

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

<p>劇薬 処方箋医薬品[※]</p>	<p>抗ウイルス化学療法剤</p> <h2>ゲンボイヤ[®] 配合錠</h2> <h3>Genvoya[®] Combination Tablets</h3> <p>（エルビテグラビル・コビスタット・エムトリシタビン・ テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠）</p> <p>注）注意－医師等の処方箋により使用すること</p>
----------------------------------	---

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	劇薬，処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中エルビテグラビル 150 mg，コビスタット 150 mg，エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩 11.2 mg（テノホビル アラフェナミドとして 10 mg）を含有
一般名	和名：エルビテグラビル／コビスタット／エムトリシタビン／ テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 洋名：Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, Tenofovir Alafenamide Fumarate
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年6月17日 製造販売一部変更承認年月日：2019年5月22日 （用法及び用量追加による） 薬価基準収載年月日：2016年6月29日 販売開始年月日：2016年7月8日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ギリアド・サイエンシズ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 TEL：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） 医療関係者向けホームページ： https://www.g-station-plus.com/product/hiv/genvoya

本 IF は、2021年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	4. 用法及び用量に関連する注意	15
1. 開発の経緯	1	5. 臨床成績	16
2. 製品の治療学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	33
3. 製品の製剤学的特性	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	33
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	2. 薬理作用	33
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	VII. 薬物動態に関する項目	36
6. RMPの概要	3	1. 血中濃度の推移	36
II. 名称に関する項目	4	2. 薬物速度論的パラメータ	47
1. 販売名	4	3. 母集団(ポピュレーション)解析	48
2. 一般名	4	4. 吸収	48
3. 構造式又は示性式	4	5. 分布	49
4. 分子式及び分子量	5	6. 代謝	54
5. 化学名(命名法)又は本質	5	7. 排泄	57
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	5	8. トランスポーターに関する情報	58
III. 有効成分に関する項目	7	9. 透析等による除去率	59
1. 物理化学的性質	7	10. 特定の背景を有する患者	59
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	11. その他	60
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	10	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	61
IV. 製剤に関する項目	11	1. 警告内容とその理由	61
1. 剤形	11	2. 禁忌内容とその理由	61
2. 製剤の組成	11	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	62
3. 添付溶解液の組成及び容量	11	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	62
4. 力価	11	5. 重要な基本的注意とその理由	62
5. 混入する可能性のある夾雑物	11	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	67
6. 製剤の各種条件下における安定性	12	7. 相互作用	71
7. 調製法及び溶解後の安定性	12	8. 副作用	80
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	12	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	89
9. 溶出性	12	10. 過量投与	89
10. 容器・包装	12	11. 適用上の注意	89
11. 別途提供される資材類	13	12. その他の注意	89
12. その他	13	IX. 非臨床試験に関する項目	91
V. 治療に関する項目	14	1. 薬理試験	91
1. 効能又は効果	14	2. 毒性試験	92
2. 効能又は効果に関連する注意	14		
3. 用法及び用量	14		

X. 管理的事項に関する項目	100
1. 規制区分	100
2. 有効期間	100
3. 包装状態での貯法	100
4. 取扱い上の注意	100
5. 患者向け資材	100
6. 同一成分・同効薬	100
7. 国際誕生年月日	100
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日	100
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	101
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	101
11. 再審査期間	101
12. 投薬期間制限に関する情報	101
13. 各種コード	101
14. 保険給付上の注意	101
XI. 文献	102
1. 引用文献	102
2. その他の参考文献	104
XII. 参考資料	105
1. 主な外国での発売状況	105
2. 海外における臨床支援情報	108
XIII. 備考	115
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	115
2. その他の関連資料	115

略語集

略語	略語内容
3TC	ラミブジン
β -2MG	尿中 β -2 マイクログロブリン
aGFR	糸球体ろ過量実測値
ATV	アタザナビル硫酸塩
AUC	濃度時間曲線下面積
AUC _{inf}	無限時間まで外挿した濃度曲線下面積
AUC _{last}	濃度定量可能最終時点までの濃度曲線下面積
AUC _{tau}	1 投与間隔当たりの濃度曲線下面積
AZT	ジドブジン
BCRP	乳癌耐性蛋白
BMI	体格指数
BUN	血液尿素窒素
CK	クレアチンキナーゼ
CL _{Cr} , CrCl	クレアチニンクリアランス
C _{max}	最高血中濃度
COBI, C	コビシスタット
C _{tau}	投与間隔の最終時点における血中濃度
C _{trough}	定常状態最低血中濃度
CYP	シトクローム P450
d4T	サニルブジン
DAVG ₁₁	ベースラインから投与 11 日目までの時間加重平均
ddI	ジダノシン
DRV	ダルナビル
EC ₅₀	50%有効濃度
EFV	エファビレンツ
ESRD	末期腎不全
EVG, E	エルビテグラビル
F1	第一世代
F2	第二世代
FTC, F	エムトリシタビン
GFR	糸球体ろ過量
HBV	B 型肝炎ウイルス
HCV	C 型肝炎ウイルス
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
IC ₅₀	50%阻害濃度
IgG	免疫グロブリン G
IgM	免疫グロブリン M
MATE	MATE 蛋白
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	平均赤血球容積
MRP	多剤耐性関連タンパク質

略語	略語内容
NRTI	核酸系逆転写酵素阻害薬
OAT	有機アニオントランスポーター
OATP	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター
PaCO ₂	動脈血二酸化炭素分圧
PaO ₂	動脈血酸素分圧
PBMC	末梢血単核球
PD	薬力学
P-gp	P糖蛋白
PK	薬物動態学
RTV	リトナビル
RBP	尿中レチノール結合蛋白
STB	スタリビルド配合錠 (エルビテグラビル/コビスタット/エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシルフマル酸塩)
t _{1/2}	血中濃度半減期
TAF	テノホビル アラフェナミド
TDF	テノホビルジソプロキシルフマル酸塩
TFV	テノホビル
TFV-DP	テノホビル二リン酸
t _{max}	最高血中濃度到達時間
TVD	ツルバダ配合錠 (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)
UACR	尿中アルブミン/クレアチニン比
UPCR	尿蛋白/クレアチニン比

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

抗 HIV 治療ガイドライン（令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業 HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班 2021 年 3 月改訂）において、ART の基本として、「バックボーン」と呼ばれるヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 NRTI 2 剤と、「キードラッグ」と呼ばれる強力な抗 HIV 薬の組み合わせが一般的であると記載されている。抗 HIV 療法では、長期間にわたり血漿中 HIV-1 RNA 量を検出限界以下に抑制し続けることが目標であり、安全性及び忍容性の高い薬剤への切り替え又は処方単純化は服薬アドヒアランスの維持向上だけでなく、抗ウイルス効果の改善にも繋がるため臨床上、重要視されている。

ゲンボイヤ配合錠（以下、本剤）は、Gilead Sciences, Inc.（Gilead 社）により開発されたインテグラーゼ阻害薬であるエルビテグラビル、薬物動態学的増強因子（ブースター）のコビシスタット、シチジン誘導体のヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬であるエムトリシタビン及びアデノシン誘導体のヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬であるテノホビル アラフェナミドフマル酸塩の 4 成分の固定用量を含有する配合錠であり、1 日 1 回 1 錠の服用にて、HIV-1 感染症の治療が可能である。

テノホビル アラフェナミドは HIV-1 の逆転写酵素を阻害する核酸アナログであるテノホビルの新規のプロドラッグであり、Gilead 社により創製された。テノホビル アラフェナミドは、ツルバダ配合錠やスタリビルド配合錠に含まれているテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩と比較して、少ない投与量でウイルス感染標的細胞内における活性代謝物濃度はより高く、一方で血漿中におけるテノホビル濃度はより低いことが確認されている。このことから、テノホビル アラフェナミドでは、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩と同様の抗ウイルス活性を示すとともに、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩で懸念される腎臓や骨に対する影響の低減が期待され、開発されてきた。

本剤は、米国において 2015 年 11 月に承認され、Gilead 社より Genvoya[®] の商品名で販売されている。国内では、日本たばこ産業株式会社が導入・開発を行い、米国における承認申請資料を基に、成人及び 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児に関する医薬品製造販売承認申請を 2016 年 3 月に行い、同年 6 月に承認を取得した。

その後、6 歳以上 12 歳未満かつ体重 25 kg 以上の小児患者を対象とした本剤の第 II/III 相臨床試験の結果から、米国において体重 25 kg 以上の小児に対する用法及び用量が追加された。今回、国内においても同様に用法及び用量を変更するための医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を 2019 年 2 月に行い、同年 5 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- 1) テノホビル アラフェナミド投与時の血漿中テノホビル曝露量（AUC）は、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩投与時に比べ約 90%低く、ヒト末梢血単核球（peripheral blood mononuclear cell : PBMC）内の活性体（テノホビル二リン酸）曝露量は約 4 倍高くなることが認められた¹⁾。
- 2) 本剤は、クレアチンクリアランスが 30 mL/min 以上 70 mL/min 未満の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験の成績に基づき、クレアチンクリアランスが 30 mL/min 以上の患者に対して用量調節することなく、1 日 1 回 1 錠の服用による有効性及び安全性が審査され承認された。（「V-4 用法及び用量に関連する注意」、「V-5-(5)-1 腎障害の影響」の項参照）
- 3) 治療未経験者並びに治療経験者を対象とした臨床試験で有効性が認められた。（「V-5-4)-1 有効性検証試験」の項参照）

- 4) 副作用発現率は1,825例中571例(31.3%)であった。(承認時) (「V-5-(4)-1)有効性検証試験」, 「VIII-8副作用」の項参照)

なお、重大な副作用として腎不全又は重度の腎機能障害(1%未満)、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)が報告されている。

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、エルビテグラビル、コビススタット、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩の4成分を含有する抗HIV薬である。(「IV-2-(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I-6RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(平成28年6月28日、保医発0628第1号) (「X-14保険給付上の注意」の項参照)

ゲンボイヤ配合錠(エルビテグラビル、コビススタット、エムトリシタビン、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩)は希少疾病用医薬品に指定されている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

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

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない。

6. RMPの概要

安全性検討事項														
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】												
腎毒性 骨関連の事象／骨密度減少 HIV-1/HBV 重複感染症患者におけるゲンボイヤ配合錠投与中止後の肝炎再燃 乳酸アシドーシス及び重度の肝腫大（脂肪肝） 免疫再構築炎症反応症候群	膵炎 体脂肪の再分布／蓄積	日本人 HIV-1 感染症患者における安全性 長期使用 妊婦 重度の肝機能障害患者												
有効性に関する検討事項														
日本人 HIV-1 感染症患者における有効性	長期使用時における有効性（薬剤耐性及び交叉耐性の発現を含む）													
↓上記に基づく安全性管理のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>医薬品安全性監視計画</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>使用成績調査</td> </tr> <tr> <td>特定使用成績調査（妊産婦）</td> </tr> <tr> <td>特定使用成績調査（小児）</td> </tr> <tr> <th>有効性に関する調査・試験の計画</th> </tr> <tr> <td>使用成績調査</td> </tr> </tbody> </table>		医薬品安全性監視計画	通常の医薬品安全性監視活動	追加の医薬品安全性監視活動	使用成績調査	特定使用成績調査（妊産婦）	特定使用成績調査（小児）	有効性に関する調査・試験の計画	使用成績調査	<table border="1"> <thead> <tr> <th>リスク最小化計画</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常のリスク最小化活動：</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動：</td> </tr> <tr> <td>なし</td> </tr> </tbody> </table>	リスク最小化計画	通常のリスク最小化活動：	追加のリスク最小化活動：	なし
医薬品安全性監視計画														
通常の医薬品安全性監視活動														
追加の医薬品安全性監視活動														
使用成績調査														
特定使用成績調査（妊産婦）														
特定使用成績調査（小児）														
有効性に関する調査・試験の計画														
使用成績調査														
リスク最小化計画														
通常のリスク最小化活動：														
追加のリスク最小化活動：														
なし														

(2021年10月6日時点)

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の「医薬品情報検索ページ」
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>にてご確認ください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゲンボイヤ®配合錠

(2) 洋名

Genvoya® Combination Tablets

(3) 名称の由来

海外における商品名「Genvoya」の表音から命名した。

Genvoya:

Next generation treatment; voya is derived from voyage, able to take this treatment far into the patient's future because it is so safe

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

エルビテグラビル（JAN）／コビススタット（JAN）／エムトリシタビン（JAN）／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Elvitegravir（JAN）／Cobicistat（JAN）／Emtricitabine（JAN）／Tenofovir Alafenamide Fumarate（JAN）

(3) ステム（stem）

エルビテグラビル：

インテグラーゼ阻害薬：-tegravir

コビススタット：

酵素阻害薬：-stat-又は-stat

エムトリシタビン：

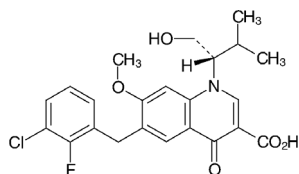
ヌクレオシド系抗ウイルス又は抗腫瘍薬，シタラビン又はアザラビン誘導体：-citabine

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：

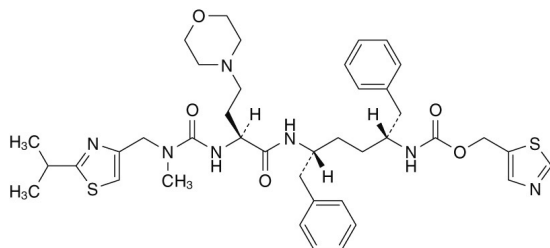
抗ウイルス剤（未定義のグループ）：-vir

3. 構造式又は示性式

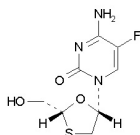
構造式：エルビテグラビル：



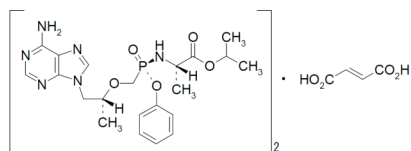
コビススタット：



エムトリシタビン：



テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：



4. 分子式及び分子量

エルビテグラビル：

分子式：C₂₃H₂₃ClFNO₅

分子量：447.88

コビススタット：

分子式：C₄₀H₅₃N₇O₅S₂

分子量：776.02

エムトリシタビン：

分子式：C₈H₁₀FN₃O₃S

分子量：247.25

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：

分子式：(C₂₁H₂₉N₆O₅P)₂·C₄H₄O₄

分子量：1,069.00

5. 化学名（命名法）又は本質

エルビテグラビル：

6-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)methyl]-1-[(2S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid 「IUPAC 命名法による」

コビススタット：

1,3-Thiazol-5-ylmethyl {(2R,5R)-5-[(2S)-2-(3-methyl-3-[[2-(1-methylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl]ureido)-4-(morpholin-4-yl)butanamido]-1,6-diphenylhexan-2-yl} carbamate 「IUPAC 命名法による」

エムトリシタビン：

4-Amino-5-fluoro-1-[(2R,5S)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1H)-one 「IUPAC 命名法による」

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：

1-Methylethyl N-[(S)-{[(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate hemifumarate 「IUPAC 命名法による」

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

エルビテグラビル：

略号：EVG

記号番号：JTK-303, GS-9137

コビシスタット：

略 号：COBI

記号番号：GS-9350

エムトリシタピン：

同意語：cis- (-)-FTC, (-)-FTC

略 号：FTC

記号番号：GS-9019, TP-0006

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：

同意語：GS-7340 hemifumarate

略 号：TAF fumarate

記号番号：GS-7340-03 (テノホビル アラフェナミドフマル酸塩)

GS-7340 (テノホビル アラフェナミド)

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

エルビテグラビル：白色～微黄色の粉末

コビスタット：白色～微黄色の固体

エムトリシタビン：白色～帯黄白色の粉末

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：白色～灰白色又は白色～くすんだ黄赤色の粉末

(2) 溶解性

EVG（エルビテグラビル）：

様々な pH の水溶液に対する溶解性（20℃）

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解性表記
0.01 mol/L 塩酸, pH 2.0	0.0002	ほとんど溶けない
50 m mol/L 酢酸ナトリウム緩衝液, pH 4.6	0.0002	ほとんど溶けない
50 m mol/L 酢酸ナトリウム緩衝液, pH 6.7	0.0009	ほとんど溶けない
50 m mol/L 酢酸ナトリウム緩衝液, pH 7.5	0.002	ほとんど溶けない
50 m mol/L 酢酸ナトリウム緩衝液, pH 8.3	0.005	ほとんど溶けない
水	0.0003	ほとんど溶けない

COBI（コビスタット）：

様々な pH の水溶液に対する溶解性（20℃）

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解性表記
0.1 mol/L 塩酸, pH 1.9	>40	やや溶けやすい
50 m mol/L 酢酸, pH 4.5	16	やや溶けにくい
50 m mol/L リン酸ナトリウム緩衝液, pH 6.8	0.08	ほとんど溶けない
50 m mol/L リン酸ナトリウム緩衝液, pH 7.5	0.08	ほとんど溶けない
50 m mol/L リン酸ナトリウム緩衝液, pH 8.2	0.04	ほとんど溶けない
水	0.1	ほとんど溶けない

FTC（エムトリシタビン）：

様々な pH の水溶液に対する溶解性（25℃）

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解性表記
0.1 mol/L 塩酸	170	溶けやすい
0.1 mol/L 水酸化ナトリウム	115	溶けやすい
水	112	溶けやすい
リン酸塩緩衝液, pH 4.0	61.6	やや溶けやすい
リン酸塩緩衝液, pH 6.0	61.3	やや溶けやすい
リン酸塩緩衝液, pH 7.0	61.2	やや溶けやすい

TAF (テノホビル アラフェナミド) フマル酸塩：

様々な pH の水溶液に対する溶解性 (20°C)

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解性表記
HCl, pH 2.0	85.4	やや溶けやすい
HCl, pH 3.8	21.7	やや溶けにくい
20 mM 酢酸緩衝液, pH 4.5	8.73	溶けにくい
50 mM リン酸塩緩衝液, pH 6.8	4.70	溶けにくい
50 mM リン酸塩緩衝液, pH 8.0	4.86	溶けにくい

(3) 吸湿性

エルビテグラビル：室温下で保存した結果、吸湿性は認められなかった。

コビシスタット：室温下で保存した結果、相対湿度 60%以上で吸湿性が認められた。

エムトリシタビン：室温下で保存した結果、吸湿性は認められなかった。

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：

25°C, 相対湿度 5%から 95%保存において、重量増加は 1.0%未満であり、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

エルビテグラビル：融点：約 163°C

コビシスタット：融点：ガラス転移温度 35°C, 約 200°C (分解)

エムトリシタビン：融点：約 155°C

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：融点：約 132°C

(5) 酸塩基解離定数

エルビテグラビル：pKa=6.6

コビシスタット：pKa=1.8, 2.5, 6.4

エムトリシタビン：pKa=2.65

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：pKa=3.96

(6) 分配係数

エルビテグラビル：Log D=4.5 (1-オクタノール/pH 6.8)

コビシスタット：Log P=4.3 (1-オクタノール/pH 8.5 のリン酸塩緩衝液)

エムトリシタビン：Log P=-0.43 (1-オクタノール/水)

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：Log P=1.6 (1-オクタノール/pH 7 のリン酸塩緩衝液)

(7) その他の主な示性値

エムトリシタビン：旋光度：-137.9° (1% w/v メタノール 25°C)

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：旋光度：-52.0° (酢酸 20°C)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

エルビテグラビル：

試験項目：性状 (外観), 純度試験 (類縁物質, 光学純度), 水分, 熱分析, 定量法

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C, 60% RH (長期保存試験)	60 ヶ月	ポリエチレン袋 (密閉) +高密度ポリエチレン容器	変化なし
40°C, 75% RH (加速試験)	6 ヶ月	ポリエチレン袋 (密閉) +高密度ポリエチレン容器	変化なし
総照度 120 万 Lux・hr 以上, 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/ m ² 以上 (苛酷試験)	—	ガラス製ペトリ皿, 石英製の蓋	光による影響は認められなかった。

コピシスタット原薬※：

試験項目：性状（外観）、純度試験（類縁物質、光学異性体）、水分、定量法

保存条件	保存期間	保存形態	結果
5°C (長期保存試験)	48 ヶ月	ポリエチレン袋 (密閉) + 高密度ポリエチレン容器	6 ヶ月まで経時的な水分量の増加が認められたが、規格の範囲内であり、6 ヶ月以降、変化は認められなかった。その他の品質特性については、変化を示さなかった。
25°C, 60% RH (加速試験)	6 ヶ月	ポリエチレン袋 (密閉) + 高密度ポリエチレン容器	1 ヶ月まで経時的な水分量の増加が認められたが、規格の範囲内であり、1 ヶ月以降、変化は認められなかった。その他の品質特性については、変化を示さなかった。
総照度 120 万 Lux・hr 以上, 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/ m ² 以上 (苛酷試験)	—	ガラス製ペトリ皿, 石英製の蓋	光による影響は認められなかった。

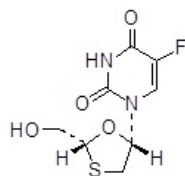
※コピシスタット・二酸化ケイ素混合物

エムトリシタビン：

試験項目：性状（外観）、純度試験（類縁物質、光学純度）、水分、定量法

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C, 60% RH (長期保存試験)	24 ヶ月	エチレン酢酸ビニル コポリマー袋 (密閉) + 高密度ポリエチレン容器	変化なし
40°C, 75% RH (加速試験)	6 ヶ月	エチレン酢酸ビニル コポリマー又は ポリエチレン袋 (密閉) + 高密度ポリエチレン容器	変化なし
総照度 180 万 Lux・hr 以上, 総近紫外放射エネルギー 224 W・hr/ m ² 以上 (苛酷試験)	—	石英製ペトリ皿	光による影響は認められなかった。

(主な分解物) FTU



テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：

試験項目：性状（外観）、融点、純度試験（類縁物質）、水分、粉末 X 線回折測定、定量法

保存条件	保存期間	保存形態	結果
5°C (長期保存試験)	36 ヶ月	ポリエチレン袋 (密閉) + 高密度ポリエチレン容器	分解物の増加が認められたが、規格の範囲内であった。
25°C, 60% RH (加速試験)	6 ヶ月	ポリエチレン袋 (密閉) + 高密度ポリエチレン容器	分解物の増加が認められたが、規格の範囲内であった。
総照度 120 万 Lux・hr 以上, 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/ m ² 以上 (苛酷試験)	—	ガラス製ペトリ皿, 石英製の蓋	光による影響は認められなかった。

(主な分解物) テノホビル モノエステル体

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

エルビテグラビル：

① 紫外可視吸収スペクトル	260 nm 付近に吸収の極大を示す。
② 赤外吸収スペクトル (臭化カリウム錠剤法)	3,410 cm ⁻¹ , 2,968 cm ⁻¹ , 1,707 cm ⁻¹ , 1,612 cm ⁻¹ , 1,461 cm ⁻¹ , 1,258 cm ⁻¹ 付近に吸収を認める。

コビシスタット原薬*：

① 紫外可視吸収スペクトル	240 nm 付近に吸収の極大を示す。
② 赤外吸収スペクトル (薄膜法)	3,285 cm ⁻¹ , 2,957 cm ⁻¹ , 1,714 cm ⁻¹ , 1,631 cm ⁻¹ , 1,525 cm ⁻¹ , 1,246 cm ⁻¹ , 1,116 cm ⁻¹ 付近に吸収を認める。
③ 二酸化ケイ素の定性反応	濃黄色を呈する。

※コビシスタット・二酸化ケイ素混合物

エムトリシタビン：

① 赤外吸収スペクトル (臭化カリウム錠剤法)	3,420 cm ⁻¹ , 1,694 cm ⁻¹ , 1,625 cm ⁻¹ , 1,520 cm ⁻¹ , 1,092 cm ⁻¹ 付近に吸収を認める。
----------------------------	---

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：

① 紫外可視吸収スペクトル	261 nm 付近に吸収の極大を示す。
② 赤外吸収スペクトル (臭化カリウム錠剤法)	1,746 cm ⁻¹ , 1,662 cm ⁻¹ , 1,608 cm ⁻¹ , 1,489 cm ⁻¹ , 1,303 cm ⁻¹ , 1,201 cm ⁻¹ , 1,154 cm ⁻¹ , 1,102 cm ⁻¹ 付近に吸収を認める。

定量法

エルビテグラビル：液体クロマトグラフィー法

検出器	紫外吸光光度計 (測定波長：260 nm)	
カラム充填剤	オクタデシルシリル化シリカゲル	
移動相	A	水・アセトニトリル・ギ酸・トリエチルアミン
	B	アセトニトリル・ギ酸・トリエチルアミン

コビシスタット原薬*：液体クロマトグラフィー法

検出器	紫外吸光光度計 (測定波長：245 nm)	
カラム充填剤	ドデシルシリル化シリカゲル	
移動相	A	酢酸アンモニウム 3.1 g を水 2,000 mL に溶かし、トリエチルアミン 2 mL を正確に加える。この液に酢酸を加えて pH 4.60±0.05 に調整する。
	B	アセトニトリル・トリエチルアミン

※コビシスタット・二酸化ケイ素混合物

エムトリシタビン：液体クロマトグラフィー法

検出器	紫外吸光光度計 (測定波長：282 nm)	
カラム充填剤	オクタデシルシリル化シリカゲル	
移動相	A	酢酸アンモニウム・酢酸・アセトニトリル
	B	アセトニトリル・メタノール・酢酸

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：液体クロマトグラフィー法

検出器	紫外吸光光度計 (測定波長：260 nm)	
カラム充填剤	オクタデシルシリル化シリカゲル	
移動相	A	リン酸塩緩衝液・テトラヒドロフラン・アセトニトリル
	B	リン酸塩緩衝液・テトラヒドロフラン・アセトニトリル



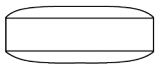
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 剤形の外観及び性状

販売名	ゲンボイヤ®配合錠		
外形	上面	下面	側面
			
サイズ	長径 約 19.2 mm, 短径 約 8.7 mm, 重量 約 1,080 mg		
性状・剤形	錠剤/緑色のフィルムコーティング錠		

(3) 識別コード

GSI-510 (上面に「GSI」、下面に「510」と記載)

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

有効成分 (活性成分) の含量

1 錠中エルビテグラビル 150 mg, コビスタット 150 mg, エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩 11.2 mg (テノホビル アラフェナミドとして 10 mg) 含有

添加剤

二酸化ケイ素, クロスカルメロース Na, ヒドロキシプロピルセルロース, 乳糖, セルロース, ラウリル硫酸 Na, ステアリン酸 Mg, ポリビニルアルコール (部分けん化物), 青色 2 号, マクロゴール, 三二酸化鉄, 酸化チタン, タルク

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない。

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

試験項目：性状（外観）、純度試験（分解生成物）、水分、溶出性、定量

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C, 60% RH	36 ヶ月	高密度ポリエチレン瓶 +シリカゲル乾燥剤	変化なし
	30°C, 75% RH	36 ヶ月		
加速試験	40°C, 75% RH	6 ヶ月	高密度ポリエチレン瓶 +シリカゲル乾燥剤	変化なし
苛酷試験	-20°C	4 日	高密度ポリエチレン瓶 +シリカゲル乾燥剤及び ポリエチレン袋（密閉） +高密度ポリエチレン容器	変化なし
	50°C			
	60°C			
	白色蛍光ランプ及び 近紫外蛍光ランプ	総照度 120 万 Lux・hr 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m ² 以上となるまで照射	シャーレ（開放）	変化なし

(2) 無包装状態での安定性

試験項目：性状（外観）、純度試験（分解生成物）、水分、溶出性、定量

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C, 60% RH	6 週間	シャーレ（開放）	変化なし
30°C, 75% RH			経時的に水分値が上昇し、2 週間で規格を逸脱した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

方法：日局 溶出試験法のパドル法により試験を行う。

回転数 毎分 100 回転

試験液 ポリソルベート 80 の pH 5.5 の 0.05 mol/L クエン酸塩緩衝液溶液（1→50）1,000 mL

分析法 液体クロマトグラフィー

結果：エルビテグラビルの 60 分間の溶出率は 85%以上であった。コビスタット、エムトリシタピン及びテノホビル アラフェナミドの 20 分間の溶出率はそれぞれ 85%以上であった。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

本剤のボトルは、チャイルドレジスタンス仕様になっている。キャップを上部から押しながら左に回転させ、開封する。

(2) 包装

ゲンボイヤ配合錠：30 錠／瓶 [乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

	容器	キャップ
プラスチック容器	高密度ポリエチレン	ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 HIV-1 感染症

(解説)

エルビテグラビル (EVG, E), コビススタット (COBI, C), エムトリシタビン (FTC, F) 及びテノホビル アラフェナミド (TAF) フマル酸塩を含有するゲンボイヤ配合錠 (以下, 本剤) は, 抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験 (292-0104/0111 試験) 及び抗 HIV 薬による治療経験があり, ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験 (292-0109 試験) の成績において有効性及び安全性が示された。このことから, 本剤の効能又は効果を HIV-1 感染症とした (「V-5-(4)-1)有効性検証試験」の項参照)。

2. 効能又は効果に関連する注意

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 6 ヶ月間以上においてウイルス学的抑制 (HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満) が得られており, エルビテグラビル, 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。

(解説)

5.1 本剤の第 III 相臨床試験 (292-0104/0111 試験及び 292-0109 試験) において投与された患者背景を考慮して, 使用上の注意を設定した (「V-5-(4)-1)有効性検証試験」の項参照)。

5.2 HIV は変異しやすいウイルスであり, 抗 HIV 薬存在下では, 抗 HIV 薬が効果を示さないウイルスが出現することがある。これが薬剤耐性 HIV で, 近年海外を中心に国内でも新規感染者において, 薬剤耐性 HIV の伝播が報告されている。薬剤耐性 HIV に感染した症例に対して抗 HIV 薬による治療を開始し, その薬剤に耐性であった場合には, 十分な治療効果は期待できず治療失敗につながる可能性がある。そのため, 治療開始にあたり, 患者の治療歴を確認するとともに, 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) の結果を参考にすること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常, 成人及び体重 25 kg 以上の小児には, 1 回 1 錠 (エルビテグラビルとして 150 mg, コビススタットとして 150 mg, エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドとして 10 mg を含有) を 1 日 1 回食後に経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

TAF は、HIV-1 の逆転写酵素を阻害するヌクレオチド類似体であるテノホビル (TFV) の新規の経口プロドラッグである。血漿中で TAF は安定であり、効率的にリンパ球等の PBMC に移行し、PBMC 内のカテプシン A により TFV に代謝される。このことから、既存の TFV のプロドラッグであるテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) の投与時と同等以上の抗ウイルス活性を示すために必要な TAF の投与量は TDF よりも少なくなり、さらに TAF は血漿中では安定であることから TFV の血漿中濃度も低く抑えることが可能となった。

TAF の用量については、HIV-1 感染症患者を対象とした TAF 単剤の第 I 相臨床試験 (120-0104 試験) 及び健康成人を対象とした第 I 相臨床試験 (292-0101 試験及び 292-0103 試験) の成績から、10 mg (TAF フマル酸塩として 11.2 mg) と設定した (「V-5-(3)用量反応探索試験」の項参照)。

一方、本剤は、スタリビルド配合錠 (EVG/COBI/FTC/TDF : STB) に含有されている TDF を TAF に置き換えた新たな配合錠である。このことから EVG, COBI 及び FTC の用量については、STB の承認用量を用いて、EVG 150 mg, COBI 150 mg 及び FTC 200 mg とした。

本剤の小児における用法については、12 歳以上 18 歳未満かつ体重 35 kg 以上の抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした第 II/III 相臨床試験 (292-0106 試験 Cohort 1) 及び 6 歳以上 12 歳未満かつ体重 25 kg 以上の抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染症患者を対象とした第 II/III 相臨床試験 (292-0106 試験 Cohort 2) の成績から、本剤を 1 回 1 錠、1 日 1 回食後に経口投与することとした (「V-5-(5)患者・病態別試験」の項参照)。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は、HIV-1 感染症に対して 1 剤で治療を行うものであるため、他の抗 HIV 薬と併用しないこと。
- 7.2 本剤はエルビテグラビル、コビススタット、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩の 4 成分を含有した配合錠である。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。
- 7.3 コビススタットと類似の薬理作用を有しているリトナビルを含む製剤、及び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。
- 7.4 本剤投与後、クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること。[8.3, 9.2.2, 10.2, 11.1.1, 15.1, 16.6.1 参照]

(解説)

- 7.1 本剤は、EVG, COBI, FTC 及び TAF フマル酸塩の 4 成分を含有しており、抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者、あるいは抗 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 感染症患者に対して、1 剤で治療を行うことができる。そのため、他の抗 HIV 薬と併用しないこと。
- 7.2 EVG, COBI, FTC 及び TAF フマル酸塩については、本剤にこれら成分を含有しており、過量投与となるため、本剤とこれらの成分を含む製剤を併用することを制限した。また、TDF は TAF と同様に TFV のプロドラッグであるため、TDF を含む製剤についても併用を行わないよう制限した。
- 7.3 リトナビル (RTV) は COBI と同様に KC3A 阻害作用を有するため、RTV を含む製剤と併用しないこと。また、FTC とラミブジン (3TC) は化学構造上類似しており、加えて、3TC により選択される HIV-1 逆転写酵素遺伝子の耐性変異は FTC と同様に M184V/I が主であり、3TC と FTC の薬剤耐性を含むウイルス学的特性は類似しているため、3TC を含む製剤とも併用しないこと。
- 7.4 投与開始時のクレアチニンクリアランス値については、Cockcroft-Gault 計算式から算出するクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上 70 mL/min 未満の HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験 (292-0112 試験) の成績から設定した (「V-5-(5)患者・病態別試験」の項参照)。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎：評価資料，－：非検討又は評価の非対象

Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第 I 相	292-0101	海外臨床試験 健康成人：40 例	－	◎	◎	無作為化非盲検反復投与試験。E/C/F/TAF 150/150/200/25 mg, E/C/F/TAF 150/150/200/40 mg 及び STB 投与時の相対的 BA を検討する。
第 I 相	292-0103	海外臨床試験 健康成人：34 例	－	◎	◎	無作為化非盲検反復投与 2 期クロスオーバー試験。本剤投与時と EVG, COBI, FTC 及び TAF の各成分の単剤投与時の相対的 BA を検討する。
第 I 相	292-0110	海外臨床試験 健康成人：43 例	－	－	◎	無作為化非盲検単回投与 3 期クロスオーバー試験。本剤投与時の TAF の PK に対する食事の影響を検討する。
第 I 相	236-0105	海外臨床試験 健康成人：24 例	－	－	◎	無作為化非盲検単回投与 3 期クロスオーバー試験。STB 投与時の EVG, COBI, FTC 及び TFV の PK に対する食事の影響を検討する。
第 I 相	120-0107	海外臨床試験 健康成人：59 例	－	－	－	無作為化部分盲検単回投与 4 期クロスオーバー試験。TAF 投与時の QTc への影響を検討する。
第 I 相	SBX5-1	国内臨床試験 健康成人：12 例	－	◎	◎	無作為化非盲検単回投与 3 期クロスオーバー試験。本剤投与時の各成分の PK に対する食事の影響を検討する。
第 I 相	120-0104	海外臨床試験 HIV-1 感染症成人患者：38 例	◎	◎	◎	無作為化部分盲検 10 日間反復投与試験。TAF 単剤の抗ウイルス効果を TDF 及びプラセボと比較する。
第 II 相	292-0102	海外臨床試験 HIV-1 感染症成人 未治療患者：170 例	◎	◎	◎	無作為化二重盲検実薬対照試験。本剤の有効性及び安全性を STB と比較検討する。
第 II/III 相	292-0106 Cohort 1	海外臨床試験 HIV-1 感染症小児 未治療患者：48 例	◎	◎	◎	非盲検非対照試験。小児患者（12 歳以上 18 歳未満かつ体重 35 kg 以上）に本剤を投与した場合の有効性及び安全性を評価する。
第 II/III 相	292-0106 Cohort 2	海外臨床試験 HIV-1 感染症小児 既治療患者：23 例	◎	◎	◎	非盲検非対照試験。小児患者（6 歳以上 12 歳未満かつ体重 25 kg 以上）に本剤を投与した場合の有効性及び安全性を評価する。
第 III 相	292-0104	海外臨床試験 HIV-1 感染症成人 未治療患者：867 例	◎	◎	◎	無作為化二重盲検実薬対照試験。本剤の有効性及び安全性を STB と比較検討する。
第 III 相	292-0111	海外臨床試験 HIV-1 感染症成人 未治療患者：866 例	◎	◎	◎	無作為化二重盲検実薬対照試験。本剤の有効性及び安全性を STB と比較検討する。
第 III 相	292-0109	海外臨床試験 HIV-1 感染症成人 既治療患者：1,436 例	◎	◎	◎	無作為化非盲検実薬対照試験。F/TDF 含有レジメンから本剤に切り替えた場合に、F/TDF 含有レジメン継続時との非劣性を検証する。
第 III 相	292-0112	海外臨床試験 軽度から中等度の腎機能障害 がある HIV-1 感染症成人患者： 既治療 242 例，未治療 6 例	◎	◎	◎	非盲検非対照試験。軽度から中等度の腎機能障害を有する患者（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上 70 mL/min 未満）に本剤を投与開始又は切り替えた場合の腎機能パラメータへの影響を評価する。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

SBX5-1 試験

日本人健康成人被験者 12 例を対象に、本剤を投与した際の、EVG, COBI, FTC, TAF 及び TFV の薬物動態に対する食事の影響を評価する、第 I 相・無作為化・非盲検・クロスオーバー試験を実施した。その結果、日本人健康成人被験者に本剤を投与した時の安全性に問題は認められなかった（「VII-1-(2)-1)-①日本人における成績」の項参照）。

2) 薬力学的試験

該当資料なし

3) QT/QTc 評価試験

120-0107 試験

TAF の QTc への影響を検討するために、外国人健康成人（59 例）を対象として、第 I 相・無作為化・部分盲検・単回投与・4 期クロスオーバー（TAF 100 mg, TAF 125 mg, モキシフロキサシン 400 mg（実薬対照）及びプラセボ）試験を実施した。その結果、TAF は QTc に影響を及ぼさなかった。

(3) 用量反応探索試験

1) TAF の用量設定

120-0104 試験

目的	HIV-1 感染症患者を対象として、TAF 8 mg, 25 mg 及び 40 mg を 1 日 1 回 10 日間単剤投与した場合の短期間での抗ウイルス効果を、血漿中 HIV-1 RNA 量のベースラインから投与 11 日目までの時間加重平均（DAVG ₁₁ ）を指標に、プラセボ又は TDF 300 mg と比較検討する。
試験デザイン	第 I 相・無作為化・部分盲検・実薬及びプラセボ対照試験
対象	成人 HIV-1 感染症患者（計 38 例）
主な選択基準	血漿中 HIV-1 RNA 量が 2,000 copies/mL 以上の者、CD4 陽性 T リンパ球数が 200 cells/mm ³ 以上の者、スクリーニングの前 90 日以内に抗レトロウイルス療法（治験薬を含む）を受けていない者。
試験方法	TAF 8 mg, 25 mg, 40 mg, TDF 300 mg 又は TAF のプラセボ 1 日 1 回, 10 日間投与。
主要評価項目	血漿中 HIV-1 RNA 量のベースラインから投与 11 日目までの DAVG ₁₁
主な副次評価項目	安全性, TAF 及び TFV の血漿中及び細胞中濃度, ウイルス学的効果, TFV の PBMC 中濃度と抗ウイルス効果の関係性 (PK/PD), TAF 及び TDF の骨及び腎バイオマーカーに対する影響。

結果

本試験における血漿中 HIV-1 RNA 量の DAVG₁₁ を下表に示した。TAF の抗ウイルス活性は投与量の増加に伴い増強したが、TAF 25 mg 投与群と TAF 40 mg 投与群の抗ウイルス活性は同程度であった。また、TAF 8 mg 投与群の抗ウイルス活性は、TDF 300 mg 投与群と同程度であることが示された。すべての TAF 投与群における安全性プロファイルは、TDF 300 mg 投与群と同程度であった。これらのことから、TAF 単剤投与時の至適用量は、TDF 投与時と同等以上の抗ウイルス活性が期待され、かつ最大薬効が期待できる 25 mg と設定した。

血漿中 HIV-1 RNA 量の DAVG₁₁ (120-0104 試験)

DAVG ₁₁ (log ₁₀ copies/mL)	TAF			TDF 300 mg (6 例)	プラセボ (7 例)
	8 mg (9 例)	25 mg (8 例)	40 mg (8 例)		
平均値±標準偏差	-0.67±0.265	-0.94±0.254	-1.14±0.226	-0.45±0.340	0.13±0.391
95%信頼区間	(-0.88, -0.47)	(-1.15, -0.72)	(-1.33, -0.95)	(-0.81, -0.09)	(-0.23, 0.49)
中央値	-0.76	-0.94	-1.08	-0.48	-0.01
Min, Max	-0.97, -0.24	-1.31, -0.54	-1.46, -0.84	-0.94, 0.11	-0.08, 1.01
P 値 vs. プラセボ	0.001	0.001	0.001	0.038	—
P 値 vs. TDF 300 mg	0.22	0.017	0.006	—	—
P 値 vs. TAF 40 mg	0.003	0.13	—	—	—
P 値 vs. TAF 25 mg	0.075	—	—	—	—

2) EVG, COBI 及び FTC 配合時における TAF の用量設定

120-0104 試験に続いて、TAF 25 mg を EVG 150 mg, COBI 150 mg 及び FTC 200 mg と配合した製剤 (E/C/F/TAF 150/150/200/25 mg) を用いた第 I 相臨床試験 (292-0101 試験) を実施したところ、TAF 曝露量は、TAF 25 mg 単剤投与時と比較して約 2.5 倍高いことが示された。TAF は、P 糖蛋白 (P-gp) の基質であることから、P-gp 阻害作用を有する COBI との併用投与によって TAF 曝露量が上昇したと考えられた。これを受けて、TAF の含有量を 10 mg に処方変更した製剤 (E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg) を用いた第 I 相臨床試験 (292-0103 試験) を実施した。その結果、TAF 曝露量は、FTC 200 mg+TAF 25 mg 投与時と同程度であることが確認された。

以上の結果から、以降の臨床試験で用いる E/C/F/TAF に含有する TAF の用量を 10 mg と設定した。

①292-0101 試験

目的	健康成人被験者を対象として、STB 及び TAF 単剤投与時との比較により、EVG, COBI, FTC 及び TAF を含有する 2 種類の E/C/F/TAF 製剤 (製剤 1 及び 2) を投与した際の EVG, COBI, FTC, TAF 及び TFV の相対的バイオアベイラビリティを検討する。
試験デザイン	第 I 相・無作為化・非盲検・クロスオーバー・反復投与・複数コホート試験
対象	健康成人 (計 40 例)
主な選択基準	18 歳以上、45 歳以下の健康な男性又は妊娠及び授乳をしていない女性。 BMI が 19 kg/m ² 以上、30 kg/m ² 以下の者。
試験方法	コホート 1 : E/C/F/TAF 150/150/200/25 mg (製剤 1), E/C/F/TAF 150/150/200/40 mg (製剤 1), STB 又は TAF 25 mg を 1 日 1 回、12 日間投与。 コホート 2 : E/C/F/TAF 150/150/200/25 mg (製剤 2), E/C/F/TAF 150/150/200/40 mg (製剤 2), STB 又は TAF 25 mg を 1 日 1 回、12 日間投与。
主要評価項目	E/C/F/TAF 配合錠, STB 又は TAF 単剤で投与した場合の EVG, COBI, FTC 及び TFV の相対的バイオアベイラビリティ。
主な副次評価項目	安全性

結果

E/C/F/TAF の製剤 1 及び 2 を投与した結果、TAF 25 mg 含有製剤は、いずれも TAF 25 mg 単剤投与時と比較して、TAF の AUC_{last} 及び C_{max} は 220~230%に増加し、TFV の AUC_{tau} 及び C_{max} はそれぞれ 300%及び 370%に増加した。また、STB 投与時と比較した場合、TFV の AUC_{tau} 及び C_{max} はそれぞれ 23%及び 14%に減少した。なお、E/C/F/TAF の製剤 1 及び 2 を投与した時の EVG, COBI 及び FTC の曝露量は、いずれも STB 投与時と同程度であった。

TAF 及び TFV の薬物動態パラメータ (292-0101 試験)

	E/C/F/TAF 製剤	比較製剤	幾何最小二乗平均値の比 (%) (90%信頼区間)
TAF PK パラメータ (コホート 1: 製剤 1)			
	E/C/F/TAF 25 mg (19 例)	TAF 25 mg (19 例)	—
AUC _{last} (ng·hr/mL)	552.1 (40.5)	242.4 (42.4)	221.78 (199.99, 245.95)
C _{max} (ng/mL)	506.9 (54.2)	215.4 (55.0)	222.62 (187.11, 264.87)
TAF PK パラメータ (コホート 2: 製剤 2)			
	E/C/F/TAF 25 mg (18 例)	TAF 25 mg (18 例)	—
AUC _{last} (ng·hr/mL)	558.7 (28.6)	244.9 (34.0)	230.93 (205.52, 259.50)
C _{max} (ng/mL)	472.4 (57.4)	210.8 (43.7)	223.01 (188.40, 263.97)
TFV PK パラメータ (コホート 1: 製剤 1)			
	E/C/F/TAF 25 mg (19 例)	STB (19 例)	—
AUC _{tau} (ng·hr/mL)	834.9 (17.6)	3,737.3 (22.3)	22.62 (21.39, 23.91)
C _{max} (ng/mL)	65.9 (50.9)	444.7 (28.9)	14.02 (12.20, 16.11)
C _{tau} (ng/mL)	28.1 (20.3)	73.2 (25.1)	38.93 (36.54, 41.47)
	E/C/F/TAF 25 mg (19 例)	TAF 25 mg (19 例)	—
AUC _{tau} (ng·hr/mL)	834.9 (17.6)	273.4 (23.5)	306.92 (290.34, 324.45)
C _{max} (ng/mL)	65.9 (50.9)	16.3 (24.8)	367.68 (319.98, 422.50)
C _{tau} (ng/mL)	28.1 (20.3)	9.4 (25.9)	301.52 (283.03, 321.22)
TFV PK パラメータ (コホート 2: 製剤 2)			
	E/C/F/TAF 25 mg (18 例)	STB (18 例)	—
AUC _{tau} (ng·hr/mL)	897.8 (12.7)	4,089.6 (21.7)	22.47 (21.11, 23.91)
C _{max} (ng/mL)	71.9 (57.3)	505.3 (27.1)	13.54 (11.62, 15.77)
C _{tau} (ng/mL)	31.3 (15.0)	81.6 (22.2)	39.13 (36.46, 41.99)
	E/C/F/TAF 25 mg (17 例)	TAF 25 mg (18 例)	—
AUC _{tau} (ng·hr/mL)	897.8 (12.7)	300.3 (13.4)	299.23 (281.25, 318.37)
C _{max} (ng/mL)	71.9 (57.3)	17.5 (15.1)	370.45 (318.17, 431.34)
C _{tau} (ng/mL)	31.3 (15.0)	10.5 (16.7)	300.33 (279.91, 322.24)

(注) 各パラメータの平均値 (変動係数) を示した。

②292-0103 試験

目的	健康成人被験者を対象として、EVG+COBI 及び FTC+TAF 投与時との比較により、本剤を投与した際の EVG, COBI, FTC, TAF 及び TFV の薬物動態及び相対的バイオアベイラビリティを検討する。
試験デザイン	第 I 相・無作為化・非盲検・クロスオーバー・反復投与・複数コホート・単一施設試験
対象	健康成人 (計 34 例)
主な選択基準	18 歳以上, 45 歳以下の健康な男性又は妊娠及び授乳をしていない女性。 BMI が 19 kg/m ² 以上, 30 kg/m ² 以下の者。
試験方法	コホート 1: E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg 又は EVG 150 mg+COBI 150 mg を 1 日 1 回, 12 日間投与。 コホート 2: E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg 又は FTC 200 mg+TAF 25 mg を 1 日 1 回, 12 日間投与。
主要評価項目	本剤又は各成分の単剤を投与した場合の EVG, COBI, FTC, TAF 及び TFV の薬物動態及び相対的バイオアベイラビリティ。
主な副次評価項目	安全性及び忍容性

結果

本剤投与時の TAF の AUC_{last} 及び C_{max} は、FTC 200 mg+TAF 25 mg 投与時に対して、それぞれ 91.42%、98.68% であり同程度であった。同様に TFV の AUC_{tau} 及び C_{max} は、FTC 200 mg+TAF 25 mg 投与時に対して、それぞれ 123.63%、114.16% であり同程度であった。

また、本剤投与時の EVG 及び COBI の曝露量は、EVG 150 mg+COBI 150 mg 投与時と、また、FTC の曝露量は FTC 200 mg+TAF 25 mg 投与時と同程度であった。

TAF, TFV, EVG, COBI 及び FTC の薬物動態パラメータ (292-0103 試験)

	E/C/F/TAF 製剤	比較製剤	幾何最小二乗平均値の比 (%) (90%信頼区間)
TAF PK パラメータ	本剤 (19 例)	FTC 200 mg+TAF 25 mg (19 例)	—
AUC_{last} (ng·hr/mL)	250.2 (24.7)	278.2 (28.8)	91.42 (84.12, 99.35)
C_{max} (ng/mL)	176.9 (35.1)	179.5 (33.9)	98.68 (84.57, 115.13)
TFV PK パラメータ	本剤 (19 例)	FTC 200 mg+TAF 25 mg (19 例)	—
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	324.2 (15.4)	265.9 (22.2)	123.63 (116.97, 130.67)
C_{max} (ng/mL)	19.6 (13.9)	19.2 (76.0)	114.16 (97.52, 133.64)
C_{tau} (ng/mL)	11.4 (17.8)	9.2 (23.5)	125.37 (117.72, 133.51)
EVG PK パラメータ	本剤 (14 例)	EVG 150 mg+COBI 150 mg (14 例)	—
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	22,067.1 (26.3)	23,099.2 (22.7)	94.87 (91.51, 98.36)
C_{max} (ng/mL)	1,943.5 (23.9)	2,161.0 (27.0)	90.32 (85.07, 95.89)
C_{tau} (ng/mL)	422.2 (54.4)	418.6 (42.2)	97.83 (88.39, 108.27)
COBI PK パラメータ	本剤 (14 例)	EVG 150 mg+COBI 150 mg (14 例)	—
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	11,209.8 (27.4)	10,931.2 (25.5)	102.00 (98.10, 106.06)
C_{max} (ng/mL)	1,560.7 (26.1)	1,489.4 (23.2)	104.07 (99.41, 108.94)
C_{tau} (ng/mL)	34.6 (85.5)	26.7 (62.1)	116.43 (102.05, 132.83)
FTC PK パラメータ	本剤 (19 例)	FTC 200 mg+TAF 25 mg (19 例)	—
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	12,352.6 (13.5)	10,520.9 (13.8)	117.57 (113.72, 121.55)
C_{max} (ng/mL)	1,947.0 (21.2)	1,788.8 (19.2)	108.99 (102.81, 115.55)
C_{tau} (ng/mL)	107.4 (25.8)	87.5 (20.6)	121.26 (114.66, 128.24)

(注) 各パラメータの平均値 (変動係数) を示した。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①292-0104/0111 試験²⁾

目的	抗 HIV 薬による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を STB と比較検討する。
試験デザイン	第 III 相・無作為化・二重盲検・多施設共同・実薬対照・並行比較試験
対象	抗 HIV 薬による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者（292-0104 試験：計 867 例、292-0111 試験：計 866 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none">・抗レトロウイルス療法の治療経験がない者・成人 HIV-1 感染症患者で HIV-1 RNA 量が 1,000 copies/mL 以上である者・クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上である者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">・HCV 抗体陽性の者・HBsAg 陽性の者
試験方法	<ul style="list-style-type: none">・本剤投与群：本剤及び STB のプラセボを 1 日 1 回食後投与・STB 投与群：STB 及び本剤のプラセボを 1 日 1 回食後投与投与期間：144 週間（主要有効性評価は投与後 48 週時）
主要評価項目	投与後 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none">・ベースラインから投与後 48 週時における大腿骨近位部及び腰椎の骨密度の変化率・ベースラインから投与後 48 週時における血清クレアチニン値の変化量

結果

<患者背景>

本試験開始時の患者の平均年齢は 36 歳、85.0%が男性、56.7%が白人、25.2%が黒人及び 10.4%がアジア人であった。試験開始時の平均 CD4 陽性 T リンパ球数は 427 cells/mm³、血漿中 HIV-1 RNA 量の平均値は 4.53 log₁₀ copies/mL であった。試験開始時の CD4 陽性 T リンパ球数が 200 cells/mm³ 以下の患者は 13.2%、血漿中 HIV-1 RNA 量が 100,000 copies/mL 超の患者は 22.6%であった。

<有効性>

本試験における主要評価項目として、FDA が定義した Snapshot 解析アルゴリズムを用いて、投与後 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例比率を評価し、STB 投与群との非劣性を検証した。事前の取り決めとして、有効率の差の 95%信頼区間（confidence interval : CI）の下限が-12%を下回らない場合に、本剤投与群が STB 投与群と非劣性であると定義した。本試験の結果、投与後 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率は、本剤投与群で 92.4%、STB 投与群で 90.4%、有効率の差は 2.0%（95% CI : -0.7%, 4.7%）であり、事前に設定した非劣性の基準を満たしたことから、本剤は STB に対し非劣性であることが示された。投与後 48 週時及び 96 週時の結果を示す。

なお、海外第 III 相試験（292-0104 試験）にて、国内において組み入れられた被験者 10 例（本剤投与群 4 例、スタリビルド配合錠投与群 6 例）における投与後 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合は、本剤投与群及びスタリビルド配合錠投与群ともに 100%であった。

投与後 48 週時及び 96 週時のウイルス学的効果 (292-0104/0111 試験)

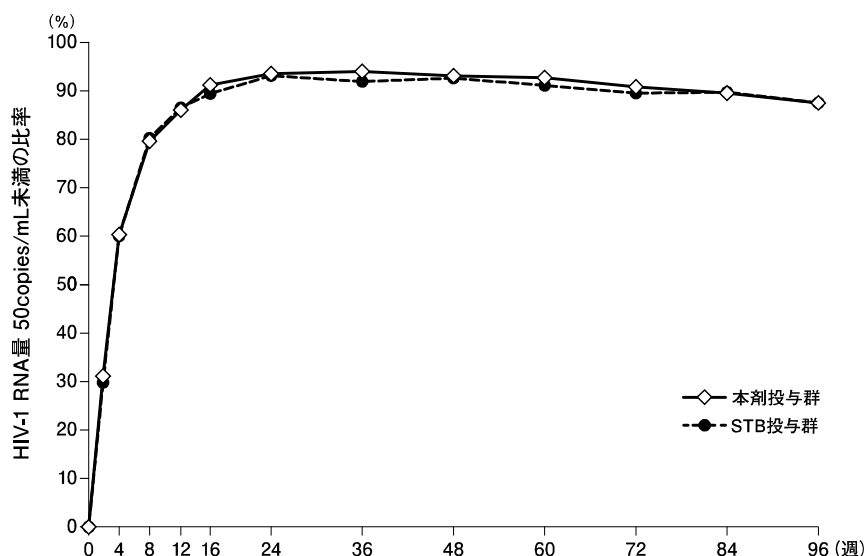
	48 週時		96 週時	
	本剤投与群 (866 例)	STB 投与群 (867 例)	本剤投与群 (866 例)	STB 投与群 (867 例)
ウイルス学的効果 : HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL	801 (92.5%)	787 (90.8%)	750 (86.6%)	739 (85.2%)
群間差 (95.002%信頼区間)	2.0% (-0.7%, 4.7%)		1.5% (-1.8%, 4.8%)	
ウイルス学的失敗例 ^{a)}	31 (3.6%)	34 (3.9%)	39 (4.5%)	35 (4.0%)
血漿中 HIV-1 RNA 量 ≥ 50 copies/mL	20 (2.3%)	23 (2.7%)	16 (1.8%)	15 (1.7%)
無効による投与中止	2 (0.2%)	3 (0.3%)	6 (0.7%)	6 (0.7%)
他の理由による投与中止及び 最終血漿中 HIV-1 RNA 量 ≥ 50 copies/mL	8 (0.9%)	8 (0.9%)	15 (1.7%)	13 (1.5%)
新たな抗 HIV 薬の追加	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
ウイルス学的データ欠測例	35 (4.0%)	48 (5.5%)	77 (8.9%)	93 (10.7%)
有害事象又は死亡による投与中止	8 (0.9%)	14 (1.6%)	11 (1.3%)	21 (2.4%)
他の理由による投与中止及び 最終血漿中 HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL	21 (2.4%)	31 (3.6%)	52 (6.0%)	64 (7.4%)
データ欠測だが、治験薬投与は継続	6 (0.7%)	3 (0.3%)	14 (1.6%)	8 (0.9%)

例数 (%)

a) 投与後 48 週又は 96 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の症例、治療効果の欠如及び減弱により早期に中止した症例、有害事象、死亡、治療効果の欠如又は減弱以外の理由で中止した症例のうち、中止時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった症例

投与開始から投与後 96 週時までの血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例比率の推移 (Missing = Failure) を以下に示す。

血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例比率の推移 (292-0104/0111 試験)



投与後 48 週時の CD4 陽性 T リンパ球数の平均変化量は、本剤投与群で 231 cells/mm³, STB 投与群で 210 cells/mm³ であった。また、投与後 96 週時の CD4 陽性 T リンパ球数の平均変化量は、本剤投与群で 280 cells/mm³, STB 投与群で 266 cells/mm³ であった。

投与後 48 週時及び 96 週時の CD4 陽性 T リンパ球数の変化量 (292-0104/0111 試験)

		本剤投与群 (866 例)	STB 投与群 (867 例)	投与群間差	
				P 値	変化量の差 ^a (95%信頼区間)
CD4 陽性 T リンパ球数の 変化量 (cells/mm ³)	投与後 48 週時	231 ± 181.2	210 ± 171.1	0.014	21 (4, 38)
	投与後 96 週時	280 ± 194.0	266 ± 194.6	0.140	15 (-5, 34)

a 最小二乗平均の差 (95%信頼区間法)

<薬剤耐性>

292-0104/0111 試験において、ウイルス学的失敗と判定された被験者のうち、投与後 96 週時又は早期に試験中止となった時点の血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL を超えた被験者から分離した HIV-1 を解析し、19 例 (2.2%, 19/866 例) の遺伝子型及び表現型解析結果が得られた。遺伝子型解析結果から、EVG, FTC 又は TFV の主要耐性関連変異が 1 つ以上認められたのは、10 例 (1.2%, 10/866 例) であった。認められた変異は、逆転写酵素領域の M184V/I (9 例), K65R/N (2 例) 及び K70R (1 例), インテグラーゼ領域の T66A/I/V (2 例), E92Q (4 例), Q148R (1 例) 及び N155H/S (2 例) であった。また、表現型解析結果から、EVG に対する感受性が野生株に対して 10.9 倍から 101 倍低下した HIV-1 分離株が 7 例 (0.8%, 7/866 例) に、FTC に対する感受性が野生株に対して 28 倍から 117 倍超低下した HIV-1 分離株が 8 例 (0.9%, 8/866 例) に、TFV に対する感受性が野生株に対して 3 倍低下した HIV-1 分離株が 1 例 (0.1%, 1/866 例) に認められた。

<有害事象及び副作用>

投与後 96 週時までの副作用発現頻度は、本剤投与群では 42.4% (367/866 例) であり、主な副作用は、悪心 10.4% (90/866 例), 下痢 7.3% (63/866 例), 頭痛 6.1% (53/866 例) であった。STB 投与群では 45.9% (398/867 例) であった。重篤な副作用は、本剤投与群で 5 例 (紅斑性皮疹 1 例, 血液量減少性ショック 1 例, 腹痛 1 例, ブドウ球菌皮膚感染 1 例, 肩回旋筋腱板症候群 1 例), STB 投与群で 2 例 (免疫再構築炎症反応症候群 1 例, 胆石症 1 例) であった。その他、有害事象, 重篤な有害事象, 治験薬投与の中止に至った有害事象及び死亡した症例数の割合は、本剤投与群及び STB 投与群で同程度であった。また、死亡例は本剤投与群で 2 例 (梗塞性脳卒中 1 例, アルコール中毒 1 例), STB 投与群で 3 例 (心停止 1 例, 急性心筋梗塞 1 例, 娯楽的な薬物及びアルコール過量投与 1 例) 認められたが、副作用と判定されたものはなかった。

投与後 96 週時の有害事象及び副作用の要約 (292-0104/0111 試験)

	本剤投与群 (866例)	STB投与群 (867例)
有害事象	807 (93.2%)	823 (94.9%)
Grade 2以上の有害事象	507 (58.5%)	478 (55.1%)
Grade 3以上の有害事象	106 (12.2%)	101 (11.6%)
副作用	367 (42.4%)	398 (45.9%)
Grade 2以上の副作用	99 (11.4%)	95 (11.0%)
Grade 3以上の副作用	13 (1.5%)	9 (1.0%)
重篤な有害事象	97 (11.2%)	87 (10.0%)
重篤な副作用	5 (0.6%)	2 (0.2%)
治験薬投与の早期中止に至った有害事象	10 (1.2%)	20 (2.3%)
死亡	2 (0.2%)	3 (0.3%)

例数 (%)

<腎に関する安全性>

腎機能に関する臨床検査値パラメータとして、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、蛋白尿の定量評価 [尿蛋白/クレアチニン比 (UPCR), 尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR), 尿中レチノール結合蛋白 (RBP) /クレアチニン比及び尿中 β -2 マイクロglobulin (β -2MG) /クレアチニン比] を評価した。その結果、STB 投与群と比較して本剤投与群では、血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスの変化量が有意に小さかった。また、本剤投与群では、UPCR, UACR 及び尿中 β -2MG/クレアチニン比がベースラインから低下し、STB 投与群では上昇した。

投与後 96 週時の腎臓関連の主要な臨床検査パラメータ (292-0104/0111 試験)

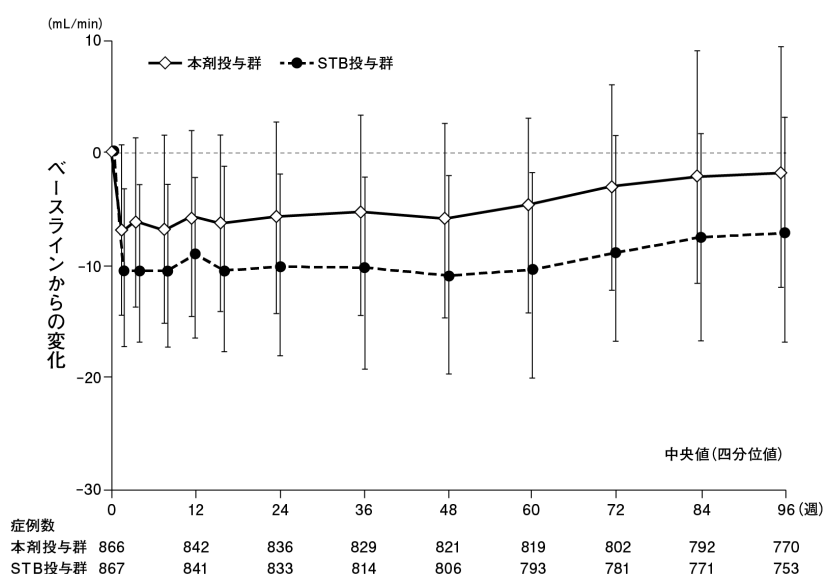
	本剤投与群 (866例)		STB投与群 (867例)		P値 ^c
	例数	値	例数	値	
血清クレアチニン ^a (mg/dL)	771	0.04±0.114	756	0.07±0.127	<0.001
クレアチンクリアランス ^b (mL/min)	770	-2.0 (-12.4, 9.4)	753	-7.5 (-17.4, 2.9)	<0.001
UPCR ^b (%)	765	-9.1 (-39.6, 36.0)	748	16.2 (-22.5, 81.5)	<0.001
UACR ^b (%)	767	-5.2 (-35.7, 30.1)	743	4.9 (-32.7, 60.0)	<0.001
尿中RBP/クレアチニン比 ^b (%)	772	13.8 (-18.8, 66.1)	745	74.2 (10.4, 192.2)	<0.001
尿中β-2MG/クレアチニン比 ^b (%)	765	-32.1 (-61.0, 4.2)	738	33.5 (-27.8, 230.7)	<0.001

^a ベースラインからの平均変化量±標準偏差

^b ベースラインからの変化量の中央値 (四分位値)

^c Wilcoxon rank sum test

ベースラインからのクレアチンクリアランスの推移 (292-0104/0111 試験)



<骨に関する安全性>

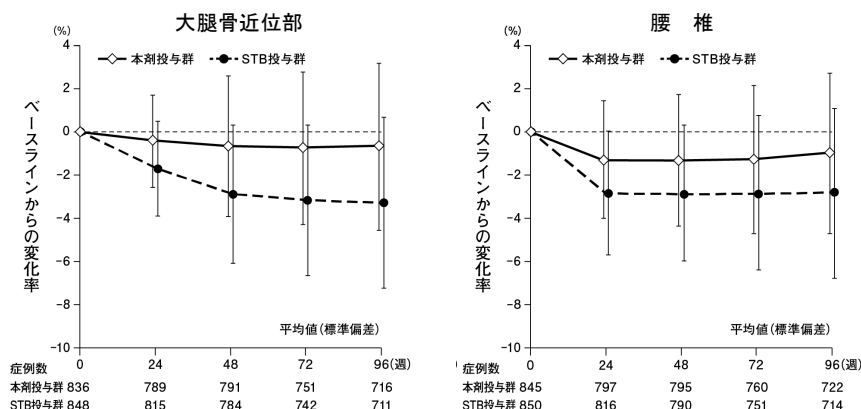
大腿骨近位部及び腰椎の骨密度を測定した。その結果、大腿骨近位部及び腰椎のいずれにおいても、骨密度のベースラインからの変化率は、STB 投与群と比較して本剤投与群の方が有意に小さかった。また、STB 投与群と比べ、本剤投与群の方が、骨密度のベースラインからの変化率について3%を超える減少が認められた被験者が少なく、3%を超える増加が認められた被験者が多かった。

投与後 96 週時の骨密度の主な指標 (292-0104/0111 試験)

	本剤投与群 (866 例)	STB 投与群 (867 例)	本剤 vs. STB	
			P 値 ^a	LSM の差 (95%信頼区間)
大腿骨近位部 DXA 解析	(716 例)	(711 例)		
骨密度の変化率の平均値±標準偏差 (%)	-0.672±3.8887	-3.275±3.9668	p<0.001	2.604 (2.196, 3.012)
骨密度変化カテゴリー別の被験者割合:				
骨密度の3%を超える減少 (%)	22.9	56.4	—	—
骨密度の3%を超える増加 (%)	11.6	5.6		
腰椎 DXA 解析	(722 例)	(714 例)		
骨密度の変化率の平均値±標準偏差 (%)	-0.960±3.7227	-2.792±3.9156	p<0.001	1.832 (1.437, 2.228)
骨密度変化カテゴリー別の被験者割合:				
骨密度の3%を超える減少 (%)	26.2	48.0		
骨密度の3%を超える増加 (%)	11.2	5.9		

^a Wilcoxon rank sum test

ベースラインからの大腿骨近位部及び腰椎における骨密度の推移 (292-0104/0111 試験)



②292-0109 試験³⁾

目的	抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者を対象として、F/TDF を含むレジメンから本剤へ切り替えた時の有効性、安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	第 III 相・無作為化・非盲検・多施設共同・実薬対照・並行比較試験
対象	抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者 (計 1,436 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> STB, エファビレンツ (EFV) /F/TDF, アタザナビル/リトナビル (ATV/r) +F/TDF 又は ATV/COBI+F/TDF による治療を試験開始前の最終来院日の 6 ヶ月以上前から継続している者 スクリーニング時の 6 ヶ月以上前から血漿中 HIV-1 RNA 量が検出限界未満であり、スクリーニング時に 50 copies/mL 未満である者 クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上である者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> HCV 抗体陽性の者 HBsAg 陽性の者
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> 本剤投与群： 本剤を 1 日 1 回食後投与 F/TDF を含むレジメンの継続投与群： 前治療薬 (STB, EFV/F/TDF, ATV/r+F/TDF, ATV/COBI+F/TDF) を継続投与 投与期間：96 週間 (主要有効性評価は投与後 48 週時)
主要評価項目	投与後 48 週時で血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者の割合を指標に、本剤への切り替え投与時の有効性の、F/TDF を含むレジメンの継続投与時の有効性に対する非劣性の評価
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ベースラインから投与後 48 週時における大腿骨近位部及び腰椎の骨密度の変化率 ベースラインから投与後 48 週時における血清クレアチニン値の変化量 投与後 96 週時における有効性、安全性、忍容性の継続性

結果

<患者背景>

本試験開始時の患者の平均年齢は 41 歳、89.3%が男性、67.2%が白人、18.9%が黒人及び 6.5%がアジア人であった。

<有効性>

本試験における主要評価項目として、FDA が定義した Snapshot 解析アルゴリズムを用いて投与後 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例比率を評価し、前治療継続群との非劣性を検証した。事前の取り決めとして、有効率の差の 95% CI の下限が-12%を下回らない場合に本剤投与群が前治療継続群と非劣性であると定義した。

本試験の結果、投与後 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率は、本剤投与群で 97.2%、前治療継続群で 93.1%、有効率の差は 4.1% (95% CI : 1.6%, 6.7%) であり、事前に設定した非劣性の基準を満たしたことから、本剤は前治療の継続に対し非劣性であることが示され、さらに、本剤投与群の前治療継続群に対する優越性についても確認された (p<0.001)。投与後 48 週時の結果を示す。

投与後 48 週時のウイルス学的効果 (292-0109 試験)

	本剤投与群 (959 例)	前治療継続群 (477 例)
ウイルス学的効果 : HIV-1 RNA 量< 50 copies/mL	932 (97.2%)	444 (93.1%)
群間差 (95.002%信頼区間)	4.1% (1.6%, 6.7%)	
ウイルス学的失敗例 ^{a)}	10 (1.0%)	6 (1.3%)
血漿中 HIV-1 RNA 量≥ 50 copies/mL	6 (0.6%)	4 (0.8%)
無効による投与中止	1 (0.1%)	0
他の理由による投与中止及び 最終血漿中 HIV-1 RNA 量≥ 50 copies/mL	1 (0.1%)	0
新たな抗 HIV 薬の追加	2 (0.2%)	2 (0.4%)
ウイルス学的データ欠測例	17 (1.8%)	27 (5.7%)
有害事象又は死亡による投与中止	10 (1.0%)	6 (1.3%)
他の理由による投与中止及び 最終血漿中 HIV-1 RNA 量< 50 copies/mL	7 (0.7%)	20 (4.2%)
データ欠測だが、治験薬投与は継続	0	1 (0.2%)

例数 (%)

- a) 投与後 48 週又は 96 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の症例、治療効果の欠如及び減弱により早期に中止した症例、有害事象、死亡、治療効果の欠如又は減弱以外の理由で中止した症例のうち、中止時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった症例

<薬剤耐性>

292-0109 試験において、投与 48 週時点で遺伝子型及び表現型解析の対象となった被験者に耐性変異は認められなかった。

<有害事象及び副作用>

投与後 48 週時までの副作用発現頻度は、本剤投与群では 21.3% (204/959 例) であり、主な副作用は、下痢 2.5% (24/959 例)、悪心 2.3% (22/959 例) であった。前治療継続群では 15.9% (76/477 例) であった。重篤な副作用は本剤投与群で認められず、前治療継続群で 2 例 (急性胆嚢炎 1 例、後天性ファンコニー症候群) であった。その他、有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象及び死亡した症例数の割合は本剤投与群及び前治療継続群で同程度であった。また、死亡例は本剤投与群で 4 例 (敗血症性ショック 1 例、肺腺癌 1 例、突然死 1 例、心筋炎 1 例) 認められたが、副作用と判定されたものはなかった。

投与後 48 週時の有害事象及び副作用の要約 (292-0109 試験)

	本剤投与群 (959例)	前治療継続群 (477例)
有害事象	828 (86.3%)	399 (83.6%)
Grade 2以上の有害事象	480 (50.1%)	228 (47.8%)
Grade 3以上の有害事象	84 (8.8%)	54 (11.3%)
副作用	204 (21.3%)	76 (15.9%)
Grade 2以上の副作用	55 (5.7%)	33 (6.9%)
Grade 3以上の副作用	4 (0.4%)	9 (1.9%)
重篤な有害事象	65 (6.8%)	35 (7.3%)
重篤な副作用	0	2 (0.4%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	9 (0.9%)	12 (2.5%)
死亡	4 (0.4%)	0

例数 (%)

<腎に関する安全性>

腎機能に関する臨床検査値パラメータとして、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、蛋白尿の定量評価 (UPCR, UACR, RBP/クレアチニン比及び尿中 β -2MG/クレアチニン比) を評価した。その結果、前治療薬にブースターを含むレジメンから本剤の投与に切り替えた群では、前治療継続群と比較して、血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスの変化量が有意に小さくなったが、前治療薬にブースターを含まないレジメンから本剤の投与に切り替えた群では、前治療継続群と比較して、血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスの変化量は有意に大きくなった。また、本剤の投与に切り替えた群では、UPCR, UACR, 尿中 RBP/クレアチニン比及び尿中 β -2MG/クレアチニン比がベースラインから低下し、前治療継続群では上昇した。

投与後 48 週時の腎臓関連の主要な臨床検査パラメータ：前治療 (EFV/F/TDF)
(292-0109 試験)

	本剤投与群 (251例)		前治療継続群 (125例)		P値 ^c
	例数	値	例数	値	
血清クレアチニン ^a (mg/dL)	243	0.10±0.122	113	0.02±0.089	<0.001
クレアチニンクリアランス ^b (mL/min)	243	-9.0 (-16.9, 0.4)	113	-3.0 (-10.3, 3.5)	<0.001
UPCR ^b (%)	241	-13.8 (-37.5, 22.2)	113	7.2 (-14.6, 45.9)	<0.001
UACR ^b (%)	240	-16.3 (-43.7, 22.5)	116	5.4 (-18.7, 52.8)	<0.001
尿中RBP/クレアチニン比 ^b (%)	242	-22.5 (-53.8, 12.6)	115	24.4 (-21.2, 61.9)	<0.001
尿中 β -2MG/クレアチニン比 ^b (%)	237	-42.7 (-72.1, 10.9)	114	18.9 (-23.7, 77.9)	<0.001

^a ベースラインからの平均変化量±標準偏差

^b ベースラインからの変化量の中央値 (四分位値)

^c van Elteren test

投与後 48 週時の腎臓関連の主要な臨床検査パラメータ：前治療 (ATV/r 又は ATV/COBI+F/TDF)
(292-0109 試験)

	本剤投与群 (402例)		前治療継続群 (199例)		P値 ^c
	例数	値	例数	値	
血清クレアチニン ^a (mg/dL)	394	0.01±0.119	180	0.04±0.103	0.003
クレアチニンクリアランス ^b (mL/min)	394	0.6 (-7.2, 8.9)	179	-3.3 (-10.6, 3.8)	<0.001
UPCR ^b (%)	392	-27.9 (-52.5, 2.6)	186	9.1 (-21.4, 45.7)	<0.001
UACR ^b (%)	389	-19.0 (-46.6, 15.4)	190	12.5 (-26.8, 61.0)	<0.001
尿中RBP/クレアチニン比 ^b (%)	394	-41.8 (-68.9, -11.3)	186	11.3 (-20.9, 74.7)	<0.001
尿中 β -2MG/クレアチニン比 ^b (%)	388	-66.4 (-86.9, -29.3)	184	15.0 (-36.9, 81.9)	<0.001

^a ベースラインからの平均変化量±標準偏差

^b ベースラインからの変化量の中央値 (四分位値)

^c van Elteren test

投与後 48 週時の腎臓関連の主要な臨床検査パラメータ：前治療（STB）
（292-0109 試験）

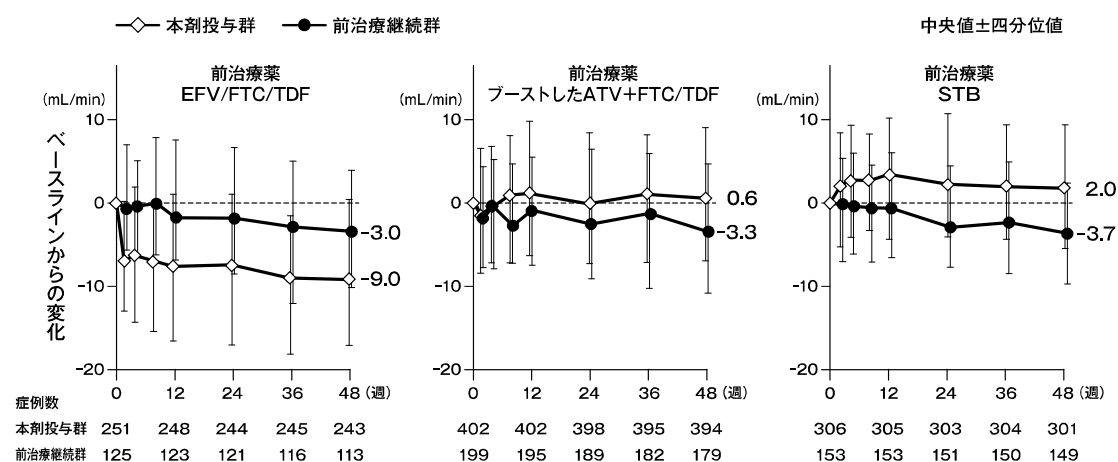
	本剤投与群（306例）		前治療継続群（153例）		P値 ^c
	例数	値	例数	値	
血清クレアチニン ^a (mg/dL)	302	-0.02±0.108	150	0.03±0.108	<0.001
クレアチンクリアランス ^b (mL/min)	301	2.0 (-5.2, 9.6)	149	-3.7 (-10.3, 3.7)	<0.001
UPCR ^b (%)	302	-16.2 (-43.8, 20.5)	149	13.7 (-14.1, 69.0)	<0.001
UACR ^b (%)	299	-17.7 (-45.0, 23.8)	147	7.7 (-27.3, 63.1)	<0.001
尿中RBP/クレアチニン比 ^b (%)	299	-28.6 (-60.3, 2.9)	148	27.4 (-14.5, 126.1)	<0.001
尿中β-2MG/クレアチニン比 ^b (%)	294	-43.3 (-74.5, 1.9)	145	20.8 (-33.9, 140.2)	<0.001

^a ベースラインからの平均変化量±標準偏差

^b ベースラインからの変化量の中央値（四分位値）

^c van Elteren test

ベースラインからのクレアチンクリアランスの推移（292-0109 試験）



<骨に関する安全性>

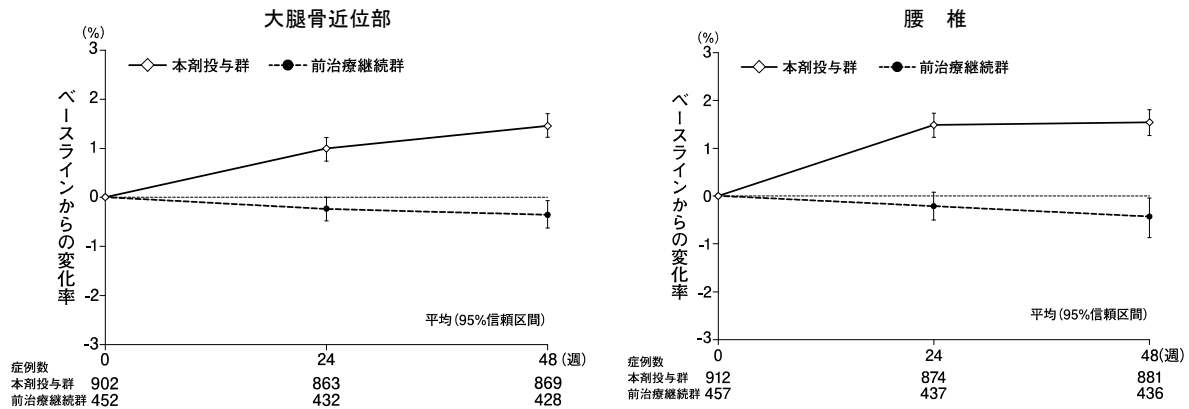
大腿骨近位部及び腰椎の骨密度を測定した。その結果、前治療継続群と比較して本剤投与群では、大腿骨近位部及び腰椎ともに骨密度の改善が認められた。また、前治療継続群と比べ、本剤投与群の方が、骨密度のベースラインからの変化率について3%を超える減少が認められた被験者が少なく、3%を超える増加が認められた被験者が多かった。

投与後 48 週時の骨密度の主な指標（292-0109 試験）

	本剤投与群 (959例)	前治療継続群 (477例)	本剤 vs. 前治療継続	
			P値 ^a	LSMの差 (95%信頼区間)
大腿骨近位部 DXA 解析	(869例)	(428例)		
骨密度の変化率の平均値±標準偏差 (%)	1.468±2.7136	-0.340±2.8280	p<0.001	1.807 (1.488, 2.126)
骨密度変化カテゴリー別の被験者割合：				
骨密度の3%を超える減少 (%)	3.2	12.6		
骨密度の3%を超える増加 (%)	21.4	7.5		
腰椎 DXA 解析	(881例)	(436例)		
骨密度の変化率の平均値±標準偏差 (%)	1.557±3.8441	-0.443±4.1387	p<0.001	2.000 (1.549, 2.452)
骨密度変化カテゴリー別の被験者割合：				
骨密度の3%を超える減少 (%)	7.9	19.3		
骨密度の3%を超える増加 (%)	33.0	13.3		

^a Wilcoxon rank sum test

ベースラインから的大腿骨近位部及び腰椎における骨密度の推移 (292-0109 試験)



2) 安全性試験

該当資料なし

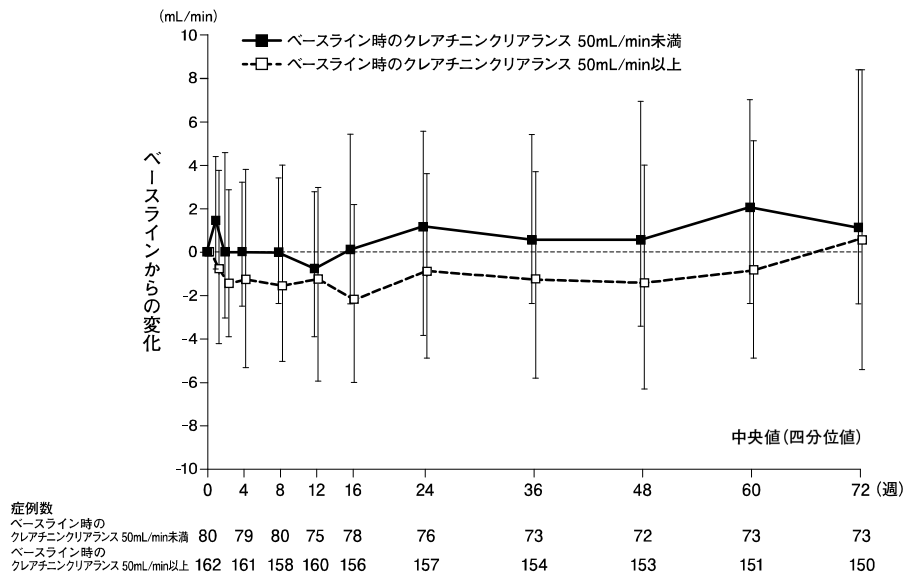
(5) 患者・病態別試験

1) 腎障害の影響

軽度から中等度の腎機能障害がある HIV-1 感染症患者を対象として、投与後 24 週時における本剤の腎機能パラメータに対する影響を評価する第 III 相臨床試験 (292-0112 試験) を実施した。

本剤を投与した場合の有効性及び安全性プロファイルについて、腎機能が正常の HIV-1 感染症患者と異なる点は認められなかった。また、ベースライン時のクレアチンクリアランスが 50 mL/min 以上/未満で被験者を層別した場合に、本剤の投与開始後のクレアチンクリアランスの推移に違いは認められなかった。

ベースラインからのクレアチンクリアランスの推移 (292-0112 試験)



エルビテグラビル及びコビスタット：

クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の重度の腎機能障害を有する被験者（非透析患者）における、EVG 150 mg 及び COBI 150 mg 投与時の EVG 及び COBI の AUC は、クレアチニンクリアランスが 90 mL/min 超の被験者に対し、それぞれ約 25%低下及び約 25%上昇した。

エムトリシタビン：

クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の重度の腎機能障害を有する被験者における、FTC 200 mg 単回投与時の FTC の C_{max} 及び AUC は、クレアチニンクリアランスが 80 mL/min 超の被験者に対し、それぞれ約 30%及び約 200%上昇した。

テノホビル アラフェナミド：

クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の重度の腎機能障害を有する被験者（非透析患者）における、TAF 25 mg 単回投与時の TAF の C_{max} 及び AUC は、クレアチニンクリアランスが 90 mL/min 超の被験者に対し、それぞれ 79%及び 92%上昇し、TFV の C_{max} 及び AUC は、それぞれ 179%及び 474%上昇した。

2) 肝障害の影響

エルビテグラビル及びコビスタット：

中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス B) を有する被験者における、EVG 150 mg 及び COBI 150 mg 投与時の EVG 及び COBI の AUC は、肝機能正常被験者に対し、EVG では 35%上昇したが、COBI では変化は認められなかった⁴⁾。

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：

軽度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス A) を有する被験者における、TAF 25 mg 単回投与時の TAF の C_{max} 及び AUC は、肝機能正常被験者に対し、それぞれ 11%及び 8%低下し、TFV の C_{max} 及び AUC は、それぞれ 3%及び 11%低下した。また、中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス B) を有する被験者における、TAF 25 mg 単回投与時の TAF の C_{max} 及び AUC は、肝機能正常被験者に対し、それぞれ 19%及び 13%上昇し、TFV の C_{max} 及び AUC は、それぞれ 12%及び 3%低下した。

3) 小児

抗 HIV 薬による治療経験がない小児 HIV-1 感染症患者 48 例（12 歳以上 18 歳未満で体重 35 kg 以上）を対象に、本剤を投与した際の薬物動態、安全性、忍容性及び抗ウイルス活性を評価する第 II/III 相臨床試験（292-0106 試験 Cohort 1）を実施した。

小児被験者に本剤を投与した際の EVG, FTC 及び TFV の曝露量は、成人被験者（292-0102 試験及び 292-0103 試験）と同程度であった。小児被験者における COBI 曝露量は、成人被験者と比較して低値であったが、薬物動態学的増強効果が期待できる曝露量の範囲内であった。また、TAF の曝露量についても成人被験者と比較して低値であったが、その曝露量の分布の範囲は、本剤の有効性及び安全性が確認されている成人被験者を対象とした第 III 相臨床試験（292-0104 試験）における TAF の曝露量の分布の範囲内であった。本試験における投与後 24 週時のウイルス学的成功率（血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）は 91.3% であり、成人患者に投与した場合と同様の有効性が確認された。安全性については良好な忍容性が確認され、小児患者特有の副作用は認められなかった。また、本剤の投与後 24 週時の腰椎、及び頭部を除く全身の骨密度 Z スコア（身長・年齢により補正）に変化が認められなかったことから、小児患者の骨形成に影響を及ぼさないと考えられた。

EVG, COBI, FTC, TAF 及び TFV の薬物動態パラメータ比 (292-0106 試験 Cohort 1)

	AUC _{tau} ^a	C _{max}	C _{trough}
EVG	105.78 (94.66, 118.21)	108.05 (97.87, 119.30)	69.31 (52.79, 91.01)
COBI	78.95 (68.68, 90.75)	78.60 (69.71, 88.62)	60.41 (39.13, 93.26)
FTC	117.08 (106.68, 128.49)	113.44 (103.49, 124.35)	97.49 (83.42, 113.94)
TAF	70.72 (56.12, 89.11)	77.71 (59.88, 100.85)	—
TFV	87.60 (81.23, 94.47)	91.50 (83.93, 99.75)	86.94 (79.73, 94.81)

(注) 各パラメータの小児患者と成人被験者との幾何最小二乗平均値の比 (%) 及び90%信頼区間を示した。成人被験者の成績は292-0102試験及び292-0103試験を用いた

特記箇所を除き、292-0106試験 Cohort 1の症例数は24例、292-0102試験及び292-0103試験の症例数は52例

a テノホビル アラフェナミドはAUC_{last}を示した

投与後 24 週時の腰椎、及び頭部を除く全身の骨密度 Z スコアの変化量 (292-0106 試験 Cohort 1)

	腰椎		頭部を除く全身	
	例数	骨密度 Z スコア	例数	骨密度 Z スコア
ベースライン値	21	-0.84±1.201	20	-0.44±1.007
投与後 24 週時	21	-0.08±0.391	20	-0.10±0.256

(注) 平均値±標準偏差 (身長・年齢により補正)

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 感染症小児患者 23 例 (6 歳以上 12 歳未満かつ体重 25 kg 以上) を対象に、本剤を投与した際の薬物動態、安全性、忍容性及び抗ウイルス活性を評価する第 II/III 相臨床試験 (292-0106 試験 Cohort 2) を実施した。

小児被験者に本剤を投与した際の、EVG, COBI, FTC, TAF 及び TFV の曝露量は、EVG の C_{trough} を除きいずれも成人被験者の曝露量と比較してやや高い値を示した。EVG の C_{trough} に関しては、成人被験者に比べて小児被験者の方が低値を示したものの、IC₉₅ 値 (44.5 ng/mL) の約 8 倍の血漿中濃度であった。また、TFV の AUC_{tau} に関しては、成人被験者に比べて小児被験者の方が 52.2%高かったものの、成人被験者に TDF 300 mg を投与したときの AUC_{tau} に比べると、約 5 分の 1 であった。このように、成人被験者に比べて小児被験者ではやや高い曝露量を示したが、いずれの成分の曝露量も、HIV-1 感染症成人患者に本剤又は STB を投与した際の曝露量の範囲内であった。

本試験における投与後 24 週時のウイルス学的成功率 (血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満) は 100% であった。安全性については良好な忍容性が確認された。また、腰椎、及び頭部を除く全身の骨密度について、ベースラインから本剤投与後 24 週時までの Z スコア (身長・年齢により補正) の変化量を用いて評価したとき、年齢から予測される臨床状態悪化 (骨密度の Z スコアが-2.0 以下) が認められた症例はなかった。さらに、ベースラインから投与後 24 週時までの骨代謝マーカーの変化においても、臨床的な意義は認められなかったことから、小児患者の骨形成に影響を及ぼさないと考えられた。

EVG, COBI, FTC, TAF 及び TFV の薬物動態パラメータ比 (292-0106 試験 Cohort 2)

	AUC _{tau} ^a	C _{max}	C _{trough}
EVG	134.05 (103.86, 173.00)	141.29 (115.31, 173.12)	85.51 (55.01, 132.92)
COBI	157.71 (125.79, 197.73)	127.01 (97.64, 165.21)	171.21 (94.71, 309.51)
FTC	175.03 (159.57, 191.98)	163.55 (145.11, 184.34)	125.42 (107.40, 146.47)
TAF	170.66 (146.50, 198.81)	181.61 (146.42, 225.26)	—
TFV	152.21 (142.26, 162.84)	172.99 (161.08, 185.79)	143.25 (132.30, 155.10)

(注) 各パラメータの小児患者と成人被験者との幾何最小二乗平均値の比 (%) 及び90%信頼区間を示した。成人被験者の成績は EVG, COBI, FTCにおいては292-0102試験, TAF, TFVにおいては292-0104/0111試験を用いた

特記箇所を除き、292-0106試験 Cohort 2の症例数は23例、292-0102試験の症例数は19例、292-0104/0111試験の症例数は TAF539例、TFV841例

a テノホビル アラフェナミドはAUC_{last}を示した

投与後 24 週時の腰椎、及び頭部を除く全身の骨密度 Z スコアの変化量 (292-0106 試験 Cohort 2)

	腰椎		頭部を除く全身	
	例数	骨密度 Z スコア	例数	骨密度 Z スコア
ベースライン値	21	-0.56 ± 0.829	21	-0.74 ± 0.978
投与後 24 週時	21	0.05 ± 0.414	21	-0.10 ± 0.207

(注) 平均値±標準偏差 (身長・年齢により補正)

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

①使用成績調査 (実施中)

HIV-1 感染症患者を対象として, 原則, 全投与症例にて本剤の使用実態下での安全性及び有効性を確認する。

②妊婦に対する特定使用成績調査 (実施中)

HIV-1 感染症患者 (妊婦投与例) を対象として, 原則, 全投与症例にて本剤の使用実態下での妊婦及び出生児への影響に関する安全性を確認する。

③小児に対する特定使用成績調査 (実施中)

HIV-1 感染症患者 (小児) を対象として, 原則, 全投与症例にて本剤の使用実態下での小児への影響に関する安全性を確認する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「I-5-(1)承認条件」の項参照

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

インテグラーゼ阻害薬：ラルテグラビルカリウム，ドルテグラビルナトリウム，ビクテグラビルナトリウム

薬物動態学的増強因子：リトナビル

核酸系逆転写酵素阻害薬：ジドブジン，ラミブジン，アバカビル硫酸塩，テノホビル ジソプロキシルフェマル酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は，最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

エルビテグラビル：

EVG は，HIV-1 インテグラーゼの阻害薬である。インテグラーゼの阻害により，HIV-DNA の宿主 DNA への組み込みを抑え，HIV-1 プロウイルスの形成及びウイルス増殖を阻止する。EVG は，ヒトトポイソメラーゼ I 及び II のいずれも阻害しない⁵⁾。

コビスタット：

COBI は，CYP3A の選択的な阻害薬である⁶⁾。

エムトリシタビン：

FTC は，シチジンの合成ヌクレオシド誘導体であり，細胞内酵素によりリン酸化されエムトリシタビン 5'-三リン酸となる⁷⁾。エムトリシタビン 5'-三リン酸は HIV-1 逆転写酵素の基質であるデオキシシチジン 5'-三リン酸と競合すること及び新生ウイルス DNA に取り込まれた後に DNA 鎖伸長を停止させることにより，HIV-1 逆転写酵素の活性を阻害する。哺乳類の DNA ポリメラーゼ α ， β ， ϵ 及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ に対するエムトリシタビン 5'-三リン酸の阻害作用は弱い⁸⁾。

テノホビル アラフェナミド：

TAF は，TFV のホスホンアミド酸プロドラッグ (2'-デオキシアデノシンーリン酸誘導体) である。TAF は，血漿中の安定性が高く，細胞内透過性を有し，末梢血単核球及びマクロファージ中のカテプシン A により加水分解を受けて細胞内に TFV を送達する。その後，細胞内酵素によってリン酸化を受け，テノホビル二リン酸 (TFV-DP) となる⁹⁾。TFV-DP は，HIV-1 逆転写酵素の基質であるデオキシアデノシン 5'-三リン酸と競合すること及び DNA に取り込まれた後に DNA 鎖伸長を停止させることにより，HIV-1 逆転写酵素の活性を阻害する。哺乳類の DNA ポリメラーゼ α ， β 及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ に対する TFV-DP の阻害作用は弱い¹⁰⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用 (*in vitro*)

EVG，FTC 及び TAF 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。また，COBI を加えても EVG，FTC 及び TAF の抗ウイルス活性は維持された。

エルビテグラビル：

ヒト T リンパ芽球様細胞，単球/マクロファージ及び末梢血リンパ球初代培養細胞を用いて，HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対する EVG の抗ウイルス活性を評価した。EVG の 50%阻害濃度 (EC₅₀ 値) は 0.02~1.7 nM の範囲であった¹¹⁾。

コビシタット：

COBI は、HIV-1、HBV 及び HCV に対する抗ウイルス活性を有さず、また、EVG、FTC あるいは TFV の抗ウイルス活性に対する拮抗作用は認められなかった¹²⁾。

エムトリシタビン：

ヒト T リンパ芽球様細胞株、MAGI-CCR5 細胞株及び PBMC 初代培養細胞を用いて、HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対する FTC の抗ウイルス活性を評価した。FTC の EC₅₀ 値は、0.0013～0.64 μM の範囲であった¹³⁾¹⁴⁾。

テノホビル アラフェナミド：

ヒト T リンパ芽球様細胞株、単球/マクロファージ及び末梢血リンパ球初代培養細胞を用いて、HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対する TAF の抗ウイルス活性を評価した。TAF の EC₅₀ 値は、0.1～15.7 nM の範囲であった¹⁵⁾。

2) 薬剤耐性

① *in vitro* 試験

エルビテグラビル：

In vitro 試験で誘導された EVG に対する感受性が低下した HIV-1 分離株には、インテグラーゼの T66A/I、E92G/Q、S147G 及び Q148R が主要変異として認められた。また、主要変異が認められた HIV-1 分離株には、D10E、S17N、H51Y、F121Y、S153F/Y、E157Q、D232N、R263K 及び V281M も認められた。

エムトリシタビン：

FTC に対する感受性低下は、HIV-1 逆転写酵素の M184V/I 変異と関連が認められた¹⁶⁾。

テノホビル アラフェナミド：

TAF に対する感受性が低下した HIV-1 分離株では、K65R 変異が発現しており、K70E 変異も一過性に認められた¹⁷⁾。

② 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た海外第Ⅲ相臨床試験 (292-0104/0111 試験) 「V-5-4)-1) 有効性検証試験①」の項参照

抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (292-0109 試験)

「V-5-4)-1) 有効性検証試験②」の項参照

3) 交差耐性

EVG 耐性の HIV-1 分離株は FTC 又は TFV に対して交差耐性を示さず、FTC 又は TFV 耐性の HIV-1 分離株は EVG に対して交差耐性を示さなかった¹⁸⁾。

エルビテグラビル：

EVG 耐性ウイルスは、変異の種類及び数に応じて、インテグラーゼ阻害薬であるラルテグラビルに対して様々な程度の交差耐性を示す。T66I/A 変異を持つウイルスはラルテグラビルに対する感受性を維持しているが、その他のほとんどの EVG 耐性ウイルスはラルテグラビルに対する感受性が低下した。EVG 又はラルテグラビル耐性変異を持つウイルスはドルテグラビルに対する感受性を維持した¹⁹⁾²⁰⁾。

エムトリシタビン：

核酸系逆転写酵素阻害薬の間で交差耐性が認められた。FTC 耐性の M184V/I 変異を有する HIV-1 株は、ラミブジンに対して交差耐性を示した。また、アバカビル、ジダノシン及び TFV の投与により *in vivo* で出現した K65R 変異を有する HIV-1 株では、FTC に対する感受性の低下が確認された¹⁷⁾²¹⁾。

テノホビル アラフェナミド：

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、FTC 及び TFV に対する感受性の低下を示すが、ジドブジンに対する感受性を維持する。T69S 二重挿入変異又は K65R を含む Q151M 複合変異を持ち、核酸系逆転写酵素阻害薬に多剤耐性を示す HIV-1 は、TFV に対する感受性の低下を示した^{22) 23) 24)}。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

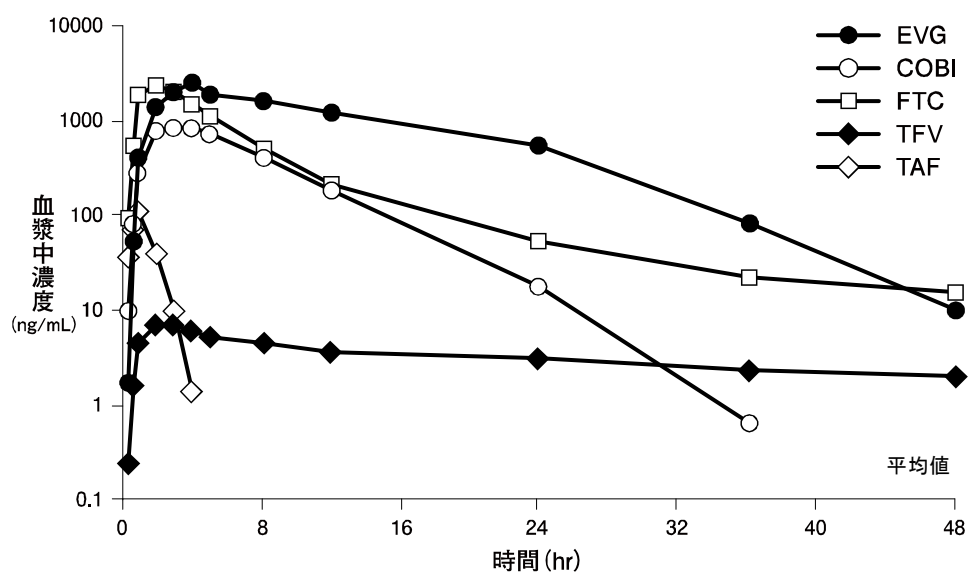
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与試験

① 日本人における成績

健康成人男性 12 例に本剤 1 錠を普通食 (413 kcal, 20% が脂肪由来) 摂取直後に単回経口投与した時の EVG, COBI, FTC, TAF 及び TFV の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを示す²⁵⁾。

単回経口投与時の EVG, COBI, FTC, TAF 及び TFV の血漿中濃度推移



単回経口投与時の EVG, COBI, FTC, TAF 及び TFV の薬物動態パラメータ

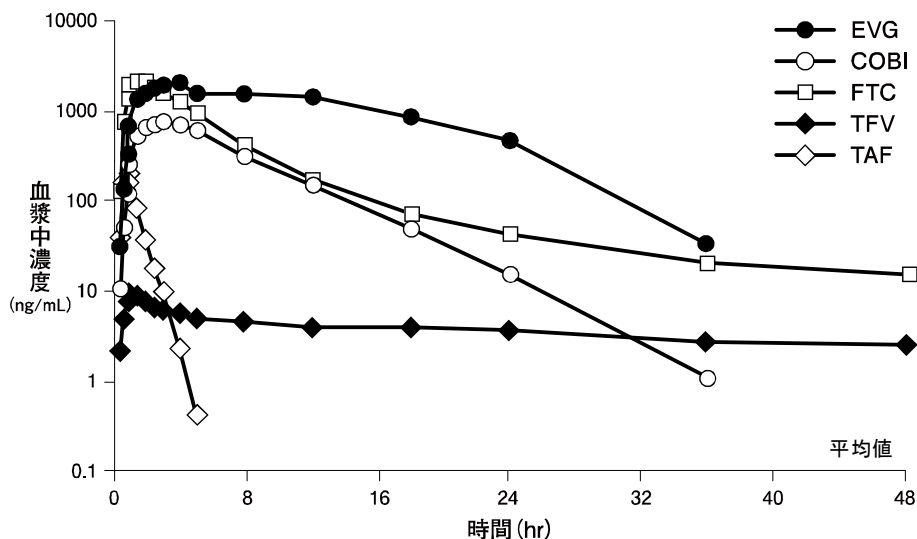
	EVG	COBI	FTC	TAF	TFV
t_{\max} (hr)	4.0 (3.0 - 5.0)	2.5 (2.0 - 5.0)	2.0 (1.0 - 4.0)	1.0 (0.3 - 2.0)	2.0 (1.0 - 3.0)
C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.5 \pm 0.4	1.1 \pm 0.3	2.8 \pm 0.7	0.16 \pm 0.08	0.01 \pm 0.00
$t_{1/2}$ (hr)	6.0 \pm 1.3	3.2 \pm 0.8	13.1 \pm 3.1	0.42 \pm 0.06	42.5 \pm 4.2
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	32.3 \pm 7.9	6.9 \pm 2.9	14.2 \pm 2.8	0.15 \pm 0.03	0.29 \pm 0.05

平均値 \pm 標準偏差, 12 例 (TAF の $t_{1/2}$ のみ 3 例), t_{\max} : 中央値 (最小値-最大値)

② 外国人における成績

健康成人 10 例に本剤 1 錠を普通食（400 kcal, 13%が脂肪由来）摂取直後に単回経口投与した時の EVG, COBI, FTC, TAF 及び TFV の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを示す。

単回経口投与時の EVG, COBI, FTC, TAF 及び TFV の血漿中濃度推移



単回経口投与時の EVG, COBI, FTC, TAF 及び TFV の薬物動態パラメータ

	EVG	COBI	FTC	TAF	TFV
t_{max} (hr)	4.0 (3.0 - 12.0)	2.8 (2.0 - 5.0)	1.5 (1.0 - 3.0)	0.75 (0.25 - 1.50)	1.3 (0.3 - 2.0)
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.5 ± 10.7	0.8 ± 0.4	2.4 ± 0.5	0.26 ± 0.10	0.01 ± 0.00
$t_{1/2}$ (hr)	4.4 ± 1.1	3.7 ± 1.4	29.2 ± 8.8	0.49 ± 0.095	47.7 ± 9.3
AUC_{last} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	30.5 ± 13.2	5.6 ± 3.2	12.3 ± 2.1	0.23 ± 0.07	0.23 ± 0.04
AUC_{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	31.1 ± 12.9	5.7 ± 3.2	12.6 ± 2.1	0.24 ± 0.07	0.34 ± 0.05

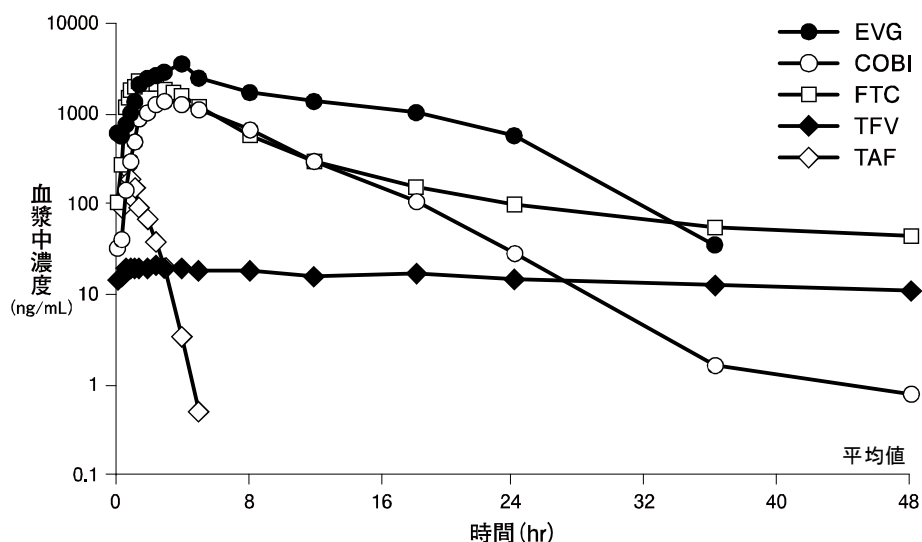
平均値 \pm 標準偏差, 10 例, t_{max} : 中央値 (最小値-最大値)

2) 反復投与試験

① 外国人の健康成人における成績

健康成人 8 例に本剤 1 錠を食直後に 1 日 1 回反復経口投与した時の定常状態における EVG, COBI, FTC, TAF 及び TFV の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを示す。

反復経口投与時の EVG, COBI, FTC, TAF 及び TFV の血漿中濃度推移



反復経口投与時の EVG, COBI, FTC, TAF 及び TFV の薬物動態パラメータ

	EVG	COBI	FTC	TAF	TFV
t_{max} (hr)	4.0 (1.5 - 4.4)	2.8 (1.5 - 4.0)	1.5 (0.8 - 2.5)	0.5 (0.5 - 2.0)	1.1 (0.5 - 18.0)
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	3.7 ± 1.2	1.5 ± 0.5	2.7 ± 0.4	0.32 ± 0.14	0.02 ± 0.01
$t_{1/2}$ (hr)	4.0 ± 0.9	4.1 ± 1.5	36.5 ± 5.6	0.5 ± 0.1	49.0 ± 5.2
AUC_{τ} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	35.8 ± 10.2	10.6 ± 4.2	14.8 ± 3.4	$0.29 \pm 0.08^*$	0.41 ± 0.15
C_{τ} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.56 ± 0.22	0.03 ± 0.01	0.10 ± 0.04	NC	0.01 ± 0.00

平均値 \pm 標準偏差, 8 例, t_{max} : 中央値 (最小値-最大値), *: AUC_{last} , NC: 未算出

② 外国人の HIV-1 感染症患者における成績

本剤の第 II 相臨床試験 (292-0102 試験) において, HIV-1 感染症患者を対象に本剤 1 錠を食後に 1 日 1 回反復経口投与した時の EVG, COBI, FTC, TAF 及び TFV の定常状態における薬物動態パラメータを示す²⁶⁾。

反復経口投与時の EVG, COBI, FTC, TAF 及び TFV の薬物動態パラメータ

	EVG	COBI	FTC	TAF	TFV
t_{max} (hr)	3.9 (1.5 - 12.0)	3.0 (1.5 - 5.0)	1.5 (0.5 - 4.0)	1.0 (0.3 - 3.0)	3.0 (0.8 - 8.0)
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.1 ± 0.7	1.5 ± 0.4	2.1 ± 0.4	0.23 ± 0.15	0.02 ± 0.00
$t_{1/2}$ (hr)	6.9 ± 1.2	3.2 ± 0.7	6.5 ± 0.9	0.6 ± 0.3	48.1 ± 31.2
AUC_{τ} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	22.8 ± 7.9	9.5 ± 3.2	11.7 ± 1.9	0.23 ± 0.11	0.33 ± 0.05
C_{trough} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.29 ± 0.18	0.02 ± 0.02	0.10 ± 0.04	NC	0.01 ± 0.00

平均値 \pm 標準偏差, 19 例 (EVG, FTC の $t_{1/2}$ は 18 例, TFV の $t_{1/2}$ は 15 例),

t_{max} : 中央値 (最小値-最大値), NC: 未算出

(3) 中毒域

該当資料なし

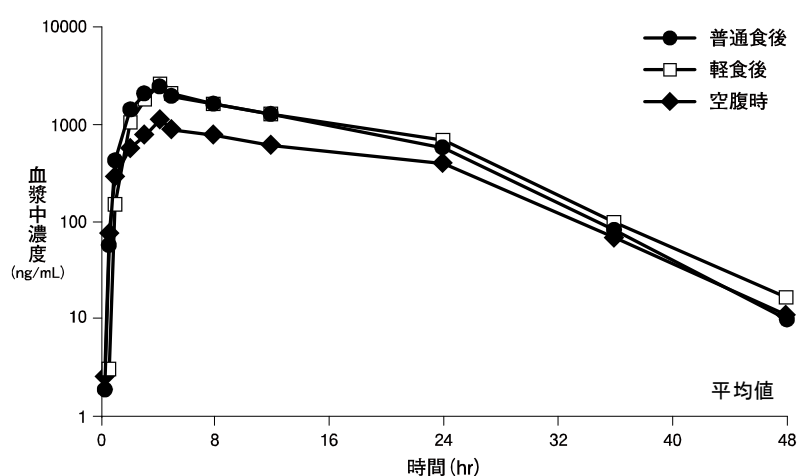
(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

① 日本人における成績

健康成人男性 12 例に本剤 1 錠を空腹時に投与した場合、普通食（413 kcal，20%が脂肪由来）摂取時と比較して、EVG の C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ 57%及び 50%低下し、COBI，FTC，TAF 及び TFV の C_{max} 及び AUC_{inf} はいずれも同程度であった。一方、軽食（高蛋白栄養ドリンク：250 kcal，32%が脂肪由来）摂取時と普通食摂取時との比較では、いずれの成分も C_{max} 及び AUC_{inf} は同程度であった²⁵⁾。

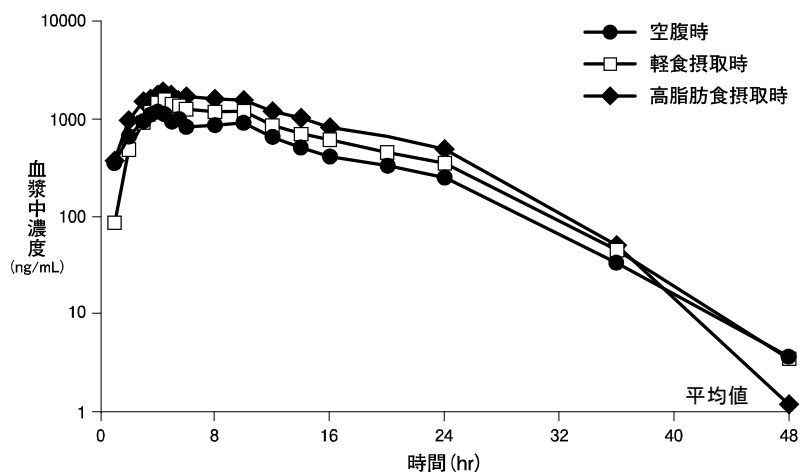
EVG の血漿中濃度推移



② 外国人における成績

健康成人 39 例に本剤 1 錠を空腹時に単回経口投与した場合、軽食（373 kcal，20%が脂肪由来）摂取時と比較して EVG の C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ 18%及び 26%低下し、COBI 及び FTC の C_{max} 及び AUC_{inf} は同程度であった。TAF の C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ 47%上昇及び 13%低下し、TFV の C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ 19%上昇及び 12%低下した。一方、高脂肪食（800 kcal，50%が脂肪由来）摂取時と比較した場合、空腹時では、EVG の C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ 36%及び 46%低下し、COBI の C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ 32%及び 21%上昇し、FTC の C_{max} 及び AUC_{inf} は同程度であった。TAF の C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ 58%上昇及び 15%低下し、TFV の C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ 19%上昇及び 11%低下した。EVG の空腹時、軽食摂取時及び高脂肪食摂取時の血漿中濃度推移を示す。

EVG の血漿中濃度推移



2) 併用薬の影響

健康成人に対し、本剤又は本剤の有効成分を含有する製剤と併用薬を投与した時の、本剤の有効成分又は併用薬の薬物動態への影響を表に示す。

併用薬投与時の EVG の薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量・投与方法 ^a	EVG の用量	COBI 又は RTV の用量	例数	他剤併用時／非併用時の EVG の薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
					C _{max}	AUC	C _{min}
マグネシウム・アルミニウム含有制酸剤 ²⁷⁾	20 mL 4hr 前 単回	50 mg 単回	RTV 100 mg 単回	8	0.95 (0.84, 1.07)	0.96 (0.88, 1.04)	1.04 (0.93, 1.17)
	20 mL 4hr 後 単回			10	0.98 (0.88, 1.10)	0.98 (0.91, 1.06)	1.00 (0.90, 1.11)
	20 mL 2hr 前 単回			11	0.82 (0.74, 0.91)	0.85 (0.79, 0.91)	0.90 (0.82, 0.99)
	20 mL 2hr 後 単回			10	0.79 (0.71, 0.88)	0.80 (0.75, 0.86)	0.80 (0.73, 0.89)
アトルバスタチン ²⁸⁾	10 mg 単回	150 mg 1日1回 ^b	COBI 150 mg 1日1回 ^b	16	0.91 (0.85, 0.98)	0.92 (0.87, 0.98)	0.88 (0.81, 0.96)
ファモチジン ²⁷⁾	40 mg 12hr 後 1日1回	150 mg 1日1回	COBI 150 mg 1日1回	10	1.02 (0.89, 1.17)	1.03 (0.95, 1.13)	1.18 (1.05, 1.32)
	40 mg 同時 1日1回			16	1.00 (0.92, 1.10)	1.03 (0.98, 1.08)	1.07 (0.98, 1.17)

併用薬	併用薬の用量 ・投与方法 ^a	EVG の用量	COBI 又は RTV の用量	例 数	他剤併用時／非併用時の EVG の 薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
					C _{max}	AUC	C _{min}
ケトコナゾール ²⁹⁾	200 mg 1日2回	150 mg 1日1回	RTV 100 mg 1日1回	18	1.17 (1.04, 1.33)	1.48 (1.36, 1.62)	1.67 (1.48, 1.88)
レジパスビル・ ソホスブビル ³⁰⁾	90/400 mg 1日1回	150 mg 1日1回 ^b	COBI 150 mg 1日1回 ^b	30	0.98 (0.90, 1.07)	1.11 (1.02, 1.20)	1.46 (1.28, 1.66)
オメプラゾール ²⁷⁾	40 mg 2hr 前 1日1回	50 mg 1日1回	RTV 100 mg 1日1回	9	0.93 (0.83, 1.04)	0.99 (0.91, 1.07)	0.94 (0.85, 1.04)
	20 mg 2hr 前 1日1回	150 mg 1日1回	COBI 150 mg 1日1回	11	1.16 (1.04, 1.30)	1.10 (1.02, 1.19)	1.13 (0.96, 1.34)
	20 mg 12hr 後 1日1回			11	1.03 (0.92, 1.15)	1.05 (0.93, 1.18)	1.10 (0.92, 1.32)
リファブチン ³¹⁾	150 mg 隔日1回	150 mg 1日1回	COBI 150 mg 1日1回	12	0.91 (0.84, 0.99)	0.79 (0.74, 0.85)	0.33 (0.27, 0.40)
ロスバスタチン ³²⁾	10 mg 単回	150 mg 1日1回	COBI 150 mg 1日1回	10	0.94 (0.83, 1.07)	1.02 (0.91, 1.14)	0.98 (0.83, 1.16)
セルトラリン ³³⁾	50 mg 単回	150 mg 1日1回 ^b	COBI 150 mg 1日1回 ^b	19	0.88 (0.82, 0.93)	0.94 (0.89, 0.98)	0.99 (0.93, 1.05)
ソホスブビル・ ベルパタスビル ³⁴⁾	400/100 mg 1日1回	150 mg 1日1回 ^b	COBI 150 mg 1日1回 ^b	24	0.87 (0.80, 0.94)	0.94 (0.88, 1.00)	1.08 (0.97, 1.20)
ソホスブビル・ ベルパタスビル・ Voxilaprevir (国内未承認) ³⁵⁾	400/100/100 mg +Voxilaprevir 100 mg 1日1回	150 mg 1日1回 ^b	COBI 150 mg 1日1回 ^b	29	0.79 (0.75, 0.85)	0.94 (0.88, 1.00)	1.32 (1.17, 1.49)

^a EVG 製剤投与からの時間 (hr : 時間)

^b 本剤を用いた薬物動態試験

併用薬投与時の COBI の薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量・投与方法 ^a	EVG の用量	COBI の用量	例数	他剤併用時／非併用時の COBI の薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
					C _{max}	AUC	C _{min}
アトルバスタチン ²⁸⁾	10 mg 単回	150 mg 1日1回 ^b	150 mg 1日1回 ^b	16	1.03 (0.98, 1.07)	1.00 (0.96, 1.04)	1.10 (0.98, 1.23)
ファモチジン ²⁷⁾	40 mg 12hr 後 1日1回	150 mg 1日1回	150 mg 1日1回	10	1.04 (0.99, 1.08)	1.05 (1.02, 1.08)	1.15 (1.06, 1.26)
	40 mg 同時 1日1回			16	1.06 (0.99, 1.13)	1.03 (0.97, 1.11)	1.11 (1.00, 1.24)
ソホスブビル・ベルパタスビル ³⁴⁾	400/100 mg 1日1回	150 mg 1日1回 ^b	150 mg 1日1回 ^b	24	1.16 (1.09, 1.23)	1.30 (1.23, 1.38)	2.03 (1.67, 2.48)
ソホスブビル・ベルパタスビル・Voxilaprevir (国内未承認) ³⁵⁾	400/100/100 mg +Voxilaprevir 100 mg 1日1回	150 mg 1日1回 ^b	150 mg 1日1回 ^b	29	1.23 (1.18, 1.28)	1.50 (1.44, 1.58)	3.50 (3.01, 4.07)
レジパスビル・ソホスブビル ³⁰⁾	400/100 mg 1日1回	150 mg 1日1回 ^b	150 mg 1日1回 ^b	30	1.23 (1.15, 1.32)	1.53 (1.45, 1.62)	3.25 (2.88, 3.67)
オメプラゾール ²⁷⁾	20 mg 2hr 前 1日1回	150 mg 1日1回	150 mg 1日1回	11	0.90 (0.82, 0.99)	0.92 (0.85, 1.01)	0.93 (0.74, 1.17)
	20 mg 12hr 後 1日1回			11	0.94 (0.85, 1.05)	0.99 (0.89, 1.09)	1.02 (0.82, 1.28) ^c
ダルナビル ³⁶⁾	800 mg 1日1回	NA ^d	150mg 1日1回 ^d	14	1.06 (1.00, 1.12)	1.09 (1.03, 1.15)	1.11 (0.98, 1.25)

NA：投与せず

^a COBI 製剤投与からの時間 (hr：時間)^b 本剤を用いた薬物動態試験^c C_{min}のみ10例^d DRV・COBIとFTC・TAFフマル酸塩を用いた薬物動態試験

併用薬投与時の FTC の薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量・ 投与方法	FTC の用量	例 数	他剤併用時／非併用時の FTC の 薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
ダルナビル ³⁶⁾	800 mg+ COBI 150 mg 1日1回	200 mg 1日1回 ^a	11	1.13 (1.02, 1.24)	1.24 (1.17, 1.31)	1.31 (1.24, 1.38)
エファビレンツ ³⁶⁾	600 mg 1日1回 空腹時	200 mg 1日1回	11	0.90 (0.81, 0.99)	0.92 (0.87, 0.96)	0.92 (0.86, 0.98)
セルトラリン ³³⁾	50 mg 単回	200 mg 1日1回 ^b	19	0.90 (0.82, 0.98)	0.84 (0.81, 0.88)	0.94 (0.90, 0.99)
ソホスブビル・ ベルパタスビル ³⁴⁾	400/100 mg 1日1回	200 mg 1日1回 ^b	24	1.02 (0.97, 1.06)	1.01 (0.98, 1.04)	1.02 (0.97, 1.07)
ソホスブビル・ ベルパタスビル・ Voxilaprevir (国内未承認) ³⁵⁾	400/100/100 mg +Voxilaprevir 100 mg 1日1回	200 mg 1日1回 ^b	29	0.87 (0.84, 0.91)	0.96 (0.94, 0.99)	1.14 (1.09, 1.20)
タクロリムス ³⁷⁾	0.05 mg/kg 1日2回	200 mg 1日1回 ^c	21	0.89 (0.83, 0.95)	0.95 (0.91, 0.99)	1.03 (0.96, 1.10)
ファムシクロビ ル ³⁸⁾	500 mg 単回	200 mg 単回	12	0.90 (0.80, 1.01)	0.93 (0.87, 0.99)	NC
レジパスビル・ ソホスブビル ³⁰⁾	90/400 mg 1日1回	200 mg 1日1回 ^b	30	1.03 (0.96, 1.11)	0.97 (0.93, 1.00)	0.95 (0.91, 0.99)

NC : 未算出

^a DRV・COBI と FTC・TAF フマル酸塩を用いた薬物動態試験^b 本剤を用いた薬物動態試験^c FTC・TDF を用いた薬物動態試験

併用薬投与時の TAF の薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量・ 投与方法	TAF の用量	例 数	他剤併用時／非併用時の TAF の 薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
アトルバスタチ ン ²⁸⁾	10 mg 単回	10 mg 1 日 1 回 ^a	16	0.97 (0.73, 1.28)	1.00 (0.84, 1.19)	NC
コビシスタット ³⁶⁾	150 mg 1 日 1 回	8 mg 1 日 1 回 ^b	12	2.83 (2.20, 3.65)	2.65 (2.29, 3.07)	NC
レジパスビル・ ソホスブビル ³⁰⁾	90/400 mg 1 日 1 回	10 mg 1 日 1 回 ^a	30	0.90 (0.73, 1.11)	0.86 (0.78, 0.95)	NC
セルトラリン ³³⁾	50 mg 単回	10 mg 1 日 1 回 ^a	19	1.00 (0.86, 1.16)	0.96 (0.89, 1.03)	NC
エファビレンツ ³⁶⁾	600 mg 1 日 1 回 空腹時	40 mg 1 日 1 回 ^c	11	0.78 (0.58, 1.05)	0.86 (0.72, 1.02)	NC
ダルナビル・ コビシスタット ³⁶⁾	800/150 mg 1 日 1 回	25 mg 1 日 1 回 ^c	11	0.93 (0.72, 1.21)	0.98 (0.80, 1.19)	NC
ソホスブビル・ ベルパタスビル ³⁴⁾	400/100 mg 1 日 1 回	10 mg 1 日 1 回 ^a	24	0.80 (0.68, 0.94)	0.87 (0.81, 0.94)	NC
ソホスブビル・ ベルパタスビル・ Voxilaprevir (国内未承認) ³⁵⁾	400/100/100 mg +Voxilaprevir 100 mg 1 日 1 回	10 mg 1 日 1 回 ^a	29	0.79 (0.68, 0.92)	0.93 (0.85, 1.01)	NC

NC : 未算出

^a 本剤を用いた薬物動態試験^b TAF フマル酸塩を用いた薬物動態試験^c FTC・TAF フマル酸塩を用いた薬物動態試験

併用薬投与時の TFV の薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量・ 投与方法	TFV の用量	例 数	他剤併用時／非併用時の TFV の 薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
アトルバスタチ ン ²⁸⁾	10 mg 単回	TAF 10 mg 1 日 1 回 ^a	16	0.96 (0.89, 1.04)	0.99 (0.97, 1.01)	1.01 (0.99, 1.04)
コビシスタット ³⁶⁾	150 mg 1 日 1 回	TAF 8 mg 1 日 1 回 ^b	12	3.34 (3.02, 3.70)	3.31 (3.10, 3.53)	3.35 (3.12, 3.59)
セルトラリン ³³⁾	50 mg 単回	TAF 8 mg 1 日 1 回 ^a	19	1.10 (1.00, 1.21)	1.02 (1.00, 1.04)	1.01 (0.99, 1.03)
エファビレンツ ³⁶⁾	600 mg 1 日 1 回 空腹時	TAF 40 mg 1 日 1 回 ^c	11	0.75 (0.67, 0.86)	0.80 (0.73, 0.87)	0.82 (0.75, 0.89)
ダルナビル・ コビシスタット ³⁶⁾	800/150 mg 1 日 1 回	TAF 25 mg 1 日 1 回 ^c	11	3.16 (3.00, 3.33)	3.24 (3.02, 3.47)	3.21 (2.90, 3.54)
ソホスブビル・ ベルパタスビル ³⁴⁾	400/100 mg 1 日 1 回	TAF 10 mg 1 日 1 回 ^a	24	1.20 (1.16, 1.24)	1.22 (1.18, 1.25)	1.23 (1.19, 1.28)
ソホスブビル・ ベルパタスビル・ Voxilaprevir (国内未承認) ³⁵⁾	400/100/100 mg +Voxilaprevir 100 mg 1 日 1 回	TAF 10 mg 1 日 1 回 ^a	29	1.09 (1.05, 1.13)	1.20 (1.17, 1.23)	1.21 (1.18, 1.26)
レジパスビル・ ソホスブビル ³⁰⁾	90/400 mg 1 日 1 回	TAF 10 mg 1 日 1 回 ^a	30	1.17 (1.12, 1.22)	1.27 (1.23, 1.31)	1.33 (1.28, 1.38)

^a 本剤を用いた薬物動態試験

^b TAF フマル酸塩を用いた薬物動態試験

^c FTC・TAF フマル酸塩を用いた薬物動態試験

EVG 製剤及び COBI 製剤, COBI 製剤, スタリビルド配合錠^a,
FTC・TAF フマル酸塩又は本剤投与時の併用薬の薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の 用量	EVG の 用量	COBI の 用量	TAF の 用量	例 数	他剤併用時／非併用時の併用薬の 薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
						C _{max}	AUC	C _{min}
アトルバスタ チン ²⁸⁾	10 mg 単回	150 mg 1日1回 ^b	150 mg 1日1回 ^b	10 mg 1日1回 ^b	16	2.32 (1.91, 2.82)	2.60 (2.31, 2.93)	NC
ブプレノルフ イン ³⁹⁾	16~24 mg	150 mg	150 mg	NA	17	1.12 (0.98, 1.27)	1.35 (1.18, 1.55)	1.66 (1.43, 1.93)
ノルブプレノ ルフィン ³⁹⁾	1日1回	1日1回	1日1回	NA		1.24 (1.03, 1.49)	1.42 (1.22, 1.67)	1.57 (1.31, 1.88)
デシプラミン (国内未承認) ⁴⁰⁾	50 mg 単回	NA	150 mg 1日1回	NA	8	1.24 (1.08, 1.44)	1.65 (1.36, 2.02)	NC
ジゴキシン ⁴⁰⁾	0.5 mg 単回	NA	150 mg 1日1回	NA	22	1.41 (1.29, 1.55)	1.08 (1.00, 1.17)	NC
レジパスビル ³⁰⁾	90 mg 1日1回	150 mg 1日1回 ^b	150 mg 1日1回 ^b	10 mg 1日1回 ^b	30	1.65 (1.53, 1.78)	1.79 (1.64, 1.96)	1.93 (1.74, 2.15)
ソホスブビル ³⁰⁾	400 mg					1.28 (1.13, 1.47)	1.47 (1.35, 1.59)	NC
ソホスブビル 主要代謝物 ³⁰⁾	1日1回					1.29 (1.24, 1.35)	1.48 (1.44, 1.53)	1.66 (1.60, 1.73)
ナロキソン ³⁹⁾	4~6 mg 1日1回	150 mg 1日1回	150 mg 1日1回	NA	17	0.72 (0.61, 0.85)	0.72 (0.59, 0.87)	NC
ノレルゲスト ロミン ⁴¹⁾	ノルゲスチメ ート 0.180/0.215/ 0.250 mg・	150 mg 1日1回 ^c	150 mg 1日1回 ^c	NA	13	2.08 (2.00, 2.17)	2.26 (2.15, 2.37)	2.67 (2.43, 2.92)
エチニルエスト ラジオール ⁴¹⁾	エチニルエスト ラジオール 0.025 mg 1日1回					0.94 (0.86, 1.04)	0.75 (0.69, 0.81)	0.56 (0.52, 0.61)
ノレルゲスト ロミン ⁴²⁾	ノルゲスチメ ート 0.180/0.215/ 0.250 mg・	NA	NA	25 mg 1日1回 ^d	15	1.17 (1.07, 1.26)	1.17 (1.07, 1.26)	1.16 (1.08, 1.24)
ノルゲストレ ル ⁴²⁾	エチニルエスト ラジオール					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 ⁴²⁾	0.025 mg 1日1回					1.22 (1.15, 1.29)	1.11 (1.07, 1.16)	1.02 (0.92, 1.12)
R-メサドン ⁴³⁾	80~120 mg	150 mg	150 mg	NA	11	1.01 (0.91, 1.13)	1.07 (0.96, 1.19)	1.10 (0.95, 1.28)
S-メサドン ⁴³⁾	1日1回	1日1回	1日1回	NA		0.96 (0.87, 1.06)	1.00 (0.89, 1.12)	1.02 (0.89, 1.17)

併用薬	併用薬の 用量	EVG の 用量	COBI の 用量	TAF の 用量	例 数	他剤併用時／非併用時の併用薬の 薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
						C _{max}	AUC	C _{min}
セルトラリン ³³⁾	50 mg 単回	150 mg 1日1回 ^b	150 mg 1日1回 ^b	10 mg 1日1回 ^b	20	1.14 (0.94, 1.38)	1.09 (0.90, 1.32)	NC
リファブチン ³¹⁾	150 mg 隔日1回	150 mg 1日1回	150 mg 1日1回	NA	12	1.09 (0.98, 1.20) ^e	0.92 (0.83, 1.03) ^e	0.94 (0.85, 1.04) ^e
25-脱アセチル 体代謝物 ³¹⁾						4.84 (4.09, 5.74) ^e	6.25 (5.08, 7.69) ^e	4.94 (4.04, 6.04) ^e
ロスバスタチ ン ³²⁾	10 mg 単回	150 mg 1日1回	150 mg 1日1回	NA	10	1.89 (1.48, 2.42)	1.38 (1.14, 1.67)	NC
ダルナビル ³⁶⁾	800 mg 1日1回	NA ^f	150 mg 1日1回 ^f	25 mg 1日1回 ^f	14	1.02 (0.96, 1.09)	0.99 (0.92, 1.07)	0.97 (0.82, 1.15)
ベルパタスビ ル ³⁴⁾	100 mg 1日1回	150 mg 1日1回 ^b	150 mg 1日1回 ^b	10 mg 1日1回 ^b	24	1.30 (1.17, 1.45)	1.50 (1.35, 1.66)	1.60 (1.44, 1.78)
ソホスブビル ³⁴⁾	400 mg 1日1回					1.23 (1.07, 1.42)	1.37 (1.24, 1.52)	NC
ソホスブビル 主要代謝物 ³⁴⁾	1日1回					1.29 (1.25, 1.33)	1.48 (1.43, 1.53)	1.58 (1.52, 1.65)
ベルパタスビ ル ³⁵⁾	100 mg 1日1回	150 mg 1日1回 ^b	150 mg 1日1回 ^b	10 mg 1日1回 ^b	29	0.96 (0.89, 1.04)	1.16 (1.06, 1.27)	1.46 (1.30, 1.64)
Voxilaprevir (国 内未承認) ³⁵⁾	100 mg +100 mg 1日1回					1.92 (1.63, 2.26)	2.71 (2.30, 3.19)	4.50 (3.68, 5.50)
ソホスブビル ³⁵⁾	400 mg 1日1回					1.27 (1.09, 1.48)	1.22 (1.12, 1.32)	NC
ソホスブビル 主要代謝物 ³⁵⁾	1日1回					1.28 (1.25, 1.32)	1.43 (1.39, 1.47)	NC

NA：投与せず，NC：未算出

^a EVG, COBI, FTC 及び TDF を含有する抗 HIV 薬

^b 本剤を用いた薬物動態試験

^c スタリビルド配合錠を用いた薬物動態試験

^d FTC・TAF フマル酸塩を用いた薬物動態試験

^e リファブチン 300 mg 1日1回投与時との比較

^f DAR・COBI と FTC・TAF フマル酸塩を用いた薬物動態試験

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

2) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

エルビテグラビル	580 例から本剤若しくは COBI でブーストした EVG 経口投与後の血漿中濃度データ 7,783 点を収集し、2-コンパートメントモデルを仮定し、NONMEM プログラムにより解析した。
コビスタット	504 例から本剤若しくは COBI でブーストした EVG 経口投与後の血漿中濃度データ 9,584 点を収集し、1-コンパートメントモデルを仮定し、NONMEM プログラムにより解析した。
テノホビル アラフェナミド	1,193 例から本剤経口投与後の血漿中濃度データ 3,966 点を収集し、2-コンパートメントモデルを仮定し、NONMEM プログラムにより解析した。

(2) パラメータ変動要因

エルビテグラビル：

580 例のデータを用いた母集団薬物動態解析を実施したが、EVG の薬物動態に対して臨床的に意義のある変動要因は見いだされていない。

コビスタット：

504 例のデータを用いた母集団薬物動態解析を実施したが、COBI の薬物動態に対して臨床的に意義のある変動要因は見いだされていない。

テノホビル アラフェナミド：

1,193 例のデータを用いた母集団薬物動態解析を実施したが、TAF の薬物動態に対して臨床的に意義のある変動要因は見いだされていない。

4. 吸収

該当資料なし

「VII-1-(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

<参考>

エルビテグラビル：

(*in vitro* 試験における結果) LLC-PK1 ブタ腎臓細胞単層膜を用いて実施した試験では、EVG の膜透過性は、低透過性の対照物質であるマンニトールよりも高かった。*in vitro* の MDR1 発現細胞において、EVG の極性輸送が示されたが、*in vivo* においてラット及びイヌでは排出によるバイオアベイラビリティの低下は確認されなかった。

(ラット及びイヌにおける成績) ラット及びイヌを用いて EVG 及び ¹⁴C-エルビテグラビルの単回投与薬物動態試験を実施した (ラット：1~10 mg/kg, イヌ：1~10 mg/kg)。ラットではバイオアベイラビリティは中程度 (30~35%) で、総放射能のバイオアベイラビリティと近かった (41%)。イヌにおいても、経口投与後の吸収は速やかであり、バイオアベイラビリティは中程度 (26~33%) で、総放射能のバイオアベイラビリティと同程度であった (41%)。

コビシタット：

(*in vitro* 試験における結果) Caco-2 細胞単層膜において、COBI は頂端膜側から基底膜側への膜透過性が高く、排出は認められなかった。

(ラット、イヌ及びサルにおける成績) ラット、イヌ及びサルを用いて単回投与薬物動態試験を実施した (ラット：5 mg/kg, イヌ：5 mg/kg, サル：6 mg/kg)。いずれの動物種においても、経口投与後のバイオアベイラビリティは低度又は低・中程度であったが (ラット：33%, イヌ：11%, サル：7.3%)、この原因として高い初回通過効果である可能性がある。

エムトリシタビン：

(マウス、ラット及びカニクイザルにおける成績) マウス、ラット及びカニクイザルを用いて FTC の単回投与薬物動態試験を実施した。これらの動物種では、10~600 mg/kg を投与した際の吸収は速やかかつ良好で、経口バイオアベイラビリティは 58~97% であった。

テノホビル アラフェナミド：

(*in vitro* 試験における結果) Caco-2 細胞単層膜において、TAF の膜透過性は濃度依存性があり、本剤投与により消化管腔で達すると考えられる高濃度時に排出の飽和が認められた。また、P-gp 阻害剤 (シクロスポリン A) により排出の阻害が認められた。

(マウス、ラット、イヌ及びサルにおける成績) マウス及びラットに単回経口投与、イヌに単回経口投与及び静脈内投与し、TAF 及び/若しくは TFV の薬物動態を評価した。ラットにおいて、血漿中に TAF は検出されず、TFV として検出された。その他の動物種 (マウス、イヌ、サル) においては、TAF の曝露が確認された。また、サル (Rhesus) に単回経口投与したとき、血漿中 TAF 及び TFV 濃度は投与後、速やかに上昇した。PBMC 中 TFV 濃度の消失は、血漿中 TFV の消失に比べ、緩やかであった。*In vitro* における濃度依存的な膜透過性の結果と相関し、イヌにおけるバイオアベイラビリティは用量と共に上昇した。イヌに 10 mg/kg 投与した場合のバイオアベイラビリティは 14.3% であった。胆管ろうイヌに ¹⁴C-テノホビル アラフェナミド 15 mg/kg を経口投与したときの尿及び胆汁中への排泄率より、少なくとも 41% が吸収されると考えられた。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

エルビテグラビル：

(ラットにおける成績)雄のアルビノラットに対して¹⁴C-エルビテグラビルを3 mg/kg 経口投与した結果、投与後 0.5 時間の CNS 組織 (大脳, 小脳) において認められた濃度 (0.015~0.021 µg/g) は、血漿中濃度 (1.181 µg/g) の約 1~2%以下であった。雄又は雌のアルビノラットに対して¹⁴C-エルビテグラビルを 10 mg/kg 経口投与した結果、投与後 1 時間の CNS 組織 (脳及び脊髄) において認められた濃度 [雌雄：定量限界 (0.105 µg/g) 未満] は、血液中濃度 (雄：0.692 µg/g, 雌：2.225 µg/g) の約 5~15%未満であった。また、ラットにリトナビルを前投与 (エルビテグラビル投与の 20 及び 2 時間前に 20 mg/kg を経口投与) した場合においても脳内移行に変化は認められなかった (雌雄共に定量下限未満)。

コビススタット：

(ラットにおける成績)¹⁴C-コビススタットを雄のアルビノラット及び有色ラットに 10 mg/kg 経口投与した結果、投与後 1 時間の CNS 組織 (脳及び脊髄) において認められた濃度 (アルビノ：0.0477 µg/g 若しくは定量下限未満, 有色ラット：定量下限未満及び 0.0466 µg/g) は、血漿中濃度 (アルビノ：1.060 µg/g, 有色ラット：1.840 µg/g) の約 4.5%未満及び 2.5%未満であった。

エムトリシタビン：

(サルにおける成績)サル (4 例) に¹⁴C-エムトリシタビン 200 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 1 時間の CNS 組織 [脳及び脳脊髄液 (CSF)] において認められた濃度 (2.2~2.4 µg/g) は、血漿中濃度 (77 µg/g) の約 3%であった。

(ラットにおける成績)ラット (26 例) に¹⁴C-エムトリシタビン 200 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 1 時間の CNS 組織において認められた濃度 (1.1~5.4 µg/g) は、血漿中濃度の約 2~10%であった。

テノホビル アラフェナミド：

(マウスにおける成績)¹⁴C-テノホビル アラフェナミド 100 mg/kg をアルビノマウス及び有色マウスに単回経口投与したとき、投与後 1 時間の CNS 組織 (大脳, 小脳, 脳髄質及び脊髄) において認められた濃度 (アルビノ：0.833~1.94 µg/g, 有色：定量下限 (0.490 µg/g) 未満~0.661 µg/g) は、血液中濃度 (アルビノ：14.5 µg/g, 有色：9.27 µg/g) の 13.3%以下及び 7.1%以下であった。

(ラットにおける成績)¹⁴C-テノホビル アラフェナミド 5 mg/kg をアルビノラット及び有色ラットに経口投与したとき、投与後 0.25 時間の CNS 組織 (大脳, 小脳, 脳髄質及び脊髄) の濃度は定量下限 (0.0456 µg/g) 未満であり、血液中濃度 (アルビノ：1,070 µg/g, 有色ラット：1,260 µg/g) の 0.01%未満であった。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

エムトリシタビン⁴⁴⁾：

(マウスにおける成績)妊娠マウス (7 例) に FTC 1,000 mg/kg/日を妊娠 6~14 日にかけて反復経口投与 (1 日 2 回, 6 時間間隔) した後、妊娠 15 日に 500 mg/kg を単回投与したとき、投与 1 時間後の胎児と母体の平均血漿中 FTC 濃度は母体 137 µg/mL, 胎児 56 µg/mL であった。胎児/母体薬物濃度比は約 0.4 であり、FTC の胎児への移行が認められた。

(ウサギにおける成績)妊娠ニュージーランド白色ウサギ (3~5 例) に FTC 100, 300 及び 1,000 mg/kg/日を妊娠 7~19 日にかけて反復経口投与 (1 日 2 回, 6 時間間隔) した後、妊娠 20 日に同様の投与量を投与し、投与 1 時間後の母体/胎児血液検体を採取して胎児への曝露を評価した。100~1,000 mg/kg/日の用量範囲における FTC の全身曝露量 (AUC 及び C_{max}) は、母動物、胎児のいずれにおいても用量依存的に増加した。胎児/母体薬物濃度比は、約 0.4~0.5 であり、FTC の胎児への移行が認められた。

テノホビル アラフェナミド：

(サルにおける成績) TFV 30 mg/kg/日を妊娠 111, 115, 127, 134, 140 及び 150 日目に皮下投与したとき、投与後 30 分の胎児/母体血清中 TFV 濃度比は 0.17 ± 0.07 (平均値 \pm 標準偏差) であり、TFV の胎児への移行が認められた。

(3) 乳汁への移行性

TFV 及び FTC のヒト乳汁への移行が報告されている⁴⁵⁾。

なお EVG, COBI 及び TAF のヒト乳汁への移行は不明である。

<参考>

エルビテグラビル：

(ラットにおける成績) ラットにおける出生前/出生後の発生毒性試験の一部として、ラット乳汁への EVG の排泄を評価した (30~2,000 mg/kg/日)。授乳 14 日目の乳汁中 EVG 濃度が母動物への投与量に依存して増加し、母動物への投与 30 分後の EVG の乳汁/血漿比は 0.1 であったことから、血漿から乳汁への移行が認められた。

コビシタット：

(ラットにおける成績) ラットにおける出生前/出生後の発生毒性試験の一部として、ラット乳汁への COBI の排泄を評価した (10~75 mg/kg/日)。授乳 10 日目の投与後 2 時間の乳汁検体から COBI が検出され、乳汁/血漿比は 1.3~1.9 であった。

エムトリシタビン：

該当資料なし

テノホビル アラフェナミド：

(ラットにおける成績) TAF の乳汁への移行は確認されていないが、TDF を 50~600 mg/kg/日経口投与時の乳汁中の TFV の濃度は血漿中濃度の~23.5%であり、TFV の乳汁への移行が認められた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

「VII-5-(1)血液-脳関門通過性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

エルビテグラビル：

(ラットにおける成績) 雄又は雌のアルビノラットに対して ¹⁴C-エルビテグラビルを 3 mg/kg 又は 10 mg/kg 経口投与した結果、放射能は高血流臓器 (肝臓, 副腎, 腎臓, 心臓, 肺及び脾臓) に速やかに分布し、眼及び脳への分布は相対的に少なかった。組織内放射能濃度は、血漿中濃度とほぼ並行して低下し、投与後 96 時間までに検出できないレベル又は微量となった。組織/血漿中濃度比は、肝臓及び消化管を除き、概ね 1 未満であった。

ラットにリトナビルを前投与 (エルビテグラビル投与の 20 及び 2 時間前に 20 mg/kg を経口投与) すると、エルビテグラビル由来の組織内放射能濃度は血漿中濃度と並行して上昇したが、分布パターンは変化しなかった (特にエルビテグラビルの脳内移行は認められなかった)。

コビススタット：

(ラットにおける成績) ^{14}C -コビススタットをアルビノラット及び有色ラットに経口投与した結果、放射能はほとんどの組織に速やかかつ広範に分布した。概して、放射能は腺組織と排泄臓器で高値を示した。放射能濃度が特に高かった組織は消化管を除いて、肝臓、副腎、腎臓及び下垂体であった。また、眼、脊髄・脳、骨及び副生殖器の放射能濃度は低かった。脳、脊髄及び精巣における放射能濃度は低く、血液 - 脳関門及び血液 - 精巣関門の通過性は極めて低いことが示唆された。

有色ラットの放射能分布パターンはアルビノラットと非常によく似ていたが、眼のぶどう膜では有色ラットの方が高濃度であった。また、有色部の皮膚では、白色部と比べて高濃度の放射能が検出されたことから、コビススタットとメラニンが結合することが示唆された。組織内放射能濃度は血漿中濃度とほぼ並行して低下した。有色ラットのメラニン含有組織では、放射能の滞留時間が長かったが、濃度の低下が認められ、組織との結合は可逆的であることが確認された。

エムトリシタビン：

(サルにおける成績) サル (4 例) に ^{14}C -エムトリシタビン 200 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 1 時間の 22 組織のすべてに放射能は検出され、血漿中に比べ高濃度に存在したのは腎臓、肝臓、腸管であった。

(ラットにおける成績) 有色ラット (6 例) 及びアルビノラット (20 例) に ^{14}C -エムトリシタビン 200 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は検討した 54 組織のすべてから検出された。多くの組織において放射能濃度は、血漿中濃度とほぼ同様の推移を示し、投与後 1 時間で最大濃度に達した後、投与後 8 時間までに検出不可能な濃度まで低下し、投与後 72 時間には体内に残存する放射能は認められなかった。血漿中に比べ高濃度に存在したのは腎臓、肝臓、腸管であった。なお、有色ラットとアルビノラットとの間に組織分布の差は認められなかった。

テノホビル アラフェナミド：

(マウスにおける成績) ^{14}C -テノホビル アラフェナミド 100 mg/kg をアルビノマウスに単回経口投与したとき、投与後 1 時間までにはほとんどの組織中放射能濃度は最高に達した。放射能濃度が特に高かった組織は消化管を除いて、肝臓、胆嚢、膀胱、腎皮質、腎臓、腎髄質、横隔膜であった。また、精巣、大脳、脂肪 (白色)、脊髄、脳髄質での放射能濃度は低かった。 ^{14}C -テノホビル アラフェナミド 100 mg/kg を単回経口投与した有色マウスにおいて、眼のぶどう膜の放射能濃度はアルビノマウスより高値を示したが、皮膚中濃度において、有色マウスとアルビノマウスに差が認められなかったことから、メラニンへの選択的な結合性はないと考えられた。

(ラットにおける成績) ^{14}C -テノホビル アラフェナミド 5 mg/kg をアルビノラット及び有色ラットに経口投与したとき、投与後 0.25 時間までにはほとんどの組織中放射能濃度は最高に達した。放射能濃度が特に高かった組織は、腎皮質、腎臓、腎髄質及び肝臓であった。また、アルビノラットについては、嗅葉、精囊、硝子体液、胸腺、眼球、精巣及びハーダー氏腺、有色ラットについては、骨、嗅葉、精囊、白色脂肪、筋肉、硝子体液及び眼球での放射能濃度は低かった。眼球において、一時的に放射能濃度が高値を示したが、投与後 8 時間においては検出下限未満であった。皮膚及び眼球において、有色ラットとアルビノラットに差が認められなかったことから、メラニンへの結合性はないことが示唆された。

(イヌにおける成績) ^{14}C -テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 18 mg/kg をイヌに単回経口投与したとき、放射能は脳、眼球、脳脊髄液を除く全身に分布した。放射能濃度が特に高かった組織は、腎臓、肝臓、消化管、脾臓、リンパ節及び PBMC であった。また、非標識の TAF 15 mg/kg を反復投与後、 ^{14}C -テノホビル アラフェナミド 15 mg/kg をイヌに単回経口投与したとき、腎臓、肝臓については、投与後 24 時間まで高い放射能濃度を示し、反復投与時の組織内濃度は、単回投与時の濃度より高い値を示した。

(6) 血漿蛋白結合率

エルビテグラビル：

ヒト血漿蛋白に対する結合率は 1 ng/mL～1.6 µg/mL の濃度範囲において濃度に依存せず 98～99%であった。EVG の血液中濃度／血漿中濃度比は 0.73 であった（外国人における成績）⁴⁶⁾。

コビシスタット：

ヒト血漿蛋白に対する結合率は 97～98%であり⁴⁷⁾，血液中濃度／血漿中濃度比は 0.5 であった（外国人における成績）⁶⁾。

エムトリシタビン：

ヒト血漿蛋白に対する結合率は，0.02～200 µg/mL の濃度範囲において濃度に依存せず 4%未満であった（外国人における成績）。

テノホビル アラフェナミド：

TAF のヒト血漿蛋白に対する結合率は 77～86%であった（外国人における成績）⁴⁸⁾。

テノホビル：

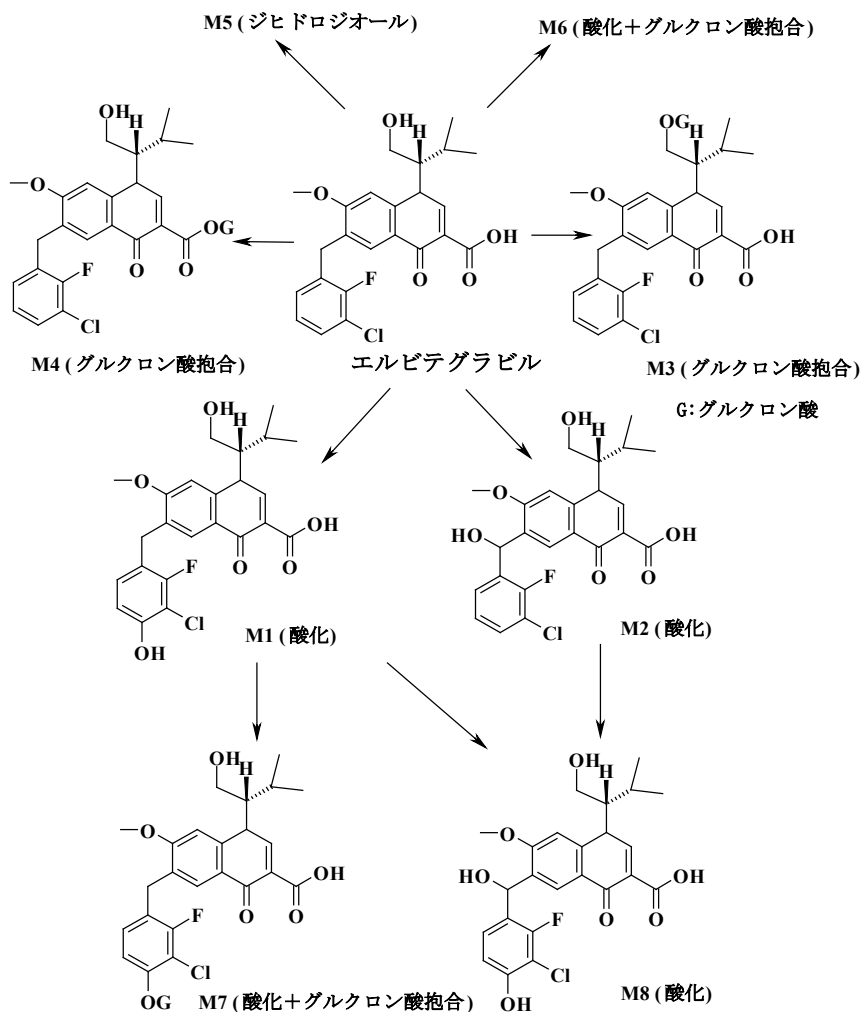
TFV のヒト血漿蛋白に対する結合率は 0.7%未満であった（外国人における成績）⁴⁹⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

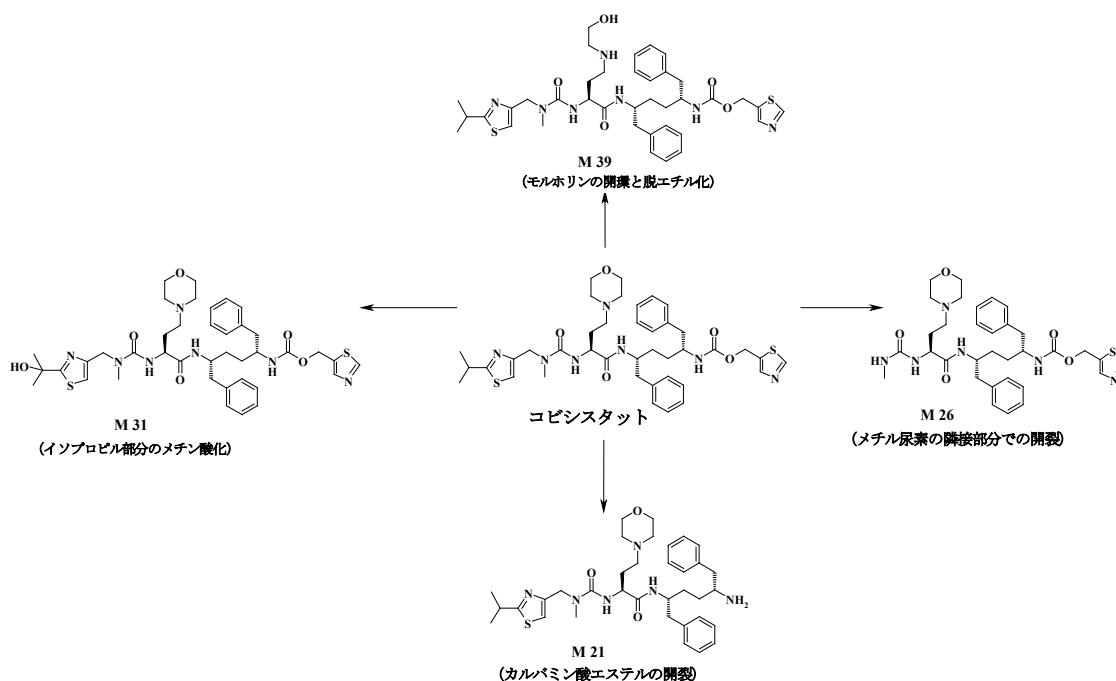
エルビテグラビル：

EVG の主要代謝経路は、クロロフルオロフェニル基の水酸化による M1 の生成と、カルボン酸部分のグルクロン酸抱合による M4 の生成である。



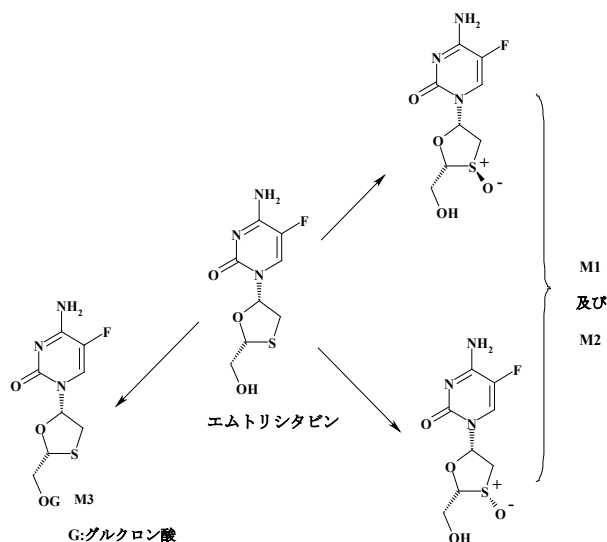
コピシタット：

COBI の主要代謝経路は、イソプロピル部分のメチン酸化 (M31)、メチル尿素の隣接部分での開裂 (M26)、カルバミン酸エステルの開裂 (M21) 及びモルホリンの開環と脱エチル化 (M39) である。これらの経路と他の酸化的代謝経路の組み合わせも認められた。また、COBI のグルクロン酸抱合体は検出されていない。



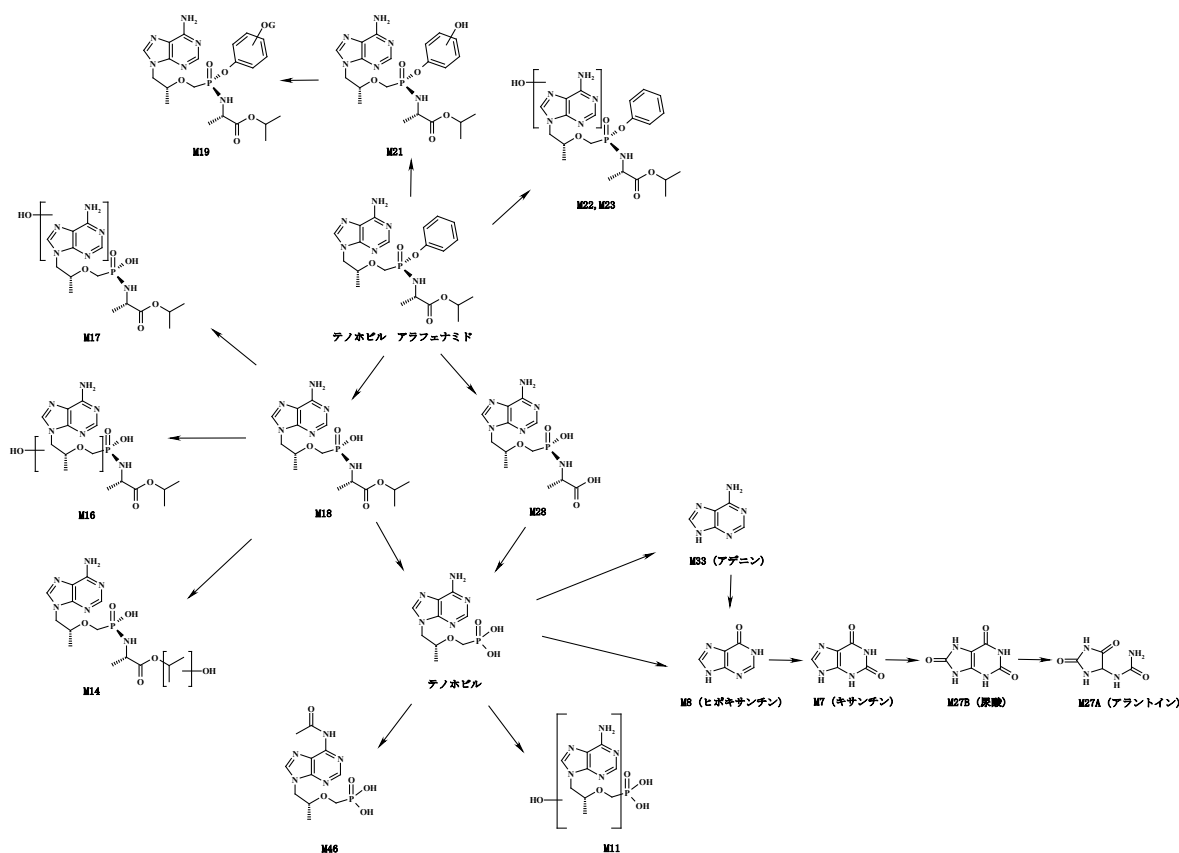
エムトリシタビン：

健康成人 5 例を対象とし、FTC 製剤 (200 mg 1 日 1 回、空腹時) 反復投与後、¹⁴C-エムトリシタビン 200 mg を単回経口投与したところ、投与量は尿中 (86%) と糞便中 (14%) に完全に排泄された。いずれも未変化体が主な成分であり、投与量の 13% が 3 種の推定代謝物として尿中に排泄された。FTC の代謝は、チオール部分の酸化による 3'-スルホキシドジアステレオマーの生成 (M1 及び M2、投与量の 9%) とグルクロン酸抱合による 2'-O-グルクロニドの生成 (M3、投与量の 4%) から成る。その他の代謝物は確認されていない。



テノホビル アラフェナミド：

TAF は、細胞内で速やかに TFV へと代謝され、さらに活性本体である TFV-DP に代謝される。また、プリン体代謝経路によりアデニン、ヒポキサンチン、キサンチンを介して尿酸へと代謝される。



(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

エルビテグラビル：

肝ミクロソーム及び CYP アイソザイムを用いた *in vitro* 試験において、EVG は主に CYP3A により代謝され、また、UGT1A1/3 により、グルクロン酸抱合を受けた (外国人における成績)⁵⁰⁾。

コビススタット：

肝ミクロソーム及び CYP アイソザイムを用いた *in vitro* 試験において、COBI は主に CYP3A により代謝され、一部 CYP2D6 で代謝された⁶⁾。また、*in vivo* 試料中に、グルクロン酸抱合体は検出されなかった (外国人における成績)⁵¹⁾。

エムトリシタビン：

ヒト肝ミクロソームを用いた各種検討において、2%未満の代謝物が検出された。¹⁴C-エムトリシタビンを単回投与したところ、投与量の 13%の代謝物がヒト尿中に検出された (外国人における成績)⁵²⁾⁵³⁾。

テノホビル アラフェナミド：

経口投与後、PBMC 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 TFV に代謝され、その後、TFV-DP に代謝された⁵⁴⁾⁵⁵⁾⁵⁶⁾。CYP 分子種発現系酵素を用いた検討において、TAF は CYP3A でわずかに代謝され、その代謝速度は 1.9 pmol/min/pmol CYP であった (外国人における成績)⁵⁷⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

エルビテグラビル:

代謝物の活性の有無:

ヒト T リンパ球系細胞 (MT-2) 株に感染させた HIV-1/IIIB に対するエルビテグラビル, 代謝物 M1 及び M4 の抗ウイルス作用 (EC₅₀) は, それぞれ 0.6, 5.6 及び 4 nM であった。

代謝物の比率:

リトナビル併用 (ブースト) 下で ¹⁴C-エルビテグラビルを投与したところ, 投与量の 6.7%が主にグルクロン酸抱合体 (代謝物 M4) 及び酸化体のグルクロン酸抱合体 (M7 等) として尿中に排泄され, 未変化体のエルビテグラビルは検出されなかった。

コビシスタット:

該当資料なし

エムトリシタビン:

代謝物の活性の有無: 該当資料なし

代謝物の比率: 「VII-6-(1)代謝部位及び代謝経路」の項参照

テノホビル アラフェナミド:

代謝物の活性の有無: 細胞内での代謝物である TFV-DP が活性本体

代謝物の比率: 該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

エルビテグラビル:

健康被験者にリトナビル 100 mg でブーストして ¹⁴C-エルビテグラビル 50 mg を単回投与したところ, 投与量の 94.8%が糞中に, 6.7%が尿中に排泄された (外国人における成績)⁴⁶⁾。

コビシスタット:

健康被験者に COBI 150 mg を 6 日間反復投与した後に ¹⁴C-コビシスタット 150 mg を投与したところ, 投与量の 86.2%が糞中に, 8.2%が尿中に排泄された (外国人における成績)⁵¹⁾。

エムトリシタビン:

健康被験者に FTC 200 mg を反復投与した後 ¹⁴C-エムトリシタビンを単回投与したところ, 投与量の 86%は尿中に, 14%は糞中に排泄された⁵³⁾。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 (外国人における成績)⁵⁸⁾。

テノホビル アラフェナミド:

健康被験者に ¹⁴C-テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を単回投与したところ, 投与量の 47.2%が糞中に, 36.2%が尿中に排泄された。その主成分は TFV であり, 糞中の 99%, 尿中の 86%を占めた。また, 投与量の 1.4%が TAF として尿中に排泄された⁵⁹⁾。TFV は腎臓での糸球体ろ過と尿細管への能動輸送の両方により排泄された (外国人における成績)。

(2) 排泄率

「VII-7-(1)排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

<参考>

細胞内における薬物動態 (*in vivo*)

エルビテグラビル：該当資料なし

コビスタット：該当資料なし

エムトリシタビン⁶⁰⁾：

健康成人 5 例を対象とし、FTC (200 mg 1 日 1 回、空腹時) 反復投与後、¹⁴C-エムトリシタビン 200 mg を単回経口投与したところ、定常状態での PBMC 中のエムトリシタビン 5'-三リン酸の細胞内半減期は平均 39 時間であった。

テノホビル アラフェナミド⁹⁾：

TDF の活性体である TFV-DP の細胞内半減期は休止期及びフィトヘモアグルチニンで活性化させた PBMC において、それぞれ約 50 時間及び約 10 時間であった。

8. トランスポーターに関する情報

<参考>

エルビテグラビル：

CYP3A に対する弱い阻害作用を示し、CYP3A 及び CYP2C9 に対する誘導作用も認められた⁶¹⁾⁶²⁾。

また、P-gp, BCRP, OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であり、P-gp, BCRP, OATP1B3 及び MATE1 に対する阻害作用が認められた⁶³⁾⁶⁴⁾。

コビスタット：

CYP3A に対する強い阻害作用が認められた⁶⁵⁾。CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6 及び UGT1A1 に対しても弱い阻害作用を示し、CYP3A に対する弱い誘導作用も認められた⁶⁶⁾。また、P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 及び OCT2 の基質であり、P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, OCT1, OCT2, OCTN1, MRP1, MRP2 及び MRP4 に対する阻害作用を示した⁶³⁾⁶⁷⁾⁶⁸⁾。

エムトリシタビン：

OAT3 の基質である⁶⁹⁾。

テノホビル アラフェナミド：

P-gp, BCRP, OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である⁷⁰⁾⁷¹⁾。

また、TFV は、OAT1, OAT3 及び MRP4 の基質であり、OAT1 に対する弱い阻害作用 (IC₅₀ 値：29.3 μM) を示した⁷²⁾⁷³⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

エルビテグラビル：

EVG は血漿蛋白結合率が高いため、血液透析又は腹膜透析によって十分に除去される可能性は低い。

コビスタット：

COBI は血漿蛋白結合率が高いため、血液透析又は腹膜透析によって十分に除去される可能性は低い。

エムトリシタビン：

FTC 200 mg の投与から 1.5 時間以内に血液透析を開始し、3 時間透析することにより投与量の約 30%が除去された。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：

TDF 300 mg 単回投与時の血液透析により、TFV として 54%が除去された。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

エルビテグラビル及びコビスタット：

クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の重度の腎機能障害を有する被験者（非透析患者）における、EVG 150 mg 及び COBI 150 mg 投与時の EVG 及び COBI の AUC は、クレアチニンクリアランスが 90 mL/min 超の被験者に対し、それぞれ約 25%低下及び約 25%上昇した（外国人における成績）⁷⁴⁾。

エムトリシタビン：

クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の重度の腎機能障害を有する被験者における、FTC 200 mg 単回投与時の FTC の C_{max} 及び AUC は、クレアチニンクリアランスが 80 mL/min 超の被験者に対し、それぞれ約 30%及び約 200%上昇した（外国人における成績）⁷⁵⁾。

テノホビル アラフェナミド：

クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の重度の腎機能障害を有する被験者（非透析患者）における、TAF 25 mg 単回投与時の TAF の C_{max} 及び AUC は、クレアチニンクリアランスが 90 mL/min 超の被験者に対し、それぞれ 79%及び 92%上昇し、TFV の C_{max} 及び AUC は、それぞれ 179%及び 474%上昇した（外国人における成績）⁷⁶⁾。

(2) 肝機能障害患者

エルビテグラビル及びコビスタット：

中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B）を有する被験者における、EVG 150 mg 及び COBI 150 mg 投与時の EVG 及び COBI の AUC は、肝機能正常被験者に対し、EVG では 35%上昇したが、COBI では変化は認められなかった（外国人における成績）⁴⁾。

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：

軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス A）を有する被験者における，TAF 25 mg 単回投与時の TAF の C_{max} 及び AUC は，肝機能正常被験者に対し，それぞれ 11%及び 8%低下し，TFV の C_{max} 及び AUC は，それぞれ 3%及び 11%低下した。また，中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B）を有する被験者における，TAF 25 mg 単回投与時の TAF の C_{max} 及び AUC は，肝機能正常被験者に対し，それぞれ 19%及び 13%上昇し，TFV の C_{max} 及び AUC は，それぞれ 12%及び 3%低下した（外国人における成績）⁷⁷⁾。

(3) 妊娠中の HIV-1 感染症患者

妊娠中の HIV-1 感染症患者における，EVG 150 mg 及び COBI 150 mg を含むレジメン投与時の EVG 及び COBI の薬物動態を検討した。その結果，出産後（6～12 週）に対し妊娠中期（14 例）では，EVG の C_{max} ， AUC_{0-24hr} 及び C_{min} がそれぞれ 8%，24%及び 82%低下し，COBI の C_{max} ， AUC_{0-24hr} 及び C_{min} がそれぞれ 28%，44%及び 61%低下した。また，出産後に対し妊娠後期（24 例）では，EVG の C_{max} ， AUC_{0-24hr} 及び C_{min} がそれぞれ 28%，44%及び 86%低下し，COBI の C_{max} ， AUC_{0-24hr} 及び C_{min} がそれぞれ 38%，59%及び 67%低下した（外国人における成績）⁷⁸⁾。

(4) 小児等

12 歳以上 18 歳未満で体重 35 kg 以上（コホート 1），及び 6 歳以上 12 歳未満で体重 25 kg 以上（コホート 2）の外国人小児 HIV-1 感染症患者を対象とした非盲検試験において，本剤含有成分の薬物動態を検討した。本剤投与時の小児患者における EVG，COBI，FTC，TAF 及び TFV の薬物動態パラメータを下表に示す⁷⁹⁾。

反復経口投与時の EVG，COBI，FTC，TAF 及び TFV の薬物動態パラメータ

	コホート	例数	EVG	例数	COBI	例数	FTC	例数	TAF	例数	TFV
t_{max} (hr)	1	24	4.0 (1.0-8.0)	24	4.0 (1.1-8.0)	24	2.0 (0.5-5.0)	24	1.5 (0.3-5.0)	24	3.0 (0.3-5.0)
	2	23	4.1 (0.3-8.0)	23	4.0 (1.5-8.0)	23	1.6 (1.0-5.0)	23	1.5 (0.3-4.0)	23	2.0 (0.3-5.0)
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1	24	2.2±0.4	24	1.2±0.4	24	2.3±0.5	24	0.17±0.11	24	0.02±0.00
	2	23	3.1±1.2	23	2.1±1.0	23	3.4±0.9	23	0.31±0.19	23	0.03±0.01
$t_{1/2}$ (hr)	1	24	6.6±2.6	23	2.9±0.8	24	5.4±0.9	23	0.6±0.3	23	72.2±117.5
	2	14	5.2±1.6	15	2.8±0.5	21	4.8±0.5	11	0.6±0.3	22	39.7±17.2
AUC_{tau} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	1	24	23.8±6.1	23	8.2±3.0	24	14.4±3.5	24	0.19±0.11	23	0.29±0.05
	2	22	33.8±19.5	20	15.9±8.2	22	20.6±3.9	23	0.33±0.15	23	0.44±0.09

平均値±標準偏差， t_{max} ：中央値（最小値-最大値），TAF のみ AUC_{last}

コホート 1：12 歳以上 18 歳未満で体重 35 kg 以上，コホート 2：6 歳以上 12 歳未満で体重 25 kg 以上

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。[9.1.1 参照]

（解説）

本剤の含有成分である FTC 及び TAF フマル酸塩は、いずれも B 型肝炎ウイルス（HBV）に対し抗ウイルス作用を有している。海外では、HBV と HIV-1 の重複感染患者において、FTC あるいは TAF フマル酸塩の類似薬である TDF を含有する製剤の投与中止後に B 型肝炎が悪化した症例の報告がある。また、進行した肝疾患又は肝硬変を有する患者では、治療後の肝炎増悪は肝代償不全に至ることがあるため、投与中止は綿密な観察のもと、慎重に行わなければならない。特に、非代償性肝疾患を有する患者で投与中止後に肝炎が重症化するおそれがある。

HBV と HIV-1 の重複感染患者において、本剤による治療を中止した場合は、少なくとも投与中止後数ヶ月は、患者の臨床所見及び臨床検査値等を注意深く観察する必要がある。

2. 禁忌内容とその理由

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：カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort : セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、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、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、アスナプレビル、シンバスタチン、ピモジド、シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ）、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル（アドシルカ）、プロナンセリン、アゼルニジピン、リバーロキサバン、トリアゾラム、ミダゾラム、ロミタピドメシル酸塩、テラプレビル [10.1 参照]

2.3 腎機能又は肝機能障害がありコルヒチンを投与中の患者

[9.2.1, 9.3.1, 10.2 参照]

（解説）

2.1 既存の抗ウイルス化学療法剤と同様に、一般的留意事項として設定している。

抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした、本剤の第 III 相臨床試験（292-0104/0111 試験）の投与後 96 週時において、本剤が投与された 866 例中に、発疹（15 例、1.73%）及びそう痒症（4 例、0.46%）等の皮膚過敏症症状が発現している。また、抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした、本剤の第 III 相臨床試験（292-0109 試験）の投与後 48 週時において、本剤が投与された 959 例中に、発疹（2 例、0.21%）等の皮膚過敏症症状が発現している。

このような症状を発現したことがある患者では、本剤の投与により重篤な過敏症が発現する可能性があるため、「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」には、本剤を投与しないこと。

2.2 「VIII-7 相互作用」の項参照

2.3 コルヒチンは CYP3A で代謝されるため、本剤と併用した場合、コピシスタットの CYP3A 阻害作用により、CYP3A4 で代謝されるコルヒチンの代謝が阻害され、コルヒチンの血中濃度が上昇する可能性がある。腎機能又は肝機能障害がありコルヒチンを投与中の患者には投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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ため、本剤投与開始後の身体状況の変化についてはすべて担当医に報告すること。

8.1.2 本剤の長期投与による影響については現在のところ不明であること。

8.1.3 抗 HIV 療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者への HIV 感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。

8.1.4 抗 HIV 療法が、血液等による他者への HIV 感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。

8.1.5 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。

(解説)

8.1 抗 HIV 療法を開始するにあたり、患者又は患者に代わる適切な者に、正しく服用を続けることが重要であることを十分理解してもらうよう以下の説明を行い、患者の納得のもとで抗 HIV 療法を開始すること。国内外のガイドラインには、効果的なウイルス抑制の具体的な目安を含め、重要な基本的注意に関連する詳細な情報が記載されていることから、本剤の使用時に参照すること。

8.1.1 既存の抗 HIV 薬と同様に一般的留意事項として設定している。

本剤投与により、血漿中 HIV-1 RNA 量の減少及び CD4 陽性 T リンパ球数の増加が認められているが、HIV-1 感染症に対する根本治療ではないため、AIDS 関連疾患が発症又は進行する場合がある。そのため、これらの発症及び病勢進行を早期に発見し、適切な対処ができるよう患者の身体状態の異常や変化に十分注意する必要がある。

8.1.2 本剤の第 III 相臨床試験 (292-0104/0111 試験及び 292-0109 試験) では、投与後 96 週時までの有効性及び安全性について検討されており、さらに長期の試験が継続して行われている。しかしながら、現時点では、それ以上の長期投与における有効性及び安全性に関する結論は得られていない。

8.1.3 最近の多くの研究において、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感染リスクを低下させることが示されている^{80) 81) 82)}。但し、これらの研究結果の限界についても考慮する必要がある。以上の点を患者へ十分説明すること。

- 8.1.4 抗 HIV 療法によるウイルス抑制が血液等を介した他者への 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から、血液等により患者から他者への感染の危険性があることを十分説明すること。
- 8.1.5 決められた用法及び用量を変更又は中止する等、不適切な使用により治療効果の減弱、薬剤耐性 HIV の発現又は過量投与による本剤の有害事象が発現する可能性がある。本剤の投与に先立ち、患者に対して必ず医師が指示する用法及び用量を守るよう指導すること。
- 8.1.6 本剤との相互作用が認められている薬剤がある。副作用の発現や治療効果の減弱を回避するためにも、服用しているすべての薬剤を担当医に伝えるよう指導すること。また、本剤服用中に新たに服用する薬剤について事前に担当医に相談するよう指導すること。

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。

（解説）

抗 HIV 治療ガイドライン（令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業 HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班 2021 年 3 月改訂）によると、免疫不全のある HIV 感染者に対して有効な抗 HIV 治療を開始後、数ヵ月以内に日和見感染症等の疾患が発症、再発、再増悪した場合に免疫再構築炎症反応症候群と呼んでいる。免疫再構築炎症反応症候群の発症頻度は、抗 HIV 治療例全体で 13.0%と報告されており、国内では帯状疱疹、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎、結核症及びカポジ肉腫等が頻度の高い免疫再構築炎症反応症候群の疾患とされている。抗 HIV 療法開始時の CD4 陽性 T リンパ球数、血漿中 HIV-1 RNA 量と免疫再構築炎症反応症候群の発症リスクについては文献等^{83) 84) 85)}に報告されているが、未だ一定の見解はでていない。したがって、日和見疾患を有する HIV-1 感染症患者において、抗 HIV 療法を開始する場合は、免疫再構築炎症反応症候群の発生に常に注意する必要がある。

また、抗 HIV 薬治療による免疫機能の回復に伴い、甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等の自己免疫疾患が発現するとの報告があることから、これらの自己免疫疾患の発現についても注意する必要がある。

8.3 本剤投与前にクレアチンクリアランス、尿糖及び尿蛋白の検査を実施すること。クレアチンクリアランスが 30 mL/min 以上であることを確認すること。また、本剤投与後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。[7.4, 9.2.2, 10.2, 11.1.1, 15.1, 16.6.1 参照]

（解説）

軽度から中等度の腎機能障害がある HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の第 III 相臨床試験(292-0112 試験)の成績から、Cockcroft-Gault 計算式から算出するクレアチンクリアランスが 30 mL/min 以上 70 mL/min 未満の HIV-1 感染症患者に対する有効性及び安全性が確認されている。

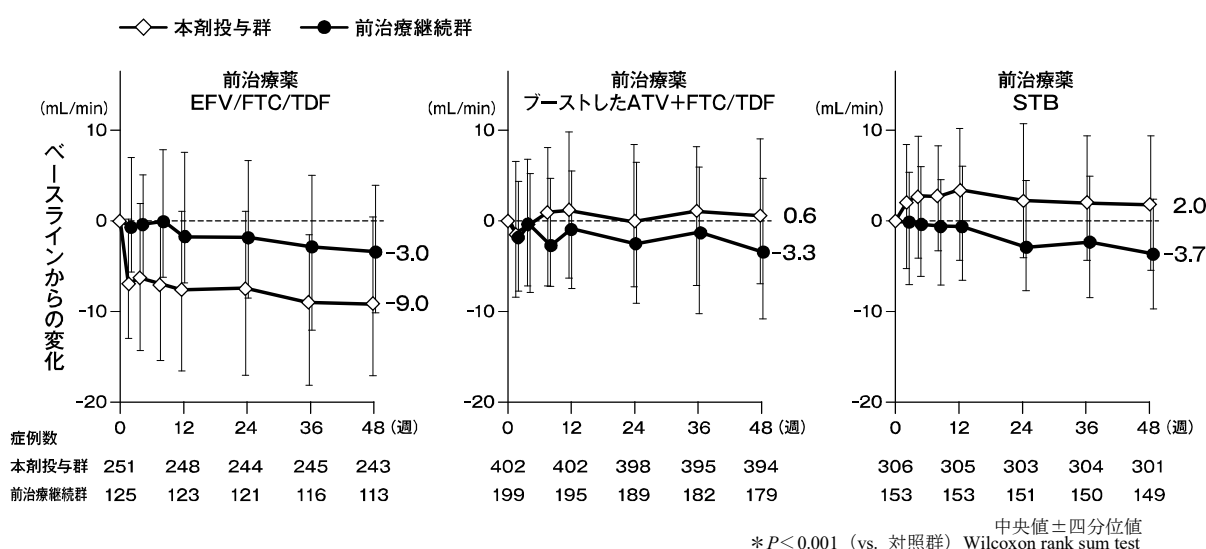
抗 HIV 薬による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の第 III 相臨床試験(292-0104/0111 試験)では、腎機能に関する臨床検査パラメータとして、血清クレアチニン、クレアチンクリアランス及び蛋白尿の定量評価 [UPCR, UACR, 尿中 RBP/クレアチニン比及び尿中 β -2MG/クレアチニン比] を評価した。この結果、いずれの試験においても本剤投与群では、STB 投与群と比較して、血清クレアチニ

投与後 48 週時の腎臓関連の主要な臨床検査パラメータ (292-0109 試験)

	本剤投与群 (959例)		前治療継続群 (477例)		P値 ^d
	例数	値	例数	値	
血清クレアチニン ^{a,c} (mg/dL)	696	0.00±0.115	330	0.03±0.105	<0.001
クレアチンクリアランス ^{b,c} (mL/min)	695	1.2 (-6.6, 9.1)	328	-3.7 (-10.5, 3.8)	<0.001
UPCR ^b (%)	935	-20.9 (-46.9, 15.1)	448	9.6 (-17.7, 52.8)	<0.001
UACR ^b (%)	928	-17.9 (-44.9, 21.0)	453	8.5 (-24.7, 60.6)	<0.001
尿中RBP/クレアチニン比 ^b (%)	935	-33.4 (-63.9, 0.1)	449	18.1 (-20.2, 80.3)	<0.001
尿中β-2MG/クレアチニン比 ^b (%)	919	-52.3 (-81.5, -9.5)	443	18.7 (-31.8, 97.7)	<0.001

- ^a ベースラインからの平均変化量±標準偏差
^b ベースラインからの変化量の中央値 (四分位値)
^c 前治療薬がATRであった症例を除外して集計
^d Wilcoxon rank sum test

ベースラインからのクレアチンクリアランスの推移 (292-0109 試験)



なお、上記のいずれの試験においても、TAF フマル酸塩を含有する製剤を投与した被験者では尿細管障害を示唆する副作用は認められていない。

これらの臨床試験成績から、TAF フマル酸塩を含む本剤では、TFV の腎障害リスクは低いと考えている。しかしながら、TAF フマル酸塩と TDF による、クレアチンクリアランス及び尿細管マーカーの変化量の違いをもたらす臨床的意義は現時点で明確ではない。また、COBI によるクレアチンクリアランスの低下は、本剤投与時にも認められている。したがって、「用法及び用量に関連する注意」として、「本剤投与後、クレアチンクリアランスが 30 mL/min 未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること。」としている。これらを踏まえ、本剤投与中の腎機能モニタリングの一環として、投与前にクレアチンクリアランス、尿糖及び尿蛋白を測定し、投与後も定期的な腎機能モニタリングを実施する必要がある。

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。

(解説)

海外の FTC 製剤の臨床試験において、健康成人及び HBV 感染症合併患者を含むアジア人 (8 例) 及び白人 (15 例) の C_{max} は、それぞれ 3.1 $\mu\text{g/mL}$ 及び 1.8 $\mu\text{g/mL}$ であり、アジア人は白人と比較し 1.7 倍であった。一方、日本人健康成人 6 例を対象とした TVD 単回投与時の薬物動態試験では、FTC の薬物動態は外国人での結果とほぼ同様であった⁸⁶⁾。しかしながら、日本人での定常状態における薬物動態が検討されていないこと及びアジア系の HIV-1 感染症患者の薬物動態についても十分検討されていないため、副作用の発現に留意する必要がある。

8.5 エムトリシタビン製剤の臨床試験において皮膚変色が発現し、その発現頻度は有色人種で高いことが示唆されている。その原因は現在のところ不明である。

(解説)

海外の FTC 製剤の臨床試験において、FTC 製剤を投与した 580 例のうち、皮膚変色の副作用が 10 例報告された。皮膚変色は、白人 329 例中には報告されなかったが、ヒスパニックでは 2 例 (1.8%, 2 例/111 例)、黒人では 8 例 (7.2%, 8 例/111 例) に報告され、有色人種で発現頻度が高い可能性が疑われている。現在のところ皮膚変色の機序及び有色人種で発現頻度が高い原因は不明であるが、これまでに得られているデータでは、皮膚変色は外見上の変化にとどまっている。また、FTC 製剤で報告された皮膚変色は、黒人において報告されているジドブジン投与による皮膚及び爪の色素沈着に類似していることから、ジドブジンによる変化と共通の機序である可能性も考えられる。

FTC 製剤投与例における皮膚変色の副作用

	黒人	白人	アジア系人種	ヒスパニック	その他	合計
301A 試験	5/52 (9.6%)	0/136	0/3	1/77 (1.3%)	0/18	6/286 (2.1%)
303 試験	3/59 (5.1%)	0/193	0/3	1/34 (2.9%)	0/5	4/294 (1.4%)
合計	8/111 (7.2%)	0/329	0/6	2/111 (1.8%)	0/23	10/580 (1.7%)

例数 (%)

白阪らは、FTC 製剤又は TVD が投与された HIV-1 感染症患者 155 例の皮膚変色の発現について以下のように報告している⁸⁷⁾。

- ① 3.9% (6 例/155 例) の患者に色素沈着を確認した。
- ② 色素沈着確認時における FTC 製剤又は TVD の投与期間は 124 日 (中央値, 範囲: 7~259 日) であった。
- ③ 発現個数は 6.5 個 (中央値, 範囲: 1~>50) であった。また、主な発現部位は手掌・手背・足であった。
- ④ 色素沈着は、個々のサイズが拡大する傾向はなく、主に直径 1~2 mm 程の茶褐色~黒色の円状の色素斑であった。
- ⑤ 重篤度は、全例が Division of AIDS の重篤度グレード分類の Grade 1 であり、治療は必要とせず、FTC 製剤又は TVD の投与中止に至った症例はなかった。
- ⑥ FTC 製剤又は TVD 投与中に色素沈着の消失又は一部自然消退を認め、消失・褪色期間は 112 日 (中央値, 範囲: 28~315 日) であった。

なお、STB の第 III 相臨床試験（236-0102 試験）の投与後 96 週時において皮膚色素過剰が 1 例報告されているが、本剤の臨床試験では、これらの報告はない。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 B 型肝炎ウイルス感染を合併している患者

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

[1.参照]

9.1.2 腎機能障害のリスクを有する患者

血清リンの検査を実施すること。

9.1.3 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。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 感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験において、骨密度が低下した症例が認められた。

(解説)

9.1.1 「VIII-1 警告内容とその理由」の項参照

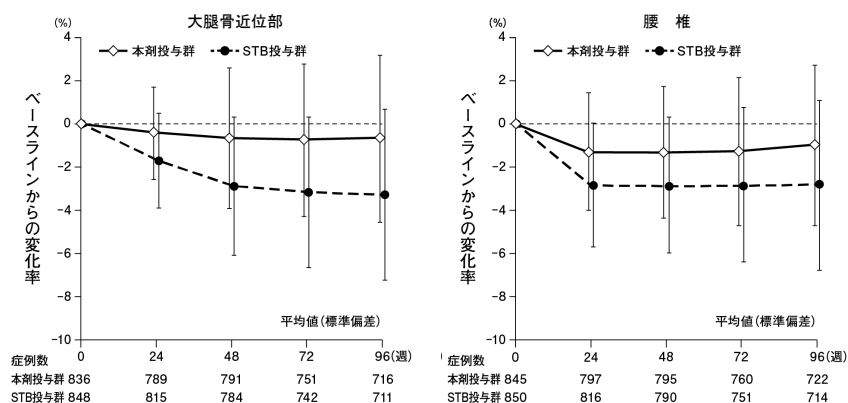
9.1.2 腎機能障害のリスクを有する患者に対しては、TDF を含む製剤の重要な基本的注意と同様に、腎機能検査に加え、血清リンの検査を実施して十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行う必要がある。また、腎毒性を有する薬剤との併用は避けること。

9.1.3 抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験（292-0104/0111 試験）の結果から、本剤投与時の大腿骨近位部及び腰椎の骨密度低下への影響は、STB 投与時に比較して小さいことが確認された。

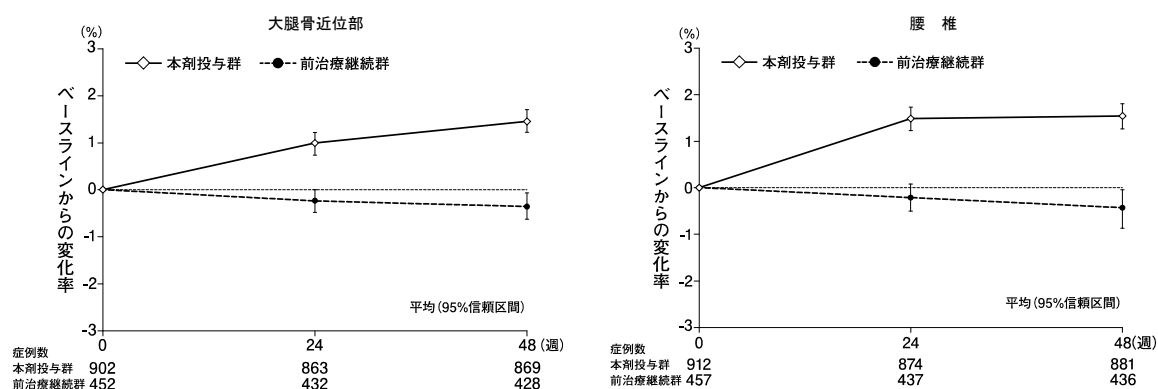
また、抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験（292-0109 試験）の結果では、本剤の投与により、骨密度の改善傾向が認められた。

しかしながら、本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こと、また、本剤長期投与時の骨への影響に対する情報が十分でないことを踏まえ、患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

ベースラインからの大腿骨近位部及び腰椎における骨密度の推移 (292-0104/0111 試験)



ベースラインからの大腿骨近位部及び腰椎における骨密度の推移 (292-0109 試験)



(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害がありコルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇する可能性がある。[2.3, 10.2 参照]

9.2.2 重度の腎機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

エムトリシタビンの血中濃度が上昇する。[7.4, 8.3, 10.2, 11.1.1, 15.1, 16.6.1 参照]

(解説)

9.2.1 「VIII-2 禁忌内容とその理由」の項参照

9.2.2 FTC は主に尿中に排泄されることから、重度の腎機能障害を有する患者においては、FTC の血中濃度が上昇する。このことから、重度の腎機能障害を有する患者には慎重に投与すること。

また、FTC を含有するツルバダ配合錠 (F/TDF : TVD) の国内の使用経験において急性腎障害及びファンコニー症候群等を発現した症例が報告されているが、その中には腎疾患の合併のある患者が含まれている。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害がありコルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇する可能性がある。[2.3, 10.2 参照]

9.3.2 重度の肝機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

エルビテグラビルの血中濃度が上昇する可能性がある。[16.6.2 参照]

(解説)

9.3.1 「VIII-2 禁忌内容とその理由」の項参照

9.3.2 海外臨床試験（183-0133 試験）において、中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B）を有する被験者に EVG 及び COBI を投与した結果、健康被験者と比較して COBI の血中濃度に変化は認められなかったが、EVG の AUC_{tau}^* が 35% 上昇したとの報告がある。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス C）を有する HIV-1 感染症患者においても、本剤の投与により EVG の血中濃度が上昇する可能性があるため、慎重に投与すること。

*：投与間隔における AUC

(4) 生殖能を有する者

該当しない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。本剤投与中に妊娠が判明した場合の代替薬への変更は、変更によるリスクを考慮した上で適切な時期に実施すること。妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤を投与したとき、出産後と比較しエルビテグラビル及びコビシスタットの血中濃度低下が認められている。[16.6.3 参照] 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⁸⁸⁾。

(解説)

海外の臨床試験において、妊娠中期及び妊娠後期は出産後と比較して EVG 及び COBI の血中濃度が低下することが報告されている⁷⁸⁾。妊娠中の HIV-1 感染者に EVG 150 mg 及び COBI 150 mg を含むレジメンを投与して、妊娠中期、妊娠後期及び出産後（6～12 週）の EVG 及び COBI の薬物動態パラメータを評価した。その結果、出産後に対し妊娠中期（14 例）では、EVG の C_{max} 、 AUC_{0-24hr} 及び C_{min} がそれぞれ 8%、24% 及び 82% 低下し、COBI の C_{max} 、 AUC_{0-24hr} 及び C_{min} がそれぞれ 28%、44% 及び 61% 低下した。また、出産後に対し妊娠後期（24 例）では、EVG の C_{max} 、 AUC_{0-24hr} 及び C_{min} がそれぞれ 28%、44% 及び 86% 低下し、COBI の C_{max} 、 AUC_{0-24hr} 及び C_{min} がそれぞれ 38%、59% 及び 67% 低下した。

EVG のラット及びウサギにおける生殖毒性試験では、臨床用量の 0.2～23 倍に相当する用量が投与されたが、受胎能の障害や胎児への有害な影響は認められなかった。

COBI のラット及びウサギにおける生殖毒性試験では、臨床用量の 1.8～4.3 倍に相当する用量が投与されたが、受胎能の障害や胎児への有害な影響は認められなかった。

FTC のマウス及びウサギにおける生殖毒性試験では、AUC 換算で臨床用量の 60～120 倍に相当する用量が投与されたが、受胎能の障害や胎児への有害な影響は認められなかった。

TAF フマル酸塩のウサギ及びラットにおける生殖毒性試験では、体表面積換算で臨床用量の 36～71 倍に相当する用量まで受胎能の障害や胎児への有害な影響は認められなかった。

TAF フマル酸塩の代謝物である TFV を妊娠後 111 日目のアカゲザルに 30 mg/kg/日の用量で皮下投与した際、妊娠後 115 日、127 日、134 日、140 日及び 151 日目の母体に対する胎児の血清中 TFV 濃度比は 0.17 ± 0.07 (平均±標準偏差) であり、TFV の胎児への移行が認められている。

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないこと、妊娠中期及び妊娠後期は血中濃度低下により治療効果が十分得られない可能性があることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。本剤投与中に妊娠が判明した場合は、代替薬へ変更したときに想定されるリスクを十分考慮したうえで、適切な時期に実施する必要がある。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。テノホビル及びエムトリシタビンのヒト乳汁への移行が報告されている⁴⁵⁾。なお、エルビテグラビル、コビススタット及びテノホビル アラフェナミドのヒト乳汁への移行は不明である。動物実験（ラット）においてエルビテグラビル及びコビススタットの乳汁への移行が報告されている。また、女性の HIV 感染症患者は、乳児の HIV 感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。

(解説)

海外の臨床試験において、FTC 及び TFV のヒト母乳中への分泌が報告されている⁴⁵⁾。5 例の妊婦に対し、陣痛発現時にネビラピン 200 mg、FTC 400 mg 及び TDF 600 mg を単回投与し、出産後に FTC 200 mg 及び TDF 300 mg を 1 日 1 回 7 日間投与して、母親の乳汁中及び血中の FTC 及び TFV を測定した。その結果、乳汁中の FTC の最高濃度及び最低濃度は、それぞれ 679 ng/mL 及び 177 ng/mL であった。また、TFV の最高濃度及び最低濃度は、それぞれ 14.1 ng/mL 及び 6.8 ng/mL であった。これら乳汁中の濃度（中央値）と母乳量を基に、乳児が授乳時に摂取する FTC 量と TFV 量を算出した結果、母親の 1 日経口投与量のそれぞれ 2% 及び 0.03% に相当した。

母乳は HIV 伝播の媒体となり得るため、HIV に感染した母親は授乳しないよう注意する必要がある。また、授乳を受けた乳児において本剤による重篤な副作用を発現する可能性があるため、授乳中の患者に対して本剤服用中は授乳を中止させるよう指導すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は体重 25 kg 未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。
[16.1.3 参照]

(解説)

本剤は、18 歳以上の患者を対象とした臨床試験成績の他に、小児の HIV-1 感染症患者を対象とした第 II/III 相臨床試験（292-0106 試験）を実施した（Cohort 1：12 歳以上 18 歳未満で体重 35 kg 以上、Cohort 2：6 歳以上 12 歳未満で体重 25 kg 以上）。これらの試験の結果から、体重 25 kg 以上の小児患者において用量調節は不要と判断されたが、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は体重 25 kg 未満の小児における本剤の用法及び用量については確立しておらず、有効性及び安全性は確認されていない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の肝、腎及び心機能の低下、合併症、併用薬等を十分に考慮すること。

(解説)

高齢者を対象とした本剤の薬物動態試験は実施されていない。また、臨床試験等で高齢者における有効性、安全性についての検討も行われていないため、一般的な注意を記載した。

一般的に、高齢者では生理機能が低下しているため、本剤の代謝や排泄が遅延し、副作用が増強される可能性があることから、副作用の症状等について十分に観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

10. 相互作用

エルビテグラビル：CYP3A で代謝される⁵⁰⁾。[16.7.1 参照]

コビスタット：CYP3A 及び一部が CYP2D6 で代謝され、CYP3A 及び CYP2D6 を阻害する⁶⁾。また、OCT2 の基質であり⁶⁷⁾、P-gp を阻害する⁸⁹⁾。[16.7.1 参照]

テノホビル及びエムトリシタビン：糸球体ろ過と能動的な尿細管分泌により腎排泄される⁵⁸⁾⁹⁰⁾。[16.7.1 参照]

テノホビル アラフェナミド：カテプシン A⁵⁴⁾⁵⁵⁾、CYP3A⁵⁷⁾及び P-gp⁷⁰⁾の基質である。[16.7.1 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

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
カルバマゼピン (テグレート) フェノバルビタール (フェノバル) 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) リファンピシン (リファジン) セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort: セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 [2.2 参照]	エルビテグラビル及びコビスタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。また、テノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下する可能性がある。	これら薬剤の CYP3A 及び P-gp の誘導作用によるため。

(解説)

これらの薬剤は CYP3A の誘導作用を有するため、本剤と併用した場合、EVG 及び COBI の代謝が促進されて血中濃度が著しく低下し、効果の消失や薬剤耐性が生じる可能性がある。また、これらの薬剤は P-gp の誘導作用も有しており、本剤と併用した場合、TAF の吸収が低下して血中濃度が著しく低下し、効果の消失や薬剤耐性が生じる可能性がある。したがって本剤とこれら薬剤との併用は避けること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 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) エルゴメトリンマレイン酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 (メテルギン) [2.2 参照]	これら薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（末梢血管攣縮，四肢及びその他組織の虚血等）が起こる可能性がある。	コビシタットの CYP3A 阻害作用によるため。
アスナプレビル (スンベプラ) [2.2 参照]	アスナプレビルの血中濃度が上昇し、肝臓に関連した有害事象が発現し、また、重症化する可能性がある。	
シンバスタチン (リポバス) [2.2 参照]	シンバスタチンの血中濃度が上昇し、重篤な有害事象（横紋筋融解症を含むミオパチー等）が起こる可能性がある。	
ピモジド (オーラップ) [2.2 参照]	ピモジドの血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（不整脈等）が起こる可能性がある。	
シルデナフィルクエン酸塩 (レバチオ) バルデナフィル塩酸塩水和物 (レビトラ) タダラフィル (アドシルカ) [2.2 参照]	これら薬剤の血中濃度が上昇し、視覚障害，低血圧，持続勃起及び失神等の有害事象が起こる可能性がある。	
ブロナンセリン (ロナセン) アゼルニジピン (カルブロック) リバーロキサバン (イグザレルト) [2.2 参照]	これら薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
トリアゾラム (ハルシオン) ミダゾラム (ドルミカム) [2.2 参照]	これら薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（鎮静作用の延長や増強又は呼吸抑制等）が起こる可能性がある。	
ロミタピドメシル酸塩 (ジャクスタピッド) [2.2 参照]	ロミタピドの血中濃度が著しく上昇する可能性がある。	

(解説)

本剤の含有成分である COBI は CYP3A を阻害する。CYP3A で代謝されるこれら薬剤と本剤を併用した場合、代謝が阻害され血中濃度が上昇することで、これら薬剤に関連する重篤な又は生命に危険を及ぼすような有害事象が発現する可能性がある。したがって本剤とこれら薬剤との併用は避けること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テラプレビル (テラビック) [2.2 参照]	テノホビル アラフェナミドの抗 HIV-1 活性が低下するため、本剤の効果が減弱する可能性がある。	テラプレビルのカテプシン A 活性阻害作用によるため。

(解説)

TAF は、HIV-1 の逆転写酵素を阻害するヌクレオチド類似体である TFV の新規の経口プロドラッグである。TAF は血漿中では安定であり、リンパ球等の HIV-1 感染細胞に取り込まれ、カテプシン A にて TFV に代謝されて抗 HIV 活性を発揮する。TAF とテラプレビルを併用すると、CD4 陽性 T リンパ球での TAF の HIV-1 に対する EC₅₀ 値が約 24 倍に上昇することが示された。これはリンパ球内でカテプシン A がテラプレビルにより阻害され、TAF の TFV への代謝が阻害された結果と考えられる。このことから、本剤とテラプレビルを併用投与すると、TAF の細胞内での活性化及び臨床での抗ウイルス作用に悪影響を及ぼす可能性がある。したがって、本剤とテラプレビルとの併用は避けること。

(2) 併用注意とその理由

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
アミオダロン塩酸塩 ペプリジル塩酸塩水和物 ジソピラミド リドカイン塩酸塩 プロパフェノン塩酸塩 キノジン硫酸塩水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、これら薬剤の血中濃度をモニタリングすることが望ましい。	コビシスタットの CYP3A 阻害作用によるため。
シクロスポリン タクロリムス水和物 テムシロリムス [16.7.2 参照]		
クロナゼパム エトスクシミド	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
アムロジピンベシル酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 フェロジピン ニカルジピン塩酸塩 ニフェジピン ベラパミル塩酸塩		
パロキセチン塩酸塩水和物 アミトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 トラゾドン塩酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用時にこれら薬剤を増量する場合は慎重に行い、患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
コルヒチン [2.3, 9.2.1, 9.3.1 参照]	コルヒチンの血中濃度が上昇する可能性がある。	
フルチカゾンプロピオン酸エステル (吸入剤, 点鼻剤)	フルチカゾンの血中濃度が上昇し、血清コルチゾール濃度が低下する可能性がある。長期間併用する場合は、他剤への変更を考慮すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アトルバスタチンカルシウム水和物 [16.7.2 参照]	アトルバスタチンの血中濃度が上昇する可能性がある。アトルバスタチンカルシウム水和物と併用する場合は、最少量から投与し、安全性を観察しながら増量すること。	コビシスタットの CYP3A 阻害作用によるため。
サルメテロールキシナホ酸塩	サルメテロールの血中濃度が上昇し、QT 延長、動悸及び洞性頻脈等の心血管系有害事象の発現リスクが上昇する可能性がある。	
シルデナフィルクエン酸塩 (バイアグラ) タダラフィル (シアリス、ザルティア)	これら薬剤の血中濃度が上昇し、低血圧、失神、視覚障害及び持続勃起等の有害事象が増加する可能性がある。	
クロラゼパム ジアゼパム エスタゾラム フルラゼパム塩酸塩 ゾルピデム酒石酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、これら薬剤の減量を考慮すること。また、患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
ボセンタン水和物	ボセンタン水和物の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、ボセンタン水和物の減量を考慮すること。	
ダサチニブ水和物 ラパチニブトシル酸塩水和物 エベロリムス ブデソニド エプレレノン トルバプタン エレトリプタン臭化水素酸塩 クエチアピンプマル酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	

(解説)

本剤の含有成分である COBI は CYP3A 阻害作用を有するため、CYP3A で代謝される薬剤と併用した場合、併用薬の血中濃度が上昇し、併用薬に関連した有害事象が発現する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デキサメタゾン	エルビテグラビル及びコビシスタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。	デキサメタゾンの CYP3A 誘導作用によるため。

(解説)

デキサメタゾンは CYP3A を誘導するため、本剤と併用した場合、EVG 及び COBI の代謝が促進されて血中濃度が低下し、治療効果の消失及び薬剤耐性が生じる可能性があることに注意する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラリスロマイシン	クラリスロマイシン及びコビシスタットの血中濃度が上昇する可能性がある。	クラリスロマイシン及びコビシスタットの CYP3A 阻害作用によるため。
イトラコナゾール ボリコナゾール	エルビテグラビル、コビシスタット及びこれら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これら薬剤及びコビシスタットの CYP3A 等阻害作用によるため。

(解説)

これらの薬剤は CYP3A を阻害するため、本剤と併用した場合、COBI の CYP3A 阻害作用により、CYP3A で代謝されるこれら薬剤の血中濃度が上昇する可能性があることに注意する。また、イトラコナゾール及びボリコナゾールにおいては、EVG の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性があることにも注意する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フレカイニド酢酸塩 メキシレチン塩酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、これら薬剤の血中濃度をモニタリングすることが望ましい。	コビシスタットの CYP2D6 阻害作用によるため。
ペルフェナジン メトプロロール酒石酸塩 チモロールマレイン酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。これら薬剤と併用する場合は、患者の状態を注意して観察し、減量等の措置を考慮すること。	

(解説)

これらの薬剤は CYP2D6 で代謝されるため、本剤と併用した場合、COBI の CYP2D6 阻害作用により代謝が阻害され、これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性があることに注意する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リスペリドン	リスペリドンの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、リスペリドンの減量を考慮すること。	コビシスタットの CYP3A 及び CYP2D6 阻害作用によるため。
酒石酸トルテロジン デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	

(解説)

これらの薬剤は CYP3A 及び CYP2D6 で代謝されるため、本剤と併用した場合、COBI の CYP3A 及び CYP2D6 阻害作用により代謝が阻害され、これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性があることに注意する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
多価陽イオン (Mg, Al, Ca, Fe, Zn 等) 含有経口製剤 マグネシウム・アルミニウム含有制酸剤 マグネシウム含有下剤 スクラルファート水和物 等 [16.7.2 参照]	エルビテグラビルの血中濃度が低下する可能性があるため、2 時間以上間隔をあけて投与することが望ましい。	エルビ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。

(解説)

健康被験者を対象に、マグネシウム・アルミニウム含有制酸剤と EVG 及び RTV を併用した薬物動態試験を実施した結果を以下に示す。マグネシウム・アルミニウム含有制酸剤は、本剤と 2 時間以上の間隔をあけて投与することが望ましいと考えられる。本剤とマグネシウム・アルミニウム含有制酸剤を併用する場合は注意すること。

EVG, RTV とマグネシウム・アルミニウム含有制酸剤併用投与時の EVG の薬物動態パラメータの変化
(183-0119 試験, 同時投与のみ 183-0103 試験)

	薬物動態パラメータ (平均値)		薬物動態パラメータの比 (90%信頼区間)
	EVG 50 mg+RTV 100 mg +マグネシウム・アルミニウム 含有制酸剤 20 mL 単回	EVG 50 mg+RTV 100 mg 単回	
EVG 投与 4 時間前マグネシウム・アルミニウム含有制酸剤投与			
症例数	8	8	—
C _{max} (ng/mL)	834.79	881.05	94.75 (83.90, 107.00)
AUC (ng·h/mL)	9,731.00	10,155.55	95.82 (88.29, 103.99)
C _{min} (ng/mL)	200.92	192.63	104.30 (93.39, 116.50)
EVG 投与 4 時間後マグネシウム・アルミニウム含有制酸剤投与			
症例数	10	10	—
C _{max} (ng/mL)	866.23	881.05	98.32 (88.16, 109.65)
AUC (ng·h/mL)	9,972.25	10,155.55	98.20 (91.26, 105.66)
C _{min} (ng/mL)	192.60	192.63	99.98 (90.14, 110.90)
EVG 投与 2 時間前マグネシウム・アルミニウム含有制酸剤投与			
症例数	11	11	—
C _{max} (ng/mL)	724.51	881.05	82.23 (74.10, 91.26)
AUC (ng·h/mL)	8,608.06	10,155.55	84.76 (79.04, 90.90)
C _{min} (ng/mL)	174.22	192.63	90.44 (82.29, 99.39)
EVG 投与 2 時間後マグネシウム・アルミニウム含有制酸剤投与			
症例数	10	10	—
C _{max} (ng/mL)	694.80	881.05	78.86 (70.71, 87.95)
AUC (ng·h/mL)	8,155.20	10,155.55	80.30 (74.63, 86.40)
C _{min} (ng/mL)	155.03	192.63	80.48 (72.90, 88.85)
EVG, マグネシウム・アルミニウム含有制酸剤同時投与			
症例数	13	24	—
C _{max} (ng/mL)	664.1	1,250.6	53.1 (46.8, 60.2)
AUC (ng·h/mL)	8,561.5	15,550.7	55.1 (50.4, 60.2)
C _{min} (ng/mL)	184.4	311.8	59.1 (52.0, 67.2)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン [16.7.2 参照]	ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。	コビシスタットが消化管において P-gp を阻害するため。

(解説)

健康被験者を対象に、ジゴキシンと COBI を併用した薬物動態試験を実施した結果を以下に示す。ジゴキシン単独投与に比べて、本剤併用時にジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性が示された。したがって、本剤とジゴキシンを併用する場合は注意すること。

COBI とジゴキシン併用投与時のジゴキシンの薬物動態パラメータの変化 (216-0112 試験)

	薬物動態パラメータ (平均値)		薬物動態パラメータの比 (90%信頼区間)
	COBI 150 mg/日+ジゴキシン 0.5 mg 単回	ジゴキシン 0.5 mg 単回	
症例数	22	22	—
C _{max} (ng/mL)	2.5	1.7	140.95 (128.52, 154.58)
AUC (ng·h/mL)	34.7	31.9	107.73 (99.58, 116.55)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファブチン [16.7.2 参照]	エルビテグラビル及びコビシスタットの血中濃度が著しく低下し、テノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下する可能性がある。また、リファブチンの活性代謝物である 25-脱アセチル体の血中濃度が上昇する可能性がある。	リファブチンの CYP3A 及び P-gp 誘導作用、及びコビシスタットの CYP3A 阻害作用によるため。

(解説)

健康被験者を対象に、リファブチンと EVG 及び COBI を併用した薬物動態試験を実施した結果を以下に示す。EVG 及び COBI とリファブチン併用投与時の EVG の血漿中濃度が、EVG 及び COBI 併用投与時に比べ低下したことから、リファブチンを本剤と併用する場合は、EVG の血中濃度が低下し、抗ウイルス効果が得られない可能性があるため、併用には十分に注意すること。

また、EVG 及び COBI とリファブチン併用投与時のリファブチンの血漿中濃度に大きな変化はなく、リファブチン 25-脱アセチル体代謝物の血漿中濃度が上昇した。リファブチン及びリファブチン 25-脱アセチル体代謝物の血漿中濃度を基に推定した抗菌活性の総和は EVG 及び COBI の併用に関わらず同程度と考えられた。

EVG 及び COBI とリファブチン併用投与時の EVG 及び COBI の薬物動態パラメータの変化 (216-0123 試験)

	薬物動態パラメータ (平均値)		薬物動態パラメータの比 (90%信頼区間)
	EVG 150 mg+COBI 150 mg/日 +リファブチン 150 mg/隔日	EVG 150 mg+COBI150 mg/日	
EVG の薬物動態パラメータ			
症例数	12	12	—
C _{max} (ng/mL)	1,981.26	2,173.93	91.14 (83.56, 99.40)
AUC (ng・h/mL)	17,726.19	22,325.62	79.40 (74.10, 85.07)
C _{min} (ng/mL)	133.69	406.97	32.85 (26.93, 40.07)
COBI の薬物動態パラメータ			
症例数	12	12	—
C _{max} (ng/mL)	1,877.3	1,642.2	未算出
AUC (ng・h/mL)	11,409.7	11,215.2	
C _{min} (ng/mL)	6.5	22.8	

EVG 及び COBI とリファブチン併用投与時のリファブチンの薬物動態パラメータの変化 (216-0123 試験)

	薬物動態パラメータ (平均値)		薬物動態パラメータの比 (90%信頼区間)
	EVG 150 mg+COBI 150 mg/日 +リファブチン 150 mg/隔日	リファブチン 300 mg/日	
症例数	12	12	—
C _{max} (ng/mL)	558.29	512.79	108.87 (98.48, 120.37)
AUC (ng・h/mL)	8,301.95	8,984.81	92.40 (82.86, 103.04)
C _{min} (ng/mL)	70.16	74.72	93.90 (84.77, 104.01)

EVG 及び COBI とリファブチン併用投与時のリファブチン 25-脱アセチル体代謝物の薬物動態パラメータの変化
(216-0123 試験)

	薬物動態パラメータ (平均値)		薬物動態パラメータの比 (90%信頼区間)
	EVG 150 mg+COBI 150 mg/日 +リファブチン 150 mg/隔日	リファブチン 300 mg/日	
症例数	12	12	—
C _{max} (ng/mL)	146.28	30.20	484.43 (408.94, 573.85)
AUC (ng・h/mL)	2,954.91	472.73	625.07 (508.37, 768.57)
C _{min} (ng/mL)	16.94	3.43	494.20 (404.20, 604.24)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 ガンシクロビル バルガンシクロビル塩酸塩	これら薬剤, テノホビル又はエムトリシタビンの血中濃度が上昇し, これら薬剤又は本剤による有害事象を増強する可能性がある。	尿細管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合, 排泄経路の競合により排泄が遅延するため。

(解説)

これら薬剤と FTC 及び TFV は腎排泄されるため, 本剤と併用した場合, 排泄経路の競合により, これら薬剤, FTC 及び TFV の血中濃度が上昇し, 有害事象が発現する可能性があることに注意する必要がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エチニルエストラジオール [16.7.2 参照]	エチニルエストラジオールの血中濃度が低下する可能性がある。	機序不明。

(解説)

健康被験者を対象に、ノルゲスチメート（国内未承認）及びエチニルエストラジオールと STB を併用した薬物動態試験を実施した結果を以下に示す。STB とノルゲスチメート（国内未承認）及びエチニルエストラジオールの併用投与時、エチニルエストラジオールの血漿中濃度が低下したことから、エチニルエストラジオールと本剤を併用する場合は注意すること。

STB とノルゲスチメート（国内未承認）及びエチニルエストラジオール併用投与時の
エチニルエストラジオールの薬物動態パラメータの変化（236-0106 試験）

	薬物動態パラメータ（平均値）		薬物動態パラメータの比 (90%信頼区間)
	STB 1 錠/日＋ノルゲスチメート (0.180/0.215/0.250 mg) /日 ＋エチニルエストラジオール 0.025 mg/日	ノルゲスチメート (0.180/0.215/0.250 mg) /日 ＋エチニルエストラジオール 0.025 mg/日	
症例数	13	13	—
C _{max} (ng/mL)	98.6	105.7	94.09 (85.54, 103.50)
AUC (pg・h/mL)	775.04	1,050.56	74.97 (69.41, 80.98)
C _{min} (pg/mL)	13.7	25.8	56.48 (51.88, 61.49)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度が変動する可能性があるため INR のモニタリングを行うことが望ましい。	機序不明。

(解説)

ワルファリンは治療域が狭く、主として肝薬物代謝酵素 CYP2C9 によって代謝されるが、他の代謝酵素にも影響される。本剤と併用する場合、ワルファリンの血中濃度が変動する可能性があるため INR のモニタリングを行うことが望ましい。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
腎毒性を有する薬剤 [7.4, 8.3, 9.2.2, 11.1.1, 15.1, 16.6.1 参照]	併用は避けることが望ましい。	腎毒性を有する薬剤は腎機能障害の危険因子となる。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 腎不全又は重度の腎機能障害（1%未満）

腎機能不全，腎不全，急性腎障害，近位腎尿細管機能障害，ファンコニー症候群，急性腎尿細管壊死，腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害が現れることがあるので，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。[7.4，8.3，9.2.2，10.2，15.1，16.6.1 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，女性に多く報告されている。

（解説）

11.1.1 本剤の抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験（292-0104/0111 試験）において腎及び尿路障害の有害事象の発現率は，本剤投与群で 7.5%，STB 投与群で 10.8%であった。腎及び尿路障害の副作用の発現率は，本剤投与群で 1.4%，STB 投与群で 3.6%であった。また，本試験における STB 投与群の 6 例が腎関連の有害事象により投与を中止しており，そのうち 1 例に腎尿細管障害が認められた。さらに，STB 投与群の 1 例においては，投与は継続されているものの腎尿細管障害が認められた。これに対して本剤投与群では，腎尿細管障害又は投与中止に至った腎関連の有害事象は認められなかった。

しかしながら，本剤の軽度から中等度の腎機能障害のある HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験（292-0112 試験）において，重篤な副作用ではないものの，1 例で中止に至った副作用として腎不全が報告されたことから，以下に記載した。

腎不全を発症した症例は，前治療であるネビラピン+TVD から本剤投与へ切り替えた。本症例のクレアチンクリアランスは，ベースライン時において 48.6 mL/min であり，投与 28 日目に 30.0 mL/min まで低下したため，腎不全と判断された。その後のクレアチンクリアランスの経過は，投与 55 日目に 37.2 mL/min，投与 83 日目に 37.2 mL/min であった。本症例はサブスタディであるイオヘキソールクリアランスの測定対象であったため，イオヘキソールを用いた GFR 実測値（aGFR）も測定されており，ベースライン時において 34.5 mL/min であったが，投与 28 日目に 19.9 mL/min まで低下していた。イオヘキソールを用いた aGFR の結果により投与 83 日目に本剤の投与を中止し，ネビラピン+TVD に変更した。その後，本剤切り替え時から 153 日目にクレアチンクリアランスは 44.4 mL/min まで回復したため，本事象は回復したと判断された。

上記のことから，発現率が 1%未満ではあるものの，腎不全又は重度の腎機能障害について，注意喚起を行った。

11.1.2. 本剤の第 III 相臨床試験（292-0109 試験）において、乳酸アシドーシスが 1 例報告されている。本症例は 40 歳女性で、投与 243 日目に乳酸アシドーシス（非重篤、Grade 2）が発現した。本事象は無処置にて投与 255 日目に回復した。本剤との因果関係は否定されているものの、NRTI では乳酸アシドーシスや重度の肝腫大（脂肪肝）が報告されているので、注意喚起を行った。

また、国内では、本剤の類薬である TVD で乳酸アシドーシスが 1 例報告されている。報告された症例の概略を以下に示す。

乳酸アシドーシスが報告された症例概略

患者		1 日投与量 投与期間	副作用	
性別 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男性 30 歳代	HIV-1 感染症 (第 VIII 因子 欠乏症) (C 型肝炎) (肝硬変)	TVD 1 錠 262 日間	乳酸アシドーシス ロピナビル/リトナビル、ラミブジン及びスタブジンを投与し、乳酸アシドーシスを発現した。そのため、ラミブジン及びサニルブジンから TVD に変更した。 投与開始日 TVD 投与開始。 クレアチニン 1.22 mg/dL, BUN 10 mg/dL。 投与 230 日目 転倒し、右坐骨骨折のため入院。 投与 252 日目 腰椎圧迫骨折のため他院へ入院。 投与 261 日目 吐血及び下血発現。 投与 262 日目 尿量減少及び呼吸苦が発現。 中止 1 日後 全ての抗 HIV 薬及びスルファメトキサゾール/トリメトプリム投与中止。 中止 4 日後 本院へ緊急転院。クレアチニン 7.1 mg/dL を認め、急性腎不全と診断。また、CK 値 2,160 IU/L と上昇しており横紋筋融解症も認める。アシドーシス状態 (pH 7.133, PaO ₂ 122 Torr, PaCO ₂ 32.2 Torr) となり、乳酸値の上昇も認められたため乳酸アシドーシスと診断。血液透析により乳酸値は一時的に低下するも再度上昇。 中止 17 日後 CK 値 152 IU/L に減少。 中止 18 日後 クレアチニン 6.4 mg/dL, BUN 65 mg/dL。 血液透析から持続的血液ろ過透析に変更するが、肝不全悪化により死亡。担当医師は乳酸アシドーシスと TVD との関連性を可能性ありと評価。	
併用薬：ロピナビル/リトナビル、スルファメトキサゾール/トリメトプリム				

核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI）に起因すると考えられる乳酸アシドーシスを含むミトコンドリア毒性に関しては多くの文献及び学会報告がある。

Arenas-Pinto A らは、HIV 感染症患者における乳酸アシドーシスの発現に関する文献調査の結果、検討するのに十分なデータが得られた 90 症例をまとめ、以下のように報告している⁹¹⁾。

- ① 90 症例はすべて NRTI が投与されており、投与薬剤が確認された 83 例中、サニルブジン (d4T) が 51 例、ジドブジン (AZT) が 29 例、ジダノシン (ddI) が 27 例、3TC が 25 例に使用されていた。
- ② 患者の約 50% は腹痛、嘔気又は嘔吐を訴えた。
- ③ 90 例中 53 例で脂肪肝が同時に発現し、うち 36 例は病理解剖学的に確認された。
- ④ 48% は死亡例であった。
- ⑤ 6 例に NRTI の再投与が行われ、うち 3 例は乳酸アシドーシスが再発した。
- ⑥ 女性では男性と比較してリスクが 2.5 倍高いと推定された。

本剤の含有成分及び代謝物である FTC 及び TFV-DP (TAF フマル酸塩の活性本体) は、ミトコンドリア毒性への関与が示唆されているミトコンドリア DNA ポリメラーゼに対する阻害活性が他の NRTI に比べて低く、乳酸アシドーシスを含むミトコンドリア毒性発現のリスクは比較的小さいとされている。しかしながら、HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の臨床試験において乳酸アシドーシスが 1 例報告されているため (2016 年 5 月時点)、他剤と同様の注意が必要と考えられる。乳酸アシドーシス、肝毒性が疑われる臨床症状又はアミノトランスフェラーゼの急激な上昇等の検査値異常に注意し、異常が認められた場合には本剤の投与を一時中止すること。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	2%以上	2%未満	頻度不明
代謝及び栄養障害		食欲減退	体脂肪の再分布／蓄積
精神障害		不眠症, 異常な夢	
神経系障害	頭痛, 浮動性めまい	傾眠	
胃腸障害	悪心, 下痢, 放屁	腹部膨満, 嘔吐, 腹痛, 上腹部痛, 便秘, 消化 不良	
皮膚及び皮下組織障害		発疹	血管性浮腫, 蕁麻疹
筋骨格系及び結合組織障害		骨減少症, 骨粗鬆症	
腎及び尿路障害		蛋白尿	
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労		

(解説)

本剤の第 III 相臨床試験 (292-0104/0111 試験及び 292-0109 試験) における投与後 96 週時までの副作用一覧については、「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項を参照すること。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

本剤の第 III 相臨床試験 (292-0104/0111 試験及び 292-0109 試験) における、投与後 96 週時の副作用一覧を示す。

副作用一覧 (292-0104/0111 試験及び 292-0109 試験)

対象患者群	治療経験がない HIV-1 感染症患者	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
	292-0104 / 0111 試験 (本剤投与群)	292-0109 試験 (本剤投与群)
安全性解析対象症例数	866 例	959 例
副作用発現症例数 (発現率)	367 例 (42.38%)	204 例 (21.27%)

副作用の種類	発現例数 (%)	
	治療経験がない HIV-1 感染症患者	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
	292-0104 / 0111 試験 (本剤投与群)	292-0109 試験 (本剤投与群)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	2 (0.23%)	1 (0.10%)
毛包炎	2 (0.23%)	
口腔ヘルペス	2 (0.23%)	
陰部ヘルペス	1 (0.12%)	
ジアルジア症	1 (0.12%)	
インフルエンザ	1 (0.12%)	
歯周炎	1 (0.12%)	
咽頭炎	1 (0.12%)	
ヘルペス性直腸炎	1 (0.12%)	
上気道感染	1 (0.12%)	
ウイルス感染	1 (0.12%)	
赤痢菌感染		1 (0.10%)
白癬感染		1 (0.10%)
梅毒	1 (0.12%)	
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.12%)	
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)		
乳頭腫		1 (0.10%)
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	4 (0.46%)	5 (0.52%)
リンパ節症	5 (0.58%)	
貧血	2 (0.23%)	
リンパ節炎	2 (0.23%)	
リンパ球増加症	1 (0.12%)	
小球性貧血	1 (0.12%)	
正色素性正球性貧血	1 (0.12%)	
免疫系障害		
季節性アレルギー	1 (0.12%)	
内分泌障害		
甲状腺腫	1 (0.12%)	
副甲状腺機能亢進症		1 (0.10%)
甲状腺嚢腫	1 (0.12%)	
代謝および栄養障害		
食欲減退	13 (1.50%)	5 (0.52%)
高コレステロール血症	3 (0.35%)	6 (0.63%)
食欲亢進	6 (0.69%)	2 (0.21%)
脂質異常症	4 (0.46%)	3 (0.31%)
ビタミンD欠乏	3 (0.35%)	3 (0.31%)
高脂血症	3 (0.35%)	2 (0.21%)
高トリグリセリド血症	3 (0.35%)	1 (0.10%)
肥満		2 (0.21%)
耐糖能障害	1 (0.12%)	
痛風		1 (0.10%)
低リン酸血症	1 (0.12%)	
ケトosis	1 (0.12%)	

副作用の種類	対象患者群	発現例数 (%)	
		治療経験がない HIV-1 感染症患者	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
		292-0104 / 0111 試験 (本剤投与群)	292-0109 試験 (本剤投与群)
精神障害			
不眠症	17 (1.96%)	10 (1.04%)	
異常な夢	14 (1.62%)	12 (1.25%)	
悪夢	4 (0.46%)	4 (0.42%)	
うつ病	3 (0.35%)	3 (0.31%)	
睡眠障害	4 (0.46%)	2 (0.21%)	
気分動揺	3 (0.35%)	2 (0.21%)	
不安	2 (0.23%)	1 (0.10%)	
リビドー減退	2 (0.23%)	1 (0.10%)	
初期不眠症	1 (0.12%)	1 (0.10%)	
攻撃性		1 (0.10%)	
激越		1 (0.10%)	
無感情		1 (0.10%)	
錯乱状態		1 (0.10%)	
抑うつ気分	1 (0.12%)		
失見当識	1 (0.12%)		
リビドー消失		1 (0.10%)	
中期不眠症	1 (0.12%)		
気分変化	1 (0.12%)		
パニック発作		1 (0.10%)	
落ち着きのなさ	1 (0.12%)		
感情不安定		1 (0.10%)	
神経系障害			
頭痛	53 (6.12%)	17 (1.77%)	
浮動性めまい	26 (3.00%)	11 (1.15%)	
傾眠	9 (1.04%)	6 (0.63%)	
注意力障害	1 (0.12%)	8 (0.83%)	
味覚異常	4 (0.46%)	2 (0.21%)	
錯感覚	4 (0.46%)	2 (0.21%)	
末梢性ニューロパチー	2 (0.23%)	2 (0.21%)	
健忘	1 (0.12%)	2 (0.21%)	
感覚鈍麻		2 (0.21%)	
嗜眠	1 (0.12%)	1 (0.10%)	
記憶障害	2 (0.23%)		
灼熱感	1 (0.12%)		
体位性めまい	1 (0.12%)		
頭部不快感	1 (0.12%)		
知覚過敏	1 (0.12%)		
反射減弱	1 (0.12%)		
精神的機能障害	1 (0.12%)		
片頭痛	1 (0.12%)		
嗅覚錯誤		1 (0.10%)	
会話障害		1 (0.10%)	
振戦	1 (0.12%)		
視野欠損		1 (0.10%)	
睡眠の質低下	1 (0.12%)		

副作用の種類	対象患者群	発現例数 (%)	
		治療経験がない HIV-1 感染症患者	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
		292-0104 / 0111 試験 (本剤投与群)	292-0109 試験 (本剤投与群)
眼障害			
霧視		4 (0.46%)	2 (0.21%)
眼痛		4 (0.46%)	
眼刺激		2 (0.23%)	1 (0.10%)
眼乾燥		2 (0.23%)	
視力低下		1 (0.12%)	1 (0.10%)
眼充血		1 (0.12%)	
視力障害		1 (0.12%)	
硝子体浮遊物		1 (0.12%)	
硝子体炎		1 (0.12%)	
眼そう痒症		1 (0.12%)	
眼瞼発疹		1 (0.12%)	
耳および迷路障害			
回転性めまい		1 (0.12%)	1 (0.10%)
心臓障害			
心房細動			1 (0.10%)
動悸			1 (0.10%)
上室性期外収縮			1 (0.10%)
頻脈		1 (0.12%)	
血管障害			
高血圧		4 (0.46%)	1 (0.10%)
ほてり		4 (0.46%)	
高血圧クリーゼ		1 (0.12%)	
血液量減少性ショック		1 (0.12%)	
呼吸器，胸郭および縦隔障害			
鼻漏		2 (0.23%)	
咳嗽			1 (0.10%)
呼吸困難		1 (0.12%)	
しゃっくり			1 (0.10%)
咽喉刺激感			1 (0.10%)
逆流性喉頭炎		1 (0.12%)	

副作用の種類	対象患者群	発現例数 (%)	
		治療経験がない HIV-1 感染症患者	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
		292-0104 / 0111 試験 (本剤投与群)	292-0109 試験 (本剤投与群)
胃腸障害			
悪心		90 (10.39%)	22 (2.29%)
下痢		63 (7.27%)	24 (2.50%)
放屁		20 (2.31%)	17 (1.77%)
腹部膨満		14 (1.62%)	9 (0.94%)
嘔吐		16 (1.85%)	7 (0.73%)
腹痛		12 (1.39%)	3 (0.31%)
上腹部痛		11 (1.27%)	2 (0.21%)
便秘		7 (0.81%)	5 (0.52%)
消化不良		4 (0.46%)	6 (0.63%)
口内乾燥		7 (0.81%)	2 (0.21%)
腹部不快感		5 (0.58%)	1 (0.10%)
胃食道逆流性疾患		2 (0.23%)	2 (0.21%)
軟便		3 (0.35%)	1 (0.10%)
下腹部痛		2 (0.23%)	
嚥下障害		2 (0.23%)	
排便回数増加		2 (0.23%)	
腹部硬直			1 (0.10%)
おくび			1 (0.10%)
硬便		1 (0.12%)	
胃炎		1 (0.12%)	
歯肉退縮			1 (0.10%)
舌痛			1 (0.10%)
過敏性腸症候群		1 (0.12%)	
口唇乾燥		1 (0.12%)	
口腔内痛		1 (0.12%)	
肛門周囲痛		1 (0.12%)	
レッチング		1 (0.12%)	
舌潰瘍			1 (0.10%)
歯の障害			1 (0.10%)
肛門性器異形成		1 (0.12%)	
空気嚥下		1 (0.12%)	
胃腸音異常		1 (0.12%)	
肛門直腸不快感		1 (0.12%)	
肝胆道系障害			
肉芽腫性肝疾患		1 (0.12%)	
脂肪肝		1 (0.12%)	
肝炎			1 (0.10%)
肝毒性		1 (0.12%)	

副作用の種類	対象患者群	発現例数 (%)	
		治療経験がない HIV-1 感染症患者	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
		292-0104 / 0111 試験 (本剤投与群)	292-0109 試験 (本剤投与群)
皮膚および皮下組織障害			
発疹		15 (1.73%)	2 (0.21%)
ざ瘡		7 (0.81%)	
そう痒症		4 (0.46%)	
寝汗		3 (0.35%)	
脱毛症		2 (0.23%)	
接触性皮膚炎		2 (0.23%)	
多汗症		2 (0.23%)	
全身性皮疹		1 (0.12%)	1 (0.10%)
斑状丘疹状皮疹		2 (0.23%)	
蕁麻疹		1 (0.12%)	1 (0.10%)
後天性リポジストロフィー		2 (0.23%)	
皮膚炎			1 (0.10%)
ざ瘡様皮膚炎		1 (0.12%)	
アレルギー性皮膚炎		1 (0.12%)	
皮膚乾燥			1 (0.10%)
過角化		1 (0.12%)	
爪変色		1 (0.12%)	
光線過敏性反応		1 (0.12%)	
紅斑性皮疹		1 (0.12%)	
麻疹様発疹		1 (0.12%)	
そう痒性皮疹		1 (0.12%)	
脂漏性皮膚炎			1 (0.10%)
顔のやせ			1 (0.10%)
苔癬様角化症		1 (0.12%)	
筋骨格系および結合組織障害			
骨減少症		25 (2.89%)	11 (1.15%)
骨粗鬆症		6 (0.69%)	4 (0.42%)
関節痛		5 (0.58%)	2 (0.21%)
筋肉痛		3 (0.35%)	4 (0.42%)
背部痛		3 (0.35%)	1 (0.10%)
筋痙縮		4 (0.46%)	
四肢痛		1 (0.12%)	3 (0.31%)
筋骨格痛		1 (0.12%)	1 (0.10%)
関節障害		1 (0.12%)	
関節腫脹		1 (0.12%)	
筋萎縮		1 (0.12%)	
頸部痛		1 (0.12%)	
顎痛		1 (0.12%)	
関節周囲炎		1 (0.12%)	
肩回旋筋腱板症候群		1 (0.12%)	
変形性脊椎症		1 (0.12%)	
筋骨格系胸痛		1 (0.12%)	
筋骨格硬直			1 (0.10%)
腎および尿路障害			
蛋白尿		8 (0.92%)	7 (0.73%)
頻尿		1 (0.12%)	1 (0.10%)
多尿		1 (0.12%)	1 (0.10%)
血尿		1 (0.12%)	
尿意切迫			1 (0.10%)
排尿回数減少			1 (0.10%)
尿路の炎症		1 (0.12%)	

副作用の種類	対象患者群	発現例数 (%)	
		治療経験がない HIV-1 感染症患者	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
		292-0104 / 0111 試験 (本剤投与群)	292-0109 試験 (本剤投与群)
生殖系および乳房障害			
勃起不全		3 (0.35%)	
女性化乳房		1 (0.12%)	1 (0.10%)
乳房腫瘍			1 (0.10%)
月経過多		1 (0.12%)	
乳頭痛			1 (0.10%)
陰茎痛		1 (0.12%)	
膣出血			1 (0.10%)
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労		44 (5.08%)	10 (1.04%)
無力症		4 (0.46%)	
疼痛		2 (0.23%)	2 (0.21%)
発熱		4 (0.46%)	
悪寒		3 (0.35%)	
空腹		2 (0.23%)	
倦怠感			2 (0.21%)
末梢腫脹		1 (0.12%)	1 (0.10%)
異常感		1 (0.12%)	
酩酊感			1 (0.10%)
宿酔			1 (0.10%)
インフルエンザ様疾患		1 (0.12%)	
口渇		1 (0.12%)	
非心臓性胸痛			1 (0.10%)
臨床検査			
血中クレアチニン増加		1 (0.12%)	4 (0.42%)
骨密度減少		5 (0.58%)	
腎クレアチニン・クリアランス減少		4 (0.46%)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		3 (0.35%)	
体重増加		1 (0.12%)	2 (0.21%)
血中コレステロール増加			2 (0.21%)
リパーゼ増加			2 (0.21%)
低比重リポ蛋白増加		1 (0.12%)	1 (0.10%)
アミラーゼ増加			1 (0.10%)
血中トリグリセリド増加		1 (0.12%)	
糸球体濾過率減少		1 (0.12%)	
リンパ節触知			1 (0.10%)
肝酵素上昇			1 (0.10%)
傷害、中毒および処置合併症			
麦角中毒			1 (0.10%)
サンバーン		1 (0.12%)	
腱断裂			1 (0.10%)
関節損傷		1 (0.12%)	

MedDRA/J version 18.0

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし

薬物アレルギーに対する注意及び試験法

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）（抜粋）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

エムトリシタピン及びテノホビルは血液透析により一部除去される。エルビテグラビル及びコピシスタットは血漿蛋白との結合率が高いため、血液透析又は腹膜透析による除去は有用ではないと考えられる。

（解説）

本剤を過量投与した際の、特有の徴候や症状は不明である。また、本剤の解毒剤は知られていない。過量投与の場合は、患者の安全性を考慮し、必要に応じて対症療法等の処置を行うこと。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

粉碎時の安定性データは得られていないため、本剤を粉碎して使用しないこと。

（解説）

本剤を粉碎した際の安定性データは得られていないため、本剤を粉碎して投与しないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

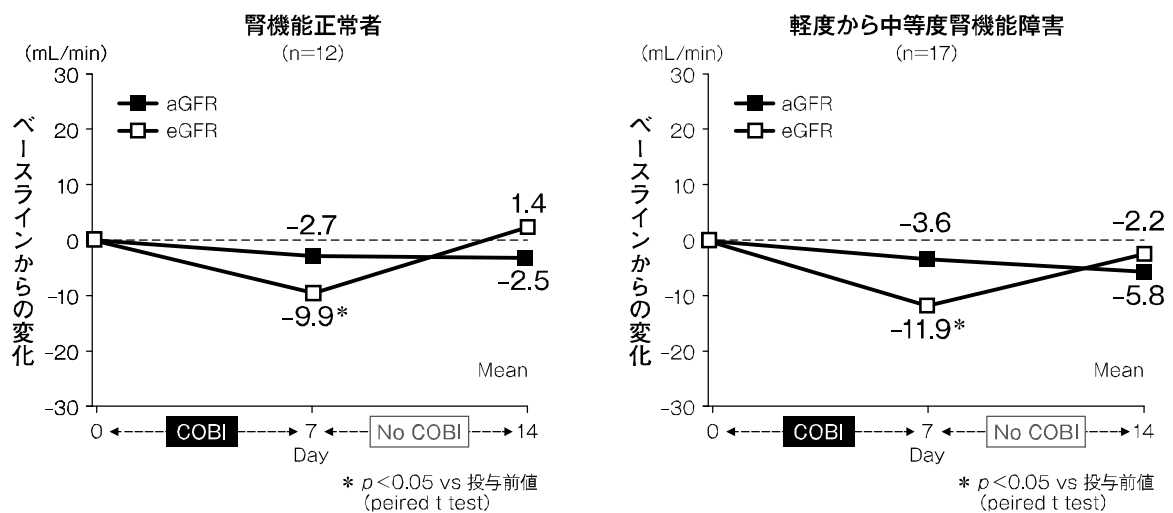
健康被験者あるいは軽度から中等度の腎機能障害を有する被験者の腎機能（GFR）に及ぼすコピシスタットの影響を検討した。イオヘキソールクリアランスは変化がなかったが、血清クレアチニン値を用いた推算クレアチンクリアランス及び24時間内因性クレアチンクリアランスはプラセボに比べ最大で約28%低下した。なお、健康被験者で腎血漿流量を測定したところ、変化はなかった。[7.4, 8.3, 9.2.2, 10.2, 11.1.1, 16.6.1 参照]

(解説)

健康被験者の腎機能に及ぼす影響について、COBI 150 mg 投与群、TDF 300 mg 投与群、COBI 150 mg 及び TDF 300 mg 併用投与群、STB 投与群、又はプラセボ群を設定し、それぞれ 30 日間反復投与し検討した (236-0130 試験)。投与 15 日目及び投与 30 日目に、イオヘキソールを用いて GFR 実測値 (aGFR) を、血清クレアチニンを用いてクレアチニンクリアランス及び 24 時間内因性クレアチニンクリアランス (24 時間内因性 CLcr) を、パラアミノ馬尿酸のクリアランスを用いて腎血漿流量及び腎血液流量を算出した。aGFR は、いずれの群においてもほとんど変化が認められなかった。クレアチニンクリアランス及び 24 時間内因性 CLcr はプラセボに比べ最大で約 28%低下した。パラアミノ馬尿酸のクリアランスより腎血漿流量及び腎血液流量を算出したところ、いずれの投与群においても腎血漿流量及び腎血液流量は、ほとんど変化が認められなかった。

また、腎機能正常者 (クレアチニンクリアランス 80 mL/min 以上) 及び軽度から中等度の腎機能障害がある (クレアチニンクリアランス 50 mL/min 以上 79 mL/min 未満) 被験者の腎機能に及ぼす影響について、COBI 150 mg を 7 日間反復投与し、投与 0 日目、7 日目及び 14 日目に、血清クレアチニンを用いてクレアチニンクリアランスを、イオヘキソールを用いて aGFR を算出した⁹²⁾。投与 7 日目のクレアチニンクリアランスは有意な低下 ($p < 0.05$) が認められたが、投与中止により速やかに回復した。一方、aGFR はいずれの投与群においても有意な変化は認められなかった。

COBI 投与例における評価時点ごとの GFR のベースラインからの変化



(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）

(2) 安全性薬理試験

エルビテグラビル：

試験項目	動物種	投与経路	投与量	結果
中枢神経系に及ぼす影響	ラット	単回経口投与	100/300/2,000 mg/kg	一般症状及び行動に影響なし。
心血管系・呼吸系に及ぼす影響	HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	0.1/1/10 $\mu\text{mol/L}$	10 $\mu\text{mol/L}$ で hERG 電流の減少 (24.3%) が認められた。
	モルモット摘出乳頭筋	<i>in vitro</i>	0.1/1/3 $\mu\text{mol/L}$	活動電位パラメータに影響なし。
	ビーグル犬	単回経口投与	10/30/100 mg/kg	血圧, 心拍数, 心電図, 呼吸数, 酸素飽和度に影響なし。
胃腸管系に及ぼす影響	ラット	単回経口投与	100/300/2,000 mg/kg	小腸内の炭末移動率に影響なし。
腎/泌尿器系に及ぼす影響	ラット	単回経口投与	100/300/2,000 mg/kg	尿量・尿中電解質 (Na^+ , K^+ , Cl^-) 排泄量に影響なし。

コピシスタット：

試験項目	動物種	投与経路	投与量	結果
中枢神経系に及ぼす影響	ラット	単回経口投与	50/150/500 mg/kg	150 mg/kg 以上で探索行動及び自発運動の減少, 流涎, 体温低下, 自発運動量の減少が認められた。
心血管系に及ぼす影響	HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	0.3/1/3/10 $\mu\text{mol/L}$	各濃度で hERG 電流の減少 (各々3.2%, 37.1%, 64.2%, 89.5%, IC_{50} 値は 1.8 $\mu\text{mol/L}$) が認められた。
	HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	hERG : 0.1~10 hCav1.2 : 1~30 hNav1.5 : 10~100 $\mu\text{mol/L}$	hERG チャネル, hCav1.2 チャネル, hNav1.5 チャネルの阻害が認められた (IC_{50} 値は各々1.85, 5.99, 86.5 $\mu\text{mol/L}$)。
	ウサギ摘出プルキンエ線維	<i>in vitro</i>	0.03/0.1/1/10 $\mu\text{mol/L}$	1 $\mu\text{mol/L}$ 以上で活動電位持続時間 (APD ₆₀ , APD ₉₀) の短縮が認められた。
	ウサギ摘出心臓	<i>in vitro</i>	0.3/1/3/10 $\mu\text{mol/L}$	1 $\mu\text{mol/L}$ 以上で左室機能低下, 単相性活動電位持続時間の短縮が認められた。 3 $\mu\text{mol/L}$ 以上で QT 間隔の短縮, PR 間隔及び RR 間隔の延長が認められた。
	ビーグル犬	単回経口投与	5/15/45 mg/kg	血圧, 心拍数, 心電図に影響なし。
呼吸系に及ぼす影響	ラット	単回経口投与	50/150/500 mg/kg	呼吸数, 1 回換気量, 分時換気量に影響なし。

エムトリシタビン：

試験項目	動物種	投与経路	投与量	結果
中枢神経系に及ぼす影響	マウス	単回経口投与	100/250/500/750/1,000 mg/kg	行動, 反射, 痛覚, 直腸温, 呼吸数, 体重に影響なし。
	ラット	単回経口投与	250/500/1,000 mg/kg	行動, 反射, 痛覚, 直腸温, 呼吸数, 体重に影響なし。
心血管系及び呼吸系に及ぼす影響	覚醒ラット	単回経口投与	250 mg/kg	収縮期血圧及び心拍数に影響なし。
	麻酔ビーグル犬	静脈内累積投与	1.0/2.5/5.0/10/20 mg/kg	平均血圧, 心拍数, 心電図 (II 誘導), 血圧反応, 呼吸数及び分時換気量に影響なし。
胃腸管系に及ぼす影響	マウス	単回経口投与	10/30/100 mg/kg	小腸内の炭末移動率に影響なし
腎/泌尿器系に及ぼす影響	ラット	単回経口投与	10/30/100 mg/kg	尿量, 尿中電解質 (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻) 排泄及び尿 pH に影響なし。

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：

試験項目	動物種	投与経路	投与量	結果
中枢神経系に及ぼす影響	ラット	単回経口投与	100/1,000 mg/kg	一般症状及び行動, 自発運動活性に明らかな影響なし。
心血管系に及ぼす影響	HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	1/10 µmol/L	hERG 電流の阻害作用なし。
	イヌ	単回経口投与	30/100 mg/kg	血圧, 心拍数, 心電図に影響なし。
胃腸管系に及ぼす影響	ラット	単回経口投与	100/1,000 mg/kg	1,000 mg/kg で, 胃排出率の低下, 炭末移動率の減少。
腎/泌尿器系に及ぼす影響	ラット	単回経口投与	100/1,000 mg/kg	腎機能に明らかな有害作用なし。

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験 (参考情報)

TFV は B 型肝炎ウイルス (HBV) に対し抗ウイルス活性を示す。

HepG2 2.2.15 細胞及び HB611 細胞を用いて野生型 HBV に対する TFV の抗ウイルス活性を検討したところ, EC₅₀ 値はそれぞれ 1.1 µM 及び 2.5 µM であった。TDF は TFV に比べさらに強力な抗ウイルス活性を示した (EC₅₀ 値=0.02 µM HepG2 2.2.15 細胞)。

TDF を長期間服薬した HBV/HIV 重複感染患者において rtA194T 変異が認められたことから, rtA194T 単独変異又はラミブジン耐性変異 (rtL180M, rtM204V) との複合変異を持つ HBV 株を用いて TFV の感受性を検討したところ, TFV の感受性は野生株に対してそれぞれ 1.5 倍又は 2.4 倍低下した。

アデホビル耐性変異 (rtN236T) を有する HBV 臨床分離株を用いて TFV の感受性を検討したところ, TFV の感受性は野生株に対して 3.0~4.2 倍低下した。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性

エルビテグラビル：

動物種	性	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	主な所見
ラット	雄, 雌	経口	>2,000	特記すべき変化なし
イヌ	雌	経口	>1,000	1,000 mg/kg で嘔吐

コビシタット：

動物種	性	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	主な所見
ラット	雄, 雌	経口	>500	特記すべき変化なし
マウス	雄, 雌	経口	100	300 mg/kg で円背位, 活動量の低下, 閉眼及び瀕死状態

エムトリシタビン：

動物種	性	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	主な所見
ラット	雄, 雌	経口	>4,000	特記すべき変化なし
マウス	雄, 雌	経口	>4,000	特記すべき変化なし

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：

動物種	性	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	主な所見
ラット	雄, 雌	経口	>1,000	1,000 mg/kg で軽度の体重増加抑制
イヌ	雄, 雌	経口	>270	270 mg/kg (雄) で嘔吐, 流涎, 活動量の低下, 振戦及び衰弱

(2) 反復投与毒性試験

エルビテグラビル：

動物種	投与期間 /投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	13 週/経口	100/500/2,000	2,000	2,000 mg/kg (雌) で体重増加量の軽度減少
ラット	6 ヶ月/経口	100/300/2,000	>2,000	300 mg/kg 以上で流涎, 2,000 mg/kg で白色便 100 mg/kg (雄), 300 mg/kg (雄) 及び 2,000 mg/kg (雌雄) で盲腸重量の増加 100 mg/kg 以上で十二指腸及び空腸の粘膜固有層に軽微か ら中等度の脂肪滴/脂肪空胞 2,000 mg/kg で高濃度の被験物質への長期間曝露による腺 胃粘膜びらん及び軽度粘膜線維化
イヌ	9 ヶ月/経口	10/30/100	>100	30 mg/kg 以上で上部小腸の粘膜固有層に軽微から軽度の 脂肪滴/脂肪空胞(以上の変化は3 ヶ月間の休業により回 復)

コビシタット：

動物種	投与期間 /投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	3 ヶ月/経口	5/15/50	5	50 mg/kg で肝 CYP2B 及び CYP3A 活性の顕著な上昇 15 mg/kg 以上 (雄) で血中 ALT 及び AST 上昇 50 mg/kg (雄) で肝重量増加及び軽微な肝細胞肥大
ラット	26 週/経口	10/30/100	30	100 mg/kg (雌) で死亡 2 例 100 mg/kg (雄) で体重増加量及び摂餌量の減少 100 mg/kg でヘモグロビン, ヘマトクリット, 平均赤血球 容積 (MCV) 及び平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH) の 軽微な減少, 100 mg/kg (雄) で赤血球数の軽微な減少, 30 mg/kg (雄) 及び 100 mg/kg (雌雄) で血小板数軽度増 加 30 mg/kg 以上で血中 GGT, コレステロール, 総蛋白, ア ルブミン, グロブリン及びカルシウムの軽度増加 100 mg/kg で尿量増加及び尿浸透圧/尿比重低下 (抗利尿 ホルモン/アルドステロンは変化なし) 10 mg/kg 以上で血中 TSH 増加, 100 mg/kg (雄) で T4 低 下 30 mg/kg (雌) 及び 100 mg/kg (雌雄) で肝 CYP1A 及び CYP3A 活性上昇 100 mg/kg で肝 CYP2C 活性低下 (雄) 及び上昇 (雌) 30 mg/kg 以上で甲状腺及び肝重量の増加 10 mg/kg 1 例 (雌), 30 mg/kg 1 例 (雌) 及び 100 mg/kg

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
				(雌雄) で甲状腺濾胞細胞肥大 (内 100 mg/kg 1 例で甲状腺濾胞細胞癌), 10 mg/kg 以上で小葉中心性肝細胞肥大 (肝及び甲状腺の変化は、いずれもミクロソーム酵素誘導—甲状腺ホルモン・インバランスに対する適応性変化) (以上の変化は 13 週間の休薬により回復)
イヌ	39 週／経口	5/10/20	10	20 mg/kg で流涎、嘔吐及び便性状の変化、体重減少 10 mg/kg (雌、投与 26 週目のみ) 及び 20 mg/kg (雌雄、投与 13, 26 及び 39 週目) で軽度血小板数増加 20 mg/kg で軽度の血中総蛋白減少 (雄), アルブミン減少 (雄), ALP 上昇 (雌雄) 20 mg/kg で軽度尿量増加 (雌), 尿浸透圧/尿比重低下 (雌), ビリルビン尿発現頻度増加 (雄) 10 及び 20 mg/kg で肝重量増加及び軽微肝細胞肥大 (以上の変化は 13 週間の休薬により回復)

エムトリシタビン：

動物種	投与期間 ／投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	6 ヶ月／経口	120/600/3,000	600	3,000 mg/kg (雌) で赤血球数低下, MCH, MCV 及び赤血球分布幅増加, 尿量増加, 甲状腺重量増加 (以上の変化は 3 週間の休薬により回復)
ラット	3 ヶ月／経口	120/600/3,000	600	3,000 mg/kg で軽度貧血, 下垂体及び甲状腺重量の低値
サル	1 年／経口	50/200/500	200	500 mg/kg (雌) で軽度赤血球数低下, MCH 増加 (以上の変化は 4 週間の休薬により回復)

テノヒビル アラフェナミドフマル酸塩：

動物種	投与期間 ／投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	13 週／経口	10/30/100	<10	10 mg/kg 以上で軽微～軽度の鼻介介の気道・嗅粘膜の好中球浸潤, 軽微～中等度の嗅上皮の変性 (雌雄) 100 mg/kg で軽微な直腸粘膜上皮のアポトーシスの増加 (雌雄)
ラット	26 週／経口	5/25/100	25	100 mg/kg で軽微な尿細管上皮細胞の巨核化 (雌雄), 骨密度の変化 (雌雄), 軽微～軽度の脛骨海綿骨萎縮 (雌) 25 mg/kg 以上で骨代謝マーカーの変化 (雌雄)
イヌ	9 ヶ月／経口	2/6/ 18 (18→12*)	2	18/12 mg/kg で骨代謝マーカーの変化, 体重減少による二次的な骨成長の変化, 全身状態の悪化に起因したと思われる眼球 (脈絡膜・毛様体)・肺・脾臓の組織球浸潤: いずれの所見も 3 ヶ月間の休薬により消失あるいは軽減 6 mg/kg 以上で体重減少 (雄), 軽度な PR 間隔及び QT 間隔の延長 (血清中 T3 濃度の顕著な減少に関連する可能性あり) (雌雄), 用量依存的な血液学的及び血液生化学的パラメータの変化 (雌雄), 尿細管上皮細胞の変性/好塩基性変化及び巨核化 (雌雄)

*: 18 mg/kg 群は, 重篤な全身状態の悪化により, 雄は投与 45 日目及び雌は 51 日目に用量を 12 mg/kg に変更し, 投与を継続した。

(3) 遺伝毒性試験

エルビテグラビル：

細菌を用いた復帰突然変異，CHL 細胞を用いた染色体異常試験及び *in vivo* ラット骨髄小核試験を実施した。染色体異常試験において，S9 非存在下の 6 時間処理で染色体構造異常の軽度な増加（疑陽性）がみられたが，*in vivo* 試験であるラット骨髄小核試験の結果は陰性であった。また細菌を用いた復帰突然変異試験の結果は陰性であった。

コビスタット：

細菌を用いた復帰突然変異試験，マウスリンフォーマ TK 試験及び *in vivo* ラット骨髄小核試験を実施した結果，いずれの試験結果も陰性であり遺伝毒性は認められなかった。

エムトリシタビン：

細菌を用いた復帰突然変異試験，マウスリンフォーマ TK 試験及び *in vivo* 試験のマウス骨髄小核試験は，いずれも陰性であり遺伝毒性は認められなかった。

テノホビルアラフェナミド：

細菌を用いた復帰突然変異試験，マウスリンフォーマ TK 試験及び *in vivo* 試験のマウス骨髄小核試験を実施した結果，いずれの試験結果も陰性であり遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

エルビテグラビル：

長期がん原性試験において，マウスでは 2,000 mg/kg/日（150 mg/日の治療用量で得られるヒト全身曝露量の 2.4～3.8 倍）まで，ラットでは 2,000 mg/kg/日（治療用量でのヒト全身曝露量の 12～27 倍）までを反復経口投与した結果，発がん性は認められなかった。また，マウスでは CYP3A 阻害剤であるリトナビルと併用投与することによりエルビテグラビルの曝露量が大幅に増加したことから，マウスの試験において，高用量のエルビテグラビル（2,000 mg/kg/日）とリトナビル（25 mg/kg/日）の併用投与も行った。その結果，治療用量で得られるヒト全身曝露量の約 14 倍の曝露量（エルビテグラビル）においても，腫瘍発生率の上昇は認められなかった。

コビスタット：

マウス 104 週間強制経口投与がん原性試験（雄 5, 15, 50 mg/kg/日，雌 10, 30, 100 mg/kg/日）において，コビスタット投与に起因した腫瘍発生率の上昇は認められなかった。最高用量におけるコビスタットの全身曝露量は，150 mg/日の治療用量で得られるヒト全身曝露量の 9 倍（雄）及び 21 倍（雌）であった。ラット 104 週間強制経口投与がん原性試験（雄 10, 25, 50 mg/kg/日，雌 5, 15, 30 mg/kg/日）では，雄の 25 及び 50 mg/kg/日及び雌の 30 mg/kg/日で甲状腺濾胞細胞腺腫又は濾胞細胞癌の増加が認められた。本甲状腺濾胞細胞における所見は，ラット特異的に生じる肝ミクロソーム酵素誘導と甲状腺ホルモンの不均衡による二次的変化であり，ヒトへの外挿性はほとんどないと考えられる。コビスタットは，ラットにおいて PXR を種特異的に活性化することにより肝ミクロソーム酵素を誘導するが，この機構による酵素誘導はヒトでは生じない。したがって，コビスタットがヒトにおいて，肝酵素誘導と甲状腺ホルモンの不均衡による二次的な甲状腺腫瘍を誘発する可能性はほとんどないと考えられる。最高用量におけるコビスタットの全身曝露量は，雌雄ともに 1 日有効用量である 150 mg 投与時のヒト全身曝露量の約 2.6 倍であった。

エムトリシタビン：

ラットにおける試験（60, 200, 600 mg/kg/日）及びマウスにおける試験（80, 250, 750 mg/kg/日）のいずれにおいても，がん原性は認められなかった

テノホビル アラフェナミド：

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

エルピテグラビル：

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験

雌ラットに 300, 1,000 及び 2,000 mg/kg/日の用量で交配 2 週間前から妊娠 7 日まで反復経口投与した結果、受胎能及び初期胚発生への影響は認められなかった。

雄ラット受胎能に関する試験

雄ラットに 300, 1,000 及び 2,000 mg/kg/日の用量で交配 4 週間前から交配期間（最大 3 週間）を含めて反復経口投与した結果、受胎能への影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラットに 300, 1,000 及び 2,000 mg/kg/日の用量で妊娠 7 日から 17 日まで反復経口投与した結果、母動物及び胚・胎児に影響は認められなかった。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギに 50, 150 及び 450 mg/kg/日の用量で妊娠 7 日から 19 日まで反復経口投与した結果、母動物において 150 mg/kg/日以上群で妊娠後期（投与終了後）に体重増加量の抑制及び摂餌量の減少がみられたが、胚・胎児への影響は認められなかった。

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

ラットに 300, 1,000 及び 2,000 mg/kg/日の用量で妊娠 7 日から授乳 20 日まで反復経口投与した結果、母動物及び出生児（F1 世代）に対する影響は認められなかった。

コピシタット：

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄ラットに 10, 30 及び 100 mg/kg/日の用量で交配 4 週間前（雌は 2 週間前）から妊娠 7 日（雌）まで反復経口投与した結果、100 mg/kg/日群の雌雄動物で体重及び摂餌量の減少が認められたが、受胎能及び初期胚発生への影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラットに 25, 50 及び 125 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から 17 日まで反復経口投与した結果、125 mg/kg/日群において母動物の体重の減少、体重増加量の抑制、摂餌量の減少、活動量の低下及び脱毛等が認められた。同用量では、子宮相対重量の減少、生存胎児数の減少、着床後胚死亡率の増加、胎児体重の減少が認められたが、いずれも母動物の体重減少による二次的な変化と考えられた。いずれの用量においても催奇形性を示唆する変化は認められなかった。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギに 25, 50 及び 100 mg/kg/日の用量で妊娠 7 日から 20 日まで反復経口投与した結果、100 mg/kg/日群において母動物にごく軽度の体重増加量の抑制及び摂餌量の減少が認められたが、平均体重に溶媒対照群と比較して差は認められなかった。いずれの用量においても胚・胎児発生への影響は認められなかった。

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（幼若動物への直接投与を含む）

ラットに 10, 30 及び 75 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から分娩後 20～22 日まで反復経口投与した結果、母動物では 75 mg/kg/日群において、体重の減少、体重増加量の抑制及び摂餌量の減少が妊娠 6～11 日に認められ、また授乳期間中の体重の低値が認められた。出生児（F1 世代）に対する影響は認められなかった。

エムトリシタピン：

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雄ラット受胎能に関する試験

雄ラットに 150, 750 及び 3,000 mg/kg/日の用量で交配 73 日前から交配期間を通じて解剖まで経口投与した結果、生殖能、精子検査及び生殖器官の病理組織学的検査で影響は認められなかった。

マウス受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄マウスに 250, 500 及び 1,000 mg/kg/日の用量で雄は交配 28 日前から交配期間を通じて交配後 21 日まで、雌は交配 14 日前から交配期間を通じて妊娠 7 日まで経口投与した結果、雌雄の受胎能及び初期胚発生に対して影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠マウスに 250, 500 及び 1,000 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から 15 日まで経口投与した結果、母動物及び胚・胎児に影響は認められなかった。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギに 100, 300 及び 1,000 mg/kg/日の用量で妊娠 7 日から 19 日まで経口投与した結果、300 mg/kg/日以上で母動物の体重減少がみられたが、胚・胎児に影響は認められなかった。

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

マウスに 250, 500 及び 1,000 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から分娩を経て授乳第 20 日まで経口投与した結果、母動物及び出生児（F1 世代）の生存、成長、発達及び生殖能並びにその出生児（F2 世代）に影響は認められなかった。

テノホビル アラフェナミド：

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄ラットに 20, 80 及び 160 mg/kg/日の用量で雄は交配 4 週間前から交配期間を通じて定期解剖まで、雌は交配 2 週間前から交配期間を通じて妊娠 7 日まで反復経口投与した結果、160 mg/kg/日の雌雄動物で体重及び摂餌量の減少がみられたが、受胎能及び初期胚発生への影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラットに 25, 100 及び 250 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から 17 日まで反復経口投与した結果、250 mg/kg/日で母動物の体重及び摂餌量の減少、並びに胎児体重の減少がみられたが、胚・胎児の生存に影響はみられず、催奇形作用も認められなかった。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギに 10, 30 及び 100 mg/kg/日の用量で妊娠 7 日から 20 日まで反復経口投与した結果、100 mg/kg/日で母動物の体重及び摂餌量の減少がみられたが、胚・胎児に対する影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

エルビテグラビル：

ウサギを用いた皮膚刺激性試験の結果は陰性であり、皮膚刺激性は認められなかった。また *in vitro* 試験のウシ角膜を用いた混濁度及び透過性試験の結果は陰性であり、眼粘膜刺激性は示さないものと考えられた。

コビシスタット：

ウサギを用いた皮膚刺激性試験において軽度の刺激性を示したが、*in vitro* 試験のウシ角膜を用いた混濁度及び透過性試験の結果は陰性であり、眼粘膜刺激性は示さないものと考えられた。

エムトリシタビン：

該当資料なし

テノホビルアラフェナミド：

ウサギを用いた皮膚刺激性試験の結果は陰性であり、皮膚刺激性は認められなかった。また *in vitro* 試験のウシ角膜を用いた混濁度及び透過性試験の結果も陰性であり、眼粘膜刺激性は示さないものと考えられた。

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫毒性

エルビテグラビル：

ラット 28 日間試験において雌雄 SD ラットに 0 (溶媒)、300、1,000 及び 2,000 mg/kg/日を反復経口投与し、SRBC (sheep red blood cell) 免疫による抗体産生能及びリンパ球サブセット解析を実施した結果、免疫毒性を示唆する変化は認められなかった。

コビシスタット：

ラット 4 週間免疫毒性試験の結果、50 mg/kg/日以上を投与した雌では注入抗原 [キーホールリンペットヘモシアニン] に対する T 細胞依存性 IgG 抗体産生の低下が示された。同様の変化は、雄では認められなかった。このほか、一般状態変化、体重増加量/摂餌量の減少、肝臓及び甲状腺の重量増加、脾臓の胚中心のリンパ枯渇が 50 mg/kg/日及び 150 mg/kg/日群で認められたことから、この試験での無毒性量は雌雄において 20 mg/kg/日であった。ラット 26 週間及びイヌ 39 週間反復経口投与毒性試験では、末梢血細胞の免疫表現型検査により、いかなる有害作用も示されなかったことから、免疫毒性の可能性は低いと考えられた。

エムトリシタビン：

ラットの 28 日間投与 (60、240、1,000 mg/kg/日) における免疫毒性 (ヒツジ赤血球に対する特異的な IgM 抗体にて評価) を検討したところ、ヒツジ赤血球に対する IgM 抗体価に影響は認められなかった。

テノホビル アラフェナミド：

該当資料なし

2) 光毒性

エルビテグラビル：

マウスを用いた光毒性試験の結果は陰性であり、光毒性はなかった。

コビシスタット：

光化学的特性からみて光毒性の懸念はないと考えられた。

エムトリシタビン：

該当資料なし

テノホビル アラフェナミド：

該当資料なし

3) 皮膚感作性（抗原性）

エルビテグラビル：

該当資料なし

コビシスタット：

該当資料なし

エムトリシタビン：

該当資料なし

テノホビル アラフェナミド：

マウスを用いた皮膚感作性試験（局所リンパ節試験）の結果は陰性であり皮膚感作性は無かった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ゲンボイヤ配合錠 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

有効成分：エルビテグラビル 劇薬

コビシスタット 劇薬

エムトリシタビン 劇薬

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

開栓後は，湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ラルテグラビルカリウム，ドルテグラビルナトリウム，ビクテグラビルナトリウム，リトナビル，ジドブジン，ラミブジン，アバカビル硫酸塩，テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩

7. 国際誕生年月日

2015 年 11 月 5 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ゲンボイヤ [®] 配合錠	2016 年 6 月 17 日	22800AMX00409000	2016 年 6 月 29 日	2016 年 7 月 8 日

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

用法及び用量変更追加（2019年5月22日）

変更後	変更前
通常，成人及び体重25 kg以上の小児には，1回1錠（エルビテグラビルとして150 mg，コビシスタットとして150 mg，エムトリシタビンとして200 mg及びテノホビル アラフェナミドとして10 mgを含有）を1日1回食後に経口投与する。	通常，成人及び12歳以上かつ体重35 kg以上の小児には，1回1錠（エルビテグラビルとして150 mg，コビシスタットとして150 mg，エムトリシタビンとして200 mg及びテノホビル アラフェナミドとして10 mgを含有）を1日1回食後に経口投与する。

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2016年6月17日～2026年6月16日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は，投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ゲンボイヤ®配合錠	6250109F1025	6250109F1025	1250770020101	622507701

14. 保険給付上の注意

本製剤の特殊性にかんがみ，当該製剤を使用した患者に係る診療報酬明細書等の取扱いにおいては，当該患者の秘密の保護に十分配慮すること。

（「I-4 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照）

XI. 文献

1. 引用文献

[管理番号]

- 1) Paul E.S. et al. Lancet. 2015 ; 385 (9987) : 2606-2615. (PMID : 25890673) L03797
- 2) Wohl D. et al. J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 2016 ; 72 (1) : 58-64. (PMID : 26829661) GEN-058
- 3) Mills A. et al. Lancet Infect Dis. 2016 ; 16 (1) : 43-52. (PMID : 26538525) GEN-059
- 4) Joseph M. C. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2014 ; 58 (5) : 2564-2569. (PMID : 24550332) GEN-028
- 5) 社内資料 : 303-001/002/004 試験 (STB 承認年月日 : 2013.3.25, CTD 5.3.5.4 (303-001/002) , CTD 4.2.1.2 (303-004)) GEN-060
- 6) 社内資料 : 216-2025 試験 (STB 承認年月日 : 2013.3.25, CTD 4.2.2.4, CTD 4.2.2.6, CTD 5.3.2.2) GEN-002
- 7) Paff M. T. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1994 ; 38 (6) : 1230-1238. (PMID : 8092819) GEN-061
- 8) George R. P. et al. Drugs Future. 1995 ; 20 (8) : 761-765. GEN-062
- 9) Robbins B. L. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1998 ; 42 (3) : 612-617. (PMID : 9517941) GEN-063
- 10) Cihlar T. et al. Antivir. Chem. Chemother. 1997 ; 8 (3) : 187-195. GEN-064
- 11) 社内資料 : 303-010 試験 (STB 承認年月日 : 2013.3.25, CTD 5.3.5.4) GEN-065
- 12) 社内資料 : 216-2001 試験 (STB 承認年月日 : 2013.3.25, CTD 5.3.5.4) GEN-066
- 13) Jeong L. S. et al. J. Med. Chem. 1993 ; 36 (2) : 181-195. (PMID : 8423591) GEN-067
- 14) Schinazi R. F. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1992 ; 36 (11) : 2423-2431. (PMID : 1283296) GEN-068
- 15) 社内資料 : 120-2003/2004/2007/2017 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTD 4.2.1.1, CTD 5.3.5.4) GEN-069
- 16) Tisdale M. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1993 ; 90 (12) : 5653-5656. (PMID : 7685907) GEN-070
- 17) 社内資料 : 120-2011 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTD 4.2.1.1, CTD 5.3.5.4) GEN-071
- 18) 社内資料 : 120-2020 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTD 5.3.5.4) GEN-072
- 19) 社内資料 : 183-2025 試験 (STB 承認年月日 : 2013.3.25, CTD 5.3.5.4) GEN-073
- 20) Kobayashi M. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2011 ; 55 (2) : 813-821. (PMID : 21115794) GEN-074
- 21) Schinazi R. F. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1993 ; 37 (4) : 875-881. (PMID : 7684216) GEN-075
- 22) 社内資料 : 15883 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTD 4.2.1.1) GEN-076
- 23) Kagan R. M. et al. Antiviral Res. 2007 ; 75 (3) : 210-218. (PMID : 17442410) GEN-077
- 24) 社内資料 : 120-2014 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTD 4.2.1.1, CTD 5.3.5.4) GEN-078
- 25) 社内資料 : SBX5-1 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTD 5.3.3.1) GEN-013
- 26) Paul E. S. et al. J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 2014 ; 67 (1) : 52-58. (PMID : 24872136) GEN-014
- 27) Ramanathan S. et al. J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 2013 ; 64 (1) : 45-50. (PMID : 23774876) GEN-041
- 28) 社内資料 : 216-1008 試験 GEN-042
- 29) 社内資料 : 183-0146 試験 (STB 承認年月日 : 2013.3.25, CTD 5.3.3.4) GEN-043
- 30) 社内資料 : 337-1624 試験 GEN-044
- 31) 社内資料 : 216-0123 試験 (STB 承認年月日 : 2013.3.25, CTD 5.3.3.4) GEN-045
- 32) Joseph M. C. et al. J Clin Pharmacol. 2014 ; 54 (6) : 649-656. (PMID : 24375014) GEN-046
- 33) 社内資料 : 292-1316 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTD 5.3.3.4) GEN-047
- 34) 社内資料 : 342-1167 試験 GEN-048
- 35) 社内資料 : 367-1657 試験 GEN-049

36)	社内資料 : 311-0101 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTD 5.3.3.4)	GEN-050
37)	社内資料 : 174-0105 試験	GEN-051
38)	社内資料 : FTC-108 試験 (EMT 承認年月日 : 2005.3.23)	GEN-052
39)	Robert D. B. et al. <i>J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.</i> 2013 ; 63 (4) : 480-484. (PMID : 23599011)	GEN-053
40)	社内資料 : 216-0112 試験 (STB 承認年月日 : 2013.3.25, CTD 5.3.4.1)	GEN-054
41)	社内資料 : 311-1790 試験	GEN-055
42)	社内資料 : 236-0106 試験 (STB 承認年月日 : 2013.3.25, CTD 5.3.3.4)	GEN-056
43)	Robert D. B. et al. <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> 2013 ; 57 (12) : 6154-6157. (PMID : 24080665)	GEN-057
44)	Szzech G.M. et al. <i>Reprod Toxicol.</i> 2003 ; 17 (1) : 95-108. (PMID : 12507664)	L06544
45)	Benaboud S. et al. <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> 2011 ; 55 (3) : 1315-1317. (PMID : 21173182)	GEN-012
46)	社内資料 : 183-0126 試験 (STB 承認年月日 : 2013.3.25, CTD 5.3.3.1)	GEN-015
47)	社内資料 : 216-2026 試験 (STB 承認年月日 : 2013.3.25, CTD 4.2.2.3, CTD 5.3.2.1)	GEN-016
48)	社内資料 : 120-0108/0114 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTD 5.3.3.3)	GEN-017
49)	社内資料 : P504-00039.1 試験	GEN-018
50)	Ramanathan S. et al. <i>Clin Pharmacokinet.</i> 2011 ; 50 (4) : 229-244. (PMID : 21348537)	GEN-001
51)	社内資料 : 216-0111 試験 (STB 承認年月日 : 2013.3.25, CTD 5.3.3.1)	GEN-019
52)	社内資料 : 15396 試験 (EMT 承認年月日 : 2005.3.23)	GEN-020
53)	社内資料 : FTC-106 試験 (EMT 承認年月日 : 2005.3.23)	GEN-021
54)	Birkus G. et al. <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> 2007 ; 51 (2) : 543-550. (PMID : 17145787)	GEN-007
55)	Birkus G. et al. <i>Mol Pharmacol.</i> 2008 ; 74 (1) : 92-100. (PMID : 18430788)	GEN-008
56)	社内資料 : 120-2031 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTD 4.2.2.6, CTD 5.3.2.2)	GEN-022
57)	社内資料 : 120-2004 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTD 4.2.2.6, CTD 5.3.2.2)	GEN-009
58)	社内資料 : FTC-101 試験 (EMT 承認年月日 : 2005.3.23)	GEN-005
59)	社内資料 : 120-0109 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTD 5.3.3.1)	GEN-023
60)	Wang L.H. et al. <i>AIDS Res Hum Retroviruses.</i> 2004 ; 20 (11) : 1173-1182. (PMID : 15588339)	L06543
61)	社内資料 : JTK303-027 試験 (STB 承認年月日 : 2013.3.25, CTD 4.2.2.6, CTD 5.3.2.2)	GEN-030
62)	社内資料 : JTK303-023 試験 (STB 承認年月日 : 2013.3.25, CTD 4.2.2.6, CTD 5.3.2.2)	GEN-031
63)	社内資料 : 236-2001/2002/2003/2004/2005 試験 (STB 承認年月日 : 2013.3.25, CTD 4.2.2.6)	GEN-032
64)	社内資料 : 183-2030 試験 (STB 承認年月日 : 2013.3.25, CTD 4.2.2.6, CTD 5.3.2.3)	GEN-033
65)	社内資料 : 216-2028 試験 (STB 承認年月日 : 2013.3.25, CTD 4.2.1.1, CTD 4.2.2.6, CTD 5.3.2.2)	GEN-034
66)	社内資料 : 216-2029/2070/2071/2075 試験 (STB 承認年月日 : 2013.3.25, CTD 4.2.2.6, CTD 5.3.2.2)	GEN-035
67)	社内資料 : 216-2112 試験	GEN-003
68)	社内資料 : 216-2030/2094/2098/2100/2105_236-2008 試験 (STB 承認年月日 : 2013.3.25, CTD 4.2.2.6, CTD 5.3.2.3 (216-2030/2094/2098/2100/2105) , CTD 4.2.2.6 (236-2008))	GEN-036
69)	社内資料 : 236-2010 試験 (STB 承認年月日 : 2013.3.25, CTD 4.2.2.6)	GEN-037
70)	社内資料 : 120-2018 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTD 4.2.2.6, CTD 5.3.2.2)	GEN-010
71)	社内資料 : 120-2022 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTD 4.2.2.6, CTD 5.3.2.2)	GEN-038
72)	Adrian S. R. et al. <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> 2006 ; 50 (10) : 3297-3304. (PMID : 17005808)	GEN-039
73)	Mandíková J. et al. <i>Toxicology.</i> 2013 ; 311 (3) : 135-146. (PMID : 23856525)	GEN-040

- 74) 社内資料：216-0124 試験 (STB 承認年月日：2013.3.25, CTD 5.3.3.3) GEN-025
- 75) 社内資料：FTC-107 試験 (EMT 承認年月日：2005.3.23) GEN-026
- 76) 社内資料：120-0108 試験 (GEN 承認年月日：2016.6.17, CTD 5.3.3.3) GEN-027
- 77) 社内資料：120-0114 試験 (GEN 承認年月日：2016.6.17, CTD 5.3.3.3) GEN-029
- 78) Jeremiah D. M. et al. AIDS. 2018 ; 32 (17) : 2507-2516. (PMID : 30134297) GEN-079
- 79) 社内資料：292-0106 試験 (GEN 承認年月日：2016.6.17, CTD 5.3.5.2, GEN 承認年月日：2019.5.22, CTD 5.3.5.2) GEN-024
- 80) Cohen MS, et al. N Engl J Med. 2016 ; 375 : 830-839. (PMID : 27424812) L10583
- 81) Rodger AJ, et al. JAMA. 2016 ; 316 : 171-181. (PMID : 27404185) L10581
- 82) Bavinton BR, et al. Lancet HIV. 2018 ; 5 : e438-447. (PMID : 30025681) L10582
- 83) French M.A. et al. HIV Med. 2000 ; 1 (2) : 107-115. (PMID : 11737333) L06552
- 84) 古西 満 他 : 免疫再構築症候群の臨床像に関する調査. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HAART 時代の日和見合併症に関する研究. 平成 16 年度総括・分担研究報告書. 84-92, 2005
- 85) Robertson J. et al. Clin Infect Dis. 2006 ; 42 (11) : 1639-1646. (PMID : 16652323) L06554
- 86) 古家 英寿 他 新薬と臨牀 2006 ; 55 (10) : 1515-1528
- 87) Shirasaka T. et al. J Infect Chemother. 2011 ; 17 (5) : 602-608. (PMID : 21369776) L06556
- 88) 社内資料：1278-005 試験 (VAD 承認年月日：2004.3.25) GEN-011
- 89) 社内資料：216-2072 試験 (STB 承認年月日：2013.3.25, CTD 4.2.2.6, CTD 5.3.2.3) GEN-004
- 90) 社内資料：901/701 試験 (VAD 承認年月日：2004.3.25) GEN-006
- 91) Arenas-Pinto A. et al. Sex Transm Infect. 2003 ; 79 (4) : 340-343. (PMID : 12902594) L06551
- 92) German P. et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2012 ; 61 (1) : 32-40. (PMID : 22732469) L06557

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2021年9月現在、米国、EU加盟国等世界64カ国で承認を取得している。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国における承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

HIV-1 感染症

6. 用法及び用量

通常、成人及び体重 25 kg 以上の小児には、1 回 1 錠（エルビテグラビルとして 150 mg，コビンスタットとして 150 mg，エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドとして 10 mg を含有）を 1 日 1 回食後に経口投与する。

米国及び EU 加盟国における承認状況（2021年9月時点）

国名 承認年月日	販売名	適応症、用法・用量
米国 2015年 11月	GENVOYA	<p>警告：投与中止後の B 型肝炎の急性増悪</p> <p>HIV-1 と HBV の重複感染患者では、エムトリシタビン及び／又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）を含有する製剤の投与中止後に B 型肝炎の重度の急性増悪が報告されており、GENVOYA の投与中止後にも同症状が発現するおそれがある。</p> <p>HIV-1 と HBV の重複感染患者で GENVOYA を中止した患者に対しては、最低でも数ヵ月間にわたり、臨床状態及び臨床検査値の経過観察を行って肝機能を綿密に観察すること。適切と考えられる場合には、抗 B 型肝炎治療を行ってもよい〔警告及び使用上の注意 (5.1) 参照〕。</p> <p>効能・効果</p> <p>GENVOYA は、抗レトロウイルス療法による治療経験がない成人患者及び体重 25 kg 以上の小児患者におけるヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）感染症の治療に用いる、又は 6 ヶ月以上安定した抗レトロウイルス療法でウイルス学的に抑制（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満）され、ウイルス学的治療失敗歴がなく、GENVOYA の個々の成分に対する既知の耐性関連変異が検出されなかった患者が、継続中の抗レトロウイルス療法からの切替えに用いられる 1 剤で完結する治療レジメン（コンプリートレジメン）である〔臨床試験 (14) 参照〕。</p>

		<p>用法・用量</p> <p><u>GENVOYA 投与開始時及び投与中の検査</u></p> <p>GENVOYA の投与開始前又は投与開始時に B 型肝炎ウイルス（HBV）感染の有無を確認する検査を行う[警告及び使用上の注意（5.1）参照]。</p> <p>GENVOYA の投与開始前又は投与開始時及び GENVOYA の投与中に、すべての患者で、臨床的に適切な投与スケジュールで血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス推定値、尿中グルコース及び尿中タンパクを評価する。慢性腎疾患患者の場合は血清リンも評価する[警告及び使用上の注意（5.4）参照]。</p> <p><u>推奨用法・用量</u></p> <p>GENVOYA は、エルビテグラビル（EVG）150 mg、コビシスタット（COBI）150 mg、エムトリシタビン（FTC）200 mg 及びテノホビル アラフェナミド（TAF）10 mg の 4 つの有効成分を含有する固定用量配合錠である。</p> <p>GENVOYA の推奨用法・用量として、以下の患者に 1 日 1 回 1 錠を経口で食事とともに服用する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人及び少なくとも体重 25 kg の小児でクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上、又は ・長期血液透析を受けているクレアチニンクリアランスが 15 mL/min 未満の成人[特殊集団での使用（8.6）及び臨床薬理（12.3）参照] <p><u>重度の腎機能障害を有する患者における投与の非推奨</u></p> <p>GENVOYA は以下の患者に推奨されない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重度の腎障害（クレアチニンクリアランス推定値が 15 mL/min から 30 mL/min 未満）、又は ・長期血液透析を受けていない末期腎不全（ESRD；クレアチニンクリアランス推定値が 15 mL/min 未満）[用法・用量（2.2）及び特定集団での使用（8.6）参照] <p><u>重度の肝機能障害を有する患者における投与の非推奨</u></p> <p>重度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類 C）への GENVOYA の投与は推奨されない[特定集団での使用（8.7）及び臨床薬理（12.3）参照]</p> <p><u>妊婦への非推奨</u></p> <p>妊娠第 2 期及び第 3 期におけるコビシスタット及びエルビテグラビルの大幅な曝露低下により、GENVOYA は妊娠中の使用は推奨されない[特定集団での使用（8.1）参照]。</p> <p>GENVOYA は妊婦に投与開始してはならない。GENVOYA を用いた治療中に妊娠した者に対しては代替レジメンが推奨される[特定集団での使用（8.1）参照]。</p>
--	--	---

国名 承認年月日	販売名	適応症, 用法・用量
EU 加盟国 2015 年 11 月	Genvoya	<p>効能・効果</p> <p>Genvoya は、インテグラーゼ阻害薬、エムトリシタピン又はテノホビルに対するウイルス耐性に関連する既知の変異を有しないヒト免疫不全ウイルス-1 (HIV-1) 感染症の治療に適応とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人及び少なくとも体重 35 kg 以上の 12 歳以上の青年 ・代替薬での治療が毒性により不適である少なくとも体重 25 kg 以上の 6 歳以上の小児 (4.2, 4.4 及び 5.1 項参照) <p>用法・用量</p> <p>Genvoya による治療は、HIV 感染症の治療・経験を有する医師のもとで開始すること。</p> <p>用量</p> <p>成人, 6 歳以上かつ少なくとも体重 25 kg 以上の小児</p> <p>1 回 1 錠を 1 日 1 回食事とともに経口投与する。</p> <p>Genvoya の通常の服用時刻から 18 時間以内に飲み忘れに気が付いた場合は、できるだけ早く服用し、その後通常の投与スケジュールを再開すること。18 時間を超過した場合は、飲み忘れ分は飛ばして、その後通常の投与スケジュールで服薬を再開すること。</p> <p>Genvoya 服用後 1 時間以内に嘔吐した場合は、新たに 1 錠を服用すること。</p> <p>高齢者</p> <p>高齢者では Genvoya の用量調節は不要である (5.1 及び 5.2 項参照)。</p> <p>腎機能障害</p> <p>推定クレアチンクリアランス (CrCl) が 30 mL/min 以上の成人及び青年 (12 歳以上, 少なくとも体重 35 kg 以上) では Genvoya の用量調節は不要である。治療中に推定クレアチンクリアランスが 30 mL/min 未満に低下した患者では、Genvoya の服用を中止する。</p> <p>長期血液透析を受けている末期腎不全 (推定 CrCl が 15 mL/min 未満) の成人患者における Genvoya の用量調節は不要である。しかし、Genvoya の使用は一般的に避けるべきであるが、ベネフィットがリスクを上回ると判断される患者では使用可能である (4.4 及び 5.2 項参照)。血液透析日には、血液透析療法完了後に Genvoya を服用する。</p> <p>推定 CrCl が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者又は長期血液透析を受けていない 15 mL/min 未満の患者では、Genvoya の安全性がこれらの集団で確立されていないため、Genvoya による治療は推奨されない。</p> <p>腎機能障害のある 12 歳未満の小児, 18 歳未満の末期腎不全小児患者における Genvoya の推奨投与量に関するデータは得られていない。</p> <p>肝機能障害</p> <p>軽度 (Child-Pugh 分類 A) 又は中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害を有する患者では、Genvoya の用量調節は不要である。重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) を有する患者を対象とした Genvoya の試験は実施されていない。したがって、重度の肝機能障害を有する患者への Genvoya の投与は推奨されない (4.4 及び 5.2 項参照)。</p> <p>小児</p> <p>6 歳未満あるいは体重 25 kg 未満の小児患者における Genvoya の安全性及び有効性は確立されていない。データが得られていない。</p> <p>投与方法</p> <p>Genvoya は 1 日 1 回食事とともに経口投与する (5.2 項参照)。苦みがあるため、本フィルムコーティング錠は噛んだり、砕いたりしないこと。錠剤を飲みこめない場合は、錠剤を半分に分割して 1 つずつ続けて服用することで、すぐに全量を服用したことになる。</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、欧州の添付文書、オーストラリア分類の記載とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。本剤投与中に妊娠が判明した場合の代替薬への変更は、変更によるリスクを考慮した上で適切な時期に実施すること。妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤を投与したとき、出産後と比較しエルビテグラビル及びコビシスタットの血中濃度低下が認められている。[16.6.3 参照] 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⁸⁸⁾。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。テノホビル及びエムトリシタビンのヒト乳汁への移行が報告されている⁴⁵⁾。なお、エルビテグラビル、コビシスタット及びテノホビル アラフェナミドのヒト乳汁への移行は不明である。動物実験（ラット）においてエルビテグラビル及びコビシスタットの乳汁への移行が報告されている。また、女性の HIV 感染症患者は、乳児の HIV 感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年3月)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Pregnancy Exposure Registry</u></p> <p>There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in individuals exposed to GENVOYA during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) at 1-800-258-4263.</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>GENVOYA is not recommended during pregnancy [see Dosage and Administration (2.5)]. A literature report evaluating the pharmacokinetics of antiretrovirals during pregnancy demonstrated substantially lower exposures of elvitegravir and cobicistat in the second and third trimesters (see Data).</p> <p>Prospective pregnancy data from the APR are not sufficient to adequately assess the risk of birth defects or miscarriage. However, elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and TAF use during pregnancy have been evaluated in a limited number of individuals as reported to the APR. Available data from the APR show no increase in the overall risk of major birth defects for emtricitabine or cobicistat compared with the background rate for major birth defects of 2.7% in a U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). The number of exposures to TAF and elvitegravir are insufficient to make a risk assessment compared to a reference population (see Data). The rate of miscarriage is not reported in the APR. In the U.S. general population, the estimated background risk of miscarriage in clinically recognized pregnancies is 15-20%.</p> <p>In animal studies, no adverse developmental effects were observed when the components of GENVOYA were administered separately during the period of organogenesis at exposures up to 23 and 0.2 times (rat and rabbits, respectively: elvitegravir), 1.6 and 3.8 times (rats and rabbits, re-</p>

spectively: cobicistat), 60 and 108 times (mice and rabbits, respectively; emtricitabine) and equal to and 53 times (rats and rabbits, respectively; TAF) the exposure at the recommended daily dosage of these components in GENVOYA (*see Data*). Likewise, no adverse developmental effects were seen when elvitegravir or cobicistat was administered to rats through lactation at exposures up to 18 times or 1.2 times, respectively, the human exposure at the recommended therapeutic dose, and when emtricitabine was administered to mice through lactation at exposures up to approximately 60 times the exposure at the recommended daily dose. No adverse effects were observed in the offspring when TDF was administered through lactation at tenofovir exposures of approximately 14 times the exposure at the recommended daily dosage of GENVOYA.

Data

Human Data

A prospective study, reported in the literature, enrolled 30 pregnant women living with HIV who were receiving elvitegravir and cobicistat-based regimens in the second or third trimesters of pregnancy and through 6 to 12 weeks postpartum to evaluate the pharmacokinetics (PK) of antiretrovirals during pregnancy. Twenty-eight women completed the study through the postpartum period. Paired pregnancy/postpartum PK data were available from 14 and 24 women for the second and third trimesters, respectively. Exposures of elvitegravir and cobicistat were substantially lower during the second and third trimesters compared to postpartum. The proportion of pregnant women who were virologically suppressed was 77% in the second trimester, 92% in the third trimester, and 76% postpartum. No correlation was observed between viral suppression and elvitegravir exposure. HIV status was also assessed for infants: 25 were uninfected, 2 had indeterminate status, and no information was available for 3 infants.

Prospective reports from the APR of overall major birth defects in pregnancies exposed to the components of GENVOYA are compared with a U.S. background major birth defect rate. Methodological limitations of the APR include the use of MACDP as the external comparator group. Limitations of using an external comparator include differences in methodology and populations, as well as confounding due to the underlying disease.

Elvitegravir:

The APR has received prospective reports of 5 birth defects among 180 first trimester exposures to elvitegravir-containing regimens during pregnancy resulting in live births. No birth defects were reported among 52 exposures during the second/third trimester. The number of exposures is insufficient to make a risk assessment compared to a reference population.

Cobicistat:

Based on prospective reports to the APR of 204 first trimester exposures to cobicistat-containing regimens during pregnancy, there was no increase in overall major birth defects with cobicistat compared with the background birth defect rate of 2.7% in the U.S. reference population of the MACDP. The prevalence of birth defects in live births was 2.5% (95% CI: 0.8% to 5.6%) with first trimester exposure to cobicistat-containing regimens. The 58 second/third trimester cobicistat exposures reported to the APR are insufficient to make a risk assessment.

Emtricitabine (FTC):

Based on prospective reports to the APR of exposures to emtricitabine-containing regimens during pregnancy resulting in live births (including over 2,700 exposed in the first trimester and over 1,200 exposed in the second/third trimester), there was no increase in overall major birth defects with FTC compared with the background birth defect rate of 2.7% in the U.S. reference population of the MACDP. The prevalence of birth defects in live births was 2.4% (95% CI: 1.9% to 3.1%) with first trimester exposure to FTC-containing regimens and 2.3% (95% CI: 1.5% to 3.3%) with second/third trimester exposure to emtricitabine-containing regimens.

Tenofovir Alafenamide (TAF):

The APR has received prospective reports of 3 birth defects among 56 first trimester exposures to TAF-containing regimens during pregnancy resulting in live births. No birth defects were reported among 29 exposures during the second/third trimester. The number of exposures is insufficient to make a risk assessment compared to a reference population.

Animal Data

Elvitegravir:

Elvitegravir was administered orally to pregnant rats (0, 300, 1000, and 2000 mg/kg/day) and rabbits (0, 50, 150, and 450 mg/kg/day) through organogenesis (on gestation days 7 through 17 and days 7 through 19, respectively). No significant toxicological effects were observed in embryo-fetal toxicity studies performed with elvitegravir in rats at exposures (AUC) approximately 23 times and in rabbits at approximately 0.2 times the human exposures at the recommended daily dose. In a pre/postnatal developmental study, elvitegravir was administered orally to rats at doses of 0, 300, 1000, and 2000 mg/kg from gestation day 7 to day 20 of lactation. At doses of 2000 mg/kg/day of elvitegravir, neither maternal nor developmental toxicity was noted. Systemic exposures (AUC) at this dose were 18 times the human exposures at the recommended daily dose.

Cobicistat:

Cobicistat was administered orally to pregnant rats at doses of 0, 25, 50, 125 mg/kg/day on gestation day 6 to 17. Increases in post-implantation loss and decreased fetal weights were observed at a maternal toxic dose of 125 mg/kg/day. No malformations were noted at doses up to 125 mg/kg/day. Systemic exposures (AUC) at 50 mg/kg/day in pregnant females were 1.6 times higher than human exposures at the recommended daily dose.

In pregnant rabbits, cobicistat was administered orally at doses of 0, 20, 50, and 100 mg/kg/day during gestation days 7 to 20. No maternal or embryo/fetal effects were noted at the highest dose of 100 mg/kg/day. Systemic exposures (AUC) at 100 mg/kg/day were 3.8 times higher than human exposures at the recommended daily dose.

In a pre/postnatal developmental study in rats, cobicistat was administered orally at doses of 0, 10, 30, and 75 mg/kg from gestation day 6 to postnatal day 20, 21, or 22. At doses of 75 mg/kg/day of cobicistat, neither maternal nor developmental toxicity was noted. Systemic exposures (AUC) at this dose were 1.2 times the human exposures at the recommended daily dose.

Emtricitabine:

Emtricitabine was administered orally to pregnant mice (250, 500, or 1000 mg/kg/day) and rabbits (100, 300, or 1000 mg/kg/day) through organogenesis (on gestation days 6 through 15, and 7 through 19, respectively). No significant toxicological effects were observed in embryo-fetal toxicity studies performed with emtricitabine in mice at exposures (AUC) approximately 60 times higher and in rabbits at approximately 108 times higher than human exposures at the recommended daily dose.

In a pre/postnatal development study with emtricitabine, mice were administered doses up to 1000 mg/kg/day; no significant adverse effects directly related to drug were observed in the offspring exposed daily from before birth (in utero) through sexual maturity at daily exposures (AUC) of approximately 60 times higher than human exposures at the recommended daily dose.

Tenofovir Alafenamide (TAF):

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

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

It is not known if GENVOYA affects milk production or has effects on the breastfed child. 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 GENVOYA.

	<p>Data</p> <p><i>Animal Data</i></p> <p><i>Elvitegravir:</i> During the pre/postnatal developmental toxicology study at doses up to 2000 mg/kg/day, a mean elvitegravir milk to plasma ratio of 0.1 was measured 30 minutes after administration to rats on lactation day 14.</p> <p><i>Cobicistat:</i> During the pre/postnatal developmental toxicology study at doses up to 75 mg/kg/day, mean cobicistat milk to plasma ratio of up to 1.9 was measured 2 hours after administration to rats on lactation day 10.</p> <p><i>Tenofovir Alafenamide:</i> Studies in rats and monkeys have demonstrated that tenofovir is secreted in milk. During the pre/postnatal developmental toxicology study, tenofovir was excreted into the milk of lactating rats following oral administration of TDF (up to 600 mg/kg/day) at up to approximately 24% of the median plasma concentration in the highest dosed animals at lactation day 11. Tenofovir was excreted into the milk of lactating rhesus monkeys, following a single subcutaneous (30 mg/kg) dose of tenofovir, at concentrations up to approximately 4% of plasma concentration resulting in exposure (AUC) of approximately 20% of plasma exposure.</p>
<p>欧州の添付文書 (2021年8月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Women of childbearing potential / contraception in males and females</u></p> <p>The use of Genvoya should be accompanied by the use of effective contraception (see sections 4.4 and 4.5).</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no adequate and well-controlled studies of Genvoya or its components in pregnant women. There are no or limited data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of Genvoya in pregnant women. However, a large amount of data on pregnant women (more than 1,000 exposed outcomes) indicate no malformative nor foetal/neonatal toxicity associated with emtricitabine.</p> <p>Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects of elvitegravir, cobicistat, or emtricitabine, administered separately, with respect to fertility parameters, pregnancy, foetal development, parturition or postnatal development. Studies of tenofovir alafenamide in animals have shown no evidence of harmful effects of tenofovir alafenamide on fertility parameters, pregnancy, or foetal development (see section 5.3).</p> <p>Treatment with cobicistat and elvitegravir during the second and third trimesters of pregnancy has been shown to result in lower elvitegravir exposures (<i>see section 5.2</i>). Cobicistat levels decrease and may not provide sufficient boosting. The substantial reduction in elvitegravir exposure may result in virological failure and an increased risk of mother-to-child transmission of HIV infection. Therefore, therapy with Genvoya should not be initiated during pregnancy, and women who become pregnant during therapy with Genvoya should be switched to an alternative regimen (see section 4.4).</p>

	<p><u>Breast-feeding</u></p> <p>It is not known whether elvitegravir, cobicistat, or tenofovir alafenamide are excreted in human milk. Emtricitabine is excreted in human milk. In animal studies it has been shown that elvitegravir, cobicistat, and tenofovir are excreted in milk.</p> <p>There is insufficient information on the effects of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine and tenofovir in newborns/infants. Therefore, Genvoya should not be used during breast-feeding.</p> <p>In order to avoid transmission of HIV to the infant it is recommended that HIV infected women do not breast-feed their infants under any circumstances.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>There are no data on fertility from the use of Genvoya in humans. In animal studies there were no effects of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine and tenofovir alafenamide on mating or fertility parameters (see section 5.3).</p>
--	---

出典	記載内容
<p>オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) (2021年4月)</p>	<p><u>Category B3</u></p> <p>Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.</p> <p>Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.</p>

(2) 小児に関する海外情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は体重 25 kg 未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。[16.1.3 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年3月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of GENVOYA for the treatment of HIV-1 infection was established in pediatric patients with body weight greater than or equal to 25 kg [see <i>Indications and Usage (1) and Dosage and Administration (2.2)</i>].</p> <p>Use of GENVOYA in pediatric patients between the ages of 12 to less than 18 years and weighing at least 35 kg is supported by studies in adults and by a study in antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected pediatric subjects ages 12 to less than 18 years and weighing at least 35 kg (cohort 1 of Study 106, N=50). The safety and efficacy of GENVOYA in these pediatric subjects was similar to that in adults [see <i>Adverse Reactions (6.1)</i>, <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>, and <i>Clinical Studies (14.5)</i>].</p> <p>Use of GENVOYA in pediatric patients weighing at least 25 kg is supported by studies in adults and by an open-label trial in virologically-suppressed pediatric subjects ages 6 to less than 12 years and weighing at least 25 kg, in which subjects were switched from their antiretroviral regimen to GENVOYA (cohort 2 of Study 106, N=23). The safety in these subjects through 24 weeks was similar to that in antiretroviral treatment-naïve adults with the exception of a decrease in mean change from baseline in CD4+ cell count [see <i>Adverse Reactions (6.1)</i>, <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>, and <i>Clinical Studies (14.5)</i>].</p> <p>Safety and effectiveness of GENVOYA in pediatric patients less than 25 kg have not been established.</p>
欧州の添付文書 (2021年8月)	<p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of Genvoya in children younger than 6 years of age, or weighing < 25 kg, have not yet been established. No data are available.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

関連資料掲載ページ

ギリアド・サイエンシズ株式会社：医療関係者向けホームページ

<https://www.g-station-plus.com/product/hiv/genvoya>

ギリアド・サイエンシズ株式会社

GEN21GS0118IF
2021年10月改訂