シュンレンカ®皮下注 463.5mg
及びシュンレンカ®錠 300mg
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、ギリアド・サイエンシズ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。

ギリアド・サイエンシズ株式会社

レナカパビルナトリウム

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁
表目次 3
図目次 4
略号一覧表 5
1 起原又は発見の経緯 6
2 品質に関する試験の概略 8
3 非臨床試験成績の概略 9
4 臨床試験成績の概略 10
4.1 臨床薬理 10
4.2 有効性及び安全性の要約 10
5 開発の経緯 12
5.1 臨床データパッケージ 12
5.2 LEN の開発 12
6 参考文献 14

表目次

頁
表 1.　主要な臨床試験 10
表 2.　臨床試験一覧 12

図目次

頁

図 1.　開発の経緯図.....7

略号一覧表

略号	英語	日本語
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
ARV	antiretroviral	抗レトロウイルス
$AUC_{Day1\text{-}Week26SC}$	partial area under the concentration versus time curve from time Day1 to time Week 26SC	皮下投与したときの Day1 から Week26 までの部分的血漿中濃度-時間曲線下面積
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HIV-1	human immunodeficiency virus type 1	ヒト免疫不全ウイルス 1 型
HTE	heavily treatment-experienced	多剤治療歴
INSTI	integrase strand-transfer inhibitor	インテグラーゼ阻害剤
LEN	lenacapavir	レナカパビル
NNRTI	non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor	非核酸系逆転写酵素阻害剤
NOAEL	no-observed-adverse-effect level	無毒性量
NRTI	nucleoside reverse transcriptase inhibitor	核酸系逆転写酵素阻害剤
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PI	protease inhibitor	プロテアーゼ阻害剤
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PWH	people with HIV	HIV 陽性者
SC	subcutaneous	皮下
SDD	spray-dried dispersion	噴霧乾燥分散品
TQT	thorough QT	—

1　起原又は発見の経緯

レナカパビル（LEN）は、ヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）カプシド機能を選択的に多段階で阻害する新規のファーストインクラスの薬剤として Gilead Sciences, Inc.が創薬し開発中である。カプシドを介したプレインテグレーション複合体の核内移行の阻害や、ビリオン産生及び正常カプシドコアの形成の障害を含むウイルスのライフサイクルの複数の段階でヒト免疫不全ウイルス（HIV）を阻害する。LEN 存在下では、ウイルスのカプシドは、異常な形状を呈する。このような異常ウイルス粒子も、新たな標的細胞に感染するが、正常形成されたカプシドコアがないため、逆転写を維持できず、複製することができない。

LEN は、強力な抗ウイルス活性、新規の耐性プロファイル、ヒトでの低クリアランス及び経口又は長期作用型の非経口製剤に適した物理化学的特性を有する。

既承認の抗レトロウイルス（ARV）薬剤クラス（核酸系逆転写酵素阻害剤［NRTI］、非核酸系逆転写酵素阻害剤［NNRTI］、プロテアーゼ阻害剤［PI］及びインテグラーゼ阻害剤［INSTI］など）に対する耐性を有する HIV-1 を含め、すべての主要なタイプの HIV-1 に対する活性が期待される。

また、新規作用機序であるため、既承認薬との重複耐性のない新規 ARV 薬として、治療選択肢が限られている多剤耐性を有する HIV 陽性者に対する高いアンメットメディカルニーズを満たす可能性がある。

LEN は、投与間隔が長期間（最大 6 ヵ月）となるような長期作用型 ARV 療法として開発中である。多剤耐性 HIV-1 陽性者に対する治療レジメンでは、6 ヵ月に 1 回投与の皮下投与用注射液と初回負荷投与用経口フィルムコーティング錠の 2 剤形を使用する。

LEN の開発の経緯図を図 1 に示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
レナカパビルナトリウム

図 1.　　開発の経緯図

		20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]
製剤開発（規格）	注射剤	[redacted]							
	錠剤								
安定性	注射剤								
	錠剤								
薬理	効力を裏付ける試験								
	副次的薬理試験								
	安全性薬理試験								
	薬力学的薬物相互作用								
薬物動態	吸収、分布、代謝、排泄								
	薬物動態学的薬物相互作用								
毒性	単回投与								
	反復投与								
	遺伝毒性								
	生殖発生毒性								
	局所刺激性								
	その他※								
臨床試験	第1相、Thorough QT								
	海外第1相、9試験								
	第2相、GS-US-200-4334試験								
	第2/3相、GS-US-200-4625試験								

※[redacted]

※[redacted]

2　品質に関する試験の概略

LEN は、6 ヵ月に 1 回投与の皮下投与用注射液及び経口投与用フィルムコーティング錠の 2 剤形が開発された。経口投与用製剤は、目標とする血漿中濃度に速やかに到達させるための負荷投与として使用する。

皮下注製剤

市販予定の注射剤は、LEN 309 mg/mL を含有する保存剤なしの皮下投与用無菌溶液であり、LEN ナトリウムとして 315 mg/mL を含有する。溶液は、エラストマー製の栓及びポリプロピレン製フリップオフキャップ付きアルミニウム製オーバーシールで封された使い捨てガラスバイアルで包装される。2 本のバイアルは、医療従事者が患者に LEN 注射液を投与するために必要なすべての資材を含むセット製品として梱包される。

LEN は当初、第 1 相臨床試験では皮下投与用水性懸濁液として評価された。LEN 遊離酸及び LEN ナトリウム溶液を用いて追加の第 1 相試験が実施され、主要な臨床試験及び安定性試験用基準ロットとして、ポリエチレングリコール（PEG）300 及び注射用水から成る LEN ナトリウム溶液が選択された。主要な臨床試験で使用した LEN 注射液 309 mg/mL の組成は、市販予定の LEN 注射液 309 mg/mL の組成と同一である。

経口製剤

市販予定の錠剤は、LEN 300 mg を含有する即放錠であり、LEN ナトリウム 306.8 mg に相当する。LEN ナトリウム原薬を[redacted]及び[redacted]と共に[redacted]し、製剤中間体として LEN 噴霧乾燥分散品（LEN SDD）を形成する。LEN SDD は、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を用いて[redacted]造粒する。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウムで滑沢処理し、打錠して LEN 300 mg 錠とし、Opadry II Green [redacted] でフィルムコーティングする。

LEN は当初、[redacted]遊離酸として単離され、第 1 相臨床試験では溶液を封入したカプセル剤（LEN カプセル）として評価された。その後、[redacted]ナトリウム塩（LEN ナトリウム）として単離され、LEN SDD を形成して即放錠（LEN 錠）とし、第 1 相、第 2 相及び第 2/3 相臨床試験で評価された。主要な臨床試験で使用した LEN 300 mg 錠の組成は、市販予定の LEN 300 mg 錠の組成と同一である。

LEN 注射剤及び LEN 錠の開発の詳細は、CTD 2.3.P.2 に記載した。

3　非臨床試験成績の概略

HIV-1 陽性者における LEN の長期使用を裏付けるために必要な非臨床試験は完了している。試験としては、効力を裏付ける薬理試験及び副次的薬理試験、安全性薬理コアバッテリー試験、吸収、分布、代謝、排泄（ADME）及び薬物相互作用を評価するための試験を含む薬物動態（PK）評価、ラット及びイヌを用いた単回静脈内投与毒性試験、ラットでは最長 26 週間、イヌでは最長 39 週間の反復皮下投与毒性試験、in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験、ラットを用いた受胎能、胚･胎児発生、出生前及び出生後発生の毒性試験、ラット及びイヌを用いた 1 ヵ月間経口投与毒性試験を含む。加えて、その他の毒性試験として、局所刺激性試験、抗原性試験、遺伝毒性試験や不純物に関する毒性試験を実施した。ラットとイヌは、高い全身曝露量が得られ、LEN の体内動態がヒトと類似していることから、反復投与による毒性試験評価に適した動物種と考える。

非臨床薬理試験の結果、LEN は HIV-1 の複製に対する強力な阻害薬であり、既承認の ARV 薬に耐性のある広範な HIV-1 変異株及び臨床分離株に対して十分な活性を示し、すべての主要な HIV-1 サブタイプの臨床分離株に対して同様の抗ウイルス活性を有しており、さらに他の ARV 薬との併用において相乗的な in vitro 抗ウイルス活性を示した。これらのデータは、LEN が複数段階で HIV-1 カプシド機能を強力かつ選択的に阻害することを示しており、その作用機序は既存の抗 HIV 治療とは異なり、補完するものである。また、安全性薬理試験では、LEN は中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対して臨床的に関連する作用を示さなかった。

イヌでは肝胆道系の機能障害に関連した薬剤関連の影響が認められ、輸送タンパク質であるイヌの胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）に対する LEN の阻害が原因であると考えられた。ヒトの BSEP（hBSEP）に対する LEN の阻害作用は、イヌの BSEP（dBSEP）に比べて 1/10 の効力しかなく、ヒトの血漿中濃度はイヌの血漿中濃度よりも大幅に低い。この結果、ヒトでの曝露量比は、無毒性量（NOAEL）で 8 倍、作用量では少なくとも 51 倍となる。

ラット及びイヌに LEN を 30 mg/kg/日までの用量で連日経口投与しても、毒性変化は認められなかった。ラットでは皮下投与で 6 ヵ月間曝露又は 28 日間の連日経口投与により、それぞれ臨床曝露量の 5 倍及び 21 倍に達しても、標的臓器毒性は認められなかった。イヌでは、28 日間連日経口投与した結果、臨床 $AUC_{Day1\text{-}Week\ 26SC}$ の 46 倍までの曝露量に達したが、標的臓器毒性は認められなかった。イヌでは、極めて高用量の単回静脈内投与及び反復皮下投与後に可逆的な肝機能への影響が認められ、dBSEP トランスポーターの阻害と符合した。LEN は、hBSEP トランスポーターよりも dBSEP トランスポーターをより強力に阻害し、大きな曝露量比があることから、LEN の安全性が裏付けられている。LEN には遺伝毒性は認められなかった。トランスジェニックマウスを用いた 6 ヵ月間の試験では、がん原性は認められなかった。ラットを用いた 2 年間のがん原性試験は実施中である。LEN の生殖発生毒性試験では、受胎能、胚･胎児の発生、F_1 新生児の発達、生存率、発育に毒性変化を生じないことが確認された。皮下投与によるラットの出生前及び出生後発生毒性試験では、生後 10 日の新生児に低濃度の LEN が検出された。ラット、イヌ、ウサギにおける注射部位の慢性肉芽腫性炎症反応は、LEN 皮下デポに対する異物反応であり、想定された宿主反応である。肉芽腫性炎症は、HIV 治療用のものを含む生物活性物質の皮下及び筋肉内への移植後に観察されている[1,2,3]。

概して、非臨床試験データは、HIV-1 感染症の治療薬として申請する LEN の良好なベネフィット／リスクプロファイルを裏付けている。詳細は非臨床試験の概括評価（CTD 2.4）に示す。

4 臨床試験成績の概略

4.1 臨床薬理

第 1 相、第 2 相及び第 2/3 相試験における LEN の包括的臨床薬理プログラムでは、HIV 陽性者に対する治療薬としての LEN の使用を支持する結果が得られた（CTD 2.7.2、1.2 項、1.3 項及び 2 項）。第 1 相試験では、健康被験者（GS-US-200-4070 試験、GS-US-200-4071 試験、GS-US-200-4538 試験）及び HIV 陽性者（GS-US-200-4072 試験）を対象として、LEN 錠及び皮下投与用製剤について単回漸増投与時の PK のほか、ADME（GS-US-200-4329 試験）、thorough QT（TQT、GS-US-200-4332 試験）、薬物相互作用（GS-US-200-4333 試験）、LEN 投与レジメン（第 2/3 相試験で使用したレジメン及び簡略化したレジメン）による PK プロファイル（GS-US-200-5709 試験）、並びに食事（GS-US-200-4071 試験）、臓器機能障害（GS-US-200-4331 試験、GS-US-200-4330 試験）又はその他の人口統計学的特性が LEN の PK に及ぼす影響が評価された。また、第 2 相試験（GS-US-200-4334 試験）及び第 2/3 相試験（GS-US-200-4625 試験）では、HIV 陽性者における LEN の PK が評価された。母集団 PK 解析では、HIV 陽性者における LEN の PK に影響を及ぼす内因性及び外因性要因を評価し、さらに、LEN の曝露量が有効性及び安全性アウトカムに及ぼす可能性について評価した（CTD 2.7.2、3 項）。

LEN の ADME、PK、PK/PD に関する臨床成績の詳細は CTD 2.7.2 の 3 項に示す。

日本人健康被験者における LEN 300 mg 単回経口投与時の PK を評価するための第 1 相試験を承認申請以降に実施予定である。なお、日本人集団における皮下投与時の LEN の PK は、PBPK モデリングを用いて説明する予定である。

4.2 有効性及び安全性の要約

LEN の有効性及び安全性を裏付ける主要試験として、多剤治療歴を有する HIV 陽性者を対象とした第 2/3 相試験（GS-US-200-4625 試験）が実施された。また、本試験は、未治療の HIV 陽性者を対象とした LEN の第 2 相試験（GS-US-200-4334 試験）によって支持されている（表 1）。

さらに、健康被験者を対象とした 2 つの第 1 相試験（GS-US-200-4538 試験及び GS-US-200-5709 試験）からも補助的な安全性データが得られている。これらの第 1 相試験では、LEN の PK プロファイルが検討され、LEN の臨床薬理学的評価及び投与間隔を裏付ける結果が得られた。

表 1. 主要な臨床試験

Study Number	Description of Study
Study in HTE PWH	
GS-US-200-4625	Ongoing, Phase 2/3, randomized, placebo–controlled, multicenter study
Study in Treatment-Naive PWH	
GS-US-200-4334	Ongoing, Phase 2, randomized, open–label, active–controlled, multicenter study
Studies in Healthy Participants	
GS-US-200-4538	Completed, Phase 1, randomized, blinded, placebo–controlled, SAD study
GS-US-200-5709	Ongoing, Phase 1, open–label, multiple–cohort, multiple–dose study

HTE = heavily treatment-experienced; PWH = people with HIV; SAD = single ascending dose

これらの試験において、284 例の被験者（HIV 陽性者 229 例、健康被験者 55 例）が、申請レジメンと同程度の曝露量が得られる LEN を少なくとも 1 回投与された。また、このうち 175 例の HIV 陽性者（多剤治療歴あり 72 例、未治療 103 例）に対しては、LEN の経口製剤による導入投与後、LEN の皮下投与が行われた。

多剤耐性 HIV-1 被験者を対象とした主要な第 2/3 相試験（GS-US-200-4625 試験）には、2 例の日本人被験者が登録され LEN レジメンが投与された。現時点で、投与中止や死亡は報告されていない。

LEN の臨床試験成績の詳細は、臨床的有効性の概要（CTD 2.7.3）及び臨床的安全性の概要（CTD 2.7.4）に示す。

5 開発の経緯

5.1 臨床データパッケージ

LEN の承認申請の裏付けとなる臨床試験を表 2 に示す。なお、TQT 試験（GS-US-200-4332 試験）及び国際共同第 2/3 相試験（GS-US-200-4625 試験）を評価資料とする。

表 2. 臨床試験一覧

相	評価資料	参考資料
1	GS-US-200-4332 (TQT)	GS-US-200-4070 (SAD SC, LD) GS-US-200-4071 (SAD/MAD PO, FE) GS-US-200-4538 (SAD SC, HD) GS-US-200-4329 (ADME) GS-US-200-4331 (Hepatic Impairment) GS-US-200-4333 (DDI) GS-US-200-4330 (Renal Impairment) GS-US-200-5709 (PK comparison) GS-US-200-4072 (PoC)
2		GS-US-200-4334
2/3	GS-US-200-4625	

SAD = Single ascending dose; MAD = multiple ascending dose; SC = subcutaneous; LD = low dose; PO = per os by mouth; FE = food effect; HD = high dose; DDI = Drug-drug interaction; PoC = proof of concept

5.2 LEN の開発

HIV 陽性者は、HIV-1 感染症の進行に伴う日和見感染、関連合併症及び HIV/AIDS 関連死の高いリスクにさらされている。多剤耐性によって現行の治療が失敗した場合には、薬剤への不耐容や安全性の問題から治療選択肢は限られており、このような人々に対する忍容性に優れた新たな治療法へのアンメットメディカルニーズは依然として高い。ARV 耐性に対応した治療選択肢、特に、より簡便で長期作用型の治療法に対する HIV 陽性者のニーズを充足する新たな治療選択肢が求められている。

また、一部の HIV 陽性者では複数の薬剤クラスの ARV 耐性により、ウイルス学的抑制が困難又は不可能となる場合がある。多剤耐性に対して有効で、忍容性があり、簡便な ARV に対するアンメットメディカルニーズは高い。

LEN は、強力な抗ウイルス活性、新規の耐性プロファイル、ヒトでの低クリアランス及び経口又は長期作用型の非経口製剤に適した物理化学的特性を有する。既承認の ARV 薬剤クラス（NRTI、NNRTI、PI 及び INSTI など）に対する耐性を有する HIV-1 を含め、すべての主要なタイプの HIV-1 に対する活性が期待される。新規作用機序であるため、既承認薬との重複耐性のない新規 ARV 薬として、治療選択肢が限られている多剤耐性の HIV 陽性者に対する高いアンメットメディカルニーズを満たす可能性がある。

全体として、臨床に関する概括評価（CTD 2.5）に示したベネフィット／リスク評価から明らかなとおり、LEN 注射剤と錠剤の併用レジメンは他の ARV との併用により、多剤耐性 HIV-1 陽性者の治療において安全かつ有効な選択肢となる。

20[redacted] 年 [redacted] 月及び 20[redacted] 年 [redacted] 月に実施した総合機構との[redacted]を踏まえ、平成 10 年 11 月 12

日医薬審第 1015 号「HIV 感染症治療薬の製造又は輸入承認申請の取扱いについて」に従い、事前評価資料を提出することとした。効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案）を以下に示す。

【効能又は効果（案）】
多剤耐性 HIV-1 感染症

【用法及び用量（案）】
シュンレンカ皮下注 463.5mg
通常、成人にはレナカパビルとして 927mg を 6 ヵ月に 1 回皮下投与する（1 ヵ所当たり 1.5mL を 2 ヵ所に投与）。

シュンレンカ錠 300mg
通常、成人には投与 1 日目及び 2 日目に食事の有無に関わらず 1 回 2 錠（レナカパビルとして計 600mg）経口投与し、8 日目に食事の有無に関わらず 1 回 1 錠（レナカパビルとして 300mg）経口投与する。

6 参考文献

1 Anderson JM, Shive MS. Biodegradation and Biocompatibility of PLA and PLGA Microspheres. Adv Drug Deliv Rev 1997;28 (1):5-24.

2 Shah KK, Pritt BS, Alexander MP. Histopathologic Review of Granulomatous Inflammation. Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases 2017;7 (Supplement C):1-12.

3 Van't Klooster G, Hoeben E, Borghys H, Looszova A, Bouche MP, van Velsen F, et al. Pharmacokinetics and Disposition Of Rilpivirine (TMC278) Nanosuspension As A Long-Acting Injectable Antiretroviral Formulation. Antimicrob Agents Chemother 2010;54 (5):2042-50.

レナカパビルナトリウム

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁

1　外国における使用状況 3
2　外国における添付文書 4

1　外国における使用状況

本剤は、2022 年 8 月 17 日に欧州医薬品庁（EMA）から、2022 年 12 月 22 日に米国食品医薬品局（FDA）から承認を得た。現在では、本剤は米国保健社会福祉省（DHHS）の治療ガイドライン（「Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV」2023 年 3 月 23 日付）に引用され、ウイルス学的失敗例に対する標準治療の一つに位置付けられている。

2　　外国における添付文書

LENACAPAVIR の企業中核データシート（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]版原文）を以下に添付する。また、欧州製品概要（SmPC、2022 年 8 月 17 日版）及び米国添付文書（USPI、2022 年 12 月版）の原文及び日本語訳を以下に添付する。



[TRADENAME]
(LENACAPAVIR)

COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)

[redacted]

Gilead Sciences Inc.
333 Lakeside Drive
Foster City, California 94404
USA

[redacted] **20**[redacted]

[redacted]

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

Sunlenca 464 mg solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each single-dose vial contains lenacapavir sodium equivalent to 463.5 mg of lenacapavir in 1.5 mL.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).
Clear, yellow to brown solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Sunlenca injection, in combination with other antiretroviral(s), is indicated for the treatment of adults with multidrug resistant HIV-1 infection for whom it is otherwise not possible to construct a suppressive anti-viral regimen (see sections 4.2 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

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

Each injection should be administered by a healthcare professional.

Prior to starting lenacapavir, the healthcare professional should carefully select patients who agree to the required injection schedule and counsel patients about the importance of adherence to scheduled dosing visits to help maintain viral suppression and reduce the risk of viral rebound and potential development of resistance associated with missed doses. In addition, the healthcare professional should counsel patients about the importance of adherence to an optimised background regimen (OBR) to further reduce the risk of viral rebound and potential development of resistance.

If Sunlenca is discontinued, it is essential to adopt an alternative, fully suppressive antiretroviral regimen where possible, no later than 28 weeks after the final injection of Sunlenca (see section 4.4).

Posology

Initiation
On treatment Day 1 and Day 2, the recommended dose of Sunlenca is 600 mg per day taken orally. On treatment Day 8, the recommended dose is 300 mg taken orally. Then, on treatment Day 15, the recommended dose is 927 mg administered by subcutaneous injection.

Oral tablets can be taken with or without food (see Sunlenca tablet SmPC).

Maintenance
The recommended dose is 927 mg of Sunlenca administered by subcutaneous injection once every 6 months (26 weeks) from the date of the last injection (+/- 2 weeks).

Table 1: Recommended treatment regimen for Sunlenca: initiation and maintenance dosing schedule

Treatment time	
Dose of Sunlenca: initiation	
Day 1	600 mg orally (2 x 300 mg tablets)
Day 2	600 mg orally (2 x 300 mg tablets)
Day 8	300 mg orally (1 x 300 mg tablet)
Day 15	927 mg subcutaneous injection (2 x 1.5 mL injections[a])
Dose of Sunlenca: maintenance	
Every 6 Months (26 weeks)[b] +/- 2 weeks	927 mg subcutaneous injection (2 x 1.5 mL injections[a])

a Two injections, each at a separate site in the abdomen.
b From the date of the last injection.

Missed dose
During the maintenance period, if more than 28 weeks have elapsed since the last injection and if clinically appropriate to continue Sunlenca treatment, the regimen should be restarted from Day 1 (see table 1).

Special populations

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

Renal impairment
No dose adjustment of Sunlenca is required in patients with mild, moderate, or severe renal impairment (creatinine clearance [CrCl] ≥ 15 mL/min). Sunlenca has not been studied in patients with end stage renal disease (CrCl < 15 mL/min or on renal replacement therapy) (see section 5.2), therefore Sunlenca should be used with caution in these patients.

Hepatic impairment
No dose adjustment of Sunlenca is required in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class A or B). Sunlenca has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) (see section 5.2), therefore Sunlenca should be used with caution in these patients.

Paediatric population
The safety and efficacy of Sunlenca in children under the age of 18 years old has not been established. No data are available.

Method of administration

For subcutaneous use.

Sunlenca injections should be administered into the abdomen (two injections, each at a separate site) by a healthcare professional (see section 6.6). For instructions on preparation and administration, see 'Instructions for Use' in the package leaflet. 'Instructions for Use' are also available as a card in the injection kit.

4.3 Contraindications

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

Co-administration with strong inducers of CYP3A, P-gp, and UGT1A1, such as:
- antimycobacterials: rifampicin
- anticonvulsants: carbamazepine, phenytoin
- herbal products: St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

(see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Risk of resistance following treatment discontinuation

If Sunlenca is discontinued, to minimise the risk of developing viral resistance it is essential to adopt an alternative, fully suppressive antiretroviral regimen where possible, no later than 28 weeks after the final injection of Sunlenca.

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

Use of other medicinal products after discontinuation of lenacapavir

If Sunlenca is discontinued, residual concentrations of lenacapavir may remain in the systemic circulation of patients for prolonged periods. These concentrations may affect the exposures of other medicinal products (i.e. sensitive CYP3A substrates) that are initiated within 9 months after the last subcutaneous dose of Sunlenca (see section 4.5). These concentrations are not expected to affect the exposures of other antiretroviral agents that are initiated after discontinuation of Sunlenca.

Immune Reconstitution Inflammatory 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 include cytomegalovirus retinitis, generalised and/or focal mycobacterial infections, and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary.

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

Opportunistic infections

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

Co-administration of other medicinal products

Co-administration with medicinal products that are moderate inducers of CYP3A and P-gp (e.g. efavirenz) is not recommended (see section 4.5).

Co-administration with medicinal products that are strong inhibitors of CYP3A, P-gp, and UGT1A1 together (i.e. all 3 pathways), such as atazanavir/cobicistat is not recommended (see section 4.5).

Excipients

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

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of other medicinal products on the pharmacokinetics of lenacapavir

Lenacapavir is a substrate of CYP3A, P-gp and UGT1A1. Strong inducers of CYP3A, P-gp, and UGT1A1, such as rifampicin, may significantly decrease plasma concentrations of lenacapavir resulting in loss of therapeutic effect and development of resistance, therefore co-administration is contraindicated (see section 4.3). Moderate inducers of CYP3A and P-gp, such as efavirenz, may also significantly decrease plasma concentrations of lenacapavir, therefore co-administration is not recommended (see section 4.4).

Strong inhibitors of CYP3A, P-gp and UGT1A1 together (i.e., all 3 pathways), such as atazanavir/cobicistat, may significantly increase plasma concentrations of lenacapavir, therefore co-administration is not recommended (see section 4.4).

Strong CYP3A4 inhibitors alone (e.g. voriconazole) or strong inhibitors of CYP3A4 and P-gp together (e.g. cobicistat) do not result in a clinically meaningful increase in lenacapavir exposures.

Effect of lenacapavir on the pharmacokinetics of other medicinal products

Lenacapavir is a moderate inhibitor of CYP3A. Caution is advised if Sunlenca is co-administered with a sensitive CYP3A substrate with a narrow therapeutic index. Lenacapavir is not a clinically meaningful inhibitor of P-gp and BCRP and does not inhibit OATP.

Table 2: Interactions between Sunlenca and other medicinal products

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on concentrations. Mean percent change in AUC, C_{max}	Recommendation concerning co-administration with Sunlenca
ANTIMYCOBACTERIALS		
Rifampicin[a,b,c] (600 mg once daily)	Lenacapavir: AUC: ↓84% C_{max}: ↓55%	Co-administration is contraindicated (see section 4.3).
Rifabutin	Interaction not studied. Co-administration of rifabutin may decrease lenacapavir plasma concentrations, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.	Co-administration is not recommended (see section 4.4).
ANTICONVULSANTS		
Carbamazepine Phenytoin	Interaction not studied. Co-administration of carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, or phenytoin with lenacapavir may decrease lenacapavir plasma concentrations, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.	Co-administration is contraindicated (see section 4.3).
Oxcarbazepine Phenobarbital		Co-administration is not recommended (see section 4.4). Alternative anticonvulsants should be considered.

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on concentrations. Mean percent change in AUC, C_{max}	Recommendation concerning co-administration with Sunlenca
HERBAL PRODUCTS		
St. John's wort *(Hypericum perforatum)*	Interaction not studied. Co-administration of St. John's wort may decrease lenacapavir plasma concentrations, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.	Co-administration is contraindicated (see section 4.3).
ANTIRETROVIRAL AGENTS		
Atazanavir/cobicistat[b,d,e] (300 mg/150 mg once daily)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321% C_{max}: ↑ 560%	Co-administration is not recommended (see section 4.4).
Efavirenz[b,d,f] (600 mg once daily)	Lenacapavir: AUC:↓ 56% C_{max}:↓ 36%	
Etravirine Nevirapine Tipranavir/ritonavir	Interaction not studied. Co-administration of etravirine, nevirapine, or tipranavir/ritonavir may decrease lenacapavir plasma concentrations, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.	
Cobicistat[b,d,g] (150 mg once daily)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128% C_{max}:↑ 110%	No dose adjustment of lenacapavir is required.
Darunavir/cobicistat[b,d,h] (800 mg/150 mg once daily)	Lenacapavir: AUC:↑ 94% C_{max}:↑ 130%	
Ritonavir	Interaction not studied. Co-administation of ritonavir may increase lenacapavir plasma concentrations.	
Tenofovir alafenamide[d,i,j] (25 mg)	Tenofovir alafenamide: AUC:↑ 32% C_{max}:↑ 24% Tenofovir[k]: AUC:↑ 47% C_{max}:↑ 23%	No dose adjustment of tenofovir alafenamide is required.
ERGOT DERIVATIVES		
Dihydroergotamine Ergotamine	Interaction not studied. Plasma concentrations of these medicinal products may be increased when co-administered with lenacapavir.	Caution is warranted when dihydroergotamine or ergotamine, is co-administered with Sunlenca.
PHOSPHODIESTERASE-5 (PDE-5) INHIBITORS		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interaction not studied. Plasma concentration of PDE-5 inhibitors may be increased when co-administered with lenacapavir.	Use of PDE-5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension: Co-administration with tadalafil is not recommended. Use of PDE-5 inhibitors for erectile dysfunction: Sildenafil: A starting dose of 25 mg is recommended.

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on concentrations. Mean percent change in AUC, C_{max}	Recommendation concerning co-administration with Sunlenca
		Vardenafil: No more than 5 mg in a 24-hour period. Tadalafil: • For use as needed: no more than 10 mg every 72 hours • For once daily use: dose not to exceed 2.5 mg
CORTICOSTEROIDS (systemic)		
Dexamethasone Hydrocortisone/cortisone	Interaction not studied. Plasma concentrations of corticosteroids may be increased when co-administered with lenacapavir.	Co-administration of Sunlenca with corticosteroids whose exposures are significantly increased by CYP3A inhibitors can increase the risk for Cushing's syndrome and adrenal suppression. Initiate with the lowest starting dose and titrate carefully while monitoring for safety.
HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS		
Lovastatin Simvastatin	Interaction not studied. Plasma concentrations of these medicinal products may be increased when co-administered with lenacapavir.	Initiate lovastatin and simvastatin with the lowest starting dose and titrate carefully while monitoring for safety (e.g. myopathy).
Atorvastatin		No dose adjustment of atorvastatin is required.
Pitavastatin[d,i,l] (2 mg single dose; simultaneous or 3 days after lenacapavir)	Pitavastatin: AUC:↔ C_{max}:↔	No dose adjustment of pitavastatin and rosuvastatin is required.
Rosuvastatin[d,i,m] (5 mg single dose)	Rosuvastatin: AUC:↑ 31% C_{max}:↑ 57%	
ANTIARRHYTHMICS		
Digoxin	Interaction not studied. Plasma concentration of digoxin may be increased when co-administered with lenacapavir.	Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring of digoxin is recommended.
SEDATIVES/HYPNOTICS		
Midazolam[d,i,n] (2.5 mg single dose; oral; simultaneous administration)	Midazolam: AUC: ↑ 259% C_{max}: ↑ 94% 1-hydroxymidazolam[o]: AUC: ↓ 24% C_{max}: ↓ 46%	Caution is warranted when midazolam or triazolam, is co-administered with Sunlenca.
Midazolam[d,i,n] (2.5 mg single dose; oral;1 day after lenacapavir)	Midazolam: AUC: ↑ 308% C_{max}: ↑ 116% 1-hydroxymidazolam[o]: AUC: ↓ 16% C_{max}: ↓ 48%	
Triazolam	Interaction not studied. Plasma concentration of triazolam may be increased when co-administered with lenacapavir.	

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on concentrations. Mean percent change in AUC, C_{max}	Recommendation concerning co-administration with Sunlenca
ANTICOAGULANTS		
Direct Oral Anticoagulants (DOACs) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Interaction not studied. Plasma concentration of DOAC may be increased when co-administered with lenacapavir.	Due to potential bleeding risk, dose adjustment of DOAC may be required. Consult the Summary of Product Characteristics of the DOAC for further information on use in combination with combined moderate CYP3A and P-gp inhibitors.
ANTIFUNGALS		
Voriconazole[a,b,p,q] (400 mg twice daily/200 mg twice daily)	Lenacapavir: AUC:↑ 41% C_{max}:↔	No dose adjustment of lenacapavir is required.
Itraconazole Ketoconazole	Interaction not studied. Plasma concentration of lenacapavir may be increased when co-administered with itraconazole or ketoconazole.	
H2-RECEPTOR ANTAGONISTS		
Famotidine[a,b] (40 mg once daily, 2 hours before lenacapavir)	Famotidine: AUC:↑ 28% C_{max}:↔	No dose adjustment of famotidine is required.
ORAL CONTRACEPTIVES		
Ethinylestradiol Progestins	Interaction not studied. Plasma concentrations of ethinylestradiol and progestins may be increased when co-administered with lenacapavir.	No dose adjustment of ethinylestradiol and progestins is required.
GENDER AFFIRMING HORMONES		
17β-estradiol Anti-androgens Progestogen Testosterone	Interaction not studied. Plasma concentrations of these medicinal products may be increased when co-administered with lenacapavir.	No dose adjustment of these gender affirming hormones is required.

a Fasted.
b This study was conducted using lenacapavir 300 mg single dose administered orally.
c Evaluated as a strong inducer of CYP3A, and an inducer of P-gp and UGT.
d Fed.
e Evaluated as a strong inhibitor of CYP3A, and an inhibitor UGT1A1 and P-gp.
f Evaluated as a moderate inducer of CYP3A and an inducer of P-gp.
g Evaluated as a strong inhibitor of CYP3A and an inhibitor of P-gp.
h Evaluated as a strong inhibitor of CYP3A, and an inhibitor and inducer of P-gp.
i This study was conducted using lenacapavir 600 mg single dose following a loading regimen of 600 mg twice daily for 2 days, single 600 mg doses of lenacapavir were administered with each co-administered medicinal product.
j Evaluated as a P-gp substrate.
k Tenofovir alafenamide is converted to tenofovir *in vivo*.
l Evaluated as an OATP substrate.
m Evaluated as an BCRP substrate.
n Evaluated as a CYP3A substrate.
o Major active metabolite of midazolam.
p Evaluated as a strong inhibitor of CYP3A.
q This study was conducted using voriconazole 400 mg loading dose twice daily for a day, followed by 200 mg maintenance dose twice daily.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of lenacapavir in pregnant women.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3).

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Sunlenca during pregnancy unless the clinical condition of the women requires treatment with Sunlenca.

Breast-feeding

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

It is unknown whether lenacapavir is excreted in human milk. After administration to rats during pregnancy and lactation, lenacapavir was detected at low levels in the plasma of nursing rat pups, without effects on these nursing pups.

Fertility

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Sunlenca is expected to have no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common adverse reactions in heavily treatment experienced adult patients with HIV were injection site reactions (ISRs) (63%) and nausea (4%).

Tabulated list of adverse reactions

A tabulated list of adverse reactions is presented in Table 3. 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), and not known (cannot be estimated from the available data).

Table 3: Tabulated list of adverse reactions

Frequency[a]	**Adverse reaction**
Immune system disorders	
Not known	immune reconstitution inflammatory syndrome
Gastrointestinal disorders	
Common	nausea
General disorders and administration site conditions	
Very common	injection site reactions[b]

a Frequency based on all patients (Cohorts 1 and 2) in CAPELLA (see section 5.1).

b Includes injection site swelling, pain, nodule, erythema, induration, pruritus, extravasation, discomfort, mass, haematoma, oedema, and ulcer.

Description of selected adverse reactions

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

Local injection site reactions
Most patients had ISRs that were mild (Grade 1, 42%) or moderate (Grade 2, 18%). Three percent of patients experienced a severe (Grade 3) ISR that resolved within 1 to 8 days. No patients experienced a Grade 4 ISR. The median duration of all ISRs excluding nodules and indurations was 6 days. The median duration of nodules and indurations was 180 and 118 days, respectively.

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

If overdose occurs the patient must be monitored for signs or symptoms of adverse reactions (see section 4.8). Treatment of overdose with Sunlenca consists of general supportive measures including monitoring of vital signs as well as observation of the clinical status of the patient. As lenacapavir is highly protein bound, it is unlikely to be significantly removed by dialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antivirals for systemic use, other antivirals, ATC code: J05AX31

Mechanism of action

Lenacapavir is a multistage, selective inhibitor of HIV-1 capsid function that directly binds to the interface between capsid protein (CA) subunits. Lenacapavir inhibits HIV-1 replication by interfering with multiple, essential steps of the viral lifecycle, including capsid-mediated nuclear uptake of HIV-1 proviral DNA (by blocking nuclear import proteins binding to capsid), virus assembly and release (by interfering with Gag/Gag-Pol functioning, reducing production of CA subunits), and capsid core formation (by disrupting the rate of capsid subunit association, leading to malformed capsids).

Antiviral activity and selectivity *in vitro*

The antiviral activity of lenacapavir against laboratory and clinical isolates of HIV-1 was assessed in lymphoblastoid cell lines, PBMCs, primary monocyte/macrophage cells, and CD4+ T-lymphocytes. The EC_{50} and selectivity (CC_{50}/EC_{50}) values ranged from 30 to 190 pM and 140,000 to >1,670,000, respectively, for wild-type (WT) HIV-1 virus. The protein-adjusted EC_{95} for lenacapavir was 4 nM (3.87 ng per mL) in the MT-4 T-cell line for wild-type HIV-1 virus.

In a study of lenacapavir in combination with representatives from the main classes of antiretroviral agents (nucleoside reverse transcriptase inhibitors [NRTIs], non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors [NNRTIs], integrase strand-transfer inhibitors [INSTIs], and protease inhibitors [PIs]), synergistic antiviral effects were observed. No antagonism was observed for these combinations.

Lenacapavir displayed antiviral activity in cell culture against all HIV-1 groups (M, N, O), including subtypes A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavir was 15- to 25-fold less active against HIV-2 isolates relative to HIV-1.

Resistance

In cell culture
HIV-1 variants with reduced susceptibility to lenacapavir have been selected in cell culture. In vitro resistance selections with lenacapavir identified 7 mutations in CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S, and T107N singly or in dual combination. Phenotypic susceptibility to lenacapavir was reduced 4- to >3,226-fold, relative to WT virus. HIV-1 variants with >10-fold reduction in susceptibility to lenacapavir compared to WT virus displayed diminished replication capacity in primary human CD4+ T lymphocytes and macrophages (0.03 – 28% and 1.9 – 72% of WT virus, respectively).

In GS-US-200-4625 ('CAPELLA'), 29% (21/72) of heavily treatment experienced-patients met the criteria for resistance analyses through Week 52 (HIV-1 RNA ≥50 copies/mL at confirmed virologic failure [suboptimal virologic response at Week 4, virologic rebound, or viremia at last visit]) and were analysed for lenacapavir-associated mutation emergence. Lenacapavir-associated capsid mutations were found in 11.1% (n = 8) of these patients. The M66I CA mutation was observed in 8.3% (n = 6) of patients, alone or in combination with other Sunlenca-associated capsid mutations including N74D, Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, T107T/C, and T107A. One patient had a K70H CA mutation emerging along with T107T/N, and one patient had emergence of both Q67H and K70R in CA.

Phenotypic analyses indicated that the M66I and K70H mutations were associated with an average decrease in lenacapavir susceptibility of 234-fold and 265-fold, respectively, when compared to WT. The Q67H + K70R CA resistance pattern was associated with a 15-fold decrease in lenacapavir susceptibility.

Cross resistance
The *in vitro* antiviral activity of lenacapavir was determined against a broad spectrum of HIV-1 site-directed mutants and patient-derived HIV-1 isolates with resistance to the 4 main classes of antiretroviral agents (NRTIs, NNRTIs, INSTIs and PIs; n = 58), as well as to viruses resistant to maturation inhibitors (n = 24), and to viruses resistant to the entry inhibitors (EI) class (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc, and enfuvirtide; n = 42). These data indicated that lenacapavir remained fully active against all variants tested, thereby demonstrating a non-overlapping resistance profile. In addition, the antiviral activity of lenacapavir in patient isolates was unaffected by the presence of naturally occurring Gag polymorphisms.

Effects on electrocardiogram

In a parallel-design thorough QT/QTc study, lenacapavir had no clinically relevant effect on the QTcF interval. At supratherapeutic exposures of lenacapavir (9-fold higher than the therapeutic exposures of Sunlenca), the predicted mean (upper 90% confidence interval) increase in QTcF interval was 2.6 (4.8) msec, and there was no association (p = 0.36) between observed lenacapavir plasma concentrations and change in QTcF.

Clinical data

The efficacy and safety of Sunlenca in HIV-1 infected, heavily treatment experienced patients with multidrug resistance is based on 52-week data from a partially randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre study, GS-US-200-4625 ('CAPELLA').

CAPELLA was conducted in 72 heavily treatment-experienced patients with multiclass resistant HIV-1. Patients were required to have a viral load ≥ 400 copies/mL, documented resistance to at least

two antiretroviral medicinal products from each of at least 3 of the 4 classes of antiretroviral medicinal products (NRTI, NNRTI, PI and INSTI), and no more than 2 fully active antiretroviral medicinal products from the 4 classes of antiretroviral medicinal products remaining at baseline due to resistance, intolerability, medicinal product access, contraindication, or other safety concerns.

The trial was composed of two cohorts. Patients were enrolled into the randomised cohort (Cohort 1, n = 36)) if they had a < 0.5 log_{10} HIV-1 RNA decline compared to the screening visit. Patients were enrolled into the non-randomised cohort (Cohort 2, n = 36) if they had a ≥ 0.5 log_{10} HIV-1 RNA decline compared to the screening visit or after Cohort 1 reached its planned sample size. Patients were administered 600 mg, 600 mg, and 300 mg lenacapavir orally on Days 1, 2, and 8, respectively, followed by 927 mg subcutaneously on Day 15 and 927 mg subcutaneously every 6 months thereafter (see section 5.2).

In the 14-day functional monotherapy period, patients in cohort 1 were randomised in a 2:1 ratio in a blinded fashion, to receive either lenacapavir or placebo, while continuing their failing regimen. After the functional monotherapy period, patients who had received Sunlenca continued on Sunlenca along with an OBR; patients who had received placebo during this period initiated Sunlenca along with an OBR.

The majority of patients in Cohort 1 were male (72%), White (46%) or Black (46%), and between 24 and 71 years of age (mean [SD]: 52 [11.2] years). At baseline, median viral load and CD4+ cell counts were 4.5 log_{10} copies/mL (range 2.33 to 5.40) and 127 cells/mm^3 (range 6 to 827), respectively. The majority (53%) of patients had no fully active agents within their initial failing regimen.

Patients in cohort 2 initiated Sunlenca and an OBR on Day 1.

The majority of patients in Cohort 2 were male (78%), White (36%), Black (31%) or Asian (33%), and between 23 and 78 years of age (mean [SD]: 48 [13.7] years). At baseline, median viral load and CD4+ cell counts were 4.5 log_{10} copies/mL (range 1.28 to 5.70) and 195 cells/mm^3 (range 3 to 1296), respectively. In cohort 2, 31% of patients had no fully active agents, 42% had 1 fully active agent, and 28% had 2 or more fully active agents within their initial failing regimen.

The primary efficacy endpoint was the proportion of patients in cohort 1 achieving ≥ 0.5 log_{10} copies/mL reduction from baseline in HIV-1 RNA at the end of the functional monotherapy period. The results of the primary endpoint analysis demonstrated the superiority of Sunlenca compared with placebo, as shown in Table 4.

Table 4: Proportion of patients achieving a ≥ 0.5 log_{10} decrease in viral load (Cohort 1)

	Sunlenca (n = 24)	**Placebo (n = 12)**
Proportion of patients achieving a ≥ 0.5 log_{10} decrease in viral load	87.5%	16.7%
Treatment difference (95% CI); p-value	70.8% (34.9% to 90.0%); p < 0.0001	

The results at Weeks 26 and 52 are provided in Table 5 and Table 6.

Table 5: Virologic outcomes (HIV-1 RNA < 50 copies/mL and < 200 copies/mL) at weeks 26[a] and 52[b] with Sunlenca plus OBR in the CAPELLA trial (Cohort 1)

	Sunlenca plus OBR (n= 36)	
	Week 26	**Week 52**
HIV-1 RNA < 50 copies/mL **HIV-1 RNA < 200 copies/mL**	81% 89%	83% 86%
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL[c] **HIV-1 RNA ≥ 200 copies/mL[c]**	19% 11%	14% 11%
No virologic data in week 26 or week 52 Window	0	3%
Discontinued study drug due to AE or death [d]	0	0
Discontinued study drug due to other reasons [e] and last available HIV-1 RNA < 50 copies/mL or < 200 copies/mL	0	3%
Missing data during window but on study drug	0	0

a Week 26 window was between Days 184 and 232 (inclusive).
b Week 52 window was between Days 324 and 414 (inclusive).
c Includes patients who had ≥ 50 copies/mL or ≥ 200 copies/mL, respectively, in the Week 26 or 52 window; patients who discontinued early due to lack or loss of efficacy; patients who discontinued for reasons other than an adverse event (AE), death or lack or loss of efficacy and at the time of discontinuation had a viral value of ≥ 50 copies/mL or ≥ 200 copies/mL, respectively.
d Includes patients who discontinued due to AE or death at any time point from Day 1 through the time window if this resulted in no virologic data on treatment during the specified window.
e Includes patients who discontinued for reasons other than an AE, death or lack or loss of efficacy, e.g., withdrew consent, loss to follow-up, etc.

Table 6: Virologic outcomes (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) by baseline covariates at weeks 26[a] and 52[b] with Sunlenca plus OBR in the CAPELLA trial (Cohort 1)

	Sunlenca plus OBR (n = 36)	
	Week 26	**Week 52**
Baseline plasma viral load (copies/mL)		
≤ 100,000	86% (25/29)	86% (25/29)
> 100,000	57% (4/7)	71% (5/7)
Baseline CD4+ (cells/mm^3)		
< 200	78% (21/27)	78% (21/27)
≥ 200	89% (8/9)	100% (9/9)
Baseline INSTI resistance profile		
With INSTI resistance	85% (23/27)	81% (22/27)
Without INSTI resistance	63% (5/8)	88% (7/8)
Number of fully active ARV agents in the OBR		
0	67% (4/6)	67% (4/6)
1	86% (12/14)	79% (11/14)
≥ 2	81% (13/16)	94% (15/16)
Use of DTG and/or DRV in the OBR		
With DTG and DRV	83% (10/12)	83% (10/12)
With DTG, without DRV	83% (5/6)	83% (5/6)
Without DTG, with DRV	78% (7/9)	89% (8/9)
Without DTG or DRV	78% (7/9)	78% (7/9)

ARV = antiretroviral; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; INSTI = integrase strand-transfer inhibitor; OBR = optimised background regimen
a Week 26 window was between Days 184 and 232 (inclusive).
b Week 52 window was between Day 324 and 414 (inclusive).

In cohort 1, at Weeks 26 and 52, the mean change from baseline in CD4+ cell count was 81 cells/mm^3 (range: -101 to 522) and 83 cells/mm^3 (range: -194 to 467).

In cohort 2, at Week 26, 81% (29/36) of patients achieved HIV-1 RNA < 50 copies/mL and the mean change from baseline in CD4+ cell count was 98 cells/mm^3 (range: -103 to 459).

Paediatric population

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

5.2 Pharmacokinetic properties

Lenacapavir exposures (AUC_{tau}, C_{max} and C_{trough}) were 29% to 84% higher in heavily treatment experienced patients with HIV-1 infection as compared to subjects without HIV-1 infection based on population pharmacokinetics analysis.

Absorption

Subcutaneous administration
Lenacapavir is completely absorbed following subcutaneous administration. Due to slow release from the site of subcutaneous administration, the absorption profile of subcutaneously administered lenacapavir is complex with peak plasma concentrations occurring 84 days postdose.

Oral administration
Lenacapavir is absorbed following oral administration with peak plasma concentrations occurring approximately 4 hours after administration of Sunlenca. Absolute bioavailability following oral administration of lenacapavir is low (approximately 6 to 10%). Lenacapavir is a substrate of P-gp.

Lenacapavir AUC, C_{max} and T_{max} were comparable following administration of a low fat (~400 kcal, 25% fat) or high fat (~1000 kcal, 50% fat) meal relative to fasted conditions. Oral lenacapavir can be administered without regard to food.

Pharmacokinetic parameters
Simulated steady state exposures of lenacapavir following recommended dosing regimen in heavily treatment experienced patients with HIV are provided in Table 7.

Table 7: Pharmacokinetic parameters of lenacapavir following oral and subcutaneous administration

Parameter Mean (%CV)[a]	Day 1 and 2: 600 mg (oral), Day 8: 300 mg (oral), Day 15: 927 mg (SC)		
	Day 1 to Day 15	Day 15 to end of month 6	Steady state
C_{max} (ng/ mL)	69.6 (56)	87 (71.8)	97.2 (70.3)
AUC_{tau} (h•ng/mL)	15,600 (52.9)	250,000 (66.6)	300,000 (68.5)
C_{trough} (ng/mL)	35.9 (56.8)	32.7 (88)	36.2 (90.6)

CV = Coefficient of Variation; SC = subcutaneous
a Simulated exposures utilizing population PK analysis.

Distribution

Lenacapavir steady state volume of distribution was 976 litres in heavily treatment experienced patients with HIV-1 infection based on population pharmacokinetic analysis.

Lenacapavir is highly bound to plasma proteins (approximately 99.8%, based on *in vivo* data).

Biotransformation

Following a single intravenous dose of radiolabelled-lenacapavir to healthy subjects, 76% of the total radioactivity was recovered from feces and < 1% from urine. Unchanged lenacapavir was the predominant moiety in plasma (69%) and feces (33%). Metabolism played a lesser role in lenacapavir

elimination. Lenacapavir was metabolized via oxidation, N-dealkylation, hydrogenation, amide hydrolysis, glucuronidation, hexose conjugation, pentose conjugation, and glutathione conjugation; primarily via CYP3A4 and UGT1A1. No single circulating metabolite accounted for > 10% of plasma drug-related exposure.

Elimination

The median half-life following oral and subcutaneous administration ranged from 10 to 12 days, and 8 to 12 weeks, respectively. Lenacapavir clearance was 3.62 L/h in heavily treatment experienced patients with HIV-1 infection based on population pharmacokinetic analysis.

Linearity/non-linearity

The single dose pharmacokinetics of lenacapavir after oral administration are non-linear and less than dose proportional over the dose range of 50 to 1800 mg.

The single dose pharmacokinetics of lenacapavir after subcutaneous injection (309 mg/mL) are dose proportional over the dose range of 309 to 927 mg.

Other special population

Age, gender, and race
Population PK analyses using data from adult trials, including a limited number of elderly patients (n = 5; ≥ 65 to 78 years), did not identify any clinically relevant differences in the exposure of lenacapavir due to age, gender, race/ethnicity or weight.

Hepatic impairment
The pharmacokinetics of a single 300 mg oral dose of lenacapavir were evaluated in a dedicated Phase 1 trial in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B). Lenacapavir mean exposures (total and unbound) were 1.47- to 2.84-fold and 2.61- to 5.03-fold higher for AUC_{inf} and C_{max}, respectively in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) compared to subjects with normal hepatic function. However, this increase is not considered clinically relevant based on lenacapavir exposure-response. The pharmacokinetics of lenacapavir have not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) (see section 4.2).

Renal impairment
The pharmacokinetics of a single 300 mg oral dose of lenacapavir were evaluated in a dedicated study in subjects with severe renal impairment (estimated creatinine clearance ≥ 15 and < 30 mL/minute). Lenacapavir exposures were increased (84% and 162% for AUC_{inf} and C_{max}, respectively) in subjects with severe renal impairment compared with subjects with normal renal function; however, the increase was not considered clinically relevant. The pharmacokinetics of lenacapavir have not been studied in patients with end-stage renal disease, including those on dialysis (see section 4.2). As lenacapavir is approximately 99.8% protein bound, dialysis is not expected to alter exposures of lenacapavir.

5.3 Preclinical safety data

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

Lenacapavir was not mutagenic or clastogenic in conventional genotoxicity assays.

Lenacapavir was not carcinogenic in a 6-month rasH2 transgenic mouse study at doses of up to 300 mg/kg/dose once every 13 weeks, which resulted in exposures approximately 60 times the exposure in humans at the recommended human dose. A 2-year rat carcinogenicity study is ongoing.

In offspring from rat and rabbit dams treated with lenacapavir during pregnancy, there were no toxicologically significant effects on developmental endpoints.

In rats, male and female fertility was not affected at lenacapavir exposures up to 8 times the human exposure at the recommended human dose (RHD). In rats and rabbits, embryofoetal development was not affected at exposures up to 21 and 172 times the human exposure, respectively, at the RHD. In rats, pre- and postnatal development was not affected at exposures up to 7 times the human exposure at the RHD.

Transfer of lenacapavir from maternal to neonatal rats was observed in a prenatal and postnatal development study, but it is not known whether the transport occurred via the placenta or the milk; therefore the potential for lenacapavir to pass into the placenta or be excreted into milk in humans is not known.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Macrogol (E1521)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions. Store in the original outer carton in order to protect from light. Once the solution has been drawn into the syringes, the injections should be used immediately, from a microbiological point of view. Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 4 hours at 25 °C outside of the package.

If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

6.5 Nature and contents of container

Sunlenca injection is packaged in a dosing kit containing:

- 2 clear glass vials, each containing 1.5 mL solution for injection. Vials are sealed with an elastomeric butyl rubber closure and aluminum overseal with flip off cap;
- 2 vial access devices, 2 disposable syringes, and 2 injection safety needles for subcutaneous injection (22-gauge, 12.7 mm).

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.

Use aseptic technique. Visually inspect the solution in the vials for particulate matter and discoloration prior to administration. Sunlenca injection is a yellow to brown solution. Do not use Sunlenca injection if the solution is discoloured or if it contains particulate matter. Once the solution is withdrawn from the vials, the subcutaneous injections should be administered as soon as possible.

The injection kit components are for single use only. Use of the vial access device is required. Two 1.5 mL injections are required for a complete dose.

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1671/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 17 August 2022

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

Sunlenca 300 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains lenacapavir sodium equivalent to 300 mg of lenacapavir.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet)

Beige, capsule-shaped, film-coated tablets of dimensions 10 mm x 21 mm, debossed with “GSI” on one side of the tablet and “62L” on the other side of the tablet.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Sunlenca tablet, in combination with other antiretroviral(s), is indicated for the treatment of adults with multidrug resistant HIV-1 infection for whom it is otherwise not possible to construct a suppressive anti-viral regimen, for oral loading prior to administration of long-acting lenacapavir injection (see sections 4.2 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

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

Prior to starting lenacapavir, the healthcare professional should carefully select patients who agree to the required injection schedule and counsel patients about the importance of adherence to scheduled dosing visits to help maintain viral suppression and reduce the risk of viral rebound and potential development of resistance associated with missed doses. In addition, the healthcare professional should counsel patients about the importance of adherence to an optimised background regimen (OBR) to further reduce the risk of viral rebound and potential development of resistance.

Posology

Initiation of treatment with lenacapavir requires Sunlenca film-coated tablets to be taken as oral loading prior to administration of Sunlenca injection.

Initiation
On treatment Day 1 and Day 2, the recommended dose of Sunlenca is 600 mg per day taken orally. On treatment Day 8, the recommended dose is 300 mg taken orally. Then, on treatment Day 15, the recommended dose is 927 mg administered by subcutaneous injection.

Table 1: Recommended treatment regimen for Sunlenca: initiation

Treatment time	
	Dose of Sunlenca: initiation
Day 1	600 mg orally (2 x 300 mg tablets)
Day 2	600 mg orally (2 x 300 mg tablets)
Day 8	300 mg orally (1 x 300 mg tablet)
Day 15	927 mg subcutaneous injection (2 x 1.5 mL injections[a])

a Two injections, each at a separate site in the abdomen.

Missed dose
If the Day 2 (600 mg) oral dose is missed by:
- less than 6 days, the patient should take 600 mg as soon as possible, and 300 mg by Day 8.
- 6 days or more, the patient should take 600 mg as soon as possible, and 300 mg on Day 15.

If the Day 8 (300 mg) oral dose is missed by:
- less than 6 days, the patient should take 300 mg as soon as possible.
- 6 days or more, the patient should take 300 mg on Day 15.

Regardless of when the Day 2 or Day 8 oral dose is being taken, subcutaneous injection should be administered on Day 15 as described in Table 1.

If the patient vomits within 3 hours of taking an oral dose of Sunlenca, another oral dose should be taken. If the patient vomits more than 3 hours after taking an oral dose of Sunlenca there is no need to take another oral dose of Sunlenca, and the scheduled dosing regimen should continue.

Special populations

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

Renal impairment
No dose adjustment of Sunlenca is required in patients with mild, moderate, or severe renal impairment (creatinine clearance [CrCl] ≥ 15 mL/min). Sunlenca has not been studied in patients with end stage renal disease (CrCl < 15 mL/min or on renal replacement therapy) (see section 5.2), therefore Sunlenca should be used with caution in these patients.

Hepatic impairment
No dose adjustment of Sunlenca is required in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class A or B). Sunlenca has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) (see section 5.2), therefore Sunlenca should be used with caution in these patients.

Paediatric population
The safety and efficacy of Sunlenca in children under the age of 18 years old has not been established. No data are available.

Method of administration

For oral use.

Sunlenca tablets should be taken orally with or without food (see section 5.2). The film-coated tablet should not be chewed, crushed, or split, because the effects on lenacapavir absorption have not been studied.

4.3 Contraindications

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

Co-administration with strong inducers of CYP3A, P-gp, and UGT1A1, such as:
- antimycobacterials: rifampicin
- anticonvulsants: carbamazepine, phenytoin
- herbal products: St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

(see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Immune Reconstitution Inflammatory 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 include cytomegalovirus retinitis, generalised and/or focal mycobacterial infections, and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary.

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

Opportunistic infections

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

Co-administration of other medicinal products

Co-administration with medicinal products that are moderate inducers of CYP3A and P-gp (e.g. efavirenz) is not recommended (see section 4.5).

Co-administration with medicinal products that are strong inhibitors of CYP3A, P-gp, and UGT1A1 together (i.e. all 3 pathways), such as atazanavir/cobicistat is not recommended (see section 4.5).

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

Effect of other medicinal products on the pharmacokinetics of lenacapavir

Lenacapavir is a substrate of CYP3A, P-gp and UGT1A1. Strong inducers of CYP3A, P-gp, and UGT1A1, such as rifampicin, may significantly decrease plasma concentrations of lenacapavir resulting in loss of therapeutic effect and development of resistance, therefore co-administration is contraindicated (see section 4.3). Moderate inducers of CYP3A and P-gp, such as efavirenz, may also significantly decrease plasma concentrations of lenacapavir, therefore co-administration is not recommended (see section 4.4).

Strong inhibitors of CYP3A, P-gp and UGT1A1 together (i.e., all 3 pathways), such as atazanavir/cobicistat, may significantly increase plasma concentrations of lenacapavir, therefore co-administration is not recommended (see section 4.4).

Strong CYP3A4 inhibitors alone (e.g. voriconazole) or strong inhibitors of CYP3A4 and P-gp together (e.g. cobicistat) do not result in a clinically meaningful increase in lenacapavir exposures.

Effect of lenacapavir on the pharmacokinetics of other medicinal products

Lenacapavir is a moderate inhibitor of CYP3A. Caution is advised if Sunlenca is co-administered with a sensitive CYP3A substrate with a narrow therapeutic index. Lenacapavir is not a clinically meaningful inhibitor of P-gp and BCRP and does not inhibit OATP.

Table 2: Interactions between Sunlenca and other medicinal products

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on concentrations. Mean percent change in AUC, C_{max}	Recommendation concerning co-administration with Sunlenca
ANTIMYCOBACTERIALS		
Rifampicin[a,b,c] (600 mg once daily)	Lenacapavir: AUC: ↓84% C_{max}: ↓55%	Co-administration is contraindicated (see section 4.3).
Rifabutin	Interaction not studied. Co-administration of rifabutin may decrease lenacapavir plasma concentrations, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.	Co-administration is not recommended (see section 4.4).
ANTICONVULSANTS		
Carbamazepine Phenytoin	Interaction not studied. Co-administration of carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, or phenytoin with lenacapavir may decrease lenacapavir plasma concentrations, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.	Co-administration is contraindicated (see section 4.3)
Oxcarbazepine Phenobarbital		Co-administration is not recommended (see section 4.4). Alternative anticonvulsants should be considered.
HERBAL PRODUCTS		
St. John's wort *(Hypericum perforatum)*	Interaction not studied. Co-administration of St. John's wort may decrease lenacapavir plasma concentrations, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.	Co-administration is contraindicated (see section 4.3).

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on concentrations. Mean percent change in AUC, C_{max}	Recommendation concerning co-administration with Sunlenca
ANTIRETROVIRAL AGENTS		
Atazanavir/cobicistat[b,d,e] (300 mg/150 mg once daily)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321% C_{max}: ↑ 560%	Co-administration is not recommended (see section 4.4).
Efavirenz[b,d,f] (600 mg once daily)	Lenacapavir: AUC:↓ 56% C_{max}:↓ 36%	
Etravirine Nevirapine Tipranavir/ritonavir	Interaction not studied. Co-administration of etravirine, nevirapine, or tipranavir/ritonavir may decrease lenacapavir plasma concentrations, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.	
Cobicistat[b,d,g] (150 mg once daily)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128% C_{max}:↑ 110%	No dose adjustment of lenacapavir is required.
Darunavir/cobicistat[b,d,h] (800 mg/150 mg once daily)	Lenacapavir: AUC:↑ 94% C_{max}:↑ 130%	
Ritonavir	Interaction not studied. Co-administation of ritonavir may increase lenacapavir plasma concentrations.	
Tenofovir alafenamide[d,i,j] (25 mg)	Tenofovir alafenamide: AUC:↑ 32% C_{max}:↑ 24% Tenofovir[k]: AUC:↑ 47% C_{max}:↑ 23%	No dose adjustment of tenofovir alafenamide is required.
ERGOT DERIVATIVES		
Dihydroergotamine Ergotamine	Interaction not studied. Plasma concentrations of these medicinal products may be increased when co-administered with lenacapavir.	Caution is warranted when dihydroergotamine or ergotamine, is co-administered with Sunlenca.
PHOSPHODIESTERASE-5 (PDE-5) INHIBITORS		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interaction not studied. Plasma concentration of PDE-5 inhibitors may be increased when co-administered with lenacapavir.	Use of PDE-5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension: Co-administration with tadalafil is not recommended. Use of PDE-5 inhibitors for erectile dysfunction: Sildenafil: A starting dose of 25 mg is recommended. Vardenafil: No more than 5 mg in a 24-hour period. Tadalafil: • For use as needed: no more than 10 mg every 72 hours • For once daily use: dose not to exceed 2.5 mg

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on concentrations. Mean percent change in AUC, C_{max}	Recommendation concerning co-administration with Sunlenca
CORTICOSTEROIDS (systemic)		
Dexamethasone Hydrocortisone/cortisone	Interaction not studied. Plasma concentrations of corticosteroids may be increased when co-administered with lenacapavir.	Co-administration of Sunlenca with corticosteroids whose exposures are significantly increased by CYP3A inhibitors can increase the risk for Cushing's syndrome and adrenal suppression. Initiate with the lowest starting dose and titrate carefully while monitoring for safety.
HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS		
Lovastatin Simvastatin	Interaction not studied. Plasma concentrations of these medicinal products may be increased when co-administered with lenacapavir.	Initiate lovastatin and simvastatin with the lowest starting dose and titrate carefully while monitoring for safety (e.g. myopathy).
Atorvastatin		No dose adjustment of atorvastatin is required.
Pitavastatin[d,i,l] (2 mg single dose; simultaneous or 3 days after lenacapavir)	Pitavastatin: AUC:↔ C_{max}:↔	No dose adjustment of pitavastatin and rosuvastatin is required.
Rosuvastatin[d,i,m] (5 mg single dose)	Rosuvastatin: AUC:↑ 31% C_{max}:↑ 57%	
ANTIARRHYTHMICS		
Digoxin	Interaction not studied. Plasma concentration of digoxin may be increased when co-administered with lenacapavir.	Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring of digoxin is recommended.
SEDATIVES/HYPNOTICS		
Midazolam[d,i,n] (2.5 mg single dose; oral; simultaneous administration)	Midazolam: AUC: ↑ 259% C_{max}: ↑ 94% 1-hydroxymidazolam[o]: AUC: ↓ 24% C_{max}: ↓ 46%	Caution is warranted when midazolam or triazolam, is co-administered with Sunlenca.
Midazolam[d,i,n] (2.5 mg single dose; oral; 1 day after lenacapavir)	Midazolam: AUC: ↑ 308% C_{max}: ↑ 116% 1-hydroxymidazolam[o]: AUC: ↓ 16% C_{max}: ↓ 48%	
Triazolam	Interaction not studied. Plasma concentration of triazolam may be increased when co-administered with lenacapavir.	
ANTICOAGULANTS		
Direct Oral Anticoagulants (DOACs) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Interaction not studied. Plasma concentration of DOAC may be increased when co-administered with lenacapavir.	Due to potential bleeding risk, dose adjustment of DOAC may be required. Consult the Summary of Product Characteristics of the DOAC for further information on use in combination with combined moderate CYP3A and P-gp inhibitors.

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on concentrations. Mean percent change in AUC, C_{max}	Recommendation concerning co-administration with Sunlenca
ANTIFUNGALS		
Voriconazole[a,b,p,q] (400 mg twice daily/200 mg twice daily)	Lenacapavir: AUC:↑ 41% C_{max}:↔	No dose adjustment of lenacapavir is required.
Itraconazole Ketoconazole	Interaction not studied. Plasma concentration of lenacapavir may be increased when co-administered with itraconazole or ketoconazole.	
H2-RECEPTOR ANTAGONISTS		
Famotidine[a,b] (40 mg once daily, 2 hours before lenacapavir)	Famotidine: AUC:↑ 28% C_{max}:↔	No dose adjustment of famotidine is required.
ORAL CONTRACEPTIVES		
Ethinylestradiol Progestins	Interaction not studied. Plasma concentrations of ethinylestradiol and progestins may be increased when co-administered with lenacapavir.	No dose adjustment of ethinylestradiol and progestins is required.
GENDER AFFIRMING HORMONES		
17β-estradiol Anti-androgens Progestogen Testosterone	Interaction not studied. Plasma concentrations of these medicinal products may be increased when co-administered with lenacapavir.	No dose adjustment of these gender affirming hormones is required.

a Fasted.
b This study was conducted using lenacapavir 300 mg single dose administered orally.
c Evaluated as a strong inducer of CYP3A, and an inducer of P-gp and UGT.
d Fed.
e Evaluated as a strong inhibitor of CYP3A, and an inhibitor UGT1A1 and P-gp.
f Evaluated as a moderate inducer of CYP3A and an inducer of P-gp.
g Evaluated as a strong inhibitor of CYP3A and an inhibitor of P-gp.
h Evaluated as a strong inhibitor of CYP3A, and an inhibitor and inducer of P-gp.
i This study was conducted using lenacapavir 600 mg single dose following a loading regimen of 600 mg twice daily for 2 days, single 600 mg doses of lenacapavir were administered with each co-administered medicinal product.
j Evaluated as a P-gp substrate.
k Tenofovir alafenamide is converted to tenofovir *in vivo*.
l Evaluated as an OATP substrate.
m Evaluated as an BCRP substrate.
n Evaluated as a CYP3A substrate.
o Major active metabolite of midazolam.
p Evaluated as a strong inhibitor of CYP3A.
q This study was conducted using voriconazole 400 mg loading dose twice daily for a day, followed by 200 mg maintenance dose twice daily.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of lenacapavir in pregnant women.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3).

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Sunlenca during pregnancy unless the clinical condition of the women requires treatment with Sunlenca.

Breast-feeding

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

It is unknown whether lenacapavir is excreted in human milk. After administration to rats during pregnancy and lactation, lenacapavir was detected at low levels in the plasma of nursing rat pups, without effects on these nursing pups.

Fertility

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Sunlenca is expected to have no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common adverse reaction in heavily treatment experienced adult patients with HIV was nausea (4%).

Tabulated list of adverse reactions
A tabulated list of adverse reactions is presented in Table 3. 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), and not known (cannot be estimated from the available data).

Table 3: Tabulated list of adverse reactions

Frequency[a]	**Adverse reaction**
Immune system disorders	
Not known	immune reconstitution inflammatory syndrome
Gastrointestinal disorders	
Common	nausea

a Frequency based on all patients (Cohorts 1 and 2) in CAPELLA (see section 5.1).

Description of selected adverse reactions

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

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

If overdose occurs the patient must be monitored for signs or symptoms of adverse reactions (see section 4.8). Treatment of overdose with Sunlenca consists of general supportive measures including monitoring of vital signs as well as observation of the clinical status of the patient. As lenacapavir is highly protein bound, it is unlikely to be significantly removed by dialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antivirals for systemic use, other antivirals, ATC code: J05AX31

Mechanism of action

Lenacapavir is a multistage, selective inhibitor of HIV-1 capsid function that directly binds to the interface between capsid protein (CA) subunits. Lenacapavir inhibits HIV-1 replication by interfering with multiple, essential steps of the viral lifecycle, including capsid-mediated nuclear uptake of HIV-1 proviral DNA (by blocking nuclear import proteins binding to capsid), virus assembly and release (by interfering with Gag/Gag-Pol functioning, reducing production of CA subunits), and capsid core formation (by disrupting the rate of capsid subunit association, leading to malformed capsids).

Antiviral activity and selectivity *in vitro*

The antiviral activity of lenacapavir against laboratory and clinical isolates of HIV-1 was assessed in lymphoblastoid cell lines, PBMCs, primary monocyte/macrophage cells, and CD4+ T-lymphocytes. The EC_{50} and selectivity (CC_{50}/EC_{50}) values ranged from 30 to 190 pM and 140,000 to >1,670,000, respectively, for wild-type (WT) HIV-1 virus. The protein-adjusted EC_{95} for lenacapavir was 4 nM (3.87 ng per mL) in the MT-4 T-cell line for wild-type HIV-1 virus.

In a study of lenacapavir in combination with representatives from the main classes of antiretroviral agents (nucleoside reverse transcriptase inhibitors [NRTIs], non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors [NNRTIs], integrase strand-transfer inhibitors [INSTIs], and protease inhibitors [PIs]), synergistic antiviral effects were observed. No antagonism was observed for these combinations.

Lenacapavir displayed antiviral activity in cell culture against all HIV-1 groups (M, N, O), including subtypes A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavir was 15- to 25-fold less active against HIV-2 isolates relative to HIV-1.

Resistance

In cell culture
HIV-1 variants with reduced susceptibility to lenacapavir have been selected in cell culture. In vitro resistance selections with lenacapavir identified 7 mutations in CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S, and T107N singly or in dual combination. Phenotypic susceptibility to lenacapavir was reduced 4- to >3,226-fold, relative to WT virus. HIV-1 variants with >10-fold reduction in susceptibility to lenacapavir compared to WT virus displayed diminished replication capacity in primary human CD4+ T lymphocytes and macrophages (0.03 – 28% and 1.9 – 72% of WT virus, respectively).

In GS-US-200-4625 (‘CAPELLA’), 29% (21/72) of heavily treatment experienced-patients met the criteria for resistance analyses through Week 52 (HIV-1 RNA ≥50 copies/mL at confirmed virologic failure [suboptimal virologic response at Week 4, virologic rebound, or viremia at last visit]) and were analysed for lenacapavir-associated mutation emergence. Lenacapavir-associated capsid mutations were found in 11.1% (n = 8) of these patients. The M66I CA mutation was observed in 8.3% (n = 6) of

patients, alone or in combination with other Sunlenca-associated capsid mutations including N74D, Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, T107T/C, and T107A. One patient had a K70H CA mutation emerging along with T107T/N, and one patient had emergence of both Q67H and K70R in CA.

Phenotypic analyses indicated that the M66I and K70H mutations were associated with an average decrease in lenacapavir susceptibility of 234-fold and 265-fold, respectively, when compared to WT. The Q67H + K70R CA resistance pattern was associated with a 15-fold decrease in lenacapavir susceptibility.

Cross resistance
The *in vitro* antiviral activity of lenacapavir was determined against a broad spectrum of HIV-1 site-directed mutants and patient-derived HIV-1 isolates with resistance to the 4 main classes of antiretroviral agents (NRTIs, NNRTIs, INSTIs and PIs; n = 58), as well as to viruses resistant to maturation inhibitors (n = 24), and to viruses resistant to the entry inhibitors (EI) class (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc, and enfuvirtide; n = 42). These data indicated that lenacapavir remained fully active against all variants tested, thereby demonstrating a non-overlapping resistance profile. In addition, the antiviral activity of lenacapavir in patient isolates was unaffected by the presence of naturally occurring Gag polymorphisms.

Effects on electrocardiogram

In a parallel-design thorough QT/QTc study, lenacapavir had no clinically relevant effect on the QTcF interval. At supratherapeutic exposures of lenacapavir (9-fold higher than the therapeutic exposures of Sunlenca), the predicted mean (upper 90% confidence interval) increase in QTcF interval was 2.6 (4.8) msec, and there was no association (p = 0.36) between observed lenacapavir plasma concentrations and change in QTcF.

Clinical data

The efficacy and safety of Sunlenca in HIV-1 infected, heavily treatment experienced patients with multidrug resistance is based on 52-week data from a partially randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre study, GS-US-200-4625 (‘CAPELLA’).

CAPELLA was conducted in 72 heavily treatment-experienced patients with multiclass resistant HIV-1. Patients were required to have a viral load ≥ 400 copies/mL, documented resistance to at least two antiretroviral medicinal products from each of at least 3 of the 4 classes of antiretroviral medicinal products (NRTI, NNRTI, PI and INSTI), and, no more than 2 fully active antiretroviral medicinal products from the 4 classes of antiretroviral medicinal products remaining at baseline due to resistance, intolerability, medicinal product access, contraindication, or other safety concerns.

The trial was composed of two cohorts. Patients were enrolled into the randomised cohort (Cohort 1, n = 36) if they had a < 0.5 $\log_{10}$ HIV-1 RNA decline compared to the screening visit. Patients were enrolled into the non-randomised cohort (Cohort 2, n = 36) if they had a ≥ 0.5 $\log_{10}$ HIV-1 RNA decline compared to the screening visit or after Cohort 1 reached its planned sample size. Patients were administered 600 mg, 600 mg, and 300 mg lenacapavir orally on Days 1, 2, and 8, respectively, followed by 927 mg subcutaneously on Day 15 and 927 mg subcutaneously every 6 months thereafter (see section 5.2).

In the 14-day functional monotherapy period, patients in cohort 1 were randomised in a 2:1 ratio in a blinded fashion, to receive either lenacapavir or placebo, while continuing their failing regimen. After the functional monotherapy period, patients who had received Sunlenca continued on Sunlenca along with an OBR; patients who had received placebo during this period initiated Sunlenca along with an OBR.

The majority of patients in Cohort 1 were male (72%), White (46%) or Black (46%), and between 24 and 71 years of age (mean [SD]: 52 [11.2] years). At baseline, median viral load and CD4+ cell counts

were 4.5 $\log_{10}$ copies/mL (range 2.33 to 5.40) and 127 cells/mm^3 (range 6 to 827), respectively. The majority (53%) of patients had no fully active agents within their initial failing regimen.

Patients in cohort 2 initiated Sunlenca and an OBR on Day 1.

The majority of patients in Cohort 2 were male (78%), White (36%), Black (31%) or Asian (33%), and between 23 and 78 years of age (mean [SD]: 48 [13.7] years). At baseline, median viral load and CD4+ cell counts were 4.5 $\log_{10}$ copies/mL (range 1.28 to 5.70) and 195 cells/mm^3 (range 3 to 1296), respectively. In cohort 2, 31% of patients had no fully active agents, 42% had 1 fully active agent, and 28% had 2 or more fully active agents within their initial failing regimen.

The primary efficacy endpoint was the proportion of patients in cohort 1 achieving ≥ 0.5 $\log_{10}$ copies/mL reduction from baseline in HIV-1 RNA at the end of the functional monotherapy period. The results of the primary endpoint analysis demonstrated the superiority of Sunlenca compared with placebo, as shown in Table 4.

Table 4: Proportion of patients achieving a ≥ 0.5 $\log_{10}$ decrease in viral load (Cohort 1)

	Sunlenca (n = 24)	**Placebo (n = 12)**
Proportion of patients achieving a ≥ 0.5 $\log_{10}$ decrease in viral load	87.5%	16.7%
Treatment difference (95% CI); p-value	70.8% (34.9% to 90.0%); p < 0.0001	

The results at Weeks 26 and 52 are provided in Table 5 and Table 6.

Table 5: Virologic outcomes (HIV-1 RNA < 50 copies/mL and < 200 copies/mL) at weeks 26[a] and 52[b] with Sunlenca plus OBR in the CAPELLA trial (Cohort 1)

	Sunlenca plus OBR (n= 36)	
	Week 26	**Week 52**
HIV-1 RNA < 50 copies/mL **HIV-1 RNA < 200 copies/mL**	81% 89%	83% 86%
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL[c] **HIV-1 RNA ≥ 200 copies/mL[c]**	19% 11%	14% 11%
No virologic data in week 26 or week 52 Window	0	3%
Discontinued study drug due to AE or death [d]	0	0
Discontinued study drug due to other reasons [e] and last available HIV-1 RNA < 50 copies/mL or < 200 copies/mL	0	3%
Missing data during window but on study drug	0	0

a Week 26 window was between Days 184 and 232 (inclusive).
b Week 52 window was between Days 324 and 414 (inclusive).
c Includes patients who had ≥ 50 copies/mL or ≥ 200 copies/mL, respectively, in the Week 26 or 52 window; patients who discontinued early due to lack or loss of efficacy; patients who discontinued for reasons other than an adverse event (AE), death or lack or loss of efficacy and at the time of discontinuation had a viral value of ≥ 50 copies/mL or ≥ 200 copies/mL, respectively.
d Includes patients who discontinued due to AE or death at any time point from Day 1 through the time window if this resulted in no virologic data on treatment during the specified window.
e Includes patients who discontinued for reasons other than an AE, death or lack or loss of efficacy, e.g., withdrew consent, loss to follow-up, etc.

Table 6: Virologic outcomes (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) by baseline covariates at weeks 26[a] and 52[b] with Sunlenca plus OBR in the CAPELLA trial (Cohort 1)

	Sunlenca plus OBR (n = 36)	
	Week 26	**Week 52**
Baseline plasma viral load (copies/mL)		
≤ 100,000	86% (25/29)	86% (25/29)
> 100,000	57% (4/7)	71% (5/7)
Baseline CD4+ (cells/mm^3)		
< 200	78% (21/27)	78% (21/27)
≥ 200	89% (8/9)	100% (9/9)
Baseline INSTI resistance profile		
With INSTI resistance	85% (23/27)	81% (22/27)
Without INSTI resistance	63% (5/8)	88% (7/8)
Number of fully active ARV agents in the OBR		
0	67% (4/6)	67% (4/6)
1	86% (12/14)	79% (11/14)
≥ 2	81% (13/16)	94% (15/16)
Use of DTG and/or DRV in the OBR		
With DTG and DRV	83% (10/12)	83% (10/12)
With DTG, without DRV	83% (5/6)	83% (5/6)
Without DTG, with DRV	78% (7/9)	89% (8/9)
Without DTG or DRV	78% (7/9)	78% (7/9)

ARV = antiretroviral; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; INSTI = integrase strand-transfer inhibitor; OBR = optimised background regimen

a Week 26 window was between Days 184 and 232 (inclusive).

b Week 52 window was between Day 324 and 414 (inclusive).

In cohort 1, at Weeks 26 and 52, the mean change from baseline in CD4+ cell count was 81 cells/mm^3 (range: -101 to 522) and 83 cells/mm^3 (range: -194 to 467).

In cohort 2, at Week 26, 81% (29/36) of patients achieved HIV-1 RNA < 50 copies/mL and the mean change from baseline in CD4+ cell count was 98 cells/mm^3 (range: -103 to 459).

Paediatric population

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

5.2 Pharmacokinetic properties

Lenacapavir exposures (AUC_{tau}, C_{max} and C_{trough}) were 29% to 84% higher in heavily treatment experienced patients with HIV-1 infection as compared to subjects without HIV-1 infection based on population pharmacokinetics analysis.

Absorption

Oral administration
Lenacapavir is absorbed following oral administration with peak plasma concentrations occurring approximately 4 hours after administration of Sunlenca. Absolute bioavailability following oral administration of lenacapavir is low (approximately 6 to 10%). Lenacapavir is a substrate of P-gp.

Lenacapavir AUC, C_{max} and T_{max} were comparable following administration of a low fat (~400 kcal, 25% fat) or high fat (~1000 kcal, 50% fat) meal relative to fasted conditions. Oral lenacapavir can be administered without regard to food.

Subcutaneous administration
Lenacapavir is completely absorbed following subcutaneous administration. Due to slow release from the site of subcutaneous administration, the absorption profile of subcutaneously administered lenacapavir is complex with peak plasma concentrations occurring 84 days postdose.

Pharmacokinetic parameters
Simulated steady state exposures of lenacapavir following recommended dosing regimen in heavily treatment experienced patients with HIV are provided in Table 7.

Table 7: Pharmacokinetic parameters of lenacapavir following oral and subcutaneous administration

Parameter Mean (%CV)[a]	Day 1 and 2: 600 mg (oral), Day 8: 300 mg (oral), Day 15: 927 mg (SC)		
	Day 1 to Day 15	Day 15 to end of Month 6	Steady state
C_{max} (ng/ mL)	69.6 (56)	87 (71.8)	97.2 (70.3)
AUC_{tau} (h•ng/mL)	15,600 (52.9)	250,000 (66.6)	300,000 (68.5)
C_{trough} (ng/mL)	35.9 (56.8)	32.7 (88)	36.2 (90.6)

CV = Coefficient of Variation; SC = subcutaneous
a Simulated exposures utilizing population PK analysis.

Distribution

Lenacapavir steady state volume of distribution was 976 litres in heavily treatment experienced patients with HIV-1 infection based on population pharmacokinetic analysis.

Lenacapavir is highly bound to plasma proteins (approximately 99.8%, based on *in vivo* data).

Biotransformation

Following a single intravenous dose of radiolabelled-lenacapavir to healthy subjects, 76% of the total radioactivity was recovered from feces and < 1% from urine. Unchanged lenacapavir was the predominant moiety in plasma (69%) and feces (33%). Metabolism played a lesser role in lenacapavir elimination. Lenacapavir was metabolized via oxidation, N-dealkylation, hydrogenation, amide hydrolysis, glucuronidation, hexose conjugation, pentose conjugation, and glutathione conjugation; primarily via CYP3A4 and UGT1A1. No single circulating metabolite accounted for > 10% of plasma drug-related exposure.

Elimination

The median half-life following oral and subcutaneous administration ranged from 10 to 12 days, and 8 to 12 weeks, respectively. Lenacapavir clearance was 3.62 L/h in heavily treatment experienced patients with HIV-1 infection based on population pharmacokinetic analysis.

Linearity/non-linearity

The single dose pharmacokinetics of lenacapavir after oral administration are non-linear and less than dose proportional over the dose range of 50 to 1800 mg.

The single dose pharmacokinetics of lenacapavir after subcutaneous injection (309 mg/mL) are dose proportional over the dose range of 309 to 927 mg.

Other special population

Age, gender, and race
Population PK analyses using data from adult trials, including a limited number of elderly patients (n = 5; ≥ 65 to 78 years) did not identify any clinically relevant differences in the exposure of lenacapavir due to age, gender, race/ethnicity or weight.

Hepatic impairment
The pharmacokinetics of a single 300 mg oral dose of lenacapavir were evaluated in a dedicated Phase 1 trial in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B). Lenacapavir mean exposures (total and unbound) were 1.47- to 2.84-fold and 2.61- to 5.03-fold higher for AUC_{inf} and C_{max}, respectively in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) compared to subjects with normal hepatic function. However, this increase is not considered clinically relevant based on lenacapavir exposure-response. The pharmacokinetics of lenacapavir have not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) (see section 4.2).

Renal impairment
The pharmacokinetics of a single 300 mg oral dose of lenacapavir were evaluated in a dedicated study in subjects with severe renal impairment (estimated creatinine clearance ≥ 15 and < 30 mL/minute). Lenacapavir exposures were increased (84% and 162% for AUC_{inf} and C_{max}, respectively) in subjects with severe renal impairment compared with subjects with normal renal function; however, the increase was not considered clinically relevant. The pharmacokinetics of lenacapavir have not been studied in patients with end-stage renal disease, including those on dialysis (see section 4.2). As lenacapavir is approximately 99.8% protein bound, dialysis is not expected to alter exposures of lenacapavir.

5.3 Preclinical safety data

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

Lenacapavir was not mutagenic or clastogenic in conventional genotoxicity assays.

Lenacapavir was not carcinogenic in a 6-month rasH2 transgenic mouse study at doses of up to 300 mg/kg/dose once every 13 weeks, which resulted in exposures approximately 60 times the exposure in humans at the recommended human dose. A 2-year rat carcinogenicity study is ongoing.

In offspring from rat and rabbit dams treated with lenacapavir during pregnancy, there were no toxicologically significant effects on developmental endpoints.

In rats, male and female fertility was not affected at lenacapavir exposures up to 8 times the human exposure at the recommended human dose (RHD). In rats and rabbits, embryofoetal development was not affected at exposures up to 21 and 172 times the human exposure, respectively, at the RHD. In rats, pre- and postnatal development was not affected at exposures up to 7 times the human exposure at the RHD.

Transfer of lenacapavir from maternal to neonatal rats was observed in a prenatal and postnatal development study, but it is not known whether the transport occurred via the placenta or the milk; therefore the potential for lenacapavir to pass into the placenta or be excreted into milk in humans is not known.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Mannitol (E421)
Microcrystalline cellulose (E460)
Croscarmellose sodium (E468)
Copovidone
Magnesium stearate (E572)
Poloxamer

Film coat

Polyvinyl alcohol (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Talc (E553b)
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide black (E172)
Iron oxide red (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions. Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Sunlenca tablets are packaged in child-resistant clear PVC/aluminium/paperboard blister. The blister is packaged with silica gel desiccant in a flexible laminated pouch. Pack size of 5 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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1671/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 17 August 2022

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

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

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

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

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (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.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON (SOLUTION FOR INJECTION)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Sunlenca 464 mg solution for injection
lenacapavir

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each single-dose vial contains lenacapavir sodium equivalent to 463.5 mg of lenacapavir.

3. LIST OF EXCIPIENTS

It also contains macrogol (E1521) and water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
2 single-dose vials
2 vial access devices
2 syringes
2 injection needles

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For subcutaneous use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from light.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1671/002

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

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL (SOLUTION FOR INJECTION)

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

Sunlenca 464 mg solution for injection
lenacapavir
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1.5 mL

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

BACKING CARD-INSTRUCTIONS FOR USE (SOLUTION FOR INJECTION)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Sunlenca 464 mg solution for injection
lenacapavir

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

463.5 mg/1.5 mL

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

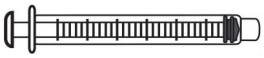
VIAL x2



VIAL ACCESS DEVICE x2



SYRINGE x2



INJECTION NEEDLE x2



NOTE: components are for single use

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

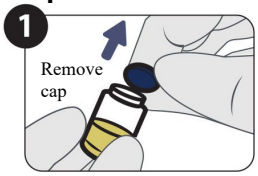
ATTENTION!

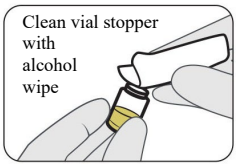
- **TWO 1.5 mL injections** are required to complete dose
- Use of **VIAL ACCESS DEVICE** is required

Make sure that:

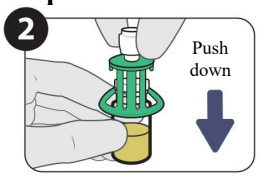
- Vial contains a **yellow-to-brown solution** with **no particles**
- Contents are **not damaged**
- Product is **not expired**

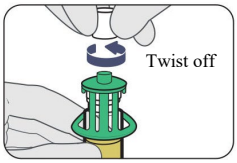
Prepare Vial



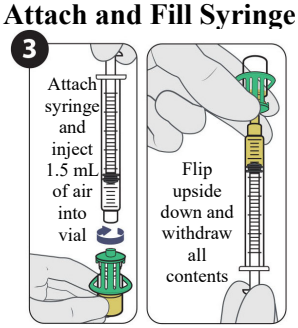


Prepare Vial Access Device

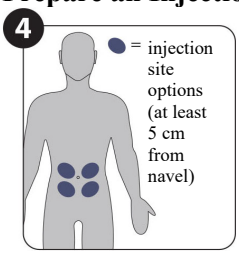




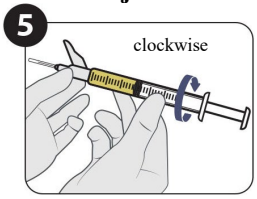
Attach and Fill Syringe



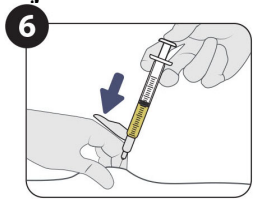
Prepare an Injection Site on Patient's Abdomen



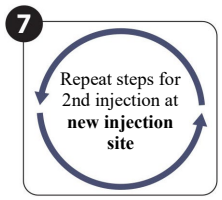
Attach Injection Needle and Prime to 1.5 mL



Inject 1.5 mL of Sunlenca Subcutaneously



Administer 2nd Injection



PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON AND POUCH (FILM-COATED TABLET)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Sunlenca 300 mg film-coated tablets
lenacapavir

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains lenacapavir sodium equivalent to 300 mg of lenacapavir.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet

5 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.
Tear or use scissors to cut at the dotted line. [Pouch only]

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from moisture.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1671/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Sunlenca [Carton only]

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

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

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN
[Carton only]

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER (5 tablets blister pack)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Sunlenca 300 mg film-coated tablets
lenacapavir

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Gilead Sciences Ireland UC

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Day 1 Take two tablets
Date: _/ _/_
Day 2 Take two tablets
Date: _/ _/_
Day 8 Take one tablet
Date: _/ _/_

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Sunlenca 464 mg solution for injection
lenacapavir

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

1. What Sunlenca is and what it is used for

Sunlenca contains the active substance lenacapavir. This is an antiretroviral medicine known as a capsid inhibitor.

Sunlenca is a long acting medicine and **is used in combination with other antiretroviral medicines** to treat type 1 human immunodeficiency virus (HIV), the virus that cause acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

It is used to treat HIV infection in adults with limited treatment options (for example when other antiretroviral medicines are not sufficiently effective or are not suitable).

Treatment with Sunlenca in combination with other antiretrovirals reduces the amount of HIV in your body. This will improve the function of your immune system (the body's natural defences) and reduce the risk of developing illnesses linked to HIV infection.

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

Do not receive Sunlenca

- If you are allergic to lenacapavir or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)

- If you are taking any of these medicines:
  - **rifampicin**, used to treat some bacterial infections such as tuberculosis
  - **carbamazepine**, **phenytoin**, used to prevent seizures
  - **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*), a herbal remedy used for depression and anxiety

→ **Do not receive Sunlenca and tell your doctor immediately** if you think this applies to you**.**

Warnings and precautions

Talk to your doctor before using Sunlenca

- **Talk to your doctor or pharmacist if you have ever had severe liver disease, or if tests have shown problems with your liver.** Your doctor will carefully consider whether to treat you with Sunlenca.

While you are using Sunlenca

Once you start using Sunlenca, look out for:

- **Signs of inflammation** or **infection**.

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

Regular appointments are important

It is important that you **attend your planned appointments** to receive your Sunlenca 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 Sunlenca injection, or if you stop receiving Sunlenca, your will need to take other medicines to treat your HIV infection and to reduce the risk of developing viral resistance.

Children and adolescents

Do not give this medicine to children under 18 years of age. The use of Sunlenca in patients aged under 18 has not yet been studied, so it is not known how safe and effective the medicine is in that age group.

Other medicines and Sunlenca

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. Sunlenca may interact with other medicines. This may keep Sunlenca or other medicines from working properly, or may make side effects worse. In some cases, your doctor may need to adjust your dose or check your blood levels.

Medicines that must never be taken with Sunlenca:

- **rifampicin**, used to treat some bacterial infections, such as tuberculosis
- **carbamazepine, phenytoin**, used to prevent seizures
- **St. John's wort (*Hypericum perforatum*)**, a herbal remedy used for depression and anxiety

→ If you are taking any of these medicines, **do not receive Sunlenca injection and tell your doctor immediately**.

Talk to your doctor in particular if you are taking:

- antibiotics containing:
  - rifabutin
- anticonvulsants used to treat epilepsy and prevent seizures (fits**)**, containing:
  - oxcarbazepine or phenobarbital
- medicines used to treat HIV, containing:
  - atazanavir/cobicistat, efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir or etravirine

- medicines used to treat migraine headache, containing:
  - dihydroergotamine or ergotamine
- medicine used to treat impotence and pulmonary hypertension, containing:
  - sildenafil or tadalafil
- medicine used to treat impotence, containing:
  - vardenafil
- corticosteroids (also known as 'steroids') taken orally or given by injection used to treat allergies, inflammatory bowel diseases, and other various illnesses involving inflammations in your body, containing:
  - dexamethasone or hydrocortisone/cortisone
- medicines used to lower cholesterol, containing:
  - lovastatin or simvastatin
- antiarrhythmics used to treat heart problems, containing:
  - digoxin
- medicines used to help you sleep, containing:
  - midazolam or triazolam.
- anticoagulants used to prevent and treat blood clots, containing:
  - rivaroxaban, dabigatran or edoxaban

→ **Tell your doctor if you are taking any of these medicines** or if you start taking any of these medicines during treatment with Sunlenca. Do not stop any treatment without contacting your doctor.

Sunlenca is a long-acting medicine. If after talking to your doctor you decide to stop your treatment or switch to another, you should know low levels of lenacapavir (the active substance in Sunlenca) can remain in your system for many months after your last injection. These low remaining levels should not affect other antiretroviral medicines that you take afterwards to treat your HIV infection. Some other medicines however may be affected by the low levels of lenacapavir in your system if you take them within 9 months after your last Sunlenca injection. You should check with your doctor if such medicines are safe for you to take after you stop treatment with Sunlenca.

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

As a precautionary measure you should avoid the use of Sunlenca during pregnancy unless your doctor tells you otherwise.

Breast-feeding is not recommended in women who are HIV-positive because HIV infection can be passed on to the baby through breast milk. If you are breast-feeding, or thinking about breast-feeding, **you should discuss it with your doctor as soon as possible.**

Driving and using machines

Sunlenca is not expected to have any effect on your ability to drive or use machines.

Sunlenca contains sodium

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

3. How Sunlenca is given

Sunlenca is **used in combination with other antiretroviral medicines** to treat HIV infection. Your doctor will advise which other medicines you need to take to treat your HIV infection, and when you need to take them.

Your treatment with Sunlenca starts with tablets you take by mouth, followed by injections given by your doctor or nurse, as described below.

Talk to your doctor before taking the tablets. You will be advised when to start your tablets and when your appointment for the first injections will be scheduled.

Day 1 of treatment:
- Two tablets taken by mouth. These can be taken with or without food.

Day 2 of treatment:
- Two tablets taken by mouth. These can be taken with or without food.

Day 8 of treatment:
- One tablet taken by mouth. This can be taken with or without food.

Day 15 of treatment:
- Two injections into your abdomen (tummy) given at the same time by your doctor or nurse.

Every 6 months:
- Two injections into your abdomen given at the same time by your doctor or nurse.

If you are given more Sunlenca injection than you should

Your doctor or a 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 a nurse.

If you miss a Sunlenca injection

- It is important that you **attend your planned appointments every 6 months** to receive your injections of Sunlenca. This will help to control your HIV infection and to stop your illness from getting worse.
- If you think you will not be able to attend your appointment for your injections , call your doctor as soon as possible to discuss your treatment options.

If you miss or vomit the tablets, refer to the package leaflet for Sunlenca tablets.

If you stop receiving Sunlenca

Do not stop receiving Sunlenca without talking to your doctor. Keep receiving Sunlenca injections for as long as your doctor recommends. Stopping Sunlenca can seriously affect how future HIV treatments work.

→ Talk to your doctor if you want to stop receiving Sunlenca injections.

4. Possible side effects

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

Possible serious side effects: tell a doctor immediately

- **Any signs of inflammation or infection.** In some patients with advanced HIV infection (AIDS) and a history of opportunistic infections (infections that occur in people with a weak immune system), signs and symptoms of inflammation from previous infections may occur soon after HIV treatment is started. It is thought that these symptoms are due to an improvement in the body's immune response, enabling the body to fight infections that may have been present with no obvious symptoms.

- **Autoimmune disorders**, when the immune system attacks healthy body tissue, may also occur after you start taking medicines for HIV infection. Autoimmune disorders may occur many months after the start of treatment. Look out for any symptoms of infection or other symptoms such as:
  - muscle weakness
  - weakness beginning in the hands and feet and moving up towards the trunk of the body
  - palpitations, tremor or hyperactivity

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

Very common side effects
(may affect more than 1 in 10 people)
- **Reactions where Sunlenca is injected.**
  Symptoms may include:
  - pain and discomfort
  - a hardened mass or lump
  - inflammatory reaction such as redness, itching, and swelling

Common side effects
(may affect up to 1 in 10 people)
- **Feeling sick** (nausea)

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 Sunlenca

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 vial 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. Store in the original package in order to protect from light.

6. Contents of the pack and other information

What Sunlenca contains

The active substance is lenacapavir. Each single-use vial contains 463.5 mg of lenacapavir.

The other ingredients are

Macrogol (E1521), water for injections.

What Sunlenca looks like and contents of the pack

Sunlenca solution for injection (injection) is a clear, yellow to brown solution with no visible particles. Sunlenca comes in two glass vials, each containing 1.5 ml of solution for injection. These vials are included in a dosing kit also containing 2 vial access devices (a device that will allow your doctor or a nurse to withdraw Sunlenca from the vial), 2 disposable syringes and 2 injection needles.

Marketing Authorisation Holder
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ireland

Manufacturer
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Ireland

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

België/Belgique/Belgien
Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България
Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika
Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

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

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

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

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

Luxembourg/Luxemburg
Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország
Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

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

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

Ελλάδα
Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España
Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

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

Hrvatska
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

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

Italia
Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος
Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

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

Österreich
Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

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

Portugal
Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România
Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika
Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

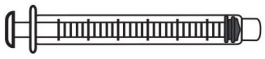
This leaflet was last revised in.

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:

Instructions for Use-Sunlenca 464 mg solution for injection

Your pack contains

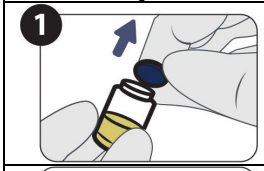
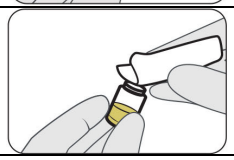
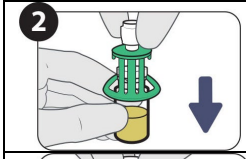
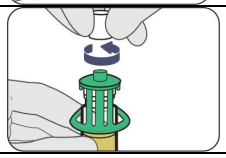
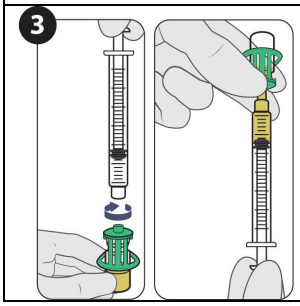
2 vials	
2 vials access devices	
2 syringes	
2 injection needles	

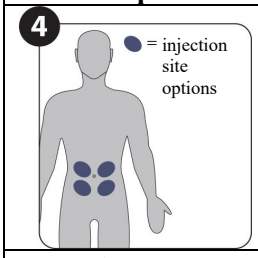
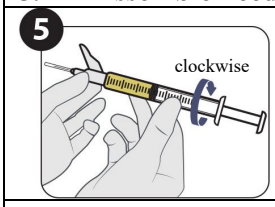
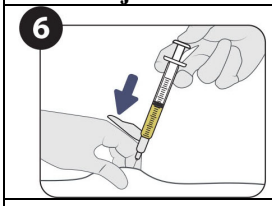
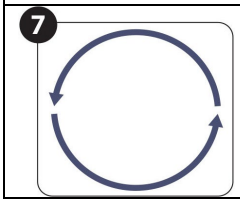
All the components are for single use.

A complete dose requires **two 1.5 mL injections.** The use of **the vial access device** is required.

Make sure that:

- Vial contains a **yellow-to-brown solution** with **no particles**
- Contents are **not damaged**
- Product is **not expired**

1. Prepare Vial	
	Remove cap.
	Clean vial stopper with alcohol wipe.
2. Prepare Vial Access Device	
	Push Down.
	Twist off.
3. Attach and Fill Syringe	
	• Attach syringe and inject 1.5 mL of air into vial. • Flip upside down and withdraw all contents.

4. Prepare an Injection Site on Patient's Abdomen	
	Injection site options (at least 5 cm from navel)
5. Assemble needle and Syringe	
	Attach Injection Needle and Prime to 1.5 mL
6. Inject Dose	
	Inject 1.5 mL of Sunlenca Subcutaneously
7. Administer 2nd Injection	
	Repeat steps for 2nd injection **at new injection site.**

Package leaflet: Information for the patient

Sunlenca 300 mg film-coated tablets
lenacapavir

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

1. What Sunlenca is and what it is used for

Sunlenca contains the active substance lenacapavir. This is an antiretroviral medicine known as a capsid inhibitor.

Sunlenca **is used in combination with other antiretroviral medicines** to treat type 1 human immunodeficiency virus (HIV), the virus that cause acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

It is used to treat HIV infection in adults with limited treatment options (for example when other antiretroviral medicines are not sufficiently effective or are not suitable).

Treatment with Sunlenca in combination with other antiretrovirals reduces the amount of HIV in your body. This will improve the function of your immune system (the body's natural defences) and reduce the risk of developing illnesses linked to HIV infection.

Your doctor will advise you to take Sunlenca tablets before you are given Sunlenca injections for the first time.

2. What you need to know before you take Sunlenca

Do not take Sunlenca

- If you are allergic to lenacapavir or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)

- If you are taking any of these medicines:
  - **rifampicin** used to treat some bacterial infections such as tuberculosis
  - **carbamazepine, phenytoin**, used to prevent seizures

- **St. John's wort** (Hypericum perforatum), a herbal remedy used for depression and anxiety

→ **Do not take Sunlenca and tell your doctor immediately** if you think this applies to you.

Warnings and precautions

Talk to your doctor before taking Sunlenca

- **Talk to your doctor or pharmacist if you have ever had severe liver disease, or if tests have shown problems with your liver.** Your doctor will carefully consider whether to treat you with Sunlenca.

While you are using Sunlenca

Once you start using Sunlenca, look out for:

- **Signs of inflammation** or **infection**.

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

Children and adolescents

Do not give this medicine to children under 18 years of age. The use of Sunlenca in patients aged under 18 has not yet been studied, so it is not known how safe and effective the medicine is in this age group.

Other medicines and Sunlenca

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. Sunlenca may interact with other medicines. This may keep Sunlenca or other medicines from working properly, or may make side effects worse. In some cases, your doctor may need to adjust your dose or check your blood levels.

Medicines that must never be taken with Sunlenca:

- **rifampicin** used to treat some bacterial infections, such as tuberculosis
- **carbamazepine, phenytoin**, used to prevent seizures
- **St. John's wort (*Hypericum perforatum*)**, a herbal remedy used for depression and anxiety

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

Talk to your doctor in particular if you are taking:

- antibiotics containing:
  - rifabutin
- anticonvulsants used to treat epilepsy and prevent seizures (fits), containing:
  - oxcarbazepine or phenobarbital
- medicines used to treat HIV, containing:
  - atazanavir/cobicistat, efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir or etravirine
- medicines used to treat migraine headache, containing:
  - dihydroergotamine or ergotamine
- medicine used to treat impotence and pulmonary hypertension, containing:
  - sildenafil or tadalafil
- medicine used to treat impotence, containing:

- vardenafil
- corticosteroids (also known as ‘steroids’) taken orally or given by injection used to treat allergies, inflammatory bowel diseases, and other various illnesses involving inflammations in your body, containing:
  - dexamethasone or hydrocortisone/cortisone
- medicines used to lower cholesterol, containing:
  - lovastatin or simvastatin
- antiarrhythmics used to treat heart problems, containing:
  - digoxin
- medicines used to help you sleep, containing:
  - midazolam or triazolam.
- anticoagulants used to prevent and treat blood clots, containing:
  - rivaroxaban, dabigatran or edoxaban

→ **Tell your doctor if you are taking any of these medicines** or if you start taking any of these medicines during treatment with Sunlenca. Do not stop any treatment without contacting your doctor.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

As a precautionary measure you should avoid the use of Sunlenca during pregnancy unless your doctor tells you otherwise.

Breast-feeding is not recommended in women who are HIV-positive because HIV infection can be passed on to the baby through breast milk. If you are breast-feeding, or thinking about breast-feeding, **you should discuss it with your doctor as soon as possible.**

Driving and using machines

Sunlenca is not expected to have any effect on your ability to drive or use machines.

Sunlenca contains sodium

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

3. How to take Sunlenca

Sunlenca is **used in combination with other antiretroviral medicines** to treat HIV infection. Your doctor will advise which other medicines you need to take to treat your HIV infection, and when you need to take them.

Your treatment with Sunlenca starts with tablets you take by mouth, followed by injections given by your doctor or nurse, as described below.

Talk to your doctor before taking the tablets. You will be advised when to start your tablets and when your appointment for the first injections will be scheduled.

Day 1 of treatment:
- Two tablets taken by mouth. These can be taken with or without food

Day 2 of treatment:
- Two tablets taken by mouth. These can be taken with or without food.

Day 8 of treatment:
- One tablets taken by mouth. These can be taken with or without food.

Day 15 of treatment:
- Two injections into your abdomen (tummy) given at the same time by your doctor or nurse.

Every 6 months:
- Two injections into your abdomen given at the same time by your doctor or nurse.

If you take more Sunlenca than you should

Contact your doctor or pharmacist immediately for advice. If you take more than the recommended dose of Sunlenca, you may be at higher risk of side effects (see section 4, *Possible side effects*).

It is important not to miss a dose of Sunlenca tablets.

If you forget to take your tablets, contact your doctor or pharmacist immediately.

If you vomit within 3 hours after taking Sunlenca tablets, contact your doctor immediately and take another two tablets. If you vomit more than 3 hours after taking Sunlenca you do not need to take more tablets until your next scheduled tablets or injection.

If you miss a Sunlenca injection

- It is important that you attend **your planned appointments every 6 months** to receive your injections of Sunlenca. This will help to control your HIV infection and to stop your illness from getting worse.
- If you think you will not be able to attend your appointment for your injections, call your doctor as soon as possible to discuss your treatment options.

Do not stop taking Sunlenca

Do not stop taking Sunlenca tablets without talking to your doctor. Stopping Sunlenca can seriously affect how future HIV treatments work.

4. Possible side effects

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

Possible serious side effects: tell a doctor immediately

- **Any signs of inflammation or infection.** In some patients with advanced HIV infection (AIDS) and a history of opportunistic infections (infections that occur in people with a weak immune system), signs and symptoms of inflammation from previous infections may occur soon after HIV treatment is started. It is thought that these symptoms are due to an improvement in the body's immune response, enabling the body to fight infections that may have been present with no obvious symptoms.

- **Autoimmune disorders**, when the immune system attacks healthy body tissue, may also occur after you start taking medicines for HIV infection. Autoimmune disorders may occur many months after the start of treatment. Look out for any symptoms of infection or other symptoms such as:
  - muscle weakness
  - weakness beginning in the hands and feet and moving up towards the trunk of the body
  - palpitations, tremor or hyperactivity

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

Common side effects
(may affect up to 1 in 10 people)
- **Feeling sick** (nausea)

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 Sunlenca

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

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

This medicine does not require any special temperature storage conditions. Store in the original package in order to protect from moisture.

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 Sunlenca contains

The active substance is lenacapavir. Each tablet contains lenacapavir sodium equivalent to 300 mg lenacapavir.

The other ingredients are

Tablet core
Mannitol (E421), microcrystalline cellulose (E460), croscarmellose sodium (E468), copovidone, magnesium stearate (E572), poloxamer (see section 2, *Sunlenca contains sodium*).

Film-coating
Polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol (E1521), talc (E553b), iron oxide yellow (E172), iron oxide black (E172), iron oxide red (E172).

What Sunlenca looks like and contents of the pack

Sunlenca film-coated tablets are beige, capsule-shaped, film-coated tablets, debossed with “GSI” on one side of the tablet and “62L” on the other side of the tablet. Sunlenca comes in a blister of 5 tablets surrounded by a blister card. The blister is placed within a foil pouch. The foil pouch contains a silica gel desiccant that must be kept in the foil pouch to help protect your tablets. The silica gel is contained in a separate sachet or canister and is not to be swallowed.

Marketing Authorisation Holder
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ireland

Manufacturer
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Ireland

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

België/Belgique/Belgien
Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България
Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika
Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

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

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

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

Ελλάδα
Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España
Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

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

Hrvatska
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland
Gilead Sciences Sweden AB

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

Luxembourg/Luxemburg
Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország
Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

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

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

Österreich
Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

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

Portugal
Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România
Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika
Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia
Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος
Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

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

Tel: + 421 232 121 210

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

This leaflet was last revised in

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

付録 I

製品概要

▼本剤には追加的モニタリングが課せられ、これにより、新たな安全性情報が速やかに把握される。医療従事者は、副作用が疑われる症例が認められた場合は報告すること。副作用の報告方法については 4.8 項参照。

1. 販売名

Sunlenca 464 mg 注射剤

2. 成分及び含量

各単回投与バイアルは、1.5 mL 中にレナカパビル 463.5 mg（レナカパビルナトリウムとして）を含有する。

添加物の一覧は 6.1 項参照。

3. 剤型

注射剤
黄色～褐色澄明の液

4. 臨床に関する項目

4.1 効能・効果

Sunlenca 注射剤（本剤）は、他の抗ウイルス療法を構築することができない成人の多剤耐性 HIV-1 陽性者の治療に用いる。（4.2 項及び 5.1 項参照）。

4.2 用法・用量

本剤は、HIV 感染症の治療に十分な知識・経験を有する医師のもとで処方すること。

各注射は医療従事者が行うこと。

医療従事者は、レナカパビルの治療を開始する前に、必要な投与スケジュールに同意した患者を慎重に選択し、ウイルス抑制を維持し、ウイルスのリバウンド及び投与漏れに伴う耐性発現のリスクを低減するために、予定された投与来院を遵守することの重要性を患者に説明すること。また、医療従事者は、ウイルスのリバウンド及び潜在的な耐性発現のリスクをさらに低減するために、最適なバックグラウンドレジメン（OBR）を服薬遵守することの重要性を患者に説明すること。

本剤の投与を中止する場合は、可能であれば本剤の最終投与から 28 週間以内に確実に抑制できる他の抗レトロウイルス療法を開始すること（4.4 項参照）。

用量

開始用量
Day 1 及び Day 2 の推奨用法用量は、600 mg の経口投与（錠剤）であり、Day 8 の推奨用法用量は、300 mg の経口投与（錠剤）である。その後、Day 15 の推奨用量は 927 mg の皮下投与である。

経口錠は食事の有無に関わらず服用できる（Sunlenca 錠　SmPC 参照）。

維持用量
推奨用法用量は、最終投与日（+/-2 週間）から 6 ヵ月（26 週間）ごとに 1 回 927 mg の皮下投与である。

表 1：Sunlenca の推奨される治療レジメン：開始用量及び維持用量の投与スケジュール

Treatment time	
Dose of Sunlenca: Initiation	
Day 1	600 mg orally (2 x 300 mg tablets)
Day 2	600 mg orally (2 x 300 mg tablets)
Day 8	300 mg orally (1 x 300 mg tablet)
Day 15	927 mg subcutaneous injection (2 x 1.5 mL injections[a])
Dose of Sunlenca: Maintenance	
Every 6 Months (26 weeks)[b] +/- 2 weeks	927 mg subcutaneous injection (2 x 1.5 mL injections[a])

a Two injections, each at a separate site in the abdomen.
b From the date of the last injection.

投与欠落
維持用量投与期間において、前回の投与から 28 週間超経過したが、sunlenca の投与継続が医療上適切である場合は、Day 1 から再度開始すること（表 1 参照）。

特別な集団

高齢者
高齢者における用量調節は不要である（5.2 項参照）。

腎機能障害
軽度、中等度又は重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス［CrCl］が 15 mL/min 以上）患者に対する用量調節は不要である。末期腎不全患者（CrCl が 15 mL/min 未満又は腎代替療法）を対象とした臨床試験は実施されていないため（5.2 項参照）、これらの患者には慎重に投与すること。

肝機能障害
軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 又は B）患者に対する用量調節は不要である。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者を対象とした臨床試験は実施されていないため（5.2 項参照）、これらの患者には慎重に投与すること。

小児
18歳未満の小児感染者における安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。

投与方法

皮下投与用

本剤は医療従事者が腹部に投与（別々の部位に 2 回注射）すること（6.6 項参照）。調製及び投与に関する指示については、添付文書の「使用説明書」を参照のこと。「使用説明書」は、注射用キットと共にカードとしても提供される。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に記載する添加物に対する過敏症のある方。

以下に示す CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 の強力な誘導剤との併用：
- 抗マイコバクテリア薬：リファンピシン
- 抗痙攣薬：カルバマゼピン、フェニトイン
- 生薬：セイヨウオトギリソウ（Hypericum perforatum）

（4.5 項参照）。

4.4　特別な警告及び使用上の注意

投与中止後の耐性リスク

本剤の投与を中止する場合は、ウイルス耐性の発現リスクを最小限に抑えるため、可能であれば本剤の最終投与から 28 週間以内に確実に抑制できる他の抗レトロウイルス療法を行う必要がある。

ウイルス学的失敗が疑われる場合、可能であれば代替レジメンを採用すべきである。

レナカパビル投与中止後の他の薬剤の使用

本剤の投与を中止する場合は、全身循環中にレナカパビルが長期間残存する可能性がある。残存する濃度によっては、本剤の最終皮下投与後 9 ヵ月以内に投与を開始した他の医薬品（すなわち、感受性の高い CYP3A 基質）の曝露量に影響を及ぼす可能性がある（4.5 項参照）。また、本剤の投与中止後に投与を開始する他の抗レトロウイルス薬の曝露量には影響を及ぼさないと考えられる。

免疫再活性化症候群

重度の免疫不全を伴う HIV 陽性者に対して抗レトロウイルス併用療法（CART）を開始した場合、無症候性又は残存性の日和見病原体に対する炎症反応が発現し、重篤な臨床症状や症状の悪化を引き起こすことがある。一般的に、このような反応は CART 開始後の数週間又は数ヵ月以内にみられる。関連する例として、サイトメガロウイルス網膜炎、全身性及び／又は局所性のマイコバクテリア感染及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎が挙げられる。いかなる炎症症状が認められた場合も評価し、必要に応じて治療を開始すること。

免疫再構築に起因する自己免疫障害（グレーブス病、自己免疫性肝炎など）の発現も報告されているが、発現までの期間の変動が大きく、投与開始から数ヵ月後に生じる場合もある。

日和見感染
Sunlenca 及びその他すべての抗レトロウイルス療法は HIV 感染症を治癒させるものではなく、日和見感染及び HIV 感染症に起因するその他合併症が発現する可能性があることを患者に説明すること。したがって、HIV 関連疾患の治療に十分な知識・経験を有する医師が患者の臨床状態を継続的に十分に観察すること。

他の薬剤との併用
CYP3A 及び P-gp の中程度の誘導剤（例：エファビレンツ）との併用は推奨されない（4.5 項参照）。

アタザナビル／コビシスタットなど、CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 を共に強力に阻害する薬剤（例：3 つの経路すべて）との併用は推奨されない（4.5 項参照）。

添加物一覧

本剤のナトリウム含有量は 1 回の注射につき 1 mmol（23 mg）未満であり、実質的に「ナトリウムフリー」である。

4.5　他剤との相互作用及びその他の相互作用

他の医薬品がレナカパビルの薬物動態に及ぼす影響

レナカパビルは CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 の基質である。CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 の強力な誘導剤（例：リファンピシン）は、レナカパビルの血漿中濃度を著しく低下させる可能性があり、

治療効果の減弱及び耐性発現につながるおそれがある。したがって、これらの薬剤との併用は禁忌である（4.3 項参照）。CYP3A 及び P-gp の中程度の誘導剤（例：エファビレンツ）は、レナカパビルの血漿中濃度を著しく低下させる可能性があり、併用は推奨されない（4.4 項参照）。

アタザナビル／コビシスタットなどの CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 を共に強力に阻害する薬剤（例：3 つの経路すべて）は、レナカパビルの血漿中濃度を著しく上昇させる可能性があるため、併用は推奨されない（4.4 項参照）。

CYP3A4 のみを強力に阻害する薬剤（例：ボリコナゾール）又は CYP3A4 及び P-gp の双方を強力に阻害剤（例：コビシスタット）との併用では、レナカパビルの曝露量の臨床的に意味のある増加は生じない。

レナカパビルが他の医薬品の薬物動態に及ぼす影響

レナカパビルは CYP3A の中程度の阻害剤である。Sunlenca を治療域の狭い感受性 CYP3A 基質と併用投与する場合は注意が必要である。レナカパビルは臨床的に意義のある P-gp 及び BCRP の阻害剤ではなく、OATP を阻害しない。

表 2：Sunlenca と他の医薬品との相互作用

Medicinal product by therapeutic areas	**Effects on concentrations. Mean percent change in AUC, C_{max}**	**Recommendation concerning co-administration with Sunlenca**
ANTIMYCOBACTERIALS		
Rifampicin[a,b,c] (600 mg once daily)	Lenacapavir: AUC: ↓84% C_{max}: ↓55%	Co-administration is contraindicated (see section 4.3).
Rifabutin	Interaction not studied. Co-administration of rifabutin may decrease lenacapavir plasma concentrations, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.	Co-administration is not recommended (see section 4.4).
ANTICONVULSANTS		
Carbamazepine Phenytoin	Interaction not studied. Co-administration of carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, or phenytoin with lenacapavir may decrease lenacapavir plasma concentrations, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.	Co-administration is contraindicated (see section 4.3).
Oxcarbazepine Phenobarbital		Co-administration is not recommended (see section 4.4). Alternative anticonvulsants should be considered.

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on concentrations. Mean percent change in AUC, C_{max}	Recommendation concerning co-administration with Sunlenca
HERBAL PRODUCTS		
St. John's wort *(Hypericum perforatum)*	Interaction not studied. Co-administration of St. John's wort may decrease lenacapavir plasma concentrations, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.	Co-administration is contraindicated (see section 4.3).
ANTIRETROVIRAL AGENTS		
Atazanavir/cobicistat[b,d,e] (300 mg/150 mg once daily)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321% C_{max}: ↑ 560%	Co-administration is not recommended (see section 4.4).
Efavirenz[b,d,f] (600 mg once daily)	Lenacapavir: AUC:↓ 56% C_{max}:↓ 36%	
Etravirine Nevirapine Tipranavir/ritonavir	Interaction not studied. Co-administration of etravirine, nevirapine, or tipranavir/ritonavir may decrease lenacapavir plasma concentrations, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.	
Cobicistat[b,d,g] (150 mg once daily)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128% C_{max}: ↑ 110%	No dose adjustment of lenacapavir is required.
Darunavir/cobicistat [b,d,h] (800 mg/150 mg once daily)	Lenacapavir: AUC: ↑ 94% C_{max}: ↑ 130%	
Ritonavir	Interaction not studied. Co-administation of ritonavir may increase lenacapavir plasma concentrations.	
Tenofovir alafenamide [d,i,j] (25 mg)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↑ 24% Tenofovir [k] : AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 23%	No dose adjustment of tenofovir alafenamide is required.
ERGOT DERIVATIVES		
Dihydroergotamine Ergotamine	Interaction not studied. Plasma concentrations of these medicinal products may be increased when co-administered with lenacapavir.	Caution is warranted when dihydroergotamine or ergotamine, is co-administered with sunlenca.
PHOSPHODIESTERASE-5 (PDE-5) INHIBITORS		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interaction not studied. Plasma concentration of PDE-5 inhibitors may be increased when co-administered with lenacapavir.	Use of PDE-5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension: Co-administration with tadalafil is not recommended. Use of PDE-5 inhibitors for erectile dysfunction:

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on concentrations. Mean percent change in AUC, C_{max}	Recommendation concerning co-administration with Sunlenca
		Sildenafil: A starting dose of 25 mg is recommended. Vardenafil: No more than 5 mg in a 24-hour period. Tadalafil: • For use as needed: no more than 10 mg every 72 hours • For once daily use: dose not to exceed 2.5 mg
CORTICOSTEROIDS (systemic)		
Dexamethasone Hydrocortisone/cortisone	Interaction not studied. Plasma concentrations of corticosteroids may be increased when co-administered with lenacapavir.	Co-administration of sunlenca with corticosteroids whose exposures are significantly increased by CYP3A inhibitors can increase the risk for Cushing's syndrome and adrenal suppression. Initiate with the lowest starting dose and titrate carefully while monitoring for safety.
HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS		
Lovastatin Simvastatin	Interaction not studied. Plasma concentrations of these medicinal products may be increased when co-administered with lenacapavir.	Initiate lovastatin and simvastatin with the lowest starting dose and titrate carefully while monitoring for safety (e.g. myopathy).
Atorvastatin		No dose adjustment of atorvastatin is required.
Pitavastatin[d,i,l] (2 mg single dose; simultaneous or 3 days after lenacapavir)	Pitavastatin: AUC: ↔ C_{max}: ↔	No dose adjustment of pitavastatin and rosuvastatin is required.
Rosuvastatin[d,i,m] (5 mg single dose)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 31% C_{max}: ↑ 57%	
ANTIARRHYTHMICS		
Digoxin	Interaction not studied. Plasma concentration of digoxin may be increased when co-administered with lenacapavir.	Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring of digoxin is recommended.
SEDATIVES/HYPNOTICS		
Midazolam[d,i,n] (2.5 mg single dose; oral; simultaneous administration)	Midazolam: AUC: ↑ 259% C_{max}: ↑ 94% 1-hydroxymidazolam[o]: AUC: ↓ 24% C_{max}: ↓ 46%	Caution is warranted when midazolam or triazolam, is co-administered with Sunlenca.
Midazolam[d,i,n] (2.5 mg single dose; oral; 1 days after lenacapavir)	Midazolam: AUC: ↑ 308% C_{max}: ↑ 116% 1-hydroxymidazolam[o]: AUC: ↓ 16% C_{max}: ↓ 48%	
Triazolam	Interaction not studied. Plasma concentration of triazolam may be increased when	

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on concentrations. Mean percent change in AUC, C_{max}	Recommendation concerning co-administration with Sunlenca
	co-administered with lenacapavir.	
ANTICOAGULANTS		
Direct Oral Anticoagulants (DOACs) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Interaction not studied. Plasma ncentration of DOAC may be increased when co-administered with lenacapavir.	Due to potential bleeding risk, dose adjustment of DOAC may be required. Consult the Summary of Product Characteristics of the DOAC for further information on use in combination with combined moderate CYP3A and P-gp inhibitors.
ANTIFUNGALS		
Voriconazole[a,b,p,q] (400 mg twice daily/200 mg twice daily)	Lenacapavir: AUC: ↑ 41% C_{max}: ↔	No dose adjustment of lenacapavir is required.
Itraconazole Ketoconazole	Interaction not studied. Plasma concentration of lenacapavir may be increased when co-administered with itraconazole or ketoconazole.	
H2-RECEPTOR ANTAGONISTS		
Famotidine[a,b] (400 mg once daily, /2 hours before lenacapavir)	AUC: ↑ 28% C_{max}: ↔	No dose adjustment of famotidine is required.
ORAL CONTRACEPTIVES		
Ethinylestradiol Progestins	Interaction not studied. Plasma concentrations of ethinylestradiol and progestins may be increased when co-administered with lenacapavir.	No dose adjustment of ethinylestradiol and progestins is required.
GENDER AFFIRMING HORMONES		
17β-estradiol Anti-androgens Progestogen Testosterone	Interaction not studied. Plasma concentrations of these medicinal products may be increased when co-administered with lenacapavir.	No dose adjustment of these gender affirming hormones is required.

a Fasted.
b This study was conducted using lenacapavir 300 mg single dose administered.
c Evaluated as a strong inducer of CYP3A, and an inducer of P-gp and UGT.
d Fed.
e Evaluated as a strong inhibitor of CYP3A, and an inhibitor UGT1A1 and P-gp.
f Evaluated as a moderate inducer of CYP3A and an inducer of P-gp.
g Evaluated as a strong inhibitor of CYP3A and an inhibitor of P-gp.
h Evaluated as a strong inhibitor of CYP3A, and an inhibitor and inducer of P-gp.
i This study was conducted using lenacapavir 600 mg single dose following a loading regimen of 600 mg twice daily for 2 days, single 600 mg doses of lenacapavir were administered with each co-administered medicinal product.
j Evaluated as a P-gp substrate.
k Tenofovir alafenamide is converted to tenofovir in vivo.
l Evaluated as an OATP substrate.
m Evaluated as an BCRP substrate.
n Evaluated as a CYP3A substrate.
o Major active metabolite of midazolam.
p Evaluated as a strong inhibitor of CYP3A.
q This study was conducted using voriconazole 400 mg loading dose twice daily for a day, followed by 200 mg maintenance dose twice daily.

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠
妊娠中のレナカパビルの使用に関するデータは得られていないか、限られたデータしか得られていない。

動物試験において、受胎能パラメータ、妊娠経過、胎仔発育、周産期及び出生後発育への直接的又は間接的な有害な影響は認められなかった（5.3 項参照）。

予防策として、女性の臨床状態が本剤による治療を必要としない限り、妊娠中の Sunlenca の使用は避けることが望ましい。

授乳
乳児への HIV 感染を避けるため、HIV 陽性の女性は授乳しないことが望ましい。

レナカパビルがヒト乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。妊娠及び授乳ラットに投与したとき、哺乳期ラットの血漿中にレナカパビルが低濃度で検出されたが、哺乳期ラットに影響は認められなかった。

受胎能
ヒトの男性又は女性の受胎能に対するレナカパビルの影響に関するデータはない。動物試験では、雌雄の受胎能に対するレナカパビルの影響は認められていない（5.3 項参照）。

4.7　自動車の運転等の機械の操作能力に対する影響

運転及び機械操作能力に影響を及ぼさないか、ほとんど及ぼさないと考えられる。

4.8　望ましくない作用

安全性プロファイルの要約

本剤を投与した多剤治療歴を有するHIV陽性者では、副作用として注射部位反応（ISR）（63%）及び悪心（4%）が認められた。

副作用一覧

副作用の一覧表を表3に示す。発現頻度は、極めて高頻度（1/10以上）、高頻度（1/100以上1/10未満）、低頻度（1/1,000以上1/100未満）、まれ（1/10,000以上1/1,000未満）、極めてまれ（1/10,000未満）、及び不明（入手可能なデータから推定できない）と定義した。

表3：副作用一覧

Frequency[a]	**Adverse reaction**
Immune system disorders	
Not known	immune reconstitution inflammatory syndrome
Gastrointestinal disorders	
Common	nausea
General disorders and administration site conditions	
Very common	injection site reactions[b]

a Frequency based on all patients (Cohorts 1 and 2) in CAPELLA (see section 5.1).
b Includes injection site swelling, pain, nodule, erythema, induration, pruritus, extravasation, discomfort, mass, haematoma, oedema, and ulcer.

特定の副作用に関する記述

免疫再活性化症候群

重度の免疫不全を伴うHIV感染者に対してCARTを開始した場合、無症候性又は残存性の日和見感染に対する炎症反応が発現することがある。自己免疫障害（グレーブス病及び自己免疫性肝炎など）も報告されているが、発現までの期間の変動が大きく、投与開始から数ヵ月後に生じる場合もある（4.4項参照）。

局所注射部位反応
ほとんどの被験者のISRは軽度（グレード1、42%）又は中等度（グレード2、18%）であった。被験者の3%に重度（グレード3）のISRが発現したが、1～8日以内に回復した。グレード4のISRが認められた被験者はいなかった。結節及び硬結を除く全てのISRの持続期間の中央値は6日であった。結節及び硬結の持続期間の中央値はそれぞれ180日及び118日であった。

副作用が疑われる症例の報告

本剤承認後に副作用が疑われる症例が認められた場合は報告することが重要である。これにより、医薬品のベネフィット・リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、副作用が疑われる症例が認められた場合は付録Vに示す各国の報告システムにより報告すること。

4.9 過量投与

過量投与が生じた場合は、副作用の徴候又は症状について患者を観察する（4.8 項参照）。Sunlenca の過量投与時の処置としては、バイタルサインの観察及び患者の臨床状態の観察など一般的な対症療法が挙げられる。レナカパビルは血漿蛋白結合率が高いため、透析によって著しく除去される可能性は低い。

5. 薬効薬理

5.1 薬力学的性質

薬効分類名：全身性抗ウイルス剤、その他の抗ウイルス剤、ATC コード：J05AX31

作用機序

レナカパビルは、HIV-1カプシド機能を選択的に多段階で阻害する薬剤であり、カプシド蛋白質（CA）サブユニット間の境界面に直接結合する。レナカパビルは、HIV-1プロウイルスDNAのカプシド介在性核内取込み（核内移入蛋白のカプシドへの結合を阻害する）、ウイルスの組み立て及び放出（Gag/Gag-Polの機能を阻害し、カプシド蛋白サブユニットの産生を低下させる）、並びにカプシドコア形成（カプシドサブユニット会合の速度を阻害して奇形カプシドを形成する）など、ウイルスのライフサイクルの複数の重要な段階に干渉することにより、HIV-1の複製を阻害する。

*in vitro*における抗ウイルス活性及び選択性

HIV-1の実験室株及び臨床分離株に対するレナカパビルの抗ウイルス活性をリンパ芽球様細胞株、末梢血単核球（PBMC）、初代培養単球／マクロファージ細胞及びCD4陽性Tリンパ球において評価した。HIV-1ウイルス野生株（WT）に対するEC_{50}及び選択性（CC_{50}/EC_{50}）は、それぞれ30～190 pM及び140,000～1,670,000超であった。蛋白補正したEC_{95}は、HIV-1ウイルス野生株のMT-4 T細胞株で4 nM（3.87 ng/mL）であった。

主要なクラスの抗レトロウイルス薬（核酸系（ヌクレオシド）逆転写酵素阻害薬［NRTI］、非核酸系逆転写酵素阻害薬［NNRTI］、インテグラーゼ阻害薬［INSTI］及びプロテアーゼ阻害薬［PI］）の代表的薬剤とレナカパビルを併用した試験において、相乗的な抗ウイルス作用が認められた。これらの併用では拮抗作用は認められなかった。

レナカパビルは、培養細胞系においてサブタイプA、A1、AE、AG、B、BF、C、D、E、F、G、Hを含むHIV-1のすべてのグループ（M、N、O）に対して抗ウイルス活性を示した。

HIV-2分離株に対するレナカパビルの活性はHIV-1と比較して15～25倍低かった。

耐性

培養細胞系
培養細胞系において、レナカパビルに対する感受性の低下を示したHIV-1変異株を選択した。レナカパビルを用いたin vitro耐性選択試験により、カプシドに7つの変異（L56I、M66I、Q67H、K70N、N74D/S及びT107N単独又は2つの組み合わせ）が同定された。レナカパビルに対する表現型感受性は、野生株（WT）ウイルスと比較して4倍から3,226倍超低下した。レナカパビルに対する感受性がWTウイルスの10倍超低下したHIV-1変異株は、初代培養ヒトCD4陽性Tリンパ球及びマクロファージの複製能の低下を示した（それぞれWTウイルスの0.03～28%及び1.9～72%）。

GS-US-200-4625（「CAPELLA試験」）では、多剤治療歴を有する被験者の29%（72名中21名）がWeek 52の耐性解析の基準（ウイルス学的失敗［Week 4でのウイルス学的効果不十分、最終来院時のウイルス学的リバウンド又はウイルス血症］の確定時点でHIV-1 RNA量が50 copies/mL以上）を満たし、レナカパビル関連変異の出現について解析された。レナカパビル関連のカプシド変異は、これらの被験者の11.1%（8名）で認められた。M66I CA変異は、被験者の8.3%（6名）に単独又はN74D、Q67Q/H/K/N、K70K/N/R/S、T107T/C及びT107Aを含む他のsunlenca関連カプシド変異との組み合わせで認められた。1名ではT107T/NとともにK70Hカプシド変異が出現し、1名ではカプシドにQ67HとK70Rの両方が出現した。最適なバックグラウンドレジメン（OBR）の成分に対して、新たな耐性変異は認められなかった。

表現型分析では、M66I及びK70H変異がWTと比較して、それぞれ234倍及び265倍のレナカパビル感受性の平均低下率と関連していることが示された。Q67H＋K70Rカプシド耐性パターンは、レナカパビル感受性の15倍の低下率と関連していた。

交差耐性
レナカパビルのin vitro抗ウイルス活性は、主要な4つのクラスの抗レトロウイルス薬（NRTI、NNRTI、INSTI及びPI、n = 58）に耐性を示す広範囲のHIV-1部位特異的変異株及び被験者由来のHIV-1分離株、並びに成熟阻害薬に耐性を示すウイルス（n = 24）及び侵入阻害薬（EI）クラスに耐性を示すウイルス（fostemsavir、ibalizumab、マラビロク、enfuvirtide、n = 42）に対して測定した。これらのデータは、レナカパビルが試験したすべての変異体に対して完全に活性を維持していることを示しており、これにより重複しない耐性プロファイルが示された。さらに、被験者の分離株におけるレナカパビルの抗ウイルス活性は、自然発生的なGag多型の存在による影響を受けなかった。

心電図に対する影響

並行群間デザインQT/QTc評価試験では、レナカパビルはQTcF間隔に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。レナカパビルの治療用量を超える曝露量（sunlencaの治療曝露量の9倍）では、QTcF間隔の平均増加量（90%信頼区間の上限）は2.6（4.8）msecと予測され、観察されたレナカパビルの血漿中濃度とQTcFの変化量の間に関連性は認められなかった（p = 0.36）。

臨床データ

多剤治療歴を有する多剤耐性HIV-1陽性被験者におけるsunlencaの有効性及び安全性は、GS-US-200-4625試験（「CAPELLA試験」）（部分ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同試験）の52週間のデータに基づいている。

多剤治療歴を有する多剤耐性HIV-1陽性被験者72名を対象にCAPELLA試験を実施した。被験者は、ウイルス量が400 copies/mL以上で、4クラスの抗レトロウイルス薬（NRTI、NNRTI、PI及び

INSTI）のうち少なくとも3クラスのそれぞれから少なくとも2剤の抗レトロウイルス薬に対する耐性が確認されており、薬剤耐性、忍容性、薬剤へのアクセス、禁忌又はその他の安全性に関する懸念のため、ベースライン時に残っている4クラスの抗レトロウイルス薬から完全に活性のある抗レトロウイルス薬が2種類以下であることが求められた。

本試験は2つのコホートから構成された。スクリーニング来院時と比較してHIV-1 RNA量が0.5 log_{10}未満減少した被験者をランダム化コホート（コホート1、36名）に登録した。スクリーニング来院時と比較してHIV-1 RNA量が0.5 log_{10}以上減少した場合又はコホート1が予定被験者数に達した後に、非ランダム化コホート（コホート2、36名）に被験者を登録した。被験者は、レナカパビル600 mg、600 mg及び300 mgをそれぞれ1、2及び8日目に経口投与後、15日目に927 mgを皮下投与し、その後は6ヵ月ごとに927 mgを皮下投与することと設定された（5.2参照）。

14日間の機能的単剤療法期間中に、コホート1の被験者を盲検下でレナカパビル又はプラセボのいずれかに2:1でランダムに割り付けたが、有効でないレジメンは継続した。
機能的単剤療法期間後、sunlencaの投与を受けていた被験者はOBRと併用してsunlencaの投与を継続した。この期間中にプラセボの投与を受けていた患者は、OBRとともにsunlencaの投与を開始した。

コホート1の被験者の大部分は、72%が男性、46%が白人、46%が黒人、及び24～71歳（平均［SD］：52［11.2］歳）であった。ベースライン時のウイルス量の中央値は4.5 log_{10}copies/mL（範囲：2.33～5.40）、CD4陽性細胞数の中央値は127 cells/mm^3（範囲：6～827）であった。大部分の患者（53%）では、初期治療で効果が得られなかった薬剤がなかった。

コホート2の被験者は、投与初日にsunlencaの投与を開始しOBRの投与を受けた。

コホート2の被験者の大部分は、78%が男性、36%が白人、31%が黒人、33%がアジア人、及び23～78歳（平均［SD］：48［13.7］歳）であった。ベースライン時のウイルス量の中央値は4.5 log_{10}copies/mL（範囲：1.28～5.70）、CD4陽性細胞数の中央値は195 cells/mm^3（範囲：3～1296）であった。コホート2では、最初に無効であったレジメンに関して、31%の被験者では完全に有効な薬剤がなく、42%では1種類、28%では2種類以上の完全に有効な薬剤があった。
有効性の主要評価項目は、コホート1の機能的単剤療法期間終了時にHIV-1 RNA量がベースラインから0.5 log_{10}copies/mL以上減少した被験者の割合とした。表4に示すように、主要評価項目の解析結果より、sunlencaのプラセボに対する優越性が検証された。

表 4：ウイルス量が 0.5 log_{10} 以上減少した被験者の割合（コホート 1）

	Sunlenca (n = 24)	**Placebo (n = 12)**
Proportion of patients achieving a ≥ 0.5 log_{10} decrease in viral load	87.5%	16.7%
Treatment difference (95% CI); p-value	70.8% (34.9% to 90.0%); p < 0.0001	

Week 26及び52時点の結果を表5及び表6に示す。

表 5：CAPELLA 試験における Tradename＋OBR 併用投与時の Week 26[a] 及び 52[b] 時点のウイルス学的成績（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満及び 200 copies/mL 未満）（コホート 1）

	Sunlenca plus OBR (n= 36)	
	Week 26	**Week 52**
HIV-1 RNA < 50 copies/mL **HIV-1 RNA < 200 copies/mL**	81% 89%	83% 86%
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL[c] **HIV-1 RNA ≥ 200 copies/mL[c]**	19% 11%	14% 11%
No virologic data in Week 26 or Week 52 Window	0	3%
Discontinued study drug due to AE or death [d]	0	0
Discontinued study drug due to other reasons [e] and last available HIV-1 RNA < 50 copies/mL or < 200 copies/mL	0	3%
Missing data during window but on study drug	0	0

a Week 26 window was between Days 184 and 232 (inclusive).
b Week 52 window was between Days 324 and 414 (inclusive).
c Includes patients who had ≥ 50 copies/mL or ≥ 200 copies/mL, respectively, in the Week 26 or Week 52 window; patients who discontinued early due to lack or loss of efficacy; patients who discontinued for reasons other than an adverse event (AE), death or lack or loss of efficacy and at the time of discontinuation had a viral value of ≥ 50 copies/mL or ≥ 200 copies/mL, respectively.
d Includes patients who discontinued due to AE or death at any time point from Day 1 through the time window if this resulted in no virologic data on treatment during the specified window.
e Includes patients who discontinued for reasons other than an AE, death or lack or loss of efficacy, e.g., withdrew consent, loss to follow-up, etc.

表6：CAPELLA試験におけるsunlenca＋OBR併用投与時のWeek 26[a]及び56[b]時点のベースライン共変量別のウイルス学的成績（HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満）（コホート1）

	Sunlenca plus OBR (n = 36)	
	Week 26	**Week 52**
Baseline plasma viral load (copies/mL)		
≤ 100,000	86% (25/29)	86% (25/29)
> 100,000	57% (4/7)	71% (5/7)
Baseline CD4+ (cells/mm^3)		
< 200	78% (21/27)	78% (21/27)
≥ 200	89% (8/9)	100% (9/9)
Baseline INSTI resistance profile		
With INSTI resistance	85% (23/27)	81% (22/27)
Without INSTI resistance	63% (5/8)	88% (7/8)
Number of fully active ARV agents in the OBR		
0	67% (4/6)	67% (4/6)
1	86% (12/14)	79% (11/14)
≥ 2	81% (13/16)	94% (15/16)
Use of DTG and/or DRV in the OBR		
With DTG and DRV	83% (10/12)	83% (10/12)
With DTG, without DRV	83% (5/6)	83% (5/6)
Without DTG, with DRV	78% (7/9)	89% (8/9)
Without DTG or DRV	78% (7/9)	78% (7/9)

ARV = antiretroviral; DRV=darunavir; DTG=dolutegravir; INSTI = integrase strand-transfer inhibitor; OBR = optimised background regimen;
a Week 26 window was between Day 184 and 232 (inclusive).
b Week 52 window was between Day 324 and 414 (inclusive).

コホート1では、Week 26及び52時点のCD4陽性細胞数のベースラインからの平均変化量は81 cells/mm^3（範囲：-101～522）及び83 cells/mm^3（範囲：-194～467）であった。

コホート2では、Week 26時点で81%（36名中29名）の被験者がHIV-1 RNA量50 copies/mL未満を達成し、CD4陽性細胞数のベースラインからの平均変化量は98 cells/mm^3（範囲：-103～459）であった。

小児

欧州医薬品庁より、小児のヒト HIV-1 感染症患者の 1 つ以上の部分集団における sunlenca の臨床試験成績を提出する義務の猶予が認められている（小児等への投与については 4.2 項参照）。

5.2 薬物動態

母集団薬物動態解析に基づくと、多剤治療歴を有する HIV-1 陽性被験者におけるレナカパビルの曝露（AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{trough}）は、HIV-1 陰性被験者と比較して 29%～84%高かった。

吸収

皮下投与
レナカパビルは皮下投与後完全に吸収される。皮下投与したレナカパビルの皮下投与部位からの放出は緩徐であるため、皮下投与したときの吸収プロファイルは複雑であり、投与後 84 日で最高血漿中濃度に達する。

経口投与
経口投与後、レナカパビルは吸収され、投与後約 4 時間で最高血漿中濃度に達した。レナカパビルの経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティは低い（約 6～10%）。レナカパビルは P-gp の基質である。

低脂肪食（約 400 kcal、脂肪 25%）又は高脂肪食（約 1,000 kcal、脂肪 50%）摂取後にレナカパビルを投与したときの AUC、C_{max} 及び T_{max} は、空腹時投与時と同程度であった。経口レナカパビルは食事に関係なく投与可能である。

薬物動態パラメータ
多剤治療歴を有する HIV 陽性被験者に推奨用法・用量を投与したときの定常状態における lenacapavir 曝露量のシミュレーションを表 7 に示す。

表 7：レナカパビルの経口投与及び皮下投与後の PK パラメータ

Parameter Mean (% CV) [a]	Day 1 and 2: 600 mg (oral), Day 8: 300 mg (oral), Day 15: 927 mg (SC)		
	Day 1 to 15	Day 15 to end of month 6	Steady state
C_{max} (ng/ mL)	69.6 (56)	87 (71.8)	97.2 (70.3)
AUC_{tau} (h•ng/mL)	15,600 (52.9)	250,000 (66.6)	300,000 (68.5)
C_{trough} (ng/mL)	35.9 (56.8)	32.7 (88)	36.2 (90.6)

CV = Coefficient of Variation; SC = subcutaneous
a Simulated exposures utilizing population PK analysis.

分布

母集団薬物動態解析に基づくと、多剤治療歴のある HIV-1 陽性者におけるレナカパビルの定常状態の分布容積は 976 L であった。

レナカパビルの血漿蛋白結合率は高い（約 99.8%、in vivo データに基づく）。

生体内変化

放射性標識レナカパビルを健康被験者に単回静脈内投与した後、総放射能の 76%が糞中から、1%未満が尿中から回収された。血漿中（69%）及び糞中（33%）の主な成分はレナカパビルの未変化体であった。レナカパビルの消失における代謝の寄与は小さい。レナカパビルは、主に

CYP3A4 及び UGT1A1 を介する酸化、N-脱アルキル化、水素化、アミド加水分解、グルクロン酸抱合、ヘキソース抱合、ペントース抱合及びグルタチオン抱合により代謝された。血漿中薬物関連曝露量の 10%を超える単一の循環代謝物は認められなかった。

排泄

経口投与及び皮下投与後の半減期の中央値は、それぞれ 10～12 日及び 8～12 週間であった。母集団薬物動態解析に基づくと、レナカパビルのクリアランスは多剤治療歴を有する HIV-1 陽性者で 3.62 L/h であった。

線形性／非線形性

レナカパビルを単回経口投与したときの薬物動態は非線形であり、50～1,800 mg の用量範囲で用量比例性を下回った。

レナカパビルを単回皮下投与（309 mg/mL）したときの薬物動態は、309～927 mg の用量範囲で用量比例性を示した。

その他の特別な集団

年齢、性別及び人種
数名の高齢患者（5 名、65 歳以上 78 歳以下）を含む成人を対象とした試験データを用いた母集団 PK 解析では、レナカパビルの曝露量に年齢、性別、人種／民族性又は体重による臨床的に意義のある差は認められなかった。

肝機能障害
中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）患者を対象とした第 1 相試験で、レナカパビル 300 mg を単回経口投与したときの薬物動態を評価した。中等度の肝機能障害（Child-Pugh Class B）患者では、肝機能が正常な被験者と比較してレナカパビルの平均曝露量（総曝露量及び非結合型曝露量）が高かった（AUC_{inf}及び C_{max}はそれぞれ 1.47～2.84 倍及び 2.61～5.03 倍）。しかし、この増加はレナカパビルの曝露量-反応関係に基づくと、臨床的に意義はないと考えられた。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者におけるレナカパビルの薬物動態は検討されていない（4.2 項参照）。

腎機能障害
重度の腎機能障害（推定クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上～30 mL/min 未満）患者を対象とした試験によりレナカパビル 300 mg を単回経口投与したときの薬物動態を評価した。重度の腎機能障害患者では、腎機能が正常な被験者と比較してレナカパビルの曝露量が増加した（AUC_{inf}及び C_{max}はそれぞれ 84%及び 162%）。しかし、この増加は臨床的に重要ではないと考えられた。レナカパビルの薬物動態は、透析患者を含む末期腎不全患者では検討されていない（4.2 項参照）。レナカパビルの蛋白結合率は約 99.8%を超えるため、透析によってレナカパビルの曝露量が変化することはないと考えられる。

5.3 前臨床安全性データ

これまでに安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験を実施して得られた非臨床データより、ヒトに対する特別な危険性は確認されなかった。

レナカパビルは、これまでに実施した遺伝毒性試験法において、変異原性及び染色体異常誘発性を示さなかった。

rasH2 トランスジェニックマウスを用いた 6 ヵ月間試験において、レナカパビルは 300 mg/kg/回までの用量で 13 週ごとに投与してもがん原性を示さなかった。この用量での曝露量は、ヒトに推奨用量を投与したときの曝露量の約 60 倍であった。2 年間のラットがん原性試験が進行中である。

妊娠中にレナカパビルを投与された母動物（ラット及びウサギ）の出生仔では、発生に関する評価項目において毒性学的に重要な影響は認められなかった。

ラットでは、ヒト推奨用量（RHD）投与時の 8 倍までの曝露量でも雌雄の受胎能に影響は認められなかった。ラット及びウサギでは、RHD におけるヒト曝露量のそれぞれ 21 倍及び 172 倍までの曝露量で胚・胎児発生への影響は認められなかった。ラットでは、RHD におけるヒト曝露量の 7 倍までの曝露量で、出生前及び出生後の発生に対する影響は認められなかった。

出生前及び出生後の発生に関する試験において、ラットの母動物から出生児へのレナカパビルの移行が認められたが、胎盤又は乳汁を介して移行したか否かは不明である。したがって、ヒトにおけるレナカパビルの胎盤通過性及び乳汁移行性は不明である。

6. 製剤に関する項目

6.1 添加物一覧

マクロゴール（E1521）
注射用水

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 使用期限

2 年

6.4 保管上の特別な注意

本剤は特別な温度保存条件を必要としない。
遮光するため元の外箱に入れて保存すること。注射剤をシリンジに吸引したら、微生物学的観点から直ちに使用すること。使用時の化学的及び物理的安定性は、包装から取り出し 25℃で 4 時間安定であることが示されている。

直ちに使用しない場合、使用時の保存時間及び保存条件は使用者の責任とする。

6.5 容器の性質及び内容

Sunlenca 注射剤は、以下を含む注射用キットに包装されている。

- 2 本の透明ガラスバイアルにそれぞれ 1.5 mL の注射液が充填されている。バイアルはエラストマー製ブチルゴム栓及びフリップオフキャップ付きアルミニウム製オーバーシールで密封されている。
- バイアルアクセスディバイス 2 個、使い捨てシリンジ 2 本、及び皮下投与用安全針 2 本（22 ゲージ、12.7 mm）。

6.6 廃棄時及びその他の取扱いに関する特別な注意

未使用薬又は廃棄物はすべて各国／地域の規制要件に従って廃棄すること。

無菌操作を行う。投与前にバイアル内の溶液に異物や変色がないか目視検査する。本品は黄色~褐色の液である。溶液が変色している場合や粒子状物質が含まれている場合は使用しないこと。溶液をバイアルから抜き取ったら、できる限り速やかに皮下注射を行うこと。注射キットの部品

は使い捨てである。バイアルアクセスディバイスの使用が必要である。全量を投与するには1.5 mL の注射を 2 回行う必要がある。

本剤の使用及び取扱いに関する詳細な指示については、添付文書に記載されている（「使用説明書」を参照）。

7. 製造販売元

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ireland

8. 製造販売承認番号

EU/1/22/1671/002

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2022 年 8 月 17 日

10. 改訂日

本剤に関する詳細は、欧州医薬品庁ウェブサイト http://www.ema.europa.eu を参照のこと。

▼本剤には追加的モニタリングが課せられ、これにより、新たな安全性情報が速やかに把握される。医療従事者は、副作用が疑われる症例が認められた場合は報告すること。副作用の報告方法については 4.8 項参照。

1. 販売名

Sunlenca 300 mg フィルムコーティング錠

2. 成分及び含量

フィルムコーティング錠 1 錠中にレナカパビル 300 mg（レナカパビルナトリウムとして）を含有する。

添加物の一覧は 6.1 項参照。

3. 剤型

フィルムコーティング錠（錠剤）
淡褐色、カプセル形、10 mm x 21 mm のフィルムコーティング錠であり、片面に「GSI」、他面に「62L」が刻印されている。

4. 臨床に関する項目

4.1 効能・効果

Sunlenca 錠（本剤）は、長期作用型レナカパビル注射剤の投与前の経口負荷を目的として、他の抗ウイルス療法を構築することができない成人の多剤耐性 HIV-1 陽性者の治療に用いる。（4.2 項及び 5.1 項参照）

4.2 用法・用量

本剤は、HIV 感染症の治療に十分な知識・経験を有する医師のもとで処方すること。

医療従事者は、レナカパビルの治療を開始する前に、必要な投与スケジュールに同意した患者を慎重に選択し、ウイルス抑制を維持し、ウイルスのリバウンド及び投与漏れに伴う耐性発現のリスクを低減するために、予定された投与来院を遵守することの重要性を患者に説明すること。また、医療従事者は、ウイルスのリバウンド及び潜在的な耐性発現のリスクをさらに低減するために、最適なバックグラウンドレジメン（OBR）を服薬遵守することの重要性を患者に説明すること。

<u>用量</u>

レナカパビルによる治療を開始する場合は、Sunlenca 注射剤の投与前に経口負荷用量として Sunlenca フィルムコート錠を投与する必要がある。

開始用量
Day 1 及び Day 2 の推奨用法用量は、600 mg の経口投与（錠剤）であり、Day 8 の推奨用法用量は、300 mg の経口投与（錠剤）である。その後、Day 15 の推奨用量は 927 mg の皮下投与である。

表 1：Sunlenca の推奨される治療レジメン：開始用量

Treatment time	
	Dosage of Sunlenca: Initiation
Day 1	600 mg orally (2 x 300 mg tablets)
Day 2	600 mg orally (2 x 300 mg tablets)
Day 8	300 mg orally (1 x 300 mg tablet)
Day 15	927 mg subcutaneous injection (2 x 1.5 mL injections [a])

a Two injections, each at a separate site in the abdomin,

投与欠落
Day 2 の経口投与（600 mg）が欠落した場合：
- 6 日未満の場合は、可能な限り速やかに 600 mg を経口投与し、Day 8 に 300 mg を経口投与する。
- 6 日以上の場合は、可能な限り速やかに 600 mg を経口投与し、Day 15 に 300 mg を経口投与する。

Day 8 の経口投与（300 mg）が欠落した場合：
- 6 日未満の場合は、可能な限り速やかに 300 mg を経口投与する。
- 6 日以上の場合は、Day 15 に 300 mg を経口投与する。

Day 2 又は Day 8 の経口投与のタイミングにかかわらず、表 1 に示す通り Day 15 に皮下投与する。

本剤服用後 3 時間以内に嘔吐した場合は、新たに服用すること。また、服用後 3 時間以上経過後に嘔吐した場合は、新たに服用する必要はなく、予定されている用法・用量を継続すること。

特別な集団

高齢者
高齢者における用量調節は不要である（5.2 項参照）。

腎機能障害
軽度、中等度又は重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス［CrCl］が 15 mL/min 以上）患者に対する用量調節は不要である。末期腎不全患者（CrCl が 15 mL/min 未満又は腎代替療法）を対象とした臨床試験は実施されていないため（5.2 項参照）、これらの患者には慎重に投与すること。

肝機能障害
軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 又は B）患者に対する用量調節は不要である。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者を対象とした臨床試験は実施されていないため（5.2 項参照）、これらの患者には慎重に投与すること。

小児
18歳未満の小児感染者における安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。

投与方法

経口投与用

本剤は食事の有無に関わらず服用できる（5.2 項参照）。レナカパビルの吸収に対する影響が検討されていないため、本フィルムコーティング錠は噛んだり、砕いたり、分割したりしないこと。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に記載する添加物に対する過敏症のある方。

以下に示すCYP3A、P-gp及びUGT1A1の強力な誘導剤との併用：
- 抗マイコバクテリア薬：リファンピシン
- 抗痙攣薬：カルバマゼピン、フェニトイン
- 生薬：セイヨウオトギリソウ（Hypericum perforatum）

（4.5項参照）。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

免疫再活性化症候群

重度の免疫不全を伴うHIV陽性者に対して抗レトロウイルス併用療法（CART）を開始した場合、無症候性又は残存性の日和見病原体に対する炎症反応が発現し、重篤な臨床症状や症状の悪化を引き起こすことがある。一般的に、このような反応はCART開始後の数週間又は数ヵ月以内にみられる。関連する例として、サイトメガロウイルス網膜炎、全身性及び／又は局所性のマイコバクテリア感染及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎が挙げられる。いかなる炎症症状が認められた場合も評価し、必要に応じて治療を開始すること。

免疫再構築に起因する自己免疫障害（グレーブス病、自己免疫性肝炎など）の発現も報告されているが、発現までの期間の変動が大きく、投与開始から数ヵ月後に生じる場合もある。

日和見感染

Sunlencaおよびその他すべての抗レトロウイルス療法はHIV感染症を治癒させるものではなく、日和見感染及びHIV感染症に起因するその他合併症が発現する可能性があることを患者に説明すること。したがって、HIV関連疾患の治療に十分な知識・経験を有する医師が患者の臨床状態を継続的に十分に観察すること。

他の薬剤との併用
CYP3A及びP-gpの中程度の誘導剤（例：エファビレンツ）との併用は推奨されない（4.5項参照）。

アタザナビル／コビシスタットなど、CYP3A、P-gp及びUGT1A1を共に強力に阻害する薬剤（例：3つの経路すべて）との併用は推奨されない（4.5項参照）。

添加物一覧
本剤のナトリウム含有量は1錠につき1 mmol（23 mg）未満であり、実質的に「ナトリウムフリー」である。

4.5 他剤との相互作用及びその他の相互作用

他の医薬品がレナカパビルの薬物動態に及ぼす影響
レナカパビルはCYP3A、P-gp及びUGT1A1の基質である。CYP3A、P-gp及びUGT1A1の強力な誘導剤（例：リファンピシン）は、レナカパビルの血漿中濃度を著しく低下させる可能性があり、治療効果の減弱及び耐性発現につながるおそれがある。したがって、これらの薬剤との併用は禁忌である（4.3項参照）。CYP3A及びP-gpの中程度の誘導剤（例：エファビレンツ）は、レナカパビルの血漿中濃度を著しく低下させる可能性があり、併用は推奨されない（4.4項参照）。

アタザナビル／コビシスタットなどのCYP3A、P-gp及びUGT1A1を共に強力に阻害する薬剤（例：3つの経路すべて）は、レナカパビルの血漿中濃度を著しく上昇させる可能性があるため、併用は推奨されない（4.4項参照）。

CYP3A4のみを強力に阻害する薬剤（例：ボリコナゾール）又はCYP3A4及びP-gpの双方を強力に阻害剤（例：コビシスタット）との併用では、レナカパビルの曝露量の臨床的に意味のある増加は生じない。

レナカパビルが他の医薬品の薬物動態に及ぼす影響

レナカパビルは CYP3A の中程度の阻害剤である。Sunlenca を治療域の狭い感受性 CYP3A 基質と併用投与する場合は注意が必要である。レナカパビルは臨床的に意義のある P-gp 及び BCRP の阻害剤ではなく、OATP を阻害しない。

表 2：Sunlenca と他の医薬品との相互作用

Medicinal product by therapeutic areas	**Effects on concentrations. Mean percent change in AUC, C_{max}**	**Recommendation concerning co-administration with Sunlenca**
ANTIMYCOBACTERIALS		
Rifampicin[a,b,c] (600 mg once daily)	Lenacapavir: AUC: ↓84% C_{max}: ↓55%	Co-administration is contraindicated (see section 4.3).
Rifabutin	Interaction not studied. Co-administration of rifabutin may decrease lenacapavir plasma concentrations, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.	Co-administration is not recommended (see section 4.4).
ANTICONVULSANTS		
Carbamazepine Phenytoin	Interaction not studied. Co-administration of carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, or phenytoin with lenacapavir may decrease lenacapavir plasma concentrations, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.	Co-administration is contraindicated (see section 4.3).
Oxcarbazepine Phenobarbital		Co-administration is not recommended (see section 4.4). Alternative anticonvulsants should be considered.
HERBAL PRODUCTS		
St. John's wort *(Hypericum perforatum)*	Interaction not studied. Co-administration of St. John's wort may decrease lenacapavir plasma concentrations, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.	Co-administration is contraindicated (see section 4.3).

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on concentrations. Mean percent change in AUC, C_{max}	Recommendation concerning co-administration with Sunlenca
ANTIRETROVIRAL AGENTS		
Atazanavir/cobicistat[b,d,e] (300 mg/150 mg once daily)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321% C_{max}: ↑ 560%	Co-administration is not recommended (see section 4.4).
Efavirenz[b,d,f] (600 mg once daily)	Lenacapavir: AUC:↓ 56% C_{max}:↓ 36%	
Etravirine Nevirapine Tipranavir/ritonavir	Interaction not studied. Co-administration of etravirine, nevirapine, or tipranavir/ritonavir may decrease lenacapavir plasma concentrations, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.	
Cobicistat[b,d,g] (150 mg once daily)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128% Cmax: ↑ 110%	No dose adjustment of lenacapavir is required.
Darunavir/cobicistat[b,d,h] (800 mg/150 mg once daily)	Lenacapavir: AUC: ↑ 94% Cmax: ↑ 130%	
Ritonavir	Interaction not studied. Co-administation of ritonavir may increase lenacapavir plasma concentrations.	
Tenofovir alafenamide[d,i,j] (25 mg)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 32% Cmax: ↑ 24% Tenofovirk: AUC: ↑ 47% Cmax: ↑ 23%	No dose adjustment of tenofovir alafenamide is required.
ERGOT DERIVATIVES		
Dihydroergotamine Ergotamine	Interaction not studied. Plasma concentrations of these medicinal products may be increased when co-administered with lenacapavir.	Caution is warranted when dihydroergotamine or ergotamine, is co-administered with Sunlenca.
PHOSPHODIESTERASE-5 (PDE-5) INHIBITORS		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interaction not studied. Plasma concentration of PDE-5 inhibitors may be increased when co-administered with lenacapavir.	Use of PDE-5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension: Co-administration with tadalafil is not recommended. Use of PDE-5 inhibitors for erectile dysfunction: Sildenafil: A starting dose of 25 mg is recommended. Vardenafil: No more than 5 mg in a 24-hour period. Tadalafil: • For use as needed: no more than 10 mg every 72 hours • For once daily use: dose not to exceed 2.5 mg

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on concentrations. Mean percent change in AUC, C_{max}	Recommendation concerning co-administration with Sunlenca
CORTICOSTEROIDS (systemic)		
Dexamethasone Hydrocortisone/cortisone	Interaction not studied. Plasma concentrations of corticosteroids may be increased when co-administered with lenacapavir.	Co-administration of Sunlenca with corticosteroids whose exposures are significantly increased by CYP3A inhibitors can increase the risk for Cushing's syndrome and adrenal suppression. Initiate with the lowest starting dose and titrate carefully while monitoring for safety.
HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS		
Lovastatin Simvastatin	Interaction not studied. Plasma concentrations of these medicinal products may be increased when co-administered with lenacapavir.	Initiate lovastatin and simvastatin with the lowest starting dose and titrate carefully while monitoring for safety (e.g. myopathy).
Atorvastain		No dose adjustment of atorvastain is required.
Pitavastatin[d,i,l] (2 mg single dose; simultaneous or 3 days after lenacapavir)	Pitavastatin: AUC:↔ Cmax:↔	No dose adjustment of pitavastatin and rosuvastatin is required.
Rosuvastatin[d,i,m](5 mg single dose)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 31% Cmax: ↑ 57%	
ANTIARRHYTHMICS		
Digoxin	Interaction not studied. Plasma concentration of digoxin may be increased when co-administered with lenacapavir.	Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring of digoxin is recommended.
SEDATIVES/HYPNOTICS		
Midazolam[d,i,n] (2.5 mg single dose; oral; simultaneous administration)	Midazolam: AUC: ↑ 259% C_{max}: ↑ 94% 1-hydroxymidazolam[o]: AUC: ↓ 24% C_{max}: ↓ 46%	Caution is warranted when midazolam or triazolam, is co-administered with sunlenca.
Midazolam[d,i,n] (2.5 mg single dose; oral; 1 days after lenacapavir)	Midazolam: AUC: ↑ 308% C_{max}: ↑ 116% 1-hydroxymidazolam[o]: AUC: ↓ 16% C_{max}: ↓ 48%	
Triazolam	Interaction not studied. Plasma concentration of triazolam may be increased when co-administered with lenacapavir.	
ANTICOAGULANTS		
Direct Oral Anticoagulants (DOACs) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Interaction not studied. Plasma concentration of DOAC may be increased when co-administered with lenacapavir.	Due to potential bleeding risk, dose adjustment of DOAC may be required. Consult the Summary of Product Characteristics of the DOAC for further information on use in combination with combined moderate CYP3A and P-gp inhibitors.
ANTIFUNGALS		

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on concentrations. Mean percent change in AUC, C_{max}	Recommendation concerning co-administration with Sunlenca
Voriconazole[a,b,p,q] (400 mg twice daily/200 mg twice daily)	Lenacapavir: AUC: ↑ 41% C_{max}: ↔	No dose adjustment of lenacapavir is required.
Itraconazole Ketoconazole	Interaction not studied. Plasma concentration of lenacapavir may be increased when co-administered with itraconazle or ketoconazole.	
H2-RECEPTOR ANTAGONISTS		
Famotidine[a,b] (400 mg once daily, /200 hours before lenacapavir)	Famotidine: AUC: ↑ 28% C_{max}: ↔	No dose adjustment of famotidine is required.
ORAL CONTRACEPTIVES		
Ethinylestradiol Progestins	Interaction not studied. Plasma concentrarion of ethinylestradiol and progestins may be increased when co-administered with lenacapavir.	No dose adjustment of ethinylestradiol and progestins is required.
GENDER AFFIRMING HORMONES		
17β-estradiol Anti-androgens Progestogen Testosterone	Interaction not studied. Plasma concentration of these medical product may be increased when co-administered with lenacapavir.	No dose adjustment of gender affirming hormones is required.

a Fasted
b This study was conducted using lenacapavir 300 mg single dose administered..
c Evaluated as a strong inducer of CYP3A, and an inducer of P-gp and UGT.
d Fed
e Evaluated as a strong inhibitor of CYP3A, and an inhibitor UGT1A1 and P-gp.
f Evaluated as a moderate inducer of CYP3A and an inducer of P-gp.
g Evaluated as a strong inhibitor of CYP3A and an inhibitor of P-gp.
h Evaluated as a strong inhibitor of CYP3A, and an inhibitor and inducer of P-gp.
i This study was conducted using lenacapavir 600 mg single dose following a loading regimen of 600 mg twice daily for 2 days, single 600 mg doses of lenacapavir were administered with each co-administered medicinal product.
j Evaluated as a P-gp substrate.
k Tenofovir alafenamide is converted to tenofovir in vivo.
l Tenofovir alafenamide is converted to tenofovir in vivo.
m Evaluated as an BCRP substrate.
n Evaluated as a CYP3A substrate.
o Major active metabolite of midazolam.
p Evaluated as a strong inhibitor of CYP3A.
q This study was conducted using voriconazole 400 mg loading dose twice daily for a day, followed by 200 mg maintenance dose twice daily.

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠
妊娠中のレナカパビルの使用に関するデータは得られていないか、限られたデータしか得られていない。

動物試験において、受胎能パラメータ、妊娠経過、胎仔発育、周産期及び出生後発育への直接的又は間接的な有害な影響は認められなかった（5.3 項参照）。

予防策として、女性の臨床状態が sunlenca による治療を必要としない限り、妊娠中の本剤の使用は避けることが望ましい。

授乳
乳児へのHIV感染を避けるため、HIV陽性の女性は授乳しないことが望ましい。

レナカパビルがヒト乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。妊娠及び授乳ラットに投与したとき、哺乳期ラットの血漿中にレナカパビルが低濃度で検出されたが、哺乳期ラットに影響は認められなかった。

受胎能
ヒトの男性又は女性の受胎能に対するレナカパビルの影響に関するデータはない。動物試験では、雌雄の受胎能に対するレナカパビルの影響は認められていない（5.3項参照）。

4.7 自動車の運転等の機械の操作能力に対する影響

Sunlencaは運転及び機械操作能力に影響を及ぼさないか、ほとんど及ぼさないと考えられる。

4.8 望ましくない作用

安全性プロファイルの要約

本剤を投与した多剤治療歴を有するHIV陽性者では、副作用として悪心（4%）が認められた。

副作用一覧
副作用の一覧表を表3に示す。発現頻度は、極めて高頻度（1/10以上）、高頻度（1/100以上1/10未満）、低頻度（1/1,000以上1/100未満）、まれ（1/10,000以上1/1,000未満）、極めてまれ（1/10,000未満）、及び不明（入手可能なデータから推定できない）と定義した。

表3：副作用一覧

Frequency[a]	**Adverse reaction**
Immune system disorders	
Not known	immune reconstitution inflammatory syndrome
Gastrointestinal disorders	
Common	nausea

a Frequency based on all patients (Cohorts 1 and 2) in CAPELLA (see section 5.1).

特定の副作用に関する記述
免疫再活性化症候群
重度の免疫不全を伴うHIV感染者に対してCARTを開始した場合、無症候性又は残存性の日和見感染に対する炎症反応が発現することがある。自己免疫障害（グレーブス病及び自己免疫性肝炎など）も報告されているが、発現までの期間の変動が大きく、投与開始から数ヵ月後に生じる場合もある（4.4項参照）。

副作用が疑われる症例の報告
本剤承認後に副作用が疑われる症例が認められた場合は報告することが重要である。これにより、医薬品のベネフィット・リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、副作用が疑われる症例が認められた場合は別紙Vに示す各国の報告システムにより報告すること。

4.9 過量投与

過量投与が生じた場合は、副作用の徴候又は症状について患者を観察する（4.8項参照）。Sunlencaの過量投与時の処置としては、バイタルサインの観察及び患者の臨床状態の観察など一般的な対症療法が挙げられる。レナカパビルは血漿蛋白結合率が高いため、透析によって著しく除去される可能性は低い。

5. 薬効薬理

5.1 薬力学的性質

薬効分類名：全身性抗ウイルス剤、その他の抗ウイルス剤、ATC コード：J05AX31

作用機序

レナカパビルは、HIV-1カプシド機能を選択的に多段階で阻害する薬剤であり、カプシド蛋白質（CA）サブユニット間の境界面に直接結合する。レナカパビルは、HIV-1プロウイルスDNAのカプシド介在性核内取込み（核内移入蛋白のカプシドへの結合を阻害する）、ウイルスの組み立て及び放出（Gag/Gag-Polの機能を阻害し、カプシド蛋白サブユニットの産生を低下させる）、並びにカプシドコア形成（カプシドサブユニット会合の速度を阻害して奇形カプシドを形成する）など、ウイルスのライフサイクルの複数の重要な段階に干渉することにより、HIV-1の複製を阻害する。

*in vitro*における抗ウイルス活性及び選択性

HIV-1の実験室株及び臨床分離株に対するレナカパビルの抗ウイルス活性をリンパ芽球様細胞株、末梢血単核球（PBMC）、初代培養単球／マクロファージ細胞及びCD4陽性Tリンパ球において評価した。HIV-1ウイルス野生株（WT）に対するEC_{50}及び選択性（CC_{50}/EC_{50}）は、それぞれ30～190 pM及び140,000～1,670,000超であった。蛋白補正したEC_{95}は、HIV-1ウイルス野生株のMT-4 T細胞株で4 nM（3.87 ng/mL）であった。

主要なクラスの抗レトロウイルス薬（核酸系（ヌクレオシド）逆転写酵素阻害薬［NRTI］、非核酸系逆転写酵素阻害薬［NNRTI］、インテグラーゼ阻害薬［INSTI］及びプロテアーゼ阻害薬［PI］）の代表的薬剤とレナカパビルを併用した試験において、相乗的な抗ウイルス作用が認められた。これらの併用では拮抗作用は認められなかった。

レナカパビルは、培養細胞系においてサブタイプA、A1、AE、AG、B、BF、C、D、E、F、G、Hを含むHIV-1のすべてのグループ（M、N、O）に対して抗ウイルス活性を示した。

HIV-2分離株に対するレナカパビルの活性はHIV-1と比較して15～25倍低かった。

耐性

培養細胞系
培養細胞系において、レナカパビルに対する感受性の低下を示したHIV-1変異株を選択した。レナカパビルを用いた*in vitro*耐性選択試験により、カプシドに7つの変異（L56I、M66I、Q67H、K70N、N74D/S及びT107N単独又は2つの組み合わせ）が同定された。レナカパビルに対する表現型感受性は、野生株（WT）ウイルスと比較して4倍から3,226倍超低下した。レナカパビルに対する感受性がWTウイルスの10倍超低下したHIV-1変異株は、初代培養ヒトCD4陽性Tリンパ球及びマクロファージの複製能の低下を示した（それぞれWTウイルスの0.03～28%及び1.9～72%）。

GS-US-200-4625（「CAPELLA試験」）では、多剤治療歴を有する被験者の29%（72名中21名）がWeek 52の耐性解析の基準（ウイルス学的失敗［Week 4でのウイルス学的効果不十分、最終来院時のウイルス学的リバウンド又はウイルス血症］の確定時点でHIV-1 RNA量が50 copies/mL以上）を満たし、レナカパビル関連変異の出現について解析された。レナカパビル関連のカプシド変異は、これらの被験者の11.1%（8名）で認められた。M66I CA変異は、被験者の8.3%（6名）に単独又はN74D、Q67Q/H/K/N、K70K/N/R/S、T107T/C及びT107Aを含む他のsunlenca関連カプシド変異との組み合わせで認められた。1名ではT107T/Nとともに K70Hカプシド変異が出現し、1名ではカプシドにQ67HとK70Rの両方が出現した。最適なバックグラウンドレジメン（OBR）の成分に対して、新たな耐性変異は認められなかった。

表現型分析では、M66I及びK70H変異がWTと比較して、それぞれ234倍及び265倍のレナカパビル感受性の平均低下率と関連していることが示された。Q67H＋K70Rカプシド耐性パターンは、レナカパビル感受性の15倍の低下率と関連していた

交差耐性
レナカパビルの*in vitro*抗ウイルス活性は、主要な4つのクラスの抗レトロウイルス薬（NRTI、NNRTI、INSTI及びPI、n = 58）に耐性を示す広範囲のHIV-1部位特異的変異株及び被験者由来のHIV-1分離株、並びに成熟阻害薬に耐性を示すウイルス（n = 24）及び侵入阻害薬（EI）クラスに耐性を示すウイルス（fostemsavir、ibalizumab、マラビロク、enfuvirtide、n = 42）に対して測定した。これらのデータは、レナカパビルが試験したすべての変異体に対して完全に活性を維持していることを示しており、これにより重複しない耐性プロファイルが示された。さらに、被験者の分離株におけるレナカパビルの抗ウイルス活性は、自然発生的なGag多型の存在による影響を受けなかった。

心電図に対する影響
並行群間デザインQT/QTc評価試験では、レナカパビルはQTcF間隔に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。レナカパビルの治療用量を超える曝露量（sunlencaの治療曝露量の9倍）では、QTcF間隔の平均増加量（90%信頼区間の上限）は2.6（4.8）msecと予測され、観察されたレナカパビルの血漿中濃度とQTcFの変化量の間に関連性は認められなかった（p = 0.36）。

臨床データ
多剤治療歴を有する多剤耐性HIV-1陽性被験者におけるsunlencaの有効性及び安全性は、GS-US-200-4625試験（「CAPELLA試験」）（部分ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同試験）の52週間のデータに基づいている。

多剤治療歴を有する多剤耐性HIV-1陽性被験者72名を対象にCAPELLA試験を実施した。被験者は、ウイルス量が400 copies/mL以上で、4クラスの抗レトロウイルス薬（NRTI、NNRTI、PI及びINSTI）のうち少なくとも3クラスのそれぞれから少なくとも2剤の抗レトロウイルス薬に対する耐性が確認されており、薬剤耐性、忍容性、薬剤へのアクセス、禁忌又はその他の安全性に関する懸念のため、ベースライン時に残っている4クラスの抗レトロウイルス薬から完全に活性のある抗レトロウイルス薬が2種類以下であることが求められた。

本試験は2つのコホートから構成された。スクリーニング来院時と比較してHIV-1 RNA量が0.5 $\log_{10}$未満減少した被験者をランダム化コホート（コホート1、36名）に登録した。スクリーニング来院時と比較してHIV-1 RNA量が0.5 $\log_{10}$以上減少した場合又はコホート1が予定被験者数に達した後に、非ランダム化コホート（コホート2、36名）に被験者を登録した。被験者は、レナカパビル600 mg、600 mg及び300 mgをそれぞれ1、2及び8日目に経口投与後、15日目に927 mgを皮下投与し、その後は6ヵ月ごとに927 mgを皮下投与することと設定された（5.2参照）。

14日間の機能的単剤療法期間中に、コホート1の被験者を盲検下でレナカパビル又はプラセボのいずれかに2:1でランダムに割り付けたが、有効でないレジメンは継続した。
機能的単剤療法期間後、sunlencaの投与を受けていた被験者はOBRと併用してsunlencaの投与を継続した。この期間中にプラセボの投与を受けていた患者は、OBRとともにsunlencaの投与を開始した。

コホート1の被験者の大部分は、72%が男性、46%が白人、46%が黒人、及び24～71歳（平均［SD］：52［11.2］歳）であった。ベースライン時のウイルス量の中央値は4.5 $\log_{10}$copies/mL（範囲：2.33～5.40）、CD4陽性細胞数の中央値は127 cells/mm^3（範囲：6～827）であった。大部分の患者（53%）では、初期治療で効果が得られなかった薬剤がなかった。

コホート2の被験者は、投与初日にsunlencaの投与を開始しOBRの投与を受けた。

コホート2の被験者の大部分は、78%が男性、36%が白人、31%が黒人、33%がアジア人、及び23～78歳（平均［SD］：48［13.7］歳）であった。ベースライン時のウイルス量の中央値は

4.5 log_{10}copies/mL（範囲：1.28～5.70）、CD4陽性細胞数の中央値は195 cells/mm^3（範囲：3～1296）であった。コホート2では、最初に無効であったレジメンに関して、31%の被験者では完全に有効な薬剤がなく、42%では1種類、28%では2種類以上の完全に有効な薬剤があった。
有効性の主要評価項目は、コホート1の機能的単剤療法期間終了時にHIV-1 RNA量がベースラインから0.5 log_{10}copies/mL以上減少した被験者の割合とした。表4に示すように、主要評価項目の解析結果より、sunlencaのプラセボに対する優越性が検証された。

表 4：ウイルス量が 0.5 log_{10} 以上減少した被験者の割合（コホート 1）

	Sunlenca (n = 24)	**Placebo (n = 12)**
Proportion of patients achieving a ≥ 0.5 log_{10} decrease in viral load	87.5%	16.7%
Treatment difference (95% CI); p-value	70.8% (34.9% to 90.0%); p < 0.0001	

Week 26及び52時点の結果を表5及び表6に示す。

表 5：CAPELLA 試験における sunlenca＋OBR 併用投与時の Week 26[a] 及び 52[b] 時点のウイルス学的成績（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満及び 200 copies/mL 未満）（コホート 1）

	Sunlenca plus OBR (n= 36)	
	Week 26	**Week 52**
HIV-1 RNA < 50 copies/mL **HIV-1 RNA < 200 copies/mL**	81% 89%	83% 86%
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL[c] **HIV-1 RNA ≥ 200 copies/mL[c]**	19% 11%	14% 11%
No virologic data in week 26 window	0	3%
Discontinued study drug due to AE or death [d]	0	0
Discontinued study drug due to other reasons [e] and last available HIV-1 RNA < 50 copies/mL or < 200 copies/mL	0	3%
Missing data during window but on study drug	0	0

a Week 26 window was between Days 184 and 232 (inclusive).
b Week 52 window was between Days 324 and 414 (inclusive).
c Includes patients who had ≥ 50 copies/mL or ≥ 200 copies/mL, respectively, in the Week 26 or Week 52 window; patients who discontinued early due to lack or loss of efficacy; patients who discontinued for reasons other than an adverse event (AE), death or lack or loss of efficacy and at the time of discontinuation had a viral value of ≥ 50 copies/mL or ≥ 200 copies/mL, respectively.
d Includes patients who discontinued due to AE or death at any time point from Day 1 through the time window if this resulted in no virologic data on treatment during the specified window.
e Includes patients who discontinued for reasons other than an AE, death or lack or loss of efficacy, e.g., withdrew consent, loss to follow-up, etc.

表6：CAPELLA試験におけるsunlenca＋OBR併用投与時のWeek 26[a]及び52[b]時点のベースライン共変量別のウイルス学的成績（HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満）（コホート1）

	Sunlenca plus OBR (n = 36)	
	Week 26	**Week 52**
Baseline plasma viral load (copies/mL)		
≤ 100,000	86% (25/29)	86% (25/29)
> 100,000	57% (4/7)	71% (5/7)
Baseline CD4+ (cells/mm^3)		
< 200	78% (21/27)	78% (21/27)
≥ 200	89% (8/9)	100% (9/9)
Baseline INSTI resistance profile		
With INSTI resistance	85% (23/27)	81% (22/27)
Without INSTI resistance	63% (5/8)	88% (7/8)
Number of fully active ARV agents in the OBR		
0	67% (4/6)	67% (4/6)

	Sunlenca plus OBR (n = 36)	
	Week 26	**Week 52**
1	86% (12/14)	79% (11/14)
≥ 2	81% (13/16)	94% (15/16)
Use of DTG and/or DRV in the OBR		
With DTG and DRV	83% (10/12)	83% (10/12)
With DTG, without DRV	83% (5/6)	83% (5/6)
Without DTG, with DRV	78% (7/9)	89% (8/9)
Without DTG or DRV	78% (7/9)	78% (7/9)

ARV = antiretroviral; DRV=darunavir; DTG=dolutegravir; INSTI = integrase strand-transfer inhibitor; OBR = optimised background regimen

a Week 26 window was between Days 184 and 232 (inclusive).

b Week 52 window was between Day 324 and 414 (inclusive).

コホート1では、Week 26及び52時点のCD4陽性細胞数のベースラインからの平均変化量は81 cells/mm^3（範囲：-101～522）及び83 cells/mm^3（範囲：-194～467）であった。

コホート2では、Week 26時点で81%（36名中29名）の被験者がHIV-1 RNA量50 copies/mL未満を達成し、CD4陽性細胞数のベースラインからの平均変化量は98 cells/mm^3（範囲：-103～459）であった。

小児

欧州医薬品庁より、小児のヒトHIV-1感染症患者の1つ以上の部分集団におけるsunlencaの臨床試験成績を提出する義務の猶予が認められている（小児等への投与については4.2項参照）。

5.2 薬物動態

母集団薬物動態解析に基づくと、多剤治療歴を有するHIV-1陽性被験者におけるレナカパビルの曝露（AUC_{tau}、C_{max}及びC_{trough}）は、HIV-1陰性被験者と比較して29%～84%高かった。

吸収

経口投与

経口投与後、レナカパビルは吸収され、投与後約4時間で最高血漿中濃度に達した。レナカパビルの経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティは低い（約6～10%）。レナカパビルはP-gpの基質である。

低脂肪食（約400 kcal、脂肪25%）又は高脂肪食（約1,000 kcal、脂肪50%）摂取後にレナカパビルを投与したときのAUC、Cmax及びTmaxは、空腹時投与時と同程度であった。経口レナカパビルは食事に関係なく投与可能である。

皮下投与

レナカパビルは皮下投与後完全に吸収される。皮下投与したレナカパビルの皮下投与部位からの放出は緩徐であるため、皮下投与したときの吸収プロファイルは複雑であり、投与後84日で最高血漿中濃度に達する。

薬物動態パラメータ

多剤治療歴を有するHIV陽性被験者に推奨用法・用量を投与したときの定常状態におけるレナカパビル曝露量のシミュレーションを表7に示す。

表 7：レナカパビルの経口投与及び皮下投与後の母集団 PK パラメータ

Parameter Mean (% CV)[a]	Day 1 and 2: 600 mg (oral), Day 8 :300 mg (oral), Day 15: 927 mg (SC)		
	Day 1 to Day 15	Day 15 to end of Month 6	Steady state
C_{max} (ng/ mL)	69.6 (56)	87 (71.8)	97.2 (70.3)
AUC_{tau} (h•ng/mL)	15,600 (52.9)	250.000 (66.6)	300,000 (68.5)
C_{trough} (ng/mL)	35.9 (56.8)	32.7 (88)	36.2 (90.6)

CV = Coefficient of Variation; SC = subcutaneous

a Simulated exposures utilizing population PK analysis.

分布

母集団薬物動態解析に基づくと、多剤治療歴のある HIV-1 陽性者におけるレナカパビルの定常状態の分布容積は 976 L であった。

レナカパビルの血漿蛋白結合率は高い（約 99.8%、in vivo データに基づく）。

生体内変化

放射性標識レナカパビルを健康被験者に単回静脈内投与した後、総放射能の 76%が糞中から、1%未満が尿中から回収された。血漿中（69%）及び糞中（33%）の主な成分はレナカパビルの未変化体であった。レナカパビルの消失における代謝の寄与は小さい。レナカパビルは、主に CYP3A4 及び UGT1A1 を介する酸化、N-脱アルキル化、水素化、アミド加水分解、グルクロン酸抱合、ヘキソース抱合、ペントース抱合及びグルタチオン抱合により代謝された。血漿中薬物関連曝露量の 10%を超える単一の循環代謝物は認められなかった。

排泄

経口投与及び皮下投与後の半減期の中央値は、それぞれ 10～12 日及び 8～12 週間であった。母集団薬物動態解析に基づくと、レナカパビルのクリアランスは多剤治療歴を有する HIV-1 陽性者で 3.62 L/h であった。

線形性／非線形性

レナカパビルを単回経口投与したときの薬物動態は非線形であり、50～1,800 mg の用量範囲で用量比例性を下回った。

レナカパビルを単回皮下投与（309 mg/mL）したときの薬物動態は、309～927 mg の用量範囲で用量比例性を示した。

その他の特別な集団

年齢、性別及び人種

数名の高齢患者（5 名、65 歳以上 78 歳以下）を含む成人を対象とした試験データを用いた母集団 PK 解析では、レナカパビルの曝露量に年齢、性別、人種／民族性又は体重による臨床的に意義のある差は認められなかった。

肝機能障害

中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）患者を対象とした第 1 相試験で、レナカパビル 300 mg を単回経口投与したときの薬物動態を評価した。中等度の肝機能障害（Child-Pugh Class B）患者では、肝機能が正常な患者と比較してレナカパビルの平均曝露量総曝露量及び非結合型曝露量）が高かった（AUC_{inf}及び C_{max} はそれぞれ 1.47～2.84 倍及び 2.61～5.03 倍）。しかし、この増加はレナカパビルの曝露量-反応関係において、臨床的に意義はないと考えられた。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者におけるレナカパビルの薬物動態は検討されていない（4.2 項参照）。

腎機能障害

重度の腎機能障害（推定クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上～30 mL/min 未満）患者を対象とした試験によりレナカパビル 300 mg を単回経口投与したときの薬物動態を評価した。重

度の腎機能障害を有する被験者では、腎機能が正常な被験者と比較してレナカパビルの曝露量が増加した（AUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ84%及び162%）。しかし、この増加は臨床的に重要ではないと考えられた。レナカパビルの薬物動態は、透析患者を含む末期腎不全患者では検討されていない（4.2項参照）。レナカパビルの蛋白結合率は約99.8%を超えるため、透析によってレナカパビルの曝露量が変化することはないと考えられる。

5.3 前臨床安全性データ

これまでに安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験を実施して得られた非臨床データより、ヒトに対する特別な危険性は確認されなかった。

レナカパビルは、これまでに得られた遺伝毒性試験法において、変異原性及び染色体異常誘発性を示さなかった。

rasH2トランスジェニックマウスを用いた6ヵ月間試験において、レナカパビルは300 mg/kg/回までの用量で13週ごとに投与してもがん原性を示さなかった。この用量での曝露量は、ヒトに推奨用量を投与したときの曝露量の約60倍であった。2年間のラットがん原性試験が進行中である。

妊娠中にレナカパビルを投与された母動物（ラット及びウサギ）の出生仔では、発生に関する評価項目において毒性学的に重要な影響は認められなかった。

ラットでは、ヒト推奨用量（RHD）投与時の8倍までの曝露量でも雌雄の受胎能に影響は認められなかった。ラット及びウサギでは、RHDにおけるヒト曝露量のそれぞれ21倍及び172倍までの曝露量で胚・胎児発生への影響は認められなかった。ラットでは、 RHDでのヒト曝露量の 7倍までの曝露量で、出生前及び出生後の発生に対する影響は認められなかった。

出生前及び出生後の発生に関する試験において、ラットの母動物から出生児へのレナカパビルの移行が認められたが、胎盤又は乳汁を介して移行したか否かは不明である。したがって、ヒトにおけるレナカパビルの胎盤通過性及び乳汁移行性は不明である。

6. 製剤に関する項目

6.1 添加物一覧

<u>素錠部</u>
マンニトール（E421）
結晶セルロース（E460）
クロスカルメロースナトリウム（E468）
コポビドン
ステアリン酸マグネシウム（E572）
ポロキサマー

<u>フィルムコート</u>
ポリビニルアルコール（E1203）
二酸化チタン（E171）
マクロゴール（E1521）
タルク（E553b）
黄色酸化鉄（E172）
黒色酸化鉄（E172）
赤色酸化鉄（E172）

6.2　配合禁忌

該当なし

6.3　使用期限

2 年

6.4　保管上の特別な注意

本剤は特別な温度保存条件を必要としない。湿気を避けるため、元の包装に入れて保存すること。

6.5　容器の性質及び内容

Sunlenca はチャイルドレジスタント処理された透明な PVC／アルミニウム／板紙製のブリスター包装されている。ブリスターはシリカゲル乾燥剤を入れたフレキシブルなラミネートパウチに包装されている。5 錠入り。

6.6　廃棄時及びその他の取扱いに関する特別な注意

未使用薬又は廃棄物はすべて各国／地域の規制要件に従って廃棄すること。

7.　製造販売元

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ireland

8.　製造販売承認番号

EU/1/22/1671/001

9.　初回承認日／承認更新日

初回承認日： 2022 年 8 月 17 日

10.　改訂日

本剤に関する詳細は、欧州医薬品庁ウェブサイト http://www.ema.europa.eu を参照のこと。

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

SUNLENCA® (lenacapavir) tablets, for oral use
SUNLENCA® (lenacapavir) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2022

----------INDICATIONS AND USAGE----------
SUNLENCA, a human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) capsid inhibitor, in combination with other antiretroviral(s), is indicated for the treatment of HIV-1 infection in heavily treatment-experienced adults with multidrug resistant HIV-1 infection failing their current antiretroviral regimen due to resistance, intolerance, or safety considerations. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Recommended dosage – Initiation with one of two options followed by once every 6-months maintenance dosing. Tablets may be taken without regard to food. (2.1)

Initiation Option 1	
Day 1	927 mg by subcutaneous injection (2 x 1.5 mL injections) 600 mg orally (2 x 300 mg tablets)
Day 2	600 mg orally (2 x 300 mg tablets)
Initiation Option 2	
Day 1	600 mg orally (2 x 300 mg tablets)
Day 2	600 mg orally (2 x 300 mg tablets)
Day 8	300 mg orally (1 x 300 mg tablet)
Day 15	927 mg by subcutaneous injection (2 x 1.5 mL injections)
Maintenance	
927 mg by subcutaneous injection (2 x 1.5 mL injections) every 6 months (26 weeks) from the date of the last injection +/-2 weeks.	

- Missed dose: If more than 28 weeks since last injection and clinically appropriate to continue SUNLENCA, restart initiation from Day 1, using either Option 1 or Option 2. (2.2)
- Two 1.5 mL subcutaneous injections are required for complete dose. (2.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Tablets: 300 mg
Injection: 463.5 mg/1.5 mL (309 mg/mL) in single-dose vials. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
Concomitant administration of SUNLENCA is contraindicated with strong CYP3A inducers. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
Immune reconstitution syndrome: May necessitate further evaluation and treatment. (5.1)
Residual concentrations of lenacapavir may remain in systemic circulation for up to 12 months or longer. Counsel patients regarding the dosing schedule; non-adherence could lead to loss of virologic response and development of resistance. (5.2)
May increase exposure and risk of adverse reactions to drugs primarily metabolized by CYP3A initiated within 9 months after the last subcutaneous dose of SUNLENCA. (5.2)
If discontinued, initiate an alternative, fully suppressive antiretroviral regimen where possible no later than 28 weeks after the final injection of SUNLENCA. If virologic failure occurs, switch to an alternative regimen if possible. (5.2)
Injection site reactions may occur, and nodules and indurations may be persistent. (5.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reactions (incidence greater than or equal to 3%, all grades) are nausea and injection site reactions. (6.1)

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

----------DRUG INTERACTIONS----------
- Consult the Full Prescribing Information prior to and during treatment for important drug interactions. (4, 7, 12.3)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
- Lactation: Individuals infected with HIV should be instructed not to breastfeed due to the potential for HIV transmission. (8.2)

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

Revised: 12/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Missed Dose
2.3 Preparation and Administration of Subcutaneous Injection
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Immune Reconstitution Syndrome
5.2 Long-Acting Properties and Potential Associated Risks with SUNLENCA
5.3 Injection Site Reactions
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Other Drugs on SUNLENCA
7.2 Effect of SUNLENCA on Other Drugs
7.3 Established and Other Potentially Significant Drug Interactions
7.4 Drugs without Clinically Significant Interactions with SUNLENCA
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
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

SUNLENCA, in combination with other antiretroviral(s), is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in heavily treatment-experienced adults with multidrug resistant HIV-1 infection failing their current antiretroviral regimen due to resistance, intolerance, or safety considerations.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

SUNLENCA can be initiated using one of two recommended dosage regimens, see Table 1 and Table 2 below. Healthcare providers should determine the appropriate initiation regimen for the patient *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. SUNLENCA oral tablets may be taken with or without food.

Table 1 Recommended Treatment Regimen for SUNLENCA Initiation and Maintenance, Option 1

Treatment Time	
	Dosage of SUNLENCA: Initiation
Day 1	927 mg by subcutaneous injection (2 x 1.5 mL injections) 600 mg orally (2 x 300 mg tablets)
Day 2	600 mg orally (2 x 300 mg tablets)
	Dosage of SUNLENCA: Maintenance
Every 6 months (26 weeks) [a] +/-2 weeks	927 mg by subcutaneous injection (2 x 1.5 mL injections)

a. From the date of the last injection.

Table 2 Recommended Treatment Regimen for SUNLENCA Initiation and Maintenance, Option 2

Treatment Time	
Dosage of SUNLENCA: Initiation	
Day 1	600 mg orally (2 x 300 mg tablets)
Day 2	600 mg orally (2 x 300 mg tablets)
Day 8	300 mg orally (1 x 300 mg tablet)
Day 15	927 mg by subcutaneous injection (2 x 1.5 mL injections)
Dosage of SUNLENCA: Maintenance	
Every 6 months (26 weeks) [a] +/-2 weeks	927 mg by subcutaneous injection (2 x 1.5 mL injections)

a. From the date of the last injection.

2.2 Missed Dose

During the maintenance period, if more than 28 weeks have elapsed since the last injection and if clinically appropriate to continue SUNLENCA treatment, restart the initiation dosage regimen from Day 1, using either Option 1 or Option 2 *[see Dosage and Administration (2.1)].*

2.3 Preparation and Administration of Subcutaneous Injection

SUNLENCA injection is for administration into the abdomen by a healthcare provider.

Use aseptic technique. Visually inspect the solution in the vials and prepared syringe for particulate matter and discoloration prior to administration. SUNLENCA injection is a yellow solution. Do not use SUNLENCA injection if the solution is discolored or if it contains particulate matter. Once the solution is withdrawn from the vials, the subcutaneous injections should be administered as soon as possible *[see How Supplied/Storage and Handling (16)].*

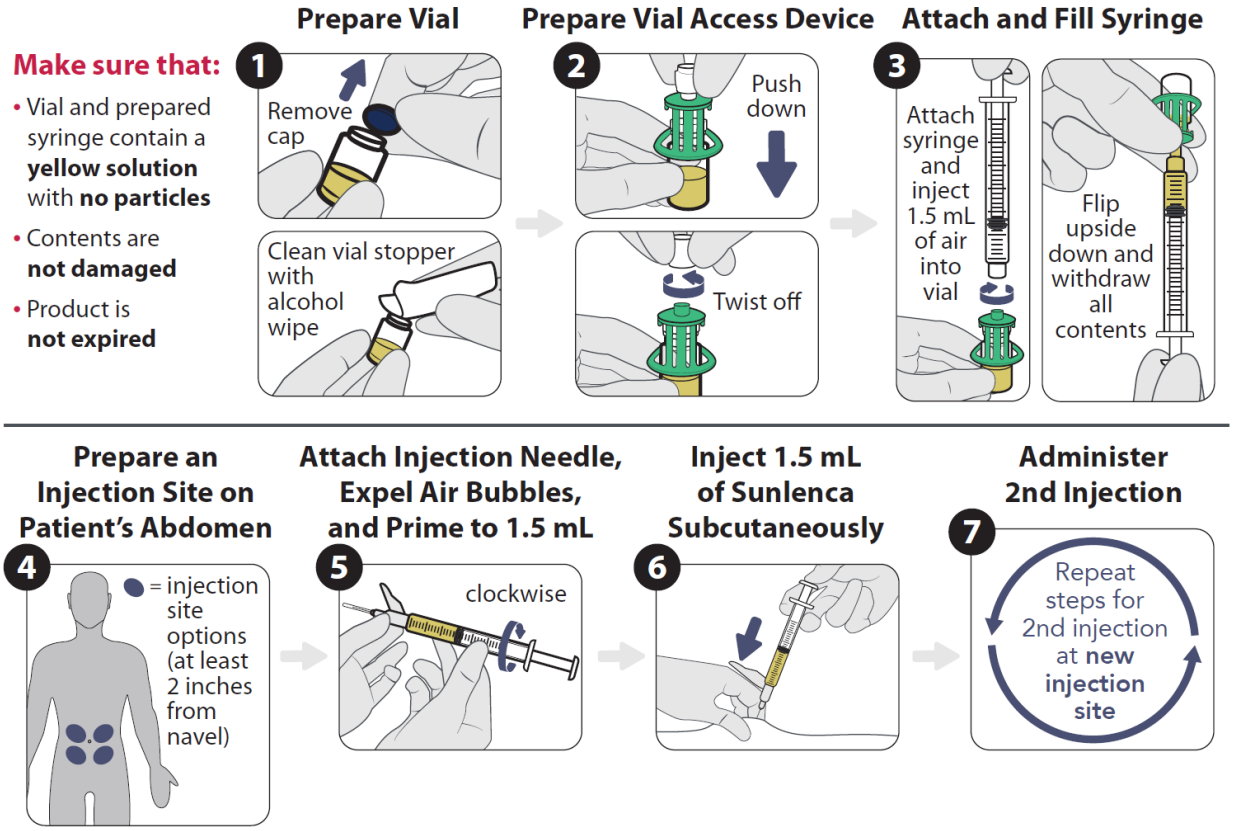
Refer to Figure 1 to identify the components for use in the administration steps. The administration steps are provided in Figure 2.

The injection kit components are for single use only. Use of a vial access device is required. Two 1.5 mL injections are required for a complete dose.

Figure 1 SUNLENCA Injection Kit Components



Figure 2 SUNLENCA Injection Steps



3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

SUNLENCA tablets: Each tablet contains 300 mg of lenacapavir (present as 306.8 mg of lenacapavir sodium). The tablets are beige, capsule-shaped, film-coated, and debossed with 'GSI' on one side of the tablet and '62L' on the other side of the tablet.

SUNLENCA injection: Each single-dose vial contains 463.5 mg/1.5 mL (309 mg/mL) of lenacapavir (present as 473.1 mg/1.5 mL of lenacapavir sodium). The lenacapavir injectable solution is sterile, preservative-free, clear, and yellow with no visible particles.

4 CONTRAINDICATIONS

Concomitant administration of SUNLENCA with strong CYP3A inducers is contraindicated due to decreased lenacapavir plasma concentrations, which may result in the loss of therapeutic effect and development of resistance to SUNLENCA *[see Drug Interactions (7.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Immune Reconstitution Syndrome

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

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

5.2 Long-Acting Properties and Potential Associated Risks with SUNLENCA

Residual concentrations of lenacapavir may remain in the systemic circulation of patients for prolonged periods (up to 12 months or longer after the last subcutaneous dose). It is important to counsel patients that maintenance dosing by injection is required every 6 months, because missed doses or non-adherence to injections could lead to loss of virologic response and development of resistance *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Lenacapavir, a moderate CYP3A inhibitor, may increase the exposure to, and therefore potential risk of adverse reactions from, drugs primarily metabolized by CYP3A initiated within 9 months after the last subcutaneous dose of SUNLENCA *[see Drug Interactions and Clinical Pharmacology (7.2, 12.3)]*.

If SUNLENCA is discontinued, to minimize the potential risk of developing viral resistance, it is essential to initiate an alternative, fully suppressive antiretroviral regimen where possible no later than 28 weeks after the final injection of SUNLENCA. If virologic failure occurs during treatment, switch the patient to an alternative regimen if possible *[see Dosage and Administration (2.2)].*

5.3 Injection Site Reactions

Administration of SUNLENCA may result in local injection site reactions (ISRs). If clinically significant ISRs occur, evaluate and institute appropriate therapy and follow-up.

Manifestations of ISRs may include swelling, pain, erythema, nodule, induration, pruritus, extravasation or mass. Nodules and indurations at the injection site may take longer to resolve than other ISRs. In clinical studies, after a median follow-up of 553 days, 30% of nodules and 13% of indurations (in 10% and 1% of subjects, respectively) associated with the first injections of SUNLENCA had not fully resolved. Measurements and qualitative assessments of ISRs were not routinely reported. Where described, the majority of the injection site nodules and indurations were palpable but not visible, and had a maximum size of approximately 1 to 4 cm *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

The mechanism driving the persistence of injection site nodules and indurations in some patients is not fully understood, but based on available data, they may be related to the presence of the subcutaneous drug depot. In some patients who had a skin biopsy performed of an injection site nodule or induration, dermatopathology revealed foreign body inflammation or granulomatous response.

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Immune Reconstitution Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Injection Site Reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)].*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The primary safety assessment of SUNLENCA was based on data from heavily treatment-experienced adult subjects with HIV who received SUNLENCA in a Phase 2/3 trial (CAPELLA; N=72) through Week 52 (median duration on study of 71 weeks) *[see Clinical Studies (14)]*, as well as supportive data in treatment-naïve adult subjects with HIV who received SUNLENCA in a Phase 2 trial (CALIBRATE; N=157) through Week 54 (median duration of exposure of 66 weeks).

The most common adverse reactions (all Grades) reported in at least 3% of subjects in CAPELLA were nausea and injection site reactions. The proportion of subjects in CAPELLA who discontinued treatment with SUNLENCA due to adverse events, regardless of severity, was 1% (Grade 1 injection site nodule in 1 subject). Table 3 displays the frequency of adverse reactions (all Grades) greater than or equal to 3% in the SUNLENCA group.

Table 3 Adverse Reactions (All Grades) Reported in ≥ 3% [a] of Heavily Treatment Experienced Adults with HIV-1 Receiving SUNLENCA in CAPELLA (Week 52 Analysis)

Adverse Reactions	**SUNLENCA + Background Regimen** (N=72)
Injection Site Reactions	65%
Nausea	4%

a. Frequencies of adverse reactions are based on all adverse events attributed to trial drug by the investigator, based on all subjects (cohorts 1 and 2) in CAPELLA.

The majority (96%) of all adverse reactions associated with SUNLENCA were mild or moderate in severity.

Injection-Associated Adverse Reactions

Local Injection Site Reactions (ISRs):
The most frequent adverse reactions were ISRs. Of the 72 subjects in CAPELLA, 65% had experienced an ISR attributed to study drug through at least the Week 52 visit. Most subjects had mild (Grade 1, 44%) or moderate (Grade 2, 17%) ISRs. Four percent of subjects experienced a severe (Grade 3) ISR (erythema, pain, swelling) that resolved within 15 days. The ISRs reported in more than 1% of subjects were swelling (36%), pain (31%), erythema (31%), nodule (25%), induration (15%), pruritus (6%), extravasation (3%) and mass (3%). ISRs reported in 1% of subjects included discomfort, hematoma, edema, and ulcer.

Nodules and indurations at the injection site took longer to resolve than other ISRs. The median time to resolution of all ISRs, excluding nodules and indurations, was 5 days (range: 1 to 183). The median time to resolution of nodules and indurations associated with the first injections of SUNLENCA was 148 (range: 41 to 727) and 70 (range: 3 to 252) days, respectively. After a median follow up of 553 days, 30% of nodules and 13% of indurations (in 10% and 1% of subjects, respectively) associated with the first injections of SUNLENCA had not fully resolved. Qualitative descriptions of injection site nodules and indurations were not routinely reported, but, where reported, the majority of injection site nodules and indurations were palpable but not visible. Measurements of injection site nodules and indurations were not routinely performed or standardized, but where measurements were reported, the maximum size for the majority of injection site nodules and indurations was approximately 1 to 4 cm *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Laboratory Abnormalities

The frequency of laboratory abnormalities (Grades 3 to 4) occurring in at least 2% of subjects in CAPELLA are presented in Table 4. A causal association between SUNLENCA and these laboratory abnormalities has not been established.

Table 4 Selected Laboratory Abnormalities (Grades 3 to 4) Reported in ≥ 2% of Subjects Receiving SUNLENCA in CAPELLA (Week 52 Analysis)

Laboratory Parameter Abnormality	SUNLENCA + Background Regimen (N=72) [a]
Creatinine (>1.8 x ULN or ≥1.5 x baseline)	13%
Glycosuria (>2+) [b]	6%
Hyperglycemia (fasting) (>250 mg/dL)	5%
Proteinuria (>2+) [b]	4%
ALT (≥5 x ULN) [b]	3%
AST (≥5 x ULN)	3%
Direct Bilirubin (>ULN) [b]	3%

ALT= alanine aminotransferase; AST= aspartate aminotransferase; ULN = upper limit of normal

a. Frequencies are based on treatment-emergent laboratory abnormalities in all subjects (cohorts 1 and 2) in CAPELLA. Percentages were calculated based on the number of subjects with post-baseline toxicity grades for each laboratory parameter (n=72 for all parameters except hyperglycemia fasting n=57).

b. Grade 3 only (no Grade 4 values reported).

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on SUNLENCA

Lenacapavir is a substrate of P-gp, UGT1A1, and CYP3A.

Strong or Moderate CYP3A Inducers

Drugs that are strong or moderate inducers of CYP3A may significantly decrease plasma concentrations of lenacapavir *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may result in loss of therapeutic effect of SUNLENCA and development of resistance. Concomitant administration of SUNLENCA with strong CYP3A inducers during SUNLENCA treatment is contraindicated *[see Contraindications (4)]*. Concomitant administration of SUNLENCA with moderate CYP3A inducers during SUNLENCA treatment is not recommended.

Combined P-gp, UGT1A1, and Strong CYP3A Inhibitors

Combined P-gp, UGT1A1, and strong CYP3A inhibitors may significantly increase plasma concentrations of SUNLENCA. Concomitant administration of SUNLENCA with these inhibitors is not recommended.

7.2 Effect of SUNLENCA on Other Drugs

Lenacapavir is a moderate inhibitor of CYP3A. Due to the long half-life of lenacapavir following subcutaneous administration, SUNLENCA may increase the exposure of drugs primarily metabolized by CYP3A *[see Clinical Pharmacology (12.3)]* initiated within 9 months after the last subcutaneous dose of SUNLENCA, which may increase the potential risk of adverse reactions. See the prescribing information of the sensitive CYP3A substrate for dosing recommendations with moderate inhibitors of CYP3A.

7.3 Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Table 5 provides a listing of clinically significant drug interactions with recommended prevention or management strategies, but is not all inclusive. The drug interactions described are based on studies conducted with SUNLENCA or are drug interactions that may occur with SUNLENCA *[see Contraindications (4) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Table 5 Drug Interactions with SUNLENCA

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration [a]	Clinical Comment
Antiarrhythmics: digoxin	↑ digoxin	Use with caution and monitor digoxin therapeutic concentration.
Anticoagulants: Direct Oral Anticoagulants (DOACs) rivaroxaban dabigatran edoxaban	↑ DOAC	Refer to the DOAC prescribing information for concomitant administration with combined moderate CYP3A and P-gp inhibitors.
Anticonvulsants: carbamazepine oxcarbazepine phenobarbital phenytoin	↓ lenacapavir	Concomitant administration of carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, or phenytoin may result in loss of therapeutic effect and development of resistance. Concomitant administration of SUNLENCA with carbamazepine or phenytoin is contraindicated. Concomitant administration of SUNLENCA with oxcarbazepine or phenobarbital is not recommended. Consider use of alternative anticonvulsants.
Antiretroviral Agents: atazanavir/cobicistat [b] atazanavir/ritonavir	↑ lenacapavir (atazanavir/cobicistat, atazanavir/ritonavir)	Concomitant administration of efavirenz, nevirapine, or tipranavir/ritonavir may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.
efavirenz [b] nevirapine tipranavir/ritonavir	↓ lenacapavir (efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir)	Concomitant administration with atazanavir/cobicistat, atazanavir/ritonavir, efavirenz, nevirapine, or tipranavir/ritonavir is not recommended.

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration [a]	Clinical Comment
Antimycobacterials: rifabutin rifampin [b] rifapentine	↓ lenacapavir	Concomitant administration of rifabutin, rifampin and rifapentine may result in loss of therapeutic effect and development of resistance. Concomitant administration of SUNLENCA with rifampin is contraindicated *[see Contraindications (4)]*. Concomitant administration of SUNLENCA with rifabutin or rifapentine is not recommended.
Corticosteroids (systemic): Dexamethasone Hydrocortisone/cortisone	↑ corticosteroids (systemic)	Concomitant administration with corticosteroids whose exposures are significantly increased by CYP3A inhibitors can increase the risk for Cushing's syndrome and adrenal suppression. Initiate with the lowest starting dose and titrate carefully while monitoring for safety.
Ergot derivatives: dihydroergotamine ergotamine methylergonovine	↑ dihydroergotamine ↑ ergotamine ↑ methylergonovine	Concomitant administration of SUNLENCA with dihydroergotamine, ergotamine or methylergonovine is not recommended.
Herbal Products: St. John's wort [c] *(Hypericum perforatum)*	↓ lenacapavir	Concomitant administration of St. John's wort may result in loss of therapeutic effect and development of resistance. Concomitant administration of SUNLENCA with St. John's wort is contraindicated.
HMG-CoA Reductase Inhibitors: lovastatin simvastatin	↑ lovastatin ↑ simvastatin	Initiate lovastatin and simvastatin with the lowest starting dose and titrate carefully while monitoring for safety (e.g., myopathy).
Narcotic analgesics metabolized by CYP3A: e.g., fentanyl, oxycodone	↑ fentanyl ↑ oxycodone	Careful monitoring of therapeutic effects and adverse reactions associated with CYP3A-metabolized narcotic analgesics (including potentially fatal respiratory depression) is recommended with co-administration.
tramadol	↑ tramadol	A decrease in dose may be needed for tramadol with concomitant use.
Narcotic analgesic for treatment of opioid dependence: buprenorphine, methadone	buprenorphine: effects unknown methadone: effects unknown	Initiation of buprenorphine or methadone in patients taking SUNLENCA: Carefully titrate the dose of buprenorphine or methadone to the desired effect; use the lowest feasible initial or maintenance dose. Initiation of SUNLENCA in patients taking buprenorphine or methadone: A dose adjustment for buprenorphine or methadone may be needed. Monitor clinical signs and symptoms.

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration [a]	Clinical Comment
Opioid Antagonist: naloxegol	↑ naloxegol	Avoid use with SUNLENCA; if unavoidable, decrease the dosage of naloxegol and monitor for adverse reactions.
Phosphodiesterase-5 (PDE-5) Inhibitors: sildenafil tadalafil vardenafil	↑ PDE-5 inhibitors	Use of PDE-5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension (PAH): Concomitant administration of SUNLENCA with tadalafil for the treatment of PAH is not recommended. Use of PDE-5 inhibitors for erectile dysfunction (ED): Refer to the prescribing information of PDE-5 inhibitors for dose recommendations.
Sedatives/Hypnotics: midazolam (oral) [b] triazolam	↑ midazolam (oral) ↑ triazolam	Use with caution when midazolam or triazolam is concomitantly administered with SUNLENCA

a. ↑ = Increase, ↓ = Decrease.
b. Drug-drug interaction study was conducted.
c. The induction potency of St. John's wort may vary widely based on preparation.

7.4 Drugs without Clinically Significant Interactions with SUNLENCA

Based on drug interaction studies conducted with SUNLENCA, no clinically significant drug interactions have been observed with: darunavir/cobicistat, cobicistat, famotidine, pitavastatin, rosuvastatin, tenofovir alafenamide, and voriconazole.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in individuals exposed to SUNLENCA 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 SUNLENCA during pregnancy to inform a drug-associated risk of birth defects and miscarriage. In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed when lenacapavir was administered to rats and rabbits at exposures (AUC) ≥16 times the exposure in humans at the recommended human dose (RHD) of SUNLENCA (*see Data*).

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. The background rate of major birth defects in a U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) is 2.7%. The rate of miscarriage is not reported in the APR. The estimated background rate of miscarriage in clinically recognized pregnancies in the U.S. general population is 15 to 20%.

Data

Animal Data

Lenacapavir was administered intravenously to pregnant rabbits (up to 20 mg/kg/day on gestation days (GD) 7 to 19), orally to rats (up to 300 mg/kg/day on GD 6 to 17), and subcutaneously to rats (up to 300 mg/kg on GD 6). No significant toxicological effects on embryo-fetal (rats and rabbits) or pre/postnatal (rats) development were observed at exposures (AUC) approximately 16 times (rats) and 39 times (rabbits) the exposure in humans at the RHD of SUNLENCA.

8.2 Lactation

Risk Summary

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

It is not known whether SUNLENCA is present in human breast milk, affects human milk production, or has effects on the breastfed infant. After administration to pregnant rats, lenacapavir was detected in the plasma of nursing rat pups, without effects on these nursing pups *(see Data)*.

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

Data

Animal Data

Lenacapavir was detected at low levels in the plasma of nursing rat pups in the pre/postnatal development study (post-natal day 10).

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of SUNLENCA have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of SUNLENCA did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

8.6 Renal Impairment

No dosage adjustment of SUNLENCA is recommended in patients with mild, moderate or severe renal impairment (estimated creatinine clearance greater than or equal to 15 mL per minute). SUNLENCA has not been studied in patients with ESRD (estimated creatinine clearance less than 15 mL per minute) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Hepatic Impairment

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

10 OVERDOSAGE

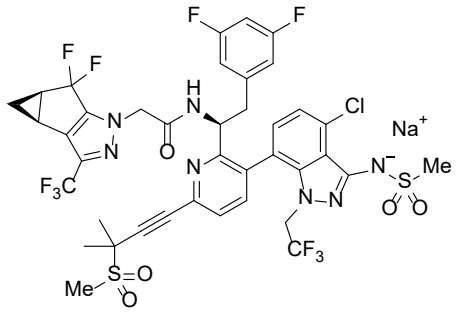
No data are available on overdose of SUNLENCA in patients. If overdose occurs, monitor the patient for evidence of toxicity. Treatment of overdose with SUNLENCA consists of general supportive measures including monitoring of vital signs as well as observation of the clinical status of the patient. As lenacapavir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely to be significantly removed by dialysis.

11 DESCRIPTION

SUNLENCA tablets and SUNLENCA injection contain lenacapavir sodium, a capsid inhibitor.

The chemical name of lenacapavir sodium is: Sodium (4-chloro-7-(2-((*S*)-1-(2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-difluoro-3-(trifluoromethyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1*H*-cyclopropa[3,4]cyclopenta[1,2-*c*]pyrazol-1-yl)acetamido)-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl)-6-(3-methyl-3-(methylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazol-3-yl)(methylsulfonyl)amide.

Lenacapavir sodium has a molecular formula of $C_{39}H_{31}ClF_{10}N_7NaO_5S_2$, a molecular weight of 990.3, and the following structural formula:



Lenacapavir sodium is a light yellow to yellow solid and is practically insoluble in water.

SUNLENCA tablets are for oral administration. Each film-coated tablet contains 300 mg of lenacapavir (present as 306.8 mg lenacapavir sodium) and the following inactive ingredients: copovidone, croscarmellose sodium, magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, and poloxamer 407. The tablets are film-coated with a coating material containing iron oxide black, iron oxide red, iron oxide yellow, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, and titanium dioxide.

SUNLENCA injection is for subcutaneous administration. Each single-dose vial contains 463.5 mg/1.5 mL (309 mg/mL) of lenacapavir (present as 473.1 mg/1.5 mL of lenacapavir sodium) as a sterile, preservative-free, clear, yellow solution and the following inactive ingredients: 896.3 mg of polyethylene glycol 300 (as solvent) and water for injection. The apparent pH range of the injection is 9.0-10.2.

The vial stoppers are not made with natural rubber latex.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

SUNLENCA is an HIV-1 antiretroviral agent *[see Microbiology (12.4)]*.

12.2 Pharmacodynamics

Exposure-Response

In CAPELLA, oral loading doses (600 mg on Day 1 and Day 2, 300 mg on Day 8) followed by subcutaneous doses (927 mg every 6 months starting on Day 15) of SUNLENCA in heavily treatment-experienced subjects with multiclass resistant HIV-1, efficacy outcomes (change in plasma HIV-1 RNA from Day 1 to Day 14, and percentage of subjects with HIV-1 RNA less than 50 copies/mL at Week 26) were similar across the range of observed lenacapavir exposures.

Cardiac Electrophysiology

At supratherapeutic exposures of lenacapavir (9-fold higher than the therapeutic exposures of SUNLENCA), SUNLENCA does not prolong the QTcF interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetic (PK) properties of lenacapavir are provided in Table 6 and Table 7. The estimated lenacapavir exposures are comparable between the two recommended dosing regimens.

Table 6 Pharmacokinetic Properties of Lenacapavir

		Oral	Subcutaneous
Absorption			
% Absolute bioavailability		6 to 10	100 [a]
T_{max} [b]		4 hours	77 to 84 days [c]
Effect of Food			
Effect of low-fat meal (relative to fasting) [d]	AUC_{inf} ratio	98.6 (58.2,167.2)	-
	C_{max} ratio	115.8 (55.4, 242.1)	-
Effect of high-fat meal (relative to fasting) [e]	AUC_{inf} ratio	115.2 (72.0, 184.5)	-
	C_{max} ratio	145.2 (77.9, 270.5)	-
Distribution			
Apparent volume of distribution (Vd/F, L)		19240	9500 to 11700
% bound to human plasma proteins		>98.5	
Blood-to-plasma ratio		0.5 to 0.7 [f]	
Elimination			
$t_{1/2}$		10 to 12 days	8 to 12 weeks
Clearance (mean apparent clearance, L/h)		55	4.2
% of dose of unchanged drug in plasma [g]		69	
Metabolism			
Metabolic pathway(s)		CYP3A (minor) UGT1A1 (minor)	
Excretion			
Major routes of elimination		Excretion of unchanged drug into feces [h]	
% of dose excreted in urine [g]		<1	
% of dose excreted in feces (% unchanged) [h]		76 (33)	

a. Values reflect absolute bioavailability following subcutaneous administration of the 927 mg dose.
b. Values reflect administration of lenacapavir with or without food.
c. Due to slow release from the site of subcutaneous administration, the absorption profile of subcutaneously administered lenacapavir is complex.
d. Values refer to geometric mean ratio [low-fat meal/fasting] in PK parameters and (90% confidence interval). Low fat meal is approximately 400 kcal, 25% fat.

e. Values refer to geometric mean ratio [high-fat meal/fasting] in PK parameters and (90% confidence interval). High fat meal is approximately 1000 kcal, 50% fat.
f. Values reflect the blood-to-plasma ratio of lenacapavir following a single dose intravenous administration of [^{14}C] lenacapavir through 336 hours postdose.
g. Dosing in mass balance studies: single dose intravenous administration of [^{14}C] lenacapair to subjects without HIV-1 infection.
h. Metabolized via oxidation, N-dealkylation, hydrogenation, amide hydrolysis, glucuronidation, hexose conjugation, pentose conjugation, and glutathione conjugation; primarily via CYP3A and UGT1A1 and no single circulating metabolite accounted for >10% of plasma drug-related exposure.

Table 7 Lenacapavir Exposures Following Oral and Subcutaneous Administration of SUNLENCA in Heavily Treatment Experienced Subjects with HIV

	Recommended Dosing Regimen, Option 1 [a]	**Recommended Dosing Regimen, Option 2 [b]**	
	Day 1: 600 mg (oral) + 927 mg (SC) Day 2: 600 mg (oral)	**Days 1 and 2: 600 mg (oral), Day 8: 300 mg (oral), Day 15: 927 mg (SC)**	
Parameter Mean (%CV)	**Day 1 to end of Month 6**	**Days 1 to 15**	**Day 15 to end of Month 6**
C_{max} (ng/mL)	97.1 (61.6)	124.4 (85.1)	87.3 (49.4)
AUC_{tau} (h•ng/mL)	234294.8 (65.1)	25962.9 (67.8)	251907.2 (48.2)
C_{trough} (ng/mL)	29.2 (90.8)	48.6 (52.1)	35.1 (59.2)

CV = coefficient of variation; NA = not applicable; SC = subcutaneous
a. Predicted exposures.
b. Post hoc exposures from CAPELLA (N=62).

The estimated exposures of lenacapavir were 43% to 100% higher in subjects with HIV-1 infection compared to subjects without HIV-1 infection.

Specific Populations

There were no clinically significant differences in the pharmacokinetics of lenacapavir based on age (18 to 78 years), sex, ethnicity (hispanic or non-hispanic), race (white, black, asian or other), body weight (41.4 to 164 kg), severe renal impairment (creatinine clearance of 15 to less than 30 mL per minute, estimated by Cockroft-Gault method), or moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B). The effect of end-stage renal disease (including dialysis), or severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C), on the pharmacokinetics of lenacapavir is unknown. As lenacapavir is greater than 98.5% protein bound, dialysis is not expected to alter exposures of lenacapavir *[see Use in Specific Populations (8.6)].*

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

Clinical drug-drug interaction study indicated that lenacapavir is a substrate of CYP3A, P-gp, and UGT1A1. Table 8 summarizes the pharmacokinetic effects of other drugs on lenacapavir.

Lenacapavir is a moderate inhibitor of CYP3A. Lenacapavir is an inhibitor of P-gp and BCRP but does not inhibit OATP. Table 9 summarizes the pharmacokinetic effects of lenacapavir on other drugs.

Table 8 Effect of Other Drugs on Lenacapavir [a,b]

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	Mean Ratio of Lenacapavir Pharmacokinetic Parameters (90% CI); No effect = 1.00	
		C_{max}	AUC
Cobicistat (fed) (Inhibitor of CYP3A [strong] and P-gp)	150 once daily	2.10 (1.62, 2.72)	2.28 (1.75, 2.96)
Darunavir / cobicistat (fed) (Inhibitor of CYP3A [strong] and inhibitor and inducer of P-gp)	800/150 once daily	2.30 (1.79, 2.95)	1.94 (1.50, 2.52)
Voriconazole (fasted) (Inhibitor of CYP3A [strong])	400 twice daily, 200 twice daily [c]	1.09 (0.81, 1.47)	1.41 (1.10, 1.81)
Atazanavir / cobicistat (fed) (Inhibitor of CYP3A [strong] and UGT1A1 and P-gp)	300/150 once daily	6.60 (4.99, 8.73)	4.21 (3.19, 5.57)
Rifampin (fasted) (Inducer of CYP3A [strong] and P-gp and UGT)	600 once daily	0.45 (0.34, 0.60)	0.16 (0.12, 0.20)
Efavirenz (fasted) (Inducer of CYP3A [moderate] and P-gp)	600 once daily	0.64 (0.45, 0.92)	0.44 (0.32, 0.59)
Famotidine (2 hours before, fasted)	40 once daily	1.01 (0.75, 1.34)	1.28 (1.00, 1.63)

a. Single dose of lenacapavir 300 mg administered orally.
b. All interaction studies conducted in subjects without HIV-1.
c. 400 mg loading dose twice daily for a day, followed by 200 mg maintenance dose twice daily.

Table 9 Effect of Lenacapavir on Other Drugs [a,b]

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	Mean Ratio of Coadministered Drug Pharmacokinetic Parameters (90% CI) [c]; No effect = 1.00	
		C_{max}	AUC
Tenofovir alafenamide (fed) (substrate of P-gp)	25 single dose	1.24 (0.98, 1.58)	1.32 (1.09, 1.59)
Tenofovir [d] (substrate of P-gp)		1.23 (1.05, 1.44)	1.47 (1.27, 1.71)
Pitavastatin (simultaneous administration, fed) (substrate of OATP)	2 single dose	1.00 (0.84, 1.19)	1.11 (1.00, 1.25)
Pitavastatin (3 days after lenacapavir, fed) (substrate of OATP)	2 single dose	0.85 (0.69, 1.05)	0.96 (0.87, 1.07)
Rosuvastatin (fed) (substrate of BCRP and OATP)	5 single dose	1.57 (1.38, 1.80)	1.31 (1.19, 1.43)
Midazolam (simultaneous administration, fed) (substrate of CYP3A)	2.5 single dose	1.94 (1.81, 2.08)	3.59 (3.30, 3.91)
1-hydroxymidazolam [e] (substrate of CYP3A)		0.54 (0.50, 0.59)	0.76 (0.72, 0.80)
Midazolam (1 day after lenacapavir, fed) (substrate of CYP3A)	2.5 single dose	2.16 (2.02, 2.30)	4.08 (3.77, 4.41)
1-hydroxymidazolam [e] (substrate of CYP3A)		0.52 (0.48, 0.57)	0.84 (0.80, 0.88)

a. All interaction studies conducted in subjects without HIV-1.
b. Following 600 mg twice daily for 2 days, single 600 mg doses of lenacapavir were administered with each coadministered drug, resulting in lenacapavir exposures similar to or higher than those at the recommended dosage regimen.
c. All No Effect Boundaries are 70% to 143%.
d. Tenofovir alafenamide is converted to tenofovir *in vivo.*
e. Major active metabolite of midazolam.

In Vitro Studies

Cytochrome P450 (CYP) Enzymes: Lenacapavir is not a substrate, inducer, or inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6. Lenacapavir is not an inducer of CYP3A4.

Uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyl transferase (UGT) Enzymes: Lenacapavir is not an inhibitor of UGT1A1.

Transporter Systems: Lenacapavir is not an inhibitor of organic anion transporter 1 (OAT1), OAT3, organic cation transporter (OCT)1, OCT2, multidrug and toxin extrusion transporter (MATE) 1, or MATE 2-K. Lenacapavir is not a substrate of BCRP, OATP1B1, or OATP1B3.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Lenacapavir is a multistage, selective inhibitor of HIV-1 capsid function that directly binds to the interface between capsid protein (p24) subunits in hexamers. Surface plasmon resonance sensorgrams showed dose-dependent and saturable binding of lenacapavir to cross-linked wild-type capsid hexamer with an equilibrium binding constant (K_D) of 1.4 nM. Lenacapavir inhibits HIV-1 replication by interfering with multiple essential steps of the viral lifecycle, including capsid-mediated nuclear uptake of HIV-1 proviral DNA (by blocking nuclear import proteins binding to capsid), virus assembly and release (by interfering with Gag/Gag-Pol functioning, reducing production of capsid protein subunits), and capsid core formation (by disrupting the rate of capsid subunit association, leading to malformed capsids).

Antiviral Activity in Cell Culture

Lenacapavir has antiviral activity that is specific to human immunodeficiency virus (HIV-1 and HIV-2). The antiviral activity of lenacapavir against laboratory and clinical isolates of HIV-1 was assessed in T-lymphoblastoid cell lines, PBMCs, primary monocyte/macrophage cells, and $CD4^+$ T-lymphocytes with EC_{50} values ranging from 30 to 190 pM. Lenacapavir displayed antiviral activity in cell culture against all HIV-1 groups (M, N, O), including subtypes A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G with EC_{50} values ranging from 20 and 160 pM. The median EC_{50} value for subtype B isolates (n=8) was 40 pM. Lenacapavir was 15- to 25-fold less active against HIV-2 isolates relative to HIV-1.

In a study of lenacapavir in combination with representatives from the major classes of anti-retroviral agents (INSTIs, NNRTIs, NRTIs, and PIs), no antagonism of antiviral activity was observed.

Resistance

In Cell Culture

HIV-1 variants with reduced susceptibility to lenacapavir have been selected in cell culture. Resistance selections with lenacapavir identified 7 substitutions in capsid: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S, and T107N singly or in dual combination that conferred 4- to >3,226-fold reduced phenotypic susceptibility to lenacapavir relative to wild-type (WT) virus. The M66I substitution alone or in combination conferred >3,226-fold decreased

susceptibility to lenacapavir in a single-cycle infectivity assay; substitutions Q67H and T107N, conferred 4- to 6.3-fold decreased susceptibility; K70N, N74D and Q67H/N74S conferred 22- to 32-fold decreased susceptibility; and L56I conferred 239-fold decreased susceptibility.

In Clinical Trials

In CAPELLA, 31% (22/72) of heavily treatment-experienced subjects met the criteria for resistance analyses through Week 52 (HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL at confirmed virologic failure [suboptimal virologic response at Week 4, virologic rebound, or viremia at last visit]) and were analyzed for lenacapavir resistance-associated substitution emergence. Lenacapavir resistance-associated capsid substitutions were found in 41% (n=9) of subjects with confirmed virologic failure who had post-baseline capsid genotypic resistance data (n=22). The M66I CA substitution was observed in 27% (6/22) of subjects, alone or in combination with other lenacapavir resistance-associated capsid substitutions including Q67Q/H, Q67Q/H/K/N, K70K/R, K70N/S, N74D, N74N/H, A105T, and T107A. The other 3 subjects with virologic failure had emergent lenacapavir resistance-associated capsid substitutions Q67K+K70H, Q67H+K70R+T107S, and Q67Q/H.

Phenotypic analyses of the confirmed virologic failure isolates with emergent lenacapavir resistance-associated substitutions showed 6- to >1428-fold decreases in lenacapavir susceptibility when compared to WT.

Among the 9 subjects with virologic failure who developed lenacapavir resistance-associated substitutions in capsid, 4 received SUNLENCA in combination with a background regimen with no fully active antiretrovirals based on the baseline genotypic and/or phenotypic resistance. Therefore, given the risk of developing resistance in situations of functional monotherapy, careful consideration should be given to having active drugs in addition to SUNLENCA in the treatment regimen.

Four subjects with virologic failure had emergent resistance substitutions to components of the optimized background regimen (OBR): emergent NRTI substitution M184I/V and NNRTI substitution K103N/Y with emtricitabine and doravirine plus atazanavir, bictegravir, and tenofovir alafenamide in OBR; emergent NNRTI substitution V106M from a mixture at baseline (in addition to lenacapavir resistance-associated substitutions M66I + T107A) with doravirine plus emtricitabine and ibalizumab in OBR; emergent NRTI substitutions K65R and S68N from mixtures at baseline (in addition to lenacapavir resistance-associated substitution M66I) with tenofovir alafenamide, plus emtricitabine, dolutegravir, darunavir/cobistat, and rilpivirine in OBR; and emergent NRTI substitution K65K/R with tenofovir disoproxil fumarate plus darunavir/cobistat, dolutegravir, and emtricitabine in OBR.

Cross-Resistance

The antiviral activity in cell culture of lenacapavir was determined against a broad spectrum of HIV-1 site-directed mutants and patient-derived HIV-1 isolates with resistance to the four main classes of anti-retroviral agents (INSTI, NNRTI, NRTI, and PI; n=58), as well as to viruses resistant to the gp120-directed attachment inhibitor

fostemsavir, the $CD4^+$-directed post-attachment inhibitor ibalizumab, the CCR5 co-receptor antagonist maraviroc, and the gp41 fusion inhibitor enfuvirtide (n=42). These data indicated that lenacapavir remained fully active against all variants tested, thereby demonstrating a non-overlapping resistance profile. In addition, the antiviral activity of lenacapavir in patient isolates was unaffected by the presence of naturally occurring Gag polymorphisms and substitutions at protease cleavage sites.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Lenacapavir was not carcinogenic in a 6-month rasH2 transgenic mouse study in males or females at doses of up to 300 mg/kg/dose once every 13 weeks. A 2-year rat carcinogenicity study is ongoing.

Mutagenesis

Lenacapavir was not mutagenic in a battery of *in vitro* and *in vivo* genotoxicity assays, including microbial mutagenesis, chromosome aberration in human peripheral blood lymphocytes, and in *in vivo* rat micronucleus assays.

Impairment of Fertility

There were no effects on fertility, mating performance or early embryonic development when lenacapavir was administered to rats at systemic exposures (AUC) 5 times the exposure to humans at the RHD of SUNLENCA.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy and safety of SUNLENCA in HIV-1 infected, heavily treatment-experienced subjects with multidrug resistance is based on 52-week data from CAPELLA, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial (NCT 04150068).

CAPELLA was conducted in 72 heavily treatment-experienced subjects with multiclass resistant HIV-1. Subjects were required to have a viral load ≥ 400 copies/mL, documented resistance to at least two antiretroviral medications from each of at least 3 of the 4 classes of antiretroviral medications (NRTI, NNRTI, PI and INSTI), and ≤ 2 fully active antiretroviral medications from the 4 classes of antiretroviral medications remaining at baseline due to resistance, intolerability, drug access, contraindication, or other safety concerns.

The trial was composed of two cohorts. Subjects were enrolled into the randomized cohort (cohort 1, N=36) if they had a < 0.5 $\log_{10}$ HIV-1 RNA decline compared to the screening visit. Subjects were enrolled into the non-randomized cohort (cohort 2, N=36) if they had a ≥ 0.5 $\log_{10}$ HIV-1 RNA decline compared to the screening visit or after cohort 1 reached its planned sample size.

In the 14-day functional monotherapy period, subjects in cohort 1 were randomized in a 2:1 ratio in a blinded fashion to receive either SUNLENCA or placebo, while continuing their failing regimen. This period was to establish the virologic activity of SUNLENCA. After the functional monotherapy period, subjects who had received SUNLENCA continued on SUNLENCA along with an optimized background regimen (OBR); subjects who had received placebo during this period initiated SUNLENCA along with an OBR.

Subjects in cohort 1 had a mean age of 52 years (range: 24 to 71), 72% were male, 46% were White, 46% were Black, and 9% were Asian. 29% percent of subjects identified as Hispanic/Latino. The mean baseline plasma HIV-1 RNA was 4.3 $\log_{10}$ copies/mL (range: 2.3 to 5.4). 19% of subjects had baseline viral loads greater than 100,000 copies/mL. The mean baseline $CD4^+$ cell count was 161 cells/mm^3 (range: 6 to 827). 75% of subjects had $CD4^+$ cell counts below 200 cells/mm^3. The mean number of years since subjects first started HIV treatment was 24 years (range: 7 to 33); the mean number of antiretroviral agents in failing regimens at baseline was 4 (range: 1 to 7). The percentage of subjects in the randomized cohort with known resistance to at least 2 agents from the NRTI, NNRTI, PI and INSTI classes was 97%, 94%, 78% and 75%, respectively. In cohort 1, 53% of subjects had no fully active agents, 31% had 1 fully active agent, and 17% had 2 or more fully active agents within their initial failing regimen, including 6% of subjects were who were receiving fostemsavir, which was an investigational agent at the start of the CAPELLA trial.

Subjects in cohort 2 initiated SUNLENCA and an OBR on Day 1.

Subjects in cohort 2 had a mean age of 48 years (range: 23 to 78), 78% were male, 36% were White, 31% were Black, 33% were Asian, and 14% of subjects identified as Hispanic/Latino. The mean baseline plasma HIV-1 RNA was 4.1 $\log_{10}$ copies/mL (range: 1.3 to 5.7). 19% of subjects had baseline viral loads greater than 100,000 copies/mL. The mean baseline $CD4^+$ cell count was 258 cells/mm^3 (range: 3 to 1296). 53% of subjects had $CD4^+$ cell counts below 200 cells/mm^3. The mean number of years since subjects first started HIV treatment was 19 years (range: 3 to 35); the mean number of antiretroviral agents in failing regimens at baseline was 4 (range: 2 to 7). The percentage of subjects in the non-randomized cohort with known resistance to at least 2 agents from the NRTI, NNRTI, PI and INSTI classes was 100%, 100%, 83% and 64%, respectively. In cohort 2, 31% of subjects had no fully active agents, 42% had 1 fully active agent, and 28% had 2 or more fully active agents within their initial failing regimen, including 6% of subjects who were receiving fostemsavir, which was an investigational agent at the start of the CAPELLA trial.

The primary efficacy endpoint was the proportion of subjects in cohort 1 achieving ≥ 0.5 $\log_{10}$ copies/mL reduction from baseline in HIV-1 RNA at the end of the functional monotherapy period. The results of the primary endpoint analysis are shown in Table 10.

Table 10 Proportion of Subjects Achieving a ≥ 0.5 log_{10} Decrease in Viral Load at the End of the Functional Monotherapy Period in the CAPELLA Trial (Cohort 1)

	SUNLENCA (N=24)	Placebo (N=12)
Proportion of Subjects Achieving a ≥ 0.5 log_{10} Decrease in Viral Load	87.5%	16.7%
Treatment Difference (95% CI)	70.8% (34.9% to 90.0%) [a]	

a. $p < 0.0001$

The results at Weeks 26 and 52 are provided in Table 11 and Table 12.

Table 11 Virologic Outcomes (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) at Weeks 26 [a] and 52 [b] with SUNLENCA plus OBR in the CAPELLA Trial (Cohort 1)

	SUNLENCA plus OBR (N=36)	
	Week 26	Week 52
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	81%	83%
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL[c]	19%	14%
No virologic data in Week 26 or 52 Window	0	3%
Discontinued Study Drug Due to AE or Death [d]	0	0
Discontinued Study Drug Due to Other Reasons [e] and Last Available HIV-1 RNA < 50 copies/mL	0	3%
Missing Data During Window but on Study Drug	0	0

OBR = optimized background regimen

a. Week 26 window was between Days 184 and 232 (inclusive).

b. Week 52 window was between Days 324 and 414 (inclusive).

c. Includes subjects who had ≥ 50 copies/mL in the Week 26 or 52 window; subjects who discontinued early due to lack or loss of efficacy; subjects who discontinued for reasons other than an adverse event (AE), death or lack or loss of efficacy and at the time of discontinuation had a viral value of ≥ 50 copies/mL.

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

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

Table 12 Virologic Outcomes (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) by Baseline Covariates at Weeks 26 [a] and 52 [b] with SUNLENCA plus OBR in the CAPELLA trial (Cohort 1)

	SUNLENCA plus OBR (N=36)	
	Week 26	**Week 52**
Age (Years)		
< 50	100% (9/9)	89% (8/9)
≥ 50	74% (20/27)	81% (22/27)
Gender		
Male	77% (20/26)	77% (20/26)
Female	90% (9/10)	100% (10/10)
Race		
Black	81% (13/16)	75% (12/16)
Non-Black	84% (16/19)	89% (17/19)
Baseline plasma viral load (copies/mL)		
≤ 100,000	86% (25/29)	86% (25/29)
> 100,000	57% (4/7)	71% (5/7)
Baseline $CD4^+$ (cells/mm^3)		
< 200	78% (21/27)	78% (21/27)
≥ 200	89% (8/9)	100% (9/9)
Baseline INSTI resistance profile		
With INSTI resistance	85% (23/27)	81% (22/27)
Without INSTI resistance	63% (5/8)	88% (7/8)
Number of fully active ARV agents in the OBR		
0	67% (4/6)	67% (4/6)
1	86% (12/14)	79% (11/14)
≥ 2	81% (13/16)	94% (15/16)
Use of DTG and/or DRV in the OBR		
With DTG and DRV	83% (10/12)	83% (10/12)
With DTG, without DRV	83% (5/6)	83% (5/6)
Without DTG, with DRV	78% (7/9)	89% (8/9)
Without DTG or DRV	78% (7/9)	78% (7/9)

ARV = antiretroviral; DRV=darunavir; DTG=dolutegravir; INSTI = integrase strand-transfer inhibitor; OBR = optimized background regimen;

a. Week 26 window was between Days 184 and 232 (inclusive).

b. Week 52 window was between Days 324 and 414 (inclusive).

In cohort 1, at Weeks 26 and 52, the mean change from baseline in $CD4^+$ cell count was 81 cells/mm^3 (range: -101 to 522) and 82 cells/mm^3 (range: -194 to 467), respectively.

In cohort 2, at Week 26 and 52, 81% (29/36) and 72% (26/36) of patients achieved HIV-1 RNA < 50 copies/mL, respectively, and the mean change from baseline in $CD4^+$ cell count was 97 cells/mm^3 (range: -103 to 459) and 113 cells/mm^3 (range: -124 to 405), respectively.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

SUNLENCA tablets, 300 mg are beige, capsule-shaped, and film-coated with “GSI” debossed on one side and “62L” on the other side.

SUNLENCA tablets are packaged as follows:

- SUNLENCA 4-Tablets™ blister pack contains 4 tablets (NDC 61958-3001-1)
- SUNLENCA 5-Tablets™ blister pack contains 5 tablets (NDC 61958-3001-2)

Within the blister packs, tablets are packaged in a clear blister film sealed to a foil lidding material. The blister card is fitted between two paperboard cards, and packaged with silica gel desiccant in a sealed child-resistant flexible laminated pouch.

Store at 20 °C – 25 °C (68 °F – 77 °F), excursions permitted to 15 °C – 30 °C (59 °F – 86 °F).

Dispense and store only in original blister pack.

SUNLENCA injection is packaged in a dosing kit (NDC 61958-3002-1) containing:

- 2 single-dose clear glass vials, each containing sufficient volume to allow withdrawal of 463.5 mg/1.5 mL (309 mg/mL) of lenacapavir. The injection solution is sterile, preservative-free, clear, and yellow with no visible particles. Vials are sealed with a stopper and aluminium overseal with flip-off cap.
- 2 vial access devices, 2 disposable syringes, and 2 injection safety needles for subcutaneous injection (22-gauge, ½ inch).

The vial stoppers are not made with natural rubber latex.

Store at 20 °C – 25 °C (68 °F – 77 °F), excursions permitted to 15 °C – 30 °C (59 °F – 86 °F).

Keep the vials in the original carton until just prior to preparation of the injections in order to protect from light.

Once the solution has been drawn into the syringes, the injections should be administered as soon as possible.

Discard any unused portion of the solution.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

Drug Interactions

SUNLENCA may interact with certain drugs; therefore, advise patients to report to their healthcare provider the use of any other prescription or non-prescription medication or herbal products, including St. John's wort, during treatment with SUNLENCA *[see Contraindications (4) and Drug Interactions (7)]*.

If SUNLENCA is discontinued, advise patients that SUNLENCA may remain in the body and affect certain other drugs for up to 9 months after receiving their last injection *[see Drug Interactions (7.2, 7.3)].*

Immune Reconstitution Syndrome

Advise patients to inform their healthcare provider immediately of any symptoms of infection, as in some patients with advanced HIV infection (AIDS), signs and symptoms of inflammation from previous infections may occur soon after anti-HIV treatment is started *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Adherence to SUNLENCA

Counsel patients about the importance of continued medication adherence and scheduled visits to maintain viral suppression and to reduce risk of loss of virologic response and development of resistance. Advise patients to contact their healthcare provider immediately if they stop taking SUNLENCA or any other drug in their antiretroviral regimen *[see Dosage and Administration (2.1) and Warnings and Precautions (5.2)]*.

Injection Site Reactions

Inform patients that injection site reactions (ISRs), such as swelling, pain, erythema, nodule, induration, pruritus, extravasation or mass, may occur. Nodules and indurations at the injection site may take longer to resolve than other ISRs and may be persistent. Instruct patients when to contact their healthcare provider about these reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)].*

Pregnancy Registry

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

Lactation

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

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

© 2022 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved.

Patient Information

SUNLENCA® (sun-LEN-kuh)
(lenacapavir)
tablets

SUNLENCA® (sun-LEN-kuh)
(lenacapavir)
injection

What is SUNLENCA?

SUNLENCA is a prescription medicine that is used with other human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) medicines to treat HIV-1 infection in adults:

- who have received HIV-1 medicines in the past, **and**
- who have HIV-1 virus that is resistant to many HIV-1 medicines, **and**
- whose current HIV-1 medicines are failing. Your HIV-1 medicines may be failing because the HIV-1 medicines are not working or no longer work, you are not able to tolerate the side effects, or there are safety reasons why you cannot take them.

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

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

Do not receive or take SUNLENCA if you also take certain other medicines called strong CYP3A inducers. Ask your healthcare provider if you are not sure.

Before receiving or taking SUNLENCA, tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:

- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if SUNLENCA can harm your unborn baby. Tell your healthcare provider if you become pregnant during treatment with SUNLENCA.

  Pregnancy Registry: There is a pregnancy registry for women who take SUNLENCA during pregnancy. The purpose of this registry is to collect information about the health of you and your baby. Talk with your healthcare provider about how you can take part in this registry.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. Do not breastfeed if you take SUNLENCA.
  - 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 SUNLENCA 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 SUNLENCA.

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

Some medicines may interact with SUNLENCA. 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 SUNLENCA.
- **Do not start a new medicine without telling your healthcare provider.** Your healthcare provider can tell you if it is safe to take SUNLENCA with other medicines.
- SUNLENCA may affect certain other medicines for up to 9 months after your last injection.

How should I receive and take SUNLENCA?

- Your SUNLENCA treatment will consist of injections and tablets.
  - **SUNLENCA injections** will be given to you by your healthcare provider under the skin (subcutaneous injection) in your stomach-area (abdomen).
  - Take **SUNLENCA tablets** by mouth, with or without food.
- There are two options (Option 1 and Option 2) to start treatment with SUNLENCA. Your healthcare provider will decide which starting option is for you.
  - If **Option 1** is chosen:
    - On Day 1, you will receive 2 SUNLENCA injections and take 2 SUNLENCA tablets.
    - On Day 2, you will take 2 SUNLENCA tablets.
  - If **Option 2** is chosen:
    - On Day 1 and Day 2, you will take 2 SUNLENCA tablets each day.
    - On Day 8, you will take 1 SUNLENCA tablet.
    - On Day 15, you will receive 2 SUNLENCA injections.
- After completing Option 1 or Option 2, you will receive 2 SUNLENCA injections every 6 months (26 weeks) from the date of your last injection.
- Stay under the care of a healthcare provider during treatment with SUNLENCA. **It is important that you attend your planned appointments to receive your injections of SUNLENCA.**
- If you miss your scheduled injection appointment, call your healthcare provider right away to discuss your treatment

options. Missing an injection of SUNLENCA may cause the HIV-1 virus to change (mutate) and become harder to treat (resistant).

- Tell your healthcare provider right away if you stop receiving SUNLENCA or stop taking any other antiretroviral medicines. If you stop treatment with SUNLENCA you will need other medicines to treat your HIV-1 infection. If you do not take other HIV-1 medicines, the amount of virus in your blood may increase and the virus may become harder to treat. Call your healthcare provider right away to discuss your treatment options.
- If you take too many SUNLENCA tablets, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

What are the possible side effects of SUNLENCA?

SUNLENCA may cause serious side effects, including:

- **Changes in your immune system (Immune Reconstitution Syndrome)** can happen when you start taking HIV-1 medicines. Your immune system may get stronger and begin to fight infections that have been hidden in your body for a long time. Tell your healthcare provider right away if you start having any new symptoms after starting your HIV-1 medicine.
- **Injection site reactions** may happen when you receive SUNLENCA injections and may include swelling, pain, redness, skin hardening, small mass or lump, and itching. Hardened skin or lumps at the injection site usually can be felt but not seen. If you develop hardened skin or a lump, it may take longer than other reactions at the injection site to go away, and the injection site may not completely heal on its own. Tell your healthcare provider if you have any injection site reactions.

The most common side effects of SUNLENCA are nausea and injection site reactions.

These are not all of the possible side effects of SUNLENCA.
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 SUNLENCA tablets?

- Store SUNLENCA tablets at room temperature between 68 °F to 77 °F (20 °C to 25 °C).
- Keep SUNLENCA tablets in their original blister pack.

Keep SUNLENCA and all medicines out of reach of children.

General information about the safe and effective use of SUNLENCA.

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

What are the ingredients in SUNLENCA?

Active ingredient: lenacapavir

Inactive ingredients:

SUNLENCA tablets: copovidone, croscarmellose sodium, magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, and poloxamer 407. The tablets are film-coated with a coating material containing iron oxide black, iron oxide red, iron oxide yellow, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, and titanium dioxide.

SUNLENCA injection: polyethylene glycol 300 and water for injection.

Manufactured and distributed by: Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA 94404
SUNLENCA is a trademark of Gilead Sciences, Inc., or its related companies. All other trademarks referenced herein are the property of their respective owners.
© 2022 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved. 215973-GS-000/IFU-000
For more information, call 1-800-445-3235 or go to www.SUNLENCA.com.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 12/2022

添付文書ハイライト情報

ここに挙げているハイライト情報は、SUNLENCA を安全かつ効果的に使用するための情報をすべて網羅したものではない。SUNLENCA の添付文書を参照すること。

SUNLENCA®（レナカパビル）錠、経口投与用
SUNLENCA®（レナカパビル）注射剤、皮下投与用
米国における承認：2022 年

---------- **効能・効果** ----------

SUNLENCA は、ヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）カプシド阻害薬であり、耐性、忍容性又は安全性の問題により現在の抗レトロウイルス療法が有効でない多剤治療歴のある成人の多剤耐性 HIV-1 陽性者に対して、他の抗レトロウイルス薬との併用により HIV-1 感染症治療に用いる。（1）

---------- **用法・用量** ----------

- 推奨用量―2 つの選択肢のいずれかから開始し、その後 6 ヵ月ごとに維持用量を投与する。錠剤は食事の有無に関わらず服用することができる。（2.1）

開始用量 オプション 1	
Day 1	927 mg を皮下投与（2 x 1.5 mL） 600 mg（2 x 300 mg 錠）を経口投与
Day 2	600 mg（2 x 300 mg 錠）を経口投与
開始用量 オプション 2	
Day 1	600 mg（2 x 300 mg 錠）を経口投与
Day 2	600 mg（2 x 300 mg 錠）を経口投与
Day 8	300 mg（1 x 300 mg 錠）を経口投与
Day 15	927 mg を皮下投与（2 x 1.5 mL）
維持用量	
最終投与日から 6 ヵ月（26 週間+/–2 週間）ごとに 927 mg を皮下投与（2 x 1.5 mL）	

- 投与欠落：注射剤の最終投与日から 28 週間超経過したが、SUNLENCA の投与継続が臨床的に適切である場合、オプション 1 又はオプション 2 のいずれかにより Day 1 から再開する。（2.2）
- 注射剤は 1.5 mL ずつ計 2 回皮下投与する。（2.3）

---------- **剤形・含量** ----------

錠剤：300 mg
注射剤：単回投与バイアルに 463.5 mg/1.5 mL（309 mg/mL）。（3）

---------- **禁忌** ----------

強力な CYP3A 誘導薬と SUNLENCA の併用投与は禁忌である。（4）

---------- **警告及び使用上の注意** ----------

免疫再構築症候群：さらなる評価や治療が必要となる可能性がある。(5.1)

レナカパビルは全身循環中に最長 12 カ月又はそれ以上残留する可能性がある。服薬不遵守によりウイルス学的反応が消失し、耐性が発現する可能性があること及び投与スケジュールについて患者に説明する。（5.2）

主に CYP3A で代謝される薬剤の曝露量及び副作用のリスクが、SUNLENCA の最終皮下投与から 9 カ月以内に増加する可能性がある。（5.2）

中止した場合は、可能であれば SUNLENCA の最終投与から 28 週間以内に別の十分に抑制された抗レトロウイルス療法を開始すること。ウイルス学的失敗となった場合は、可能であれば代替レジメンに切り替える。（5.2）

注射部位反応が生じることがあり、結節及び硬結が持続することがある。（5.3）

---------- **副作用** ----------

最もよくみられた副作用（発現率 3%以上、全 Grade）は悪心及び注射部位反応である。（6.1）

薬剤との関連が疑われる副作用が発現した場合は、Gilead Sciences, Inc.（1-800-GILEAD-5）又は米国食品医薬品局（FDA）（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

---------- **薬物相互作用** ----------

- 治療開始前及び治療中の重要な薬物相互作用について添付文書を参照すること。（4, 7, 12.3）

---------- **特別な集団への投与** ----------

- 授乳婦：HIV が乳児に感染する可能性があるため、HIV 陽性者は授乳しないよう指導すること。（8.2）

患者カウンセリング情報及び FDA が承認した患者用説明文書については 17 項参照のこと。

2022 年 12 月改訂

添付文書：目次

1 効能・効果
2 用法・用量
2.1 推奨用法・用量
2.2 投与欠落
2.3 皮下注射剤の調製及び投与
3 剤形・含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 免疫再構築症候群
5.2 SUNLENCA の長時間作用特性と潜在的関連リスク
5.3 注射部位反応
6 副作用
6.1 臨床試験で発現した副作用
7 薬物相互作用
7.1 他剤が SUNLENCA に及ぼす影響
7.2 SUNLENCA が他の薬剤に及ぼす影響
7.3 既知及びその他の潜在的に重要な薬物相互作用
7.4 SUNLENCA と臨床的に重要な相互作用のない薬剤
8 特別な集団への投与
8.1 妊娠
8.2 授乳
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 腎機能障害
8.7 肝機能障害
10 過量投与
11 組成及び性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
12.4 微生物学
13 非臨床毒性
13.1 がん原性、変異原性及び生殖能に対する影響
14 臨床試験
16 包装/保管方法及び取扱い
17 患者カウンセリング情報

*添付文書全文から削除された項目及び小項目は記載していない。

添付文書

1　効能・効果

SUNLENCA は、ヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）カプシド阻害薬であり、耐性、忍容性又は安全性の問題により現在の抗レトロウイルス療法が有効でない多剤治療歴のある成人の多剤耐性 HIV-1 陽性者に対して、他の抗レトロウイルス薬との併用により HIV-1 感染症治療に用いる。

2　用法・用量

2.1　推奨用法・用量

SUNLENCA は 2 つの推奨用法・用量のいずれかを用いて開始することができる。下記の表 1 及び表 2 を参照のこと。医療従事者は患者にとって適切な投与開始レジメンを決定すること*［臨床薬理（12.3）参照］*。SUNLENCA 経口錠は食事の有無に関わらず服用できる。

表 1　SUNLENCA の開始用量及び維持用量として推奨される治療レジメン：オプション 1

Treatment Time	
Dosage of SUNLENCA: Initiation	
Day 1	927 mg by subcutaneous injection (2 x 1.5 mL injections) 600 mg orally (2 x 300 mg tablets)
Day 2	600 mg orally (2 x 300 mg tablets)
Dosage of SUNLENCA: Maintenance	
Every 6 months (26 weeks) [a] +/-2 weeks	927 mg by subcutaneous injection (2 x 1.5 mL injections)

a. From the date of the last injection.

表 2　SUNLENCA の開始用量及び維持用量として推奨される治療レジメン：オプション 2

Treatment Time	
Dosage of SUNLENCA: Initiation	
Day 1	600 mg orally (2 x 300 mg tablets)
Day 2	600 mg orally (2 x 300 mg tablets)
Day 8	300 mg orally (1 x 300 mg tablet)
Day 15	927 mg by subcutaneous injection (2 x 1.5 mL injections)
Dosage of SUNLENCA: Maintenance	
Every 6 months (26 weeks) [a] +/-2 weeks	927 mg by subcutaneous injection (2 x 1.5 mL injections)

a. From the date of the last injection.

2.2 投与欠落

維持用量において、注射剤の最終投与日から 28 週間超経過したが、SUNLENCA の投与継続が臨床的に適切である場合、オプション 1 又はオプション 2 のいずれかにより Day 1 から投与開始時の用法・用量で再開する*［用法・用量（2.1）参照］*。

2.3 皮下注射剤の調製及び投与

SUNLENCA 注射剤は、医療従事者が腹部に投与する。

無菌操作を行うこと。投与前にバイアル内の溶液及び調整したシリンジに粒子状物質及び変色がないか目視確認する。SUNLENCA 注射剤は黄色の溶液である。溶液が変色していたり粒子状物質が含まれている場合は、SUNLENCA 注射剤を使用しないこと。溶液をバイアルから取り出したら、できる限り速やかに皮下投与を行うこと*［包装/保管方法及び取扱い（16）参照］*。

投与時に使用する構成品については図 1 を参照すること。投与手順を図 2 に示す。

注射用キットの構成品は単回使用専用である。バイアルアクセスデバイスの使用が必要である。1 回の投与には 1.5 mL の注射用バイアルが 2 本必要である。

図 1　　SUNLENCA 注射用キットの構成品

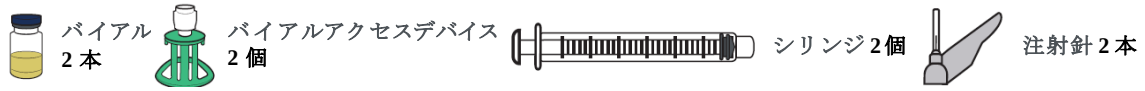
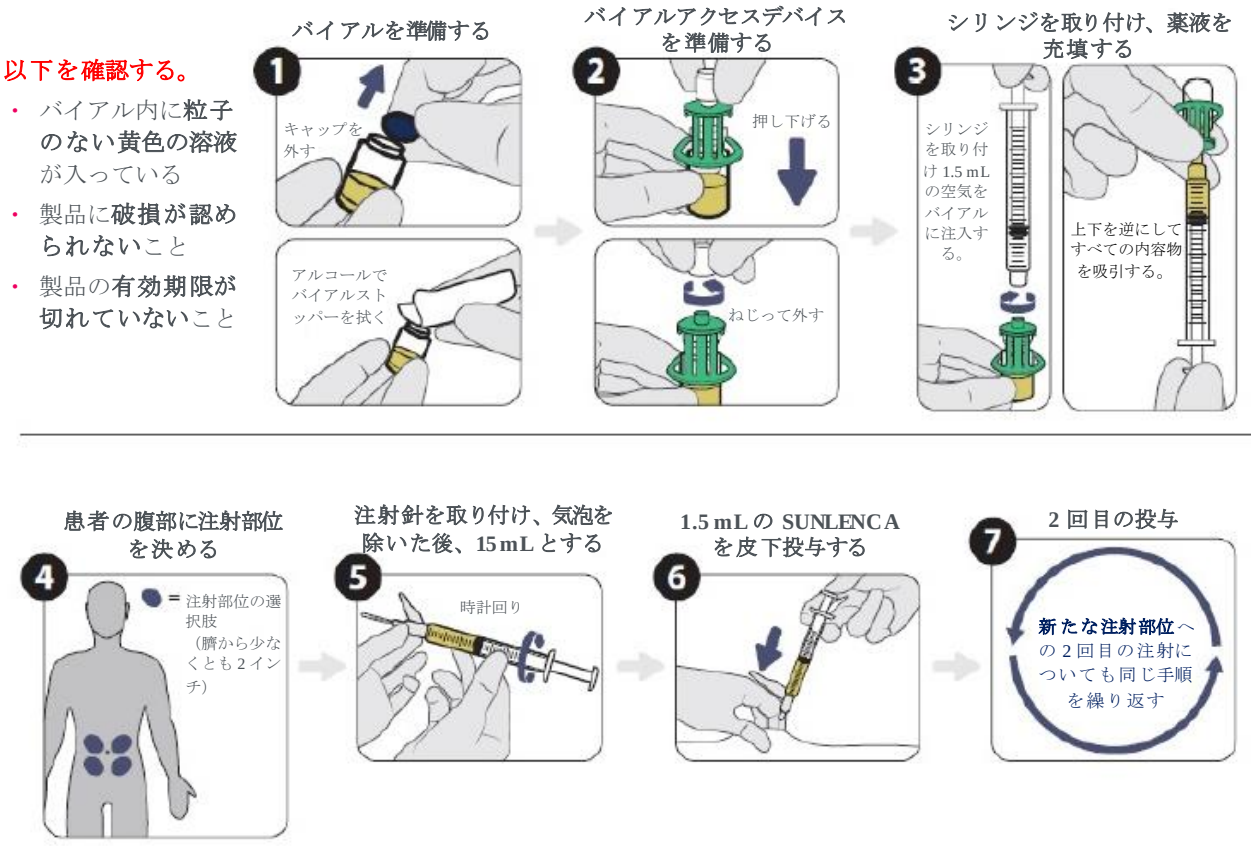


図 2　　SUNLENCA の投与手順



3　　剤形・含量

SUNLENCA 錠：1 錠中にレナカパビル 300 mg（レナカパビルナトリウムとして 306.8 mg）を含有する錠剤。本剤は淡褐色のカプセル型のフィルムコーティング錠であり、片面に「GSI」、反対の面に「62L」と刻印されている。

SUNLENCA 注射剤：各単回投与バイアルは、レナカパビル 463.5 mg/1.5 mL（309 mg/mL）（レナカパビルナトリウムとして 473.1 mg/1.5 mL）を含有する。レナカパビル注射液は無菌、保存料フリー、透明で黄色であり、粒子は認められない。

4　　禁忌

SUNLENCA と強力な CYP3A 誘導薬の併用投与は、レナカパビルの血漿中濃度が低下し、治療効果

の減弱及び SUNLENCA に対する耐性発現を招く可能性があるため禁忌である*［薬物相互作用（7.1）参照］*。

5 警告及び使用上の注意

5.1 免疫再構築症候群

抗レトロウイルス併用療法を受けた患者において、免疫再構築症候群が報告されている。抗レトロウイルス併用療法の初期には、免疫機構の応答がある患者で遅発性又は残存性の日和見感染［*マイコバクテリウムアビウム*感染、サイトメガロウイルス、*ニューモシスチス・イロベチイ*肺炎（PCP）又は結核など］に対する炎症反応が発現し、さらなる評価と治療を余儀なくされる場合がある。

免疫再構築を背景とする自己免疫障害（グレーブス病、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、自己免疫性肝炎など）の発現も報告されているが、発現までの期間の変動が大きく、投与開始から数ヵ月後に生じる場合もある。

5.2 SUNLENCA の長時間作用特性と潜在的関連リスク

レナカパビルは長期間（最終皮下投与後最長 12 ヵ月間又はそれ以上）患者の全身循環中に残留する可能性がある。投与欠落又は投与の不遵守があるとウイルス学的反応が消失し、耐性が発現する可能性があるため、6 ヵ月ごとの注射維持投与が必要であることを患者に説明することが重要である*［用法・用量（2.1）参照］*。

SUNLENCA の最終皮下投与後 9 カ月以内に中程度の CYP3A 阻害薬であるレナカパビルの投与を開始すると、主に CYP3A で代謝される薬剤の曝露量が増加し、副作用の潜在的リスクが高まる可能性がある*［薬物相互作用及び臨床薬理（7.2, 12.3）参照］*。

SUNLENCA の投与を中止する場合は、ウイルス耐性発現のリスクを最小限に抑えるため、可能であれば SUNLENCA の最終投与から 28 週間以内に、十分に抑制された別の抗レトロウイルス療法を開始すること。治療中にウイルス学的失敗となった場合は、可能であれば代替レジメンに切り替えること*［用法・用量（2.2）参照］*。

5.3 注射部位反応

SUNLENCA 投与により局所注射部位反応（ISR）が現れることがある。臨床的に重要な ISR が発現した場合は、評価し、適切な治療及び追跡調査を開始する。

ISR の症状には、腫脹、疼痛、紅斑、結節、硬結、そう痒、血管外漏出、腫瘤などがある。注射部位の結節及び硬結は、他の ISR より回復に時間がかかる場合がある。臨床試験では、追跡期間中央値 553 日の時点で、SUNLENCA の初回注射に伴う結節の 30%及び硬結の 13%（それぞれ 10%及び 1%の被験者）が完全には消失していなかった。ISR の測定及び定性的評価は日常的に報告されていなかった。注射部位の結節及び硬結の大部分は触知可能であったが視認できず、最大サイズは約 1～4cm であった*［副作用（6.1）参照］*。

一部の患者における注射部位結節及び硬結の持続を誘発する機序は完全には解明されていないが、得られているデータに基づくと、皮下投与製剤の貯留と関連している可能性がある。注射部位の結節又は硬結の皮膚生検を受けた一部の患者では、皮膚病理検査で異物の炎症又は肉芽腫性反応が認められた。

6 副作用

以下の副作用については、添付文書内の他の項に記載した。

- 免疫再構築症候群*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。
- 注射部位反応*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。

6.1 臨床試験で発現した副作用

臨床試験は様々な状況下で実施されていることから、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用発現率を他の薬剤の臨床試験の副作用発現率と直接比較することはできず、またその発現率は実際の医療現場での発現率を反映していない可能性がある。

SUNLENCA の主要な安全性評価は、第 2/3 相試験（CAPELLA 試験、72 例）で SUNLENCA の投与を受けた多剤治療歴のある成人 HIV 陽性被験者の 52 週時までのデータ（試験期間の中央値は 71 週間）*［臨床試験（14）参照］*、並びに第 2 相試験（CALIBRATE 試験、157 例）で SUNLENCA の投与を受けた未治療の成人 HIV 陽性被験者の 28 週時までのデータ（曝露期間の中央値は 66 週間）に基づき行われた。

CAPELLA 試験で 3%以上の被験者で認められた最もよくみられた副作用（全 Grade）は悪心及び注射部位反応であった。CAPELLA 試験では、重症度を問わず有害事象により SUNLENCA の投与を中止した被験者の割合は 1%（1 例で Grade 1 の注射部位結節）だった。表 3 に SUNLENCA 投与群の 3%以上の副作用（全 Grade）の頻度を示す。

表 3 多剤治療歴のある HIV-1 陽性成人被験者を対象とした CAPELLA 試験において SUNLENCA 群の 3%以上 [a] に発現した副作用（全 Greade）（52 時の解析）

Adverse Reactions	**SUNLENCA+ Background Regimen** (N=72)
Infection Site Reactions	65%
Nausea	4%

a. Frequencies of adverse reactions are based on all adverse events attributed to trial drug by the investigator, based on all subjects (cohorts 1 and 2) in CAPELLA.

SUNLENCA の副作用の重症度は、ほとんど（96%）が軽度又は中等度であった。

注射に伴う副作用

局所注射部位反応（ISR）:

最もよくみられた副作用は ISR であった。CAPELLA の被験者 72 名のうち 65%で 52 週目の来院までに治験薬に関連する ISR が認められた。ほとんどの被験者で軽度（Grade 1、44%）又は中等度（Grade 2、17%）であった。被験者の 4%で重度（Grade 3）の ISR（紅斑、疼痛、腫脹）が発現し、15 日以内に回復した。被験者の 1%超に報告された ISR は、腫脹（36%）、疼痛（31%）、紅斑（31%）、結節（25%）、硬結（15%）、そう痒症（6%）及び血管外漏出（3%）及び腫瘤（3%）であった。被験者の 1%に報告された ISR は、不快感、血腫、浮腫及び潰瘍であった。

注射部位の結節及び硬結は他の ISR と比較して消失に時間を要した。結節及び硬結を除くすべての ISR の回復までの期間の中央値は 5 日（範囲：1～183）であった。SUNLENCA 初回投与による結節及び硬結の消失までの期間の中央値は、それぞれ 148（範囲：41～727）日及び 70（範囲：3～252）日であった。追跡期間中央値 553 日の時点で、SUNLENCA の初回注射に伴う結節の 30%及び硬結（それぞれ 10%及び 1%）の 13%は完全には消失していなかった。注射部位の結節及び硬結の定性的な記述は日常的に報告されなかったが、報告された場合、注射部位の結節及び硬結の大部分は触知可能であるが視認できなかった。注射部位の結節及び硬結の測定を定性的に実施又は標準化していないが、測定値が報告された注射部位の結節及び硬結の最大サイズの大部分は約 1～4cm であった［警告及び使用上の注意（5.3）参照］。

臨床検査値異常

CAPELLA 試験において、被験者の 2%以上で認められた臨床検査値異常（Grade 3 又は 4）の発現頻度を表 4 に示す。SUNLENCA とこれらの臨床検査値異常との因果関係は確立されていない。

表 4　CAPELLA 試験において SUNLENCA 投与群の 2%以上で認められた特定の臨床検査値異常（Grade 3 又は 4）（Week 52 時点の解析）

Laboratory Parameter Abnormality	SUNLENCA + Background Regimen (N=72) [a]
Creatinine (>1.8 x ULN or ≥1.5 x baseline)	13%
Glycosuria (>2+) [b]	6%
Hyperglycemia (fasting) (>250 mg/dL)	5%
Proteinuria (>2+) [b]	4%
ALT (≥5 x ULN) [b]	3%
AST (≥5 x ULN)	3%
Direct Bilirubin (>ULN) [b]	3%

ALT= alanine aminotransferase; AST= aspartate aminotransferase; ULN = upper limit of normal

a. Frequencies are based on treatment-emergent laboratory abnormalities in all subjects (cohorts 1 and 2) in CAPELLA. Percentages were calculated based on the number of subjects with post-baseline toxicity grades for each laboratory parameter (n=72 for all parameters except hyperglycemia fasting n=57).
b. Grade 3 only (no Grade 4 values reported).

7　薬物相互作用

7.1　他剤が SUNLENCA に及ぼす影響

レナカパビルはP-gp、UGT1A1及びCYP3Aの基質である。

強力又は中程度のCYP3A誘導薬

CYP3Aを強力又は中程度に誘導する薬剤は、レナカパビルの血漿中濃度を著しく低下させる可能性があり*［臨床薬理（12.3）参照］*、これによりSUNLENCAの治療効果の減弱及び耐性発現につながる可能性がある。SUNLENCA投与中は強力なCYP3A誘導薬の併用は禁忌である*［禁忌（4）参照］*。SUNLENCA投与中は中程度のCYP3A誘導薬の併用は推奨されない。

P-gp、UGT1A1及び強力なCYP3A阻害薬の併用

P-gp、UGT1A1及び強力なCYP3A阻害薬を併用により、SUNLENCAの血漿中濃度を著しく上昇させる可能性がある。これらの阻害薬とSUNLENCAの併用は推奨されない。

7.2　SUNLENCA が他の薬剤に及ぼす影響

レナカパビルは中程度のCYP3A阻害薬である。レナカパビルは皮下投与後の半減期が長いため、SUNLENCAの最終皮下投与後9カ月以内に投与を開始すると、主にCYP3Aで代謝される薬剤*［臨床薬理（12.3）参照］*の曝露量が増加し、副作用の潜在的リスクが高まる可能性がある。中程度のCYP3A阻害薬の推奨用量については、感受性の高いCYP3A基質の添付文書を参照のこと。

7.3 既知及びその他の潜在的に重要な薬物相互作用

臨床上重要な薬物相互作用及びその回避又は管理のため推奨される処置を表 に記すが、すべてを網羅しているわけではない。記載した薬物相互作用は、SUNLENCA で実施した試験に基づいたもの、又は SUNLENCA と併用した場合に起こる可能性のある薬物相互作用である*［禁忌 (4)、臨床薬理 (12.3) 参照］*。

表 5 SUNLENCA との薬物相互作用

Concomitant Drug Class: Drug Name	**Effect on Concentration [a]**	**Clinical Comment**
Antiarrhythmics: digoxin	↑ digoxin	Use with caution and monitor digoxin therapeutic concentration.
Anticoagulants: Direct Oral Anticoagulants (DOACs) rivaroxaban dabigatran edoxaban	↑ DOAC	Refer to the DOAC prescribing information for concomitant administration with combined moderate CYP3A and P-gp inhibitors.
Anticonvulsants: carbamazepine oxcarbazepine phenobarbital phenytoin	↓ lenacapavir	Concomitant administration of carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, or phenytoin may result in loss of therapeutic effect and development of resistance. Concomitant administration of SUNLENCA with carbamazepine or phenytoin is contraindicated. Concomitant administration of SUNLENCA with oxcarbazepineor phenobarbitalis not recommended. Consider use of alternative anticonvulsants.
Antiretroviral Agents: atazanavir/cobicistat [b] atazanavir/ritonavir efavirenz [b] nevirapine tipranavir/ritonavir	↑ lenacapavir (atazanavir/cobicistat, atazanavir/ritonavir)↓ lenacapavir (efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir)	Concomitant administration of efavirenz, nevirapine, or tipranavir/ritonavir may result in loss of therapeutic effect and development of resistance. Concomitant administration with atazanavir/cobicistat , atazanavir/ritonavir efavirenz, nevirapine, or tipranavir/ritonavir is not recommended.
Antimycobacterials: rifabutin rifampin [b] rifapentine	↓ lenacapavir	Concomitant administration of rifabutin, rifampin and rifapentine may result in loss of therapeutic effect and development of resistance. Concomitant administration of SUNLENCA with rifampin is contraindicated *[see Contraindications (4)]*. Concomitant administration of SUNLENCA with rifabutin or rifapentine is not recommended.
Corticosteroids (systemic): Dexamethasone Hydrocortisone/cortisone	↑ corticosteroids (systemic)	Concomitant administration with corticosteroids whose exposures are significantly increased by CYP3A inhibitors can increase the risk for Cushing's syndrome and adrenal suppression.

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration [a]	Clinical Comment
		Initiate with the lowest starting dose and titrate carefully while monitoring for safety.
Ergot derivatives: dihydroergotamine ergotamine methylergonovine	↑ dihydroergotamine ↑ ergotamine ↑ methylergonovine	Concomitant administration of SUNLENCA with dihydroergotamine, ergotamine or methylergonovine is not recommended.
Herbal Products: St. John's wort [c] *(Hypericum perforatum)*	↓ lenacapavir	Concomitant administration of St. John's wort may result in loss of therapeutic effect and development of resistance. Concomitant administration of SUNLENCA with St. John's wort is contraindicated..
HMG-CoA Reductase Inhibitors: lovastatin simvastatin	↑ lovastatin ↑ simvastatin	Initiate lovastatin and simvastatin with the lowest starting dose and titrate carefully while monitoring for safety (e.g., myopathy).
Narcotic analgesics metabolized by CYP3A: e.g., fentanyl, oxycodone	↑ fentanyl ↑ oxycodone	Careful monitoring of therapeutic effects and adverse reactions associated with CYP3A-metabolized narcotic analgesics (including potentially fatal respiratory depression) is recommended with co-administration.
tramadol	↑ tramadol	A decrease in dose may be needed for tramadol with concomitant use.
Narcotic analgesic for treatment of opioid dependence: buprenorphine, methadone	buprenorphine: effects unknown methadone: effects unknown	Initiation of buprenorphine or methadone in patients taking SUNLENCA: Carefully titrate the dose of buprenorphine or methadone to the desired effect; use the lowest feasible initial or maintenance dose. Initiation of SUNLENCA in patients taking buprenorphine or methadone: A dose adjustment for buprenorphine or methadone may be needed. Monitor clinical signs and symptoms.
Opioid Antagonist: naloxegol	↑ naloxegol	Avoid use with SUNLENCA; if unavoidable, decrease the dosage of naloxegol and monitor for adverse reactions.
Phosphodiesterase-5 (PDE-5) Inhibitors: sildenafil tadalafil vardenafil	↑ PDE-5 inhibitors	Use of PDE-5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension (PAH): Concomitant administration of SUNLENCA with tadalafil for the treatment of PAH is not recommended. Use of PDE-5 inhibitors for erectile dysfunction (ED): Refer to the prescribing information of PDE-5 inhibitors for dose recommendations.

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration [a]	Clinical Comment
Sedatives/Hypnotics: midazolam (oral) [b] triazolam	↑ midazolam (oral) ↑ triazolam	Use with caution when midazolam or triazolam is concomitantly administered with SUNLENCA.

a. ↑ = Increase, ↓ = Decrease.
b. Drug-drug interaction study was conducted.
c. The induction potency of St. John's wort may vary widely based on preparation.

7.4 SUNLENCA と臨床的に重要な相互作用のない薬剤

SUNLENCA を用いて実施した薬物相互作用試験に基づき、ダルナビル／コビシスタット、コビシスタット、ファモチジン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、テノホビル アラフェナミド及びボリコナゾールとの臨床的に重要な薬物相互作用は認められていない。

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

妊婦曝露症例レジストリ

妊娠中に SUNLENCA に曝露された患者の妊娠転帰を観察するために、妊婦曝露症例レジストリが設置されている。医療従事者は抗レトロウイルス妊娠レジストリ（APR）1-800-258-4263 に電話して患者を登録することが望ましい。

リスクの概要

妊娠中のSUNLENCA使用に関するヒトのデータは不十分であるため、薬剤に関連する先天異常及び流産のリスクについてはよく知られていない。動物を用いた生殖発生毒性試験では、ヒトにSUNLENCAの推奨用量（RHD）で投与したときの曝露量の16倍以上の全身曝露量（AUC）でレナカパビルをラット及びウサギに投与したが、発生に対する有害な影響は認められなかった（データ参照）。

対象集団における重大な先天異常及び流産の背景リスクは不明である。Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program（MACDP）の米国参照集団における重大な主な先天異常のバックグラウンドにおける発現率は2.7%である。流産率はAPRに報告されていない。米国一般集団で臨床的に認識された妊娠における流産のバックグラウンドにおける推定発現率は15～20%である。

データ

動物データ

レナカパビルを妊娠ウサギの妊娠 7～19 日目に静脈内投与（最高 20 mg/kg/日）し、妊娠ラットの妊娠 6～17 日目に経口投与（最高 300 mg/kg/日）及び妊娠 6 日目に皮下投与（最高 300 mg/kg/日）した。ヒトに SUNLENCA の臨床推奨用量で投与したときの曝露量（AUC）に対して、ラットでは約 16 倍、

ウサギでは約 39 倍まで、胚・胎児（ラット及びウサギ）及び出生前及び出生後（ラット）への毒性学的影響は認められなかった。

8.2 授乳

リスクの概要

米国疾病対策予防センターは、米国内の HIV-1 感染症の母親に対し、HIV-1 感染リスクを避けるため、乳児に授乳しないよう推奨している。

SUNLENCA のヒト乳汁中への移行、乳汁産生への影響、また授乳した乳児への影響は不明である。妊娠ラットに投与したとき、哺乳期ラットの血漿中にレナカパビルが検出されたが、哺乳期ラットに影響は認められなかった *（データ参照）*。

SUNLENCA の投与を受けている母親には、1）HIV 感染（HIV 陰性乳児）、2）ウイルスの耐性発現（HIV 陽性乳児）、3）母乳で育てられている乳児における成人と同様の副作用発現の可能性があるため、授乳しないように指導すること。

データ

動物データ

出生前及び出生後の発達に関する試験（生後 10 日）では、哺乳期ラットの血漿中に低濃度のレナカパビルが検出された。

8.4 小児への投与

小児患者における SUNLENCA の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

SUNLENCA の臨床試験では、65 歳以上の被験者数は限られており、高齢被験者が若年被験者と異なる反応を示すかどうかを判定することはできなかった。

8.6 腎機能障害

軽度、中等度又は重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上）患者に対する SUNLENCA の用量調節は不要である。ESRD（クレアチニンクリアランス 15 mL/min 未満）患者を対象とした SUNLENCA の試験は実施されていない *［臨床薬理（12.3）参照］*。

8.7 肝機能障害

軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者に対する SUNLENCA の用量調節は不要である。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）を対象とした SUNLENCA の試験は実施されていない*［臨床薬理（12.3）参照］*。

10 過量投与

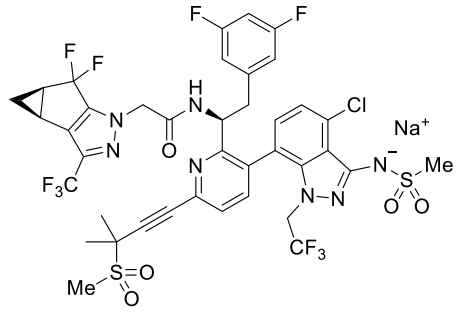
SUNLENCA の過量投与に関するデータは得られていない。過量投与が生じた場合は、毒性の徴候について患者を観察する。SUNLENCA の過量投与時の処置としては、バイタルサインの観察及び患者の臨床状態の観察など一般的な対症療法が挙げられる。レナカパビルは血漿蛋白結合率が高いため、透析によって著しく除去される可能性は低い。

11 組成及び性状

SUNLENCA錠及びSUNLENCA注射剤はカプシド阻害薬であるレナカパビルナトリウムを含有する。

レナカパビルナトリウムの化学名は Sodium (4-chloro-7-(2-((*S*)-1-(2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-difluoro-3-(trifluoromethyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1*H*-cyclopropa[3,4]cyclopenta[1,2-*c*]pyrazol-1-yl)acetamido)-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl)-6-(3-methyl-3-(methylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazol-3-yl)(methylsulfonyl)amide である。

レナカパビルナトリウムの分子式は $C_{39}H_{31}ClF_{10}N_7NaO_5S_2$、分子量は 990.3 である。構造式を以下に示す。



レナカパビルナトリウムは、淡黄色～黄色の固体で、水にほとんど溶けない。

SUNLENCA 錠は経口投与用である。レナカパビル 300 mg（レナカパビルナトリウムとして 306.8 mg）並びに添加物としてマンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コポビドン、ステアリン酸マグネシウム及びポロキサマー407 を含有する。本剤は、ポリビニルアルコール、酸化チタン、ポリエチレングリコール、タルク、黒色酸化鉄、赤色酸化鉄、黄色酸化鉄を含有するコーティング剤でフィルムコーティングされている。

SUNLENCA 注射剤は皮下投与用である。各単回投与バイアルは、レナカパビル 463.5 mg/1.5 mL（309 mg/mL）（レナカパビルナトリウムとして 473.1 mg/1.5 mL）を含有する。レナカパビルは保

存料を含まない黄色の滅菌溶液であり、添加物としてポリエチレングリコール 300（溶媒）896.3mg 及び注射用水を含有する。注射液の見かけの pH 範囲は 9.0～10.2 である。

バイアルストッパーは天然ゴムラテックス製ではない。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

SUNLENCA は HIV-1 抗レトロウイルス薬である*［微生物学（12.4）参照］*。

12.2　薬力学

曝露量-反応関係

CAPELLA 試験では、マルチクラス耐性 HIV-1 を有する多剤治療歴のある被験者に SUNLENCA を経口負荷投与（Day 1、600 mg、Day 8、2,300 mg）した後、皮下投与（Day 15～6 ヵ月ごとに 927mg）した。有効性の結果（Day 1～Day 14 までの血漿中 HIV-1 RNA 量の変化量及び Week 26 時点で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者の割合）は、観察されたレナカパビルの曝露量の範囲全体で同程度であった。

心臓電気生理検査

レナカパビルの治療用量を超える曝露量（SUNLENCA の治療用量での曝露量の 9 倍）では、SUNLENCA は臨床的に意義のある QTcF 間隔延長を引き起こさない。

12.3　薬物動態

レナカパビルの各成分の薬物動態（PK）特性を表 及び表 7 に示す。レナカパビルの推定曝露量は 2 つの推奨用量レジメンで同程度である。

表 6　　レナカパビルの各成分の PK 特性

		Oral	Subcutaneous
Absorption			
% Absolute bioavailability		6 to 10	100 [a]
T_{max} [b]		4 hours	77 to 84 days [c]
Effect of Food			
Effect of low-fat meal (relative to fasting) [d]	AUC_{inf} ratio	98.6 (58.2,167.2)	-
	C_{max} ratio	115.8 (55.4, 242.1)	-
Effect of high-fat meal (relative to fasting) [e]	AUC_{inf} ratio	115.2 (72.0, 184.5)	-
	C_{max} ratio	145.2 (77.9, 270.5)	-
Distribution			
Apparent volume of distribution (Vd/F, L)		19240	9500 to 11700
% bound to human plasma proteins		>98.5	
Blood-to-plasma ratio		0.5 to 0.7 [f]	
Elimination			
$t_{1/2}$		10 to 12 days	8 to 12 weeks
Clearance (mean apparent clearance, L/h)		55	4.2
% of dose of unchanged drug in plasma [g]		69	
Metabolism			
Metabolic pathway(s)		CYP3A (minor) UGT1A1 (minor)	
Excretion			
Major routes of elimination		Excretion of unchanged drug into faces [h]	
% of dose excreted in urine [g]		<1	
% of dose excreted in feces [h]		76 (33)	

a. Values reflect absolute bioavailability following subcutaneous administration of the 927 mg dose.

b. Values reflect administration of lenacapavir with or without food.

c. Due to slow release from the site of subcutaneous administration, the absorption profile of subcutaneously administered lenacapavir is complex.

d. Values refer to geometric mean ratio [low-fat meal/ fasting] in PK parameters and (90% confidence interval). Low fat meal is approximately 400 kcal, 25% fat.

e. Values refer to geometric mean ratio [high-fat meal/ fasting] in PK parameters and (90% confidence interval). High fat meal is approximately 1000 kcal, 50% fat.

f. Values reflect the blood-to-plasma ratio of lenacapavir following a single dose intravenous administration of [^{14}C] lenacapavir through 336 hours postdose.

g. Dosing in mass balance studies: single dose intravenous administration of [^{14}C] lenacapair to subjects without HIV-1 infection.

h. Metabolized via oxidation, N-dealkylation, hydrogenation, amide hydrolysis, glucuronidation, hexose conjugation, pentose conjugation, and glutathione conjugation; primarily via CYP3A and UGT1A1 and no single circulating metabolite accounted for >10% of plasma drug-related exposure.

表 7　多剤治療歴を有する HIV 陽性被験者に SUNLENCA を経口投与及び皮下投与したときのレナカパビルの曝露量

Parameter Mean (% CV)	Recommended Dosing Regimen, Option 1 [a]	Recommended Dosing Regimen, Option 2 [b]	
	Day 1: 600 mg (oral) + 927 mg (SC) Day 2: 600 mg (oral)	Days 1 and 2: 600 mg (oral), Day 8: 300 mg (oral), Day 15: 927 mg (SC)	
	Day 1 to end of Month 6	Days 1 to 15	Day 15 to end of Month 6
C_{max} (ng/mL)	97.1 (61.6)	124.4 (85.1)	87.3 (49.4)
AUC_{tau} (h•ng/mL)	234294.8 (65.1)	25962.9 (67.8)	251907.2 (48.2)
C_{trough} (ng/mL)	29.2 (90.8)	48.6 (52.1)	35.1 (59.2)

CV = coefficient of variation; NA = not applicable; SC = subcutaneous

a. Predicted exposures.

b. Post hoc exposures from CAPELLA (N=62).

HIV-1 陽性被験者におけるレナカパビルの推定曝露量は、HIV-1 非陽性被験者と比較して 43～100%高かった。

特別な集団

年齢（18～78 歳）、性別、民族（ヒスパニック又は非ヒスパニック）、人種（白人、黒人、アジア人、その他）、体重（41.4～164kg）、重度腎臓機能障害（クレアチニンクリアランスが 15mL/min 以上 30L/min 未満）又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh Class B）によるレナカパビルの薬物動態には臨床的に重要な差は認められなかった。末期腎疾患（透析を含む）又は重度の肝機能障害（Child-Pugh Class C）がレナカパビルの薬物動態に及ぼす影響は不明である。レナカパビルの蛋白結合率は 98.5%を超えるため、透析によってレナカパビルの曝露量が変化することはないと予想される*［特別な集団（8.6）参照］*。

薬物相互作用試験

臨床試験

臨床薬物相互作用試験により、レナカパビルは CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 の基質であることが示された。表 に他剤がレナカパビルに及ぼす PK の影響を示す。

レナカパビルは CYP3A の中等度の阻害薬である。レナカパビルは P-gp 及び BCRP の阻害薬であるが、OATP は阻害しない。表 にレナカパビルが他剤に及ぼす PK の影響を示す。

表 **8**　　他剤がレナカパビルに及ぼす影響 [a,b]

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	Mean Ratio of Lenacapavir Pharmacokinetic Parameters (90% CI) [c]; No effect = 1.00	
		C_{max}	AUC
Cobicistat (fed) (Inhibitor of CYP3A [strong] and P-gp)	150 once daily	2.10 (1.62, 2.72) [e]	2.28 (1.75, 2.96) [e]
Darunavir / cobicistat (fed) (Inhibitor of CYP3A [strong] and inhibitor and inducer of P-gp)	800/150 once daily	2.30 (1.79, 2.95) [e]	1.94 (1.50, 2.52) [e]
Voriconazole (fasted) (Inhibitor of CYP3A [strong])	400 twice daily, 200 twice daily [c]	1.09 (0.81, 1.47)	1.41 (1.10, 1.81)
Atazanavir / cobicistat (fed) (Inhibitor of CYP3A [strong] and UGT1A1 and P-gp)	300/150 once daily	6.60 (4.99, 8.73)	4.21 (3.19, 5.57)
Rifampin (fasted) (Inducer of CYP3A [strong] and P-gp and UGT)	600 once daily	0.45 (0.34, 0.60)	0.16 (0.12, 0.20)
Efavirenz (fasted) (Inducer of CYP3A [moderate] and P-gp)	600 once daily	0.64 (0.45, 0.92)	0.44 (0.32, 0.59)
Famotidine (2 hours before, fasted)	40 once daily	1.01 (0.75, 1.34)	1.28 (1.00, 1.63)

a. Single dose of lenacapavir 300 mg administered orally

b. All interaction studies conducted in subjects without HIV-1.

c. 400 mg loading dose twice daily for a day, followed by 200 mg maintenance dose twice daily

表 9　　レナカパビルが他剤に及ぼす影響 [a,b]

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	Mean Ratio of Coadministered Drug Pharmacokinetic Parameters (90% CI) [c]; No effect = 1.00	
		C_{max}	AUC
Tenofovir alafenamide (fed) (substrate of P-gp)	25 single dose	1.24 (0.98, 1.58)	1.32 (1.09, 1.59)
Tenofovir [d] (substrate of P-gp)		1.23 (1.05, 1.44)	1.47 (1.27, 1.71)
Pitavastatin (simultaneous administration, fed) (substrate of OATP)	2 single dose	1.00 (0.84, 1.19)	1.11 (1.00, 1.25)
Pitavastatin (3 days after lenacapavir, fed) (substrate of OATP)	2 single dose	0.85 (0.69, 1.05)	0.96 (0.87, 1.07)
Rosuvastatin (fed) (substrate of BCRP and OATP)	5 single dose	1.57 (1.38,1.80)	1.31 (1.19, 1.43)
Midazolam (simultaneous administration, fed) (substrate of CYP3A)	2.5 single dose	1.94 (1.81, 2.08)	3.59 (3.30, 3.91)
1-hydroxymidazolam [e] (substrate of CYP3A)		0.54 (0.50, 0.59)	0.76 (0.72, 0.80)
Midazolam (1 day after lenacapavir, fed) (substrate of CYP3A)	2.5 single dose	2.16 (2.02, 2.30)	4.08 (3.77, 4.41)
1-hydroxymidazolam [e] (substrate of CYP3A)		0.52 (0.48, 0.57)	0.84 (0.80, 0.88)

a. All interaction studies conducted in subjects without HIV-1.
b. Following 600 mg twice daily for 2 days, single 600 mg doses of lenacapavir were administered with each coadministered drug, resulting in lenacapavir exposures similar to or higher than those at the recommended dosage regimen.
c. All No Effect Boundaries are 70% to 143%.
d. Tenofovir alafenamide is converted to tenofovir *in vivo*.
e. Major active metabolite of midazolam.

<u>In vitro 試験</u>

チトクロム P450（CYP）酵素：レナカパビルは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 の基質、誘導薬又は阻害薬ではない。レナカパビルは CYP3A4 を誘導しない。

ウリジン二リン酸（UDP）-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）酵素：レナカパビルは

UGT1A1 の阻害薬ではない。

トランスポーター：レナカパビルは有機アニオントランスポーター1（OAT1）、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）1、OCT2、多剤・毒性化合物排出トランスポーター（MATE）1、又は MATE2-K を阻害しない。レナカパビルは BCRP、OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではない。

12.4 微生物学

作用機序

レナカパビルは、ヘキサマーのカプシド蛋白質（p24）サブユニット間の界面に直接結合し、HIV-1 のカプシド機能を多段階で選択的に阻害する。表面プラズモン共鳴センサーグラムから、レナカパビルは架橋野生型カプシドヘキサマーに用量依存的かつ飽和結合し、平衡結合定数（KD）は 1.4 nM であることが示された。レナカパビルは、HIV-1 プロウイルス DNA のカプシド介在性核内取込み（核内移入蛋白のカプシドへの結合を阻害することによる）、ウイルスの形成及び放出（Gag/Gag-Pol の機能を阻害し、カプシド蛋白質サブユニットの産生を低下させる）並びにカプシドコア形成（カプシドサブユニット会合の速度を阻害して異常な形状のカプシドを形成する）など、ウイルスのライフサイクルの複数の重要な段階に干渉することにより、HIV-1 の複製を阻害する。

培養細胞系における抗ウイルス活性

レナカパビルはヒト免疫不全ウイルス（HIV-1 及び HIV-2）に対して特異的な抗ウイルス活性を有する。HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対するレナカパビルの抗ウイルス活性を T リンパ芽球様細胞株、末梢血単核球（PBMC）、初代培養単球／マクロファージ細胞及び CD4 陽性 T リンパ球を用いて評価したところ、EC_{50} の値は、30～190pM であった。

レナカパビルは、培養細胞系においてサブタイプ A、A1、AE、AG、B、BF、C、D、E、F、G を含む HIV-1 のすべてのグループ（M、N、O）に対して抗ウイルス活性を示し、EC_{50} 値は 20 及び 160pM の範囲であった。サブタイプ B 分離株（8 例）の EC_{50} の中央値は 40 pM であった。HIV-2 分離株に対するレナカパビルの活性は HIV-1 と比較して 15～25 倍低かった。

耐性

培養細胞系

培養細胞系において、レナカパビルに対する感受性の低下を示した HIV-1 変異株を選択した。レナカパビルの耐性選択試験により、カプシドに 7 つの変異（L56I、M66I、Q67H、K70N、N74D/S 及び T107N 単独又は 2 つの組み合わせ）が同定され、これらの置換によりレナカパビルに対する表現型感受性は、野生型ウイルスに比べて 4 倍から 3,226 倍超低下した。単回サイクル感染性試験では、M661 置換単独又は併用によりレナカパビルに対する感受性が 3,226 倍超低下した。Q67H 及び T107N の置換により、感受性が 4 から 6.3 倍低下した。K70N、N74D 及び Q67H/N74S は、感受性を 22 から 32 倍低下し、LI は感受性を 239 倍低下した。

臨床試験

CAPELLA 試験では、多剤治療歴を有する被験者の 31%（72 例中 22 例）が 52 週時の耐性解析の基準（ウイルス学的失敗の確定時点で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上［4 週時点のウイルス学的効果不十分、最終来院時のウイルス学的リバウンド又はウイルス血症］）を満たし、レナカパビルの耐性関連変異の出現について解析された。レナカパビルの耐性に関連するカプシド変異は、ベースライン後にカプシドの遺伝子型耐性データが得られたウイルス学的失敗が確認された被験者（22 例）の 41%（9 例）に認められた。M66I カプシド変異は、単独又は Q67Q/H、Q67Q/H/K/N、K70K/R、K70N/S、N74D、N74N/H、A105T 及び T107A を含む他のレナカパビル耐性関連カプシド変異との重複で 27%（22 例中 6 例）の被験者に認められた。ウイルス学的治療失敗となった他の 3 例では、レナカパビル耐性関連カプシド変異 Q67K+K70H、Q67H+K70R+T107S 及び Q67Q/H が出現した。

レナカパビルの耐性関連変異が出現したウイルス学的失敗が確認された分離株の表現型分析は、野生株と比較してレナカパビルの感受性が 6 倍から 1428 倍超低下することが示された。

カプシドにレナカパビル耐性関連変異が発現したウイルス学的失敗例 9 例のうち 4 例は、ベースラインの遺伝子型及び／又は表現型耐性に基づき、完全に活性のある抗レトロウイルス薬を使用しない背景レジメンと SUNLENCA の併用投与を受けた。したがって、機能的単剤療法では耐性発現のリスクがあることから、治療レジメンに SUNLENCA に加えて有効成分を使用することを慎重に検討すること。

ウイルス学的治療失敗となった 4 例の被験者では、最適なバックグラウンドレジメン（OBR）の構成成分に対する耐性変異が出現した。すなわち、エムトリシタビン及びドラビリン+アタザナビル、ビクテグラビル及びテノホビルアラフェナミドを含む OBR との併用による NRTI の M184I/V 変異及び NNRTI の K103N/Y 変異、（レナカパビル耐性関連変異 M66I+T107A に加えて）ドラビリン+エムトリシタビン+ibalizumab を含む OBR によるベースライン時の混合液からの NNRTI の V106M 変異、（レナカパビル耐性関連変異 M66I に加えて）テノホビルアラフェナミド+エムトリシタビン、ドルテグラビル、ダルナビル/コビスタット及びリルピビリンを含む OBR によるベースライン時からの NRTI の K65R 及び S68N 変異、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+ダルナビル/コビスタット、ドルテグラビル及びエムトリシタビンを含む OBR による NRTI の K65K/R 変異。

<u>交差耐性</u>

主要な 4 つのクラスの抗レトロウイルス薬（INSTI、NRTI、NNRTI、NRTI 及び PI、58 例）に耐性を示す広範囲の HIV-1 部位特異的変異株及び被験者由来の HIV-1 分離株、並びに gp120 指向性付着阻害薬 fostemsavir、CD4+結合阻害薬 ibalizumab、CCR5 共受容体拮抗薬マラビロク及び gp41 融合阻害薬 enfuvirtide（42 例）に耐性を示すウイルスに対して測定した。これらすべての変異株に対してレナカパビルの活性は完全に維持されていることが示され、これにより重複しない耐性プロファイルが示された。さらに、臨床分離株におけるレナカパビルの抗ウイルス活性は、自然発生する Gag 多型及び置換の存在による影響を受けなかった。

13　非臨床毒性

13.1　がん原性、変異原性及び生殖能に対する影響

がん原性

rasH2 トランスジェニックマウスを用いた雄又は雌の 6 ヵ月間の投与試験において、レナカパビルは 300 mg/kg/回までの用量で 13 週ごとに投与した場合でもがん原性を示さなかった。ラットを用いた 2 年間がん原性試験を実施中である。

変異原性

レナカパビルは、微生物を用いる変異原性試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験及び in vivo ラット小核試験を含む in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験のいずれにおいても変異原性を示さなかった。

受胎能障害

RHD でのヒト曝露量 SUNLENCA の 5 倍の全身曝露量（AUC）でラットにレナカパビルを投与したとき、受胎能、交尾行動又は初期胚発生への影響は認められなかった。

14　臨床試験

多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 陽性被験者における SUNLENCA の有効性及び安全性は、CAPELLA 試験（ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同試験）の 52 週間のデータに基づいている（NCT 04150068）。

多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 陽性被験者 72 名を対象に CAPELLA 試験を実施した。被験者は、ウイルス量が 400 copies/mL 以上で、4 クラスの抗レトロウイルス薬（NRTI、NNRTI、PI 及び INSTI）のうち少なくとも 3 クラスから少なくとも 2 つの抗レトロウイルス薬に対する耐性が確認されており、耐性、忍容性、薬剤へのアクセス、禁忌又はその他の安全性に関する問題のため、ベースライン時に残っている 4 クラスの抗レトロウイルス薬から完全に活性のある抗レトロウイルス薬が 2 種類以下であることが求められた。

本試験は 2 つのコホートから構成された。スクリーニング来院時と比較して HIV-1 RNA 量が 0.5 $\log_{10}$ 未満減少した被験者をランダム化コホート（コホート 1、36 名）に登録した。スクリーニング来院時と比較して HIV-1 RNA 量が 0.5 $\log_{10}$ 以上減少した場合又はコホート 1 が予定被験者数に達した後に、非ランダム化コホート（コホート 2、36 名）に被験者を登録した。

14 日間の機能的単剤療法期間に、コホート 1 の被験者を盲検下で SUNLENCA 又はプラセボのいずれかの群に 2:1 でランダムに割り付け、有効でないレジメンは継続した。この期間は SUNLENCA のウイルス学的活性を確立するための期間であった。機能的単剤療法期間後、SUNLENCA を投与された被験者は、OBR とともに SUNLENCA の投与を継続した。この期間中にプラセボを投与された被験者は、OBR とともに SUNLENCA の投与を開始した。

コホート 1 の被験者の平均年齢は 52 歳（範囲：24～71）であり、72%が男性、46%が白人、46%が黒人、9%がアジア人であった。被験者の 29%がヒスパニック／ラテン系であった。ベースライン時の平均血漿中 HIV-1 RNA 量は 4.3 $\log_{10}$ copies/mL（範囲：2.3～5.4）であった。被験者の 19%はベースライン時のウイルス量が 100,000 copies/mL を超えていた。ベースライン時の平均 CD4 陽性細胞数は 161 cells/mm^3（範囲：6～827）であった。被験者の 75%は CD4 陽性細胞数が 200 cells/mm^3 未満であった。最初の HIV 治療を開始してからの平均年数は 24 年（範囲：7～33）であった。ベースライン時に有効でなかったレジメンにおける抗レトロウイルス薬数の平均は 4 剤であった（範囲：1～7）。ランダム化コホートにおいて、NRTI、NNRTI、PI 及び INSTI のクラスに分類される 2 剤以上に対する耐性が確認されている被験者の割合は、それぞれ 97%、94%、78%及び 75%であった。コホート 1 では、被験者の 53%が完全に有効な薬剤がなく、31%が完全に有効な薬剤を 1 剤のみ、17%が最初有効でなかったレジメン内に完全に有効な薬剤を 2 剤以上使用しており、そのうち 6%の被験者は CAPELLA 試験開始時に治験薬である fostemsavir の投与を受けていた。

コホート 2 の被験者は Day 1 に SUNLENCA 及び OBR の投与を開始した。

コホート 2 の被験者の平均年齢は 48 歳（範囲：23～78）であり、78%が男性、36%が白人、31%が黒人、33%がアジア人、14%がヒスパニック／ラテン系であった。ベースライン時の平均血漿中 HIV-1 RNA 量は 4.1 $\log_{10}$ copies/mL（範囲：1.3～5.7）であった。被験者の 19%はベースライン時のウイルス量が 100,000 copies/mL を超えていた。ベースライン時の平均 CD4 陽性細胞数は 258 cells/mm^3（範囲：3～1296）であった。被験者の 53%は CD4 陽性細胞数が 200 cells/mm^3 未満であった。 最初の HIV 治療を開始してからの平均年数は 19 年（範囲：3～35）であった。ベースライン時に有効でなかったレジメンにおける抗レトロウイルス薬数の平均は 4 剤であった（範囲：2～7）。非ランダム化コホートにおいて、NRTI、NNRTI、PI 及び INSTI のクラスに分類される 2 剤以上に対する耐性が確認されている被験者の割合は、それぞれ 100%、100%、83%及び 64%であった。コホート 2 では、被験者の 31%が完全に有効な薬剤がなく、42%が完全に有効な薬剤を 1 剤のみ、28%が最初有効でなかったレジメン内に完全に有効な薬剤を 2 剤以上使用しており、そのうち 6%の被験者は CAPELLA 試験開始時に治験薬である fostemsavir の投与を受けていた。

有効性の主要評価項目は、コホート 1 の機能的単剤療法期間終了時に HIV-1 RNA 量がベースラインから 0.5 $\log_{10}$ copies/mL 以上減少した被験者の割合とした。主要評価項目の解析結果を表 に示す。

表 10　CAPELLA 試験で機能的単剤療法期終了時にウイルス量が 0.5 $\log_{10}$ 以上減少した被験者の割合（コホート 1）

	SUNLENCA (N = 24)	**Placebo (N = 12)**
Proportion of Subjects Achieving a ≥ 0.5 $\log_{10}$ Decrease in Viral Load	87.5%	16.7%
Treatment Difference (95% CI)	70.8% (34.9% to 90.0%)[a]	

a. $p < 0.0001$

26 及び 56 週時の結果を表 及び表 に示す。

表 11　CAPELLA 試験における SUNLENCA＋OBR 併用投与時の 26 週 [a] 及び 52 週 [b] 時のウイルス学的アウトカム（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）（コホート 1）

	SUNLENCA plus OBR(N=36)	
	Week 26	**Week 52**
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	81%	83%
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL[c]	19%	14%
No virologic data in Week 26 Window	0	3%
Discontinued Study Drug Due to AE or Death [d]	0	0
Discontinued Study Drug Due to Other Reasons [e] and Last Available HIV-1 RNA < 50 copies/mL	0	3%
Missing Data During Window but on Study Drug	0	0

OBR = optimized background regimen

a. Week 26 window was between Days 184 and 232 (inclusive).
b. Week 52 window was between Days 324 and 414 (inclusive).
c. Includes subjects who had ≥ 50 copies/mL in the Week 26 window; subjects who discontinued early due to lack or loss of efficacy; subjects who discontinued for reasons other than an adverse event (AE), death or lack or loss of efficacy and at the time of discontinuation had a viral value of ≥ 50 copies/mL.
d. Includes subjects who discontinued due to AE or death at any time point from Day 1 through the time window if this resulted in no virologic data on treatment during the specified window.
e. Includes subjects who discontinued for reasons other than an AE, death or lack or loss of efficacy, e.g., withdrew consent, loss to follow-up, etc.

表 12　CAPELLA 試験における SUNLENCA＋OBR 併用投与時の 26 週 [a] 及び 52 週 [b] 時点のベースライン共変量別のウイルス学的アウトカム（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）（コホート 1）

	SUNLENCA plus OBR (N=36)	
	Week 26	**Week 52**
Age (Years)		
< 50	100% (9/9)	89% (8/9)
≥ 50	74% (20/27)	81% (22/27)
Gender		
Male	77% (20/26)	77% (20/26)
Female	90% (9/10)	100% (10/10)
Race		
Black	81% (13/16)	75% (12/16)
Non-Black	84% (16/19)	89% (17/19)
Baseline plasma viral load (copies/mL)		
≤ 100,000	86% (25/29)	86% (25/29)
> 100,000	57% (4/7)	71% (5/7)
Baseline CD4+ (cells/mm^3)		
< 200	78% (21/27)	78% (21/27)
≥ 200	89% (8/9)	100% (9/9)
Baseline INSTI resistance profile		
With INSTI resistance	85% (23/27)	81% (22/27)
Without INSTI resistance	63% (5/8)	88% (7/8)
Number of fully active ARV agents in the OBR		
0	67% (4/6)	67% (4/6)
1	86% (12/14)	79% (11/14)
≥ 2	81% (13/16)	94% (15/16)
Use of DTG and/or DRV in the OBR		
With DTG and DRV	83% (10/12)	83% (10/12)
With DTG, without DRV	83% (5/6)	83% (5/6)
Without DTG, with DRV	78% (7/9)	89% (8/9)
Without DTG or DRV	78% (7/9)	78% (7/9)

ARV = antiretroviral; DRV=darunavir; DTG=dolutegravir; INSTI = integrase strand-transfer inhibitor; OBR = optimized background regimen

a. Week 26 window was between Days 184 and 232 (inclusive).
b. Week 52 window was between Days 324 and 414 (inclusive).

コホート 1 では、26 及び 52 週時の CD 4 陽性細胞数のベースラインからの平均変化量は、それぞれ 81 cells/mm^3（範囲：-101～522）及び 82 cells/mm^3（範囲：-194 to 467）であった。

コホート 2 では、26 及び 52 週時にそれぞれ 81%（36 名中 29 名）及び 72%（36 名中 26 名）の被験者が HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成し、CD 4 陽性細胞数のベースラインからの平均変化量はそれぞれ 97 cells/mm^3（範囲：-103～459）及び 113 cells/mm^3（範囲：-124～405)であった。

16　包装／保管方法及び取扱い

SUNLENCA 錠 300 mg は淡褐色のカプセル形のフィルムコーティング錠であり、片面に「GSI」、他面に「62L」が刻印されている。

SUNLENCA 錠の包装は以下のとおりである。

- SUNLENCA 4 錠™は 4 錠入りブリスターパック（NDC 61958-3001-1）
- SUNLENCA 5 錠™は 5 錠入りブリスターパック（NDC 61958-3001-2）

ブリスターパック内で、錠剤は透明なブリスターフィルムに封入し、アルミホイルで密封されている。ブリスターカードは、チャイルドレジスタント処理がされている 2 枚のペーパーボードカードの間に装着され、シリカゲル乾燥剤とともに密封されたフレキシブルなラミネート袋に包装されている。

20°C～25°C（68℉～77°F）で保存し、許容範囲は 15～30°C（59～86°F）である。

必ず元のブリスターパックで交付及び保存すること。

SUNLENCA 注射剤は以下を含む注射用キット（NDC 61958-3002-1）として梱包される。

- 2 本の単回投与用透明ガラスバイアル。各バイアルはレナカパビル 463.5 mg/1.5 mL（309 mg/mL）を吸引できる十分な容量を含有する。この注射液は無菌、保存料フリー、透明及び黄色であり、粒子は認められない。バイアルはストッパーとフリップオフキャップ付きアルミニウム製オーバーシールで密封されている。

- バイアルアクセスデバイス 2 個、使い捨てシリンジ 2 本、及び皮下投与用の注射針 2 本（22 ゲージ、1/2 インチ）。

バイアルストッパーは天然ゴムラテックス製ではない。

20°C～25°C（68℉～77°F）で保存し、許容範囲は 15°C～30°C（59°F～86°F）である。

遮光のため、注射剤を調製する直前までバイアルを元の箱に入れたままにしておくこと。

溶液をシリンジに吸引したら、できる限り速やかに投与すること。

未使用の溶液はすべて廃棄すること。

17　患者カウンセリング情報

患者には、FDA が承認した患者向け文書（患者向け情報）を読むよう指導すること。

薬物相互作用

SUNLENCA は特定の薬剤と相互作用する可能性があることから、SUNLENCA の投与期間中に医療用医薬品や一般用医薬品又はハーブ製品（セイヨウオトギリソウなど）を含む他に使用しているすべての薬剤について、担当医師に報告するよう患者に指導すること*［禁忌（4）、薬物相互作用（7）参照］*。

SUNLENCA の投与を中止する場合、SUNLENCA の最終投与後最長 9 ヵ月間は体内に残存し、他の特定の薬剤に影響を及ぼす可能性があることを、患者に説明すること*［薬物相互作用（7.3）参照］*。

免疫再構築症候群

一部の進行した HIV 陽性（AIDS）者では、抗 HIV 治療を開始直後に過去の感染症を原因とする炎症の徴候や症状が現れることがあるため、何らかの感染症の症状を認めた場合は、直ちに担当医師に報告するよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

SUNLENCA の服薬遵守

ウイルス抑制を維持し、ウイルス学的反応の消失及び耐性発現のリスクを低減するため、服薬アドヒアランスの継続及び予定来院の重要性について患者に説明すること。抗レトロウイルス療法中に SUNLENCA 又は他の薬剤の使用を中止する場合は、直ちに担当医師に連絡するよう患者に助言すること*［用法・用量（2.1）及び警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

注射部位反応

腫脹、疼痛、紅斑、結節、硬結、そう痒症、血管外漏出又は腫瘤などの注射部位反応（ISR）が発現する可能性があることを患者に説明すること。注射部位の結節及び硬結は、他の ISR と比較して消失に時間がかかり、持続することがある。いつこれらの反応について医療提供者に連絡するかを患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。

妊娠症例登録

SUNLENCA に曝露された妊婦の胎児に関する転帰を記録する抗レトロウイルス薬妊娠症例登録制度の存在について患者に説明すること*［特別な集団への投与（8.1）参照］*。

授乳

HIV-1 が母乳を介して乳児に感染する可能性があるため、HIV-1 陽性者は授乳しないよう指導すること*［特別な集団への投与（8.2）参照］*。

SUNLENCA は Gilead Sciences, Inc.又はその関連会社の登録商標である。本文書中のその他すべての

登録商標は、それぞれの権利者に帰属する。

© 2022 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved.

患者向け情報

SUNLENCA®
（レナカパビル）
錠剤

SUNLENCA®
（レナカパビル）
注射剤

SUNLENCAとは？

SUNLENCAは、成人のHIV-1感染症の治療に、他のヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）感染症治療薬と併用される処方せん医薬品です。

- HIV-1感染症治療薬を過去に服用したことがある、**及び**
- 多くのHIV-1感染症治療薬に耐性を示すHIV-1ウイルスを保有している、**及び**
- 現在のHIV-1治療薬による治療が失敗している。HIV-1感染症の治療薬が効かない又はもはや効かない場合や副作用に耐えられなくなった場合、服用できない安全上の理由がある場合には、治療薬を変更しなければならないことがある。

HIV-1は、後天性免疫不全症候群（AIDS）の原因ウイルスです。

小児におけるSUNLENCAの安全性及び有効性はわかっていません。

強力なCYP3A誘導薬と呼ばれる他の特定の薬を服用中の方はSUNLENCAを服用しないでください。わからない場合は担当医師にお尋ねください。

SUNLENCAの投与又は服用を開始する前に担当医師に対して、以下のような、あなたの医学的状態をすべて話してください。

- 現在妊娠している場合や、これから妊娠する予定のある場合。SUNLENCAが胎児に害を及ぼす可能性があるかどうかはわかっていません。SUNLENCA服用中に妊娠した場合は担当医師に伝えてください。

  妊婦登録制度：妊娠中にSUNLENCAを服用する女性を対象とした妊娠登録制度があります。この登録制度の目的は、あなたと赤ちゃんの健康状態について情報を収集することです。この登録制度に参加する方法については、担当医師に相談してください。
- 現在授乳している場合や、これから授乳する予定のある場合。SUNLENCA服用中は授乳をしないでください。
  - HIV-1陽性の場合、授乳により赤ちゃんにHIV-1が感染する危険性があるため、授乳すべきではありません。
  - SUNLENCAが母乳中に移行する可能性があるかどうかわかっていません。
  - SUNLENCA投与中の最善の授乳方法について、担当医師に相談してください。

処方薬や市販薬、ビタミン剤、ハーブサプリメント、セイヨウオトギリソウなどを含め、**現在服用しているすべての薬について担当医師にお伝えください。**

SUNLENCAは他の医薬品と相互作用を起こすことがあります。服用中の薬に関するリストを携帯し、新しい薬をもらうときは担当医師や薬剤師にそのリストを見せてください。

- SUNLENCAとの相互作用がある薬のリストは、担当医師や薬剤師からもらうことができます。
- **担当医師に相談せずに新しい薬の服用を始めないでください。**SUNLENCAと他の薬を一緒に服用して安全かどうかは、担当医師にお尋ねください。
- SUNLENCAは、最後の注射から最長9カ月間、他の特定の薬に影響を及ぼす可能性があります。

SUNLENCAはどのように投与及び服用しますか?

- SUNLENCAによる治療は、注射剤と錠剤で構成されます。
  - **SUNLENCA注射剤**は、担当医師が胃のあたり（腹部）に皮下注射します。
  - **SUNLENCA錠**は、食事の有無にかかわらず服用してください。
- SUNLENCAの治療開始用量には2つの選択肢（オプション1及び2）があります。どちらの治療オプションで開始するかは、担当医師が判断します。
  - **オプション1**を選んだ場合：
    - 1日目はSUNLENCA注射を2回受け、SUNLENCA錠を2錠服用します。
    - 2日目はSUNLENCA錠を2錠服用します
  - **オプション2**を選んだ場合：
    - 1日目と2日目はSUNLENCA錠を1日2錠服用します。
    - 8日目にSUNLENCA錠を1錠服用します
    - 15日目にSUNLENCA注射を2回受けます。

- オプション1及び2が完了した後は、最後の注射日から6ヵ月ごと（26週間）に、SUNLENCAを2回注射します。
- SUNLENCAによる治療は担当医師の管理下で服用してください。**SUNLENCAの注射を受けるためには、予定通りに来院していただくことが重要です。**
- 予定されていた注射の予約を忘れた場合は、すぐに担当医師に電話して治療の選択肢について相談してください。SUNLENCAを注射しなかった場合、HIV-1ウイルスが変化（変異）して治療が困難（耐性）になる可能性があります。
- SUNLENCAの服用を中止する場合や他の抗レトロウイルス薬の服用を中止した場合は、すぐに担当医師にお知らせください。SUNLENCAの投与を中止する場合は、HIV-1感染症を治療するために他の薬が必要になります。他のHIV-1治療薬を服用しないと、血液中のウイルス量が増加し、ウイルスの治療が困難になる可能性があります。すぐに担当医師に電話して、あなたの治療の選択肢について相談してください。
- SUNLENCA錠を多く服用した場合は、すぐに担当医師に電話するか、最寄りの救急外来を受診してください。

SUNLENCA で起こり得る副作用は？

SUNLENCA では、以下のような重篤な副作用が起こる可能性があります。

- **免疫系の変化（免疫再構築症候群）**がHIV-1感染症治療薬の服用開始時に起こることがあります。あなたの免疫系が強くなり、長期間体内に潜んでいた感染と闘い始めることがあります。HIV-1感染症治療薬の服用開始後に新たな症状が現れ始めた場合は、直ちに担当医師に知らせてください。
- SUNLENCAの注射を受けたときに**注射部位反応**が起こることがあります。このような反応には、腫れ、痛み、発赤、皮膚の硬化、小さな腫瘤やしこり、かゆみなどがあります。注射部位に皮膚の硬化やしこりがみられることがありますが、触れることはできません。皮膚が硬くなったり、しこりができたりすると、他の注射部位の反応よりも治るまでに時間がかかることがあり、注射部位が自然に治癒しないこともあります。注射部位反応がみられた場合は、担当医師にお知らせください。

SUNLENCA の服用によって特によくみられる副作用は、悪心及び注射部位反応です。

これらは SUNLENCA で起こり得る副作用のすべてではありません。
副作用に関する医学的助言が必要な場合は担当医師にお伝えください。副作用についてあなた自身から米国食品医薬品局（FDA）（1-800-FDA-1088）に報告することも可能です。

SUNLENCA 錠はどのように保管しますか？

- SUNLENCA錠は68°F～77°F（20℃～25℃）の室温で保管してください。
- SUNLENCA錠は、必ず元のブリスターパックのまま保管してください。

SUNLENCA を含めすべての薬を、お子さまの手の届かないところに保管してください。

SUNLENCA の安全かつ有効な使用方法に関する一般的情報

薬はときに患者向け情報の冊子に記載されている以外の目的で処方されることがあります。SUNLENCA は、処方された目的と異なる症状のために使用しないでください。他の人には、たとえその人の症状があなたと同じであったとしても SUNLENCA を譲ることはやめてください。相手の害を及ぼす可能性があります。医療従事者向けに作成された SUNLENCA の情報を、薬剤師又は医療従事者に頼んで入手することができます。

SUNLENCA の成分は？

有効成分：レナカパビル

SUNLENCA 錠：コポリビドン、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、マンニトール、結晶セルロース及びポロキサマー407。本剤は、黒色酸化鉄、赤色酸化鉄、黄色酸化鉄、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、タルク及び二酸化チタン、を含有するコーティング剤でフィルムコーティングされています。

SUNLENCA 注射剤：ポリエチレングリコール 300 及び注射用水

製造販売元:Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA 94404
SUNLENCA は Gilead Sciences, Inc.又はその関連会社の登録商標です。本文書中のその他すべての登録商標は、それぞれの権利者に帰属します。
© 2022 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved.215973-GS-000/IFU-000
詳細については、1-800-445-3235 にお電話いただくか、www.SUNLENCA.comをご覧ください。

この患者向け情報は米国食品医薬品局により承認されています。　　発行日：2022 年 12 月

レナカパビルナトリウム

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁

1　同種同効品一覧表 3

1　同種同効品一覧表

同種同効品一覧を以下に示す。

販売名	シュンレンカ皮下注 463.5mg シュンレンカ錠 300mg	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	ビクタルビ配合錠	テビケイ錠 50mg
一般名	レナカパビルナトリウム注射液 レナカパビルナトリウム錠	カボテグラビル持効性懸濁注射液 カボテグラビルナトリウム錠	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配合錠	ドルテグラビルナトリウム錠
製造販売会社	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	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
効能及び効果	多剤耐性 HIV-1 感染症	HIV-1 感染症	HIV-1 感染症	HIV 感染症
電子化された添付文書	－	2022 年 6 月改訂（第 1 版）	2022 年 4 月改訂（第 3 版）	2023 年 2 月改訂（第 5 版）

2022年6月作成（第1版）

最新の電子添文を参照すること

貯法：室温保存（凍結を避けること）
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
87625

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

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

規制区分：
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

	400mg	600mg
承認番号	30400AMX00200000	30400AMX00199000
販売開始	2022年6月	

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 リファンピシン、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。

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）	

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
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

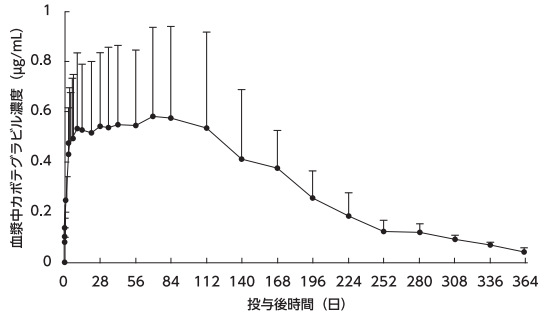


図-1 健康成人にカボテグラビル400mgを単回筋肉内投与した時の血漿中薬物濃度推移（平均値＋標準偏差、14例）

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 300mg 1日1回[15)]	30mg[注2)]	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[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-<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/アフリカ系アメリカ人	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-<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/アフリカ系アメリカ人	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-<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/アフリカ系アメリカ人	0/90	4/101（4.0%）
非黒人/アフリカ系アメリカ人	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-<50	2/239（0.8%）	3/242（1.2%）
≥50	2/139（1.4%）	2/143（1.4%）
CAB+RPV投与歴（週）		
0	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

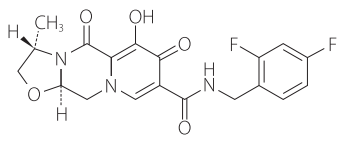
一般的名称：カボテグラビル（Cabotegravir）

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。

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 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

〈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、2022年5月31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、2022年5月31日承認、CTD2.6.4.4.1.1）
3）社内資料：海外臨床試験（LAI117008、2022年5月31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、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.1.2.5）
5）社内資料：代謝に関する試験（2012N145430、2022年5月31日承認、CTD2.6.4.5.1.1.5）
6）社内資料：海外臨床試験（201480、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.6.5.2）
7）社内資料：海外臨床試験（201479、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.6.5.1）
8）社内資料：分布に関する試験（2012N146040、2022年5月31日承認、CTD2.6.4.4.1.2）
9）社内資料：分布に関する試験（2012N155942、2022年5月31日承認、CTD2.6.4.4.1.4）
10）社内資料：分布に関する試験（2013N174474、2022年5月31日承認、CTD2.6.4.4.1.7）
11）社内資料：海外臨床試験（LAI117011、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.6.6.4）
12）社内資料：海外臨床試験（LAI116815、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.6.6.5）
13）社内資料：海外臨床試験（LAI116181、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.6.6.1）
14）社内資料：海外臨床試験（ITZ111839、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.6.6.3）
15）社内資料：海外臨床試験（205712、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.6.6.2）
16）社内資料：海外臨床試験（LAI117010、2022年5月31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
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

2022年6月作成（第1版）

最新の電子添文を参照すること

HIVインテグラーゼ阻害剤
カボテグラビルナトリウム錠

ボカブリア錠30mg
VOCABRIA Tablets

日本標準商品分類番号
87625

貯法：室温保存
有効期間：3年

規制区分：
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

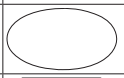
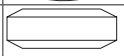
承認番号	30400AMX00201000
販売開始	2022年6月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 リファンピシン、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）

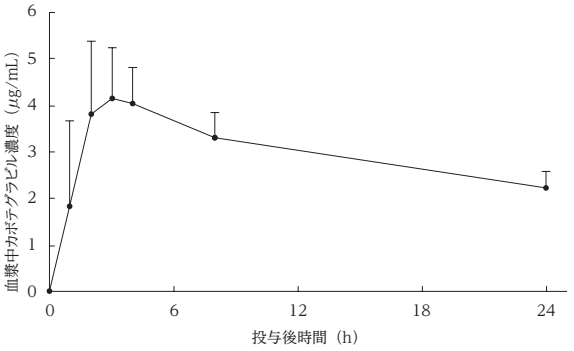


図-1 HIV感染症患者にカボテグラビル30mgを反復経口投与した時の血漿中薬物濃度推移（1日1回反復投与の投与1日目）（平均値＋標準偏差、8例）

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-＜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/アフリカ系アメリカ人	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-＜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/アフリカ系アメリカ人	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-＜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/アフリカ系アメリカ人	0/90	4/101（4.0%）
非黒人/アフリカ系アメリカ人	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-＜50	2/239（0.8%）	3/242（1.2%）
≥50	2/139（1.4%）	2/143（1.4%）
CAB＋RPV投与歴（週）		
0	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

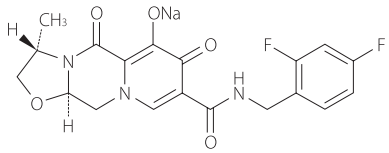
一般的名称：カボテグラビルナトリウム（Cabotegravir Sodium）

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℃

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 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］

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、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.6.3.3）
3）社内資料：海外臨床試験（205696、2022年5月31日承認、CTD2.7.1.2.3.1）
4）社内資料：分布に関する試験（2015N235936、2022年5月31日承認、CTD2.6.4.4.1.1）
5）社内資料：海外臨床試験（LAI117008、2022年5月31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、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.1.2.5）
7）社内資料：海外臨床試験（LAI114433、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.3.1.4）
8）社内資料：代謝に関する試験（2012N145430、2022年5月31日承認、CTD2.6.4.5.1.1.5）
9）社内資料：海外臨床試験（201480、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.6.5.2）

10）社内資料：海外臨床試験（201479、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.6.5.1）
11）社内資料：分布に関する試験（2012N146040、2022年5月31日承認、CTD2.6.4.4.1.2）
12）社内資料：分布に関する試験（2012N155942、2022年5月31日承認、CTD2.6.4.4.1.4）
13）社内資料：分布に関する試験（2013N174474、2022年5月31日承認、CTD2.6.4.4.1.7）
14）社内資料：海外臨床試験（LAI117011、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.6.6.4）
15）社内資料：海外臨床試験（LAI116815、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.6.6.5）
16）社内資料：海外臨床試験（LAI116181、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.6.6.1）
17）社内資料：海外臨床試験（ITZ111839、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.6.6.6）
18）社内資料：海外臨床試験（205712、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.6.6.2）
19）社内資料：海外臨床試験（LAI117010、2022年5月31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
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

＊＊2022年4月改訂（第3版）
＊2021年6月改訂（第2版）

最新の電子添文を参照すること

日本標準商品分類番号
87625

承認番号	23100AMX00302000
販売開始	2019年4月

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

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

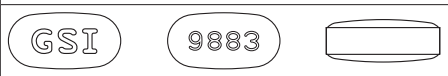
2.2 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品［10.1参照］

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	
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。

＊＊14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

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]	300mg 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]	300mg 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

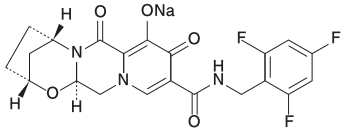
一般的名称：ビクテグラビルナトリウム
Bictegravir sodium（JAN）

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）

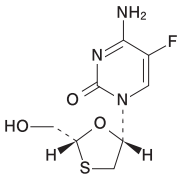
一般的名称：エムトリシタビン
Emtricitabine（JAN）

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）

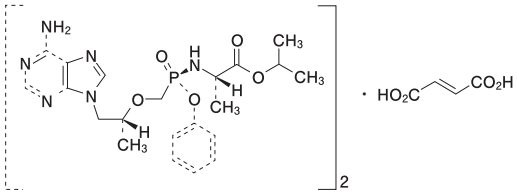
一般的名称：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
Tenofovir alafenamide fumarate（JAN）

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］
28 錠［7 錠（PTP）× 4、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

最新の電子添文を参照すること

＊＊2023年2月改訂(第5版)
＊2021年5月改訂(第4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)]。
ドルテグラビルはヒト胎盤を通過する。ドルテグラビルの母体血漿中濃度に対する胎児臍帯血漿中濃度の比(中央値[範囲])は、1.28[1.21-1.28]であることが報告されている[2)](外国人データ)。

＊＊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。
ドルテグラビルはヒト乳汁中に移行する。ドルテグラビルの母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比(中央値[範囲])は、0.033[0.021-0.050]であることが報告されている[2)](外国人データ)。

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C_{max}で52%、C_{τ}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C_{max}で39%、C_{τ}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C_{max}で24%、C_{τ}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C_{max}で33%、C_{τ}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C_{max}で43%、C_{τ}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C_{max}で72%、C_{24}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C_{max}で35%、C_{24}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C_{max}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]。

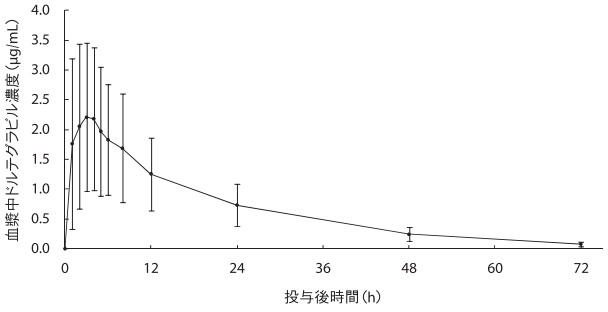


図-1 健康成人に本剤50mgを単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル濃度推移(平均値±標準偏差、10例)

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に結合することによっ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

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。

＊＊18.3.2 *In vitro*試験

HIV-1 ⅢB株及びHIV-1 NL432株をそれぞれ112及び56日間継代培養した試験でみられたインテグラーゼ領域のアミノ酸変異はS153Y、S153F、E92Q及びG193Eであり、FC(各種分離株に対するIC_{50}／野生型HIV-1株に対するIC_{50})の最大値は4.1であった。また、HIV-1 臨床分離株(サブタイプB、C及びA/G)を更に長期間継代培養した試験でみられた変異はG118R(FC=10)、S153T及びR263K(FC=1.5)であった。

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

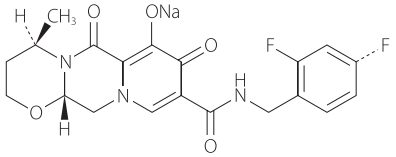
一般的名称：ドルテグラビルナトリウム(Dolutegravir Sodium)

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) Dickinson L, et al.：Clin Infect Dis. 2021；73：e1200-e1207

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

レナカパビルナトリウム

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁

表目次 3
略号一覧表 4
1 添付文書（案） 5
2 効能・効果の設定根拠 19
2.1 効能・効果 19
2.2 効能・効果の設定根拠 19
2.2.1 GS-US-200-4625 試験 19
3 用法・用量の設定根拠 23
3.1 用法・用量 23
3.2 用法・用量の設定根拠 23
4 使用上の注意の設定根拠 24

表目次

頁

表 1. GS-US-200-4625 試験：HIV-1 RNA 量がベースラインから 0.5 log_{10} copies/mL 以上減少した被験者の数及び割合－機能的単剤療法期の解析（FAS） 20

表 2. GS-US-200-4625 試験：試験治療下で発現した有害事象の概要（All LEN 解析）（安全性解析対象集団） 20

略号一覧表

略号	英語	日本語
ARV	antiretroviral	抗レトロウイルス
CCDS	core company data sheet	企業中核データシート
CYP	cytochrome P450 enzyme	シトクロム P450
DOAC	direct oral anticoagulants	直接経口抗凝固薬
ESRD	end stage renal disease	末期腎不全
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ISR	injection site reaction	注射部位反応
LEN	lenacapavir	—
OBR	optimized background regimen	最適なバックグラウンドレジメン
PK	pharmacokinetic	薬物動態
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PTP	press through package	—
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
UGT1A1	uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 1A1

1　　添付文書（案）

以下にシュンレンカ皮下注 463.5mg 及びシュンレンカ錠 300mg の添付文書（案）を示す

2023 年 xx 月作成（第 1 版）

貯　　法	室温保存
有効期間	36 ヵ月

日本標準商品分類番号
87625

承認番号	
販売開始	

抗ウイルス化学療法剤（HIV カプシド阻害剤）
レナカパビルナトリウム皮下注

処方箋医薬品注) シュンレンカ®皮下注 463.5mg
SUNLENCA® Subcutaneous Injection 463.5mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

GILEAD

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、フェニトイン・フェノバルビタール、ホスフェニトインナトリウム水和物、カルバマゼピン、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、アパルタミド、エンザルタミド、ミトタン、ロミタピドメシル酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩及びエルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリンを投与中の患者［10.1、16.7.2 参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

有効成分・含量（1 バイアル中）注)	1.5mL 中にレナカパビルナトリウム 473.1mg（レナカパビルとして 463.5mg）
添加剤（1 バイアル中）注)	マクロゴール 300 896.3mg

注）本品は調製時の損失を考慮して、約 0.6mL 過量充填されている。

3.2 製剤の性状

色・剤形	黄色澄明の液で，たやすく検出される不溶性異物を認めない
pH（参考値）	9.0 － 10.2

4. 効能又は効果
多剤耐性 HIV-1 感染症

5. 効能又は効果に関連する注意
以下のいずれも満たす患者に投与すること。［17.1.1 参照］
- 過去の治療において、本剤を含まない既存の抗レトロウイルス療法による適切な治療を行ってもウイルス学的抑制が得られなかった患者
- 薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を実施し、本剤を含まない複数の抗 HIV 薬に耐性を示す患者
- 本剤の投与の前にレナカパビル経口剤を投与し、レナカパビルに対する忍容性が確認された患者

6. 用法及び用量
通常、成人にはレナカパビル経口剤の投与開始後 15 日目に、レナカパビルとして 927mg を皮下投与する。以降は、927mg を 6 ヵ月に 1 回、皮下投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 併用する抗 HIV 薬は、患者の治療歴及び薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考に選択すること。
7.2 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。
7.3 本剤の 2 回目以降の投与は、投与予定日（本剤の最終投与日から 26 週間）の前後 2 週間以内に行うこと。
7.4 本剤の最終投与日から 28 週間超経過したが、本剤投与を再開することが医療上適切である場合、レナカパビル経口剤の投与 1 日目から再開すること。レナカパビル経口剤を再開する際にはレナカパビル経口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 本剤の投与を中止する場合は、以下の点に留意すること。
8.3.1 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］
8.3.2 ウイルス耐性の発現リスクを最小限に抑えるため、可能であれば本剤最終投与後 28 週間以内に、他の抗レトロウイルス療法を開始すること。
8.4 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。
8.4.1 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。
8.4.2 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。
8.4.3 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.、16.7.1、16.7.2 参照］
8.5 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 末期腎不全患者（クレアチニンクリアランスが15mL/min未満）

末期腎不全患者（クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満）を対象とした臨床試験は実施していない。本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）

重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）を対象とした臨床試験は実施していない。本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

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）で乳汁又は胎盤を介して出生児にレナカパビルが移行した報告がある。[8.3.1参照]

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。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）で乳汁又は胎盤を介して出生児にレナカパビルが移行した報告がある。ヒトにおける乳汁への移行は不明である。[8.3.1参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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

レナカパビルはCYP3A、P-gp及びUGT1A1の基質であり、CYP3Aの中程度の阻害薬である。[8.3.1、8.4.3参照]

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） フェニトイン （アレビアチン） フェニトイン・フェノバルビタール （ヒダントールD/E/F） ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン)カルバマゼピン （テグレトール） アパルタミド （アーリーダ） エンザルタミド （イクスタンジ） ミトタン （オペプリム） [2.2、16.7.2参照]	レナカパ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。	これら薬剤の強いCYP3A、P-gp及びUGT1A1の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
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]		セント・ジョーンズ・ワートの強いCYP3A、P-gp及びUGT1A1の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
ロミタピドメシル酸塩 （ジャクスタピッド） [2.2参照]	ロミタピドメシル酸塩の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、ロミタピドメシル酸塩の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 （パルタン） エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン （クリアミン） [2.2参照]	これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	ジゴキシンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血漿中濃度のモニタリングを行うこと。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。
直接経口抗凝固薬（DOAC） リバーロキサバン ダビガトラン エドキサバン	これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
シンバスタチン	シンバスタチンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。シンバスタチンは最低用量から開始し、安全性（ミオパチーなど）をモニタリングしながら慎重に増量すること。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、シンバスタチンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。
コルチコステロイド（全身性） デキサメタゾン ヒドロコルチゾン コルチゾン	全身性コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇した。これら薬剤は最低用量から開始し、安全性をモニタリングしながら慎重に増量すること。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇し、クッシング症候群及び副腎抑制のリスクが増加する。
ミダゾラム（経口） トリアゾラム キニジン [16.7.2参照]	これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
ホスホジエステラーゼ5（PDE-5）阻害薬 シルデナフィル タダラフィル バルデナフィル	これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。勃起不全の治療のためにこれら薬剤を本剤と併用する場合は、これら薬剤は最低用量から開始すること。肺動脈性肺高血圧症の治療のためにタダラフィルを本剤と併用することは推奨されない。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
アタザナビル／リトナビル	レナカパビルの血漿中濃度が上昇する可能性がある。アタザナビル／リトナビルと本剤の併用は推奨されない。	アタザナビル／リトナビルの強いCYP3A、P-gp及びUGT1A1阻害作用により、レナカパビルの血漿中濃度が上昇する可能性がある。
エファビレンツ [16.7.2参照]	レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性があり、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。エファビレンツと本剤の併用は推奨されない。	エファビレンツのCYP3A、P-gp及びUGT1A1誘導作用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下した。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファブチン フェノバルビタール ネビラピン	レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性があり、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。これら薬剤と本剤の併用は推奨されない。	これら薬剤の中程度のCYP3A、P-gp及びUGT1A1誘導作用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性がある。

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。

11.2 その他の副作用

器官分類	3%以上
胃腸障害	悪心
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応（腫脹、疼痛、結節、紅斑、硬結、そう痒感、漏出、不快感、腫瘤、血腫、浮腫、潰瘍）（63%）

本剤及びレナカパビル経口剤の発現頻度

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前にバイアル内の溶液に粒子状物質及び変色がないか目視で確認すること。粒子状物質が含まれていたり溶液が変色している場合は、使用しないこと。

14.1.2 溶液をバイアルから取り出すときは、添付のバイアルアダプターを用いること。

14.1.3 溶液をバイアルから取り出したら、速やかに使用すること。

14.1.4 各バイアルは1回限りの使用とし、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射部位1カ所あたり1.5mLを投与すること。

14.2.2 注射部位は、腹部とし、臍から5cm以上離すこと。

14.2.3 同一箇所への2本の注射は避け、投与ごとに注射部位を変えること。

14.2.4 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、硬結等）には注射しないこと。

14.2.5 バイアルアダプター、シリンジ、注射針は再使用しないこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康被験者

外国人健康被験者にレナカパビル927mgを単回皮下投与したときのレナカパビルの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

レナカパビルを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	927 mg（2x1.5mL）（8例）
AUC_{inf}（h·ng/mL）	232382.4（28.7）[b]
C_{max}（ng/mL）	61.2（43.5）
T_{max}（day）[a]	84.0
$t_{1/2}$（day）[a]	80.8 [b]
CL/F（L/h）	4.2（29.0）[b]

平均値（%CV）
a 中央値
b 7例

16.1.2 HIV感染症患者

多剤治療歴を有するHIV感染症患者にレナカパビルを経口及び皮下投与したときの母集団薬物動態パラメータの推定値は下表のとおりであった。[1)]

多剤治療歴を有するHIV感染症患者にレナカパビルを経口及び皮下投与したときの母集団薬物動態パラメータの推定値

薬物動態パラメータ	投与初日及び2日目：600 mg経口投与、8日目：300mg経口投与、15日目：927mg皮下投与	
	投与初日～15日目	投与15日目～6ヵ月
AUC_{tau}（h·ng/mL）	25962.9（67.8）	251907.2（48.2）
C_{max}（ng/mL）	124.4（85.1）	87.3（49.4）
C_{trough}（ng/mL）	48.6（52.1）	35.1（59.2）

平均値（%CV）
GS-US-200-4625試験（62例）の事後解析による曝露量

母集団薬物動態解析に基づくと、多剤治療歴のあるHIV-1感染症患者におけるレナカパビルの曝露量（AUC_{tau}、C_{max}及びC_{trough}）はHIV-1非感染者よりも29%～84%高かった。[1)]

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

皮下投与後のレナカパビルは完全に吸収される。[2)]

16.3 分布

レナカパビルの血漿蛋白結合率は約99.8%であった（ex vivoデータ）。[3)]

母集団薬物動態解析に基づくと、多剤治療歴のあるHIV-1感染症患者におけるレナカパビルの定常状態の分布容積は976Lであった。

16.4 代謝

外国人健康被験者に^{14}C標識レナカパビル20mgを単回静脈内投与[注)]したとき、血漿中には主に未変化体（血漿中総放射能の69%）が検出され、血漿中総放射能の10%を超える代謝物は検出されなかった。レナカパビルの消失における代謝の寄与は小さい。レナカパビルは、主にCYP3A及びUGT1A1を介する酸化、N-脱アルキル化、水素化、アミド加水分解、グルクロン酸抱合、ヘキソース抱合、ペントース抱合及びグルタチオン抱合により代謝された。[4)]

16.5 排泄

外国人健康被験者に^{14}C標識レナカパビル20mgを単回静脈内投与[注)]したとき、投与した放射能の76%が糞中に排泄され、尿中への排泄は1%未満であった。糞中には主に未変化体（投与量の33%）が検出された。[4)]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害を有する被験者（クレアチニンクリアランスが15mL/min以上30mL/min未満）にレナカパビル300mgを単回経口投与[注)]したとき、レナカパビルのAUC_{inf}及びC_{max}は、腎機能正常被験者と比べて、それぞれ84%及び162%増加した。[5)]（外国人のデータ）

16.6.2 肝機能障害患者

中等度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh分類B）にレナカパビル300mgを単回経口投与[注)]したとき、レナカパビルのAUC_{inf}及びC_{max}は、肝機能正常被験者と比べて、それぞれ47%及び161%増加した。[6)]（外国人のデータ）

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

レナカパビルはCYP3A及びOATP1B1に対して阻害作用を示す。［8.4.3参照］

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は下表のとおりであった。[7)]（外国人のデータ）［2.2、8.4.3、10.1、10.2参照］

併用薬がレナカパビルの薬物動態に及ぼす影響[a, b]

併用薬	併用薬の用量	例数	併用時／単独投与時のレナカパビルの薬物動態パラメータ比（90%信頼区間）	
			C_{max}	AUC
コビシスタット（食後）	150mg 1日1回	29	2.10（1.62, 2.72）	2.28（1.75, 2.96）
ダルナビル/コビシスタット（食後）	800mg/150mg 1日1回	29	2.30（1.79, 2.95）	1.94（1.50, 2.52）

併用薬	併用薬の用量	例数	併用時／単独投与時のレナカパビルの薬物動態パラメータ比（90%信頼区間）	
			C_{max}	AUC
ボリコナゾール（空腹時）	400mg 1日2回、200mg 1日2回[c]	25	1.09 (0.81, 1.47)	1.41 (1.10, 1.81)
アタザナビル/コビシスタット（食後）［10.2参照］	300mg/150mg 1日1回	21	6.60 (4.99, 8.73)	4.21 (3.19, 5.57)
リファンピシン（空腹時）［2.2、10.1参照］	600mg 1日1回	25	0.45 (0.34, 0.60)	0.16 (0.12, 0.20)
エファビレンツ（空腹時）［10.2参照］	600mg 1日1回	18	0.64 (0.45, 0.92)	0.44 (0.32, 0.59)
ファモチジン（本剤投与の2時間前/空腹時）	40mg 1日1回	25	1.01 (0.75, 1.34)	1.28 (1.00, 1.63)

a いずれの薬物相互作用試験もHIV-1非感染者を対象に実施した
b レナカパビル300mg単回経口投与時の成績[注]
c 負荷用量400mgを1日2回投与後、維持用量200mgを1日2回投与

レナカパビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響[a, b]

併用薬	併用薬の用量	例数	併用時／単独投与時の併用薬の薬物動態パラメータ比（90%信頼区間）	
			C_{max}	AUC
テノホビル アラフェナミド（食後）	25mg 単回投与	28	1.24 (0.98, 1.58)	1.32 (1.09, 1.59)
テノホビル[c]			1.23 (1.05, 1.44)	1.47 (1.27, 1.71)
ピタバスタチン（本剤と同時投与/食後）	2mg 単回投与	30	1.00 (0.84, 1.19)	1.11 (1.00, 1.25)
ピタバスタチン（本剤投与の3日後/食後）	2mg 単回投与	28	0.85 (0.69, 1.05)	0.96 (0.87, 1.07)
ロスバスタチン（食後）	5mg 単回投与	30	1.57 (1.38, 1.80)	1.31 (1.19, 1.43)
ミダゾラム（本剤と同時投与/食後）［10.2参照］	2.5mg 単回投与	28	1.94 (1.81, 2.08)	3.59 (3.30, 3.91)
1-hydroxymidazolam[d]［10.2参照］			0.54 (0.50, 0.59)	0.76 (0.72, 0.80)
ミダゾラム（本剤投与の1日後/食後）［10.2参照］	2.5mg 単回投与	28	2.16 (2.02, 2.30)	4.08 (3.77, 4.41)
1-hydroxymidazolam[d]［10.2参照］			0.52 (0.48, 0.57)	0.84 (0.80, 0.88)

a いずれの薬物相互作用試験もHIV-1非感染者を対象に実施した。
b レナカパビル600mgを1日2回2日間投与後、各併用薬とレナカパビル600mg単回併用投与時の成績[注]。レナカパビルの曝露量は本剤の推奨用法・用量[注]での曝露量と同程度又はそれ以上であった。
c テノホビル アラフェナミドはin vivoでテノホビルに代謝される。
d ミダゾラムの主要活性代謝物

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはレナカパビル経口剤の投与開始後15日目に、レナカパビルとして927mgを皮下投与する。以降は、927mgを6ヵ月に1回、皮下投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。」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Ⅱ/Ⅲ相臨床試験

多剤治療歴を有する多剤耐性HIV-1感染症患者を対象とし、レナカパビルナトリウムの有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化部分盲検プラセボ対照並行群間比較試験（GS-US-200-4625試験）を実施した[8)]。主な選択基準は表1のとおりであった。

表1 主な選択基準

選択基準	1. 18歳以上の成人（又は12歳以上かつ体重35kg以上の青少年[a)]）。 2. ウイルス学的失敗をしている抗HIV薬レジメンを8週間以上継続している者。 3. スクリーニング時に血漿中HIV-1RNA量が400 copies/mL以上の者。 4. 核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）、非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）、プロテアーゼ阻害剤(PI)及びインテグラーゼ阻害剤(INSTI)のうち、3種類（1種類2剤以上）以上の抗HIV薬に薬剤耐性を認める者。 5. NRTI、NNRTI、PI及びINSTIのうち、薬剤耐性、忍容性、併用禁忌及び安全性の問題により、十分な活性を有する抗HIV薬が2剤以下しか残されていない者。 6. スクリーニング来院時と比較して、コホート選択来院時に0.5 log_{10}未満のHIV-1 RNA量の減少かつHIV-1 RNA量が400 copies/mL以上の被験者[b]。

a 海外の一部地域のみ。
b コホート1のみ。

コホート1の14日間の並行群間比較期では、治療不成功となったレジメンの投与を継続するとともに投与開始1及び2日目にレナカパビル経口剤600mg又はプラセボ、8日目にレナカパビル経口剤300mg又はプラセボを投与した。並行群間比較期以降は、レナカパビル群の被験者は投与開始15日目より最適なバックグラウンドレジメン（OBR）とともにレナカパビル注射剤927mgを26週間に1回皮下継続投与し、プラセボ群の被験者はOBRとともに投与開始15及び16日目にレナカパビル経口剤600mg、22日目にレナカパビル経口剤300mg、29日目よりレナカパビル注射剤927mgを26週間に1回皮下投与した。コホート2では、OBRとともに投与開始1及び2日目にレナカパビル経口剤600mg、8日目にレナカパビル経口剤300mg、15日目よりレナカパビル注射剤927mgを26週間に1回皮下投与した。

主要有効性評価項目は、コホート1において14日間の並行群間比較期終了時のHIV-1 RNA量がベースラインから0.5log_{10}copies/mL以上減少した被験者の割合とされ、結果は表2のとおりであり、プラセボに対するレナカパビルの優越性が検証された。

表2 HIV-1 RNA量が0.5log_{10}copies/mL以上減少した被験者の割合

	レナカパビル群	プラセボ群
HIV-1 RNA量が0.5log_{10}copies/mL以上減少した被験者の割合	87.5% (21/24例)	16.7% (2/12例)
群間差（95% 信頼区間）	70.8%（34.9、90.0）	
p値	＜ 0.0001	

コホート1における26週及び52週時のウイルス学的抑制が得られた被験者の割合は表3のとおりであった。

表3 レナカパビルとOBR併用による26週[a]及び52週[b]時のウイルス学的抑制が得られた被験者の割合（FDAスナップショットアルゴリズム）

	レナカパビルとOBR併用

	26週	52週
HIV-1 RNA量 50copies/mL未満	81% (29/36)	83% (30/36)

OBR = 最適なバックグラウンドレジメン
a 26週の範囲は184日から232日まで（両端日を含む）であった。
b 52週の範囲は324日から414日まで（両端日を含む）であった。

コホート1及びコホート2においてレナカパビルを投与された72例中 50 例（69.4%、最終被験者がレナカパビル注射剤の皮下投与開始から 52 週経過時の解析）に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位腫脹 26 例（36.1%）、注射部位疼痛 22 例（30.6%）、注射部位紅斑 22 例（30.6%）及び注射部位結節 18 例（25.0%）であった。

[5.参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レナカパビルは、HIV-1 のカプシドタンパク単量体間の界面に直接結合し HIV-1 プロウイルス DNA のカプシド介在性核内取込み、ウイルスの形成及び放出並びにカプシドコア形成等のウイルス複製における複数の重要な段階に関与する HIV-1 カプシドタンパクの機能を阻害することにより、HIV-1 の複製を阻害する。[9)]

18.2 抗ウイルス活性

HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対するレナカパビルの抗ウイルス活性を MT-4 細胞（リンパ芽球様細胞株）、末梢血単核球、初代培養単球/マクロファージ細胞及び CD4 陽性 T リンパ球を用いて評価し、野生型 HIV-1 ウイルスに対する EC_{50} は、0.03～0.19 nmol/L であった。[10)] レナカパビルのタンパク質補正 EC_{95} は、野生型 HIV-1 ウイルスの MT-4 T 細胞株で 4 nmol/L（3.87 ng/mL）であった。[10)]

レナカパビルと主要なクラスの抗レトロウイルス薬(NRTI、NNRTI、INSTI、PI）の代表的薬剤を併用した試験において、相乗的な抗ウイルス効果が認められた。これらの併用では拮抗作用は認められなかった。[11)]

レナカパビルは、培養細胞系において HIV-1 のすべてのグループ M、N 及び O（サブタイプ A、A1、CRF01_AE、CRF01_AG、B、CRF12_BF、C、D、E、F、G、H）に対して抗ウイルス活性を示した。[12)]

18.3 薬剤耐性

18.3.1 In vitro 試験

レナカパビルを用いた in vitro 耐性選択試験により、レナカパビルに対する感受性の低下を示したカプシドタンパクの 7 つの変異（L56I、M66I、Q67H、K70N、N74D/S 及び T107N の単一又は二重変異）が同定され、当該変異導入株におけるレナカパビルに対する感受性は、野生型ウイルスに比べて 4 倍から 3,226 倍超低下した。レナカパビルに対する感受性が野生型ウイルスの 10 倍超低下した変異導入株では、初代ヒト CD4 陽性 T リンパ球及びマクロファージにおける複製能の低下が認められた（野生型ウイルス量のそれぞれ 0.03～28%及び 1.9～72%）。[13)]

18.3.2 臨床試験

GS-US-200-4625 試験では、29%（21/72 例）の被験者が 52 週時の耐性解析の基準（ウイルス学的失敗の確定時点で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上［4 週時点のウイルス学的効果不十分、最終来院時のウイルス学的リバウンド又はウイルス血症］）を満たしたことから、レナカパビル耐性に関連する変異が解析された。レナカパビル耐性に関連するカプシドタンパク変異は、11.1%（8 例）に認められた。被験者の 8.3%（6 例）に M66I 変異が認められ、M66I 単一又は N74D、Q67Q/H/K/N、K70K/N/R/S、T107T/C 及び T107A との組み合わせであった。M66I 変異が認められなかった 2 例中 1 例では K70H、A105A/S/T 及び T107T/N、1 例では Q67H 及び K70R が認められた。

表現型分析において、M66I 及びその他の変異、K70H＋A105A/S/T＋T107T/N 変異並びに Q67H＋K70R 変異を有する株におけるレナカパビルに対する感受性は、野生型ウイルスと比較してそれぞれ 234 倍（中央値）、265 倍及び 15 倍低下を示した。[8)]

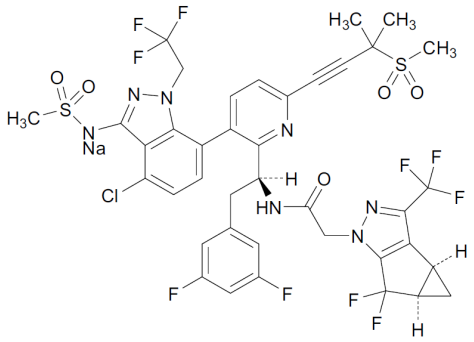
18.4 交差耐性

主要なクラスの抗レトロウイルス薬（NRTI、NNRTI、INSTI、PI）に耐性を示す HIV-1 部位特異的変異株及び患者由来の HIV-1 臨床分離株（58 例）、並びに成熟阻害薬に耐性を示す HIV-1 臨床分離株（32 例）及び侵入阻害薬（EI）クラス（Fostemsavir、Ibalizumab、マラビロク及び Enfuvirtide）に耐性を示す HIV-1 臨床分離株（42 例）に対するレナカパビルの in vitro 抗ウイルス活性を測定した。[14)]

これらすべての変異株に対してレナカパビルの活性の大きな変化は認められなかった。また、レナカパビルの抗ウイルス活性は、自然発生する Gag 多型の存在による影響を受けなかった。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：レナカパビルナトリウム
Lenacapavir Sodium（JAN）
化学名：Monosodium [4-chloro-7-{2-[(1*S*)-1-{2-[(3b*S*,4a*R*)-5,5-difluoro-3-(trifluoromethyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1*H*-cyclopropa[3,4]cyclopenta[1,2-*c*]pyrazol-1-yl]acetamido}-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl]-6-[3-(methanesulfonyl)-3-methylbut-1-yn-1-yl]pyridin-3-yl}-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazol-3-yl](methanesulfonyl)azanide
分子式：$C_{39}H_{31}ClF_{10}N_7NaO_5S_2$
分子量：990.26
化学構造式：



性状：淡黄色～黄色の固体
溶解性：*N,N*-ジメチルホルムアミド、メタノール、*N*-メチル-2-ピロリドン、マクロゴール 300、アセトン又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノールに溶けにくく、2-プロパノール又はジクロロメタンに極めて溶けにくい。
融点：約 228℃
分配係数：Log P＝5.1（オクタノール／水）

20. 取扱い上の注意

本剤は遮光する必要があるため、使用直前まで外箱に入れて保存すること。

22. 包装

2 バイアル（シリンジ 2 筒、注射針（22G、12.7mm）2 本、バイアルアダプター2 個を添付）

23. 主要文献

1) 社内資料：CTRA-2021-1054 試験（2023 年 MM 月 DD 日承認）
2) 社内資料：(2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.2.3.1.1)
3) 社内資料：(2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.2.3.1.2)
4) 社内資料：GS-US-200-4329 試験（2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.2.2.2.1)
5) 社内資料：GS-US-200-4330 試験（2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.2.2.4.1)
6) 社内資料：GS-US-200-4331 試験（2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.2.2.4.2)
7) 社内資料：GS-US-200-4333 試験（2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.2.2.5.1, 2.7.2.3.1.7)
8) 社内資料：GS-US-200-4625 試験（2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.2.4.2.1, 2.7.3.2, 2.7.3.3, 2.7.4.1, 2.7.4.2)、Sorana Segal-Maurer, et. al: N Engl J Med. 2022; 386: 1793-803
9) 社内資料：PC-200-2022 試験、PC-200-2023 試験、PC-200-2024 試験、PC-200-2036 試験、PC-200-2037 試験（2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.2.4.1.1)
10) 社内資料：AD-200-2020 試験（2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD2.6.2.2.1.1)

11）社内資料：PC-200-2030 試験（2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.6.2.5.1）
12）社内資料：PC-200-2020 試験、PC-200-2041 試験（2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.6.2.2.1.3, 2.6.2.2.1.4）
13）社内資料：PC-200-2026 試験（2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.6.2.2.4.2, 2.6.2.2.4.5）
14）社内資料：PC-200-2027 試験、PC-200-2044 試験、PC-200-2037 試験、PC-200-2043 試験（2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.6.2.2.3, 2.7.2.4.2.1）

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

Ⓡ：登録商標

01-GS

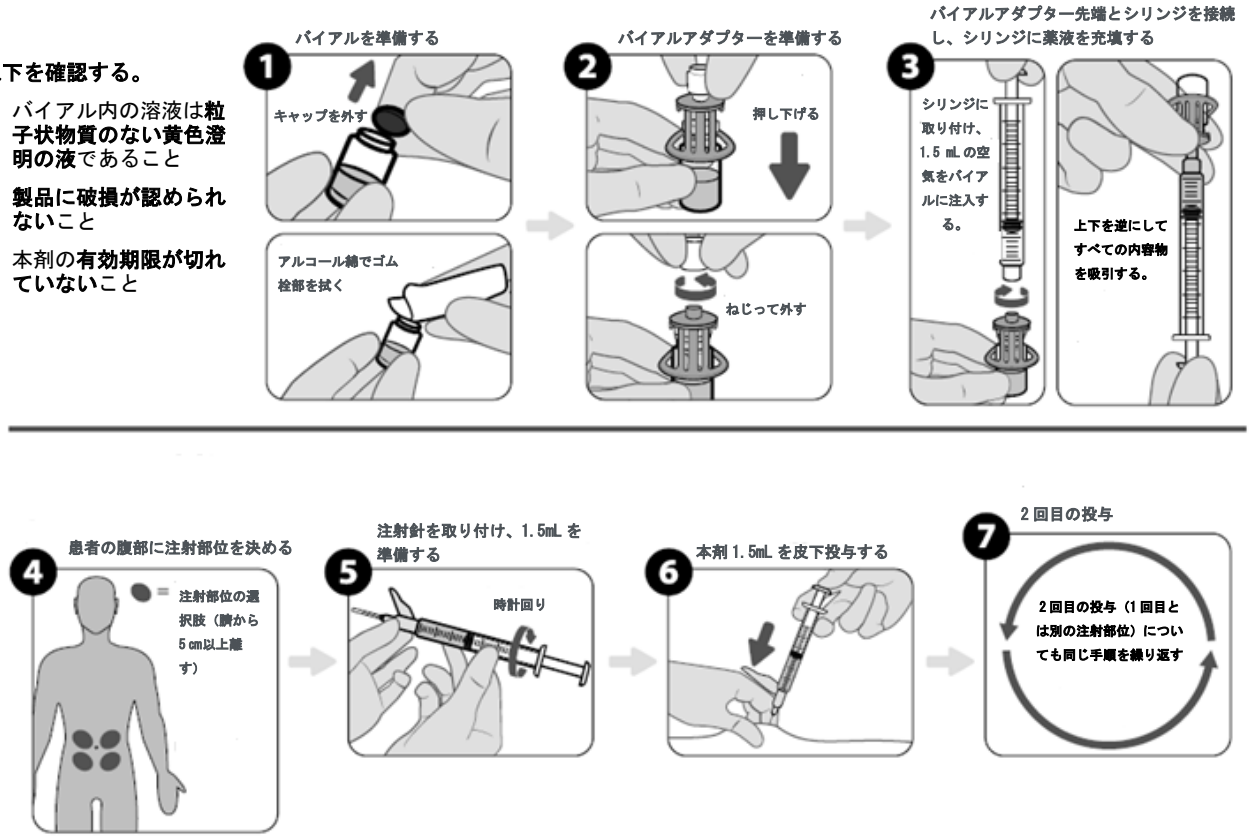
シュンレンカ皮下注 463.5mg の投与方法

図 1　セットの内容



注：単回使用すること

図 2　投与手順



日本標準商品分類番号
87625

貯　　法	室温保存
有効期間	36 ヵ月

承認番号	
販売開始	

抗ウイルス化学療法剤（HIV カプシド阻害剤）
レナカパビルナトリウム錠

処方箋医薬品注) シュンレンカ®錠 300mg

SUNLENCA® Tablets 300mg

GILEAD

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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 リファンピシン、フェニトイン、フェニトイン・フェノバルビタール、ホスフェニトインナトリウム水和物、カルバマゼピン、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、アパルタミド、エンザルタミド、ミトタン、ロミタピドメシル酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩及びエルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリンを投与中の患者［10.1、16.7.2 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分・含量（1 錠中）	レナカパビルナトリウム 306.8mg（レナカパビルとして 300mg）
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコール、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、黒酸化鉄、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

色・剤形	淡褐色のフィルムコーティング錠
外形	
大きさ	長径約 21mm、短径約 10mm、重量約 1560mg
識別コード	GSI・62L

4. 効能又は効果

多剤耐性 HIV-1 感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 以下のいずれも満たす患者に投与すること。［17.1.1 参照］

- 過去の治療において、本剤を含まない既存の抗レトロウイルス療法による適切な治療を行ってもウイルス学的抑制が得られなかった患者
- 薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を実施し、本剤を含まない複数の抗 HIV 薬に耐性を示す患者

5.2 本剤はレナカパビル注射剤の投与に先立つ経口導入としてのみ使用すること。

6. 用法及び用量

通常、成人には投与 1 日目及び 2 日目に 2 錠（レナカパビルとして 600mg）を、8 日目に 1 錠（レナカパビルとして 300mg）を 1 日 1 回経口投与する。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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 併用する抗 HIV 薬は、患者の治療歴及び薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考に選択すること。

7.2 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。

7.3 本剤の投与開始後 15 日目にレナカパビル注射剤の皮下投与を開始すること。レナカパビル注射剤の投与を開始する際には、レナカパビル注射剤の電子添文を参照すること。

7.4 レナカパビル注射剤の最終投与日から 28 週間超経過したが、レナカパビルの投与を再開することが医療上適切である場合、本剤の投与 1 日目から再開すること。

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。

8.2.1 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。

8.2.2 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。

8.2.3 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。

8.2.4 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.、16.7.1、16.7.2 参照］

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（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 末期腎不全患者（クレアチニンクリアランスが15mL/min未満）

末期腎不全患者(クレアチニンクリアランス15mL/min未満)を対象とした臨床試験は実施していない。本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）

重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）を対象とした臨床試験は実施していない。本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

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）で乳汁又は胎盤を介して出生児にレナカパビルが移行した報告がある。

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）で乳汁又は胎盤を介して出生児にレナカパビルが移行した報告がある。ヒトにおける乳汁への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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

レナカパビルはCYP3A、P-gp及びUGT1A1の基質であり、CYP3Aの中程度の阻害薬である。[8.2.4参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン （リファジン） フェニトイン （アレビアチン） フェニトイン・フェノバルビタール （ヒダントールD/E/F） ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) カルバマゼピン （テグレトール） アパルタミド （アーリーダ） エンザルタミド （イクスタンジ） ミトタン （オペプリム） [2.2、16.7.2参照]	レナカパ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。	これら薬剤の強いCYP3A、P-gp及びUGT1A1の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
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]		セント・ジョーンズ・ワートの強いCYP3A、P-gp及びUGT1A1の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
ロミタピドメシル酸塩 （ジャクスタピッド） [2.2参照]	ロミタピドメシル酸塩の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、ロミタピドメシル酸塩の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
メチルエルゴメトリンマレイン酸塩	これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、これら薬剤の
（パルタン） エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン （クリアミン） [2.2参照]		血漿中濃度が上昇する可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	ジゴキシンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血漿中濃度のモニタリングを行うこと。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。
直接経口抗凝固薬（DOAC） リバーロキサバン ダビガトラン エドキサバン	これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
シンバスタチン	シンバスタチンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。シンバスタチンは最低用量から開始し、安全性（ミオパチーなど）をモニタリングしながら慎重に増量すること。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、シンバスタチンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。
コルチコステロイド（全身性） デキサメタゾン ヒドロコルチゾン コルチゾン	全身性コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇した。これら薬剤は最低用量から開始し、安全性をモニタリングしながら慎重に増量すること。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇し、クッシング症候群及び副腎抑制のリスクが増加する。
ミダゾラム（経口） トリアゾラム キニジン [16.7.2参照]	これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
ホスホジエステラーゼ5（PDE-5）阻害薬 シルデナフィル タダラフィル バルデナフィル	これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。勃起不全の治療のためにこれら薬剤を本剤と併用する場合は、これら薬剤は最低用量から開始すること。肺動脈性肺高血圧症の治療のためにタダラフィルを本剤と併用することは推奨されない。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
アタザナビル／リトナビル	レナカパビルの血漿中濃度が上昇する可能性がある。アタザナビル／リトナビルと本剤の併用は推奨されない。	アタザナビル／リトナビルの強いCYP3A、P-gp及びUGT1A1阻害作用により、レナカパビルの血漿中濃度が上昇する可能性がある。
エファビレンツ [16.7.2参照]	レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性があり、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。エファビレンツと本剤の併用は推奨されない。	エファビレンツのCYP3A、P-gp及びUGT1A1誘導作用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下した。
リファブチン フェノバルビタール ネビラピン	レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性があり、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。これら薬剤と本剤の併用は推奨されない。	これら薬剤の中程度のCYP3A、P-gp及びUGT1A1誘導作用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性がある。

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。

11.2 その他の副作用

器官分類	3%以上
胃腸障害	悪心

本剤及びレナカパビル注射剤の発現頻度

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康被験者

外国人健康被験者にレナカパビル 300mg を空腹時に単回経口投与[注)] したときのレナカパビルの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

レナカパビルを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	300 mg (8例)
AUC_{inf} (h･ng/mL)	7692.1 (57.8)
C_{max} (ng/mL)	33.7 (96.3)
T_{max} (h)[a]	4.0 (2.0, 8.0)
$t_{1/2}$ (day)[b]	10.1
CL/F (L/h)	54.8 (61.0)

平均値 (%CV)
a 中央値 (最小値、最大値)
b 中央値

16.1.2 HIV感染症患者

多剤治療歴を有する HIV 感染症患者にレナカパビルを経口及び皮下投与したときの母集団薬物動態パラメータの推定値は下表のとおりであった。[1)]

多剤治療歴を有する HIV 感染症患者にレナカパビルを経口及び皮下投与したときの母集団薬物動態パラメータの推定値

薬物動態パラメータ	投与初日及び2日目：600 mg 経口投与、8日目：300mg 経口投与、15日目：927mg 皮下投与	
	投与初日～15日目	投与15日目～6ヵ月
AUC_{tau} (h･ng/mL)	25962.9 (67.8)	251907.2 (48.2)
C_{max} (ng/mL)	124.4 (85.1)	87.3 (49.4)
C_{trough} (ng/mL)	48.6 (52.1)	35.1 (59.2)

平均値 (%CV)
GS-US-200-4625 試験 (62例) の事後解析による曝露量

母集団薬物動態解析に基づくと、多剤治療歴のあるHIV-1感染症患者におけるレナカパビルの曝露量 (AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{trough}) はHIV-1非感染者よりも29%～84%高かった。[1)]

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

レナカパビルを経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは低い (約6～10%)。[2)]

16.2.2 食事の影響

外国人健康被験者 (各群8例) にレナカパビル300mgを低脂肪食又は高脂肪食の摂取後に単回経口投与[注)] したときのレナカパビルの AUC、C_{max} 及び T_{max} は、空腹時投与時と同程度であった。[3)]

16.3 分布

レナカパビルの血漿蛋白結合率は約99.8%であった (ex vivo データ)。[4)]

母集団薬物動態解析に基づくと、多剤治療歴のあるHIV-1感染症患者におけるレナカパビルの定常状態の分布容積は976Lであった。

16.4 代謝

外国人健康被験者に ^{14}C 標識レナカパビル 20mg を単回静脈内投与[注)] したとき、血漿中には主に未変化体 (血漿中総放射能の69%) が検出され、血漿中総放射能の 10%を超える代謝物は検出されなかった。レナカパビルの消失における代謝の寄与は小さい。レナカパビルは、主にCYP3A及びUGT1A1を介する酸化、N-脱アルキル化、水素化、アミド加水分解、グルクロン酸抱合、ヘキソース抱合、ペントース抱合及びグルタチオン抱合により代謝された。[5)]

16.5 排泄

外国人健康被験者に ^{14}C 標識レナカパビル 20mg を単回静脈内投与[注)] したとき、投与した放射能の76%が糞中に排泄され、尿中への排泄は1%未満であった。糞中には主に未変化体 (投与量の33%) が検出された。[5)]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害を有する被験者 (クレアチニンクリアランスが15mL/min以上30mL/min未満) にレナカパビル300mgを単回経口投与[注)] したとき、レナカパビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は、腎機能正常被験者と比べて、それぞれ84%及び162%増加した。[6)] (外国人のデータ)

16.6.2 肝機能障害患者

中等度の肝機能障害を有する被験者 (Child-Pugh分類B) にレナカパビル300mgを単回経口投与[注)] したとき、レナカパビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は、肝機能正常被験者と比べて、それぞれ47%及び161%増加した。[7)] (外国人のデータ)

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

レナカパビルは CYP3A 及び OATP1B1 に対して阻害作用を示す。[8.2.4参照]

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は下表のとおりであった。[8)] (外国人のデータ) [2.2、8.2.4、10.1、10.2参照]

併用薬がレナカパビルの薬物動態に及ぼす影響[a, b]

併用薬	併用薬の用量	例数	併用時／単独投与時のレナカパビルの薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)	
			C_{max}	AUC
コビシスタット (食後)	150mg 1日1回	29	2.10 (1.62, 2.72)	2.28 (1.75, 2.96)
ダルナビル / コビシスタット (食後)	800mg/150mg 1日1回	29	2.30 (1.79, 2.95)	1.94 (1.50, 2.52)
ボリコナゾール (空腹時)	400mg 1日2回、200mg 1日2回[c]	25	1.09 (0.81, 1.47)	1.41 (1.10, 1.81)
アタザナビル/コビシスタット (食後) [10.2参照]	300mg/150mg 1日1回	21	6.60 (4.99, 8.73)	4.21 (3.19, 5.57)
リファンピシン (空腹時) [2.2、10.1参照]	600mg 1日1回	25	0.45 (0.34, 0.60)	0.16 (0.12, 0.20)
エファビレンツ (空腹時) [10.2参照]	600mg 1日1回	18	0.64 (0.45, 0.92)	0.44 (0.32, 0.59)
ファモチジン (本剤投与の2時間前/空腹時)	40mg 1日1回	25	1.01 (0.75, 1.34)	1.28 (1.00, 1.63)

a いずれの薬物相互作用試験もHIV-1非感染者を対象に実施した
b レナカパビル300mgを単回経口投与時の成績[注)]
c 負荷用量400mgを1日2回投与後、維持用量200mgを1日2回投与

レナカパビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響[a, b]

併用薬	併用薬の用量	例数	併用時／単独投与時の併用薬の薬物動態パラメータ比（90%信頼区間）	
			C_{max}	AUC
テノホビル アラフェナミド（食後）	25mg 単回投与	28	1.24 (0.98, 1.58)	1.32 (1.09, 1.59)
テノホビル[c]			1.23 (1.05, 1.44)	1.47 (1.27, 1.71)
ピタバスタチン（本剤と同時投与/食後）	2mg 単回投与	30	1.00 (0.84, 1.19)	1.11 (1.00, 1.25)
ピタバスタチン（本剤投与の 3 日後/食後）	2mg 単回投与	28	0.85 (0.69, 1.05)	0.96 (0.87, 1.07)
ロスバスタチン（食後）	5mg 単回投与	30	1.57 (1.38, 1.80)	1.31 (1.19, 1.43)
ミダゾラム（本剤と同時投与/食後）［10.2 参照］	2.5mg 単回投与	28	1.94 (1.81, 2.08)	3.59 (3.30, 3.91)
1-hydroxymidazolam[d] ［10.2 参照］			0.54 (0.50, 0.59)	0.76 (0.72, 0.80)
ミダゾラム（本剤投与の 1 日後/食後）［10.2 参照］	2.5mg 単回投与	28	2.16 (2.02, 2.30)	4.08 (3.77, 4.41)
1-hydroxymidazolam[d]［10.2 参照］			0.52 (0.48, 0.57)	0.84 (0.80, 0.88)

a いずれの薬物相互作用試験もHIV-1非感染者を対象に実施した
b レナカパビル600mgを1日2回2日間投与後、各併用薬とレナカパビル600mgを単回併用投与時の成績[注]。レナカパビルの曝露量は本剤の推奨用法・用量[注]での曝露量と同程度又はそれ以上であった。
c テノホビル アラフェナミドはin vivoでテノホビルに代謝される。
d ミダゾラムの主要活性代謝物

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には投与 1 日目及び 2 日目に 2 錠（レナカパビルとして 600mg）を、8 日目に 1 錠（レナカパビルとして 300mg）を 1 日 1 回経口投与する。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。」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Ⅱ/Ⅲ相臨床試験

多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者を対象とし、レナカパビルナトリウムの有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化部分盲検プラセボ対照並行群間比較試験（GS-US-200-4625 試験）を実施した[9]。主な選択基準は表 1 のとおりであった。

表 1 主な選択基準

選択基準	1. 18 歳以上の成人（又は 12 歳以上かつ体重 35kg 以上の青少年[a]）。 2. ウイルス学的失敗をしている抗 HIV 薬レジメンを 8 週間以上継続している者。 3. スクリーニング時に血漿中 HIV-1RNA 量が 400 copies/mL 以上の者。 4. 核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）、非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）、プロテアーゼ阻害剤（PI）及びインテグラーゼ阻害剤（INSTI）のうち、3 種類（1 種類 2 剤以上）以上の抗 HIV 薬に薬剤耐性を認める者。 5. NRTI、NNRTI、PI 及び INSTI のうち、薬剤耐性、忍容性、併用禁忌及び安全性の問題により、十分な活性を有する抗 HIV 薬が 2 剤以下しか残されていない者。 6. スクリーニング来院時と比較して、コホート選択来院時に 0.5 $\log_{10}$ 未満の HIV-1 RNA 量の減少かつ HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 以上の被験者[b]。

a 海外の一部地域のみ。
b コホート 1 のみ。

コホート 1 の 14 日間の並行群間比較期では、治療不成功となったレジメンの投与を継続するとともに投与開始 1 及び 2 日目にレナカパビル経口剤 600mg 又はプラセボ、8 日目にレナカパビル経口剤 300mg 又はプラセボを投与した。並行群間比較期以降は、レナカパビル群の被験者は投与開始 15 日目より最適なバックグラウンドレジメン(OBR)とともにレナカパビル注射剤 927mg を 26 週間に 1 回皮下継続投与し、プラセボ群の被験者は OBR とともに投与開始 15 及び 16 日目にレナカパビル経口剤 600mg、22 日目にレナカパビル経口剤 300mg、29 日目よりレナカパビル注射剤 927mg を 26 週間に 1 回皮下投与した。コホート 2 では、OBR とともに投与開始 1 及び 2 日目にレナカパビル経口剤 600mg、8 日目にレナカパビル経口剤 300mg、15 日目よりレナカパビル注射剤 927mg を 26 週間に 1 回皮下投与した。

主要有効性評価項目は、コホート 1 において 14 日間の並行群間比較期終了時の HIV-1 RNA 量がベースラインから 0.5$\log_{10}$copies/mL 以上減少した被験者の割合とされ、結果は表 2 のとおりであり、プラセボに対するレナカパビルの優越性が検証された。

表 2 HIV-1 RNA 量が 0.5$\log_{10}$copies/mL 以上減少した被験者の割合

	レナカパビル群	プラセボ群
HIV-1 RNA量が 0.5$\log_{10}$copies/mL以上減少した被験者の割合	87.5% (21/24例)	16.7% (2/12例)
群間差（95% 信頼区間）	70.8%（34.9、90.0）	
p値	＜ 0.0001	

コホート 1 における 26 週及び 52 週時のウイルス学的抑制が得られた被験者の割合は表 3 のとおりであった。

表 3 レナカパビルと OBR 併用による 26 週[a]及び 52 週[b]時のウイルス学的抑制が得られた被験者の割合（FDA スナップショットアルゴリズム）

	レナカパビルとOBR併用	
	26週	52週
HIV-1 RNA量 50copies/mL未満	81%（29/36）	83%（30/36）

OBR = 最適なバックグラウンドレジメン
a 26週の範囲は184日から232日まで（両端日を含む）であった。
b 52週の範囲は324日から414日まで（両端日を含む）であった。

コホート 1 及びコホート 2 においてレナカパビルを投与された 72 例中 50 例（69.4%、最終被験者がレナカパビル注射剤の皮下投与開始から 52 週経過時の解析）に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位腫脹 26 例（36.1%）、注射部位疼痛 22 例（30.6%）、注射部位紅斑 22 例（30.6%）及び注射部位結節 18 例（25.0%）であった。
[5.1 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レナカパビルは、HIV-1 のカプシドタンパク単量体間の界面に直接結合し HIV-1 プロウイルス DNA のカプシド介在性核内取込み、ウイルスの形成及び放出並びにカプシドコア形成等のウイルス複製における複数の重要な段階に関与する HIV-1 カプシドタンパクの機能を阻害することにより、HIV-1 の複製を阻害する。[10)]

18.2 抗ウイルス活性

HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対するレナカパビルの抗ウイルス活性を MT-4 細胞（リンパ芽球様細胞株）、末梢血単核球、初代培養単球/マクロファージ細胞及び CD4 陽性 T リンパ球を用いて評価し、野生型 HIV-1 ウイルスに対する EC_{50} は、0.03～0.19 nmol/L であった。[11)] レナカパビルのタンパク質補正 EC_{95} は、野生型 HIV-1 ウイルスの MT-4 T 細胞株で 4 nmol/L（3.87 ng/mL）であった。[11)]

レナカパビルと主要なクラスの抗レトロウイルス薬（NRTI、NNRTI、INSTI、PI）の代表的薬剤を併用した試験において、相乗的な抗ウイルス効果が認められた。これらの併用では拮抗作用は認められなかった。[12)]

レナカパビルは、培養細胞系において HIV-1 のすべてのグループ M、N 及び O（サブタイプ A、A1、CRF01_AE、CRF01_AG、B、CRF12_BF、C、D、E、F、G、H）に対して抗ウイルス活性を示した。[13)]

18.3 薬剤耐性

18.3.1 In vitro 試験

レナカパビルを用いた in vitro 耐性選択試験により、レナカパビルに対する感受性の低下を示したカプシドタンパクの 7 つの変異（L56I、M66I、Q67H、K70N、N74D/S 及び T107N の単一又は二重変異）が同定され、当該変異導入株におけるレナカパビルに対する感受性は、野生型ウイルスに比べて 4 倍から 3,226 倍超低下した。レナカパビルに対する感受性が野生型ウイルスの 10 倍超低下した変異導入株では、初代ヒト CD4 陽性 T リンパ球及びマクロファージにおける複製能の低下が認められた（野生型ウイルス量のそれぞれ 0.03～28%及び 1.9～72%）。[14)]

18.3.2 臨床試験

GS-US-200-4625 試験では、29%（21/72 例）の被験者が 52 週時の耐性解析の基準（ウイルス学的失敗の確定時点で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上［4 週時点のウイルス学的効果不十分、最終来院時のウイルス学的リバウンド又はウイルス血症］）を満たしたことから、レナカパビル耐性に関連する変異が解析された。レナカパビル耐性に関連するカプシドタンパク変異は、11.1%（8 例）に認められた。被験者の 8.3%（6 例）に M66I 変異が認められ、M66I 単一又は N74D、Q67Q/H/K/N、K70K/N/R/S、T107T/C 及び T107A との組み合わせであった。M66I 変異が認められなかった 2 例中 1 例では K70H、A105A/S/T 及び T107T/N、1 例では Q67H 及び K70R が認められた。

表現型分析において、M66I 及びその他の変異、K70H＋A105A/S/T＋T107T/N 変異並びに Q67H＋K70R 変異を有する株におけるレナカパビルに対する感受性は、野生型ウイルスと比較してそれぞれ 234 倍（中央値）、265 倍及び 15 倍低下を示した。[9)]

18.4 交差耐性

主要なクラスの抗レトロウイルス薬（NRTI、NNRTI、INSTI、PI）に耐性を示す HIV-1 部位特異的変異株及び患者由来の HIV-1 臨床分離株（58 例）、並びに成熟阻害薬に耐性を示す HIV-1 臨床分離株（32 例）及び侵入阻害薬（EI）クラス（Fostemsavir、Ibalizumab、マラビロク及び Enfuvirtide）に耐性を示す HIV-1 臨床分離株（42 例）に対するレナカパビルの in vitro 抗ウイルス活性を測定した。[15)]

これらすべての変異株に対してレナカパビルの活性の大きな変化は認められなかった。また、レナカパビルの抗ウイルス活性は、自然発生する Gag 多型の存在による影響を受けなかった。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：レナカパビルナトリウム

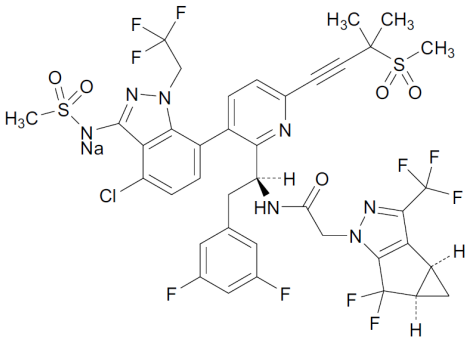
Lenacapavir Sodium（JAN）

化学名：Monosodium [4-chloro-7-{2-[(1*S*)-1-{2-[(3b*S*,4a*R*)-5,5-difluoro-3-(trifluoromethyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1*H*-cyclopropa[3,4]cyclopenta[1,2-*c*]pyrazol-1-yl]acetamido}-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl]-6-[3-(methanesulfonyl)-3-methylbut-1-yn-1-yl]pyridin-3-yl}-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazol-3-yl](methanesulfonyl)azanide

分子式：$C_{39}H_{31}ClF_{10}N_7NaO_5S_2$

分子量：990.26

化学構造式：



性状：淡黄色～黄色の固体

溶解性：*N,N*-ジメチルホルムアミド、メタノール、*N*-メチル-2-ピロリドン、マクロゴール 300、アセトン又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノールに溶けにくく、2-プロパノール又はジクロロメタンに極めて溶けにくい。

融点：約 228℃

分配係数：Log P＝5.1（オクタノール／水）

22. 包装

5 錠（5 錠×1、乾燥剤入り）PTP

23. 主要文献

1) 社内資料：CTRA-2021-1054 試験（2023 年 MM 月 DD 日承認）
2) 社内資料：（2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.2.3.1.1）
3) 社内資料：GS-US-200-4071 試験（2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.1.2.2.1）
4) 社内資料：（2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.2.3.1.2）
5) 社内資料：GS-US-200-4329 試験（2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.2.2.2.1）
6) 社内資料：GS-US-200-4330 試験（2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.2.2.4.1）
7) 社内資料：GS-US-200-4331 試験（2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.2.2.4.2）
8) 社内資料：GS-US-200-4333 試験（2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.2.2.5.1, 2.7.2.3.1.7）
9) 社内資料：GS-US-200-4625 試験（2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.2.4.2.1, 2.7.3.2, 2.7.3.3, 2.7.4.1, 2.7.4.2）、Sorana Segal-Maurer, et. al: N Engl J Med. 2022; 386: 1793-803
10) 社内資料：PC-200-2022 試験、PC-200-2023 試験、PC-200-2024 試験、PC-200-2036 試験、PC-200-2037 試験（2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.2.4.1.1）
11) 社内資料：AD-200-2020 試験（2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
12) 社内資料：PC-200-2030 試験（2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.6.2.5.1）
13) 社内資料：PC-200-2020 試験、PC-200-2041 試験（2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.6.2.2.1.3, 2.6.2.2.1.4）
14) 社内資料：PC-200-2026 試験（2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.6.2.2.4.2、2.6.2.2.4.5）
15) 社内資料：PC-200-2027 試験、PC-200-2044 試験、PC-200-2037 試験、PC-200-2043 試験（2023 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.6.2.2.3, 2.7.2.4.2.1）

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

Ⓡ：登録商標

01-GS

2　効能・効果の設定根拠

レナカパビル（以下、LEN 又は本剤）の効能・効果及び設定根拠について以下に示す。

2.1　効能・効果

多剤耐性 HIV-1 感染症

2.2　効能・効果の設定根拠

本剤の効能・効果は、多剤治療歴を有する HIV 陽性者を対象とした第 2/3 相試験（GS-US-200-4625 試験）に基づき設定した。

2.2.1　GS-US-200-4625 試験

本試験は、多剤治療歴を有する多剤耐性の HIV-1 陽性者を対象に最適なバックグランドレジメン（OBR）の併用下で本剤の安全性及び有効性を評価する第 2/3 相、無作為化、プラセボ対照、多施設共同試験であり、2 つのコホートから構成された。コホート 1 は、14 日間の機能的単剤治療期及び維持療法期から成り、コホート選択来院時にスクリーニング来院時と比較して 0.5 $\log_{10}$ 未満の HIV-1 RNA 量の減少かつ HIV-1 RNA 量 400 copies/mL 以上の適格な被験者を組み入れ、盲検下で、本剤 14 日間経口投与群又は本剤と識別不能なプラセボ 14 日間経口投与群のいずれかに 2:1 で無作為に割付けた。機能的単剤療法期では、治療不成功となったレジメンの投与を継続するとともに本剤又はプラセボを投与した。機能的単剤療法期以降の維持療法期では、LEN 群の被験者は最適な OBR とともに本剤を継続投与し、プラセボ群の被験者は OBR とともに本剤の投与を開始した。コホート 1 の組入れが完了した場合又は被験者がコホート 1 の選択基準に合致しなかった場合（例えば、コホート選択来院時にスクリーニング来院と比較して 0.5 $\log_{10}$ 以上の HIV-1 RNA 量の減少及び／又は HIV-1 RNA 量 400 copies/mL 未満）は、経口導入治療期及び維持療法期から成るコホート 2 へ組み入れた。

コホート 1 の被験者の大部分が男性（72.2%、36 例中 26 例）で、年齢の中央値は 54 歳（範囲：24～71 歳）であった（CTD 2.7.3、3.1.1.2 項）。

コホート 1 の被験者のベースラインの疾患特性は多剤治療歴を有する患者集団のプロファイルと一致しており、前治療の抗レトロウイルス（ARV）薬剤数の中央値は 9（範囲：2～24）、75.0%（27 例）の被験者が CD4 細胞数 200 cells/μL 未満であった。

コホート 2 の被験者のベースラインの疾患特性は、コホート 1 の被験者と概ね同様であった。

主要有効性評価項目は、コホート 1 の 14 日間の機能的単剤療法期終了時点で HIV-1 RNA 量がベースラインから 0.5 $\log_{10}$ copies/mL 以上減少した被験者の割合とした。帰無仮説は、コホート 1 の LEN 群とプラセボ群の間で、機能的単剤療法期終了時点での HIV-1 RNA 量がベースラインから 0.5 $\log_{10}$ copies/mL 以上減少した被験者の割合に差がないことであった。

本剤はプラセボに対し、優越性の主要評価項目を達成した。HIV-1 RNA 量がベースラインから 0.5 $\log_{10}$ copies/mL 以上減少した被験者の割合は、LEN 群の方がプラセボ群よりも有意に高かった（87.5% vs 16.7%、$P < 0.0001$）（表 1）。

表 1.　GS-US-200-4625 試験：HIV-1 RNA 量がベースラインから 0.5 log_{10} copies/mL 以上減少した被験者の数及び割合－機能的単剤療法期の解析（FAS）

	Cohort 1		LEN vs Placebo	
	LEN (N = 24)	Placebo (N = 12)	*P* Value	Proportional Difference (95% CI)
Number and proportion of participants achieving a reduction in HIV-1 RNA of ≥ 0.5 log_{10} copies/mL from baseline	21 (87.5%)	2 (16.7%)	< 0.0001	70.8% (34.9% to 90.0%)

LEN = lenacapavir
The 95% CI of the difference in percentages of response between treatment groups and the corresponding *P* value were calculated based on an unconditional exact method using 2 invert 1-sided tests (Chan and Zhang method).
Source: m2.7.3, Table 12

コホート 1 で本剤を投与された被験者では、高いウイルス学的抑制率が Week 52 まで維持されており、FDA スナップショットアルゴリズムによる HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成した被験者の割合は 83.3%（36 例中 30 例）、HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 未満を達成した被験者の割合は 86.1%（36 例中 31 例）であった（CTD 2.7.3 ADDENDUM、Table 7 参照）。また、コホート 2 の Week 26 時点の有効性の結果は、Week 26 の中間治験総括報告書（CSR）で報告されたコホート 1 の結果と同様であった。

コホート 1 の機能的単剤療法期間中に有害事象が認められた被験者の割合は、LEN 群で 37.5%（24 例中 9 例）、プラセボ群で 25.0%（12 例中 3 例）であった（CTD 2.7.4、2.1.1 項）。2 例以上に発現した有害事象は悪心のみであった（12.5%、LEN 群の 3 例）。全ての有害事象は Grade 1 又は 2 であった。2 例以上に発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象は悪心（8.3%、LEN 群の 2 例）であった。

All LEN 解析（本剤［経口又は皮下］を少なくとも 1 回投与された被験者を対象とする）の結果、コホート 1 及び 2 で本剤が投与され、有害事象を発現した被験者の割合は 93.1%（72 例中 67 例）であった（表 2）。

表 2.　GS-US-200-4625 試験：試験治療下で発現した有害事象の概要（All LEN 解析）（安全性解析対象集団）

	Cohort 1				
Number (%) of Participants With Any	LEN (N = 24)	Placebo LEN (N = 12)	Total (N = 36)	Cohort 2 (N = 36)	Total (N = 72)
TEAE	22 (91.7%)	12 (100.0%)	34 (94.4%)	33 (91.7%)	67 (93.1%)
TEAE with Grade 3 or higher	3 (12.5%)	3 (25.0%)	6 (16.7%)	10 (27.8%)	16 (22.2%)
TEAE with Grade 2 or higher	14 (58.3%)	7 (58.3%)	21 (58.3%)	25 (69.4%)	46 (63.9%)
TEAE related to study drug	17 (70.8%)	6 (50.0%)	23 (63.9%)	25 (69.4%)	48 (66.7%)

Number (%) of Participants With Any	Cohort 1			Cohort 2 (N = 36)	Total (N = 72)
	LEN (N = 24)	Placebo LEN (N = 12)	Total (N = 36)		
TEAE related to study drug with Grade 3 or higher	0	0	0	4 (11.1%)	4 (5.6%)
TEAE related to study drug with Grade 2 or higher	7 (29.2%)	3 (25.0%)	10 (27.8%)	12 (33.3%)	22 (30.6%)
TE serious AE	2 (8.3%)	3 (25.0%)	5 (13.9%)	3 (8.3%)	8 (11.1%)
TE serious AE related to study drug	0	0	0	0	0
TEAE leading to premature discontinuation of study drug	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
TEAE leading to premature discontinuation of study	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)
All deaths	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)

AE = adverse event; LEN = lenacapavir (GS-6207); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants; TE = treatment emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event
AEs were coded according to MedDRA Version 23.1.
TEAE was defined as an AE that began on or after the first dose date of LEN.
Severity grades were defined by Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events (corrected Version 2.1, dated July 2017).
Death includes any death that occurred on and after the first dose of LEN.
Source: m2.7.4 Addendum, Table 3

最もよくみられた上位 3 つの有害事象はいずれも注射部位反応（ISR）であり、以下のとおりであった（CTD 2.7.4 ADDENDUM、Table 6 参照）。

- 注射部位疼痛（37.5%、72 例中 27 例）
- 注射部位腫脹（33.3%、72 例中 24 例）
- 注射部位紅斑（27.8%、72 例中 20 例）

有害事象の大部分は、重症度が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の有害事象は、16 例（22.2%）の被験者で報告された。

全体では、66.7%（72 例中 48 例）の被験者で治験薬と関連のある有害事象が認められた。最も多く報告された治験薬と関連のある有害事象は、注射部位疼痛及び注射部位腫脹（各 30.6%、22 例）、注射部位紅斑（25.0%、18 例）並びに注射部位結節（23.6%、17 例）であった。治験薬と関連ありと判断された Grade 3 以上の有害事象は 4 例の被験者で発現し、その内訳は、発疹及び腹部膿瘍（1 例）、注射部位腫脹及び注射部位紅斑（1 例）、注射部位疼痛（1 例）並びに免疫再構築炎症反応症候群（1 例）であった。腹部膿瘍の有害事象は、二次感染による注射部位の膿瘍であり、最も可能性のある原因として被験者が注射部位をかいたことが考えられた。

全体では、治験薬と関連のある ISR が 45 例（62.5%）の被験者で認められた。これらの ISR の重症度は、2 例（2.8%）の被験者で発現し、数日後に回復した Grade 3 の ISR を除き、いずれも Grade 1 又は 2 であった。Week 26 以降、新たな Grade 3 又は 4 の ISR は報告されなかった。治験薬と関連のある ISR の全発現期間の中央値（第 1 四分位数［Q1］、第 3 四分位数［Q3］）は、8（3、

67）日間であった（CTD 2.7.4 補遺、2.1.7.1 項参照）。

本剤は、他の複数の ARV 薬剤クラスへの耐性を獲得した多剤治療歴を有する HIV 陽性者において強力な抗ウイルス活性を示し、持続的なウイルス抑制及び免疫機能の回復に寄与した。また、多剤治療歴を有する HIV 陽性者において良好な安全性プロファイルを示した。

現行の ARV 薬による治療が失敗した多剤治療歴を有する HIV 陽性者では新規クラスの強力な ARV 薬に対するアンメットメディカルニーズは高く、本剤の有効性、安全性、忍容性及び投与法は、これらの患者に大きなベネフィットをもたらすものと考えられる。従って、治療選択肢が限られる多剤耐性 HIV 陽性者における高いアンメットメディカルニーズを充足する可能性を有している。

以上より、本剤の効能・効果を「多剤耐性 HIV-1 感染症」として設定した。

3　　用法・用量の設定根拠

3.1　　用法・用量

シュンレンカ皮下注 463.5mg

通常、成人にはレナカパビルとして 927mg を 6 ヵ月に 1 回皮下投与する（1 ヵ所当たり 1.5mL を 2 ヵ所に投与）。

シュンレンカ錠 300mg

通常、成人には投与 1 日目及び 2 日目に食事の有無に関わらず 1 回 2 錠（レナカパビルとして計 600mg）経口投与し、8 日目に食事の有無に関わらず 1 回 1 錠（レナカパビルとして 300mg）経口投与する。

3.2　　用法・用量の設定根拠

平成 10 年 11 月 12 日医薬審第 1015 号「HIV 感染症治療薬の製造又は輸入承認申請の取扱いについて」に基づく事前評価を踏まえ、本剤の有効性及び安全性を検証した第 2/3 相試験（GS-US-200-4625 試験）で選択された LEN の投与レジメンを本剤の用法・用量として設定した。

4　使用上の注意の設定根拠

禁忌及び使用上の注意	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） （両剤共通） 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、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ含有食品、アパルタミド、エンザルタミド、ミトタン、ロミタピドメシル酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩及びエルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリンを投与中の患者	類薬の国内添付文書を参考とし、本剤の企業中核データシート（CCDS）を基に設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 （両剤共通） 5.1 本剤は、薬剤耐性、忍容性又は安全性の問題により、抗レトロウイルス療法が失敗した HIV-1 陽性者に使用すること。 （シュンレンカ皮下注 463.5mg） 5.2 本剤の投与の前にレナカパビル経口剤の投与を完了した患者を対象とすること。レナカパビル経口剤の投与スケジュールはレナカパビル経口剤の電子添文を参照すること。 （シュンレンカ錠 300mg） 5.2 本剤は 6 ヵ月ごとに投与するレナカパビル注射剤の投与に先立って、経口導入として使用すること。レナカパビル注射剤の投与スケジュールはレナカパビル注射剤の電子添文を参照すること。	LEN の有効性、安全性及び忍容性は、これらの患者に大きなベネフィットをもたらすものと考えられることから、本剤の CCDS を基に設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 （両剤共通） 7.1 本剤は他の抗レトロウイルス薬と併用すること。 7.2 本剤の投与スケジュールを遵守すること。 （シュンレンカ皮下注 463.5mg） 7.3 本剤の初回投与は、レナカパビル経口剤の投与開始後 15 日目に行うこと。	本剤の CCDS を基に設定した。

禁忌及び使用上の注意	設定根拠
7.4 維持用量として本剤の最終投与日から 26 週間後（24～28 週間）に投与すること。 7.5 最終投与日から 28 週間超経過したが、本剤の継続が医療上適切である場合は、レナカパビル経口剤の再投与（1 日目、2 日目、8 日目）後、15 日目から本剤の投与を再度開始すること（レナカパビル経口剤の電子添文を参照すること）。 7.6 レナカパビル経口剤の 2 日目又は 8 日目の投与有無に関わらず、15 日目に本剤を投与すること。 （シュンレンカ錠 300mg） 7.3 レナカパビル注射剤の最終投与日から 28 週間超経過したが、レナカパビル注射剤の継続が医療上適切である場合は、本剤の投与 1 日目から再度開始すること。 7.4 投与 2 日目に本剤 600mg を投与せず 6 日経過していない場合は、速やかに本剤 600mg を投与し、8 日目に本剤 300mg を投与する。一方、投与 2 日目に本剤 600mg を投与せず 6 日以上経過した場合は、速やかに本剤 600mg を投与し、15 日目に本剤 300mg を投与する。 7.5 投与 8 日目に本剤 300mg を投与せず 6 日経過していない場合は、速やかに本剤 300mg を投与する。一方、投与 8 日目に本剤 300mg を投与せず 6 日以上経過した場合は、15 日目に本剤 300mg を投与する。	
8. 重要な基本的注意 （両剤共通） 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	類薬の国内添付文書を参考として設定した。

禁忌及び使用上の注意	設定根拠
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。 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。	
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 （両剤共通） 9.2 腎機能障害患者 9.2.1 末期腎不全患者（クレアチニンクリアランスが 15mL/min 未満） 末期腎不全患者（クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満又は腎代替療法）を対象とした臨床試験は実施していない。 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（Child-Pugh 分類 C）を対象とした臨床試験は実施していない。 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。動物試験では、催奇形性や生殖機能への影響は認められなかった。また、妊娠中の母動物にレナカパビ	本剤の CCDS を基に、類薬の国内添付文書を参考として設定した。

<table>
<tr><th>禁忌及び使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>ルを投与したラット及びウサギの児では、発育に関する評価項目に毒性学的に意義のある影響は認められなかった。
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）で出生児にレナカパビルが移行した報告がある。ヒトにおける乳汁への移行は不明である。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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。</td><td></td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
（両剤共通）
レナカパビルは CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 の基質であり、CYP3A の中程度の阻害薬である。
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）
フェニトイン
（アレビアチン）
ホスフェニトインナトリウム水和物
（ホストイン）
カルバマゼピン
（テグレトール）
アパルタミド
（アーリーダ）
エンザルタミド
（イクスタンジ）
ミトタン
（オペプリム）</td><td>レナカパ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。</td><td>これら薬剤の強い CYP3A、P-gp 及び／又は UGT1A1 の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。</td></tr><tr><td>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</td><td></td><td>セント・ジョーンズ・ワートの強い CYP3A、P-gp 及び／又は UGT1A1 の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。</td></tr><tr><td>ロミタピドメシル酸塩
（ジャクスタピッド）</td><td>ロミタピドメシル酸塩の血漿中濃度が上昇する可能性がある。</td><td>レナカパビルの CYP3A 阻害作用により、ロミタピドメシル酸塩の血漿中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr></table></td><td>LEN は、CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 の基質であり、CYP3A の中程度の阻害剤であることを踏まえ、本剤の CCDS 及び類薬の国内添付文書を参考として設定した。</td></tr>
</table>

禁忌及び使用上の注意	設定根拠

メチルエルゴメトリンマレイン酸塩（パルタン） エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン（クリアミン）	これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	ジゴキシンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血漿中濃度のモニタリングを行うこと。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。
直接経口抗凝固薬（DOAC） リバーロキサバン ダビガトラン エドキサバン	これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
シンバスタチン	シンバスタチンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。シンバスタチンは最低用量から開始し、安全性（ミオパチーなど）をモニタリングしながら慎重に増量すること。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、シンバスタチンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。
コルチコステロイド（全身性） デキサメタゾン ヒドロコルチゾン/コルチゾン	全身性コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇した。これら薬剤は最低用量から開始し、安全性をモニタリングしながら慎重に増量すること。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇し、クッシング症候群及び副腎抑制のリスクが増加する。
ミダゾラム（経口） トリアゾラム キニジン	これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
ホスホジエステラーゼ5(PDE-5)阻害薬 シルデナフィル タダラフィル バルデナフィル	これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。勃起不全の治療のためにこれら薬剤を本剤と併用する場合は、これら薬剤は最低用量から開始すること。肺動脈性肺高血圧症の治療のためにタダラフィルを本剤と併用することは推奨されない。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

禁忌及び使用上の注意	設定根拠
<table><tr><td>アタザナビル・リトナビル</td><td>レナカパビルの血漿中濃度が上昇する可能性がある。アタザナビル・リトナビルと本剤の併用は推奨されない。</td><td>アタザナビル・リトナビルの強いCYP3A、P-gp及び／又はUGT1A1阻害作用により、レナカパビルの血漿中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr><tr><td>エファビレンツ</td><td>レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性があり、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。エファビレンツと本剤の併用は推奨されない。</td><td>エファビレンツの中程度のCYP3A、P-gp及び／又はUGT1A1誘導作用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下した。</td></tr><tr><td>リファブチン フェノバルビタール フェニトイン</td><td>レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性があり、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。これら薬剤と本剤の併用は推奨されない。</td><td>これら薬剤の中程度のCYP3A、P-gp及び／又はUGT1A1誘導作用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性がある。</td></tr></table>	
11. 副作用 （両剤共通） 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.2 その他の副作用 （シュンレンカ皮下注463.5mg） <table><tr><th>器官分類</th><th>3%以上</th></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>悪心</td></tr><tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td>注射部位反応（腫脹、疼痛、結節、紅斑、硬結、そう痒感、漏出、不快感、腫瘤、血腫、浮腫、潰瘍）（63%）</td></tr></table>本剤及びレナカパビル経口剤の承認用法・用量における発現頻度（レナカパビル経口剤の電子添文参照） （シュンレンカ錠300mg） <table><tr><th>器官分類</th><th>3%以上</th></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>悪心</td></tr></table>本剤及びレナカパビル注射剤の承認用法・用量における発現頻度（レナカパビル注射剤の電子添文参照）	本剤のCCDSを基に臨床試験成績（GS-US-200-4625試験）を踏まえて設定した。
14.適用上の注意 （シュンレンカ皮下注463.5mg） 14.1 薬剤投与時の注意 14.1.1 腹部に投与すること。	本剤のCCDSを基に設定した。 （シュンレンカ錠300mg） 14.1：PTP包装の薬剤に共通の注意喚起を設定した。

禁忌及び使用上の注意	設定根拠
14.1.2 投与前にバイアル内の溶液に粒子状物質及び変色がないか目視で確認すること。粒子状物質が含まれていたり溶液が変色している場合は、使用しないこと。 14.1.3 溶液をバイアルから取り出したら、できる限り速やかに皮下投与すること。 （シュンレンカ錠 300mg） 14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。	

レナカパビルナトリウム

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁
1　国内の一般的名称（JAN） 3
2　国際一般的名称（INN） 4

1　　国内の一般的名称（JAN）

レナカパビルナトリウムは、令和 4 年 4 月 18 日薬生薬審発 0418 第 1 号により、以下の通り JAN が通知された。

登録番号：303-3-B3

JAN：
（日本名）：レナカパビルナトリウム
（英　名）：Lenacapavir Sodium

化学名：
（日本名）：[4-クロロ-7-{2-[(1*S*)-1-{2-[(3b*S*,4a*R*)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1*H*-シ クロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-*c*]ピラゾール-1-イル]アセトアミド}-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]- 6-[3-(メタンスルホニル)-3-メチルブタ-1-イン-1-イル]ピリジン-3-イル}-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1*H*- インダゾール-3-イル](メタンスルホニル)アザニド一ナトリウム
（英　名）：Monosodium [4-chloro-7-{2-[(1*S*)-1-{2-[(3b*S*,4a*R*)-5,5-difluoro-3-(trifluoromethyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1*H*-cyclopropa[3,4]cyclopenta[1,2-*c*]pyrazol-1-yl]acetamido}-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl]-6-[3-(methanesulfonyl)-3- methylbut-1-yn-1-yl]pyridin-3-yl}-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazol-3-yl](methanesulfonyl)azanide

2　　国際一般的名称（INN）

lenacapavir（r-INN WHO Drug Information, Vol.34, No.1, 2020 年 List 83, 47 頁）

薬生薬審発 0418 第１号
令 和 ４ 年 ４ 月 １８ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

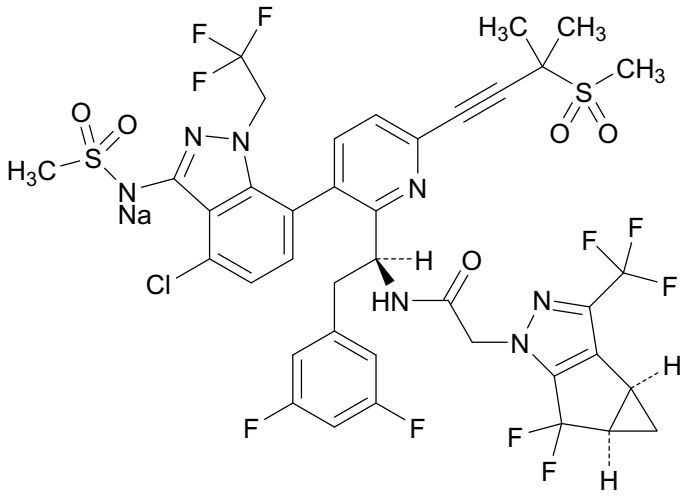
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　303-3-B3

JAN（日本名）：レナカパビルナトリウム

JAN（英　名）：Lenacapavir Sodium



$C_{39}H_{31}ClF_{10}N_7NaO_5S_2$

[4-クロロ-7-{2-[(1*S*)-1-{2-[(3b*S*,4a*R*)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1*H*-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-*c*]ピラゾール-1-イル]アセトアミド}-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-6-[3-(メタンスルホニル)-3-メチルブタ-1-イン-1-イル]ピリジン-3-イル}-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1*H*-インダゾール-3-イル](メタンスルホニル)アザニド一ナトリウム

Monosodium [4-chloro-7-{2-[(1*S*)-1-{2-[(3b*S*,4a*R*)-5,5-difluoro-3-(trifluoromethyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1*H*-cyclopropa[3,4]cyclopenta[1,2-*c*]pyrazol-1-yl]acetamido}-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl]-6-[3-(methanesulfonyl)-3-methylbut-1-yn-1-yl]pyridin-3-yl}-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazol-3-yl](methanesulfonyl)azanide

レナカパビルナトリウム

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

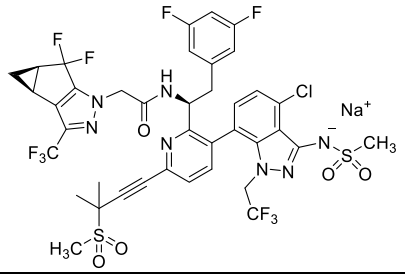
ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁

1　毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ 3

1　毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>[4-クロロ-7-{2-[(1S)-1-{2-[(3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル]アセトアミド}-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-6-[3-(メタンスルホニル)-3-メチルブタ-1-イン-1-イル]ピリジン-3-イル}-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル](メタンスルホニル)アザニド一ナトリウム
（別名：レナカパビルナトリウム）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>多剤耐性 HIV-1 感染症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td><table><tr><th>シュンレンカ皮下注 463.5mg</th><th>シュンレンカ錠 300mg</th></tr><tr><td>通常、成人にはレナカパビルとして 927mg を 6 ヵ月に 1 回皮下投与する（1 ヵ所当たり 1.5mL を 2 ヵ所に投与）。</td><td>通常、成人には投与 1 日目及び 2 日目に食事の有無に関わらず 1 回 2 錠（レナカパビルとして計 600mg）経口投与し、8 日目に食事の有無に関わらず 1 回 1 錠（レナカパビルとして 300mg）経口投与する。</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：レナカパビルナトリウム
製剤：<table><tr><th>シュンレンカ皮下注 463.5mg</th><th>シュンレンカ錠 300mg</th></tr><tr><td>1 バイアル（1.5mL）中にレナカパビルナトリウム 473.1mg（レナカパビルとして 463.5mg）</td><td>1 錠中にレナカパビルナトリウム 306.8mg（レナカパビルとして 300mg）</td></tr></table></td></tr>
</table>

毒性

単回投与毒性：

動物種	投与経路	概略の致死量	主な所見
ラット	静注	3、10 又は 30mg/kg の用量で単回投与し、いずれの動物も生存した。	なし
イヌ	静注	3、10 又は 30mg/kg の用量で単回投与し、いずれの動物も生存した。	10 及び 30mg/kg : 肝機能パラメータの異常

反復投与毒性：

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	7 日間	皮下注 筋注	皮下注：5、30、100 筋注：5	皮下注：－ 筋注：5	なし
ラット	6 週間	皮下注	10、30、100	100	なし
ラット	26 週間	皮下注	100	－	なし
ラット	4 週間	経口	3、10、30	30	なし
イヌ	7 日間	皮下注	3、10、30	3	30（雄）：注射部位の腫脹 10 及び 30（雄）：注射部位の混合細胞浸潤
イヌ	6 週間	皮下注	10、30、100	－	≥10：異常発生、身悶え、注射部位の肉芽腫性炎症
イヌ	39 週間	皮下注	20、40	－	20 及び 40（雌雄）：注射部位の壊死、肉芽腫性炎症、混合細胞性炎症及び／又はマクロファージ浸潤
イヌ	39 週間	皮下注	130、411	－	130 及び 411（雌雄）：肝臓（オーバル細胞／細胆管の変性）、胆嚢（上皮変性、胆管分泌及び／又は胆管色素沈着の増加） 130：（雄）一過性の不快症状、（雌雄）肝臓（胆管周囲の線維化、色素沈着マクロファージの増加） 411：（雌雄）一般症状の悪化、肝臓（肝細胞及び／又胆管上皮の空胞化、胆汁色素沈着、混合細胞浸潤）、胆嚢（粘膜浮

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>腫）、腎臓（尿細管変性及び／又は膨張、及び／又は色素沈着）、胃（粘膜変性／萎縮）</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>4 週間</td><td>経口</td><td>1、5、30</td><td>30</td><td>なし</td></tr>
</table>
反復投与毒性試験の高用量では急性期死亡はみられておらず、その他の毒性試験成績も踏まえると、皮下投与による致死量は、ラットでは 300 mg/kg を超える値、イヌでは 411 mg/kg を超える値と考えられた。また、経口投与による致死量は、ラットでは 300 mg/kg を超える値、イヌでは 30 mg/kg を超える値と考えられた。
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>
第 2 相／第 3 相試験（All LEN 集団、Week 52 解析）
副作用発現率：66.7%（48/72 例）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>注射部位腫脹</td><td>22</td></tr>
<tr><td>注射部位疼痛</td><td>22</td></tr>
<tr><td>注射部位紅斑</td><td>17</td></tr>
<tr><td>注射部位結節</td><td>18</td></tr>
<tr><td>注射部位硬結</td><td>11</td></tr>
<tr><td>注射部位そう痒感</td><td>3</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>3</td></tr>
<tr><td colspan="2">等</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ギリアド・サイエンシズ株式会社　　製剤：輸入</td></tr>
</table>

レナカパビルナトリウム

第１部（モジュール１）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12　添付資料一覧

ギリアド・サイエンシズ株式会社

1.12 添付資料一覧

目次

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 第3部

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 第4部

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 第5部

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.1　　第3部（モジュール3）目次

3.2.S　　原薬(レナカパビルナトリウム)

3.2.S.1　　一般情報

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.1.1	―	Nomenclature	評価
3.2.S.1.2	―	Structure	評価
3.2.S.1.3	―	General Properties	評価

3.2.S.2　　製造

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.2.1	―	Manufacturers	評価
3.2.S.2.2	―	Description of Manufacturing Process and Process Controls	評価
3.2.S.2.3	―	Control of Materials	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価

3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価

3.2.S.2.3	―	[redacted] - [redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted] - [redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted] - [redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted] - *不純物33	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted] - *不純物35	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted] - *不純物3	評価
3.2.S.2.4	―	Controls of Critical Steps and Intermediates	評価
3.2.S.2.4	―	[redacted] - *不純物11	評価
3.2.S.2.4	―	[redacted] - *不純物25	評価
3.2.S.2.4	―	[redacted] - *不純物4	評価
3.2.S.2.4	―	[redacted] - *不純物36	評価
3.2.S.2.5	―	Process Validation and/or Evaluation	評価
3.2.S.2.6	―	Manufacturing Process Development	評価
3.2.S.2.6	―	[redacted] - [redacted]	評価

3.2.S.3　特性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.3.1	―	Elucidation of Structure and Other Characteristics	評価
3.2.S.3.2	―	Impurities	評価

3.2.S.4　原薬の管理

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.4.1	―	Specification	評価
3.2.S.4.2	―	Analytical Procedures	評価
3.2.S.4.2	―	[redacted] - [redacted]	評価
3.2.S.4.2	―	[redacted] - [redacted]	評価
3.2.S.4.2	―	[redacted] - [redacted]	評価
3.2.S.4.2	―	[redacted] - [redacted]	評価
3.2.S.4.2	―	[redacted] - [redacted]	評価
3.2.S.4.2	―	[redacted] - [redacted]	評価
3.2.S.4.3	―	Validation of Analytical Procedures	評価

＊新薬承認情報提供時に置き換え

3.2.S.4.3	—	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	—	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	—	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	—	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	—	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	—	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	—	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	—	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	—	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	—	[redacted]	評価
3.2.S.4.4	—	Batch Analyses	評価
3.2.S.4.5	—	Justification of Specification	評価

3.2.S.5　標準品及び標準物質

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.5	―	Reference Standards or Materials	評価
3.2.S.5	―	Certificate of Analysis - Lenacapavir Sodium Reference Standard (Lot [redacted])	評価
3.2.S.5	―	Certificate of Analysis - Lenacapavir Impurity Marker Standard Solution (Lot [redacted])	評価

3.2.S.6　容器及び施栓系

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.6	―	Container Closure System	評価
3.2.S.6	―	[redacted] - [redacted]	参考
3.2.S.6	―	Certificate of Analysis - [redacted]	参考
3.2.S.6	―	Certificate of Analysis - [redacted]	参考

3.2.S.7　安定性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.7.1	―	Stability Summary and Conclusions	評価
3.2.S.7.2	―	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	評価
3.2.S.7.3	―	Stability Data	評価
3.2.S.7.3		Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価
3.2.S.7.3		Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価
3.2.S.7.3		Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価
3.2.S.7.3		Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価
3.2.S.7.3		Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価
3.2.S.7.3		Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価
3.2.S.7.3		Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価

3.2.S.7.3		Stability summary report - [redacted] 40C 75RH	評価
3.2.S.7.3		Stability summary report - [redacted] 40C 75RH	評価
3.2.S.7.3		Stability summary report - [redacted] 40C 75RH	評価
3.2.S.7.3		Stability summary report - [redacted] 40C 75RH	評価
3.2.S.7.3		Stability summary report - [redacted] 40C 75RH	評価
3.2.S.7.3		Stability summary report - [redacted] 40C 75RH	評価
3.2.S.7.3		Stability summary report - [redacted] 40C 75RH	評価
3.2.S.7.3		Stability summary report - [redacted] -20C	評価
3.2.S.7.3		Stability summary report - [redacted] 50C	評価
3.2.S.7.3		Stability summary report - [redacted] Open Dish	評価
3.2.S.7.3		Stability summary report - [redacted] Photostability	評価

3.2.P　　製剤（シュンレンカ皮下注463.5mg）

3.2.P.1　　製剤及び処方

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.1	－	Description and Composition of the Drug Product	評価

3.2.P.2　　製剤開発の経緯

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.2.1	－	Components of the Drug Product	評価
3.2.P.2.2	－	Drug Product	評価
3.2.P.2.3	－	Manufacturing Process Development	評価
3.2.P.2.4	－	Container Closure System	評価
3.2.P.2.5	－	Microbiological Attributes	評価
3.2.P.2.6	－	Compatibility	評価

3.2.P.3　　製造

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.3.1	－	Manufacturers	評価
3.2.P.3.2	－	Batch Formula	評価
3.2.P.3.3	－	Description of Manufacturing Process and Process Controls	評価
3.2.P.3.4	－	Controls of Critical Steps and Intermediates	評価
3.2.P.3.5	－	Process Validation and/or Evaluation	評価
3.2.P.3.5	－	[redacted]	参考
3.2.P.3.5	－	[redacted]	参考
3.2.P.3.5	－	[redacted]	参考

3.2.P.4　添加剤の管理

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.4.1	―	Specifications	評価
3.2.P.4.2	―	Analytical Procedures	評価
3.2.P.4.3	―	Validation of Analytical Procedures	評価
3.2.P.4.4	―	Justification of Specifications	評価
3.2.P.4.5	―	Excipients of Human or Animal Origin	評価
3.2.P.4.6	―	Novel Excipients	評価

3.2.P.5　製剤の管理

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.5.1	―	Specifications	評価
3.2.P.5.2	―	Analytical Procedures	評価
3.2.P.5.2	―	[redacted]	評価
3.2.P.5.2	―	[redacted]	評価
3.2.P.5.2	―	[redacted]	評価
3.2.P.5.2	―	[redacted]	評価
3.2.P.5.2	―	[redacted]	評価
3.2.P.5.2	―	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	―	Validation of Analytical Procedures	評価
3.2.P.5.3	―	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	―	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	―	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	―	[redacted]	評価

3.2.P.5.3	—	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	—	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	—	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	—	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	—	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	—	[redacted]	評価
3.2.P.5.4	—	Batch Analyses	評価
3.2.P.5.5	—	Characterisation of Impurities	評価
3.2.P.5.6	—	Justification of Specifications	評価

3.2.P.6　標準品及び標準物質

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.6	—	Reference Standards or Materials	評価

3.2.P.7　容器及び施栓系

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.7	—	Container Closure System	評価
3.2.P.7	—	Certificate of Compliance - [redacted]	参考
3.2.P.7	—	Certificate of Compliance - [redacted]	参考
3.2.P.7	—	Certificate of Compliance - [redacted]	参考

3.2.P.8　安定性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.8.1	―	Stability Summary and Conclusion	評価
3.2.P.8.2	―	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	評価
3.2.P.8.3	―	Stability Data	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 40C 75RH	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 40C 75RH	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 40C 75RH	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 40C 75RH	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 40C 75RH	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 40C 75RH	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 40C 75RH	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] Photostability	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] -20C	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 50C	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] Temperature Cycling	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] Photostability	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] -20C	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 5C	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 50C	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] Temperature Cycling	評価

3.2.P　製剤（シュンレンカ錠300mg）

3.2.P.1　製剤及び処方

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.1	―	Description and Composition of the Drug Product	評価

3.2.P.2　製剤開発の経緯

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.2.1	―	Components of the Drug Product	評価
3.2.P.2.2	―	Drug Product	評価
3.2.P.2.3	―	Manufacturing Process Development	評価
3.2.P.2.4	―	Container Closure System	評価
3.2.P.2.5	―	Microbiological Attributes	評価
3.2.P.2.6	―	Compatibility	評価

3.2.P.3　製造

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.3.1	―	Manufacturers	評価
3.2.P.3.2	―	Batch Formula	評価
3.2.P.3.3	―	Description of Manufacturing Process and Process Controls	評価
3.2.P.3.4	―	Controls of Critical Steps and Intermediates	評価
3.2.P.3.4	―	LEN SDD Analytical Summary	評価
3.2.P.3.4	―	LEN SDD Stability Summary and Conclusions	評価
3.2.P.3.4	―	LEN SDD Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	評価
3.2.P.3.4	―	LEN SDD Stability Data	評価
3.2.P.3.4	―	[redacted]	評価
3.2.P.3.4	―	[redacted]	評価
3.2.P.3.4	―	[redacted]	評価
3.2.P.3.4	―	[redacted]	評価
3.2.P.3.4	―	[redacted]	評価
3.2.P.3.4	―	[redacted]	評価

3.2.P.3.4	—	[redacted]	評価
3.2.P.3.4	—	[redacted]	評価
3.2.P.3.4	—	[redacted]	評価
3.2.P.3.4	—	[redacted]	評価
3.2.P.3.4	—	Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価
3.2.P.3.4	—	Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価
3.2.P.3.4	—	Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価
3.2.P.3.4	—	Stability summary report - [redacted] 40C 75RH	評価
3.2.P.3.4	—	Stability summary report - [redacted] 40C 75RH	評価
3.2.P.3.4	—	Stability summary report - [redacted] 40C 75RH	評価
3.2.P.3.4	—	Stability summary report - [redacted] Photostability	評価
3.2.P.3.4	—	Stability summary report - [redacted] Photostability Open Dish	評価
3.2.P.3.4	—	Stability summary report - [redacted] -20C	評価
3.2.P.3.4	—	Stability summary report - [redacted] 50C	評価
3.2.P.3.5	—	Process Validation and/or Evaluation	評価

3.2.P.4　添加剤の管理

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.4.1	－	Specifications	評価
3.2.P.4.1	－	[redacted] - Opadry II [redacted] Green	評価
3.2.P.4.2	－	Analytical Procedures	評価
3.2.P.4.3	－	Validation of Analytical Procedures	評価
3.2.P.4.4	－	Justification of Specifications	評価
3.2.P.4.5	－	Excipients of Human or Animal Origin	評価
3.2.P.4.5	－	Opadry II Green [redacted] - Product Regulatory Data Sheet	評価
3.2.P.4.5	－	Magnesium Stearate [redacted] - Product Regulatory Data Sheet	評価
3.2.P.4.6	－	Novel Excipients	評価

3.2.P.5　製剤の管理

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.5.1	－	Specifications	評価
3.2.P.5.2	－	Analytical Procedures	評価
3.2.P.5.2	－	[redacted] - [redacted]	評価
3.2.P.5.2	－	[redacted] - [redacted]	評価
3.2.P.5.2	－	[redacted] - [redacted]	評価
3.2.P.5.2	－	[redacted] - [redacted]	評価
3.2.P.5.2	－	[redacted] - [redacted]	評価
3.2.P.5.2	－	[redacted] - [redacted]	評価
3.2.P.5.2	－	[redacted] - [redacted]	評価
3.2.P.5.3	－	[redacted] - [redacted]	評価
3.2.P.5.3	－	Validation of Analytical Procedures	評価
3.2.P.5.3	－	[redacted] - [redacted]	評価
3.2.P.5.3	－	[redacted] - [redacted]	評価
3.2.P.5.3	－	[redacted] - [redacted]	評価

3.2.P.5.3	—	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	—	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	—	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	—	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	—	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	—	[redacted]	
3.2.P.5.3	—	[redacted]	
3.2.P.5.4	—	Batch Analyses	評価
3.2.P.5.5	—	Characterisation of Impurities	評価
3.2.P.5.5	—	[redacted]	
3.2.P.5.6	—	Justification of Specifications	評価

3.2.P.6　標準品及び標準物質

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.6	—	Reference Standards or Materials	評価
3.2.P.6	—	Certificate of Analysis - [redacted]	評価

3.2.P.7　容器及び施栓系

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.7	—	Container Closure System	評価
3.2.P.7	—	Certificate of Analyses - [redacted]	参考
3.2.P.7	—	Certificate of Conformity - [redacted]	参考
3.2.P.7	—	Certificate of Analyses - [redacted]	参考
3.2.P.7	—	Certificate of Analyses - [redacted]	参考
3.2.P.7	—	Material Specification - [redacted]	参考
3.2.P.7	—	Certificate of Analyses - [redacted]	参考
3.2.P.7	—	Certificate of Analyses - [redacted]	参考
3.2.P.7	—	Certificate of Analyses - [redacted]	参考
3.2.P.7	—	Certificate of Conformity - [redacted]	参考
3.2.P.7	—	Certificate of Analyses - [redacted]	参考
3.2.P.7	—	Certificate of Analyses - [redacted]	参考
3.2.P.7	—	Certificate of Analyses - [redacted]	参考
3.2.P.7	—	Certificate of Conformity - [redacted]	参考
3.2.P.7	—	Certificate of Analyses - [redacted]	参考

3.2.P.8　安定性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.8.1	—	Stability Summary and Conclusion	評価
3.2.P.8.2	—	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	評価
3.2.P.8.3	—	Stability Data	評価
3.2.P.8.3	—	Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価
3.2.P.8.3	—	Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価
3.2.P.8.3	—	Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価
3.2.P.8.3	—	Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価
3.2.P.8.3	—	Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価
3.2.P.8.3	—	Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価
3.2.P.8.3	—	Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価
3.2.P.8.3	—	Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価

3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 30C 75RH	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 40C 75RH	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 40C 75RH	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 40C 75RH	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 40C 75RH	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 40C 75RH	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 40C 75RH	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 40C 75RH	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 40C 75RH	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] -20C	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] -20C Bulk	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 50C	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] 50C Bulk	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] Photostability	評価
3.2.P.8.3	―	Stability summary report - [redacted] Open Dish 30C 75RH	評価

3.2.A　その他

3.2.A.1　製造施設及び設備

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.A.1	―	Facilities and Equipment	評価

3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.A.2	―	Adventitious Agents Safety Evaluation	評価

3.2.A.3　添加剤

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.A.3	―	Excipient Information	評価

3.2.R　　各極の要求資料

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.R.1	―	Process Validation Scheme - Lenacapavir SDD	参考
3.2.R.1	―	Process Validation Scheme - Lenacapavir Tablets	参考
3.2.R.1	―	Process Validation Scheme - Lenacapavir Injection	参考
3.2.R.1	―	Process Validation - Design Space Verification Plan	参考
3.2.R.2	―	Medical Device	参考
3.2.R.3	―	Certificate of Suitability	参考
3.2.R.4	―	Materials of Animal and/or Human Origin	参考

3.3　　参考文献

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など	評価/参考
3.3.1	―	Chinchilla R, Najera C. Recent advances in Sonogashira reactions. Chem Soc Rev 2011;40 (10):5084-121.	参考
3.3.2	―	Cianciosi SJ, Ragunathan N, Freedman TB, Nafie LA, Lewis DK, Glenar DA, et al. Racemization and Geometrical Isomerization of (2S,3S)-Cyclopropane-1-13C-1,2,3-d3 at 407 °C: Kinetically Competitive One-Center and Two-Center Thermal Epimerizations in an Isotopically Substituted Cyclopropane. J Am Chem Soc 1991;113 (5):1864-6.	参考
3.3.3	―	Elder DP, Snodin DJ. Drug substances presented as sulfonic acid salts: overview of utility, safety and regulation. J Pharm Pharmacol 2009;61 (3):269-78	参考
3.3.4	―	Engers DW, Bollinger SR, Engers JL, Panarese JD, Breiner MM, Gregro A, et al. Discovery and characterization of N-(1,3-dialkyl-1H-indazol-6-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine scaffold as mGlu4 positive allosteric modulators that mitigate CYP1A2 induction liability. Bioorg Med Chem Lett 2018;28 (15):2641-6.	参考
3.3.5	―	Felten AE, Zhu G, Aron ZD. Simplifying pyridoxal: practical methods for amino acid dynamic kinetic resolution. Org Lett 2010;12 (9):1916-9	参考
3.3.6	―	Gocke E, Ballantyne M, Whitwell J, Muller L. MNT and MutaMouse studies to define the in vivo dose response relations of the genotoxicity of EMS and ENU. Toxicol Lett 2009;190 (3):286-97	参考
3.3.7	―	Lee SY, Choi J, Han K, Song JY. Removal of endotoxin during purification of poly(3-hydroxybutyrate) from gram-negative bacteria. Applied and environmental microbiology 1999;65 (6):2762-4	参考
3.3.8	―	Liebman JF, Greenberg A. A Survey of Strained Organic Molecules. Chemical reviews 1976;76 (3):311-65	参考

3.3.9	—	Muller L, Gocke E. Considerations regarding a permitted daily exposure calculation for ethyl methanesulfonate. Toxicol Lett 2009;190 (3):330-2	参考
3.3.10	—	Orsini P, Menichincheri M, Vanotti E, Panzeri A. Highly efficient synthesis of 5-benzyl-3-aminoindazoles. Tetrahedron Letters 2009;50 (25):3098-100.	参考
3.3.11	—	Diane P, Dennis J, Douglas B, et al. The Product Quality Research Institute (PQRI) Leachables and Extractables Working Group Initiatives for Parenteral and Ophthalmic Drug Product (PODP). PDA J Pharm Sci and Tech 2013;67:430-447	参考
3.3.12	—	Sonogashira K, Tohda Y, Hagihara N. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. Tetrahedron Letters 1975;16 (50):4467-70	参考
3.3.13	—	Teasdale A, Elder D, Chang SJ, Wang S, Thompson R, Benz N, et al. Risk Assessment of Genotoxic Impurities in New Chemical Entities: Strategies To Demonstrate Control. Organic Process Research & Development 2013;17:221-30	参考

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.1 第4部（モジュール4）目次
4.2.1 薬理試験
4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.1.1.1	PC-200-2018	Antiviral Activity and Cytotoxicity of GS-6207 in MT-4 Cells	評価
4.2.1.1.2	PC-200-2019	Antiviral Activity and Cytotoxicity of GS-6207 in Primary CD4+ T-Lymphocytes and Monocyte-Derived Macrophages	評価
4.2.1.1.3	PC-200-2020	Antiviral Activity of GS-6207 Against HIV Clinical Isolates	評価
4.2.1.1.4	PC-200-2021	Inhibition of HIV-1 Early-Stage and Late-Stage Replication Steps in MT-2 Cells by GS-6207	評価
4.2.1.1.5	PC-200-2022	Binding of GS-6207 to Recombinant HIV-1 Capsid Protein and Effects on In Vitro Capsid Assembly	評価
4.2.1.1.6	PC-200-2023	Inhibition of Proper Capsid Core Formation and HIV-1 Assembly by GS-6207	評価
4.2.1.1.7	PC-200-2024	Effect of GS-6207 on the Early Stages of HIV-1 Replication Cycle in Target Cells	評価
4.2.1.1.8	PC-200-2025	In Vitro HIV-1 Resistance Selection Studies with GS-6207	評価
4.2.1.1.9	PC-200-2026	Characterization of Site-Directed HIV-1 Capsid Mutants Resistant to GS-6207	評価
4.2.1.1.10	PC-200-2027	Activity of GS-6207 Against Drug-Resistant HIV-1 Mutant Variants	評価
4.2.1.1.11	PC-200-2031	Effects of Multiplicity of Infection (MOI) on In Vitro Antiviral Activity of GS-6207	評価
4.2.1.1.12	PC-200-2032	Assessment of HIV-1 Capsid Protein Polymorphisms in the GS-6207 Binding Site	評価
4.2.1.1.13	PC-200-2036	Antiviral Activity of GS-6207 Against a Panel of HIV-1 Patient Isolates	評価
4.2.1.1.14	PC-200-2037	Antiviral Activity of GS-6207 Against HIV Gag Cleavage Site Mutations	評価
4.2.1.1.15	PC-200-2038	Impact of HIV-1 Capsid Protein Polymorphisms On GS-6207 Antiviral Activity	評価
4.2.1.1.16	PC-200-2041	Antiviral Activity of Lenacapavir (GS-6207) against a Panel of Diverse HIV-1 ClinicalIsolates	評価
4.2.1.1.17	PC-200-2044	Antiviral Activity of Lenacapavir in Isolates with Resistance to the Four MainAntiretroviral Classes	評価
4.2.1.1.18	PC-200-2045	Phenotypic Characterization of Site-Directed HIV-1 Capsid Mutants ContainingLenacapavir In Vitro-Selected Resistance Mutations in a Multicycle Replicative Assay	評価
4.2.1.1.19	PC-200-2046	Phenotypic Characterization of Site-Directed HIV-1 Mutants Containing Lenacapavir InVitro-Selected Mutations in the PhenoSense Gag-Pro Assay	評価

4.2.1.2　副次的薬理試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.1.2.1	PC-200-2012	Data Report for Pharmacology Services, To evaluate, in SafetyScreen, the activity of test compound *不純物34	評価
4.2.1.2.2	PC-200-2028	Cytotoxicity of GS-6207 in Human Cell Lines and Primary Cells Non-permissive to HIV-1 Infection	評価
4.2.1.2.3	PC-200-2029	Antiviral Activity of GS-6207 Against Non-HIV Viruses	評価

4.2.1.3　安全性薬理試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.1.3.1	PC-200-2014	Respiratory Safety Pharmacology Evaluation of GS-6207 Using Head-Out Plethysmography following Subcutaneous Injection Administration to Male Wistar Han Rats	評価

4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.1.4.1	PC-200-2030	In Vitro Antiviral Activity of GS-6207 in Combination with Other Antiretroviral Agents	評価

4.2.2　薬物動態試験

4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.1.1	BA-200-2002	Validation of a Method for the Determination of GS-6207 in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	評価
4.2.2.1.2	BA-200-2003	Validation of a Method for the Determination of GS-6207 in Dog Plasma by HPLC with MS/MS Detection	評価
4.2.2.1.3	BA-200-2008	Validation of a Method for the Determination ofGS-6207 in Rabbit Plasma by HPLC with MS/MSDetection	評価
4.2.2.1.4	BA-200-2012	Validation of a Method for the Determination of GS-6207 in Mouse Plasma by HPLC with MS/MS Detection	評価

＊新薬承認情報提供時に置き換え

4.2.2.2　吸収

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.2.1	AD-200-2009	Bi-Directional Permeability of GS-6207 through Caco-2 Cell Monolayers	評価
4.2.2.2.2	AD-200-2010	Pharmacokinetics of GS-6207 in Male Sprague-Dawley Rats	評価
4.2.2.2.3	AD-200-2011	Pharmacokinetics of GS-6207 in Male Beagle Dogs	評価
4.2.2.2.4	AD-200-2012	Pharmacokinetics of GS-6207 in Male Cynomolgus Monkeys	評価
4.2.2.2.5	AD-200-2013	Pharmacokinetics of GS-6207 in Male Rhesus Monkeys	評価
4.2.2.2.6	AD-200-2014	Pharmacokinetics of GS-6207 Following Subcutaneous (SC) Administration of GS-6207 Suspension Formulated with 2 Percent Poloxamer 188 in Normal Saline in Male Wistar Han Rats	評価
4.2.2.2.7	AD-200-2015	Pharmacokinetics of GS-6207 Following Subcutaneous and Intramuscular Administration of GS-6207 Suspension Formulated with 2% Poloxamer 188 in Normal Saline in Male Beagle Dogs	評価
4.2.2.2.8	AD-200-2016	Pharmacokinetics of GS-6207 Following Intravenous or Oral Administration to Portal Vein Cannulated Beagle Dogs	評価
4.2.2.2.9	AD-200-2017	Pharmacokinetics of GS-6207 Following Intravenous or Oral Administration to Portal Vein Cannulated Cynomolgus Monkeys	評価
4.2.2.2.10	AD-200-2018	Pharmacokinetics of GS-6207 Following Single Oral Doses in Male Wistar Han Rats	評価
4.2.2.2.11	AD-200-2019	Pharmacokinetics of GS-6207 Following Single Oral Administration in Various Formulations in Male Beagle Dogs	評価
4.2.2.2.12	AD-200-2036	Pharmacokinetics of GS-6207 Following Single Oral Administration in Liquid Filled Capsules to Male Beagle Dogs	評価
4.2.2.2.13	AD-200-2038	Pharmacokinetics of GS-6207 Following a Single Subcutaneous Administration of GS-6207 Solution Formulated with 77:10:13 w/w/w PEG200: Ethanol: Water in Male Wistar Han Rats	評価
4.2.2.2.14	AD-200-2039	Pharmacokinetics of GS-6207 Following a Single Subcutaneous Administration of GS-6207 Solution Formulated with 77:10:13 w/w/w PEG200: Ethanol: Water in Male Beagle Dogs	評価
4.2.2.2.15	AD-200-2042	Pharmacokinetics of GS-6207 Following a Single Oral Administration as Tablets orLiquid Filled Capsules to Male Beagle Dogs	評価
4.2.2.2.16	AD-200-2051	Pharmacokinetics of GS-6207 Following Subcutaneous Administration of GS-6207 in Polyethylene Glycol 300 Aqueous Solution Formulation in Male Beagle Dogs	評価

4.2.2.3　分布

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.3.1	AD-200-2006	Pharmacokinetics, Absorption, Distribution, and Excretion of [^{14}C]GS-6207 Following a Single Intravenous Administration to Rats	評価
4.2.2.3.2	AD-200-2020	Protein Binding Study of GS-6207 by Equilibrium Dialysis	評価
4.2.2.3.3	AD-200-2021	In Vitro Assessment of Blood Distribution of GS-6207	評価
4.2.2.3.4	AD-200-2032	Human Hepatic Microsomal Binding of GS-6207	評価
4.2.2.3.5	AD-200-2044	In Vitro Protein Binding Determination of GS-6207 in CD-1 mouse plasma byEquilibrium Dialysis	評価
4.2.2.3.6	AD-200-2048	Binding of Lenacapavir to Human Serum Albumin and 1-Acid Glycoprotein	評価
4.2.2.3.7	AD-200-2057	In Vitro Binding of Lenacapavir in Plasma from Female New Zealand White Rabbit Determined by Equilibrium Dialysis	評価

4.2.2.4　代謝

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.4.1	AD-200-2002	Metabolite Profiling and Identification in Rat Plasma, Urine, Bile, and Feces Obtained Following a Single Intravenous Dose of [^{14}C]GS-6207 from Covance Study No. 8356497	評価
4.2.2.4.2	AD-200-2004	Metabolite Profiling and Identification of Metabolites of [^{14}C]GS-6207 in Selected Dog Plasma, Urine, Bile, and Feces Samples after a Single Intravenous or Oral Dose of [^{14}C]GS-6207 from Covance Study 8359730	評価
4.2.2.4.3	AD-200-2008	In Vitro Metabolism of [^{14}C]GS-6207 in Rat, Dog, Monkey, and Human Hepatic Microsomes	評価
4.2.2.4.4	AD-200-2022	In Vitro Metabolism of [^{3}H]GS-6207 in Hepatic Microsomal Fractions and Hepatocytes	評価
4.2.2.4.5	AD-200-2037	In Vitro Metabolic Stability of [^{14}C]GS-6207 in Rat, Dog, Monkey and Human Using Hrel System	評価
4.2.2.4.6	AD-200-2047	In Vitro Stability of Lenacapavir Atropisomers in Buffer and in Plasma from Human and Nonclinical Species	評価
4.2.2.4.7	AD-200-2056	Identification of Lenacapavir Late-Eluting Peaks in Human Plasma and Nonclinical samples	評価

4.2.2.5　排泄

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.5.1	AD-200-2007	Pharmacokinetics, Absorption, and Excretion of [^{14}C]GS-6207 Following Intravenous or Oral Administration to Intact and Bile Duct-Cannulated Dogs	評価
4.2.2.5.2	AD-200-2024	Pharmacokinetics of GS-6207 Following Intravenously Infusion to Male Bile-Duct Cannulated Rats	参考
4.2.2.5.3	AD-200-2045	Pharmacokinetics of GS-6207 Following IV Infusion in Male Wistar Han Rats PretreatedWithout and With Elacridar Pretreatment	評価
4.2.2.5.4	AD-200-2046	Pharmacokinetics of GS-6207 Following IV Infusion in Bile Duct Cannulated MaleWistar Han Rats Pretreated Without and With Elacridar	評価

4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.6.1	AD-200-2005	Bi-Directional Permeability of GS-6207 Through Monolayers of P-glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein Over-expressing Cells	評価
4.2.2.6.2	AD-200-2025	In Vitro Assessment of GS-6207 as Substrate for Human OATP1B1 and OATP1B3	評価
4.2.2.6.3	AD-200-2026	In Vitro Inhibition Assessment of GS-6207 with Human P-gp (MDR1), BCRP, OATP1B1, and OATP1B3	評価
4.2.2.6.4	AD-200-2027	GS-6207 Uptake in Human Hepatocyte	評価
4.2.2.6.5	AD-200-2028	In Vitro Assessment of Human Cytochrome P450 Inhibition Potential of GS-6207	評価
4.2.2.6.6	AD-200-2029	In Vitro Assessment of the Induction Potential of GS-6207	評価
4.2.2.6.7	AD-200-2030	Cytochrome P450 Metabolic Reaction Phenotyping of GS-6207	評価
4.2.2.6.8	AD-200-2031	In Vitro Assessment of Human UGT1A1 Inhibition Potential of GS-6207	評価
4.2.2.6.9	AD-200-2033	UDP Glucuronosyl Transferase Metabolic Reaction Phenotyping of GS-6207	評価
4.2.2.6.10	AD-200-2035	In vitro Inhibition Study of GS-6207 with Human OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2K, and BSEP Transporters	評価
4.2.2.6.11	AD-200-2049	In Vitro Characterization of GS-6207 for CYP Induction Potential Using Sandwich-Cultured Transporter-Certified Hepatocytes	評価
4.2.2.6.12	AD-200-2050	Human CYP3A Mechanism-Based Inhibition Kinetics of Lenacapavir	評価
4.2.2.6.13	AD-200-2053	In vitro Interaction Studies of and GS-6207 with the human and dog BSEP transporter	評価
4.2.2.6.14	AD-200-2054	Further Analysis of Cytochrome P450 Metabolic Reaction Phenotyping of GS-6207	評価
4.2.2.6.15	AD-200-2055	Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Liability Assessment for Lenacapavir	評価

4.2.2.6.16	AD-200-2058	In Vitro Assessment of Time-Dependent Inhibition of Human Cytochrome P450 Enzymes, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6, by Lenacapavir	評価

4.2.2.7　その他の薬物動態試験

提出資料なし

4.2.3　毒性試験

4.2.3.1　単回投与毒性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.1.1	TX-200-2029	A Single Dose Intravenous Infusion Toxicity and Toxicokinetic Study of GS-6207 in Wistar Han Rats	評価
4.2.3.1.2	TX-200-2030	A Single Dose Intravenous Infusion Toxicity and Toxicokinetic Study of GS-6207 in Dogs	評価

4.2.3.2　反復投与毒性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.2.1	TX-200-2002	A 7-Day Subcutaneous and Intramuscular Dose Range-Finding Toxicity Study of *不純物34 in Male Wistar Han Rats	参考
4.2.3.2.2	TX-200-2004	A 7-Day Subcutaneous Injection Dose Range Finding Toxicity Study of *不純物34 in the Male Beagle Dog	参考
4.2.3.2.3	TX-200-2005	A Four-Dose (Twice Monthly) Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study of GS-6207 in Wistar Han Rats	評価
4.2.3.2.4	TX-200-2006	A 4-Dose (Twice Monthly) Subcutaneous Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-6207 in Beagle Dogs	評価
4.2.3.2.5	TX-200-2011	A 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study of GS-6207 in Wistar Han Rats	評価
4.2.3.2.6	TX-200-2012	A 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study of GS-6207 in Dogs	評価
4.2.3.2.7	TX-200-2014	A Single- and Two-Dose Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study with 3 Formulations of GS-6207 in Wistar Han Rats with a 13-Week Observation Period after each Dose	評価
4.2.3.2.8	TX-200-2017	A 9 Month (Once Monthly) Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study with 3 Formulations of GS-6207 in Beagle Dogs	評価
4.2.3.2.9	TX-200-2047	A 9-month (Once Monthly) Subcutaneous injection Toxicity and Toxicokinetic Study of GS-6207-02 in Beagle Dogs with a 2- and 13-week Observation Period.	評価

＊新薬承認情報提供時に置き換え

4.2.3.3　遺伝毒性試験

4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.3.1.1	TX-200-2007	GS-6207: Bacterial Reverse Mutation Assay Using the Plate Incorporation Method	評価
4.2.3.3.1.2	TX-200-2008	GS-6207: In Vitro Human Lymphocyte Chromosome Aberration Assay	評価

4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験

提出資料なし

4.2.3.4　がん原性試験

4.2.3.4.1　長期がん原性試験

提出資料なし

4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験

4.2.3.4.2.1	TX-200-2068	GS-6207-02: A 26-Week Subcutaneous Carcinogenicity Study in 001178-T (Hemizygous) RasH2 Mice	評価

4.2.3.4.3　その他の試験

提出資料なし

4.2.3.5　生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.5.1.1	TX-200-2043	A Subcutaneous Injection Study of the Effects of GS-6207 on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Sprague Dawley Rats	評価

4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.5.2.1	TX-200-2031	An Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study of the Effects of GS-6207 on Embryo/Fetal Development in Sprague Dawley Rats	評価
4.2.3.5.2.2	TX-200-2032	A 30-Minute IV Infusion Dose Range-Finding Study of the Effects of GS-6207 on Embryo/Fetal Development in New Zealand White Rabbits	評価
4.2.3.5.2.3	TX-200-2036	An Oral (Gavage) Study of the Effects of GS-6207 on Embryo/Fetal Development in Sprague Dawley Rats	評価
4.2.3.5.2.4	TX-200-2037	A 30-Minute IV Infusion Study of the Effects of GS-6207 on Embryo/Fetal Development in New Zealand White Rabbits	評価

4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.5.3.1	TX-200-2049	A subcutaneous injection study of the effects of GS-6207 on Pre- and Postnatal Development, Including maternal function in Sprague Dawley	評価

4.2.3.5.4　新生児を用いた試験

提出資料なし

4.2.3.6　局所刺激性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.6.1	TX-200-2010	A Subcutaneous Injection Local Tolerance Study of GS-6207 in New Zealand White Rabbits	評価
4.2.3.6.2	TX-200-2013	Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of GS-6207 in BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts	評価
4.2.3.6.3	TX-200-2019	A Single-Dose Subcutaneous Injection Local Tolerance Study with 3 Formulations of GS-6207 in Rabbits with a 3-Day or 13, 26, or 39-Week Observation Period	評価
4.2.3.6.4	TX-200-2033	A Subcutaneous Injection Local Tolerance Study of GS-6207 in New Zealand White Rabbits	評価
4.2.3.6.5	TX-200-2034	Hemolytic Potential and Plasma Compatibility Study with GS-6207 in Rat, Dog, and Human Blood and Plasma	評価
4.2.3.6.6	TX-200-2038	A Single-Dose Subcutaneous Injection Local Tolerance Study of GS-6207 in New Zealand White Rabbits with a 3, 28 or 91 Day Observation Period	評価
4.2.3.6.7	TX-200-2048	A Single-Dose Subcutaneous Injection Local Tolerance Study of GS-6207-02 in Male New Zealand White Rabbits with a 3- or 28-Day Observation Period	評価
4.2.3.6.8	TX-200-2051	GS-6207-02: Assessment of Ocular Irritation using the Bovine Corneal Opacity and Permeability Assay	評価
4.2.3.6.9	TX-200-2052	GS-6207-02: An assessment of in vitro skin corrosion using EpiDerm	評価

4.2.3.7　その他の毒性試験

4.2.3.7.1　抗原性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.7.1.1	TX-200-2053	GS-6207-02: Local Lymph Node Assay in the Mouse (Individual Method)	評価
4.2.3.7.1.2	TX-200-2071	GS-6207-02: In Chemico Skin Sensitisation (Direct Peptide Reactivity Assay)	評価
4.2.3.7.1.3	TX-200-2072	GS-6207-02: In Vitro Skin Sensitisation(ARE-Nrf2 Luciferase Test Method)	評価
4.2.3.7.1.4	TX-200-2073	GS-6207-02: In Vitro Skin Sensitisation (Human Cell Line Activation Test)	評価

4.2.3.7.2　免疫毒性試験
提出資料なし

4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験
提出資料なし

4.2.3.7.4　依存性試験
提出資料なし

4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験
提出資料なし

4.2.3.7.6　不純物の毒性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.7.6.1	TX-200-2023	*不純物3 ：Bacterial Reverse Mutation Assay	評価
4.2.3.7.6.2	TX-200-2024	*不純物4 ：Bacterial Reverse Mutation Assay	評価
4.2.3.7.6.3	TX-200-2025	*不純物1 ：Bacterial Reverse Mutation Assay	評価
4.2.3.7.6.4	TX-200-2041	*不純物2 ：Bacterial Reverse Mutation Assay	評価
4.2.3.7.6.5	TX-200-2042	A Single-Dose Subcutaneous Injection Impurity Qualification Study with GS-6207 in Wistar Han Rats With a 4-Week Observation Period	評価
4.2.3.7.6.6	TX-200-2050	A Single Dose Subcutaneous Injection Impurity Qualification Toxicity and Toxicokinetic Study With GS-6207 in Wistar Han Rats With a 13-Week Observation Period	評価
4.2.3.7.6.7	TX-200-2075	*不純物1 ：In Vitro Mammalian Chromosomal Aberration Assay inHuman Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL)	評価
4.2.3.7.6.8	TX-200-2076	*不純物5 ：In Vitro Mammalian Chromosomal Aberration Assay inHuman Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL)	評価

4.2.3.7.7　その他の試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.7.7.1	TX-200-2026	A Single Dose Oral Gavage Pharmacokinetic Study of GS-6207 in Wistar Han Rats	評価
4.2.3.7.7.2	TX-200-2027	Assessment of Subcutaneous Depot Following a Single Subcutaneous Infusion of GS-6207 in the Wistar Han Rat	参考
4.2.3.7.7.3	TX-200-2035	A 7-Day Once Daily Oral (Gavage) Tolerability and Toxicokinetic Study of GS-6207 in Female Nonpregnant New Zealand White Rabbits	参考
4.2.3.7.7.4	TX-200-2045	GS-6207-02: A Single-Dose Subcutaneous Dose Range Finding Toxicity Study in rasH2 Transgenic Mice with a 13-Week Observation Period	評価

＊新薬承認情報提供時に置き換え

4.3 参考文献

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など
4.3.1	−	anderson-1997-advdrugdelivrev
4.3.2	−	bhattacharya-2014-procnatlsci
4.3.3	−	bukrinsky-1993-jvirol
4.3.4	−	fuzeon-2018-uspi
4.3.5	−	intelence-2018-uspi
4.3.6	−	matreyek-2013-plospathogens
4.3.7	−	price-2012-plospathogens
4.3.8	−	price-2014-plospathogens
4.3.9	−	selzentry-2015-uspi
4.3.10	−	shah-2017-jctmd
4.3.11	−	trogarzo-2018-uspi
4.3.12	−	vantklooster-2010-antimicrobagentschemother
4.3.13	−	nair-2016-jbasicclin
4.3.14	−	unaids-2021-unaidsdata
4.3.15	−	usdhhs-2005-report

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.1 第5部（モジュール5）目次
5.2 全臨床試験一覧表
5.3 臨床試験報告書
5.3.1 生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
提出資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
提出資料なし

5.3.1.3 *In Vitro - In Vivo* の関連を検討した試験報告書
提出資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.1.4.1	[redacted]8359841	Validation of a Method for the Determination of GS-6207 in Human Plasma by HPLC with MS/MS	参考
5.3.1.4.2	[redacted]8359842	Validation of a Method for the Determination of GS-6207 in Tween Treated Human Urine by HPLC with MS/MS Detection	参考
5.3.1.4.3	[redacted]8402886	Validation of a Lower LLOQ (0.100 ng/mL) Method for the Determination of GS-6207 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	参考
5.3.1.4.4	[redacted]8406716	Cross Validation Between Two Validated Methods with Different Curve Ranges for the Determination of GS-6207 in Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.5	[redacted]42-1043	Validation of a Method for the Determination of Rosuvastatin in Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.6	[redacted]42-1703	Validation of a Method for the Determination of Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam (1'-OH Midazolam) in Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.7	[redacted]42-2001	Validation of a Method for the Determination of Pitavastatin in Formic Acid Treated Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.8	[redacted]60-1368	Partial Validation of a Method for the Determination of Tenofovir in Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.9	[redacted]60-1435	Partial Validation of a Method for the Determination of Tenofovir in Acid Treated K2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.10	[redacted]60-1511	Validation of a Higher Range Method for the Determination of GS-9883 in Human Plasma by LC-MS/MS	参考

5.3.1.4.11	[redacted]60-1574	Validation of a Method for the Determination of Tenofovir-diphosphate (TFV-DP) in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.12	[redacted]60-1578	Validation of a Method for the Determination of GS-7340 in Human Plasma by LC-MS/MS	参考

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

提出資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

提出資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

提出資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.3.1.1	GS-US-200-4070	A Phase 1 Randomized, Blinded, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Subcutaneous GS-6207 in Healthy Subjects	参考
5.3.3.1.2	GS-US-200-4071	A Phase 1 Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Oral GS-6207, and the Effect of Food on GS-6207 Pharmacokinetic	参考
5.3.3.1.3	GS-US-200-4329	A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Metabolism and Excretion of IV GS-6207 in Healthy Subjects	参考
5.3.3.1.4	GS-US-200-4538	A Phase 1 Randomized, Blinded, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Subcutaneous Solutions of GS-6207 in Healthy Subjects	参考
5.3.3.1.5	GS-US-200-5709	A Phase 1 Study in Healthy Participants to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of GS-6207	参考

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.3.2.1	GS-US-200-4072	A Phase 1b Randomized, Double-Blinded, Placebo Controlled, Multi-Cohort Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-6207 administered subcutaneously in HIV-1 Infected Subjects	参考

5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.3.3.1	GS-US-200-4330	A Phase 1 Open-Label, Parallel-Design, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of GS-6207 in Participants with Normal Renal Function and Severe Renal Impairment	参考
5.3.3.3.2	GS-US-200-4331	A Phase 1 Open-Label, Parallel-Group, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of GS-6207 in Subjects with Normal and Impaired Hepatic Function	参考

5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.3.4.1	GS-US-200-4333	A Phase 1 Study to Evaluate Transporter and Cytochrome (CYP) 450-Mediated Drug-Drug Interactions Between GS-6207 and Probe Drugs	参考

5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.3.5.1	CTRA-2021-1054	Population Pharmacokinetic Analysis of Lenacapavir in Healthy Volunteers and HIV-1 Infected Adult Participants	参考

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.4.1.1	GS-US-200-4332	A Phase 1, Double-Blinded, Randomized, Placebo- and Positive-Controlled, Parallel Study with Nested Crossover Design to Evaluate the Effect of Lenacapavir (LEN) on the QT/QTc Interval in Healthy Participants	評価

5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.4.2.1	－	PK-PD Tables, Listings, Figures	参考

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.5.1.1	GS-US-200-4334	A Phase 2 Randomized, Open Label, Active Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Long-Acting Capsid Inhibitor GS-6207 in Combination with Other Antiretroviral Agents in People Living with HIV	参考
5.3.5.1.2	GS-US-200-4625	A Phase 2/3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long Acting Capsid Inhibitor GS-6207 in Combination with an Optimized Background Regimen in Heavily Treatment Experienced People Living with HIV-1 Infection with Multidrug Resistance	評価

5.3.5.2 非対照試験報告書

提出資料なし

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.5.3.1	－	Integrated Summary of Safety of Lenacapavir in Healthy Adult Subjects in Studies GS-US-200-4538 and GS-US-200-5709	参考
5.3.5.3.2	－	Integrated Summary of Safety - Week 52-54	参考

5.3.5.4 その他の試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.5.4.1	PC-200-2035	Virology Analysis Plan for Lenacapavir (GS-6207) Clinical Studies	参考
5.3.5.4.2	PC-200-2039	Virology Study Report for the Phase 1b Clinical Study Evaluating Lenacapavir for the Treatment of HIV-1 Infection	参考
5.3.5.4.3	PC-200-2042	Virology Study Report for the Phase 2 Clinical Study (GS-US-200-4334) Evaluating Lenacapavir for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral-Treatment Naïve People Living with HIV	参考
5.3.5.4.4	PC-200-2043	Virology Study Report for the Phase 2/3 Clinical Study (GS-US-200-4625) Evaluating Lenacapavir for the Treatment of HIV-1 Infection in Heavily Treatment Experienced People Living with HIV	参考
5.3.5.4.5	PC-200-2047	Week 52 Interim Virology Study Report for the Phase 2/3 Clinical Study Evaluating Lenacapavir for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Treatment-Experienced People with HIV	参考
5.3.5.4.6	PC-200-2048	Week 54 Interim Virology Study Report for the Phase 2 Clinical Study Evaluating Lenacapavir for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Treatment-Naïve People with HIV	参考

5.3.6　　市販後の使用経験に関する報告書

該当資料無し

5.3.7　　患者データ一覧表及び症例記録

提出資料なし

5.4　　参考文献

資料番号	報告書番号	著者、表題、掲載誌など
5.4.1	−	burger-2016-lancethiv
5.4.2	−	cossarini-2013-newmicrobiol
5.4.3	−	deeks-2009-clininfectdis
5.4.4	−	dhhs-2013-guidelines
5.4.5	−	dhhs-2015-guidelinesuseofantiretroviralagentsinhiv
5.4.6	−	dhhs-2019-hiv
5.4.7	−	eacs-2020-guidelines
5.4.8	−	easterbrook-1993-jacquirimmdeficsyndr
5.4.9	−	egger-2002-lancet
5.4.10	−	ema-2016-guidelinesclinicaldev
5.4.11	−	emu-2018-nengljmed
5.4.12	−	engsig-2014-clininfectdis
5.4.13	−	galli-2020-openforuminfectiousdiseases
5.4.14	−	kozal-2020-nengljmed
5.4.15	−	loutfy-2010-jacquirimmundeficsynd
5.4.16	−	mani-2012-aids
5.4.17	−	marschner-1998-jinfectdis
5.4.18	−	mellors-1997-annInternmed
5.4.19	−	murray-1999-aids
5.4.20	−	panelonantiretroviralguidelinesforadultsandadolescents-2019-useofantiretroviral
5.4.21	−	pelchenmatthews-2021-jacquirimmunedeficsyndr
5.4.22	−	phillips-1992-jama
5.4.23	−	phillips-2007-lancet
5.4.24	−	rukobia-2020-uspi
5.4.25	−	selik-2014-morbidityandmorality
5.4.26	−	thomson-2010-jama
5.4.27	−	unaids-2020-factsheet
5.4.28	−	usdhhs-2015-hivdrugdevguidance
5.4.29	−	williams-2014-hivmed
5.4.30	−	yarchoan-1991-anninternmed
5.4.31	−	young-2012-plosmed
5.4.32	−	bhiva-2016-treatmentguidelines
5.4.33	−	darminio-2004-annneurol
5.4.34	−	dhhs-2022-hiv-report
5.4.35	−	ema-2019-rmptrogarzo
5.4.36	−	ema-2020-vocabria-report
5.4.37	−	ema-2021-ichguidelinee8
5.4.38	−	emtriva-2018-uspi
5.4.39	−	gardner-2009-aids
5.4.40	−	gong-2012-drugmetadispo
5.4.41	−	hao-2005-drugmetarev
5.4.42	−	intelence-2018-uspi
5.4.43	−	llibre-2021-iasconfonhivsci-abstract
5.4.44	−	prettyman-2005-medsurgnurs
5.4.45	−	prezista-2019-uspi
5.4.46	−	price-2008-jinfectdis
5.4.47	−	rezaei-2019-bmjsupppalliatcare
5.4.48	−	rukobia-2021-smpc

5.4.49	−	sepah-2017-f1000research
5.4.50	−	sidtis-1993-aidsclintrialsgroup
5.4.51	−	testa-1993-chirality
5.4.52	−	tivicay-2018-uspi
5.4.53	−	trogarzo-2020-smpc
5.4.54	−	vanderveen-2021-croi-presentation
5.4.55	−	vemlidy-2021-smpc
5.4.56	−	white-2018-repeattestinglowlevelhiv
5.4.57	−	wsol-2004-currdrugmeta
5.4.58	−	androgel-2020-uspi
5.4.59	−	aveed-2020-uspi
5.4.60	−	bakal-2018-jantimicrobchemother
5.4.61	−	blode-2012-contraception
5.4.62	−	calcagnile-2013-supportcarecancer
5.4.63	−	cyprostat-2020-smpc
5.4.64	−	delatestryl-2016-uspi
5.4.65	−	depotestosterone-2018-uspi
5.4.66	−	diflucan-2020-uspi
5.4.67	−	koethe-2016-aidsresearchandhumanretroviruses
5.4.68	−	lipitor-2019-oralpi
5.4.69	−	sax-2020-clininfectdis
5.4.70	−	schubert-1994-maturitas
5.4.71	−	townsend-2017-clinpharmacoldrugdev
5.4.72	−	usfda-2020-drugdevelop
5.4.73	−	utrogestan-2022-smpc
5.4.74	−	weber-1996-contraception
5.4.75	−	zang-2018-journalofbiomedicalresearch