の肝機能低下者	8	2.70 (1.94, 3.76)	101.73 (75.22, 137.58)	30.85 (23.72, 40.13)
健康成人	8	3.55 (2.90, 4.33)	127.08 (94.74, 170.47)	37.25 (33.41, 41.53)

幾何平均値（95%信頼区間）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験

*In vitro*においてカボテグラビルはP-gp及びBCRPの基質であった[8),9)]。また、*in vitro*においてカボテグラビルはOAT1及びOAT3を阻害し、IC50はそれぞれ0.81及び0.41μMであった[10)]。[10.、10.2参照]

16.7.2 カボテグラビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

カボテグラビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響を表-5に示す（外国人データ）。

表-5　カボ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	カボテグラビルの用量[注1)]	例数	カボテグラビル併用時/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）		
			Cmax	AUC	Cτ又はC24
エチニルエストラジオール0.03mg 1日1回[11)]	30mg[注2)]	19	0.92 (0.83, 1.03)	1.02 (0.97, 1.08)	1.00 (0.92, 1.10)
レボノルゲストレル0.15mg 1日1回[11)]	30mg[注2)]	19	1.05 (0.96, 1.15)	1.12 (1.07, 1.18)	1.07 (1.01, 1.15)
ミダゾラム3mg 単回[12)]	30mg[注2)]	12	1.09 (0.94, 1.26)	1.08 (0.96, 1.22)	－
リルピビリン25mg 1日1回[13)]	30mg[注2)]	11	0.96 (0.85, 1.09)	0.99 (0.89, 1.09)	0.92 (0.79, 1.07)

算出不能：－
注1）カボテグラビル経口剤投与時の成績
注2）カボテグラビル経口剤1日1回投与時

16.7.3 併用薬がカボテグラビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬がカボテグラビルの薬物動態に及ぼす影響を表-6に示す（外国人データ）。［10.1、10.2参照］

表-6　併用薬がカボテグラビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬及び用量	カボテグラビルの用量[注1)]	例数	他剤併用時/非併用時のカボ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）		
			Cmax	AUC	Cτ又はC24
エトラビリン200mg 1日2回[14)]	30mg[注2)]	12	1.04 (0.99, 1.09)	1.01 (0.96, 1.06)	1.00 (0.94, 1.06)
リファブチン	30mg[注2)]	12	0.83 (0.76, 0.90)	0.79 (0.74, 0.83)	0.74 (0.70, 0.78)

300mg 1日1回[15]					
リファンピシン 600mg 1日1回[16]	30mg 注3)	15	0.94 (0.87, 1.02)	0.41 (0.36, 0.46)	0.50 (0.44, 0.57)
リルピビリン 25mg 1日1回[13]	30mg 注2)	11	1.05 (0.96, 1.15)	1.12 (1.05, 1.19)	1.14 (1.04, 1.24)

注1）カボテグラビル経口剤投与時の成績

注2）カボテグラビル経口剤1日1回投与時

注3）カボテグラビル経口剤単回投与時

注）本剤の承認された用法及び用量は、「〈1ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして600mgを臀部筋肉内に投与する。以降は、400mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。〈2ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして600mgを臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に600mgを臀部筋肉内に投与し、以降は600mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」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 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錠のレジメンからカボテグラビルとリルピビリンの併用療法に切り替えた後のウイルス学的抑制の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系逆転写酵素阻害剤（NRTI）2剤］を1日1回、20週間経口投与した。HIV-1 RNA量が50copies/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、カボテグラビルとリルピビリンの併用投与群（CAB+RPV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系逆転写酵素阻害剤（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。CAB+RPV群に割り付けられた被験者には、カボテグラビル経口剤30mgとリルピビリン経口剤25mgを1日1回、少なくとも4週間併用経口投与した後、カボテグラビル注射剤（1ヵ月目600mg、2ヵ月目以降400mg）とリルピビリン注射剤（1ヵ月目900mg、2ヵ月目以降600mg）を1ヵ月間隔で44週間臀部筋肉内に併用投与した[17]。両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられずCAB+RPV群の年齢中央値は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350cells/mm^{3}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50copies/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、CAB+RPV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CAB+RPV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200copies/mL以上）を満たした被験者はCAB+RPV群で1.4%（4/283例）、継続投与群で1.1%（3/283例）であった。48週時のベースライン特性別のHIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった被験者の割合は、CAB+RPV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50copies/mL以上であった被験者は、CAB+RPV群（8例）及び継続投与群（12例）両群ともに0例であった。［5.1、16.1.2参照］

副作用発現頻度は、CAB+RPV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、ベースラインの特性別の48週時のHIV-1 RNA量が50copies/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

	CAB+RPV群 283例	継続投与群 283例
HIV-1 RNA量が50copies/mL以上 注1)	6例（2.1%）	7例（2.5%）
両群間の差（95%信頼区間） 注2)	-0.4%（-2.8%, 2.1%）	
ウイルス学的失敗 注3)	4例（1.4%） 注4)	3例（1.1%）

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200copies/mL以上

注4）CAB+RPV群の4例のうち3例は、サブタイプA1であり、残りの1例はCAB+RPV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50copies/mL以上の被験者の割合

	CAB+RPV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^2）		
<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^2）		
<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 ヵ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、カボテグラビルとリルピビリンの併用投与群（CAB+RPV 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。CAB+RPV 群に割り付けられた被験者には、カボテグラビル経口剤 30mg とリルピビリン経口剤 25mg を 1 日 1 回、少なくとも 4 週間併用経口投与した後、カボテグラビル注射剤（1 ヵ月目 600mg、2 ヵ月目以降 400mg）とリルピビリン注射剤（1 ヵ月目 900mg、2 ヵ月目以降 600mg）を 1 ヵ月間隔で 44 週間臀部筋肉内に併用投与した[18]。

両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず CAB+RPV 群の年齢中央値は 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 350cells/mm^{3}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 50copies/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、CAB+RPV 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 CAB+RPV 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 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 200copies/mL 以上）を満たした被験者は CAB+RPV 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 50copies/mL 以上であった被験者の割合は、CAB+RPV 群及び継続投与群で同程度であった。［5.1、16.1.2 参照］

副作用発現頻度は、CAB+RPV 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 50copies/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

	CAB+RPV 群 308 例	継続投与群 308 例
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上[注 1)]	5 例（1.6%）	3 例（1.0%）
両群間の差（95%信頼区間）[注 2)]	0.6%（-1.2%, 2.5%）	
ウイルス学的失敗[注 3)]	3 例（1.0%）[注 4)]	4 例（1.3%）

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 200copies/mL 以上

注 4）CAB+RPV 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 50copies/mL 以上の被験者の割合

	CAB+RPV 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^3）		
<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^2）		
<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、カボテグラビルとリルピビリンを 1 ヵ月間隔で併用投与する群（1 ヵ月間隔投与群）に 523 例、2 ヵ月間隔で併用投与する群（2 ヵ月間隔投与群）に 522 例が割り付けられた。

割付け前にカボテグラビルとリルピビリンの併用療法以外の治療を受けていた被験者には、カボテグラビル経口剤 30mg とリルピビリン経口剤 25mg を 1 日 1 回、少なくとも 4 週間併用経口投与した。1 ヵ月間隔投与群では、カボテグラビル注射剤（1 ヵ月目 600mg、2 ヵ月目以降 1 ヵ月間隔で 400mg）とリルピビリン注射剤（1 ヵ月目 900mg、2 ヵ月目以降 1 ヵ月間隔で 600mg）を 44 週間臀部筋肉内に併用投与した。2 ヵ月間隔投与群では、カボテグラビル注射剤（1、2 ヵ月目及び以降 2 ヵ月間隔で 600mg）とリルピビリン注射剤（1、2 ヵ月目及び以降 2 ヵ月間隔で 900mg）を 44 週間臀部筋肉内に併用投与した[19]。1 ヵ月間隔投与群及び 2 ヵ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 350cells/mm^{3}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 50copies/mL 以上であった被験者の割合は、1 ヵ月間隔投与群の 1.0%に対して、2 ヵ月間隔投与群で 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 ヵ月間隔投与群に対する 2 ヵ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 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 200copies/mL 以上）を満たした被験者は 1 ヵ月間隔投与群で 0.4%（2/523 例）、2 ヵ月間隔投与群で 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 50copies/mL 以上であった被験者の割合は、両群で同程度であった。［5.1、7.3 参照］

副作用発現頻度は、1ヵ月間隔投与群で76%（399/523例）、2ヵ月間隔投与群で77%（400/522例）であった。1ヵ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ヵ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50copies/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ヵ月間隔投与群 523例	2ヵ月間隔投与群 522例
HIV-1 RNA量が50copies/mL以上[注1)]	5例（1.0%）	9例（1.7%）
両群間の差（95%信頼区間）[注2)]	0.8%（-0.6%, 2.2%）	
ウイルス学的失敗[注3)]	2例（0.4%）[注4)]	8例（1.5%）[注4)]

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200copies/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50copies/mL以上の被験者の割合

	1ヵ月間隔投与群 523例	2ヵ月間隔投与群 522例
ベースラインCD4陽性リンパ球数（cells/mm^3）		
<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^2）		
<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%）
CAB＋RPV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%）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

カボ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に結合してその活性を阻害し、ウイルスDNAの宿主DNAへの組込みを抑制する。

18.2 抗ウイルス作用

野生型HIV-1 Ba-L株を感染させた末梢血単核球を用いた時のカボテグラビルのウイルス複製に対する50%阻害濃度（IC50）は0.22nMであった。24種類のHIV-1臨床分離株［グループM（サブタイプA、B、C、D、E、F及びG；それぞれ3種類ずつ）及びグループO；3種類］を感染させた細胞を用いた時のカボテグラビルのIC50は0.02～1.06nMであり、3種類のHIV-2臨床分離株に対するIC50は0.10～0.14nMであった。

HIV-1 IIIB株を感染させたMT-4細胞において、カボテグラビルをリルピビリン、ラミブジン、テノホビル又はエムトリシタビンと併用した時の抗ウイルス活性には、いずれも相加又は相乗効果が認められた。

18.3 薬剤耐性

18.3.1 非臨床試験成績

HIV-1 IIIB株（T124A多型を有する）をカボテグラビル存在下で112日間継代培養した試験で新たに認められたインテグラーゼ領域のアミノ酸変異はQ146L、S153Y及びI162Mであり、感受性変化度［Fold Change（FC）：各変異を有する株に対するIC50/野生型HIV-1 NL432株に対するIC50］はそれぞれ1.3～4.6、2.8～8.4及び2.8であった。野生型HIV-1 NL432株をカボテグラビルの存在下で56日間継代培養した試験ではインテグラーゼ領域にアミノ酸変異は認められなかった。

18.3.2 臨床試験成績

201584（FLAIR）試験のCAB+RPV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ヵ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例で非核酸系逆転写酵素阻害剤（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は 1.8～4.6 であった。2 ヵ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。

18.4 交差耐性

INSTI に対する耐性関連変異（G118R、Q148K、Q148R、T66K/L74M、E92Q/N155H、E138A/Q148R、E138K/Q148K/R、G140C/Q148R、G140S/Q148H/K/R、Y143H/N155H 及び Q148R/N155H）を導入した HIV-1 NL432 株において、カボテグラビルに対する感受性の低下（野生型 NL432 株に対する IC50 と比較することにより算出した感受性変化度が 5 以上）が認められた。そのうち、Q148K 又は Q148R を含む複数の変異を導入した場合に顕著な感受性の低下が認められ、N155H/Q148R 及び E138K/Q148K での感受性変化度はそれぞれ 61 及び 81 であった。カボテグラビルは NNRTI 耐性関連変異（K103N 及び Y188L）及び NRTI 耐性関連変異（M184V、D67N/K70R/T215Y 及び V75I/F77L/F116Y/Q151M）を有する変異株に対して抗ウイルス活性を示した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

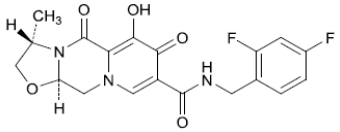
一般的名称：　カボテグラビル（Cabotegravir）

化学名：　(3*S*,11a*R*)-*N*-[(2,4-Difluorophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazine-8-carboxamide

分子式：　$C_{19}H_{17}F_2N_3O_5$

分子量：　405.35

化学構造式：



性状：　白色の固体

融点：　約 250℃

20. 取扱い上の注意

凍結を避けて保存すること。

22. 包装

〈ボカブリア水懸筋注 400mg〉

2mL［1 バイアル］

〈ボカブリア水懸筋注 600mg〉

3mL［1 バイアル］

23. 主要文献

1）社内資料：海外臨床試験（LAI114433、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.3.1.3、2.7.2.2.3.1.4）

2）社内資料：分布に関する試験(2015N235936、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.4.4.1.1)

3）社内資料：海外臨床試験（LAI117008、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.1.2、2.7.2.2.6.1.2）

4）社内資料：海外臨床試験（200056、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.1.2.5）

5）社内資料：代謝に関する試験(2012N145430、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.4.5.1.1.5)

6）社内資料：海外臨床試験（201480、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.6.5.2）

7）社内資料：海外臨床試験（201479、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.6.5.1）

8）社内資料：分布に関する試験(2012N146040、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.4.4.1.2)

9）社内資料：分布に関する試験(2012N155942、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.4.4.1.4)

10）社内資料：分布に関する試験(2013N174474、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.4.4.1.7)

11）社内資料：海外臨床試験（LAI117011、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.6.6.4）

12）社内資料：海外臨床試験（LAI116815、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.6.6.5）

13）社内資料：海外臨床試験（LAI116181、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.6.6.1）

14）社内資料：海外臨床試験（ITZ111839、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.6.6.3）

15）社内資料：海外臨床試験（205712、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.6.6.2）

16）社内資料：海外臨床試験（LAI117010、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.6.6.3）

17）Orkin C, et al.: N Engl J Med. 2020; 382 (12): 1124-1135

18）Swindells S, et al.: N Engl J Med. 2020; 382 (12): 1112-1123

19）Overton ET, et al.: Lancet. 2020; 396: 1994-2005

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

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
https://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

年　　月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
87625

貯　　法： 室温保存
有効期間： 3年

HIVインテグラーゼ阻害剤
カボテグラビルナトリウム錠

規制区分：

ボカブリア錠30mg

VOCABRIA Tablets

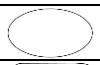
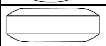
承認番号	
販売開始	年　月

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、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピンを投与中の患者［10.1参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ボカブリア錠30mg
有効成分	1錠中 カボテグラビルナトリウム31.62mg （カボテグラビルとして30mg）
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール400

3.2 製剤の性状

販売名	ボカブリア錠30mg
剤形・性状	白色のフィルムコーティング錠
識別コード	SV CTV
表 （長径×短径）	 約14.5mm×約8.1mm
裏	
側面 （厚さ）	 約5.2mm
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ヵ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、カボテグラビル及びリルピビリ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薬既治療患者に使用すること。［17.1.1-17.1.3参照］
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 本剤は以下の場合に限り使用すること。
・長時間作用型の薬剤であるカボテグラビル注射剤の投与に先立って、経口導入としてカボテグラビルへの忍容性を確認する。
・カボテグラビル注射剤を予定するスケジュール通りに投与できない場合の代替薬として使用する。

6. 用法及び用量
リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には1回1錠（カボテグラビルとして30mg）を1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤は食事の有無に関わらず投与できるが、リルピビリン経口剤と併用する場合は、食事中又は食直後に経口投与すること。
7.2 カボテグラビル注射剤及びリルピビリン注射剤の併用療法の経口導入として用いる場合には、本剤をリルピビリン経口剤との併用により1ヵ月間（少なくとも28日間）を目安に経口投与し、カボテグラビル及びリルピビリンに対する忍容性を確認すること。
7.3 カボテグラビル注射剤を投与予定日の7日後までに投与できない場合は、本剤による代替投与が可能であるが、以下の点に留意すること。
・代替投与可能な期間は2ヵ月間までであること。本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。
・カボテグラビル注射剤を再開する際にはカボテグラビル注射剤の電子添文を参照すること。

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ので、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。

・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。

8.3 肝機能障害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。［11.1.1 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類:C）患者

重度（Child-Pugh 分類:C）の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［11.1.1 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。動物実験（ラット）において、1000mg/kg/日（最大臨床用量におけるヒト曝露量の 26 倍）の経口投与時に、胎児体重の低値、分娩遅延、死産数の増加及び出生児の生存率低下が報告されている。また、動物実験（ラット）で胎盤通過性が認められている。

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。動物実験（ラット）において、妊娠 6 日から分娩 20 日にカボテグラビルを経口投与したとき、生後 10 日の出生児血漿中に薬物が認められたことから、ヒトにおいても乳汁に移行する可能性がある。

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。

10. 相互作用

カボテグラビルは主に UGT1A1 で代謝される。また、カボテグラビルは OAT1 及び OAT3 を阻害する。［16.4.1、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 リファジン ［2.2、16.7.3 参照］	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤が UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
カルバマゼピン テグレトール ［2.2 参照］		
フェニトイン アレビアチン ［2.2 参照］		
ホスフェニトイン ホストイン ［2.2 参照］		
フェノバルビタール フェノバール ［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
制酸剤（Mg、Ca、Al 等） 乾燥水酸化アルミニウムゲル 沈降炭酸カルシウム等	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。多価カチオン含有制酸剤は、本剤の投与 2 時間以上前又は 4 時間以上後の経口投与が推奨される。	これらの多価カチオンと錯体を形成することにより、本剤の吸収が阻害される。
メトトレキサート［16.7.1 参照］	メトトレキサートの作用が増強するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤の OAT1/OAT3 の阻害作用により、メトトレキサートの血漿中濃度が上昇する可能性がある。

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 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.3、9.3.1 参照］

11.1.2 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

重度又は発熱を伴う発疹、全身倦怠感、疲労、筋肉痛又は関節痛、水疱、口腔病変、結膜炎、顔面浮腫、肝炎、好酸球増加症又は血管性浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、肝機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。

11.2 その他の副作用

	1～10%未満	1%未満	頻度不明
精神・神経系	頭痛、不安、異常な夢、不眠症、浮動性めまい	うつ病、傾眠	
消化器	悪心、下痢	嘔吐、腹痛、鼓腸	

皮膚	発疹		
筋骨格	筋肉痛		
全身症状	発熱、疲労、無力症、倦怠感		
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

リルピビリン製剤併用時の経口剤及び注射剤における発現頻度

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 経口投与（投与1日目）

HIV感染症患者8例にカボテグラビル30mgを1日1回反復経口投与した時の投与初日の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移をそれぞれ表-1及び図-1に示す[1)]。

表-1　HIV感染症患者にカボテグラビル30mgを反復経口投与した時の血漿中薬物動態パラメータ（1日1回反復投与の投与1日目）

AUC(0-t)（μg･h/mL）	Cmax（μg/mL）	C24（μg/mL）	tmax(h)[注1)]
70.1038（10.68865）	4.6963（0.82365）	2.2475（0.33835）	2.9333（0.983 - 4.000）

平均値（標準偏差）、8例
注1）中央値（範囲）

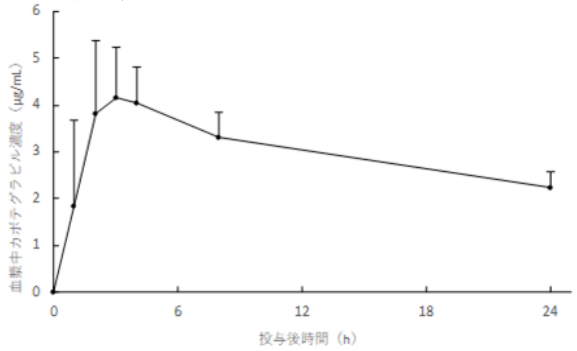


図-1　HIV感染症患者にカボテグラビル30mgを反復経口投与した時の血漿中薬物濃度推移（1日1回反復投与の投与1日目）（平均値＋標準偏差、8例）

16.1.2 反復経口投与

(1) 母集団薬物動態モデルを用いた、HIV感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（201584試験及び201585試験）におけるカボテグラビルとリルピビリン併用投与時のカボテグラビルの薬物動態パラメータ（推定値）を日本人及び外国人集団別に表-2に示す。［17.1.1、17.1.2参照］

薬物動態パラメータについては、カボテグラビル30mgを1日1回反復経口投与した時の実測値に基づく各被験者の事後推定値を踏まえて予測した結果である。

表-2 HIV感染症患者にカボテグラビル30mgを反復経口投与した時の血漿中薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析による推定値）

患者	例数	AUC(0-τ)（μg･h/mL）	Cmax（μg/mL）	Cτ（μg/mL）	tmax[注1)]（h）
日本人	8	185.7（165, 209）	9.6（8.6, 10.7）	6.1（5.4, 7）	2.8（1.2 - 4.7）
外国人	732	146.7（143.7, 149.7）	8.0（7.9, 8.2）	4.7（4.6, 4.8）	1.9（1.5 - 4.9）

幾何平均値（95%信頼区間）
注1）中央値（範囲）

(2) HIV感染症患者8例にカボテグラビル30mgを1日1回反復経口投与した時、血漿中カボテグラビル濃度は投与7日後までに定常状態に達した[2)]（外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人21例に食後（高脂肪食：53%脂肪/870kcal）に本剤30mgを単回経口投与[注)]した時、空腹時と比べて、血漿中カボテグラビルのAUC(0-t)及びCmaxはいずれも14%増加した[3)]（外国人データ）。

16.2.2 バイオアベイラビリティ

カボテグラビルの経口剤と注射剤（筋肉内投与）を比較した時の経口剤の相対バイオアベイラビリティは75.6%であった（母集団薬物動態解析による推定値）。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

*In vitro*でのカボテグラビルのヒト血漿蛋白結合率は99%超であった[4)]。

16.3.2 分布容積

カボテグラビルの見かけの分布容積（幾何平均値）は12.3Lであった[3)]。

16.3.3 血球移行性

ヒトでの血液：血漿の比（平均値）は0.437～0.571であった[5)]。

16.3.4 脳脊髄液への移行

カボテグラビルは脳脊髄液中に分布する。HIV感染症患者にカボテグラビル400mgを4週間隔で、カボテグラビル600mgを8週間隔で筋肉内投与[注)]した時、定常状態における投与1週間後のカボテグラビルの脳脊髄液中濃度と血漿中濃度との比（中央値）はいずれも0.003であった[6)]（外国人データ）。

16.3.5 組織内分布

カボテグラビルは男性及び女性の生殖器に分布する。健康成人にカボテグラビル400mgを単回筋肉内投与[注)]した時、子宮頸部及び膣組織：血漿比の中央値は0.16～0.28、直腸組織：血漿比の中央値は0.08以下であった[7)]（外国人データ）。

16.4 代謝

16.4.1 主な代謝酵素

*In vitro*においてカボテグラビルは主にUGT1A1で、一部UGT1A9でグルクロン酸抱合された[8)]。［10.参照］

16.5 排泄

健康成人に^{14}C-カボテグラビル30mg（水溶液）[注)]を単回経口投与した時の総投与量の約59%が糞中に、約27%が尿中に回収され

た。糞中排泄物の大部分（総投与量の約 47%）は未変化体であり、尿中には代謝物のみ検出された[5]（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

重度の腎機能低下者（8 例、クレアチニンクリアランス（Ccr）：30mL/min 未満）及び健康成人 8 例にカボテグラビル 30mg を単回経口投与した時の血漿中カボテグラビルの薬物動態パラメータを表-3 に示す[9]（外国人データ）。なお、透析患者でのカボテグラビルの薬物動態に及ぼす影響については検討していない。

表-3　重度の腎機能低下者及び健康成人にカボテグラビル 30mg を単回経口投与した時の血漿中カボテグラビルの薬物動態パラメータ

被験者	例数	Cmax (μg/mL)	AUC(0-inf) (μg·h/mL)	t1/2 (h)
重度の腎機能低下者	8	3.34 (2.67, 4.17)	142.72 注 1) (115.40, 176.51)	39.24 注 1) (33.93, 45.39)
健康成人	8	3.37 (2.96, 3.83)	140.48 (115.84, 170.37)	40.54 (36.92, 44.52)

幾何平均値（95%信頼区間）
注 1）7 例

16.6.2 肝機能障害患者

中等度の肝機能低下者（8 例、Child-Pugh 分類：B）及び健康成人 8 例にカボテグラビル 30mg を単回経口投与した時の血漿中カボテグラビルの薬物動態パラメータを表-4 に示す[10]（外国人データ）。なお、重度の肝機能低下者でのカボテグラビルの薬物動態に及ぼす影響については検討していない。

表-4　中等度の肝機能低下者及び健康成人にカボテグラビル 30mg を単回経口投与した時の血漿中カボテグラビルの薬物動態パラメータ

被験者	例数	Cmax (μg/mL)	AUC(0-inf) (μg·h/mL)	t1/2 (h)
中等度の肝機能低下者	8	2.70 (1.94, 3.76)	101.73 (75.22, 137.58)	30.85 (23.72, 40.13)
健康成人	8	3.55 (2.90, 4.33)	127.08 (94.74, 170.47)	37.25 (33.41, 41.53)

幾何平均値（95%信頼区間）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro* 試験

In vitro においてカボテグラビルは P-gp 及び BCRP の基質であった[11), 12)]。また、*in vitro* においてカボテグラビルは OAT1 及び OAT3 を阻害し、IC50 はそれぞれ 0.81 及び 0.41μM であった[13)]。［10.、10.2 参照］

16.7.2 カボテグラビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

カボテグラビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響を表-5 に示す（外国人データ）。

表-5　カボ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	カボテグラビルの用量	例数	カボテグラビル併用時/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）		
			Cmax	AUC	Cτ 又は C24
エチニルエストラジオール 0.03mg 1 日 1 回[14)]	30mg 注 1)	19	0.92 (0.83, 1.03)	1.02 (0.97, 1.08)	1.00 (0.92, 1.10)
レボノルゲストレル 0.15mg 1 日 1 回[14)]	30mg 注 1)	19	1.05 (0.96, 1.15)	1.12 (1.07, 1.18)	1.07 (1.01, 1.15)
ミダゾラム 3mg 単回[15)]	30mg 注 1)	12	1.09 (0.94, 1.26)	1.08 (0.96, 1.22)	－
リルピビリン 25mg 1 日 1 回[16)]	30mg 注 1)	11	0.96 (0.85, 1.09)	0.99 (0.89, 1.09)	0.92 (0.79, 1.07)

算出不能：－
注 1）カボテグラビル経口剤 1 日 1 回投与時

16.7.3 併用薬がカボテグラビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬がカボテグラビルの薬物動態に及ぼす影響を表-6 に示す（外国人データ）。［10.1 参照］

表-6　併用薬がカボテグラビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬及び用量	カボテグラビルの用量	例数	他剤併用時/非併用時のカボ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）		
			Cmax	AUC	Cτ 又は C24
エトラビリン 200mg 1 日 2 回[17)]	30mg 注 1)	12	1.04 (0.99, 1.09)	1.01 (0.96, 1.06)	1.00 (0.94, 1.06)
リファブチン 300mg 1 日 1 回[18)]	30mg 注 1)	12	0.83 (0.76, 0.90)	0.79 (0.74, 0.83)	0.74 (0.70, 0.78)
リファンピシン 600mg 1 日 1 回[19)]	30mg 注 2)	15	0.94 (0.87, 1.02)	0.41 (0.36, 0.46)	0.50 (0.44, 0.57)
リルピビリン 25mg 1 日 1 回[16)]	30mg 注 1)	11	1.05 (0.96, 1.15)	1.12 (1.05, 1.19)	1.14 (1.04, 1.24)

注 1）カボテグラビル経口剤 1 日 1 回投与時
注 2）カボテグラビル経口剤単回投与時

注）本剤の承認された用法及び用量は、「リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には1回1錠（カボテグラビルとして30mg）を1日1回経口投与する。」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 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錠のレジメンからカボテグラビルとリルピビリンの併用療法に切り替えた後のウイルス学的抑制の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系逆転写酵素阻害剤（NRTI）2剤］を1日1回、20週間経口投与した。HIV-1 RNA量が50copies/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、カボテグラビルとリルピビリンの併用投与群（CAB+RPV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系逆転写酵素阻害剤（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。CAB+RPV群に割り付けられた被験者には、カボテグラビル経口剤30mgとリルピビリン経口剤25mgを1日1回、少なくとも4週間併用経口投与した後、カボテグラビル注射剤（1ヵ月目600mg、2ヵ月目以降400mg）とリルピビリン注射剤（1ヵ月目900mg、2ヵ月目以降600mg）を1ヵ月間隔で44週間臀部筋肉内に併用投与した[20]。両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられずCAB+RPV群の年齢中央値は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350cells/mm^{3}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50copies/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、CAB+RPV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CAB+RPV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200copies/mL以上）を満たした被験者はCAB+RPV群で1.4%（4/283例）、継続投与群で1.1%（3/283例）であった。48週時のベースライン特性別のHIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった被験者の割合は、CAB+RPV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50copies/mL以上であった被験者は、CAB+RPV群（8例）及び継続投与群（12例）両群ともに0例であった。［5.1、16.1.2参照］

副作用発現頻度は、CAB+RPV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、ベースラインの特性別の48週時のHIV-1 RNA量が50copies/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

	CAB+RPV群 283例	継続投与群 283例
HIV-1 RNA量が50copies/mL以上[注1)]	6例（2.1%）	7例（2.5%）
両群間の差（95%信頼区間）[注2)]	-0.4%（-2.8%, 2.1%）	
ウイルス学的失敗[注3)]	4例（1.4%）[注4)]	3例（1.1%）

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200copies/mL以上

注4）CAB+RPV群の4例のうち3例は、サブタイプA1であり、残りの1例はCAB+RPV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50copies/mL以上の被験者の割合

	CAB+RPV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^3）		
<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^2）		
<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ヵ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、カボテグラビルとリルピビリンの併用投与群（CAB+RPV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。CAB+RPV群に割り付けられた被験者には、カボテグラビル経口剤30mgとリルピビリン経口剤25mgを1日1回、少なくとも4週間併用経口投与した後、カボテグラビル注射剤（1ヵ月目600mg、2ヵ月目以降400mg）とリルピビリン注射剤（1ヵ月目900mg、2ヵ月目以降600mg）を1ヵ月間隔で44週間臀部筋肉内に併用投与した[21)]。

両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられずCAB+RPV群の年齢中央値は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350cells/mm^{3}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50copies/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、

CAB+RPV 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 CAB+RPV 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 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 200copies/mL 以上）を満たした被験者は CAB+RPV 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 50copies/mL 以上であった被験者の割合は、CAB+RPV 群及び継続投与群で同程度であった。［5.1、16.1.2 参照］

副作用発現頻度は、CAB+RPV 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 50copies/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

	CAB+RPV 群 308 例	継続投与群 308 例
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上[注 1)]	5 例（1.6%）	3 例（1.0%）
両群間の差（95%信頼区間）[注 2)]	0.6%（-1.2%, 2.5%）	
ウイルス学的失敗[注 3)]	3 例（1.0%）[注 4)]	4 例（1.3%）

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 200copies/mL 以上

注 4）CAB+RPV 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 50copies/mL 以上の被験者の割合

	CAB+RPV 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^3）		
<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^2）		
<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、カボテグラビルとリルピビリンを 1 ヵ月間隔で併用投与する群（1 ヵ月間隔投与群）に 523 例、2 ヵ月間隔で併用投与する群（2 ヵ月間隔投与群）に 522 例が割り付けられた。

割付け前にカボテグラビルとリルピビリンの併用療法以外の治療を受けていた被験者には、カボテグラビル経口剤 30mg とリルピビリン経口剤 25mg を 1 日 1 回、少なくとも 4 週間併用経口投与した。1 ヵ月間隔投与群では、カボテグラビル注射剤（1 ヵ月目 600mg、2 ヵ月目以降 1 ヵ月間隔で 400mg）とリルピビリン注射剤（1 ヵ月目 900mg、2 ヵ月目以降 1 ヵ月間隔で 600mg）を 44 週間臀部筋肉内に併用投与した。2 ヵ月間隔投与群では、カボテグラビル注射剤（1、2 ヵ月目及び以降 2 ヵ月間隔で 600mg）とリルピビリン注射剤（1、2 ヵ月目及び以降 2 ヵ月間隔で 900mg）を 44 週間臀部筋肉内に併用投与した[22)]。1 ヵ月間隔投与群及び 2 ヵ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 350cells/mm^3 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 50copies/mL 以上であった被験者の割合は、1 ヵ月間隔投与群の 1.0%に対して、2 ヵ月間隔投与群で 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 ヵ月間隔投与群に対する 2 ヵ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 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 200copies/mL 以上）を満たした被験者は 1 ヵ月間隔投与群で 0.4%（2/523 例）、2 ヵ月間隔投与群で 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 50copies/mL 以上であった被験者の割合は、両群で同程度であった。［5.1 参照］

副作用発現頻度は、1 ヵ月間隔投与群で 76%（399/523 例）、2 ヵ月間隔投与群で 77%（400/522 例）であった。1 ヵ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 ヵ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 50copies/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 ヵ月間隔投与群 523 例	2 ヵ月間隔投与群 522 例
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上[注 1)]	5 例（1.0%）	9 例（1.7%）
両群間の差（95%信頼区間）[注 2)]	0.8%（-0.6%, 2.2%）	

ウイルス学的失敗[注3)]	2例（0.4%）[注4)]	8例（1.5%）[注4)]

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200copies/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50copies/mL以上の被験者の割合

	1ヵ月間隔投与群 523例	2ヵ月間隔投与群 522例
ベースラインCD4陽性リンパ球数（cells/mm^3）		
<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^2）		
<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%）
CAB＋RPV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%）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

カボ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に結合してその活性を阻害し、ウイルスDNAの宿主DNAへの組込みを抑制する。

18.2 抗ウイルス作用

野生型HIV-1 Ba-L株を感染させた末梢血単核球を用いた時のカボテグラビルのウイルス複製に対する50%阻害濃度（IC50）は0.22nMであった。24種類のHIV-1臨床分離株［グループM（サブタイプA、B、C、D、E、F及びG；それぞれ3種類ずつ）及びグループO；3種類］を感染させた細胞を用いた時のカボテグラビルのIC50は0.02～1.06nMであり、3種類のHIV-2臨床分離株に対するIC50は0.10～0.14nMであった。

HIV-1 IIIB株を感染させたMT-4細胞において、カボテグラビルをリルピビリン、ラミブジン、テノホビル又はエムトリシタビンと併用した時の抗ウイルス活性には、いずれも相加又は相乗効果が認められた。

18.3 薬剤耐性

18.3.1 非臨床試験成績

HIV-1 IIIB株（T124A多型を有する）をカボテグラビル存在下で112日間継代培養した試験で新たに認められたインテグラーゼ領域のアミノ酸変異はQ146L、S153Y及びI162Mであり、感受性変化度［Fold Change（FC）：各変異を有する株に対するIC50/野生型HIV-1 NL432株に対するIC50］はそれぞれ1.3～4.6、2.8～8.4及び2.8であった。野生型HIV-1 NL432株をカボテグラビルの存在下で56日間継代培養した試験ではインテグラーゼ領域にアミノ酸変異は認められなかった。

18.3.2 臨床試験成績

201584（FLAIR）試験のCAB+RPV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ヵ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例で非核酸系逆転写酵素阻害剤（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は1.8～4.6であった。2ヵ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。

18.4 交差耐性

INSTI に対する耐性関連変異（G118R、Q148K、Q148R、T66K/L74M、E92Q/N155H、E138A/Q148R、E138K/Q148K/R、G140C/Q148R、G140S/Q148H/K/R、Y143H/N155H 及び Q148R/N155H）を導入した HIV-1 NL432 株において、カボテグラビルに対する感受性の低下（野生型 NL432 株に対する IC50 と比較することにより算出した感受性変化度が 5 以上）が認められた。そのうち、Q148K 又は Q148R を含む複数の変異を導入した場合に顕著な感受性の低下が認められ、N155H/Q148R 及び E138K/Q148K での感受性変化度はそれぞれ 61 及び 81 であった。

カボテグラビルは NNRTI 耐性関連変異（K103N 及び Y188L）及び NRTI 耐性関連変異（M184V、D67N/K70R/T215Y 及び V75I/F77L/F116Y/Q151M）を有する変異株に対して抗ウイルス活性を示した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

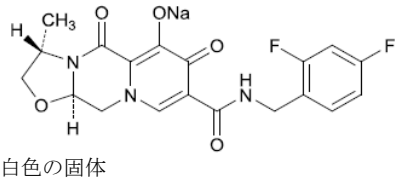
一般的名称：　カボテグラビルナトリウム（Cabotegravir Sodium）

化学名：　Monosodium (3*S*,11a*R*)-8-{[(2,4-difluorophenyl)methyl]carbamoyl}-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazin-6-olate

分子式：　$C_{19}H_{16}F_2N_3NaO_5$

分子量：　427.33

化学構造式：



性状：　白色の固体

融点：　約 307℃

22. 包装

30 錠[瓶、バラ]

23. 主要文献

1）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（201584）

2）社内資料：海外臨床試験（ITZ111451、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.6.3.3）

3）社内資料：海外臨床試験（205696、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.1.2.3.1）

4）社内資料：分布に関する試験(2015N235936、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.4.4.1.1）

5）社内資料：海外臨床試験（LAI117008、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.1.2、2.7.2.2.6.1.2）

6）社内資料：海外臨床試験（200056、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.1.2.5）

7）社内資料：海外臨床試験（LAI114433、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.3.1.4）

8）社内資料：代謝に関する試験(2012N145430、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.4.5.1.1.5）

9）社内資料：海外臨床試験（201480、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.6.5.2）

10）社内資料：海外臨床試験（201479、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.6.5.1）

11）社内資料：分布に関する試験(2012N146040、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.4.4.1.2）

12）社内資料：分布に関する試験(2012N155942、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.4.4.1.4）

13）社内資料：分布に関する試験(2013N174474、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.4.4.1.7）

14）社内資料：海外臨床試験（LAI117011、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.6.6.4）

15）社内資料：海外臨床試験（LAI116815、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.6.6.5）

16）社内資料：海外臨床試験（LAI116181、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.6.6.1）

17）社内資料：海外臨床試験（ITZ111839、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.6.6.6）

18）社内資料：海外臨床試験（205712、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.6.6.2）

19）社内資料：海外臨床試験（LAI117010、20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.6.6.3）

20）Orkin C, et al.: N Engl J Med. 2020; 382 (12): 1124-1135

21）Swindells S, et al.: N Engl J Med. 2020; 382 (12): 1112-1123

22）Overton ET, et al.: Lancet. 2020; 396: 1994-2005

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

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

https://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

1.8.2. 効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1. カボテグラビル経口剤

1.8.2.1.1. 効能・効果

HIV-1 感染症

効能・効果に関連する注意

- 本剤は、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（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、カボテグラビル及びリルピビリ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 薬既治療患者に使用すること。
- 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。
- 本剤は以下の場合に限り使用すること。
  - 長時間作用型の薬剤であるカボテグラビル注射剤の投与に先立って、経口導入としてカボテグラビルへの忍容性を確認する。
  - カボテグラビル注射剤を予定するスケジュール通りに投与できない場合の代替薬として使用する。

1.8.2.1.2. 設定根拠

長時間作用型カボテグラビル（CAB）注射剤は、長時間作用型リルピビリン（RPV）注射剤と併用して用いる HIV-1 感染症患者のウイルス学的抑制の維持を目的とした 2 ヵ月間隔又は 1 ヵ月間隔投与の新規 2 剤併用投与レジメンである。CAB 経口剤は、CAB 注射剤の投与に先立って、CAB に対する安全性及び忍容性を確認するための経口導入、又は注射剤投与がスケジュールに従って投与できない際の代替投与として RPV 経口剤と併用して用いられる。

CAB 経口剤の効能・効果（案）は、国際共同第 III 相臨床試験（201584 試験）及び海外第 III 相臨床試験（201585 試験及び 207966 試験）の結果に基づき設定した。以降に詳細を示す。

試験デザイン

<u>201584 試験</u>

現在実施中の 201584 試験は、抗レトロウイルス療法（ART）未治療の成人 HIV-1 感染患者を対象として、4 週間隔（1 ヵ月間隔）の CAB + RPV 併用療法に切り替えた際の有効性及び安全性を評価する、第 III 相、multi-phase、無作為化、非盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較、非劣性試験である。201584 試験では、組み入れられた 629 例の被験者に導入療法として 20 週間アバカビル硫酸塩（ABC）/ドルテグラビルナトリウム（DTG）/ラミブジン（3TC）配合錠［又は HLA-B*5701 陽性被験者は DTG と核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）］を 20 週間投与した［Week (-20)～Day 1］。Week (-4)に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった 566 例の適格な被験者のうち、CAB + RPV 併用療法に切り替える

群（CAB + RPV 群）に 283 例、ABC/DTG/3TC の継続群［CAR（current antiretroviral regimen）群］に 283 例を無作為に割り付けた。CAB + RPV 群に割り付けられた被験者は CAB 経口剤 30 mg と RPV 経口剤 25 mg を 1 日 1 回、少なくとも 4 週間の併用経口導入療法を受けた後（Day 1～Week 4b）、CAB 注射剤（1 ヵ月目 600 mg、2 ヵ月目以降 400 mg）と RPV 注射剤（1 ヵ月目 900 mg、2 ヵ月目以降 600 mg）を併用し、1 ヵ月間隔（許容範囲：4 週間±7 日間）で臀部筋肉内投与を受けた（Week 4b 以降）。

201585 試験

現在実施中の 201585 試験は、試験開始 6 ヵ月以上前から ART によりウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染患者（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）を対象として、4 週間隔（1 ヵ月間隔）の CAB + RPV 併用療法に切り替えた際の有効性及び安全性を評価する、第 III 相、無作為化、非盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較、非劣性試験である。201585 試験に組み入れられた 616 例の被験者は、Day 1 に CAB + RPV 併用療法に切り替える群（CAB + RPV 群）に 308 例、現行の ART を継続する群（CAR 群）に 308 例を無作為に割り付けた。CAB + RPV 群に割り付けられた被験者は CAB 経口剤 30 mg と RPV 経口剤 25 mg を 1 日 1 回、少なくとも 4 週間の併用経口導入療法を受けた後（Day 1～Week 4b）、CAB 注射剤（1 ヵ月目 600 mg、2 ヵ月目以降 400 mg）と RPV 注射剤（1 ヵ月目 900 mg、2 ヵ月目以降 600 mg）を併用し、1 ヵ月間隔（許容範囲：4 週間±7 日間）で臀部筋肉内投与を受けた（Week 4b 以降）。

201585 試験では、維持療法期の Week 52 を完了した［試験で規定した中止基準に該当することなくウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）を維持した］いずれの群の被験者も、201585 試験の延長療法期に移行し CAB + RPV 併用療法を受ける、試験を完了する、又は 207966 試験に参加することを選択できた。

207966 試験

現在実施中の 207966 試験は、試験開始 6 ヵ月以上前から ART によりウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染患者（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）を対象として、8 週間隔（2 ヵ月間隔）の CAB + RPV 併用療法に切り替えた際の有効性及び安全性を 4 週間隔（1 ヵ月間隔）の CAB + RPV 併用療法と比較し評価する、第 III 相、無作為化、非盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較、非劣性試験である。207966 試験に組み入れられた 1045 例の被験者は 2 ヵ月間隔の CAB + RPV 併用療法群（CAB + RPV Q8W 群）に 522 例、1 ヵ月間隔の CAB + RPV 併用療法群（CAB + RPV Q4W 群）に 523 例を無作為に割り付けた。割り付けられた被験者の 207966 試験組入れ時点の治療に基づき、以下の通り CAB + RPV 併用療法を開始した。

- ART による標準治療

201585 試験の CAR 群から移行した被験者を含め、組入れ時点で ART による標準治療を受けていた患者は、CAB 注射剤 + RPV 注射剤の投与に先立ち、CAB 経口剤 30 mg と RPV 経口剤 25 mg を 1 日 1 回、少なくとも 4 週間の併用経口導入療法を受けた後、CAB + RPV

Q8W 群では、CAB 注射剤（1、2 ヵ月目 600 mg、以降 2 ヵ月間隔で 600 mg）と RPV 注射剤（1、2 ヵ月目 900 mg、以降 2 ヵ月間隔で 900 mg）を併用し、臀部筋肉内投与を受けた。CAB + RPV Q4W 群では、CAB 注射剤（1 ヵ月目 600 mg、2 ヵ月目以降 400 mg）と RPV 注射剤（1 ヵ月目 900 mg、2 ヵ月目以降 600 mg）を併用し、臀部筋肉内投与を受けた。

- 1 ヵ月間隔の CAB 注射剤 + RPV 注射剤併用療法

201585 試験の CAB + RPV 群から 207966 試験に移行した被験者は、CAB + RPV Q8W 群又は CAB + RPV Q4W 群に割り付けられた後、経口導入を経ずに CAB + RPV Q8W 群では、CAB 注射剤（1、2 ヵ月目 600 mg、以降 2 ヵ月間隔で 600 mg）と RPV 注射剤（1、2 ヵ月目 900 mg、以降 2 ヵ月間隔で 900 mg）を併用し、臀部筋肉内投与を受けた。CAB + RPV Q4W 群では、CAB 注射剤（1 ヵ月目 600 mg、2 ヵ月目以降 400 mg）と RPV 注射剤（1 ヵ月目 900 mg、2 ヵ月目以降 600 mg）を併用し、臀部筋肉内投与を受けた。

Week 48 の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者の割合

201584 試験、201585 試験及び 207966 試験における有効性の主要評価項目は Snapshot アルゴリズムを用いて、Week 48 の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者の割合であった。表 1.8.2-1 に各試験及び併合解析の結果を示す。

- 201584 試験：Week 48 の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者の割合は、CAR 群の 2.5%に対して、CAB + RPV 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、CAR 群に対する CAB + RPV 群の非劣性が示された。
- 201585 試験：Week 48 の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者の割合は、CAR 群の 1.0%に対して、CAB + RPV 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、CAR 群に対する CAB + RPV 群の非劣性が示された。
- 201584 試験及び 201585 試験の併合解析：Week 48 の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者の割合は、CAR 群の 1.7%に対して、CAB + RPV 群で 1.9%であり、調整した群間差の 95%信頼区間の上限値（1.7%）は、非劣性マージン（4%）より小さく、CAR 群に対する CAB + RPV 群の非劣性が示された。
- 207966 試験：Week 48 の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者の割合は、CAB + RPV Q4W 群の 1.0%に対して、CAB + RPV Q8W 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、CAB + RPV Q4W 群に対する CAB + RPV Q8W 群の非劣性が示された。

表 1.8.2-1　Week 48 の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者の割合：201584 試験、201585 試験、201584 試験及び 201585 試験の併合解析、並びに 207966 試験（ITT-E population）

投与群	N	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者, n/N（%）	両群間の差, %（95%信頼区間）[a]	調整した両群間の差, %（95%信頼区間）[b]
201584 試験				
CAB+RPV 群（Q4W）	283	6/283 (2.1)	-0.4 (-2.8, 2.1)	-0.4 (-2.8, 2.1)
CAR 群	283	7/283 (2.5)		
201585 試験				
CAB+RPV 群（Q4W）	308	5/308 (1.6)	0.6 (-1.1, 2.4)	0.6 (-1.2, 2.5)
CAR 群	308	3/308 (1.0)		
201584 試験及び 201585 試験の併合解析				
CAB+RPV 群（Q4W）	591	11/591 (1.9)	0.2 (-1.3, 1.7)	0.2 (-1.4, 1.7)
CAR 群	591	10/591 (1.7)		
207966 試験				
CAB+RPV Q8W 群	522	9/522 (1.7)	0.8 (-0.6, 2.2)	0.8 (-0.6, 2.2)
CAB+RPV Q4W 群	523	5/523 (1.0)		

Data Source: ISE/ISS Table 2.01、207966 試験 Week 48 総括報告書 Table 2.1

a. 両群間の差：201584 試験及び 201585 試験 CAB+RPV 群（%）－CAR 群（%）、207966 試験 CAB+RPV Q8W 群（%）－CAB+RPV Q4W 群（%）

b. 201584 試験は出生時性別（男性、女性）及び導入療法期ベースライン時の HIV-1 RNA 量（100,000 copies/mL 未満、100,000 copies/mL 以上）、201585 試験は出生時性別（男性、女性）及びベースライン時のキードラッグ［プロテアーゼ阻害剤（PI）、非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）、インテグラーゼ阻害剤（INSTI）］、併合解析は 10 層、207966 試験はベースライン時点での CAB+RPV 療法の期間（0 週、1～24 週、24 週超）により調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定による層別解析

Week 48 の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者の割合

表 1.8.2-2 に Week 48 の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者の割合を示す。201584 試験及び 201585 試験の併合解析において、CAB + RPV 群及び CAR 群のいずれにおいても血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者の割合は高く、CAR 群の 94%に対して、CAB + RPV 群で 93%であり、調整した群間差の 95%信頼区間の下限値（-4.1%）は、非劣性マージン（-10%）より小さく、CAR 群に対する CAB + RPV 群の非劣性が示された。

207966 試験において、Week 48 の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者の割合は CAB + RPV Q4W 群の 93%に対して、CAB + RPV Q8W 群で 94%であり、いずれの群においても大部分の被験者でウイルス学的抑制が維持されていた。

これらの結果は、主要評価項目である血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者の割合と一致していた。

表 1.8.2-2　Week 48 の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者の割合：201584 試験、201585 試験、201584 試験及び 201585 試験の併合解析、並びに 207966 試験（ITT-E population）

投与群	N	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者, n/N（%）	両群間の差, %（95%信頼区間）[a]	調整した両群間の差, %（95%信頼区間）[b]
201584 試験				
CAB+RPV 群（Q4W）	283	265/283 (94)	0.4 (-3.7, 4.4)	0.4 (-3.7, 4.5)
CAR 群	283	264/283 (93)		
201585 試験				
CAB+RPV 群（Q4W）	308	285/308 (93)	-2.9 (-6.7, 0.8)	-3.0 (-6.7, 0.7)
CAR 群	308	294/308 (95)		
201584 試験及び 201585 試験の併合解析				
CAB+RPV 群（Q4W）	591	550/591 (93)	-1.4 (-4.1, 1.4)	-1.4 (-4.1, 1.4)
CAR 群	591	558/591 (94)		
同質性の検定の p 値 [c]				0.765
207966 試験				
CAB+RPV Q8W 群	522	492/522 (94)	0.8 (-2.2, 3.7)	0.8 (-2.1, 3.7)
CAB+RPV Q4W 群	523	489/523 (93)		

Data Source: ISE/ISS Table 2.08、207966 試験 Week 48 総括報告書 Table 2.8

a. 両群間の差：201584 試験及び 201585 試験 CAB+RPV 群（%）－CAR 群（%）、207966 試験 CAB+RPV Q8W 群（%）－CAB+RPV Q4W 群（%）

b. 201584 試験は出生時性別（男性、女性）及び導入療法期ベースライン時の HIV-1 RNA 量（100,000 copies/mL 未満、100,000 copies/mL 以上）、201585 試験は出生時性別（男性、女性）及びベースライン時のキードラッグ［プロテアーゼ阻害剤（PI）、非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）、インテグラーゼ阻害剤（INSTI）］、併合解析は 10 層、207966 試験はベースライン時点での CAB+RPV 療法の期間（0 週、1～24 週、24 週超）により調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定による層別解析

c. 併合解析のための 10 の無作為化層にわたる重み付き最小二乗統計量からの片側 p 値

Week 96 の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者の割合

201584 試験の Week 96 解析において、血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者の割合は、CAR 群の 3.2%に対して、CAB + RPV 群で 3.2%であり、ウイルス学的抑制が維持されていた（表 1.8.2-3）。また、調整した群間差の 95%信頼区間の上限値（2.9%）は、非劣性マージン（6%）より小さく、Week 96 においても CAR 群に対する CAB + RPV 群の非劣性が示された。

表 1.8.2-3　Week 96 の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者の割合：201584 試験（Snapshot 解析、ITT-E population）

投与群	N	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者, n/N（%）	両群間の差, %（95%信頼区間）[a]	調整した両群間の差, %（95%信頼区間）[b]
CAB+RPV 群	283	9/283 (3.2)	0.0 (-2.9, 2.9)	0.0 (-2.9, 2.9)
CAR 群	283	9/283 (3.2)		

Data Source: 201584 試験 Week 96 総括報告書 Table 2.1

a. 両群間の差：CAB+RPV 群（%）－CAR 群（%）

b. 出生時性別（男性、女性）及び導入療法期ベースライン時の HIV-1 RNA 量（100,000 copies/mL 未満、100,000 copies/mL 以上）により調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定による層別解析

経口導入期の有効性

201584 試験及び 201585 試験において、経口導入期に 1 例の被験者でウイルス学的失敗の基準（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。この被験者は妊娠検査の偽陽性により、CAB 経口剤 + RPV 経口剤の併用療法を中止していた。207966 試験では、654 例（63%）の被験者が経口導入を受けたが、経口導入期にウイルス学的失敗の基準を満たした被験者はいなかった。

CAB 注射剤の代替経口投与の有効性

201584 試験、201585 試験及び 207966 試験において、CAB 注射剤 + RPV 注射剤を規定通りに投与できない場合に代替経口投与として CAB 経口剤 30 mg + RPV 経口剤 25 mg の 1 日 1 回投与による代替経口投与を可能としていた。経口投与により代替可能な注射剤投与は 1 ヵ月間隔レジメンで連続する 2 回の注射剤投与の期間（注射剤の投与間隔で 3 ヵ月）、2 ヵ月間隔レジメンで 1 回の注射剤投与の期間（注射剤の投与間隔で 4 ヵ月）を上限とした。以下に第 III 相臨床試験における代替経口投与経験の要約を示す。

- 201584 試験及び 201585 試験：Week 48 までに 18 例の被験者が 3 日間～約 2 ヵ月間の代替経口投与を受けた。ビザの問題により追跡不可能となった被験者及び長期間の抗凝固剤の投与が必要となった被験者の 2 例を除き、CAB 注射剤 + RPV 注射剤の投与を再開し、代替経口投与期間中及び注射剤再開後にウイルス学的失敗の基準を満たした被験者はいなかった。
- 207966 試験：11 例の被験者が 2～64 日間の範囲で代替経口投与を経験したが、CAB + RPV Q8W 群では、CAB + RPV Q4W 群に比べ代替経口投与の件数は少なかった（CAB + RPV Q8W 群：4 例、CAB + RPV Q4W 群：7 例）。経口投与の理由は、CAB + RPV Q8W 群の 4 例のうち 3 例が注射剤投与スケジュールの延期によるもので、1 例が予定した注射剤投与を完了しなかったことによるものであった。CAB + RPV Q8W 群において代替経口投与の件数が少なかったことは、投与間隔が CAB + RPV Q4W 群に比べ長いことを反映している可能性がある。

なお、201584 試験、201585 試験及び 207966 試験から得られた安全性データは良好であり、CAB 又は RPV の第 II 相臨床試験の安全性プロファイルと同様であった。新たな臨床的懸念となる有害事象はみられなかった。また CAB + RPV 群の経口導入期の忍容性は良好であり、有害事象又は臨床検査異常の特定のパターンはなく、経口導入期に有害事象により脱落した被験者はほとんどいなかった。

以上より、ART 未治療又は ART によりウイルス学的に抑制されている（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）HIV-1 感染症患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（201584 試験）及び海外第 III 相臨床試験（201585 試験及び 207966 試験）において、CAB + RPV 併用療法の有効性が確認されたこと、CAB 注射剤 + RPV 注射剤の併用療法開始前の経口導入の有効性が確認されたことから、CAB 経口剤の効能・効果を「HIV-1 感染症」と設定した。

1.8.2.1.3. 効能・効果に関連する注意の設定根拠

CAB 経口剤の治療対象を適切に選択するため、国際共同第 III 相臨床試験（201584 試験）及び海外第 III 相臨床試験（201585 試験及び 207966 試験）における患者背景、CAB 経口剤の使用目的及び結果に基づき、効能・効果に関連する注意を明記した。

1.8.2.2. カボテグラビル注射剤

1.8.2.2.1. 効能・効果

HIV-1 感染症

効能・効果に関連する注意

- 本剤は、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（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、カボテグラビル及びリルピビリ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 薬既治療患者に使用すること。
- 本剤の投与の前にカボテグラビル経口剤をリルピビリン経口剤との併用により 1 ヵ月間（少なくとも 28 日間）を目安に経口投与し、カボテグラビル及びリルピビリンに対する忍容性が確認された患者を対象とすること。
- 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。

1.8.2.2.2. 設定根拠

CAB 注射剤の効能・効果（案）は、CAB 経口剤同様、国際共同第 III 相臨床試験（201584 試験）及び海外第 III 相臨床試験（201585 試験及び 207966 試験）の結果に基づき設定した。各試験及び併合解析の結果の詳細は 1.8.2.1.2.に示した。

これらの試験の結果から、ART 未治療又は ART によりウイルス学的に抑制されている（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）HIV-1 感染症患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（201584 試験）及び海外第 III 相臨床試験（201585 試験及び 207966 試験）において、CAB + RPV 併用療法の有効性が確認されたことから、CAB 注射剤の効能・効果を「HIV-1 感染症」と設定した。

1.8.2.2.3. 効能・効果に関連する注意の設定根拠

CAB 注射剤の治療対象を適切に選択するため、国際共同第 III 相臨床試験（201584 試験）及び海外第 III 相臨床試験（201585 試験及び 207966 試験）の対象となった患者背景及びその結果に基づき、効能・効果に関連する注意を明記した。

1.8.3. 用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1. カボテグラビル経口剤

1.8.3.1.1. 用法・用量

リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠（カボテグラビルとして 30 mg）を 1 日 1 回経口投与する。

用法・用量に関連する注意

- 本剤は食事の有無に関わらず投与できるが、リルピビリン経口剤と併用する場合は、食事中又は食直後に経口投与すること。
- カボテグラビル注射剤及びリルピビリン注射剤の併用療法の経口導入として用いる場合には、本剤をリルピビリン経口剤との併用により 1 ヵ月間（少なくとも 28 日間）を目安に経口投与し、カボテグラビル及びリルピビリンに対する忍容性を確認すること。
- カボテグラビル注射剤を投与予定日の 7 日後までに投与できない場合は、本剤による代替投与が可能であるが、以下の点に留意すること。
    - 代替投与可能な期間は 2 ヵ月間までであること。本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。
    - カボテグラビル注射剤を再開する際にはカボテグラビル注射剤の添付文書を参照すること。

1.8.3.1.2. 設定根拠

長時間作用型カボテグラビル（CAB）注射剤は、長時間作用型リルピビリン（RPV）注射剤と併用して用いる HIV-1 感染患者のウイルス学的抑制の維持を目的とした 2 ヵ月間隔又は 1 ヵ月間隔投与の新規 2 剤併用投与レジメンである。CAB 経口剤は、CAB 注射剤の投与に先立って、CAB に対する安全性及び忍容性を確認するための経口導入、又は注射剤投与がスケジュールに従って投与できない際の代替投与として RPV 経口剤と併用して用いられる。

CAB 経口剤の用法・用量（案）は、海外第 II 相臨床試験（LAI116482 試験及び 200056 試験）、国際共同第 III 相臨床試験（201584 試験）及び海外第 III 相臨床試験（201585 試験及び 207966 試験）の結果に基づき設定した。以降に詳細を示す。

カボテグラビル経口剤の用法・用量設定

<u>LAI116482 試験</u>

LAI116482 試験は、抗レトロウイルス療法（ART）未治療の成人 HIV-1 感染患者を対象に、HIV-1 ウイルス抑制導入のための核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）と併用した CAB 経口剤の用量設定後、CAB 経口剤と RPV 経口剤を併用した際のウイルス抑制の維持を評価する第 IIb 相、無作為化、多施設共同、並行群間比較、部分盲検、2 期試験であった。LAI116482 試験では、合計 244 例の被験者を 4 つの投与群［CAB 60 mg、30 mg、10 mg 又はエファビレンツ（EFV）600 mg］に無作為に割り付け（1：1：1：1）、243 例が少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた。割り付けられた被験者は導入療法として Week 24 まで 2 種類の NRTI を併用

した。Week 24 時点でウイルス学的抑制が得られた CAB 群の被験者は、併用薬を 2 種類の NRTI から RPV 経口剤に切り替えた。

主要評価項目である Week 48（CAB + RPV 併用療法に切替え 24 週後）の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者の割合は、CAB の各用量間で同様であり、治験実施計画書で定義したウイルス学的失敗の基準を満たす被験者が少なかったことから（CAB 10 mg + RPV 群及び CAB 30 mg + RPV 群で各 1 例）、維持療法期の抗ウイルス効果と薬物動態/薬力学の関連性はみられなかった。

また、有害事象の頻度は CAB の各用量間で同程度であり、中止に至った有害事象、治療の制限に繋がる有害事象及び用量依存的な有害事象の傾向はほとんどなかった。

有効性、安全性が同程度であり、健常人に CAB 注射剤 400 mg を筋肉内投与した際の定常状態の血中濃度が CAB 10 mg 投与後の血中濃度と 30 mg 投与後の血中濃度の間に含まれていたことから、事前規定に従い、以後の臨床試験では中間用量である 30 mg を CAB 経口剤の用量として選択した。

200056 試験

200056 試験は、ART 未治療の成人 HIV-1 感染患者を対象に、CAB 及びアバカビル硫酸塩（ABC）／ラミブジン（3TC）の経口レジメンで HIV-1 ウイルス抑制後、ウイルス抑制の維持のための CAB 及び RPV の長時間作用型筋肉内注射レジメンを評価する第 IIb 相、多施設共同、並行群間比較、非盲検、無作為化、3 期試験であった。200056 試験では 2 種類の NRTI と併用した CAB 30 mg を HIV の抑制導入のために用い、1 日 1 回経口投与した。更に、注射剤による維持療法期の 4 週間前から RPV 25 mg を経口導入として追加し、1 日 1 回併用経口投与した。

200056 試験の経口導入期において、RPV 25 mg と併用した CAB 30 mg の 1 日 1 回投与は良好な安全性プロファイルを示した。200056 試験の経口療法継続群では CAB 30 mg + 2 種類の NRTI を最長 96 週間投与した。CAB 30 mg は RPV 25 mg と併用し 4 週間、2 種類の NRTI と併用し 96 週間併用投与した際にも良好な安全性及び忍容性を示したことから、第 III 相臨床試験において、注射剤投与前に安全性及び忍容性を評価するための短期経口導入として CAB 経口剤 30 mg + RPV 経口剤 25 mg を用いることとした。

経口導入の有効性及び安全性

201584 試験、201585 試験及び 207966 試験において、CAB 経口剤 30 mg + RPV 経口剤 25 mg の 1 日 1 回投与による約 4 週間の経口導入の有効性及び安全性を確認した。

201584 試験及び 201585 試験において、1 例の被験者で妊娠検査の偽陽性のために経口導入期にウイルス学的失敗の基準を満たした。207966 試験では 654 例の被験者が経口導入を経験したが、ウイルス学的失敗の基準を満たした被験者はいなかった。

201584 試験及び 201585 試験において、経口導入を受けた 590 例中 187 例で 1 件以上の有害事象が報告された。経口導入期に 10 例以上の被験者で報告された有害事象は、上咽頭炎 16 例（3%）、頭痛 17 例（3%）、ビタミン D 欠乏 16 例（3%）及び下痢 12 例（2%）であり、経口導入期に発現した有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。CAB +

RPV 群の合計 4 例で重篤な有害事象が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。また、経口導入期に合計 6 例が有害事象により治験薬の中止に至った。薬剤性肝障害（DILI）又は過敏性反応（HSR）は報告されなかった。

207966 試験では、655 例が経口導入を受け、CAB + RPV Q8W 群の 328 例中 91 例（28%）、CAB + RPV Q4W 群の 327 例中 118 例（36%）で 1 件以上の有害事象が報告された（合計 655 例中 209 例、32%）。CAB + RPV Q8W 群の 1 例（1%未満）及び CAB + RPV Q4W 群の 4 例（1%）で重篤な有害事象が報告され（合計 655 例中 5 例、1%）、両群の各 2 例（1%未満）で中止に至った有害事象が報告された（合計 655 例中 4 例、1%未満）。2 例の被験者で同様の有害事象（無力症及び疲労）により中止に至ったが、それ以外の重篤な有害事象や中止に至った有害事象に特定のパターンは認められなかった。また、1 例が DILI の可能性により肝生化学検査のモニタリング基準を満たし、その後試験の中止に至った。試験中止に至った HSR に関連する有害事象の報告はなかった。

CAB 注射剤を投与できない場合の代替としての短期間経口投与の有効性及び安全性

201584 試験、201585 試験及び 207966 試験において、CAB 経口剤 30 mg + RPV 経口剤 25 mg による注射剤の代替としての短期経口投与の有効性及び安全性が確認された。

201584 試験及び 201585 試験において、18 例の被験者が 3～61 日間の範囲で代替経口投与を経験した（201584 試験：11 例、201585 試験：7 例）。2 例を除き、筋肉内投与レジメンを再開しており、代替経口投与期間中にウイルス学的失敗の基準を満たした被験者はいなかった（表 1.8.3-1）。

表 1.8.3-1　201584 試験及び 201585 試験における代替経口投与経験の要約

試験番号	経口投与期間（日）	注射剤再開（Y：Yes/N：No）	経口投与の理由
201584	29	Y	海外旅行
	4	Y	治験薬の施設への配達遅延
	5	Y	治験薬の施設への配達遅延
	4	Y	治験薬の施設への配達遅延
	61	Y	休暇
	35	Y	休暇
	20	Y	休暇
	29	Y	海外旅行
	57	N	休暇 - ビザの問題により被験者の追跡不能となった
	55	N	経口抗凝固剤の投与が必要となった - 抗凝固剤の継続投与が必要となったため注射剤の再開が不可能となった
	28	Y	休暇
201585	4	Y	治験薬の温度逸脱
	28	Y	休暇
	28	Y	休暇
	21	Y	海外旅行
	4	Y	有害事象による注射剤投与の延期
	29	Y	治験薬の温度逸脱
	22	Y	来院スケジュールの間違い修正

注：201584 試験及び 201585 試験では、CAB + RPV 群の全ての被験者は 4 週間隔の筋肉内投与を受けた。
注：Week 48 のカットオフ以降のデータを含む。

また、207966 試験において、11 例の被験者が 2～64 日間の範囲で代替経口投与を経験したが、2 ヵ月間隔の CAB + RPV 併用療法群（CAB + RPV Q8W 群）では、1 ヵ月間隔の CAB + RPV 併用療法群（CAB + RPV Q4W 群）に比べ代替経口投与を経験した被験者は少なかった（CAB + RPV Q8W 群：4 例、CAB + RPV Q4W 群：7 例）。経口投与の理由は、CAB + RPV Q8W 群の 4 例のうち 3 例が注射剤投与スケジュールの延期によるもので、1 例が予定した注射剤投与を完了しなかったことによるものであった。CAB + RPV Q8W 群において代替経口投与の件数が少なかったことは、投与間隔が CAB + RPV Q4W 群に比べ長いことを反映している可能性がある。

以上より、CAB による経口導入の有効性及び安全性が確認されたことから、本邦での用法・用量を「通常、成人には 1 回 1 錠（カボテグラビルとして 30 mg）を 1 日 1 回経口投与する。」と設定した。

1.8.3.1.3. 用法・用量に関連する注意の設定根拠

CAB 経口剤を適切に用いるため、海外第 II 相臨床試験（LAI116482 試験及び 200056 試験）、国際共同第 III 相臨床試験（201584 試験）及び海外第 III 相臨床試験（201585 試験及び 207966 試験）の用法・用量、並びに CAB 経口剤は RPV 経口剤と併用して用いられる製剤であることから、現在の RPV 経口剤の添付文書に基づき、用法・用量に関連する注意を明記した。

1.8.3.2. 長時間作用型カボテグラビル注射剤

1.8.3.2.1. 用法・用量

〈1 ヵ月間隔投与〉

リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。

〈2 ヵ月間隔投与〉

リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。

用法・用量に関連する注意

〈共通〉

- 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。
- 本剤の初回投与は、カボテグラビル経口剤及びリルピビリン経口剤の投与最終日と同日に行うこと。
- 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。

〈1 ヵ月間隔投与〉

- 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、代替としてカボテグラビル経口剤とリルピビリン経口剤を 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。
- 代替経口投与後、本剤の 1 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。

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	可能な限り早期にカボテグラビル 400 mg を 1 回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はカボテグラビル 400mg を 1 ヵ月に 1 回臀部筋肉内に投与する。
2 ヵ月超	カボテグラビル 600 mg を 1 回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はカボテグラビル 400 mg を 1 ヵ月に 1 回臀部筋肉内に投与する。

- 1 ヵ月間隔投与から 2 ヵ月間隔投与に切り替える際は、カボテグラビル 400 mg を最終投与した 1 ヵ月後に、カボテグラビル 600 mg を 1 回臀部筋肉内に投与し、以降はカボテグラビル 600 mg を 2 ヵ月に 1 回臀部筋肉内に投与すること。

〈2 ヵ月間隔投与〉

- 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、代替としてカボテグラビル経口剤とリルピビリン経口剤を 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。
- 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。

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	可能な限り早期にカボテグラビル 600 mg を 1 回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はカボテグラビル 600mg を 2 ヵ月に 1 回臀部筋肉内に投与する。
	2 ヵ月超	カボテグラビル 600mg を 1 回臀部筋肉内に投与して再開する。再開 1 ヵ月後にカボテグラビル 600mg を 1 回臀部筋肉内に投与し、以降はカボテグラビル 600mg 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	可能な限り早期にカボテグラビル 600mg を 1 回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はカボテグラビル 600mg を 2 ヵ月に 1 回臀部筋肉内に投与する。
	3 ヵ月超	カボテグラビル 600mg を 1 回臀部筋肉内に投与して再開する。再開 1 ヵ月後にカボテグラビル 600mg を 1 回臀部筋肉内に投与し、以降はカボテグラビル 600mg を 2 ヵ月に 1 回臀部筋肉内に投与する。

- 2 ヵ月間隔投与から 1 ヵ月間隔投与に切り替える際は、カボテグラビル 600mg を最終投与した 2 ヵ月後に、カボテグラビル 400mg を 1 回臀部筋肉内に投与し、以降はカボテグラビル 400mg を 1 ヵ月に 1 回臀部筋肉内に投与すること。

1.8.3.2.2. 設定根拠

CAB 注射剤の 4 週間隔（1 ヵ月間隔）の用法・用量（案）は海外第 II 相臨床試験（200056 試験）の Week 48 の結果に基づき選択され、国際共同第 III 相臨床試験（201584 試験）及び海外第 III 相臨床試験（201585 試験及び 207966 試験）の結果に基づき設定した。また、8 週間隔（2 ヵ月間隔）の用法・用量（案）は 200056 試験の Week 96 の結果に基づき選択され、海外第 III 相臨床試験（207966 試験）の結果に基づき設定した。以降に詳細を示す。

長時間作用型カボテグラビル注射剤の用法・用量設定

200056 試験

- 1 ヵ月間隔投与

ART 未治療の成人 HIV-1 感染患者を対象に、CAB 及び ABC/3TC の経口レジメンで HIV-1 ウイルス抑制後、ウイルス抑制の維持のための CAB 及び RPV の長時間作用型筋肉内注射レジメンを評価した 200056 試験において、Week 48 にウイルス学的抑制を維持した被験者の割合は CAB + RPV Q8W 群で 92%、CAB + RPV Q4W 群で 91%、CAB + ABC/3TC 経口投与群の 89%と同程度の有効性が示された。一方で、Snapshot 解析でウイルス学的失敗となった被験者の割合は、CAB + RPV Q4W 群（1%未満）と比較し、CAB + RPV Q8W 群（7%）で高かった。

Week 48 における忍容性は CAB + RPV Q8W 群及び CAB + RPV Q4W 群のいずれの群でも良好であり、注射部位反応を含めた中止に至った有害事象の発現頻度は低く、安全性パラメータの用量依存的な傾向は認められなかった。また、注射剤による維持療法期間中に治験薬との因果関係のある重篤な有害事象の報告はなかった。

以上の 200056 試験の Week 48 の結果に基づき、以降の第 III 相臨床試験（201584 試験及び 201585 試験）における注射剤の用法・用量として、4 週間隔の投与レジメンを選択し、8 週間隔の投与レジメンについては 200056 試験において引き続き評価することとした。

- 2 ヵ月間隔投与

200056 試験の Week 96 の結果において、HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者の割合は CAB + RPV Q8W 群（94%）及び CAB + RPV Q4W 群（87%）のいずれの群でも、CAB + ABC/3TC 経口投与群と比較して同程度であった。また、Snapshot 解析でウイルス学的失敗となった被験者は、CAB + RPV Q4W 群ではおらず、CAB + RPV Q8W 群では Week 48 と比較して Week 96 ではより低い割合であった。

Week 96 における忍容性は CAB + RPV Q8W 群及び CAB + RPV Q4W 群のいずれの群でも良好であり、注射部位反応を含めた中止に至った有害事象の発現頻度は低く、安全性パラメータの用量依存的な傾向は認められなかった。Week 48 の解析以降、1 例の被験者が有害事象により中止に至った。また、96 週間の維持療法期間中に新たな治験薬との因果関係がある重篤な有害事象の報告はなかった。

以上の 200056 試験の Week 96 の結果により 2 ヵ月間隔投与の更なる検討が支持するデータが得られたことから、207966 試験において 1 ヵ月間隔及び 2 ヵ月間隔投与について評価することとした。

有効性

201584 試験及び 201585 試験

ART 未治療の成人 HIV-1 感染患者に ABC/ドルテグラビルナトリウム（DTG）/3TC 配合錠を 20 週間投与し、ウイルス学的抑制が得られた患者において CAB + RPV 併用療法に切り替えた際の有効性及び安全性を評価した 201584 試験において、主要評価項目であった Week 48 の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者の割合は、ABC/DTG/3TC の継続群［CAR（current antiretroviral regimen）群］の 2.5%に対して、CAB + RPV 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、CAR 群に対する CAB + RPV 群の非劣性が示された。試験開始 6 ヵ月以上前から ART によりウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染患者（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）を対象として、4 週間隔（1 ヵ月間隔）の CAB + RPV 併用療法に切り替えた際の有効性及び安全性を評価した 201585 試験において、主要評価項目であった Week 48 の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者の割合は、CAR 群の 1.0%に対して、CAB + RPV 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、CAR 群に対する CAB + RPV 群の非劣性が示された。201584 試験及び 201585 試験の併合解析において、Week 48 の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者の割合は、CAR 群の 1.7%に対して、CAB + RPV 群で 1.9%であり、調整した群間差の 95%信頼区間の上限値（1.7%）は、非劣性マージン（4%）より小さく、CAR 群に対する CAB + RPV 群の非劣性が示された。

207966 試験

試験開始 6 ヵ月以上前から ART によりウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染患者（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）を対象として、8 週間隔（2 ヵ月間隔）の CAB + RPV 併用療法に切り替えた際の有効性及び安全性を 4 週間隔（1 ヵ月間隔）の CAB + RPV 併用療法と比較し評価した 207966 試験において、主要評価項目であった Week 48 の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者の割合は、CAB + RPV Q4W 群の 1.0%に対して、CAB + RPV Q8W 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、CAB + RPV Q4W 群に対する CAB + RPV Q8W 群の非劣性が示された。

安全性

第 III 相臨床試験を通して、CAB + RPV Q4W の Week 48 までの全般的な有害事象のプロファイルは同様であった。よくみられた有害事象は投与部位反応（主に注射部位疼痛及び注射部位結節）、上咽頭炎、上気道感染及び頭痛であった。201584 試験及び 201585 試験併合の 4%、207966 試験の 5%で重篤な有害事象が報告されたが、治験薬との因果関係があると

判断された重篤な有害事象は1%未満であった。注射不耐により中止に至った被験者の割合は201584試験及び201585試験併合で1%、207966試験のCAB＋RPV Q8W群で1%及びCAB＋RPV Q4W群で2%であった。第III相臨床試験全体で3例の死亡が報告され、その内訳は201584試験の導入療法期で1例（殺人）、201585試験の維持療法期で1例（メタンフェタミンの過量投与）及び207966試験の維持療法期で1例（敗血症；CAB＋RPV Q8W群）であった。

201584試験及び201585試験

CAB注射剤 ＋RPV注射剤を投与された被験者において、後期第II相臨床試験で得られた知見及びRPVの既知の安全性プロファイルに加えて、臨床的に意味のある新たな安全性の問題は特定されなかった。201584試験及び201585試験のWeek 48の安全性の結果から、CAB＋RPV併用療法の1ヵ月間隔レジメンは対象とする患者集団において許容可能であった。201584試験及び201585試験併合においてCAB＋RPV群の10%以上の被験者で報告された有害事象は、注射部位疼痛、上咽頭炎、注射部位結節、注射部位硬結、上気道感染及び頭痛であった。また201584試験のWeek 96/100及び201585試験のWeek 96の結果において、臨床的に意味のある新たな安全性の問題は特定されなかった。

207966試験

207966試験において、CAB＋RPV Q8W群の安全性データは概ねCAB＋RPV Q4W群と同様であった。全般的に注射剤投与の忍容性は良好であり、注射不耐により中止に至った被験者はほとんどいなかった（CAB＋RPV Q8W群：1%、CAB＋RPV Q4W群：2%）。両群でよくみられた有害事象は軽度又は中等度の注射部位反応であった。いずれかの群の10%以上の被験者で報告された有害事象は、注射部位疼痛、上咽頭炎、注射部位結節及び上気道感染であった。治験薬との因果関係がある重篤な有害事象はいずれの群においても1%未満であった。3件の全身性の注射後反応の重篤な有害事象が報告され、1件がCAB＋RPV Q8W群、2件がCAB＋RPV Q4W群であった。

以上より、CAB注射剤 ＋RPV注射剤併用療法の2ヵ月間隔投与及び1ヵ月間隔投与の有効性及び安全性が確認されたことから、本邦での用法用量を以下の通り設定した。

〈1ヵ月間隔投与〉

リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして600 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。

〈2ヵ月間隔投与〉

リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして600 mgを臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に600 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は600 mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。

1.8.3.2.3. 用法・用量に関連する注意の設定根拠

CAB 経口剤を適切に用いるため、海外第 II 相臨床試験（200056 試験）、国際共同第 III 相臨床試験（201584 試験）及び海外第 III 相臨床試験（201585 試験及び 207966 試験）の用法・用量、並びに CAB 経口剤は RPV 経口剤と併用して用いられる製剤であることから、現在の RPV 経口剤の添付文書に基づき、用法・用量に関連する注意を明記した。

CAB 及び RPV の薬物動態の結果に基づき代替経口投与後の注射剤再開時の用法・用量を設定した。以降に詳細を示す。

代替経口投与後の注射剤再開時の用法・用量

第 III 相臨床試験から得られたデータを用いて、CAB 注射剤投与を中断した際に代替として CAB 経口剤 30 mg を 1 日 1 回経口投与することの妥当性についてシミュレーションを行った。その結果、代替経口投与により、CAB 注射剤中断の影響を緩和するために十分な曝露量が得られることが示された。すなわち、4～12 週間の経口投与を行った後、2 ヵ月に 1 回 3 mL（600 mg）又は 1 ヵ月に 1 回 2 mL（400 mg）の CAB 注射剤の投与を再開することで、血漿中濃度が第 III 相試験におけるベンチマーク（0.65 µg/mL）を十分に上回り、安全性の閾値（13.1 µg/mL）との間に留まることが推定された。このことから、CAB 注射剤が投与できない場合の代替経口投与後の CAB 注射剤の再開時の用法・用量を設定した。

1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1. カボテグラビル錠

本剤の使用上の注意（案）の設定にあたっては、本剤の企業中核データシート（CCDS）及び本剤と同様のインテグラーゼ阻害薬であるドルテグラビルを含有する他の抗ウイルス化学療法剤の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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. 2.1 医薬品の一般的な注意事項として設定した。
2.2 リファンピシン、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピンを投与中の患者［10.1 参照］	2.2 左記の薬剤の UGT1A1 誘導作用により、カボテグラビル（以下、CAB）の代謝が促進されることから、本剤の血漿中濃度が低下し本剤の効果が減弱するおそれがあるため設定した。
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 ヵ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、カボテグラビル及びリルピビリ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 薬既治療患者に使用すること。［17.1.1-17.1.3 参照］	5. 5.1 本剤の治療対象を適切に選択するため設定した。
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。	5.2 患者の治療歴及び薬剤耐性の有無によって、本剤の投与の可否を判断する必要があるため設定した。
5.3 本剤は以下の場合に限り使用すること。 ・長時間作用型の薬剤であるカボテグラビル注射剤の投与に先立って、経口導入としてカボテグラビルへの忍容性を確認する。 ・カボテグラビル注射剤を予定するスケジュール通りに投与できない場合の代替薬として使用する。	5.3 CAB 注射剤の投与により過敏症反応を発現する可能性がある患者を特定するため経口導入を設定した。また、CAB 注射剤+リルピビリン（以下、

使用上の注意（案）	設定根拠
	RPV）注射剤をスケジュール通りに投与できない場合の代替手段として、CAB 錠+RPV 錠の経口投与がウイルス学的抑制の維持に有効であるため設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 **7.1** 本剤は食事の有無に関わらず投与できるが、リルピビリン経口剤と併用する場合は、食事中又は食直後に経口投与すること。	7. 7.1 CAB 錠は RPV 錠と併用して用いられる製剤であることから、現在の RPV 錠の添付文書に基づき設定した。
7.2 カボテグラビル注射剤及びリルピビリン注射剤の併用療法の経口導入として用いる場合には、本剤をリルピビリン経口剤との併用により 1 ヵ月間（少なくとも 28 日間）を目安に経口投与し、カボテグラビル及びリルピビリンに対する忍容性を確認すること。	7.2 CAB 注射剤の投与により過敏症反応を発現する可能性がある患者を特定するため、本剤の臨床試験の結果に基づき、CAB 錠+RPV 錠の経口導入の期間を設定した。
7.3 カボテグラビル注射剤を投与予定日の 7 日後までに投与できない場合は、本剤による代替投与が可能であるが、以下の点に留意すること。 ・代替投与可能な期間は 2 ヵ月間までであること。本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。 ・カボテグラビル注射剤を再開する際にはカボテグラビル注射剤の添付文書を参照すること。	7.3 CAB 注射剤+RPV 注射剤をスケジュール通りに投与できない場合の代替手段として、本剤の臨床試験成績に基づき、CAB 錠＋RPV 錠の経口投与がウイルス学的抑制の維持に有効であるため設定した。
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. 8.1 本剤の使用に際しては、抗 HIV 療法に精通した医師が処方する必要があるため設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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ので、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。 ・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。	8.2 抗 HIV 薬において共通の一般的な注意事項として設定した。
8.3 肝機能障害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。［11.1.1 参照］	8.3 臨床試験の結果より、CAB 錠を投与した症例で薬物性肝障害（DILI）疑いが認められたため、注意喚起を設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.3 肝機能障害患者** **9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類:C）患者** 重度（Child-Pugh 分類:C）の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［11.1.1 参照］	9. 9.3 9.3.1 重度（Child-Pugh 分類:C）の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していないため、設定した。
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。動物実験（ラット）において、1000 mg/kg/日（最大臨床用量におけるヒト	9.5、9.6 妊婦及び授乳婦に対する使用経験がない又は少ないため設定した。また、

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>曝露量の 26 倍）の経口投与時に、胎児体重の低値、分娩遅延、死産数の増加及び出生児の生存率低下が報告されている。また、動物実験（ラット）で胎盤通過性が認められている。
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。動物実験（ラット）において、妊娠 6 日から分娩 20 日にカボテグラビルを経口投与した時、生後 10 日の出生児血漿中に薬物が認められたことから、ヒトにおいても乳汁に移行する可能性がある。
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。</td><td>参考情報として動物試験の結果を記載した。

9.7
小児等を対象とした臨床試験を実施していないため設定した。</td></tr>
<tr><td>10.相互作用
カボテグラビルは主に UGT1A1 で代謝される。また、カボテグラビルは OAT1 及び OAT3 を阻害する。［16.4.1、16.7.1 参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>リファンピシン
リファジン
［2.2、16.7.3 参照］</td><td rowspan="5">本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。</td><td rowspan="5">これらの薬剤が UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。</td></tr>
<tr><td>カルバマゼピン
テグレトール［2.2 参照］</td></tr>
<tr><td>フェニトイン
アレビアチン
［2.2 参照］</td></tr>
<tr><td>ホスフェニトイン
ホストイン
［2.2 参照］</td></tr>
<tr><td>フェノバルビタール</td></tr>
</table></td><td>10.
CAB の代謝は主に UGT1A1 が関与することから、その誘導剤により CAB の薬物動態に影響を及ぼす可能性があるため設定した。また、CAB の OAT1/OAT3 の阻害作用により、治療域の狭い OAT1/OAT3 基質薬と併用する際には副作用が増強するおそれがあることから設定した。

10.1
左記の薬剤の UGT1A1 誘導作用により、CAB の代謝が促進されることから、本剤の血漿中濃度が低下し本剤の効果が減弱するおそれがあるため設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td>フェノバール
［2.2 参照］</td><td></td><td></td></tr>
</table>
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>制酸剤（Mg、Ca、Al等）
乾燥水酸化アルミニウムゲル
沈降炭酸カルシウム等</td><td>本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。多価カチオン含有制酸剤は、本剤の投与 2 時間以上前又は 4 時間以上後の経口投与が推奨される。</td><td>これらの多価カチオンと錯体を形成することにより、本剤の吸収が阻害される。</td></tr>
<tr><td>メトトレキサート
［16.7.1 参照］</td><td>メトトレキサートの作用が増強するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察すること。</td><td>本剤の OAT1/OAT3 の阻害作用により、メトトレキサートの血漿中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
</table>
</td><td>10.2
これらの薬剤の多価カチオンと錯体を形成することにより、本剤の吸収が阻害され、血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあることから設定した。
本剤の OAT1/OAT3 の阻害作用により、メトトレキサートの血漿中濃度が上昇し、メトトレキサートの作用が増強するおそれがあることから設定した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.3、9.3.1 参照］

11.1.2 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

重度又は発熱を伴う発疹、全身倦怠感、疲労、筋肉痛又は関節痛、水疱、口腔病変、結膜炎、顔面浮腫、肝炎、好酸球増加症又は血管性浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、肝機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。

11.2 その他の副作用

	1～10%未満	1%未満	頻度不明
精神・神経系	頭痛、不安、異常な夢、不眠症、浮動性めまい	うつ病、傾眠	
消化器	悪心、下痢	嘔吐、腹痛、鼓腸	
皮膚	発疹		
筋骨格	筋肉痛		
全身症状	発熱、疲労、無力症、倦怠感		
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

リルピビリン製剤併用時の経口剤及び注射剤における発現頻度

</td><td>

11.

11.1

11.1.1

臨床試験の結果より、CAB 錠を投与した症例で薬物性肝障害（DILI）疑いが認められたため、また、AST、ALT の上昇が認められたため、注意喚起を設定した。

11.1.2

他のインテグラーゼ阻害剤と同様に薬剤性過敏症症候群が発現する可能性があるため、注意喚起を設定した。

11.2

国際共同第 III 相臨床試験及び海外第 III 相臨床試験の結果に基づき、CCDS を参考に設定した。頻度算出の根拠とした臨床試験以外で発現した事象は頻度不明とした。

</td></tr>
</table>

1.8.4.2. カボテグラビル注射剤

本剤の使用上の注意（案）の設定にあたっては、本剤の企業中核データシート（CCDS）及び本剤と同様のインテグラーゼ阻害薬であるドルテグラビルを含有する他の抗ウイルス化学療法剤の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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 2.1 医薬品の一般的な注意事項として設定した。
2.2 リファンピシン、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピンを投与中の患者［10.1 参照］	2.2 左記の薬剤の UGT1A1 誘導作用により、CAB の代謝が促進されることから、本剤の血漿中濃度が低下し本剤の効果が減弱するおそれがあるため設定した。
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 ヵ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、カボテグラビル及びリルピビリ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 薬既治療患者に使用すること。［17.1.1-17.1.3 参照］	5. 5.1 本剤の治療対象を適切に選択するため設定した。
5.2 本剤の投与の前にカボテグラビル経口剤をリルピビリン経口剤との併用により 1 ヵ月間（少なくとも 28 日間）を目安に経口投与し、カボテグラビル及びリルピビリンに対する忍容性が確認された患者を対象とすること。	5.2 CAB 注射剤の投与により過敏症反応を発現する可能性がある患者を特定するため、本剤の臨床試験の結果に基づき、CAB 錠+RPV 錠の経口導入の期間を設定した。
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。	5.3 患者の治療歴及び薬剤耐性の有無によって、本剤の投与の可否を判断する必要があるため設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

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、カボテグラビル経口剤及びリルピビリン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 ヵ月間隔投与＞

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、代替としてカボテグラビル経口剤とリルピビリン経口剤を 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。

7.5 代替経口投与後、本剤の 1 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。

<table>
<tr><th>本剤最終投与からの期間</th><th>再開時の用法及び用量</th></tr>
<tr><td>2 ヵ月以内</td><td>可能な限り早期にカボテグラビル 400 mg を 1 回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はカボテグラビル 400 mg を 1 ヵ月に 1 回臀部筋肉内に投与する。</td></tr>
<tr><td>2 ヵ月超</td><td>カボテグラビル 600 mg を 1 回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はカボテグラビル 400 mg を 1 ヵ月に 1 回臀部筋肉内に投与する。</td></tr>
</table>

</td><td>

7.

7.1～7.2
薬剤耐性の要因になる可能性があることから設定した。

7.3
患者の状態及びリスク・ベネフィットを考慮して 1 ヵ月間隔投与と 2 ヵ月間隔投与を選択する必要があることから設定した。

7.4
第 III 相臨床試験に基づき、経口剤による代替期間は 2 ヵ月間を上限と設定した。

7.5
第 III 相臨床試験から得られたデータを用いてシミュレーションを行った結果、CAB 注射剤の 1 ヵ月間隔投与を中断した際に CAB 錠の代替経口投与を 4～12 週間行った後、1 ヵ月に 1 回の CAB 注射剤の投与を再開することで、血漿中濃度が第 III 相試験におけるベンチマーク（0.65 μg/mL）を十分に上回り、安全性の閾値（13.1 μg/mL）との間に留まることが推定された用法及び用量を設定した。

</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

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、カボテグラビル 400 mg を最終投与した 1 ヵ月後に、カボテグラビル 600 mg を 1 回臀部筋肉内に投与し、以降はカボテグラビル 600 mg を 2 ヵ月に 1 回臀部筋肉内に投与すること。

＜2 ヵ月間隔投与＞

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、代替としてカボテグラビル経口剤とリルピビリン経口剤を 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。

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。

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	可能な限り早期にカボテグラビル 600 ㎎を 1 回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はカボテグラビル 600 mg を 2 ヵ月に 1 回臀部筋肉内に投与する。
	2 ヵ月超	カボテグラビル 600 ㎎を 1 回臀部筋肉内に投与して再開する。再開 1 ヵ月後にカボテグラビル 600 ㎎を 1 回臀部筋肉内に投与し、以降はカボテグラビル 600 ㎎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	可能な限り早期にカボテグラビル 600 ㎎を 1 回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はカボテグラビル 600 ㎎を 2 ヵ月に 1 回臀部筋肉内に投与する。
	3 ヵ月超	カボテグラビル 600 ㎎を 1 回臀部筋肉内に投与して再開する。再開 1 ヵ月後にカボテグラビル 600 ㎎を 1 回臀部筋肉内に投与し、以降はカボテグラビル 600 ㎎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、カボテグラビル 600 mg を最終投与した 2 ヵ月後に、カボテグラビル 400 mg を 1 回臀部筋肉内に投与し、以降はカボテグラビル 400 mg を 1 ヵ月に 1 回臀部筋肉内に投与すること。

</td><td>

7.6
海外第 III 試験（207966 試験）の用法・用量及び結果に基づき設定した。

7.7
第 III 相臨床試験に基づき、経口剤による代替期間は 2 ヵ月間を上限として設定した。

7.8
第 III 相臨床試験から得られたデータを用いてシミュレーションを行った結果、CAB 注射剤の 2 ヵ月間隔投与を中断した際に CAB 錠の代替経口投与を 4～12 週間行った後、2 ヵ月に 1 回の CAB 注射剤の投与を再開することで、血漿中濃度が第 III 相試験におけるベンチマーク（0.65 μg/mL）を十分に上回り、安全性の閾値（13.1 μg/mL）との間に留まることが推定された用法及び用量を設定した。

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の本剤の投与方法を記載した。

</td></tr>
<tr><td>

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。

</td><td>

8.
8.1
本剤の使用に際しては、抗 HIV 療法に精通した医師が処方する必要がある

</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
	ため設定した。
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。	8.2 スケジュール通りに投与できないことによるウイルス再増殖と薬剤耐性のリスクを減らすために患者への指導に関して設定した。
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。 ・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ので、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。 ・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。	8.3 抗 HIV 薬において共通の一般的な注意事項として設定した。
8.4 肝機能障害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。［11.1.1 参照］	8.4 臨床試験の結果より、CAB 錠を投与した症例で薬物性肝障害（DILI）疑いが認められたため、注意喚起を設定した。
8.5 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、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	8.5 本剤は長期間作用型の製剤であるため、注意喚起を設定した。 本剤を中止する場合にお

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	けるウイルス耐性の発現リスクを抑えるため、設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.3 肝機能障害患者** **9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類:C）患者** 重度（Child-Pugh 分類:C）の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［11.1.1 参照］	9. 9.3 9.3.1 重度（Child-Pugh 分類:C）の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していないため、設定した。
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。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。動物実験（ラット）において、1000 mg/kg/日（最大臨床用量におけるヒト曝露量の 26 倍）の経口投与時に、胎児体重の低値、分娩遅延、死産数の増加及び出生児の生存率低下が報告されている。また、動物実験（ラット）で胎盤通過性が認められている。［8.5 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。また、本剤の最後の投与から長期間（12 ヵ月以上）にわたって本剤が乳汁中に認められる可能性がある。動物実験（ラット）において、妊娠 6 日から分娩 20 日にカボテグラビルを経口投与したとき、生後 10 日の出生児血漿中に薬物が認められたことから、ヒトにおいても乳汁に移行する可能性がある。［8.5 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。	9.5、9.6 妊婦及び授乳婦に対する使用経験がない又は少ないため、また、本剤は長時間作用型であるため設定した。また、参考情報として動物試験の結果を記載した。 9.7 小児等を対象とした臨床試験を実施していないため設定した。
10.相互作用 カボテグラビルは主に UGT1A1 で代謝される。また、カボテグラビルは OAT1 及び OAT3 を阻害する。［8.5、16.4.1、16.7.1 参照］	10. CAB の代謝は主に UGT1A1 が関与することから、その誘導剤により CAB の薬物動態に影響を

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>リファンピシン
リファジン
［2.2、16.7.3 参照］</td><td rowspan="5">本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。</td><td rowspan="5">これらの薬剤がUGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。</td></tr>
<tr><td>カルバマゼピン
テグレトール
［2.2 参照］</td></tr>
<tr><td>フェニトイン
アレビアチン
［2.2 参照］</td></tr>
<tr><td>ホスフェニトイン
ホストイン
［2.2 参照］</td></tr>
<tr><td>フェノバルビタール
フェノバール
［2.2 参照］</td></tr>
</table>

</td><td>及ぼす可能性があるため設定した。また、CAB のOAT1/OAT3 の阻害作用により、治療域の狭いOAT1/OAT3 基質薬と併用する際には副作用が増強するおそれがあることから設定した。
10.1
左記の薬剤の UGT1A1 誘導作用により、CAB 代謝が促進されることから、本剤の血漿濃度が低下し本剤の効果が減弱するおそれがあるため設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

10.2 併用注意（併用に注意すること）

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>リファブチン
［16.7.3 参照］</td><td>本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。</td><td>リファブチンがUGT1A1 を誘導することにより、カボテグラビルの代謝が促進される。</td></tr>
<tr><td>メトトレキサート
［16.7.1 参照］</td><td>メトトレキサートの作用が増強するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察すること。</td><td>本剤の OAT1/OAT3 の阻害作用により、メトトレキサートの血漿中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
</table>

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。

</td><td>

10.2

リファブチンは、CAB 錠と併用した薬物動態に関する臨床試験の結果、用量調節は不要である。一方、CAB 注射剤では薬物相互作用の試験は実施していないものの、リファブチンとの併用投与のシミュレーションをした結果、1 回目投与後の CAB の血漿中濃度が第 III 相臨床試験におけるベンチマーク（0.65 μg/mL）を下回ったため、併用注意に設定した。

本剤の OAT1/OAT3 の阻害作用により、メトトレキサートの血漿中濃度が上昇し、メトトレキサートの作用が増強するおそれがあることから設定した。

</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.4、9.3.1 参照］

11.1.2 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

重度又は発熱を伴う発疹、全身倦怠感、疲労、筋肉痛又は関節痛、水疱、口腔病変、結膜炎、顔面浮腫、肝炎、好酸球増加症又は血管性浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、肝機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
精神・神経系		頭痛、不安、異常な夢、不眠症、浮動性めまい	うつ病、傾眠	血管迷走神経性反応
消化器		悪心、下痢	嘔吐、腹痛、鼓腸	
皮膚		発疹		
筋骨格		筋肉痛		
投与部位	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）	注射部位反応（蜂巣炎、膿瘍、出血、変色）	
全身症状		発熱、疲労、無力症、倦怠感		
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

リルピビリン製剤併用時の経口剤及び注射剤における発現頻度

</td><td>

11.

11.1

11.1.1.

臨床試験の結果より、CAB 錠を投与した症例で DILI 疑いが認められたため、また、AST、ALT の上昇が認められたため、注意喚起を設定した。

11.1.2

他のインテグラーゼ阻害剤と同様に薬剤性過敏症症候群が発現する可能性があるため、注意喚起を設定した。

11.2

国際共同第 III 相臨床試験及び海外第 III 相臨床試験の結果に基づき、CCDS を参考に設定した。頻度算出の根拠とした臨床試験以外で発現した事象は頻度不明とした。

</td></tr>
<tr><td>

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

</td><td>

14.

14.1～14.2

</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
14.1.1 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はない。 **14.1.2** シリンジに採取後、ただちに使用しない場合は、室温で保存し、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。筋肉内にのみ投与し、静脈内には投与しないこと。 **14.2.2** 本剤とリルピビリン注射剤は、同日に臀部の筋肉の異なる部位（左右異なる側又は 2 cm 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 ゲージの注射針の使用が推奨される。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、注射部位を押さえるが、もまないこと。	実施された臨床試験、CCDS を参考に本剤投与時の注意事項を記載した。

1.9. 一般的名称に係る文書

1.9.1. JAN

平成 29 年 5 月 9 日付薬生薬審発第 0509 第 4 号により通知された。

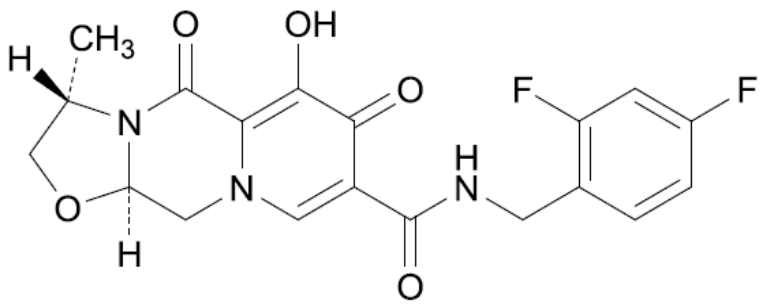
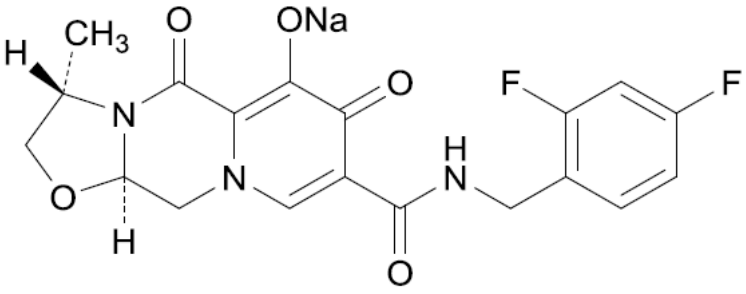
JAN（日本名）：カボテグラビル
JAN（英　名）：Cabotegravir

JAN（日本名）：カボテグラビルナトリウム
JAN（英　名）：Cabotegravir Sodium

1.9.2. INN

WHO Recommended International Nonproprietary Names: List 73 (WHO Drug Information, Vol.29, No.1, 2015) に cabotegravir として収載されている。

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(3*S*,11a*R*)-*N*-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-6-ヒドロキシ-3-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,5,7,11,11a-ヘキサヒドロオキサゾロ[3,2-*a*]ピリド[1,2-*d*]ピラジン-8-カルボキサミド（別名：カボテグラビル）、その塩類及びそれらの製剤
構造式	【カボテグラビル】  【カボテグラビルナトリウム】 
効能・効果	HIV-1 感染症
用法・用量	【注射剤】 （1 ヵ月間隔投与） リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。 （2 ヵ月間隔投与） リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。 【経口剤】 リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠（カボテグラビルとして 30mg）を 1 日 1 回経口投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	【注射剤】 原体：カボテグラビル 製剤：ボカブリア水懸筋注 400mg（1 バイアル中カボテグラビル 400mg 含有） ボカブリア水懸筋注 600mg（1 バイアル中カボテグラビル 600mg 含有） 【経口剤】 原体：カボテグラビルナトリウム 製剤：ボカブリア錠 30mg（1 錠中カボテグラビルナトリウムをカボテグラビルとして 30mg 含有）

毒性

急性毒性

動物種	投与経路	被験物質	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)
ラット	経口 (4 週間試験)	ﾅﾄﾘｳﾑ塩	なし	>1000
	皮下	遊離酸	投与部位の発赤及び腫脹	>100
	筋肉内	遊離酸	投与部位の発赤及び腫脹	>75
サル	経口 (14 日間試験)	ﾅﾄﾘｳﾑ塩	1000 mg/kg(雄)：死亡、体重減少、摂餌量の低値、嘔吐・下痢／軟便	1000
サル (雄のみ)	経口 (安全性薬理試験; 心血管系への影響)	ﾅﾄﾘｳﾑ塩	1000 mg/kg：一過性の平均動脈圧増加 (3.7～8.6%)及び心拍数増加 (16～23%)	>1000

反復投与毒性

動物種	投与期間	投与経路	被験物質	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	4 週間	経口	ﾅﾄﾘｳﾑ塩	1, 75, 1000	1000
	13 週間	皮下	遊離酸	5, 30, 100	100
	13 週間	筋肉内	遊離酸	2.5, 10, 75	75
	26 週間	経口	ﾅﾄﾘｳﾑ塩	0.5, 5, 1000	1000
サル	14 日間	経口	ﾅﾄﾘｳﾑ塩	8, 25, 1000	雄: 25 雌: 1000
	4 週間	経口	ﾅﾄﾘｳﾑ塩	5, 50, 500	500
	39 週間	経口	ﾅﾄﾘｳﾑ塩	5, 50, 500	500

主な所見

ラット： 投与部位の発赤及び腫脹（全投薬群、13 週間反復皮下及び筋肉内投与試験）

サル： 死亡、体重減少、摂餌量の低値、嘔吐・下痢／軟便、活動性低下、胃底腺領域における変性／再生、腺の拡張、粘液枯渇、盲腸・結腸における変性／再生、腺の拡張、杯細胞肥大、固有層肥厚、小腸における絨毛萎縮（1000 mg/kg/日群の雄、14 日間反復経口投与試験）

副作用

国際共同第Ⅲ相試験（FLAIR：201584 試験）：カボテグラビルとリルピビリンの併用投与群

副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率： 236/283 例＝83%

副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類：

注射部位疼痛	221 例
注射部位結節	43 例
注射部位硬結	37 例
注射部位腫脹	22 例
注射部位そう痒感	16 例
頭痛	14 例 等

海外第Ⅲ相試験（ATLAS：201585 試験）：カボテグラビルとリルピビリンの併用投与群

副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率： 255/308 例＝83%

副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類：注射部位疼痛 227 例

	注射部位結節　36 例 注射部位硬結　29 例 注射部位腫脹　22 例 注射部位紅斑　12 例 疲労　11 例　等 海外第Ⅲ相試験（ATLAS-2M：207966 試験）：カボテグラビルとリルピビリンの併用投与群（2 ヵ月間隔投与） 副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率：　400/522 例＝77% 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類：注射部位疼痛　364 例 注射部位結節　54 例 注射部位硬結　40 例 注射部位不快感　34 例 注射部位腫脹　32 例 注射部位そう痒感　26 例　等 海外第Ⅲ相試験（ATLAS-2M：207966 試験）：カボテグラビルとリルピビリンの併用投与群（1 ヵ月間隔投与） 副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率：　399/523 例＝76% 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類：注射部位疼痛　358 例 注射部位結節　87 例 注射部位硬結　37 例 注射部位不快感　40 例 注射部位腫脹　26 例 発熱　25 例　等
会社	ヴィーブヘルスケア株式会社、製剤：輸入

1.12. 添付資料一覧

1.12.1. 添付資料一覧

添付資料はすべて社内資料を用いているため、著者欄は削除した。

第3部（品質に関する文書）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3	(Cabotegravir Injectable Suspension) Quality	2009年8月 ～実施中	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
3	(Cabotegravir Tablets) Quality	2008年5月 ～実施中	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

第4部（非臨床試験報告書）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.1.1						
1	Primary pharmacology studies (virology studies) reside in module 5.3.5.4, in agreement with ICH M4S Q&A (R4).	―	―	―	―	―
4.2.1.2						
RH2007/00209/00	Secondary Pharmacological Evaluation of the HIV Integrase Inhibitor GSK1265744A in Radioligand Binding and Enzyme Assays and Isolated Tissue Assays	5/1/2006	[redacted] (台湾)	海外	社内資料	参考
4.2.1.3						
CD2007/00268/00 (G07103)	GSK1265744B: Acute Effects on Respiratory Function Following Oral Administration in the Conscious CD (SD) Rat	2007年5月～8月	GSK-Upper Merion (米国)	海外	社内資料	評価
FD2007/00242/00 (V27748)	GSK1265744B: Effect on hERG Tail Current Recorded from Stably Transfected HEK-293 cells	2007年7月～9月	GSK-Frythe (英国)	海外	社内資料	評価
CD2007/00707/00 (G07232)	GSK1265744B: Acute Effects on Cardiovascular Function Following Oral Administration in the Conscious Cynomolgus Monkey	2007年8月～12月	GSK-Upper Merion (米国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.1						
RD2009/00828/00	The Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GSK1265744 in Mouse Plasma (range 100 to 50000 ng/mL) using HPLC-MS/MS	2009年6月～2009年6月	GSK-RTP （米国)	海外	社内資料	評価
2014N205858_00	Validation of a Method for the Determination of GSK1265744 in Mouse Plasma by HPLC with MS/MS Detection	2014年6月～2014年12月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価
2015N229621_00	Validation of a Method for the Determination of GSK1265744 in Mouse Plasma by HPLC with MS/MS Detection	2014年6月～2015年2月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価
RD2006/01725/00	Validation of a Method for the Determination of GSK1265744 in Rat Plasma (range 100 to 100000 ng/mL) using HPLC-MS/MS	2006年10月～2006年10月	GSK-RTP （米国)	海外	社内資料	評価
2014N208172_00	Supplemental Validation Data to “The Validation of a Method for the Determination of GSK1265744 in Rat Plasma (range 100 to 100000 ng/mL) using HPLC-MS/MS”	2011年5月～2011年5月	GSK-RTP （米国)	海外	社内資料	評価
2014N205573_00	Validation of a Method for the Determination of GSK1265744 in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	2014年6月～2015年2月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価
2015N237610_00	Validation of a Method for the Determination of GSK1265744 in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	2014年6月～2015年9月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価
RD2009/00190/00	The Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GSK1265744 in Rabbit Plasma (range 100 to 50000 ng/mL) using HPLC-MS/MS	2009年2月～2009年2月	GSK-RTP （米国)	海外	社内資料	評価
RD2007/01020/00	Validation of a Method for the Determination of GSK1265744 in Monkey Plasma (Range 100 to 50000 ng/mL) using HPLC-MS/MS	2007年8月～2007年9月	GSK-RTP （米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.2						
RH2009/00012/02	GSK1265744A: Single-Dose Subcutaneous and Intramuscular Pharmacokinetic Study in Rats	2009年4月～2009年7月(2019年2月改訂)	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
RH2009/00013/02	GSK1265744A: Single-Dose Subcutaneous and Intramuscular Pharmacokinetic Study in Male Rats: Effect of [redacted] on Release Profile of GSK1265744A	2009年5月～2009年8月(2019年2月改訂)	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.2						
RH2007/00168/00	Single-Dose Pharmacokinetics of GSK1265744 in Fasted or Non-fasted Male CD Rats following Intravenous (1 mg/kg), Oral Solution (5 mg/kg), Oral Suspension (5, 50, 150, and 500 mg/kg), or Oral Capsule (approximately 5 mg free acid/kg) Administration of GSK1265744A or GSK1265744B	2006年2月～ 2007年11月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
RD2008/01308/00	GSK1265744B: Single-Dose Toxicokinetic Study in Rats	2008年9月～ 2008年11月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	参考
RD2008/00200/00	GSK1265744B: Single-Dose Toxicokinetic Study in Rats	2008年2月～ 2008年4月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
RH2007/00169/00	Single-dose Pharmacokinetics of GSK1265744 in Fasted and Non-fasted Male Beagle Dogs following Intravenous (1 mg free acid/kg), Oral Solution (5 mg free acid/kg) and Oral Capsule (approximately 5.1 mg free acid/kg) Administration of GSK1265744A or GSK1265744B	2006年3月～ 2007年10月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
RH2007/00170/00	Single-dose Pharmacokinetics of GSK1265744 in Fasted or Non-fasted Male Beagle Dogs following Oral Suspension Administration of GSK1265744A and GSK1265744B at doses of 1 to 30 mg free acid/kg	2006年5月～ 2007年11月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
RH2007/00202/00	GSK1247303B, GSK1265744B, and GSK1265748A: Pharmacokinetics of Test Articles following Intravenous and Oral Administration to Male Cynomolgus Monkeys	2006年4月～ 2007年10月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	参考
RH2007/00201/00	GSK1265744B, GSK1245960B, GSK1247303B: Pharmacokinetics of Test Articles following Oral Solution Administration to Male Cynomolgus Monkeys	2006年3月～ 2007年10月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	参考
RH2007/00203/00	Pharmacokinetics of GSK1265744A following Oral Capsule Administration; Pharmacokinetics of GSK1341737A following Intravenous or Oral Solution Administration to Male Cynomolgus Monkeys	2006年7月～ 2007年10月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	参考
RH2007/00205/00	Pharmacokinetics of GSK1265744 following Oral Suspension Administration to Male Cynomolgus Monkeys	2007年1月～ 2007年8月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	参考
RH2007/00171/00	Single Dose Pharmacokinetics of GSK1265744 following Intravenous (1 mg free acid/kg), Oral Solution (5 mg free acid/kg), Oral Capsule (approximately 5 mg/kg), and Oral Suspension (5 and 30 mg free acid/kg) Administration of GSK1265744A or GSK1265744B in Fasted Male Cynomolgus Monkeys	2006年3月～ 2007年11月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.2						
CD2008/01223/00	GSK1265744B: Single Dose Oral (Gavage) Toxicokinetic Cross-Over Study in Male Cynomolgus Monkeys	2008年9月～ 2009年2月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
2011N127517_00	Pharmacokinetics and Relative Bioavailability following Single Intramuscular Administration of a [redacted] of TMC278 at 60 mg/kg and/or GSK1265744LAP at 10 mg/kg in Male Crl:CD®(SD)IGS Rats with a 2-month Follow-up Period	2010年10月～ 2011年7月	[redacted] (ベルギー)	海外	社内資料	参考
2019N401615_00	Affinity of Multivalent Metal Cations for GSK1265744A and GSK1349572B	2016年2月～ 2019年3月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.3						
RH2007/00193/00	Preliminary In Vitro Plasma Protein Binding of GSK1265744 in Rat, Dog, Cynomolgus Monkey and Human by Equilibrium Dialysis	2006年4月～ 2007年10月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
RH2007/00222/00	Preliminary In Vitro Protein Binding of ERC-265744 (GSK1265744) in Human, Cynomolgus Monkey, Dog and Rat Sera by Equilibrium Dialysis	2006年6月～ 2007年12月	[redacted] (日本)	国内	社内資料	参考
2015N235936_00	The In Vitro Protein Binding of GSK1265744 in Plasma from Human Donors	2015年4月～ 2015年10月	[redacted] [redacted] (米国)	海外	社内資料	評価
2017N333514_00	In Vitro Plasma Protein Binding of GSK3388352 in Rat and Human	2017年1月～ 2017年8月	GSK-Ware (英国)	海外	社内資料	評価
RH2007/00199/00	Preliminary Cell Permeability of GSK1265744 and Interaction with P-glycoprotein (Pgp) in hMDR1-MDCK Cells in the Presence of Bio-relevant Buffers	2006年5月～ 2007年11月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	参考
2012N146040_00	An In Vitro Investigation of Both the Transport via Heterologously Expressed Human P-glycoprotein and the Passive and Absorptive Membrane Permeability of [14C]GSK1265744 in MDCKII-MDR1 cells	2012年8月～ 2013年5月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
2012N155942_00	An In Vitro Investigation of the Transport via Heterologously Expressed Human Breast Cancer Resistance Protein of [14C] GSK1265744 in MDCKII-BCRP cells	2012年11月～ 2013年2月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
2012N146041_00	An In Vitro Investigation into the Inhibition by GSK1265744 of Xenobiotic Transport via Human P-glycoprotein Heterologously Expressed in MDCKII Cells	2012年7月～ 2013年1月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.3						
2012N150360_00	An In Vitro Investigation of the Inhibition by GSK1265744 of Xenobiotic Transport via Human Breast Cancer Resistance Protein Heterologously Expressed in MDCKII cells	2012年9月～2013年1月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
2013N174589_00	An In Vitro Investigation of GSK1265744 as an Inhibitor of the Human Bile Salt Export Pump Transporter and Multidrug Resistance Associated Protein-2 Transporter	2013年7月～2013年9月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
2013N174474_00	In Vitro Evaluation of GSK1265744 as an Inhibitor of OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K and MRP4	2013年7月～2013年12月	[redacted] (日本)	国内	社内資料	評価
2013N164529_00	An In Vitro Investigation into the Inhibition by GSK1265744 of Xenobiotic Transport via Human OATP1B1 and OATP1B3	2012年9月～2013年7月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
2012N146057_01	In Vitro Evaluation of GSK1265744B as an Inhibitor of OCT1 and OCT2	2012年8月～2013年1月(2020年12月改訂)	[redacted] (日本)	国内	社内資料	評価
2015N253914_03	In Vitro Evaluation of GSK3388352 (Cabotegravir [GSK1265744] Glucuronide Metabolite) as an Inhibitor of OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MRP4, MATE1, and MATE2-K	2015年4月～2015年9月(2020年12月改訂)	[redacted] (日本)	国内	社内資料	評価
2016N288197_02	In Vitro Evaluation of GSK3388352 as a Substrate of P-gp and BCRP Transporter	2016年5月～2016年7月(2020年12月改訂)	[redacted] (日本)	国内	社内資料	評価
2016N298553_01	An In Vitro Investigation to Determine Whether Cabotegravir Glucuronide (GSK3388352) Is a Substrate of Hepatic and Renal Transporters	2015年9月～2016年10月(2017年7月改訂)	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
2015N237779_00	Assessment of GSK1265744 Long-Acting Parenteral Formulations Uptake by Human Macrophages	2014年12月～2015年5月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	参考
2018N391028_00	An In Vitro Investigation into the Hepatic Uptake of GSK1265744B	2018年10月～2018年12月	GSK-Ware (英国)	海外	社内資料	評価
2017N320631_00	An In Vitro Investigation to Determine the Hepatic Uptake Clearance of Cabotegravir Glucuronide (GSK3388352)	2016年2月～2017年7月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.3						
RD2008/00840/00	[14C]GSK1265744: Quantitative Tissue Distribution of Test Substance-Related Material Using Whole-Body Autoradiography following Single Oral Administration of [14C]GSK1265744 (30 mg/kg) to Male Lister-Hooded (Partially Pigmented) Rats	2007年12月～2008年8月	[redacted] (英国)	海外	社内資料	評価
2014N221244_00	Investigation into the Intramuscular and Subcutaneous Distribution of GSK1265744 in Sprague-Dawley Rats	2014年9月～2015年11月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	参考
2014N222547_00	Preliminary Determination of Lymphatic Exposure of GSK1265744 following a Single Intramuscular Administration of GSK1265744 Long Acting (LA) Formulation at 40 mg/kg to Male Sprague Dawley (SD) Rats	2014年11月～2015年5月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	参考
2015N231295_00	MRI Assessment of GSK1265744 Long Acting Parenteral Biodistribution following Intramuscular or Subcutaneous Administration in Rat	2014年7月～2015年7月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	参考
2019N396076_01	Assessment of Integrase Inhibitors as Potential Inhibitors of Human Folate Transporters RFC and PCFT, and Human Folate Receptor FRα	2018年10月～2018年12月(2019年6月改訂)	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.4						
RD2007/01629/00	An In Vitro Investigation of the Potential for Metabolic Activation following Incubation of [14C]GSK1265744 with Pooled Human, Rat and Monkey Liver Microsomes	2007年12月～2008年3月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	参考
RH2007/00183/00	Preliminary In Vitro Metabolic Stability of GSK1265744 in Rat, Dog, Cynomolgus Monkey, and Human Liver S9, and in Rat and Human Freshly Isolated and Cryopreserved Hepatocytes	2006年5月～2007年10月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	参考
RH2007/00188/00	Preliminary Metabolite Identification following Incubation of GSK1265744 in Cryopreserved Rat, Dog, Monkey, and Human Hepatocytes	2006年8月～2007年10月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	参考
RD2008/00073/00	An In Vitro Study to Investigate the Metabolism of [14C]GSK1265744 in Rat, Monkey and Human Hepatocytes	2008年1月～2008年6月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
RH2007/00207/00	Preliminary Evaluation of Metabolic Production of Stereoisomers following Incubation of GSK1265744 in Cryopreserved Rat, Dog, Cynomolgus Monkey, and Human Hepatocytes	2007年11月報告	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	参考
RH2007/00166/00	An Assessment of the Metabolic Stability of GSK1265744 to Glucuronidation by Human Liver Microsomes and Recombinant Human UGT1A1	2007年5月～2007年10月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.4						
2014N222268_00	An In Vitro Investigation of the Glucuronidation of [14C]GSK1265744 in Human Liver, Intestinal and Kidney Microsomal Fractions	2014年11月～2015年4月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
2012N145430_00	An In Vitro Investigation of the Human Enzymes Involved in the Glucuronidation of [14C]GSK1265744	2012年7月～2013年7月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
2017N320633_00	An Investigation of GSK3388352 (Cabotegravir Glucuronide) Hepatic Canalicular and Basolateral Excretory Clearances following Perfusion of GSK1265744 (Cabotegravir) through a Rat Liver	2016年2月～2017年7月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
RH2007/00164/00	Determination of the Potential of GSK1265744 to Form Glutathione Adducts In Vitro	2006年7月～2007年10月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	参考
RR2007/00043/00	In Vitro Cell Based Evaluation of GSK1265744A as an Activator of the Nuclear Receptor Rat PXR	2006年6月～2007年10月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	参考
RR2007/00046/00	In Vitro Cell Based Evaluation of GSK1265744A as an Activator of the Nuclear Receptor PXR	2006年6月～2007年10月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	参考
RH2007/00181/00	A Preliminary Investigation into the In Vitro Inhibition of Human Cytochrome P450 Enzymes by GSK1265744	2006年7月～2007年11月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	参考
2012N151766_00	In Vitro Evaluation of GSK1265744 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes	2012年6月～2012年10月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価
2013N166279_01	An In Vitro Evaluation of the Effect of GSK1265744 on mRNA Levels of Cytochrome P450 Genes in Cultured Human Hepatocytes	2012年9月～2013年5月(2019年2月改訂)	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
2013N159049_00	Evaluation of Inhibition of Catalytic Activities of Human Uridine 5'-Diphosphoglucuronosyl Transferases (UGTs) by the Test Substance, GSK1265744	2012年9月～2013年2月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価
RD2008/01340/00	Evaluation of the Potential for the In Vivo Epimerization of GSK1265744 in Human Plasma	2008年9月～2009年2月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.4						
RD2006/01999/00	The Effect of GSK1265744A on the mRNA Levels of Cytochrome P450 Genes in Rat Livers Obtained following Oral Administration at 30, 100 and 300 mg/kg/day for 14 Days	2006年11月～2007年2月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	参考
2012N146480_01	Quantification and Structural Characterization of [14C]GSK1265744 and Its Metabolites in Mouse Urine, Bile, Feces, Plasma, and Liver following a Single Oral Administration of 30 mg/kg	2012年11月～2013年5月(2015年5月改訂)	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
2012N146427_01	Quantification and Structural Characterization of [14C]GSK1265744 and Its Metabolites in Rat Urine, Bile, Feces, Plasma and Liver following a Single Oral Administration of [14C]GSK1265744 at a Target Dose Level of 30 mg/kg	2012年9月～2013年4月(2015年5月改訂)	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
2013N171159_00	Profiling, Quantification and Structural Characterization of [14C]GSK1265744 and Its Metabolites in Monkey Urine, Bile, Feces and Plasma Following a Single Oral Administration of [14C]GSK1265744 at a Target Dose Level of 10 mg/kg	2013年7月～2014年6月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.5						
RD2008/00021/00	A Preliminary Study to Investigate the Elimination and Metabolic Profiles of GSK1265744 in an Intact and a Bile Duct Cannulated Rat Following a Single Oral Dose of [14C]GSK1265744 (30 mg/kg)	2008年1月～2009年7月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	参考
2012N145873_00	Elimination of Radioactivity Following a Single Oral Administration of [14C]GSK1265744 to Male Intact and Male Bile Duct Cannulated Mice at a Target Dose Level of 30 mg/kg	2012年7月～2013年2月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
2012N143605_00	Elimination of Radioactivity Following a Single Oral Administration of [14C]GSK1265744 to Male Intact and Male Bile Duct Cannulated Rats at a Target Dose Level of 30 mg/kg	2012年7月～2012年12月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
2013N174861_00	Elimination of Radioactivity Following a Single Oral (10 mg/kg) Administration of [14C] GSK1265744 Sodium Salt to Male Intact and Cannulated Monkeys	2013年5月～2014年1月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.1						
RD2009/00691/00 (M42451)	GSK1265744B: Single-Dose Oral Toxicokinetic Study in Mice	2009年5月～2009年7月	GSK-RTP(米国)	海外	社内資料	参考
RD2009/00865/00 (R42469)	GSK1265744A: Single-Dose Subcutaneous and Intramuscular Toxicokinetic Study in Rats	2009年7月～2009年12月	GSK-RTP(米国)	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.1						
RD2009/00906/00 (R42473)	GSK1265744A: Single-Dose Subcutaneous (SC) and Intramuscular (IM) Toxicokinetic Study in Rats	2009年8月～ 2009年12月	GSK-RTP(米国)	海外	社内資料	参考
RD2009/01216/00(R42506)	GSK1265744A: Single-Dose Subcutaneous (SC) or Intramuscular (IM) Toxicokinetic Study in Male Rats	2009年10月～ 2010年4月	GSK-RTP(米国)	海外	社内資料	参考
RD2009/01359/00 (R42516)	GSK1265744A: Single-Dose Subcutaneous and Intramuscular Toxicity Study in Rats Followed by at least a 74-Day Nontreatment Period	2010年1月～ 2010年8月	GSK-RTP(米国)	海外	社内資料	評価
CD2009/00373/00 (D09052)	GSK1265744A: Single Dose Subcutaneous or Intramuscular Toxicokinetic Study in Male Monkeys	2009年4月～ 2010年1月	GSK-UM(米国)	海外	社内資料	参考
CD2009/00513/00 (D09084)	GSK1265744A: Single Dose Subcutaneous or Intramuscular Toxicokinetic Study in Male Monkeys	2009年5月～ 2010年1月	GSK-UM(米国)	海外	社内資料	参考
CD2009/00656/00(D09112)	GSK1265744A: Single-Dose Subcutaneous or Intramuscular Toxicokinetic Study in Male Monkeys	2009年8月～ 2010年3月	GSK-UM(米国)	海外	社内資料	参考
RD2007/01415/00 (E-265744-TF-006-R)	Preliminary single oral dose toxicokinetic study of ERC-265744 sodium in monkeys	2007年2月～ 2007年9月	[redacted](日本)	国内	社内資料	参考
2010N105579_00 (8234628)	GSK1265744A: Single Dose Intramuscular (IM) Tolerability and Toxicokinetic Study in Male Cynomolgus Monkeys of GSK1265744 and TMC278 Given Alone and with Coadministration	2010年9月～ 2011年6月	[redacted](米国)	海外	社内資料	参考
4.2.3.2						
RD2009/00692/00 (M42452)	GSK1265744B: 14-Day Oral Toxicity Study in Mice	2009年6月～ 2010年1月	GSK-RTP(米国)	海外	社内資料	評価
2012N142081_00 (M42936)	GSK1265744B: A 13-week Oral (Gavage) Toxicity Study in Mice	2012年6月～ 2013年4月	[redacted](カナダ)	海外	社内資料	評価
2010N104820_00 (R42698)	GSK1265744A: A 3-Month (Weekly and Monthly Dosing) Subcutaneous (SC) and Intramuscular (IM) Toxicity Study in the Rats Followed by at Least a 14-Day or 75-Day or a 51-Day (IM) Non-Treatment Period	2010年9月～2011年7月	[redacted](カナダ)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.2						
2010N104820_01 (R42698)	GSK1265744A: A 3-Month (Weekly and Monthly Dosing) Subcutaneous (SC) and Intramuscular (IM) Toxicity Study in the Rats Followed by at Least a 14-Day or 75-Day or a 51-Day (IM) Non-Treatment Period	2010年9月～2011年7月(2012年4月改訂)	[redacted](カナダ)	海外	社内資料	評価
2010N104820_02 (R42698)	GSK1265744A: A 3-Month (Weekly and Monthly Dosing) Subcutaneous (SC) and Intramuscular (IM) Toxicity Study in the Rats Followed by at Least a 14-Day or 75-Day or a 51-Day (IM) Non-Treatment Period	2010年9月～2011年7月(2012年4月及び2016年7月改訂)	[redacted](カナダ)	海外	社内資料	評価
RD2006/01741/00 (R41937)	GSK1265744A: 14-Day Oral Toxicity Study in Rats	2006年9月～2007年4月	GSK-RTP(米国)	海外	社内資料	評価
RD2008/00448/00 (R42288)	GSK1265744B: 28-Day Oral Toxicity Study in Rats Followed by a 2-Week Recovery Period	2008年5月～2008年11月	GSK-RTP(米国)	海外	社内資料	評価
RD2009/00031/00 (R42404)	GSK1265744: A 26-week Oral Gavage Toxicity Study in the Rat Followed by a 6-week Recovery Period	2009年1月～2010年6月	[redacted](カナダ)	海外	社内資料	評価
CD2007/00577/00 (D07170)	GSK1265744B: 7-Day Oral Dose-Range Toxicity Study in Monkeys	2007年6月～2007年9月	GSK-UM(米国)	海外	社内資料	参考
CD2007/00680/00 (G07171)	GSK1265744B: 14-Day Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys	2007年7月～2008年1月	GSK-UM(米国)	海外	社内資料	評価
CD2007/00680/01 (G07171)	GSK1265744B: 14-Day Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys	2007年7月～2008年1月(2019年7月改訂)	GSK-UM(米国)	海外	社内資料	評価
CD2008/00632/00 (G08079)	GSK1265744B: 4-Week Oral Gavage Toxicity Study in Monkeys Followed by a 2-Week Recovery Period	2008年5月～2009年4月	GSK-UM(米国)	海外	社内資料	評価
RD2009/00027/00 (P42405)	GSK1265744B: A 39 Week Oral Gavage Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a 6-Week Recovery Period	2009年1月～2010年6月	[redacted](カナダ)	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1						
WD2007/00787/00 (V27560)	GSK1265744B: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with Salmonella typhimurium and Escherichia coli	2007年5月～2007年9月	[redacted](英国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.3.1						
WD2007/01740/00 (MLA-600)	GSK1265744A: In Vitro Mutation Assay with L5178Y Mouse Lymphoma Cells at the TK Locus	2006年6月～ 2007年11月	GSK-Ware(英国)	海外	社内資料	参考
WD2007/00788/00 (V27561)	GSK1265744B: In Vitro Mutation Assay with L5178Y Mouse Lymphoma Cells at the TK Locus	2007年5月～ 2007年9月	[redacted](英国)	海外	社内資料	評価
2014N213336_00 (Ames-2047)	GSK2598837A: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with Salmonella typhimurium and Escherichia coli (screening study)	2014年4月～ 2015年4月	GSK-Ware(英国)	海外	社内資料	参考
2012N150640_00 (Ames-1452)	GSK2598884A: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with Salmonella typhimurium and Escherichia coli (screening study).	2012年7月～ 2012年11月	GSK-Ware(英国)	海外	社内資料	参考
2012N150637_00 (Ames-1451)	GSK2598883A: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with Salmonella typhimurium and Escherichia coli (screening study).	2012年7月～ 2012年11月	GSK-Ware(英国)	海外	社内資料	参考
2012N149508_00 (Ames-1449)	GSK2598836A: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with Salmonella typhimurium and Escherichia coli (screening study).	2012年6月～ 2013年1月	GSK-Ware(英国)	海外	社内資料	参考
2014N212365_00 (Ames-2038)	GI151788X (Dimethyl oxalate): Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with Salmonella typhimurium and Escherichia coli (screening study).	2014年4月～ 2015年3月	GSK-Ware(英国)	海外	社内資料	参考
2014N212376_00 (Ames-2039)	GSK2598835A: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with Salmonella typhimurium and Escherichia coli (screening study).	2014年4月～ 2015年3月	GSK-Ware(英国)	海外	社内資料	参考
2014N213208_00 (Ames-2040)	GSK2598882A: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with Salmonella typhimurium and Escherichia coli (screening study).	2014年4月～ 2015年3月	GSK-Ware(英国)	海外	社内資料	参考
2014N213980_00 (Ames-2048)	GSK2598881A: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with Salmonella typhimurium and Escherichia coli (screening study).	2014年4月～ 2015年7月	GSK-Ware(英国)	海外	社内資料	参考
2014N215867_00 (Ames-2071)	GSK3036871A: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with Salmonella typhimurium and Escherichia coli (screening study).	2014年5月～ 2015年3月	GSK-Ware(英国)	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.3.2						
WD2007/00789/00 (R27562)	GSK1265744B: Oral Bone Marrow Micronucleus Assay in Rats	2007年5月～2007年11月	[redacted](カナダ)	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.1						
2017N310750_00 (M30877G)	GSK1265744B: A 2-Year Oral (Gavage) Carcinogenicity Study in Mice	2014年9月～2017年9月	[redacted](カナダ)	海外	社内資料	評価
2017N310751_00 (R30876G)	GSK1265744B: A 2-Year Oral (Gavage) Carcinogenicity Study in Rats	2014年9月～2017年9月	[redacted](カナダ)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.1						
2014N207479_00 (R70481G)	GSK1265744B: Oral Male Fertility Study in Rats	2013年12月～2014年8月	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価
CD2009/00105/00 (G08284)	GSK1265744B: Oral Female Fertility, Early Embryonic and Embryo Fetal Development Study in Rats	2009年3月～2009年9月	GSK-UM(米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2						
CD2008/01276/00 (D08251)	GSK1265744B: Oral Dose Range Study in Female Rabbits	2008年10月～2010年3月	GSK-UM(米国)	海外	社内資料	参考
CD2009/00842/00 (G08307)	GSK1265744B: Oral Embryo Fetal Development Study in Rabbits	2009年10月～2010年6月(2013年11月改訂)	GSK-UM(米国)	海外	社内資料	評価
CD2009/00842/01 (G08307)	GSK1265744B: Oral Embryo Fetal Development Study in Rabbits	2009年10月～2010年6月(2013年11月改訂)	GSK-UM(米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3						
2015N236973_00 (R70586G)	GSK1265744B: Oral Pre- and Postnatal Developmental Study in Rats	2014年8月～2015年6月	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価
2016N281797_01 (R70909N)	GSK1265744B: Oral Investigative Pre- and Postnatal Development Study in Rats	2016年1月～2016年7月(2020年4月改訂)	[redacted](米国)	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.5.3						
2017N311115_00(R71069N)	GSK1265744B: Oral Investigative Toxicokinetics Study in Rats	2016年10月～2017年3月	[redacted](米国)	海外	社内資料	参考
4.2.3.6						
2019N396399_00(41501616)	GSK1265744B: Determination of Skin Irritation Potential Using the SKINETHIC™ Reconstructed Human Epidermis Model	2015年10月～2017年3月	[redacted](英国)	海外	社内資料	評価
2019N396400_00(41501617)	GSK1265744B: Determination of Eye Irritation Potential using the SkinEthicTM Reconstructed Human Corneal Epithelial Model	2015年12月～2017年3月	[redacted](英国)	海外	社内資料	評価
2019N396237_00(41501619)	GSK1265744B: Local Lymph Node Assay in the Mouse (LLNA) Incorporating the Reduced LLNA (rLLNA): Individual Approach	2015年11月～2016年08月	[redacted](英国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.2						
2013N179070_00(R70426G)	GSK1265744B: A 28-Day Oral Gavage T Cell-Dependent Antibody Response (TDAR) Study in the Rat	2013年10月～2014年5月	[redacted](カナダ)	海外	社内資料	評価
2018N367799_00(R71343N)	GSK1265744B: A 39-Day Oral (Gavage) T Cell Dependent Antibody Response (TDAR) Study in the Rat followed by an 8-Week Off-Dose Period	2017年12月～2018年6月	[redacted](カナダ)	海外	社内資料	参考

第5部（臨床試験報告書）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.1							
ITZ111682	A Single Dose, Randomized Study to Assess the Relative Bioavailability of Two Formulations and Food Effect on GSK1265744 in Healthy Male and Female Subjects	2008年6月30日～2008年8月8日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
LAI116815	A Single-Center, Randomized, Open-Label, Study to Assess the Relative Bioavailability of New Formulations of GSK1265744 LAP in Healthy Adult Subjects	2013年1月14日～2014年4月21日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.1							
LAI117020	A Two Part, Single-center, Randomized, Open-label, Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability of New Tablet Formulations of GSK1265744 in Healthy Adult Subjects	2014年2月26日～ 2014年7月12日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
201741	A Phase 1, single-center, randomized, open-label, crossover study to assess the relative bioavailability of Phase III tabletformulation candidates in healthy adult subjects	2015年3月10日～ 2015年6月5日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
LAI116585	A Single-Center, Randomized, Open-Label, Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability of New Formulations of GSK1265744 in Healthy Adult Subjects.	2012年8月29日～ 2012年11月5日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4							
2012N133238_00	Validation of a Method for the Determination of GSK1265744 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	2012年2月～ 2012年9月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価	無
2014N193953_00	Validation of a Method for the Determination of GSK1265744 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	2012年2月～ 2014年2月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価	無
2014N192374_01	Validation of a Method for the Determination of GSK1265744 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	2014年2月～ 2018年5月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価	無
2016N306524_00	Validation of a Method for the Determination of GSK1265744 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	2014年2月～ 2018年5月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価	無
RD2008/00249/00	The Validation of a Method for the Determination of GSK1265744 in Human Plasma (range 10 to 10000 ng/mL) using HPLC-MS/MS	2008年2月～ 2008年2月	GSK RTP（米国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4							
2014N208171_00	Supplemental Validation Data to “The Validation of a Method for the Determination of GSK1265744 in Human Plasma (range 10 to 10000 ng/mL) using HPLC-MS/MS”	2011年3月～2011年3月	GSK RTP（米国）	海外	社内資料	評価	無
2018N369172_00	Validation of a Method for the Determination of Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	2010年11月～2013年10月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
2015N230737_00	Validation of a Method for the Determination of GSK1265744 in Human Plasma Ultra Filtrate: Human Plasma (90:10) by HPLC with MS/MS Detection	2015年2月～2015年9月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
2018N370858_00	Validation of a Method for the Determination of GSK1265744 in Human Cerebrospinal Fluid by HPLC with MS/MS Detection	2017年8月～2018年9月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
RD2008/01746/00	The Validation of a Method for the Determination of Etravirine in Human Plasma (range 5 to 4500 ng/mL) using UPLC-MS/MS	2008年12月～2008年12月	GSK RTP（米国）	海外	社内資料	評価	無
2018N369907_00	LC-MS/MS determination of TMC278 (JNJ-16150108) in human heparin plasma samples originating from clinical trial LAI115428	2012年11月～2013年5月	[redacted]（中国）	海外	社内資料	参考	無
2012N153127_00	Determination of GSK1265744 in Human Plasma Samples from LAI116482 by HPLC with MS/MS Detection	2012年10月～2013年10月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
2012N152369_00	Determination of GSK1265744 in Human Plasma Samples from LAI116585 by HPLC with MS/MS Detection	2012年10月～2013年1月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
2013N164530_00	Determination of GSK1265744 in Human Plasma Samples from LAI116815 by HPLC with MS/MS Detection	2013年4月～2013年9月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4							
2013N164531_00	Determination of Midazolam in Human Plasma Samples from LAI116815 by HPLC with MS/MS Detection	2013年4月～2013年9月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価	無
2013N171667_00	Determination of GSK1265744 in Human Plasma Samples from LAI117008 by HPLC with MS/MS Detection	2013年7月～2013年9月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価	無
2013N179556_00	Radioanalysis Support for Clinical Study No. LAI117008	2013年5月～2013年10月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価	無
2014N200138_00	Determination of GSK1265744 in Human Plasma Samples from LAI117009 by HPLC with MS/MS Detection	2014年4月～2014年8月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価	無
2015N252398_00	Determination of GSK1265744 in Human Plasma Samples from LAI117010 by HPLC with MS/MS Detection	2015年8月～2015年10月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価	無
2016N301207_00	A study to investigate the presence of GSK3388352 in human plasma samples transferred from study LAI117010	2016年6月～2016年9月	GSK Ware (英国)	海外	社内資料	評価	無
2014N220153_00	Determination of GSK1265744 in Human Plasma Samples from LAI117011 by HPLC with MS/MS Detection	2014年11月～2015年2月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価	無
2012N135068_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1265744 in Human Plasma	2012年1月～2012年2月	GSK RTP（米国）	海外	社内資料	評価	無
2012N143230_00	LC-MS/MS determination of TMC278 (JNJ-16150108) in human heparin plasma samples originating from clinical trial TMC278LAI116181	2012年2月～2012年6月	[redacted]（中国）	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4							
2013N161230_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1265744 in Human Plasma	2010年11月～2012年12月	GSK RTP（米国）	海外	社内資料	評価	無
2018N384098_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1265744 in Human Plasma	2008年3月～2008年11月	GSK RTP (米国)	海外	社内資料	評価	無
2014N213007_00	Determination of GSK1265744 in Human Plasma Samples from 201120 by HPLC with MS/MS Detection	2014年8月～2016年7月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価	無
2015N235617_00	Determination of GSK1265744 in Human Plasma Samples from 201741 by HPLC with MS/MS Detection	2015年4月～2015年7月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価	無
2017N339493_00	Determination of GSK1265744 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection for Sponsor Reference Number 205712	2017年8月～2017年11月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価	無
2017N353765_00	Determination of GSK1265744 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection for Sponsor Reference Number 205712	2017年8月～2017年12月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価	無
RD2009/01270/00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1265744 in Human Plasma	2009年9月～2009年9月	GSK RTP（米国）	海外	社内資料	評価	無
RD2009/01175/00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1265744 in Human Plasma	2009年7月～2009年8月	GSK RTP（米国）	海外	社内資料	評価	無
2018N383277_00	Determination of GSK1265744 in Human Plasma and Cerebrospinal Fluid and Plasma Ultrafiltrate Samples from 200056 by HPLC with MS/MS Detection	2014年7月～2018年9月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4							
2017N319681_01	Determination of GSK1265744 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection for Sponsor Reference Number 201584	2017年3月～2019年11月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価	無
2017N319687_01	Determination of GSK1265744 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection for Sponsor Reference Number 201585	2017年3月～2019年6月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価	無
2018N369352_01	Determination of GSK1265744 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection for Sponsor Reference Number 207966	2018年4月～2019年9月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価	無
2018N384190_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1265744 in Human Plasma	2008年7月～2008年7月	GSK RTP (米国)	海外	社内資料	評価	無
2011N115920_00	Investigation of GSK1265744 Metabolites in Human Plasma and Urine, Following Single Subcutaneous (SC) and Intramuscular (IM) Administration of a GSK1265744 Long Acting Parenteral Formulation to Healthy Male and Female Subjects	2011年5月～2011年11月	GSK RTP（米国）	海外	社内資料	評価	無
2012N142606_00	The Validation of a Method for the Determination of GSK1265744 (range 2.5 to 1000 ng/mL) in Human Rectal, Cervical, and Vaginal Tissue Homogenate using HPLC-MS/MS	2012年6月～2013年8月	GSK RTP（米国）	海外	社内資料	評価	無
2012N143472_00	Investigation of GSK1265744 Metabolites in Human Plasma and Urine, Following 30mg Oral Repeat Dose Administration in Healthy Subjects	2012年7月～2012年12月	GSK RTP（米国）	海外	社内資料	評価	無
2012N144315_00	Validation of a method for the determination of JNJ-16150108 (TMC278) in human plasma samples	2010年3月～2010年5月	[redacted]（オランダ）	海外	社内資料	参考	無
2013N161231_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1265744 in Human Rectal, Cervical, and Vaginal Tissue Homogenate	2011年11月～2012年7月	GSK RTP（米国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4							
2013N173475_00	Validation of a Method for the Determination of Midazolam, 1'-Hydroxymidazolam, and 4-Hydroxymidazolam in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	2013年2月～2013年6月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
2018N369483_00	Amendment for Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of TMC278 (JNJ-16150108) in human heparin plasma	2008年10月～2009年3月(2013年5月改訂)	[redacted]（中国）	海外	社内資料	参考	無
2021N464496_00	DETERMINATION OF TMC278 IN HUMAN HEPARIN PLASMA SAMPLES BY LC-MS/MS (API 4000)	2018年5月～2021年1月	[redacted]（オランダ）	海外	社内資料	参考	無
2019N401540_02	Partial validation of a method for the determination of TMC278 in human K2-EDTA plasma samples	2012年9月～2018年12月	[redacted]（オランダ）	海外	社内資料	参考	無
2019N401880_00	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)	2017年9月～2019年3月	[redacted]（オランダ）	海外	社内資料	参考	無
2019N415708_00	PARTIAL VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF TMC278 IN HUMAN EDTA PLASMA SAMPLES BY LC-MS/MS (API4000)	2018年5月～2018年8月	[redacted]（オランダ）	海外	社内資料	参考	無
2019N415710_00	PARTIAL VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF TMC278 IN HUMAN HEPARIN PLASMA SAMPLES BY LC-MS/MS (API4000)	2018年10月～2018年12月	[redacted]（オランダ）	海外	社内資料	参考	無
RD2009/01319/00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of Etravirine in Human Plasma	2009年9月～2009年9月	GSK RTP（米国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.2.2							
205712	Phase I, single-center, open label, fixed-sequence cross-over study to evaluate the effect of rifabutin on the pharmacokinetics of oral cabotegravir in healthy subjects	2017年6月6日～2017年9月7日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	有
LAI116181	A Phase 1, Open-Label, Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 and Rilpivirine and Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Adult Subjects	2011年11月7日～2012年2月20日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
LAI117010	Phase I, single-center, open label, fixed-sequence cross-over study to evaluate the effect of rifampin on the pharmacokinetics of oral cabotegravir in healthy subjects	2015年7月1日～2015年9月11日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	有
LAI117011	An Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive Containing Levonorgestrel and Ethinyl Estradiol when Co-administered with GSK1265744 in Healthy Adult Female Subjects	2014年8月14日～2014年12月1日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
ITZ111839	A Phase I, open label crossover study to evaluate the effect of etravirine on GSK1265744 pharmacokinetics in healthy adult subjects (ITZ111839)	2009年7月29日～2009年9月28日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.1							
201479	A Phase I Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 in Subjects with Hepatic Impairment and Healthy Matched Control Subjects	2015年6月22日～2016年9月16日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	有
201480	A Phase I, Open-Label, Parallel-Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 in Subjects with Severe Renal Impairment and Healthy Matched Control Subjects	2015年7月13日～2016年11月1日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	有
ITZ111451	A Double-Blind, Parallel, Randomized, Placebo-Controlled, Single and Repeat Dose Escalation First Time in Human Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GSK1265744 in Healthy Male and Female Subjects and Subjects Infected with HIV	2008年2月13日～2008年11月18日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.3.1							
LAI114433	An Observer- and Subject-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled, Single Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intramuscular and Subcutaneous Long Acting GSK1265744 in Healthy Subjects	2010年9月29日～2012年11月20日	ViiV Healthcare,	海外	社内資料	評価	無
LAI117008	An Open Label, Non-Randomized, Mass Balance Study to Investigate the Recovery, Excretion, and Pharmacokinetics of 14C-GSK1265744 Administered as a Single Oral Dose and a Placebo-Controlled, Randomized Study to Describe the Pharmacokinetics of a Supratherapeutic Dose of GSK1265744 in Healthy Adult Subjects.	2013年5月8日～2013年11月10日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
LAI115428	A Randomized, Open Label Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Repeat Dose Administration of Long Acting GSK1265744 and Long-Acting TMC278 Intramuscular and Subcantenous Injections in Healthy Adult Subjects	2012年5月10日～2013年11月27日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
205696	A Phase I study evaluating the effect of a high fat meal on the pharmacokinetics of cabotegravir in healthy adult volunteers	2016年6月28日～2016年8月25日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	有
201120	A Phase IIa Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Acceptability of Long Acting Injections of the HIV Integrase Inhibitor, GSK1265744, in HIV Uninfected Men (ÉCLAIR)	2014年3月27日～2015年5月15日	GlaxoSmithKline / ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
201120-week81	A Phase IIa Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Acceptability of Long Acting Injections of the HIV Integrase Inhibitor, GSK1265744, in HIV Uninfected Men (ÉCLAIR) – Week 81 Results	2014年3月27日～2016年2月23日	GlaxoSmithKline / ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.2							
ITZ112929	A Phase 2a Study to Compare Antiviral Effect, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GSK1265744 Monotherapy Versus Placebo in HIV-1 Infected Adults (ITZ112929)	2009年6月9日～2009年8月13日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.3.4							
2015N258625	A Mechanistic Static Model-Based Evaluation of cabotegravir (GSK1265744) as a perpetrator of drug-drug interactions	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
2018N389974	Evaluation of Cabotegravir (GSK1265744) Drug-Drug Interactions using Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling.	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.5							
2019N421460 (207966-week48)	Population Pharmacokinetic Evaluation of CabotegravirQ8W Regimen	-	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	有
2018N384611	Population Pharmacokinetic Analysis of Cabotegravir, Amendment 1	-	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	有
5.3.4.1							
LAI117009	A Study to Evaluate the Effect of GSK1265744 150mg Administered Orally Every 12h x 3 Doses on Cardiac Conduction as Assessed by 12-lead Electrocardiogram Compared to Placebo and a Single Oral Dose of Moxifloxacin	2014年1月21日～ 2014年6月10日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	有
5.3.4.2							
LAI116482-week24	A Phase IIb, dose ranging study of oral GSK1265744 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 GSK1265744 is combined with oral rilpivirine in HIV-1 infected, antiretroviral therapy naive adult subjects	2012年8月6日～ 2013年4月30日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
LAI116482-week48	A Phase IIb, Dose Ranging Study of Oral GSK1265744 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 GSK1265744 is Combined with Oral Rilpivirine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Therapy Naive Adult Subjects	2012年8月6日～ 2013年10月10日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.4.2							
LAI116482-week96	A Phase IIb, Dose Ranging Study of Oral GSK1265744 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 GSK1265744 is combined with Oral Rilpivirine (RPV) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Therapy Naive Adult Subjects - Week 96 Results	2012年8月6日～2014年9月11日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	有
LAI116482-week144	A Phase IIb, Dose Ranging Study of Oral GSK1265744 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 GSK1265744 is Combined with Oral Rilpivirine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Therapy Naive Adult Subjects - Week 144 Results	2012年8月6日～2015年12月18日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
LAI116482-EndofStudy	Phase IIb, Dose Ranging Study of Oral GSK1265744 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 GSK1265744 is combined with Oral Rilpivirine (RPV) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Therapy Naive Adult Subjects – End of Study Report	2012年8月6日～2019年1月15日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
200056-week32	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 32 - Primary Endpoint	2014年4月28日～2015年8月13日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
200056-week48	A Phase IIb Study Evaluating a Long-Acting Intramuscular Regimen of GSK1265744 plus RPV 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 48 - Secondary Endpoint	2014年4月28日～2015年12月10日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.4.2							
200056-week96	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 96 - Secondary Endpoint	2014年4月28日～2016年11月10日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
200056-week128	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 128 Extension Switch Analysis Clinical Study Report	2014年4月28日～2017年6月30日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
200056-week160	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 160 - Clinical Study Report	2014年4月28日～2018年1月31日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	有
200056-week256	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	2014年4月28日～2019年12月5日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
200056-csf	An assessment of the Pharmacokinetics (PK) of Cabotegravir (CAB) and Rilpivirine (RPV) in the Plasma and Cerebrospinal Fluid (CSF) following LA Intramuscular Administration in Subjects Currently Enrolled into the LATTE-2 Phase 2b Study	2017年10月31日～2018年2月21日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1							
201584-week48	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: Week 48 - Primary Endpoint	2016年10月27日～2018年8月30日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	有

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.5.1							
201584-week96	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: Week 96/100 Results – Secondary Endpoint	2016年10月27日～2019年9月12日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
201584-week124	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: Week 124 – Amendment 01	2016年10月27日～2020年2月21日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
201584-Japanese	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: Week 48 - Japanese population sub-analysis	2016年10月27日～2018年8月30日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	有
207966-week48	A Phase IIIb, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Non-inferiority, Openlabel 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	2017年10月27日～2019年6月6日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	有
207966-week96	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: Study 207966 (ATLAS-2M) Week 96/100 CSR	2017年10月27日～2020年6月5日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.5.1							
201585-week48	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	2016年10月28日～2018年5月29日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	有
201585-week96	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: Week 96 - Endpoint	2016年10月28日～2019年4月16日	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.3							
1	ise	-	-	海外	社内資料	評価	有
2	iss	-	-	海外	社内資料	評価	有
205162	Meta-Analysis Results Report for 205162: PGx7646: Evaluation of relationships between UGT1A1 and UGT1A9 genotypes and cabotegravir pharmacokinetics and tolerability	-	-	海外	社内資料	評価	無
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	-	-	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.4							
201585-PBMC	Baseline PBMC NNRTI and/or INSTI mutations and the effect on long acting cabotegravir + rilpivirine efficacy in ATLAS (201585)	-	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
2019N395410_00	Evaluation of GSK1265744B against a Range of Viruses	2019年1月報告	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.5.4							
207966-PBMC	Baseline PBMC NNRTI and/or INSTI mutations and the effect on long acting cabotegravir + rilpivirine efficacy in ATLAS-2M (207966)	-	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
2013N166662_00 (S-265744-EB-007-R)	Anti-HIV Activity of S-265744 sodium against Raltegravir-Resistant HIV-1 Strains	2009年3月～12月 (2009年12月報告)	[redacted] (日本)	国内	社内資料	参考	無
2013N166663_00 (S-265744-EB-008-R)	Anti-HIV Activity of S-265744 sodium against Reverse Transcriptase Inhibitor-Resistant HIV-1 Strains	2009年3月～6月 (2009年6月報告)	[redacted] (日本)	国内	社内資料	参考	無
2013N166664_00 (S-265744-EB-009-R)	Anti-HIV Activity of S-265744 sodium against Protease Inhibitor-Resistant HIV-1 Strains	2009年3月～6月 (2009年6月報告)	[redacted] (日本)	国内	社内資料	参考	無
2013N166665_00 (S-265744-EB-010-R)	Isolation of S-265744 Resistant Mutants from Integrase Inhibitor-Resistant HIV-1 Strains	2009年3月～2010年2月 (2010年2月報告)	[redacted] (日本)	国内	社内資料	参考	無
2013N166667_00 (S-265744-EB-012-N)	Evaluation for the Susceptibility of S-265744-Resistant HIV-1 Strains Isolated from in vitro Passage Study to S-265744	2012年6月～2013年2月 (2013年2月報告)	[redacted] (日本)	国内	社内資料	評価	無
2013N166668_00 (S-265744-EB-013-N)	Anti-HIV-1 Activity of S-265744 in Combination with Other Antiviral Agents in MT-4 Cells	2012年6月～2013年3月 (2013年3月報告)	[redacted] (日本)	国内	社内資料	評価	無
RH2010/00019/00 (S-265744-EB-011-N)	Analysis of Antiviral Mechanism of S-265744 sodium on HIV Replication by Quantitative PCR	2009年10月～2010年5月 (2010年5月報告)	[redacted] (日本)	国内	社内資料	評価	無
RH2008/00133/00	Testing of GSKD Against a Panel of HIV-1 and HIV-2 Virus Isolates in Fresh Human PBMCs and Macrophage Cells	2008年6月報告	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価	無
RH2007/00218/00 (CJ-2007-ERC-265744-001)	Antiviral and biochemical activity of HIV integrase inhibitor ERC-265744	2006年3月～12月 (2007年7月報告)	[redacted] (日本)	国内	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.5.4							
RH2007/00213/00 (E-265744-EB-001-R)	Anti-HIV Activity of ERC-265744 against INI-Resistant HIV-1 Strains	2007年1月～6月（2007年6月報告）	[redacted]（日本）	国内	社内資料	参考	無
RH2007/00210/00 (E-265744-EB-002-R)	Isolation of ERC-1265744 Resistant Mutants of HIV-1	2007年1月～8月（2007年8月報告）	[redacted]（日本）	国内	社内資料	参考	無
RH2007/00092/01	Testing of GSK1265744B Against Multiple Clinical Isolates of HIV-1	2007年4月～5月（2008年1月報告）	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価	無
RH2007/00068/00	In Vitro Antiviral Activity of the HIV Integrase Inhibitor, GSK1265744	2006年1月～2007年2月（2007年8月報告）	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価	無
RH2007/00034/00	Cytotoxicity Evaluation of the HIV-1 Integrase Inhibitor GSK1265744A in Human B and T Cell Lines and Peripheral Blood Lymphocytes	2006年9月～10月（2007年11月報告）	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価	無
2019N407481_00	INTEGRASE GENOTYPES AT INDUCTION BASELINE (WEEK -20) IN FLAIR (201584)	-	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無

1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

第4部	非臨床試験報告書
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3	その他の試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
4.2.3.7.7	その他の試験

第5部のうち、以下の項目

5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.5.2	非対照試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録