

## スタリビルド<sup>®</sup>配合錠に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、日本たばこ産業株式会社に帰属するものであり、当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

日本たばこ産業株式会社

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠

1.4 特許状況

## スタリビルド<sup>®</sup>配合錠

(エルビテグラビル／コビシスタッフ／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)

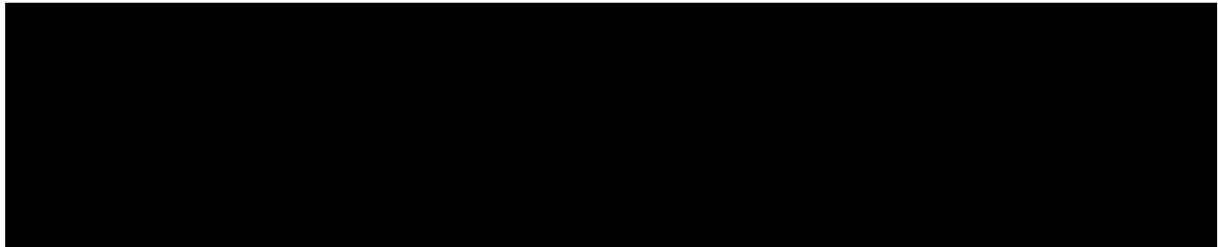
### 第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

#### 1.4 特許状況

日本たばこ産業株式会社

## 目次

1.4 特許状況 .....	3
----------------	---



#### 1.4 特許状況

本邦における本剤に関する特許状況は以下のとおりである。



スタリビルド<sup>®</sup>配合錠

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

## スタリビルド<sup>®</sup>配合錠

(エルビテグラビル／コビシstatt／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)

### 第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

#### 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本たばこ産業株式会社

## 目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	3
1.5.1 HIV 感染症と治療について .....	3
1.5.2 スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠の開発について .....	4
1.5.2.1 スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠の開発の根拠及び意義について .....	4
1.5.2.2 スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠の各有効成分について .....	5
1.5.3 スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠の開発の経緯 .....	7
1.5.3.1 スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠の開発スケジュール .....	7
1.5.3.2 品質に関する開発の経緯 .....	7
1.5.3.3 非臨床に関する開発の経緯 .....	7
1.5.3.4 臨床に関する開発の経緯 .....	8
1.5.4 スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠の特徴及び有用性について .....	11
1.5.5 まとめ .....	15
1.5.6 参考文献 .....	16

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 HIV 感染症と治療について

HIV 感染症は、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV) が CD4 陽性 T リンパ球などの免疫担当細胞に感染し、免疫系が徐々に破壊されていく進行性の伝染性疾患である。抗レトロウイルス療法が行われない場合、CD4 陽性 T リンパ球が減少し、免疫不全の状態となり後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome : AIDS) を発症する。

国際連合エイズ合同計画 (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS : UNAIDS) の報告 (2012 UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic) では、全世界の HIV 陽性者は 3,400 万人と推計されている。また、厚生労働省エイズ動向委員会報告 (平成 24 年 11 月 22 日) によると、本邦における HIV 感染者及び AIDS 患者の報告数は、累計で約 2.1 万人であり、近年は新規 HIV 感染者の報告数が増加傾向にある。

現在、標準的に行われる抗レトロウイルス療法は、強力に HIV の増殖を抑制し、患者の免疫能を回復させることができる。本邦で承認されている抗 HIV 薬は、核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)、非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)、プロテアーゼ阻害薬 (PI)、インテグラーゼ阻害薬 (INSTI) 及び CCR5 阻害薬の 5 系統に分類される。

本邦における抗 HIV 治療ガイドライン (2012 年 3 月版：平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班) では、初回治療で推奨される抗レトロウイルス療法として、NRTI 2 剤 + NNRTI 1 剤、NRTI 2 剤 + PI 1 剤 (低用量リトナビル (RTV) 併用)、または NRTI 2 剤 + INSTI 1 剤のいずれかの組み合わせが示されている (表 1)。

表 1 初回治療として選択すべき抗 HIV 薬の組み合わせ (推奨)

A 欄、B 欄から 1 つずつ選んで組み合わせる			
A 欄 (キードラッグ)		B 欄 (バックボーン)	
薬剤分類	薬剤名	薬剤分類	薬剤名
NNRTI	EFV	NRTI	FTC/TDF ABC/3TC
PI	ATV/r DRV/r		
INSTI	RAL		

EFV : エファビレンツ、ATV : アタザナビル硫酸塩、DRV : ダルナビル、r : 低用量リトナビル、

RAL : ラルテグラビル、FTC : エムトリシタビン、TDF : テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、

ABC : アバカビル、3TC : ラミブジン

抗レトロウイルス療法により、HIV 感染者の生命予後は著しく改善したが、抗レトロウイルス療法をもってしても HIV を感染者の体内から完全に排除することは事実上不可能で、一旦、抗レ

トロウイルス療法を開始した HIV 感染者は、生涯治療を継続する必要がある。そのため、抗レトロウイルス療法の開始後は、長期間にわたって血漿中 HIV RNA 量を検出限界以下に抑制し続けることが治療の目標となり、これを達成するためには、服薬アドヒアランスを高く維持することが最も重要である。服薬アドヒアランスを高く維持することを可能とするために、服薬回数や服薬錠数の少ない簡便なレジメンや、副作用の発現が少ない抗レトロウイルス療法が求められ、このような特徴を持つ抗 HIV 薬に対する医療ニーズは依然として高いと考えられる。

## 1.5.2 スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の開発について

### 1.5.2.1 スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の開発の根拠及び意義について

「1.5.1 HIV 感染症と治療について」で述べたとおり、HIV 感染症の治療において簡便なレジメンは、抗レトロウイルス療法の長期的な成功の主要因になると考えられる。そのため、1 日 1 回 1 錠の投与で HIV 感染症の治療が可能となれば、服薬アドヒアランスの維持・向上に貢献することが期待される。さらに抗 HIV 治療ガイドラインで、初回治療の推奨薬と定められた薬剤を含有する配合錠であれば、その開発意義は高い。現在までに本邦において、1 日 1 回 1 錠の投与で HIV-1 感染症の治療が可能な配合錠は、製造販売承認されていない。一方、米国においては、2006 年に NNRTI の EFV と NRTI の FTC/TDF を含有した Atripla<sup>®</sup>、2011 年に NNRTI のリルピビリン塩酸塩と FTC/TDF を含有した Complera<sup>®</sup>に続き、2012 年 8 月には INSTI と FTC/TDF を含有した Stribild<sup>®</sup>が承認されている。

また、容忍性が高く、副作用の発現が少ないことは、服薬アドヒアランスを良好に維持するために重要な要因となる。Atripla<sup>®</sup>の含有成分である EFV は、抗 HIV 治療ガイドラインにおいて初回治療のキードラッグとして推奨されている NNRTI であるが、精神障害及び神経系障害、皮疹や高脂血症といった副作用が報告されている他、催奇形性の懸念から妊娠可能な女性に対し使用制限がある。PI における推奨薬の 1 つである ATV では、胃腸障害、高ビリルビン血症（黄疸）、皮疹、高脂血症、リポアトロフィーなど様々な副作用が報告されている。一方、INSTI である RAL は、副作用の発現率及び脂質パラメータの変化が EFV より少なく、良好な安全性プロファイルが示されているため、1 日 2 回投与ではあるものの、初回治療におけるキードラッグの 1 つとして推奨されている。

以上のことより、1 日 1 回 1 錠の投与で HIV 感染症の治療が可能で、容忍性が高く、副作用の発現が少ない新規の配合錠は、より好ましい治療の選択肢になり得る。

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠は、INSTI であるエルビテグラビル (EVG) と薬物動態学的増強因子 (ブースター) のコビシスタット (COBI) 及び初回治療の推奨バックボーンである FTC/TDF を含有する配合錠であり、ギリアド・サイエンシズ社（以下、ギリアド社という）により開発が進められた。スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の一連の臨床試験により、1 日 1 回 1 錠の投与で、抗レトロウイルス療法による治療が未経験の HIV-1 感染症患者に対する有効性及び安全性が確認されたことから、

ギリアド社は 2011 年 10 月 27 日に米国において承認申請を行い、2012 年 8 月 27 日に承認を取得了。

EVG は抗レトロウイルス療法の治療経験がある HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相比較試験において、対照薬の RAL と同様の良好な有効性及び安全性が示されている。EVG を含有するスタリビルド<sup>®</sup>配合錠は、1 日 1 回 1錠の投与により HIV-1 感染症の治療が可能な INSTI を含む初めての配合錠である。そのため、安全性上の問題で初回治療の推奨薬である EFV や PI が投与できない患者や服薬錠数や服薬回数の軽減を望む患者において、新たな治療選択肢の 1 つとなり得ることが期待される。

EVG や COBI の承認申請に先行して、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の承認申請を行うことについて、米国では、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の Type B Pre-NDA Meetingにおいて、FDA の合意が得られている。欧州においてもスタリビルド<sup>®</sup>配合錠の先行承認申請が行われており、本邦でも EVG や COBI に先行してスタリビルド<sup>®</sup>配合錠の製造販売承認申請を行うこととした。

なお、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠は、海外において「QUAD」の名称で開発を行っており、ギリアド社が作成した資料及びその引用した図表では「QUAD」の名称を用いている。

### 1.5.2.2 スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の各有効成分について

#### 1.5.2.2.1 EVG

EVG は、日本たばこ産業株式会社において、HIV-1 NL4-3 株の全長遺伝子配列を基に遺伝子工学的に得られた HIV-1 インテグラーゼに対する阻害活性を指標に低分子化合物のスクリーニングを行い、発見された。

EVG の臨床試験は、本邦にて日本人健康成人男性を対象とした第 I 相単回投与試験（XAX1-1 試験）より開始され、続いて経口吸収性の向上を目的に改良した固溶体製剤による第 I 相単回投与試験（XAX1-2 試験）を実施した。両試験を通じて、EVG 単回投与時の忍容性は良好であり、2 種の製剤の単回投与時の薬物動態プロファイルも確認された。

本邦で実施された両試験の終了後、EVG の臨床試験は XAX1-1 試験で使用した製剤を用いて、ギリアド社によって海外で進められた。

HIV-1 感染症患者を対象とした最初の臨床試験において、EVG 1 日 1 回投与、EVG 1 日 2 回投与及び RTV でブーストした EVG (EVG/r) 1 日 1 回投与の抗ウイルス作用が検討された。その結果、すべての EVG 群で、プラセボ群と比較して血漿中 HIV-1 RNA 量が有意に減少し、EVG の抗ウイルス作用が確認された。また、低用量 RTV と併用することにより、EVG の血漿中濃度は持続的に治療濃度域に維持され、1 日 1 回投与で持続的な抗ウイルス作用が期待できることが確認された<sup>1)</sup>。当時開発中であった INSTI には 1 日 1 回投与が可能な治験薬がなかったことから、その後の EVG の臨床試験においては低用量 RTV を併用した 1 日 1 回投与で開発が進められた。

なお、EVG と低用量 RTV を併用するレジメンにおいて、他の PI との併用がなく、ウイルス抑制が不十分な場合は、RTV により PI に対する薬剤耐性ウイルスが誘導される可能性が考えられる。この懸念を払拭するためには、EVG/r と他の PI との併用療法が求められるが、抗レトロウイルス療法による治療が未経験の HIV-1 感染症患者に対してキードラッグ 2 剤を併用する治療は、抗 HIV 治療ガイドライン上、推奨されていない。従って EVG/r の臨床試験は、抗レトロウイルス療法の治療経験がある HIV-1 感染症患者を対象に実施された。

#### 1.5.2.2.2 COBI

PI である RTV は、チトクロム P450 (CYP) 3A に対して極めて効果的な代謝活性化に基づく阻害作用 (mechanism-based inhibition) を有し、併用投与することで CYP3A によって代謝される EVG 等の薬剤の血漿中濃度を顕著に上昇させる<sup>1)</sup>。しかし、PI が併用されていない EVG/r 含有療法において、ウイルス抑制が不十分な場合は、低用量 RTV の投与によって理論上 PI 耐性ウイルスが誘導される可能性が考えられる。

のことから、ギリアド社では、RTV と同様に代謝活性化に基づく CYP3A 阻害薬で、RTV と同程度のブースター作用を有し、かつ PI 耐性ウイルスの誘導の懸念を回避するために抗 HIV 活性を有さないブースターの研究開発を進めてきた。この結果、RTV の代替となるブースターとして RTV と類似骨格を有しながらも、抗 HIV 活性を有さない COBI が創製された。

COBI の早期臨床試験において、COBI 150 mg 1 日 1 回投与により、CYP3A の基質である EVG、ATV あるいは DRV の曝露量が RTV 100 mg 併用時と同程度に上昇することが確認された。このことから、COBI は EVG、ATV あるいは DRV のブースターとして開発が進められ、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠では EVG のブースターとして含有されている。

#### 1.5.2.2.3 FTC

FTC は、ギリアド社が開発した NRTI で、本邦ではエムトリバ<sup>®</sup>カプセル 200 mg として、日本たばこ産業株式会社が医薬品輸入承認（平成 17 年 3 月 23 日）を取得している。FTC は、天然ピリミジンヌクレオシドの合成類似体であり、ラミブジンと構造が類似している 2'-デオキシシチジンである。細胞内で FTC は細胞内酵素によりリン酸化され、活性代謝物エムトリシタビン三リン酸に変換される。FTC は本邦の抗 HIV 治療ガイドラインにおいて、初回治療で推奨されるバックボーンの 1 つである。

#### 1.5.2.2.4 TDF

TDF は、テノホビル (TFV) の経口プロドラッグとしてギリアド社が開発した NRTI で、本邦ではビリアード<sup>®</sup>錠 300 mg として、日本たばこ産業株式会社が医薬品輸入承認（平成 16 年 3 月 25 日）を取得している。TDF は吸收後速やかに TFV に変換され、その後、細胞内で活性代謝物テノホビル二リン酸に代謝される。TDF は本邦の抗 HIV 治療ガイドラインにおいて、初回治療で推奨されるバックボーンの 1 つである。

また、TDF と前述の FTC の 2 成分を配合した製剤についても、本邦では日本たばこ産業株式会社が、ツルバダ<sup>®</sup>錠として医薬品輸入承認（平成 17 年 3 月 23 日）を取得し、その後、販売名変更に係る代替新規申請にてツルバダ<sup>®</sup>配合錠として医薬品製造販売承認（平成 20 年 12 月 15 日）を取得している。

### 1.5.3 スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の開発の経緯

#### 1.5.3.1 スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の開発スケジュール

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠に関する開発スケジュールについて、下記のとおり一覧表で示した。

別添資料 1-1. 開発スケジュール（品質に関する試験、薬理試験、薬物動態試験）

別添資料 1-2. 開発スケジュール（毒性試験）

別添資料 1-3. 開発スケジュール（臨床試験）

#### 1.5.3.2 品質に関する開発の経緯

EVG 及び COBI に関し、化学構造の確認及び物理化学的性質の解明のための試験、原薬の規格及び試験方法の検討はギリアド社が実施し、その成績に基づき設定された米国の規格及び試験方法を国内の記載要領に従って整備した。なお、COBI は取り扱いに適した安定な固体とするため、二酸化ケイ素に吸着させた「コビシstatt<sup>®</sup>・二酸化ケイ素混合物」を原薬と定義し、規格及び試験方法を設定した。

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の製剤の規格及び試験方法の検討についてはギリアド社が実施し、その成績に基づき設定された米国の規格及び試験方法を国内の記載要領に従って整備した。

原薬及び製剤の安定性試験は、ICH ガイドラインに従いギリアド社が実施した。原薬 EVG のリテスト期間は、長期保存試験及び加速試験の成績から、30°C 以下の保存で 60 カ月と設定した。COBI については、「コビシstatt<sup>®</sup>・二酸化ケイ素混合物」を原薬として安定性試験を行い、そのリテスト期間は、長期保存試験及び加速試験の成績から、2~8°C の保存で 24 カ月と設定した。スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の有効期間は、長期保存試験及び加速試験の成績から、室温保存で 24 カ月と設定した。なお、コビシstatt<sup>®</sup>・二酸化ケイ素混合物及び製剤の長期保存試験は継続中である。

#### 1.5.3.3 非臨床に関する開発の経緯

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠を構成する EVG、COBI、FTC 及び TDF それぞれについて、薬理試験、ウイルス学的試験、薬物動態試験及び毒性試験を実施した。これら 4 成分中、FTC 及び TDF の評価結果は、それぞれエムトリバ<sup>®</sup>カプセル 200 mg 及びビリアード<sup>®</sup>錠 300 mg の承認申請資料中で、また FTC と TDF の併用投与により実施した試験については、ツルバダ<sup>®</sup>配合錠の承認申請資料中で詳述されている。このため、本項では EVG 及び COBI についてのみ概括する。

##### 1.5.3.3.1 EVG

効力を裏付ける薬理試験として、作用機序、抗 HIV 活性及び他の抗 HIV 薬との併用効果等を検討する *in vitro* 試験を実施し、副次的薬理試験として細胞毒性、ミトコンドリア毒性及びトポイ

ソメラーゼに対する影響について検討した。また、安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系、胃腸管系及び腎・泌尿器系に及ぼす影響を検討した。

薬物動態試験としては、吸收、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用について検討した。

毒性試験としては、ICH ガイドラインに基づき、適切な試験系を用いて、単回及び反復経口投与毒性試験、上部小腸への影響の意義を明らかにする作用機序検討試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖毒性試験（受胎能、初期胚発生、出生前・出生後の発生に及ぼす影響）及び幼若動物毒性試験、抗原性試験、免疫毒性試験、光毒性試験、皮膚・眼刺激性の評価並びに不純物の安全性確認試験の他、EVG と COBI の併用投与及び EVG と RTV の併用投与による反復投与毒性試験を実施した。

#### 1.5.3.3.2 COBI

効力を裏付ける薬理試験及び副次的薬理試験を実施した。また、安全性薬理コアバッテリー試験の全項目並びに重要と考えられる所見に関するフォローアップ試験を実施した。

薬物動態試験としては、吸收、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用について検討した。

毒性試験としては、ICH ガイドラインに基づき、適切な試験系を用いて、単回及び反復経口投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖毒性試験（受胎能、初期胚発生、出生前・出生後の発生に及ぼす影響）及び幼若動物毒性試験、抗原性試験、免疫毒性試験及び皮膚・眼刺激性の評価並びに不純物の安全性確認試験の他、COBI と EVG の併用投与及び COBI と ATV の併用投与による反復投与毒性試験を実施した。

#### 1.5.3.4 臨床に関する開発の経緯

##### 1.5.3.4.1 スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の各有効成分の含有量について

###### 1.5.3.4.1.1 EVG の至適用量

HIV-1 感染症患者を対象とした最初の臨床試験 (GS-US-183-0101 試験) において、EVG 200 mg, 400 mg, 800 mg 1 日 2 回投与、EVG 800 mg 1 日 1 回投与及び EVG/r 50/100 mg 1 日 1 回投与における抗ウイルス作用が検討された。投与 10 日後の血漿中 HIV-1 RNA 量は、すべての EVG 群でプラセボ群と比較して有意に減少し、EVG 400 mg 1 日 2 回投与、EVG 800 mg 1 日 2 回投与及び EVG/r 50/100 mg 1 日 1 回投与では、ベースラインからの血漿中 HIV-1 RNA 量の最大減少量は、平均で  $2 \log_{10} \text{copies/mL}$  程度であった<sup>1)</sup>。これらの投与群間で血漿中 HIV-1 RNA 量の減少に有意な差はなかったものの、定常状態での EVG/r 50/100 mg 投与時の EVG 曝露量 (AUC<sub>tau</sub> 及び C<sub>tau</sub>) は、EVG 400 mg あるいは 800 mg 1 日 2 回投与時に比べて高かった。これらのことから、その後の EVG の臨床試験においては RTV 100 mg を併用した 1 日 1 回投与で開発が進められた。

引き続き実施した第 II 相試験 (GS-US-183-0105 試験) では、低用量 RTV を併用した PI を対照薬 (ritonavir-boosted comparator protease inhibitor : CPI/r) として、抗レトロウイルス療法の最適基礎治療 (optimized background therapy) と併用した場合の CPI/r に対する EVG/r の非劣性について検討した。なお、EVG の用量は 20 mg, 50 mg 及び 125 mg とし、RTV の用量は 100 mg とした。有効性の主要評価項目として、血漿中 HIV-1 RNA 量のベースラインから投与 24 週までの時間加

重平均の変化 (DAVG<sub>24</sub>) を用いた。その結果, EVG/r 50/100 mg 群及び 125/100 mg 群において, CPI/r 群に対して非劣性であることが示された。さらに, EVG/r 125/100 mg 群における, 投与 16 週までの時間加重平均の変化 (DAVG<sub>16</sub>) 及び DAVG<sub>24</sub> は, CPI/r 群に対して有意に低かった<sup>2)</sup>。これらの結果より, EVG/r 125/100 mg をその後の EVG の臨床試験における至適用量と設定した。

第 III 相試験で使用する EVG 原薬及び製剤は, 商業化製造に向けて最適な原薬及び製剤とするため, 第 II 相試験で用いた原薬及び製剤から最適化が図られた結果, 新製法の原薬を含有する新処方の製剤が準備された。そのため, 第 II 相試験で用いた製剤 (旧製剤) と第 III 相試験で使用する最適化が図られた製剤 (新製剤) を用いて BE 試験 (GS-US-183-0140 試験) を実施した。その結果, 旧製剤 125 mg は新製剤 150 mg と薬物動態学的に同等であることが示されたことから, 最終的に EVG の至適用量は 150 mg と決定した。

#### 1.5.3.4.1.2 EVG の第 III 相試験 (GS-US-183-0145 試験)

EVG の第 III 相試験として, 抗レトロウイルス療法による治療経験がある HIV-1 感染症患者を対象とし, EVG の安全性と有効性を PI/r を含む抗レトロウイルス基礎療法との併用下で RAL と比較するダブルダミー法による試験 (GS-US-183-0145 試験) を実施した。

本試験において, 有効性の主要評価項目は TLOVR 解析アルゴリズムを用いて, 投与 48 週後の血漿中 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の症例比率を評価し, 対照群との非劣性について検証した。事前の取り決めとして, 有効率の差の 95% 信頼区間 (CI) の下限が -10% を下回らない場合に, EVG 群が RAL 群に対して非劣性であると結論づけると定義した。本試験における投与 48 週後の血漿中 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の症例比率は, EVG 群は 59.0%, RAL 群は 57.8% であり, 有効率の差は 1.1% (95% CI : -6.0%, 8.2%) で, 事前に設定した非劣性の基準を満たしたことから, EVG 群は RAL 群に対し非劣性であることが示された。また, 本試験における投与 96 週後の血漿中 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の症例比率は, EVG 群は 47.6%, RAL 群は 45.0% であり, 有効率の差は 2.6% (95% CI : -4.6%, 9.9%) であった。

安全性については, EVG 群と RAL 群との間で大きな違いはなく, いずれの投与群でも良好な忍容性を示した。本試験における投与 96 週後の有害事象発現率は EVG 群で 90.1%, RAL 群で 88.8% であり, 両投与群で同程度であった。また, 有害事象による中止率は, EVG 群で 3.1%, RAL 群で 4.2% であり, 両投与群で同程度であった。

#### 1.5.3.4.1.3 COBI の至適用量

健康成人被験者を対象として COBI の薬物動態, 薬力学 (ミダゾラム (MDZ) を基質として CYP3A 活性阻害作用を検討), 安全性及び忍容性を検討する第 I 相試験 (GS-US-216-0101 試験) を実施した。その結果, COBI 100 mg, 200 mg 及び RTV 100 mg 投与では, MDZ の見かけのクリアランスは同程度に低下し, それに応じて MDZ の AUC が 12 倍程度増加することが確認された。このことから, 少なくとも COBI 100 mg 以上の投与で, CYP3A 活性に対する阻害作用は最大効果に達していることが示唆された。

COBI の至適用量を決定するため、配合錠を用いた健康成人被験者での第 I 相試験 (GS-US-236-0101 試験) を実施した。本試験では、EVG, FTC 及び TDF の含量をそれぞれ 150 mg, 200 mg 及び 300 mg と固定し、COBI を 100 mg あるいは 150 mg 含有する 2 種の配合錠を使用して、EVG/r 150/100 mg を投与した際の EVG の曝露量との比較によって COBI の至適用量を検討した。その結果、COBI 100 mg を含有する配合錠では、EVG/r 150/100 mg 投与と比較して、EVG トラフ濃度 ( $C_{\text{tau}}$ ) は 40% 低かったが、COBI 150 mg を含有する配合錠では、EVG/r 150/100 mg 投与と比較して、同程度の EVG  $C_{\text{tau}}$  を得ることが出来た。このことから、COBI の至適用量を 150 mg と決定した。

#### 1.5.3.4.1.4 COBI の第 III 相試験 (GS-US-216-0114 試験)

COBI の第 III 相試験として、抗レトロウイルス療法による治療が未経験の HIV-1 感染症患者を対象とし、FTC/TDF 併用下で ATV/co と ATV/r の有効性と安全性を比較する試験 (GS-US-216-0114 試験) を実施中である。本試験は継続中であるため、投与 48 週時点での中間結果を記載した。

本試験において、有効性の主要評価項目は snapshot 解析のアルゴリズムを用いて、投与 48 週後の血漿中 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の症例比率を評価し、対照群との非劣性について検証した。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、ATV/co + FTC/TDF 併用療法が ATV/r + FTC/TDF 併用療法に対して非劣性であると結論づけると定義した。本試験における投与 48 週後の血漿中 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の症例比率は、ATV/co 群で 85.2%，ATV/r 群で 87.4%，両群間の有効率の差は -2.2% (95% CI : -7.4%, 3.0%) であった。群間差の 95% CI 下限 (-7.4%) は -12% を上回り、事前に設定した非劣性の基準を満たしたことから、ATV/co 群は ATV/r 群に対し非劣性であることが示された。

本試験における投与 48 週後の有害事象発現率は ATV/co 群で 92.4%，ATV/r 群で 92.8% であり、両群で同程度であった。また、有害事象による中止率は、ATV/co 群で 7.3%，ATV/r 群で 7.2% であり、両群で同程度であった。

#### 1.5.3.4.1.5 スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の各有効成分の含有量

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の第 II 相試験及び第 III 相試験は、前述した EVG 及び COBI の至適用量と FTC 及び TDF の承認用量を含有するスタリビルド<sup>®</sup>配合錠 (EVG/COBI/FTC/TDF 150/150/200/300 mg) を用いて実施した。

#### 1.5.3.4.2 スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の主要臨床試験

##### 1.5.3.4.2.1 申請する適応症に関する比較対照試験

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠は、抗レトロウイルス療法による治療が未経験の HIV-1 感染症患者を対象に、1 日 1 回 1 錠の投与で治療可能な配合錠として開発が進められた。第 II 相試験の結果から、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠のウイルス学的及び免疫学的効果が示され、忍容性についても確認されたことから、検証試験として 2 つの第 III 相試験が実施された。以下に第 III 相試験の結果概略を示した。

#### 1.5.3.4.2.1.1 Atripla<sup>®</sup>を対照とした第 III 相試験 (GS-US-236-0102 試験)

抗レトロウイルス療法による治療が未経験の HIV-1 感染症患者を対象として、Atripla<sup>®</sup>を比較対照薬として設定し、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の有効性及び安全性を検証した。

有効性の主要評価項目の解析結果 (ITT 解析対象例における Snapshot 解析) において、投与 48 週後のウイルス学的成功率 (血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の達成比率) は、スタリビルド群で 87.6%、Atripla 群で 84.1% であり、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠は Atripla<sup>®</sup>に対して非劣性であることが確認された。また、投与 96 週後のウイルス学的成功率は、スタリビルド群で 84.2%、Atripla 群で 81.5% であった。なお両群ともに、薬剤耐性ウイルスの発現による治療失敗率は低かった。

本試験では、両群ともに重篤な有害事象の発現率及び有害事象による治験薬投与中止率は低く、スタリビルド群及び Atripla 群は、ともに良好な忍容性を示した。

#### 1.5.3.4.2.1.2 ATV/r + FTC/TDF を対照とした第 III 相試験 (GS-US-236-0103 試験)

抗レトロウイルス療法による治療が未経験の HIV-1 感染症患者を対象として、ATV/r + FTC/TDF を比較対照薬として設定し、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の有効性及び安全性を検証した。

有効性の主要評価項目の解析結果 (ITT 解析対象例における Snapshot 解析) において、投与 48 週後のウイルス学的成功率 (血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の達成比率) は、スタリビルド群で 89.5%、ATV/r + FTC/TDF 群で 87.0% であり、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠は ATV/r + FTC/TDF に対して非劣性であることが確認された。また、投与 96 週後のウイルス学的成功率は、スタリビルド群で 83.3%、ATV/r + FTC/TDF 群で 82.3% であった。なお両群ともに、薬剤耐性ウイルスの発現による治療失敗率は低かった。

本試験では、両群ともに重篤な有害事象の発現率及び有害事象による治験薬投与中止率は低く、スタリビルド群及び ATV/r + FTC/TDF 群は、ともに良好な忍容性を示した。

### 1.5.4 スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の特徴及び有用性について

#### (1) スタリビルド<sup>®</sup>配合錠により、服薬アドヒアラנסの維持に重要な 1 日 1 回 1錠の投与で HIV-1 感染症の治療が可能となる

現在の HIV 感染症の治療目標は、長期間にわたり継続的にウイルス量を検出限界以下に抑制することである。高い服薬率が維持されない場合、ウイルス量の再上昇や薬剤耐性ウイルスが誘導される可能性があることから、服薬アドヒアラنسの維持・向上は極めて重要である。

HIV 感染症患者を対象とした前向き試験において、投与回数の少ない治療レジメンは服薬アドヒアラنسが良好であるとされており<sup>3), 4)</sup>、また、治療に対する患者満足度については、服薬回数及び服薬錠数の少ない治療レジメンにおいて高くなることが報告されている<sup>5)</sup>。服薬が簡便な 1 日 1 回 1錠投与の治療レジメンは、高い服薬アドヒアラنسの維持と高い治療満足度が得られ、その結果、持続的にウイルス量を検出限界以下に抑制できることが示唆されている。

1日1回1錠の投与でHIV-1感染症の治療が可能であるスタリビルド<sup>®</sup>配合錠は、有用な治療選択肢の1つとなり得る。

(2) 良好的な安全性プロファイルが確認されている

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の2つの第III相試験では、抗HIV治療ガイドラインで初回治療のレジメンとして推奨されているAtripla<sup>®</sup>あるいはATV/r + FTC/TDFを対照薬として設定した。これら2つの第III相試験の投与96週後の結果を併合し、各群の安全性プロファイルの比較を行った。また、表2にいずれかの群で2%以上発現した副作用の一覧を示した。

1) 有害事象による治験薬投与中止率

スタリビルド群、Atripla群及びATV/r + FTC/TDF群の有害事象による治験薬投与中止率はそれぞれ4.6%、6.8%及び5.9%であった。

2) 副作用発現率

スタリビルド群、Atripla群及びATV/r + FTC/TDF群の副作用の発現率はそれぞれ47.1%、67.9%及び59.7%であった。副作用の発現率が10%以上であった事象は、スタリビルド群で、悪心(15.7%)及び下痢(12.1%)、Atripla群で、異常な夢(26.4%)、浮動性めまい(20.7%)及び下痢(11.1%)、ATV/r + FTC/TDF群で、下痢(16.9%)、悪心(13.5%)及び黄疸眼(13.2%)であった。

投与96週後までの安全性評価において、有害事象による治験薬投与中止率及び副作用の発現率については、スタリビルド群が最も少なかった。また、スタリビルド群で頻度の高い副作用は悪心及び下痢であったが、これらの副作用はAtripla群あるいはATV/r + FTC/TDF群でも同程度発現しており、スタリビルド群で特徴的な副作用は認められなかった。

一方、Atripla群における異常な夢及び浮動性めまいについては、Atripla<sup>®</sup>の含有成分であるEFVで多く報告される特徴的な副作用であり、ATV/r + FTC/TDF群における黄疸眼については、ATVで多く報告される特徴的な副作用である。これら他剤で報告されている特徴的な副作用については、スタリビルド群での発現は少なかった。

表 2 発現率 2%以上の副作用一覧表 (GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験)

副作用名 MedDRA/J V.15.1 SOC/PT	スタリビルド群 (N=701)		Atripla 群 (N=352)		ATV/r + FTC/TDF 群 (N=355)	
	N	発現率	N	発現率	N	発現率
合計	330	47.1%	239	67.9%	212	59.7%
眼障害	5	0.7%	7	2.0%	51	14.4%
黄疸眼	2	0.3%	0		47	13.2%
胃腸障害	202	28.8%	90	25.6%	112	31.5%
悪心	110	15.7%	30	8.5%	48	13.5%
下痢	85	12.1%	39	11.1%	60	16.9%
嘔吐	15	2.1%	4	1.1%	10	2.8%
鼓腸	15	2.1%	1	0.3%	27	7.6%
腹部膨満	6	0.9%	3	0.9%	8	2.3%
一般・全身障害および投与部位の状態	51	7.3%	45	12.8%	34	9.6%
疲労	31	4.4%	27	7.7%	22	6.2%
肝胆道系障害	2	0.3%	2	0.6%	36	10.1%
黄疸	0		1	0.3%	31	8.7%
代謝および栄養障害	24	3.4%	14	4.0%	23	6.5%
食欲減退	11	1.6%	6	1.7%	8	2.3%
神経系障害	86	12.3%	107	30.4%	46	13.0%
頭痛	50	7.1%	13	3.7%	22	6.2%
浮動性めまい	21	3.0%	73	20.7%	15	4.2%
傾眠	7	1.0%	24	6.8%	4	1.1%
精神障害	96	13.7%	129	36.6%	30	8.5%
異常な夢	61	8.7%	93	26.4%	13	3.7%
不眠症	20	2.9%	29	8.2%	5	1.4%
うつ病	4	0.6%	13	3.7%	3	0.8%
不安	4	0.6%	7	2.0%	1	0.3%
皮膚および皮下組織障害	36	5.1%	61	17.3%	36	10.1%
発疹	12	1.7%	28	8.0%	11	3.1%
そう痒症	5	0.7%	10	2.8%	2	0.6%

以上より、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠は良好な安全性プロファイルを有するものと考えられた。また、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠は、EFV や ATV で問題となっている特徴的な副作用の発現率は低く、これらの薬剤の副作用が原因で、治療を開始することが困難な症例に対しても、新たな治療選択肢の1つとして有望であると考えられる。

(3) 様々な背景の抗レトロウイルス療法による治療が未経験の HIV-1 感染症患者において、明確な有効性が確認されている

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の2つの第III相試験の投与48週後のウイルス学的成功率について、年齢、性別、人種、投与開始前の血漿中 HIV-1 RNA 量及び投与開始前の CD4 陽性 T リンパ球数に関する層別解析を行った。その結果、年齢、性別、人種、投与開始前の血漿中 HIV-1 RNA 量及び投与開始前の CD4 陽性 T リンパ球数のそれぞれの層別におけるウイルス学的成功率の差の点推定値は概ねゼロ以上であり、対照群と比較し、スタリビルド群の良好な有効性が示された（図1）。

同様の層別解析を投与96週後についても行った。その結果、それぞれの層別におけるウイルス学的成功率の差の点推定値は概ねゼロ付近にあり、スタリビルド群は対照群と同様の有効性を示した（図2）。

これらのことから、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠は抗レトロウイルス療法による治療が未経験の HIV-1 感染症患者に対する治療において、患者背景や HIV-1 感染症の疾患特性にかかわらず効果的な治療レジメンの1つとなることが示唆される。

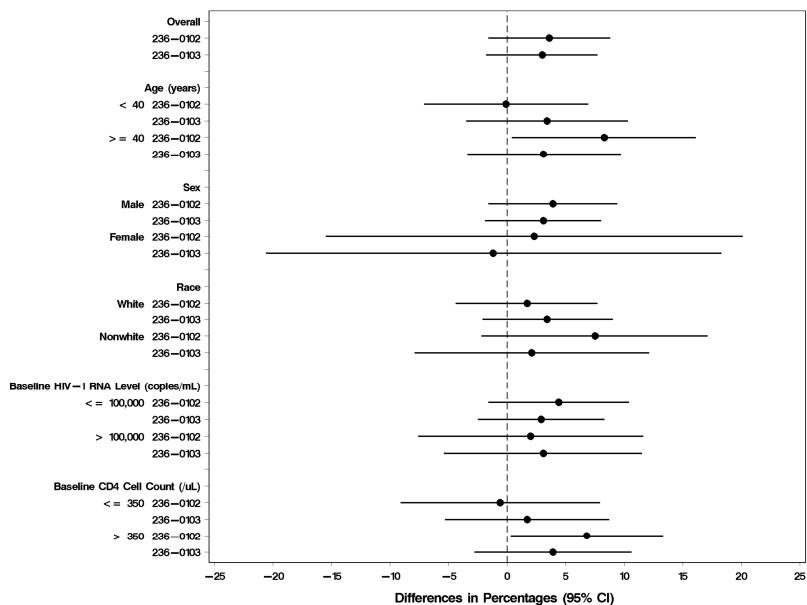


図 1 投与48週後の血漿中 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の症例比率に関する層別結果  
(GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験)

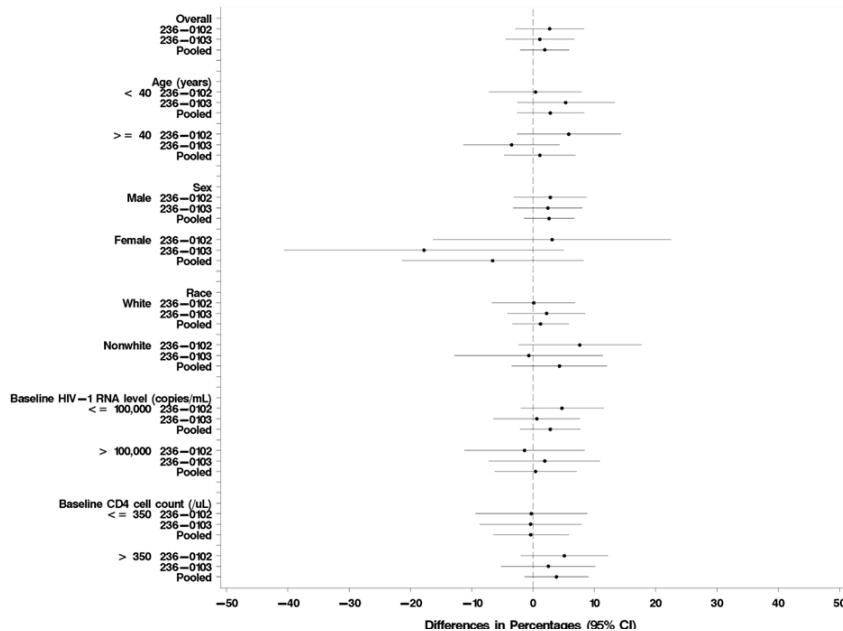


図 2 投与 96 週後の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の症例比率に関する層別結果  
(GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験)

### 1.5.5 まとめ

海外で実施されたスタリビルド<sup>®</sup>配合錠の臨床試験において、抗レトロウイルス療法による治療が未経験の HIV-1 感染症患者に対するスタリビルド<sup>®</sup>配合錠の良好な安全性及び忍容性並びに持続的な有効性が確認された。ウイルス学的成功率においては、抗 HIV 治療ガイドラインで初回治療に用いるレジメンとして推奨されている Atripla<sup>®</sup>あるいは ATV/r + FTC/TDF に対する非劣性が確認された。治験薬投与中止率は少なく、また、対照薬である EFV や ATV/r で懸念されている有害事象（異常な夢、浮動性めまい、黄疸眼及び黄疸等）の発現も少なかった。

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠は「1 日 1 回 1錠」の服薬にて HIV-1 感染症の治療が可能となり、服薬回数及び服薬錠数の減少によって服薬アドヒアラנסの維持・向上に寄与すると考えられる。また、良好な安全性及び忍容性が示されたことから、臨床的に有用性が高い薬剤と考えられ、初回治療に用いる抗レトロウイルス療法として推奨されることが期待できる。

本邦では、「1 日 1 回 1錠」の服薬で HIV-1 感染症の治療が可能な薬剤は上市されておらず、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠は今後の HIV-1 感染症の治療において重要な治療選択肢の 1 つになると考えられる。

### 1.5.6 参考文献

- 1) DeJesus E, Berger D, Markowitz M, et al. Antiviral activity, pharmacokinetics, and dose response of the HIV-1 integrase inhibitor GS-9137 (JTK-303) in treatment-naive and treatment-experienced patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Sep;43(1):1-5.
- 2) Zolopa AR, Berger DS, Lampiris H, et al. Activity of elvitegravir, a once-daily integrase inhibitor, against resistant HIV Type 1: results of a phase 2, randomized, controlled, dose-ranging clinical trial. *J Infect Dis*. 2010 Mar 15;201(6):814-22.
- 3) Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 2006 Jan 19;354(3):251-60.
- 4) Molina JM, Podsadecki TJ, Johnson MA, et al. A lopinavir/ritonavir-based once-daily regimen results in better compliance and is non-inferior to a twice-daily regimen through 96 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007 Dec;23(12):1505-14.
- 5) Stone VE, Jordan J, Tolson J, et al. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Jul 1;36(3):808-16.

別添資料1-1. 開発スケジュール（品質に関する試験、薬理試験、薬物動態試験）

試験項目	
品質に関する試験	物理的化学的性質並びに規格及び試験方法
	安定性試験 原薬
	安定性試験 製剤
薬理試験	効力を裏付ける試験
	副次的薬理試験
	安全性薬理試験
	薬力学的薬物相互作用試験
薬物動態試験	分析法及びバリデーション報告書
	吸收
	分布
	代謝
	排泄
	薬物動態学的薬物相互作用

別添資料1-2. 開発スケジュール（毒性試験）

試験項目	試験内容			試験番号
単回投与毒性試験	EVG	ラット, イヌ		JTK303-TX-001/002/014
	COBI	マウス, ラット		PC-216-2013/2013-PK TX-216-2003
反復投与毒性試験	EVG	EVG+COBI	3ヶ月投与	ラット TX-236-2001
		1ヶ月投与	2週間投与	ラット JTK303-TX-012
			1ヶ月投与	ラット JTK303-TX-003
			3ヶ月投与	イヌ JTK303-TX-004
		6ヶ月投与	マウス	TX-183-2004
			ラット	JTK303-TX-021 TX-183-2007
		9ヶ月投与	ラット	JTK303-TX-022
	COBI	5~7日間投与	ラット	TX-216-2027/2027-TK
			イヌ	TX-216-2002/2002-TK
		2週間投与	マウス	TX-216-2025/2032
			ラット	TX-216-2001/2001-TK
	1ヶ月投与	3ヶ月投与	マウス	TX-216-2041
			ラット	TX-216-2004
			イヌ	TX-216-2005
	6ヶ月投与	マウス	TX-216-2026	
		ラット	TX-216-2024	
	9ヶ月投与	ラット	TX-216-2017	
		イヌ	TX-216-2016	

別添資料1-2. 開発スケジュール（毒性試験）

試験項目	試験内容	試験番号	
遺伝毒性試験	In Vitro 試験	EVG	JTK303-TX-005/006
		COBI	TX-216-2010/2011
	In Vivo 試験	EVG	JTK303-TX-007
		COBI	TX-216-2012
がん原性試験	長期がん原性試験	EVG	TX-183-2011/2012
		COBI	TX-216-2030/2031
生殖発生毒性試験	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	EVG	JTK303-TX-019 TX-183-2003
		COBI	TX-216-2023
	胚・胎児発生に関する試験	EVG	JTK303-TX-020 TX-183-2001/2002/2008
		COBI	TX-216-2018/2019/2020/2021
	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	EVG	TX-183-2006
		COBI	TX-216-2033
	新生児を用いた試験	EVG	TX-183-2006
		COBI	TX-216-2033
局所刺激性試験		EVG	TX-183-2020/2021
		COBI	TX-216-2043/2044
その他の毒性試験	抗原性試験	EVG	TX-183-2022
		COBI	TX-216-2042
	免疫毒性試験	EVG	JTK303-TX-011
		COBI	TX-216-2022
	毒性発現の機序に関する試験	EVG	JTK303-TX-018/024/025/026/027/028/029

別添資料1-2. 開発スケジュール（毒性試験）

試験項目	試験内容		試験番号	
その他の毒性試験	不純物の毒性試験	EVG+COBI	TX-236-2002	
		EVG	TX-183-2010/2023/2024	
		COBI	TX-216-2045/2046	
	その他の試験	EVG	JTK303-TX-008/009/010/013/015/017	
		GS-8374*	TX-201-2003/2004/2005/2008	

\*: ギリヤド社のHIVプロテアーゼ阻害薬

別添資料1-3. 開発スケジュール（臨床試験）

試験項目	化合物	試験内容	試験番号
バイオアベイラビリティ（BA）試験	スタリビルド	食事の影響試験	GS-US-236-0105
比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験	EVG	新製剤（150mg錠）と旧製剤（125mg錠）の相対BA試験	GS-US-183-0140
	スタリビルド	COBI処方変更に伴う新旧製剤の相対BA試験	GS-US-236-0110
健康被験者における臨床薬物動態（PK）及び初期忍容性試験	EVG	RTV併用投与時のブースト効果を確認するパイロット試験	GS-US-183-0102
		RTVの用量設定パイロット試験	GS-US-183-0113
		マスバランス試験	GS-US-183-0126
	COBI	単回及び反復投与試験	GS-US-216-0101
		高用量試験	GS-US-216-0113
		マスバランス試験	GS-US-216-0111
	スタリビルド	COBIの用量設定試験	GS-US-236-0101
内因性要因を検討したPK試験	EVG	肝機能低下患者を対象とした薬物動態試験	GS-US-183-0133
	COBI	腎機能低下患者を対象とした試験	GS-US-216-0124
外因性要因を検討したPK試験	EVG	ATV/rとのDDI試験（EVG減量投与試験）	GS-US-183-0106
		ATV/rとのDDI試験	GS-US-183-0108
		LPV/r（カレトラ <sup>®</sup> 配合錠）とのDDI試験	GS-US-183-0116
		制酸剤又はプロトンポンプ阻害薬とのDDI試験	GS-US-183-0119
		ケトコナゾールとのDDI試験	GS-US-183-0146
	COBI	H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬又はプロトンポンプ阻害薬とのDDI試験	GS-US-216-0120
		H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬とのDDI試験（同時投与）	GS-US-216-0122
		ATV, ロスバスタチン又はリファブチンとのDDI試験	GS-US-216-0123
	スタリビルド	経口避妊薬とのDDI試験	GS-US-236-0106

別添資料1-3. 開発スケジュール（臨床試験）

試験項目	化合物	試験内容	試験番号
外因性要因を検討したPK試験	GS-8374*	GS-8374又はDRVとのDDI試験	GS-US-201-0104
健康被験者における臨床薬力学（PD）試験及びPK/PD試験	EVG	QT/QTc試験	GS-US-183-0128
	COBI	QT/QTc試験	GS-US-216-0107
		150mg錠処方変更に伴う新旧製剤のBA試験	GS-US-216-0116
		CYP2B6, CYP2D6, 及び薬物排出トランスポーターPgpとのDDI試験	GS-US-216-0112
		GFRマーカーを用いた腎機能評価試験	GS-US-216-0121
患者におけるPD試験及びPK/PD試験	EVG	コンセプト確認（POC）試験	GS-US-183-0101
		第II相試験： 用量設定試験（EVG/r vs CPI/r）	GS-US-183-0105
申請する適応症に関する比較対照試験	スタリビルド	第III相試験： 検証試験（スタリビルド®配合錠 vs Atripla®）	GS-US-236-0102
		第III相試験： 検証試験（スタリビルド®配合錠 vs ATV/r+FTC/TDF）	GS-US-236-0103
		第II相試験： 探索試験（スタリビルド®配合錠 vs Atripla®）	GS-US-236-0104
その他の臨床試験	EVG	日本人対象：単回投与試験	XAX1-1
		日本人対象：単回投与固溶体製剤試験	XAX1-2
		第III相試験： 検証試験（抗HIV基礎療法併用下でのEVG/r vs RAL）	GS-US-183-0145
	COBI	第III相試験： 検証試験（ATV/co+FTC/TDF vs ATV/r+FTC/TDF）	GS-US-216-0114

\* : キリアド社のHIVプロテアーゼ阻害薬

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠

1.6 外国における使用状況等に関する資料

## スタリビルド<sup>®</sup>配合錠

(エルビテグラビル／コビシstatt／エムトリシタビン／  
テノホビル ジソプロキシルフル酸塩)

### 第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

#### 1.6 外国における使用状況等に関する資料

日本たばこ産業株式会社

## 目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 .....	3
1.6.1 外国における承認状況 .....	3
1.6.2 米国添付文書 .....	3
1.6.3 米国添付文書翻訳版 .....	3

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### 1.6.1 外国における承認状況

本剤は、2012年8月27日に米国において最初の承認を取得し、2012年11月26日にカナダで承認を取得した。また、EU（中央審査方式）、[REDACTED]、オーストラリア及び[REDACTED]で審査中の段階にある（表1）。

表1 外国における承認状況

国名 又は 地域名	販売名	許可 年月日	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
米国	STRIBILD	2012年 8月27日	エルビテグラビル 150 mg, コビシスタット 150 mg, エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル ジソプロ キシルフルマル酸塩 300 mg。	スタリビルド配合錠 は、インテグラーゼ阻 害薬 1 成分、薬物動態 学的増強因子 1 成分、 核酸系逆転写酵素阻害 薬 2 成分からなる配合 錠であり、抗レトロウ イルス療法による治療 が未経験の成人における HIV-1 感染症治療の ために使用する。	推奨用法及び用量：1 錠を 1 日 1 回食事とともに服用する。 腎機能障害患者への投与：クレアチニクリアランス推定値が 70 mL/min 未満の患者には本剤の投与を開始しないこと。クレアチニクリアランス推定値が 50 mL/min 未満に低下した患者は投与を中止すること。
カナダ	STRIBILD	2012年 11月26日	エルビテグラビル 150 mg, コビシスタット 150 mg, エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル ジソプロ キシルフルマル酸塩 300 mg。	スタリビルド配合錠 (エルビテグラビル／ コビシスタット／エム トリシタビン／テノホ ビル ジソプロキシル フルマル酸塩) は、抗レ トロウイルス療法によ る治療が未経験の 18 歳以上の HIV-1 感染症 患者に対する単独治療 薬である。	推奨用量は、1錠(エルビテグラビル 150 mg, コビシスタット 150 mg, エムトリシタビン 200 mg, テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩 300 mg)を 1 日 1 回食事とともに服用する。

### 1.6.2 米国添付文書

米国における添付文書を、別添資料1に示した。

### 1.6.3 米国添付文書翻訳版

米国における添付文書の翻訳版を、別添資料2に示した。

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

**STРИBILD™ (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate) Tablets, for oral use**

Initial U.S. Approval: 2012

**WARNING: LACTIC ACIDOSIS/SEVERE HEPATOMEGALY WITH STEATOSIS and POST TREATMENT ACUTE EXACERBATION OF HEPATITIS B**

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogs, including tenofovir disoproxil fumarate, a component of STRIBILD. (5.1)
- STРИBILD is not approved for the treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients coinfecting with HIV-1 and HBV who have discontinued EMTRIVA or VIREAD, two of the components of STRIBILD. Hepatic function should be monitored closely in these patients. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted. (5.2)

**INDICATIONS AND USAGE**

STРИBILD, a combination of 1 integrase strand transfer inhibitor, 1 pharmacokinetic enhancer, and 2 nucleos(t)ide analog HIV-1 reverse transcriptase inhibitors, is indicated as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in adults who are antiretroviral treatment-naïve. (1)

**DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- Recommended dose: One tablet taken once daily with food. (2)
- Dosing in renal impairment: STRIBILD should not be initiated in patients with estimated creatinine clearance below 70 mL per minute. Discontinue in patients with estimated creatinine clearance below 50 mL per minute. (2)

**DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

Tablets: 150 mg of elvitegravir, 150 mg of cobicistat, 200 mg of emtricitabine, and 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate. (3)

**CONTRAINDICATIONS**

- Coadministration of STRIBILD with drugs that:
  - are highly dependent on CYP3A for clearance and for which elevated plasma concentrations are associated with serious and/or life-threatening adverse events. (4)
  - strongly induce CYP3A which may lead to lower exposure of one or more components and loss of efficacy of STRIBILD which may result in loss of virologic response and possible resistance. (4)

**WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- New onset or worsening renal impairment: Can include acute renal failure and Fanconi syndrome. Assess creatinine clearance (CLcr), urine glucose and urine protein before initiating treatment with STRIBILD. Monitor CLcr, urine glucose, and urine protein in all patients. Monitor serum phosphorus in patients at risk for renal impairment. Avoid administering STRIBILD with concurrent or recent use of nephrotoxic drugs. (5.3)
- Coadministration with other products: Do not use with drugs containing emtricitabine or tenofovir disoproxil fumarate including ATRIPLA, COMPLERA, EMTRIVA, TRUVADA, or VIREAD; with drugs containing lamivudine; or with drugs or regimens containing ritonavir. Do not administer in combination with HEP SERA. (5.4)
- Decreases in bone mineral density (BMD): Consider monitoring BMD in patients with a history of pathologic fracture or other risk factors of osteoporosis or bone loss. (5.5)
- Redistribution/accumulation of body fat: Observed in patients receiving antiretroviral therapy. (5.6)
- Immune reconstitution syndrome: May necessitate further evaluation and treatment. (5.7)

**ADVERSE REACTIONS**

Most common adverse drug reactions to STRIBILD (incidence greater than or equal to 10%, all grades) are nausea and diarrhea. (6.1)

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

**DRUG INTERACTIONS**

- STРИBILD is a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection; therefore, STRIBILD should not be administered with other antiretroviral medications for treatment of HIV-1 infection. (5.4, 7)
- STРИBILD can alter the concentration of drugs metabolized by CYP3A or CYP2D6. Drugs that induce CYP3A can alter the concentrations of one or more components of STRIBILD. Consult the full prescribing information prior to and during treatment for potential drug-drug interactions. (4, 7, 12.3)

**USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- Pregnancy: Use during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk. (8.1)
- Nursing mothers: Women infected with HIV should be instructed not to breastfeed due to the potential for HIV transmission. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-Approved Patient Labeling.

Revised: 08/2012

---

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*****WARNING: LACTIC ACIDOSIS/SEVERE HEPATOMEGALY WITH STEATOSIS and POST TREATMENT ACUTE EXACERBATION OF HEPATITIS B****1 INDICATIONS AND USAGE****2 DOSAGE AND ADMINISTRATION****3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS****4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis
- 5.2 Patients Coinfected with HIV-1 and HBV
- 5.3 New Onset or Worsening Renal Impairment
- 5.4 Use with Other Antiretroviral Products
- 5.5 Decreases in Bone Mineral Density
- 5.6 Fat Redistribution
- 5.7 Immune Reconstitution Syndrome

**6 ADVERSE REACTIONS**

- 6.1 Adverse Reactions from Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

**7 DRUG INTERACTIONS**

- 7.1 Potential for STRIBILD to Affect Other Drugs
- 7.2 Potential for Other Drugs to Affect One or More Components of STRIBILD
- 7.3 Drugs Affecting Renal Function
- 7.4 Established and Other Potentially Significant Interactions
- 7.5 Drugs without Clinically Significant Interaction with STRIBILD

**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

**10 OVERDOSAGE****11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.4 Microbiology

**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

**14 CLINICAL STUDIES****16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING****17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

\* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### **WARNING: LACTIC ACIDOSIS/SEVERE HEPATOMEGALY WITH STEATOSIS and POST TREATMENT ACUTE EXACERBATION OF HEPATITIS B**

Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogs, including tenofovir disoproxil fumarate, a component of STRIBILD, in combination with other antiretrovirals [See *Warnings and Precautions (5.1)*].

STRI BILD is not approved for the treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection and the safety and efficacy of STRIBILD have not been established in patients coinfected with HBV and HIV-1. Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are coinfected with HBV and human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) and have discontinued EMTRIVA or VIREAD, which are components of STRIBILD. Hepatic function should be monitored closely with both clinical and laboratory follow-up for at least several months in patients who are coinfected with HIV-1 and HBV and discontinue STRIBILD. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted [See *Warnings and Precautions (5.2)*].

## **1 INDICATION AND USAGE**

STRI BILD™ is indicated as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in adults who are antiretroviral treatment-naïve.

## **2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

The recommended dose of STRIBILD is one tablet taken orally once daily with food [See *Clinical Pharmacology (12.3)*].

*Renal Impairment:* STRIBILD should not be initiated in patients with estimated creatinine clearance below 70 mL per min. Because STRIBILD is a fixed-dose combination tablet, STRIBILD should be discontinued if estimated creatinine clearance declines below 50 mL per min during treatment with STRIBILD as dose interval adjustment required for emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate (tenofovir DF) cannot be achieved [See *Warnings and Precautions (5.3)*, *Adverse Reactions (6.1)*, *Use in Specific Populations (8.6)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*, and *Clinical Studies (14)*].

*Hepatic Impairment:* No dose adjustment of STRIBILD is required in patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment. No pharmacokinetic or safety data are available regarding the use of STRIBILD in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C). Therefore, STRIBILD is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment [See *Use in Specific Populations (8.7)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

STRIBILD is available as tablets. Each tablet contains 150 mg of elvitegravir, 150 mg of cobicistat, 200 mg of emtricitabine, and 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate (tenofovir DF, equivalent to 245 mg of tenofovir disoproxil).

The tablets are green, capsule-shaped, film-coated, debossed with “GSI” on one side and the number “1” surrounded by a square box ( 1 ) on the other side of the tablet.

### 4 CONTRAINDICATIONS

Coadministration of STRIBILD is contraindicated with drugs that are highly dependent on CYP3A for clearance and for which elevated plasma concentrations are associated with serious and/or life-threatening events. These drugs and other contraindicated drugs (which may lead to reduced efficacy of STRIBILD and possible resistance) are listed in Table 1 [See *Drug Interactions (7.4), Clinical Pharmacology (12.3)*].

**Table 1 Drugs that are Contraindicated with STRIBILD**

Drug Class	Drugs within class that are contraindicated with STRIBILD	Clinical Comment
Alpha 1-Adrenoreceptor Antagonist	Alfuzosin	Potential for increased alfuzosin concentrations, which can result in hypotension.
Antimycobacterial	Rifampin	Rifampin is a potent inducer of CYP450 metabolism. STRIBILD should not be used in combination with rifampin, as this may cause significant decrease in the plasma concentration of elvitegravir and cobicistat. This may result in loss of therapeutic effect to STRIBILD.
Ergot Derivatives	Dihydroergotamine Ergotamine Methylergonovine	Potential for serious and/or life-threatening events such as acute ergot toxicity characterized by peripheral vasospasm and ischemia of the extremities and other tissues.
GI Motility Agent	Cisapride	Potential for serious and/or life-threatening events such as cardiac arrhythmias.
Herbal Products	St. John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Patients taking STRIBILD should not use products containing St. John's wort because coadministration may result in reduced plasma concentrations of elvitegravir and cobicistat. This may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.
HMG-CoA Reductase Inhibitors	Lovastatin Simvastatin	Potential for serious reactions such as myopathy, including rhabdomyolysis.
Neuroleptic	Pimozide	Potential for serious and/or life-threatening events such as cardiac arrhythmias.
Phosphodiesterase-5	Sildenafil <sup>a</sup> when dosed as REVATIO	A safe and effective dose in combination with STRIBILD has not been established for sildenafil

<b>(PDE5) Inhibitor</b>	for the treatment of pulmonary arterial hypertension	(REVATIO) when used for the treatment of pulmonary hypertension. There is increased potential for sildenafil-associated adverse events (which include visual disturbances, hypotension, priapism, and syncope).
<b>Sedative/hypnotics</b>	Triazolam Orally administered midazolam <sup>b</sup>	Triazolam and orally administered midazolam are extensively metabolized by CYP3A4. Coadministration of triazolam or orally administered midazolam with STRIBILD may cause large increases in the concentration of these benzodiazepines. The potential exists for serious and/or life threatening events such as prolonged or increased sedation or respiratory depression.

a. See Drug Interactions (7), Table 5 for sildenafil when dosed as VIAGRA for erectile dysfunction.

b. See Drug Interactions (7), Table 5 for parenterally administered midazolam.

## 5      WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1    Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis

Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogs, including tenofovir DF, a component of STRIBILD, in combination with other antiretrovirals. A majority of these cases have been in women. Obesity and prolonged nucleoside exposure may be risk factors.

Particular caution should be exercised when administering nucleoside analogs to any patient with known risk factors for liver disease; however, cases have also been reported in patients with no known risk factors. Treatment with STRIBILD should be suspended in any patient who develops clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity (which may include hepatomegaly and steatosis even in the absence of marked transaminase elevations).

### 5.2    Patients Coinfected with HIV-1 and HBV

It is recommended that all patients with HIV-1 be tested for the presence of chronic hepatitis B virus (HBV) before initiating antiretroviral therapy. STRIBILD is not approved for the treatment of chronic HBV infection and the safety and efficacy of STRIBILD have not been established in patients coinfected with HBV and HIV-1. Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are coinfected with HBV and HIV-1 and have discontinued emtricitabine or tenofovir DF, two of the components of STRIBILD. In some patients infected with HBV and treated with EMTRIVA, the exacerbations of hepatitis B were associated with liver decompensation and liver failure. Patients who are coinfected with HIV-1 and HBV should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months after stopping treatment with STRIBILD. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted.

### **5.3 New Onset or Worsening Renal Impairment**

Renal impairment, including cases of acute renal failure and Fanconi syndrome (renal tubular injury with severe hypophosphatemia), has been reported with the use of tenofovir DF and with the use of STRIBILD [See *Adverse Reactions (6.2)*].

In the clinical trials of STRIBILD over 48 weeks (N=701), 8 (1.1%) subjects in the STRIBILD group and 1 (0.1%) subject in the combined comparator groups discontinued study drug due to a renal adverse event. Four (0.6%) of the subjects who received STRIBILD developed laboratory findings consistent with proximal renal tubular dysfunction leading to discontinuation of STRIBILD compared to none in the comparator groups. Two of these four subjects had renal impairment (i.e. estimated creatinine clearance less than 70 mL per min) at baseline. The laboratory findings in these 4 subjects with evidence of proximal tubulopathy improved but did not completely resolve in all subjects upon discontinuation of STRIBILD. Renal replacement therapy was not required for these subjects.

Estimated creatinine clearance, urine glucose and urine protein should be documented in all patients prior to initiating therapy. STRIBILD should not be initiated in patients with estimated creatinine clearance below 70 mL per min.

Routine monitoring of estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein should be performed during STRIBILD therapy in all patients. Additionally, serum phosphorus should be measured in patients at risk for renal impairment.

Although cobicistat may cause modest increases in serum creatinine and modest declines in estimated creatinine clearance without affecting renal glomerular function [See *Adverse Reactions (6.1)*], patients who experience a confirmed increase in serum creatinine of greater than 0.4 mg per dL from baseline should be closely monitored for renal safety.

STRIBILD should be avoided with concurrent or recent use of a nephrotoxic agent.

The emtricitabine and tenofovir DF components of STRIBILD are primarily excreted by the kidney. STRIBILD should be discontinued if estimated creatinine clearance declines below 50 mL per min as dose interval adjustment required for emtricitabine and tenofovir DF cannot be achieved with the fixed-dose combination tablet.

### **5.4 Use with Other Antiretroviral Products**

STRIBILD is indicated for use as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection and should not be coadministered with other antiretroviral products.

STRIBILD should not be coadministered with products containing any of the same active components, emtricitabine or tenofovir DF (ATRIPLA, COMPLERA, EMTRIVA, TRUVADA, VIREAD); or with products containing lamivudine (COMBIVIR, EPIVIR, EPIVIR-HBV, EPZICOM, TRIZIVIR). STRIBILD should not be administered with adefovir dipivoxil (HEPSERA).

## **5.5 Decreases in Bone Mineral Density**

In previous clinical trials, tenofovir DF has been associated with decreases in bone mineral density (BMD) and increases in biochemical markers of bone metabolism (serum bone-specific alkaline phosphatase, serum osteocalcin, serum C telopeptide, and urinary N telopeptide), suggesting increased bone turnover. Serum parathyroid hormone levels and 1.25 Vitamin D levels were also higher in subjects receiving VIREAD. The effects of tenofovir DF-associated changes in BMD on future fracture risk are unknown. For additional information, please consult the VIREAD prescribing information.

Cases of osteomalacia (associated with proximal renal tubulopathy and which may contribute to fractures) have been reported in association with the use of tenofovir DF [See *Adverse Reactions* (6.2)].

In Study 103, BMD was assessed by DEXA in a non-random subset of 120 subjects. Mean percentage decreases in BMD from baseline to Week 48 in the STRIBILD group (N = 54) were comparable to the atazanavir + ritonavir +TRUVADA group (N = 66) at the lumbar spine (-2.6% versus -3.3%, respectively) and at the hip (-3.1% versus -3.9%, respectively). In Studies 102 and 103, bone fractures occurred in 9 subjects (1.3%) in the STRIBILD group, 6 subjects (1.7%) in the ATRIPLA group, and 6 subjects (1.7%) in the atazanavir + ritonavir + TRUVADA group. These findings were consistent with data from an earlier 144-week trial of treatment-naïve subjects receiving tenofovir DF + lamivudine + efavirenz.

Assessment of BMD should be considered for HIV-1 infected patients who have a history of pathologic bone fracture or other risk factors for osteoporosis or bone loss. Although the effect of supplementation with calcium and vitamin D was not studied, such supplementation may be beneficial in all patients. If bone abnormalities are suspected, then appropriate consultation should be obtained.

## **5.6 Fat Redistribution**

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

## 5.7 Immune Reconstitution Syndrome

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

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

## 6 ADVERSE REACTIONS

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

- Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis [See *Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)*].
- Severe Acute Exacerbations of Hepatitis B [See *Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2)*].
- New Onset or Worsening Renal Impairment [See *Warnings and Precautions (5.3)*].
- Decreases in Bone Mineral Density [See *Warnings and Precautions (5.5)*].
- Immune Reconstitution Syndrome [See *Warnings and Precautions (5.7)*].

### 6.1 Adverse Reactions from Clinical Trials Experience

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

The safety assessment of STRIBILD is based on pooled data from 1408 subjects in two comparative clinical trials, Study 102 and Study 103, in antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected adult subjects. A total of 701 subjects received STRIBILD once daily for at least 48 weeks.

The proportion of subjects who discontinued treatment with STRIBILD, ATRIPLA (efavirenz 600 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir DF 300 mg) or atazanavir + ritonavir + TRUVADA (emtricitabine 200 mg/tenofovir DF 300 mg) due to adverse events, regardless of severity, was 3.7%, 5.1% and 5.1%, respectively. Table 2 displays the frequency of adverse drug reactions greater than or equal to 5%.

**Table 2 Treatment-Emergent Adverse Drug Reactions<sup>a</sup> (all grades) Reported in ≥ 5% of Subjects in Any Treatment Arm in Studies 102 and 103 (Week 48 analysis)**

	<b>STRIBILD N=701</b>	<b>ATRIPLA N=352</b>	<b>Atazanavir + ritonavir + TRUVADA N=355</b>
<b>EYE DISORDERS</b>			
Ocular icterus	<1%	0%	13%
<b>GASTROINTESTINAL DISORDERS</b>			
Diarrhea	12%	11%	16%
Flatulence	2%	<1%	7%
Nausea	16%	9%	13%
<b>GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS</b>			
Fatigue	5%	7%	6%
<b>HEPATOBILIARY DISORDERS</b>			
Jaundice	0%	<1%	8%
<b>NERVOUS SYSTEM DISORDERS</b>			
Somnolence	1%	7%	1%
Headache	7%	4%	6%
Dizziness	3%	20%	4%
<b>PSYCHIATRIC DISORDERS</b>			
Insomnia	3%	8%	1%
Abnormal dreams	9%	26%	3%
<b>SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS</b>			
Rash <sup>b</sup>	3%	15%	6%

a. Frequencies of adverse reactions are based on all treatment-emergent adverse events, attributed to study drugs.

b. Rash event includes dermatitis, drug eruption, eczema, pruritus, pruritus generalized, rash, rash erythematous, rash generalized, rash macular, rash maculo-papular, rash morbilliform, rash popular, rash pruritic, and urticaria.

See *Warnings and Precautions (5.3)*, for a discussion of renal adverse events from clinical trials experience with STRIBILD.

**Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate:** In addition to the adverse drug reactions observed with STRIBILD, the following adverse drug reactions occurred in at least 5% of treatment-experienced or treatment-naive subjects receiving emtricitabine or tenofovir DF with other antiretroviral agents in other clinical trials: depression, abdominal pain, dyspepsia, vomiting, fever, pain, nasopharyngitis, pneumonia, sinusitis, upper respiratory tract infection, arthralgia, back pain, myalgia, paresthesia, peripheral

neuropathy (including peripheral neuritis and neuropathy), anxiety, increased cough, and rhinitis.

Skin discoloration has been reported with higher frequency among emtricitabine-treated subjects; it was manifested by hyperpigmentation on the palms and/or soles and was generally mild and asymptomatic. The mechanism and clinical significance are unknown.

**Laboratory Abnormalities:** The frequency of treatment-emergent laboratory abnormalities (Grades 3-4) occurring in at least 2% of subjects receiving STRIBILD in Studies 102 and 103 are presented in Table 3.

**Table 3      Laboratory Abnormalities (Grades 3-4) Reported in  $\geq 2\%$  of Subjects Receiving STRIBILD in Studies 102 and 103 (Week 48 analysis)**

	STRIBILD	ATRIPLA	Atazanavir + ritonavir + TRUVADA
Laboratory Parameter Abnormality	N=701	N=352	N=355
AST ( $>5.0 \times$ ULN)	2%	3%	4%
Amylase <sup>a</sup> ( $>2.0 \times$ ULN)	2%	2%	4%
Creatine Kinase ( $\geq 10.0 \times$ ULN)	5%	11%	7%
Urine RBC (Hematuria) ( $> 75$ RBC/HPF)	3%	1%	2%

a. For subjects with serum amylase  $> 1.5 \times$  upper limit of normal, lipase test was also performed. The frequency of increased lipase (Grades 3-4) occurring in STRIBILD (N=58), ATRIPLA (N=33), and atazanavir + ritonavir + TRUVADA (N=33) was 12%, 15%, and 21%, respectively.

Proteinuria (all grades) occurred in 39% of subjects receiving STRIBILD, 29% of subjects receiving ATRIPLA, and 24% of subjects receiving atazanavir + ritonavir + TRUVADA.

The cobicistat component of STRIBILD has been shown to increase serum creatinine and decrease estimated creatinine clearance due to inhibition of tubular secretion of creatinine without affecting renal glomerular function. In Studies 102 and 103, increases in serum creatinine and decreases in estimated creatinine clearance occurred early in treatment with STRIBILD, after which they stabilized. The mean  $\pm$  SD change in serum creatinine after 48 weeks of treatment was  $0.14 \text{ mg per dL} \pm 0.13 \text{ mg per dL}$  for STRIBILD,  $0.01 \text{ mg per dL} \pm 0.12 \text{ mg per dL}$  for ATRIPLA, and  $0.09 \text{ mg per dL} \pm 0.13 \text{ mg per dL}$  for atazanavir + ritonavir + TRUVADA. The mean  $\pm$  SD change in estimated glomerular filtration rate (eGFR) by Cockcroft-Gault method after 48 weeks of treatment was  $-13.9 \pm 14.9 \text{ mL per min}$  for STRIBILD,  $-1.6 \pm 16.5 \text{ mL per min}$  for ATRIPLA, and  $-9.3 \pm 15.8 \text{ mL per min}$  for atazanavir + ritonavir + TRUVADA. Elevation in serum creatinine (all grades) occurred in 7% of subjects receiving STRIBILD, 1% of subjects receiving ATRIPLA, and 4% of subjects receiving atazanavir + ritonavir + TRUVADA.

*Emtricitabine or Tenofovir Disoproxil Fumarate:* In addition to the laboratory abnormalities observed with STRIBILD, the following laboratory abnormalities have been previously reported in subjects treated with emtricitabine or tenofovir DF with other antiretroviral agents in other clinical trials: Grades 3 or 4 laboratory abnormalities of ALT (M: greater than 215 U per L; F: greater than 170 U per L), alkaline phosphatase (greater than 550 U per L), bilirubin (greater than 2.5 x ULN), serum glucose (less than 40 or greater than 250 mg per dL), glycosuria (greater than or equal to 3+), neutrophils (less than 750 per mm<sup>3</sup>), fasting cholesterol (greater than 240 mg per dL), and fasting triglycerides (greater than 750 mg per dL).

*Serum Lipids:* In the clinical trials of STRIBILD, a similar percentage of subjects receiving STRIBILD, ATRIPLA, and atazanavir + ritonavir + TRUVADA were on lipid lowering agents at baseline (11%, 11%, and 12%, respectively). While receiving study drug through Week 48, an additional 4% of STRIBILD subjects were started on lipid lowering agents, compared to 5% of ATRIPLA and 7% of atazanavir + ritonavir + TRUVADA subjects. During the first 48 weeks of study drug exposure, 1% or fewer subjects in any treatment arm experienced Grades 3 or 4 elevations in fasting cholesterol (greater than 300 mg per dL) or fasting triglycerides (greater than 750 mg per dL).

Changes from baseline in total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, and triglycerides are presented in Table 4.

**Table 4 Lipid Values, Mean Change from Baseline, Reported in Subjects Receiving STRIBILD or Comparator in Studies 102 and 103**

	STRIBILD N=701		ATRIPLA N=352		Atazanavir + ritonavir + TRUVADA N=355	
	Baseline	Week 48	Baseline	Week 48	Baseline	Week 48
	mg/dL	Change <sup>a</sup>	mg/dL	Change <sup>a</sup>	mg/dL	Change <sup>a</sup>
Total Cholesterol (fasted)	166 [N=675]	+11 [N=606]	161 [N=343]	+19 [N=298]	168 [N=337]	+9 [N=287]
HDL-cholesterol (fasted)	43 [N=675]	+6 [N=605]	43 [N=343]	+8 [N=298]	42 [N=335]	+5 [N=284]
LDL-cholesterol (fasted)	100 [N=675]	+10 [N=606]	97 [N=343]	+17 [N=298]	101 [N=337]	+11 [N=288]
Triglycerides (fasted)	122 [N=675]	+13 [N=606]	121 [N=343]	+13 [N=298]	132 [N=337]	+29 [N=287]

a. The change from baseline is the mean of within-patient changes from baseline for patients with both baseline and Week 48 values.

## 6.2 Postmarketing Experience

Because postmarketing reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. The following adverse reactions have been identified during post approval use of tenofovir DF. No additional postmarketing adverse reactions specific for emtricitabine have been identified.

### Immune System Disorders

allergic reaction, including angioedema

### Metabolism and Nutrition Disorders

lactic acidosis, hypokalemia, hypophosphatemia

### Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders

dyspnea

### Gastrointestinal Disorders

pancreatitis, increased amylase, abdominal pain

### Hepatobiliary Disorders

hepatic steatosis, hepatitis, increased liver enzymes (most commonly AST, ALT gamma GT)

### Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

rash

### Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders

rhabdomyolysis, osteomalacia (manifested as bone pain and which may contribute to fractures), muscular weakness, myopathy

### Renal and Urinary Disorders

acute renal failure, renal failure, acute tubular necrosis, Fanconi syndrome, proximal renal tubulopathy, interstitial nephritis (including acute cases), nephrogenic diabetes insipidus, renal insufficiency, increased creatinine, proteinuria, polyuria

### General Disorders and Administration Site Conditions

asthenia

The following adverse reactions, listed under the body system headings above, may occur as a consequence of proximal renal tubulopathy: rhabdomyolysis, osteomalacia, hypokalemia, muscular weakness, myopathy, hypophosphatemia.

## 7 DRUG INTERACTIONS

See also *Contraindications* (4) and *Clinical Pharmacology* (12.3).

**STRIBILD is a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection; therefore, STRIBILD should not be administered with other antiretroviral medications for treatment of HIV-1 infection. Complete information regarding potential drug-drug interactions with other antiretroviral medications is not provided.**

STRIBILD should not be used in conjunction with protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors due to potential drug-drug interactions including altered and/or suboptimal pharmacokinetics of cobicistat, elvitegravir, and/or the coadministered antiretroviral products. STRIBILD should not be administered concurrently with products containing ritonavir or regimens containing ritonavir due to similar effects of cobicistat and ritonavir on CYP3A.

### 7.1 Potential for STRIBILD to Affect Other Drugs

Cobicistat, a component of STRIBILD, is an inhibitor of CYP3A and CYP2D6. The transporters that cobicistat inhibits include p-glycoprotein (P-gp), BCRP, OATP1B1 and OATP1B3. Thus, coadministration of STRIBILD with drugs that are primarily metabolized by CYP3A or CYP2D6, or are substrates of P-gp, BCRP, OATP1B1 or OATP1B3 may result in increased plasma concentrations of such drugs. Elvitegravir is a modest inducer of CYP2C9 and may decrease the plasma concentrations of CYP2C9 substrates.

### 7.2 Potential for Other Drugs to Affect One or More Components of STRIBILD

Elvitegravir and cobicistat, components of STRIBILD, are metabolized by CYP3A. Cobicistat is also metabolized, to a minor extent, by CYP2D6.

Drugs that induce CYP3A activity are expected to increase the clearance of elvitegravir and cobicistat, resulting in decreased plasma concentration of cobicistat and elvitegravir, which may lead to loss of therapeutic effect of STRIBILD and development of resistance (see Table 5).

Coadministration of STRIBILD with other drugs that inhibit CYP3A may decrease the clearance and increase the plasma concentration of cobicistat (see Table 5).

## 7.3 Drugs Affecting Renal Function

Because emtricitabine and tenofovir, components of STRIBILD are primarily excreted by the kidneys by a combination of glomerular filtration and active tubular secretion, coadministration of STRIBILD with drugs that reduce renal function or compete for active tubular secretion may increase concentrations of emtricitabine, tenofovir, and other renally eliminated drugs. Some examples of drugs that are eliminated by active tubular secretion include, but are not limited to acyclovir, cidofovir, ganciclovir, valacyclovir, and valganciclovir.

## 7.4 Established and Other Potentially Significant Interactions

Table 5 provides a listing of established or potentially clinically significant drug-drug interactions. The drug interactions described are based on studies conducted with either STRIBILD, the components of STRIBILD, (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir DF) as individual agents and/or in combination, or are predicted drug interactions that may occur with STRIBILD [for magnitude of interaction, see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. The table includes potentially significant interactions but is not all inclusive.

**Table 5      Established and Other Potentially Significant<sup>a</sup> Drug Interactions:  
Alteration in Dose or Regimen May Be Recommended Based on Drug  
Interaction Studies or Predicted Interaction**

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration <sup>b</sup>	Clinical Comment
<b>Acid Reducing Agents:</b> Antacids* (for example aluminum and magnesium hydroxide)	↓ elvitegravir	Elvitegravir plasma concentrations are lower when STRIBILD is administered simultaneously with antacids. It is recommended to separate STRIBILD and antacid administration by at least 2 hours.
<b>Proton Pump Inhibitors</b> H <sub>2</sub> Receptor Antagonists	↔ elvitegravir	No dose adjustment is needed when STRIBILD is combined with either H <sub>2</sub> receptor antagonists or proton pump inhibitors.
<b>Antiarrhythmics:</b> e.g. amiodarone bepridil digoxin* disopyramide flecainide systemic lidocaine mexiletine propafenone quinidine	↑ antiarrhythmics ↑ digoxin	Concentrations of these antiarrhythmic drugs may be increased when coadministered with STRIBILD. Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring, if available, is recommended for antiarrhythmics when coadministered with STRIBILD.

<b>Antibacterials:</b> clarithromycin telithromycin	↑ clarithromycin ↑ telithromycin ↑ cobicistat	Concentrations of clarithromycin and/or cobicistat may be altered when clarithromycin is coadministered with STRIBILD.  <u>Patients with CLcr greater than or equal to 60 mL/min:</u> No dose adjustment of clarithromycin is required. <u>Patients with CLcr between 50 mL/min and 60 mL/min:</u> The dose of clarithromycin should be reduced by 50%. Concentrations of telithromycin and/or cobicistat may be increased when telithromycin is coadministered with STRIBILD.
<b>Anticoagulants:</b> warfarin	Effect on warfarin unknown	Concentrations of warfarin may be affected upon coadministration with STRIBILD. It is recommended that the international normalized ratio (INR) be monitored upon coadministration with STRIBILD.
<b>Anticonvulsants:</b> carbamazepine oxcarbazepine phenobarbital phenytoin  clonazepam ethosuximide	↑ carbamazepine ↓ elvitegravir ↓ cobicistat  ↑ clonazepam ↑ ethosuximide	Coadministration of carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, or phenytoin with STRIBILD may significantly decrease cobicistat and elvitegravir plasma concentrations, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance. Alternative anticonvulsants should be considered.  Concentrations of clonazepam and ethosuximide may be increased when coadministered with STRIBILD. Clinical monitoring is recommended upon coadministration with STRIBILD.
<b>Antidepressants:</b> Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) e.g. paroxetine  Tricyclic Antidepressants (TCAs) e.g. amitriptyline desipramine imipramine nortriptyline bupropion  trazodone	↑ SSRIs ↑ TCAs ↑ trazodone	Concentrations of these antidepressant agents may be increased when coadministered with STRIBILD. Careful dose titration of the antidepressant and monitoring for antidepressant response is recommended.
<b>Antifungals:</b> itraconazole ketoconazole* voriconazole	↑ elvitegravir ↑ cobicistat ↑ itraconazole ↑ ketoconazole ↑ voriconazole	Concentrations of ketoconazole, itraconazole and voriconazole may increase upon coadministration with STRIBILD. When administering with STRIBILD, the maximum daily dose of ketoconazole or itraconazole should not exceed 200 mg per day.  An assessment of benefit/risk ratio is recommended to justify use of voriconazole with STRIBILD.

<b>Anti-gout:</b> colchicine	↑ colchicine	<p>STRIBILD should not be coadministered with colchicine to patients with renal or hepatic impairment.</p> <p><u>Treatment of gout-flares – coadministration of colchicine in patients receiving STRIBILD:</u></p> <p>0.6 mg (1 tablet) x 1 dose, followed by 0.3 mg (half tablet) 1 hour later. Treatment course to be repeated no earlier than 3 days.</p> <p><u>Prophylaxis of gout-flares – coadministration of colchicine in patients receiving STRIBILD:</u></p> <p>If the original regimen was 0.6 mg twice a day, the regimen should be adjusted to 0.3 mg once a day. If the original regimen was 0.6 mg once a day, the regimen should be adjusted to 0.3 mg once every other day.</p> <p><u>Treatment of familial Mediterranean fever – coadministration of colchicine in patients receiving STRIBILD:</u></p> <p>Maximum daily dose of 0.6 mg (may be given as 0.3 mg twice a day).</p>
<b>Antimycobacterial:</b> rifabutin* rifapentine	↓ elvitegravir ↓ cobicistat	<p>Coadministration of rifabutin and rifapentine with STRIBILD may significantly decrease elvitegravir and cobicistat plasma concentrations, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.</p> <p>Coadministration of STRIBILD with rifabutin or rifapentine is not recommended.</p>
<b>Beta-Blockers:</b> e.g. metoprolol timolol	↑ beta-blockers	Concentrations of beta-blockers may be increased when coadministered with STRIBILD. Clinical monitoring is recommended and a dose decrease of the beta blocker may be necessary when these agents are coadministered with STRIBILD.
<b>Calcium Channel Blockers:</b> e.g. amlodipine diltiazem felodipine nicardipine nifedipine verapamil	↑ calcium channel blockers	Concentrations of calcium channel blockers may be increased when coadministered with STRIBILD. Caution is warranted and clinical monitoring is recommended upon coadministration with STRIBILD.
<b>Corticosteroid:</b> <b>Systemic:</b> dexamethasone	↓ elvitegravir ↓ cobicistat	Systemic dexamethasone, a CYP3A inducer, may significantly decrease elvitegravir and cobicistat plasma concentrations, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.
<b>Corticosteroid:</b> <b>Inhaled/Nasal:</b> fluticasone	↑ fluticasone	Concomitant use of inhaled or nasal fluticasone and STRIBILD may increase plasma concentrations of fluticasone, resulting in reduced serum cortisol concentrations. Alternative corticosteroids should be considered, particularly for long term use.

<b>Endothelin Receptor Antagonists:</b> bosentan	↑ bosentan	<p><u>Coadministration of bosentan in patients on STRIBILD:</u></p> <p>In patients who have been receiving STRIBILD for at least 10 days, start bosentan at 62.5 mg once daily or every other day based upon individual tolerability.</p> <p><u>Coadministration of STRIBILD in patients on bosentan:</u></p> <p>Discontinue use of bosentan at least 36 hours prior to initiation of STRIBILD. After at least 10 days following the initiation of STRIBILD, resume bosentan at 62.5 mg once daily or every other day based upon individual tolerability.</p>
<b>HMG-CoA Reductase Inhibitors:</b> atorvastatin	↑ atorvastatin	Initiate with the lowest starting dose of atorvastatin and titrate carefully while monitoring for safety.
<b>Hormonal Contraceptives:</b> norgestimate/ethynodiol*	↑ norgestimate ↓ ethynodiol	<p>The effects of increases in the concentration of the progestational component norgestimate are not fully known and can include increased risk of insulin resistance, dyslipidemia, acne, and venous thrombosis. The potential risks and benefits associated with coadministration of norgestimate/ethynodiol with STRIBILD should be considered, particularly in women who have risk factors for these events.</p> <p>Coadministration of STRIBILD with other hormonal contraceptives (e.g., contraceptive patch, contraceptive vaginal ring, or injectable contraceptives) or oral contraceptives containing progestogens other than norgestimate has not been studied; therefore, alternative (non hormonal) methods of contraception can be considered.</p>
<b>Immuno-suppressants:</b> e.g. cyclosporine sirolimus tacrolimus	↑ immuno-suppressants	Concentrations of these immunosuppressant agents may be increased when coadministered with STRIBILD. Therapeutic monitoring of the immunosuppressive agents is recommended upon coadministration with STRIBILD.
<b>Inhaled Beta Agonist:</b> salmeterol	↑ salmeterol	Coadministration of salmeterol and STRIBILD is not recommended. Coadministration of salmeterol with STRIBILD may result in increased risk of cardiovascular adverse events associated with salmeterol, including QT prolongation, palpitations, and sinus tachycardia.
<b>Neuroleptics:</b> e.g. perphenazine risperidone thioridazine	↑ neuroleptics	A decrease in dose of the neuroleptic may be needed when coadministered with STRIBILD.

<p><b>Phosphodiesterase-5 (PDE5) Inhibitors:</b> sildenafil tadalafil vardenafil</p>	<p>↑ PDE5 inhibitors</p>	<p>Coadministration with STRIBILD may result in an increase in PDE-5 inhibitor associated adverse events, including hypotension, syncope, visual disturbances, and priapism.</p> <p><u>Use of PDE-5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension (PAH):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Use of sildenafil is contraindicated when used for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH).</li> <li>• The following dose adjustments are recommended for the use of tadalafil with STRIBILD:</li> </ul> <p><i>Coadministration of tadalafil in patients on STRIBILD:</i></p> <p>In patients receiving STRIBILD for at least 1 week, start tadalafil at 20 mg once daily. Increase tadalafil dose to 40 mg once daily based upon individual tolerability.</p> <p><i>Coadministration of STRIBILD in patients on tadalafil:</i></p> <p>Avoid use of tadalafil during the initiation of STRIBILD. Stop tadalafil at least 24 hours prior to starting STRIBILD. After at least one week following initiation of STRIBILD, resume tadalafil at 20 mg once daily. Increase tadalafil dose to 40 mg once daily based upon individual tolerability.</p> <p><u>Use of PDE-5 inhibitors for erectile dysfunction:</u></p> <p>Sildenafil at a single dose not exceeding 25 mg in 48 hours, vardenafil at a single dose not exceeding 2.5 mg in 72 hours, or tadalafil at a single dose not exceeding 10 mg in 72 hours can be used with increased monitoring for PDE-5 inhibitor associated with adverse events.</p>
<p><b>Sedative/hypnotics:</b> Benzodiazepines: e.g. Parenterally administered midazolam clorazepate diazepam estazepam flurazepam buspirone zolpidem</p>	<p>↑ sedatives/hypnotics</p>	<p>Concomitant use of parenteral midazolam with STRIBILD may increase plasma concentrations of midazolam. Coadministration should be done in a setting that ensures close clinical monitoring and appropriate medical management in case of respiratory depression and/or prolonged sedation. Dosage reduction for midazolam should be considered, especially if more than a single dose of midazolam is administered. Coadministration of oral midazolam with STRIBILD is contraindicated.</p> <p>With other sedative/hypnotics, dose reduction may be necessary and clinical monitoring is recommended.</p>

\* Indicates that a drug-drug interaction trial was conducted.

- This table is not all inclusive.
- ↑ = Increase, ↓ = Decrease, ⇔ = No Effect

## **7.5 Drugs without Clinically Significant Interactions with STRIBILD**

Based on drug interaction studies conducted with the components of STRIBILD, no clinically significant drug interactions have been either observed or are expected when STRIBILD is combined with the following drugs: entecavir, famciclovir, and ribavirin.

## **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

### **8.1 Pregnancy**

*Pregnancy Category B*

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, STRIBILD should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

*Antiretroviral Pregnancy Registry:* To monitor fetal outcomes of pregnant women exposed to STRIBILD, an Antiretroviral Pregnancy Registry has been established. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling 1-800-258-4263.

#### Animal Data

*Elvitegravir:* Studies in animals have shown no evidence of teratogenicity or an effect on reproductive function. In offspring from rat and rabbit dams treated with elvitegravir during pregnancy, there were no toxicologically significant effects on developmental endpoints. The exposures (AUC) at the embryo-fetal No Observed Adverse Effects Levels (NOAELs) in rats and rabbits were respectively 23 and 0.2 times higher than the exposure in humans at the recommended daily dose of 150 mg.

*Cobicistat:* Studies in animals have shown no evidence of teratogenicity or an effect on reproductive function. In offspring from rat and rabbit dams treated with cobicistat during pregnancy, there were no toxicologically significant effects on developmental endpoints. The exposures (AUC) at the embryo-fetal NOAELs in rats and rabbits were respectively 1.8 and 4.3 times higher than the exposure in humans at the recommended daily dose of 150 mg.

*Emtricitabine:* The incidence of fetal variations and malformations was not increased in embryofetal toxicity studies performed with emtricitabine in mice at exposures (AUC) approximately 60 times higher and in rabbits at approximately 120 times higher than human exposures at the recommended daily dose.

*Tenofovir Disoproxil Fumarate:* Reproduction studies have been performed in rats and rabbits at doses up to 14 and 19 times the human dose based on body surface area

comparisons and revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to tenofovir.

### **8.3 Nursing Mothers**

**The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV infected mothers not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV.** Studies in rats have demonstrated that elvitegravir, cobicistat, and tenofovir are secreted in milk. It is not known whether elvitegravir or cobicistat is excreted in human milk.

In humans, samples of breast milk obtained from five HIV-1 infected mothers show that emtricitabine is secreted in human milk. Breastfeeding infants whose mothers are being treated with emtricitabine may be at risk for developing viral resistance to emtricitabine. Other emtricitabine-associated risks in infants breastfed by mothers being treated with emtricitabine are unknown.

Samples of breast milk obtained from five HIV-1 infected mothers show that tenofovir is secreted in human milk. Tenofovir-associated risks, including the risk of viral resistance to tenofovir, in infants breastfed by mothers being treated with tenofovir disoproxil fumarate are unknown.

Because of both the potential for HIV transmission and the potential for serious adverse reactions in nursing infants, **mothers should be instructed not to breastfeed if they are receiving STRIBILD.**

### **8.4 Pediatric Use**

Safety and effectiveness of STRIBILD in pediatric patients less than 18 years of age have not been established [See *Clinical Pharmacology* (12.3)].

### **8.5 Geriatric Use**

Clinical studies of STRIBILD did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. In general, dose selection for the elderly patients should be cautious, keeping in mind the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy [See *Clinical Pharmacology* (12.3)].

### **8.6 Renal Impairment**

STRIBILD should not be initiated in patients with estimated creatinine clearance below 70 mL per min. Because STRIBILD is a fixed-dose combination tablet, STRIBILD

should be discontinued if estimated creatinine clearance declines below 50 mL per min during treatment with STRIBILD as dose interval adjustment required for emtricitabine and tenofovir DF cannot be achieved [See *Warnings and Precautions* (5.3), *Adverse Reactions* (6.1), *Clinical Pharmacology* (12.3), and *Clinical Studies* (14)].

## **8.7 Hepatic Impairment**

No dose adjustment of STRIBILD is required in patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment. No pharmacokinetic or safety data are available regarding the use of STRIBILD in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C). Therefore, STRIBILD is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment [See *Dosage and Administration* (2) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

## **10 OVERDOSAGE**

If overdose occurs the patient must be monitored for evidence of toxicity. Treatment of overdose with STRIBILD consists of general supportive measures including monitoring of vital signs as well as observation of the clinical status of the patient.

*Elvitegravir:* Limited clinical experience is available at doses higher than the therapeutic dose of elvitegravir. In one study, boosted elvitegravir equivalent to 2 times the therapeutic dose of 150 mg once daily for 10 days was administered to 42 healthy subjects. No severe adverse reactions were reported. The effects of higher doses are not known. As elvitegravir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by hemodialysis or peritoneal dialysis.

*Cobicistat:* Limited clinical experience is available at doses higher than the therapeutic dose of cobicistat. In two studies, a single dose of cobicistat 400 mg was administered to a total of 60 healthy subjects. No severe adverse reactions were reported. The effects of higher doses are not known. As cobicistat is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by hemodialysis or peritoneal dialysis.

*Emtricitabine:* Limited clinical experience is available at doses higher than the therapeutic dose of EMTRIVA. In one clinical pharmacology study, single doses of emtricitabine 1200 mg were administered to 11 subjects. No severe adverse reactions were reported. The effects of higher doses are not known.

Hemodialysis treatment removes approximately 30% of the emtricitabine dose over a 3 hour dialysis period starting within 1.5 hours of emtricitabine dosing (blood flow rate of 400 mL per minute and a dialysate flow rate of 600 mL per minute). It is not known whether emtricitabine can be removed by peritoneal dialysis.

*Tenofovir Disoproxil Fumarate:* Limited clinical experience at doses higher than the therapeutic dose of VIREAD 300 mg is available. In one study, 600 mg tenofovir DF

was administered to 8 subjects orally for 28 days, and no severe adverse reactions were reported. The effects of higher doses are not known. Tenofovir is efficiently removed by hemodialysis with an extraction coefficient of approximately 54%. Following a single 300 mg dose of VIREAD, a 4-hour hemodialysis session removed approximately 10% of the administered tenofovir dose.

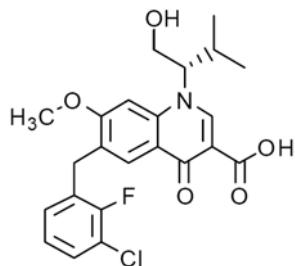
## 11 DESCRIPTION

STRIBILD is a fixed-dose combination tablet containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir DF. Elvitegravir is a HIV-1 integrase strand transfer inhibitor. Cobicistat is a mechanism-based inhibitor of cytochrome P450 (CYP) enzymes of the CYP3A family. Tenofovir DF is converted *in vivo* to tenofovir, an acyclic nucleoside phosphonate (nucleotide) analog of adenosine 5'-monophosphate. VIREAD is the brand name for tenofovir DF. Emtricitabine is a synthetic nucleoside analog of cytidine. EMTRIVA is the brand name for emtricitabine.

STRIBILD tablets are for oral administration. Each tablet contains 150 mg of elvitegravir, 150 mg of cobicistat, 200 mg of emtricitabine, and 300 mg of tenofovir DF (equivalent to 245 mg of tenofovir disoproxil). The tablets include the following inactive ingredients: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, silicon dioxide, croscarmellose sodium, hydroxypropyl cellulose, sodium lauryl sulfate, and magnesium stearate. The tablets are film-coated with a coating material containing indigo carmine (FD&C Blue #2) aluminum lake, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide, and yellow iron oxide.

*Elvitegravir:* The chemical name of elvitegravir is 6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[(2S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid.

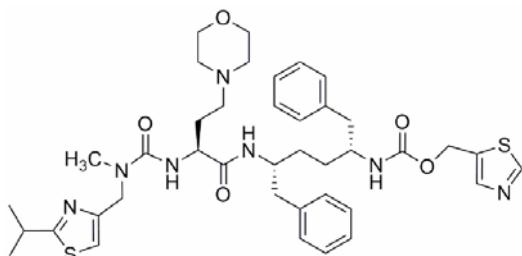
It has a molecular formula of C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClFNO<sub>5</sub> and a molecular weight of 447.9. It has the following structural formula:



Elvitegravir is a white to pale yellow powder with a solubility of less than 0.3 micrograms per mL in water at 20 °C.

*Cobicistat:* The chemical name for cobicistat is 1,3-thiazol-5-ylmethyl [(2R,5R)-5-[(2S)-2-[(methyl[2-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl]carbamoyl)amino]-4-(morpholin-4-yl)butanoyl]amino]-1,6-diphenylhexan-2-yl]carbamate.

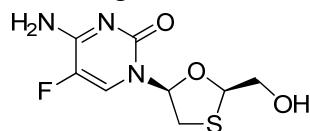
It has a molecular formula of  $C_{40}H_{53}N_7O_5S_2$  and a molecular weight of 776.0. It has the following structural formula:



Cobicistat is adsorbed onto silicon dioxide. Cobicistat on silicon dioxide is a white to pale yellow solid with a solubility of 0.1 mg per mL in water at 20 °C.

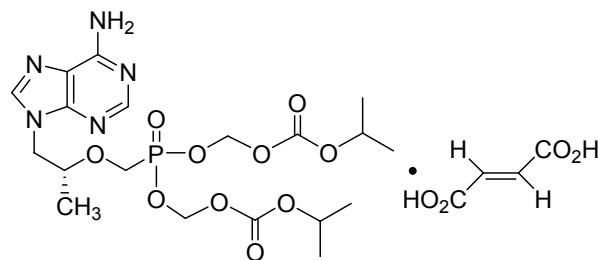
*Emtricitabine*: The chemical name of emtricitabine is 5-fluoro-1-[(2R,5S)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine. Emtricitabine is the (-)-enantiomer of a thio analog of cytidine, which differs from other cytidine analogs in that it has a fluorine in the 5-position.

It has a molecular formula of  $C_8H_{10}FN_3O_3S$  and a molecular weight of 247.25. It has the following structural formula:



Emtricitabine is a white to off-white crystalline powder with a solubility of approximately 112 mg per mL in water at 25 °C.

*Tenofovir Disoproxil Fumarate*: Tenofovir DF is a fumaric acid salt of the bis-isopropoxycarbonyloxymethyl ester derivative of tenofovir. The chemical name of tenofovir DF is 9-[(*R*)-2-[[bis[[isopropoxycarbonyl]oxy]methoxy]phosphinyl]methoxy]propyl]adenine fumarate (1:1). It has a molecular formula of  $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \bullet C_4H_4O_4$  and a molecular weight of 635.51. It has the following structural formula:



Tenofovir DF is a white to off-white crystalline powder with a solubility of 13.4 mg per mL in water at 25 °C. All dosages are expressed in terms of tenofovir DF except where otherwise noted.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

STRIBILD is a fixed-dose combination of antiviral drugs elvitegravir boosted by the pharmacokinetic enhancer cobicistat, emtricitabine, and tenofovir DF [See *Microbiology* (12.4)].

### 12.2 Pharmacodynamics

#### *Effects on Electrocardiogram*

Thorough QT studies have been conducted for elvitegravir and cobicistat. The effect of the other two components, tenofovir and emtricitabine, or the combination regimen STRIBILD on the QT interval is not known.

The effect of multiple doses of elvitegravir 125 and 250 mg (coadministered with 100 mg ritonavir) on QTc interval was evaluated in a randomized, placebo- and active-controlled (moxifloxacin 400 mg) parallel group thorough QT study in 126 healthy subjects. In a study with demonstrated ability to detect small effects, the upper bound of the one-sided 95% confidence interval for the largest placebo adjusted, baseline-corrected QTc based on Fridericia's correction method (QTcF) was below 10 ms, the threshold for regulatory concern. The dose of 250 mg elvitegravir (with 100 mg ritonavir) is expected to cover the high exposure clinical scenario.

The effect of a single dose of cobicistat 250 mg and 400 mg on QTc interval was evaluated in a randomized, placebo- and active-controlled (moxifloxacin 400 mg) four-period crossover thorough QT study in 48 healthy subjects. In a study with demonstrated ability to detect small effects, the upper bound of the one-sided 95% confidence interval for the largest placebo adjusted, baseline-corrected QTc based on individual correction method (QTc) was below 10 ms, the threshold for regulatory concern. The dose of 400 mg cobicistat is expected to cover the high exposure clinical scenario. Prolongation of the PR interval was noted in subjects receiving cobicistat in the same study. The maximum mean (95% upper confidence bound) difference in PR from placebo after baseline-correction was 9.5 (12.1) ms for 250 mg dose and 20.2 (22.8) for 400 mg dose cobicistat. Because the 150 mg cobicistat dose used in the STRIBILD fixed-dose combination tablet is lower than the lowest dose studied in the thorough QT study, it is unlikely that treatment with STRIBILD will result in clinically relevant PR prolongation.

## 12.3 Pharmacokinetics

### *Pharmacokinetics in Adults*

#### Absorption and Bioavailability

**STRIBILD:** Following oral administration of STRIBILD with food in HIV-1 infected subjects, peak plasma concentrations were observed 4 hours post-dose for elvitegravir, 3 hours post-dose for cobicistat, 3 hours post-dose for emtricitabine, and 2 hours for tenofovir following the rapid conversion of tenofovir DF (see Table 6 for additional pharmacokinetic parameters).

**Table 6 Pharmacokinetic Parameters of Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir Exposure Following Oral Administration of STRIBILD in HIV-Infected Subjects**

Parameter Mean $\pm$ SD [range: min:max]	Elvitegravir <sup>a</sup>	Cobicistat <sup>b</sup>	Emtricitabine <sup>b</sup>	Tenofovir <sup>b</sup>
C <sub>max</sub> (microgram per mL)	1.7 $\pm$ 0.4 [0.4:3.7]	1.1 $\pm$ 0.4 [0.1:2.1]	1.9 $\pm$ 0.5 [0.6:3.6]	0.45 $\pm$ 0.2 [0.2:1.2]
AUC <sub>tau</sub> (microgram•hour per mL)	23.0 $\pm$ 7.5 [4.4:69.8]	8.3 $\pm$ 3.8 [0.5:18.3]	12.7 $\pm$ 4.5 [5.2:34.1]	4.4 $\pm$ 2.2 [2.1:18.2]
C <sub>trough</sub> (microgram per mL)	0.45 $\pm$ 0.26 [0.05:2.34]	0.05 $\pm$ 0.13 [0.01:0.92]	0.14 $\pm$ 0.25 [0.04:1.94]	0.10 $\pm$ 0.08 [0.04:0.58]

SD = Standard Deviation

a. From Population Pharmacokinetic analysis, N=419.

b. From Intensive Pharmacokinetic analysis, N=61-62, except cobicistat C<sub>trough</sub> N=53.

#### Effect of Food on Oral Absorption

Relative to fasting conditions, the administration of single dose STRIBILD with a light meal (~373 kcal, 20% fat) increased the mean systemic exposure of elvitegravir and tenofovir by 34% and 24%, respectively. The alterations in mean systemic exposures of cobicistat and emtricitabine were not clinically significant.

Relative to fasting conditions, the administration of single dose STRIBILD with a high fat meal (~ 800 kcal, 50% fat) increased the mean systemic exposure of elvitegravir and tenofovir by 87% and 23%, respectively. The alterations in mean systemic exposures of cobicistat and emtricitabine were not clinically significant.

STRIBILD should be taken with food.

## Distribution

*Elvitegravir:* Elvitegravir is 98-99% bound to human plasma proteins and binding is independent of drug concentration over the range of 1 ng per mL to 1.6 micrograms per mL. The mean blood-to-plasma ratio was 0.73.

*Cobicistat:* Cobicistat is 97-98% bound to human plasma proteins and the mean blood-to-plasma ratio was approximately 0.5.

*Emtricitabine:* *In vitro* binding of emtricitabine to human plasma proteins is less than 4% and is independent of drug concentration over the range of 0.02–200 micrograms per mL.

*Tenofovir Disoproxil Fumarate:* *In vitro* binding of tenofovir to human plasma proteins is less than 0.7% and is independent of concentration over the range of 0.01–25 micrograms per mL.

## Metabolism

*Elvitegravir:* The majority of elvitegravir metabolism is mediated by CYP3A enzymes. Elvitegravir also undergoes glucuronidation via UGT1A1/3 enzymes.

*Cobicistat:* Cobicistat is metabolized by CYP3A and to a minor extent by CYP2D6 enzymes and does not undergo glucuronidation.

Emtricitabine and tenofovir are not significantly metabolized.

## Elimination

*Elvitegravir:* The median terminal plasma half-life of elvitegravir following administration of STRIBILD is approximately 12.9 hours. After single dose administration of [<sup>14</sup>C] elvitegravir (coadministered with 100 mg ritonavir), 94.8 % and 6.7 % of the administered dose was excreted in feces and urine, respectively.

*Cobicistat:* The median terminal plasma half-life of cobicistat following administration of STRIBILD is approximately 3.5 hours. With single dose administration of [<sup>14</sup>C] cobicistat after multiple dosing of cobicistat for six days, 86.2 % and 8.2 % of the administered dose was excreted in feces and urine, respectively.

Emtricitabine and tenofovir are primarily excreted in the urine by a combination of glomerular filtration and active tubular secretion.

## *Special Populations*

### Patients with Renal Impairment

*Elvitegravir and cobicistat:* A study of the pharmacokinetics of cobicistat-boosted elvitegravir was performed in healthy subjects and subjects with severe renal impairment (estimated creatinine clearance less than 30 mL per min). No clinically relevant differences in elvitegravir or cobicistat pharmacokinetics were observed between healthy subjects and subjects with severe renal impairment.

*Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate:* The pharmacokinetics of emtricitabine and tenofovir are altered in subjects with estimated creatinine clearance below 50 mL per min or with end stage renal disease requiring dialysis, [See *Warnings and Precautions* (5.3) and *Use in Specific Populations* (8.6)].

### Patients with Hepatic Impairment

*Elvitegravir and cobicistat:* A study of the pharmacokinetics of cobicistat-boosted elvitegravir was performed in healthy subjects and subjects with moderate hepatic impairment. No clinically relevant differences in elvitegravir or cobicistat pharmacokinetics were observed between subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) and healthy subjects. No dosage adjustment of elvitegravir or cobicistat is necessary for patients with mild to moderate hepatic impairment. The effect of severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) on the pharmacokinetics of elvitegravir or cobicistat has not been studied [See *Use in Specific Populations* (8.7)].

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

*Tenofovir Disoproxil Fumarate:* The pharmacokinetics of tenofovir following a 300 mg dose of VIREAD has been studied in healthy subjects with moderate to severe hepatic impairment. No clinically relevant differences in tenofovir pharmacokinetics were observed between subjects with hepatic impairment and healthy subjects.

### Hepatitis B and/or Hepatitis C Virus Co-infection

*Elvitegravir.* Limited data from population pharmacokinetic analysis (N=24) indicated that hepatitis B and/or C virus infection had no clinically relevant effect on the exposure of cobicistat boosted elvitegravir.

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

*Emtricitabine and Tenofovir*: Pharmacokinetics of emtricitabine and tenofovir DF have not been fully evaluated in subjects coinfected with hepatitis B and/or C virus.

#### Race

*Elvitegravir*: Population pharmacokinetic analysis of elvitegravir in HIV-1 infected subjects indicated that race had no clinically relevant effect on the exposure of cobicistat-boosted elvitegravir.

*Cobicistat*: There were insufficient pharmacokinetic data in the clinical trials to determine the effect of race on the pharmacokinetics of cobicistat.

*Emtricitabine*: No pharmacokinetic differences due to race have been identified following the administration of EMTRIVA.

*Tenofovir Disoproxil Fumarate*: There were insufficient numbers from racial and ethnic groups other than Caucasian to adequately determine potential pharmacokinetic differences among these populations following the administration of VIREAD.

#### Gender

No clinically relevant pharmacokinetic differences have been observed between men and women for cobicistat-boosted elvitegravir, emtricitabine and tenofovir DF. There was insufficient pharmacokinetic data in clinical trials to determine the effect of gender on the pharmacokinetics of cobicistat.

#### Pediatric Patients

Emtricitabine has been studied in pediatric subjects from 3 months to 17 years of age. Tenofovir DF has been studied in pediatric subjects from 2 years to less than 18 years of age. The pharmacokinetics of elvitegravir or cobicistat in pediatric subjects have not been established [See *Use in Specific Populations (8.4)*].

#### Geriatric Patients

Pharmacokinetics of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine and tenofovir have not been fully evaluated in elderly (65 years of age and older) patients [See *Use in Specific Populations (8.5)*].

#### *Assessment of Drug Interactions*

[See also *Contraindications (4)* and *Drug Interactions (7)*]

The drug-drug interaction studies described in Tables 7 and 8 were conducted with STRIBILD, elvitegravir (coadministered with cobicistat or ritonavir), or cobicistat administered alone.

As STRIBILD is indicated for use as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection and should not be administered with other antiretroviral medications, information regarding drug-drug interactions with other antiretrovirals agents is not provided [See *Warnings and Precautions* (5.4)].

The effects of coadministered drugs on the exposure of elvitegravir are shown in Table 7. The effects of elvitegravir or cobicistat on the exposure of coadministered drugs are shown in Table 8. For information regarding clinical recommendations, see *Drug Interactions* (7).

**Table 7 Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetic Parameters for Elvitegravir in the Presence of the Coadministered Drug<sup>a</sup>**

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	Elvitegravir Dose (mg)	Cobicistat or Ritonavir Booster Dose (mg)	N	Mean Ratio of Elvitegravir Pharmacokinetic Parameters (90% CI); No effect = 1.00		
					C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
Antacids	20 mL single dose given 4 hours before elvitegravir	50 single dose	Ritonavir 100 single dose	8	0.95 (0.84,1.07)	0.96 (0.88,1.04)	1.04 (0.93,1.17)
	20 mL single dose given 4 hours after elvitegravir			10	0.98 (0.88,1.10)	0.98 (0.91,1.06)	1.00 (0.90,1.11)
	20 mL single dose given 2 hours before elvitegravir			11	0.82 (0.74,0.91)	0.85 (0.79,0.91)	0.90 (0.82,0.99)
	20 mL single dose given 2 hours after elvitegravir			10	0.79 (0.71,0.88)	0.80 (0.75,0.86)	0.80 (0.73,0.89)
Famotidine	40 once daily given 12 hours after elvitegravir	150 once daily	Cobicistat 150 once daily	10	1.02 (0.89,1.17)	1.03 (0.95,1.13)	1.18 (1.05,1.32)
	40 once daily given simultaneously with elvitegravir			16	1.00 (0.92,1.10)	1.03 (0.98,1.08)	1.07 (0.98,1.17)

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	Elvitegravir Dose (mg)	Cobicistat or Ritonavir Booster Dose (mg)	N	Mean Ratio of Elvitegravir Pharmacokinetic Parameters (90% CI); No effect = 1.00		
					C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
Ketoconazole	200 twice daily	150 once daily	Ritonavir 100 once daily	18	1.17 (1.04,1.33)	1.48 (1.36,1.62)	1.67 (1.48,1.88)
Omeprazole	40 once daily given 2 hours before elvitegravir	50 once daily	Ritonavir 100 once daily	9	0.93 (0.83,1.04)	0.99 (0.91,1.07)	0.94 (0.85,1.04)
	20 once daily given 2 hours before elvitegravir	150 once daily	Cobicistat 150 once daily	11	1.16 (1.04,1.30)	1.10 (1.02,1.19)	1.13 (0.96,1.34)
	20 once daily given 12 hours after elvitegravir			11	1.03 (0.92,1.15)	1.05 (0.93,1.18)	1.10 (0.92,1.32)
Rifabutin	150 once every other day	150 once daily	Cobicistat 150 once daily	12	0.91 (0.84,0.99)	0.79 (0.74,0.85)	0.33 (0.27,0.40)
Rosuvastatin	10 single dose	150 once daily	Cobicistat 150 once daily	10	0.94 (0.83,1.07)	1.02 (0.91,1.14)	0.98 (0.83,1.16)

a. All interaction studies conducted in healthy volunteers.

**Table 8 Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetic Parameters for Coadministered Drug in the Presence of Elvitegravir, Elvitegravir plus Cobicistat, Cobicistat, or STRIBILD<sup>a</sup>**

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	Elvitegravir Dose <sup>b</sup> (mg)	Cobicistat or Ritonavir Booster Dose (mg)	N	Mean Ratio of Coadministered Drug Pharmacokinetic Parameters <sup>c</sup> (90% CI); No effect = 1.00		
					C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
Desipramine	50 single dose	N/A	Cobicistat 150 once daily	8	1.24 (1.08,1.44)	1.65 (1.36,2.02)	NC
Digoxin	0.5 single dose	N/A	Cobicistat 150 once daily	22	1.41 (1.29,1.55)	1.08 (1.00, 1.17)	NC
Norgestimate/ethinyl estradiol	0.180/0.215/0.250 norgestimate once daily	150 once daily <sup>d</sup>	Cobicistat 150 once daily <sup>d</sup>	13	2.08 (2.00,2.17)	2.26 (2.15,2.37)	2.67 (2.43,2.92)
	0.025 ethinyl estradiol once daily				0.94 (0.86,1.04)	0.75 (0.69,0.81)	0.56 (0.52,0.61)

Rifabutin	150 once every other day	150 once daily	Cobicistat 150 once daily	12	1.09 (0.98,1.20) <sup>e</sup>	0.92 (0.83,1.03) <sup>e</sup>	0.94 (0.85,1.04) <sup>e</sup>
25-O-desacetyl-rifabutin				12	4.84 (4.09,5.74) <sup>e</sup>	6.25 (5.08,7.69) <sup>e</sup>	4.94 (4.04,6.04) <sup>e</sup>
Rosuvastatin	10 single dose	150 single dose	Cobicistat 150 single dose	10	1.89 (1.48,2.42)	1.38 (1.14,1.67)	NC

- a. All interaction studies conducted in healthy volunteers.
- b. N/A = Not Applicable
- c. NC = Not Calculated
- d. Study conducted with STRIBILD.
- e. Comparison based on rifabutin 300 mg once daily.

## 12.4 Microbiology

### Mechanism of Action

**Elvitegravir:** Elvitegravir inhibits the strand transfer activity of HIV-1 integrase (integrase strand transfer inhibitor; INSTI), an HIV-1 encoded enzyme that is required for viral replication. Inhibition of integrase prevents the integration of HIV-1 DNA into host genomic DNA, blocking the formation of the HIV-1 provirus and propagation of the viral infection. Elvitegravir does not inhibit human topoisomerases I or II.

**Cobicistat:** Cobicistat is a selective, mechanism-based inhibitor of cytochromes P450 of the CYP3A subfamily. Inhibition of CYP3A-mediated metabolism by cobicistat enhances the systemic exposure of CYP3A substrates, such as elvitegravir, where bioavailability is limited and half-life is shortened by CYP3A-dependent metabolism.

**Emtricitabine:** Emtricitabine, a synthetic nucleoside analog of cytidine, is phosphorylated by cellular enzymes to form emtricitabine 5'-triphosphate. Emtricitabine 5'-triphosphate inhibits the activity of the HIV-1 RT by competing with the natural substrate deoxycytidine 5'-triphosphate and by being incorporated into nascent viral DNA which results in chain termination. Emtricitabine 5'-triphosphate is a weak inhibitor of mammalian DNA polymerases  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$ , and mitochondrial DNA polymerase  $\gamma$ .

**Tenofovir Disoproxil Fumarate:** Tenofovir DF is an acyclic nucleoside phosphonate diester analog of adenosine monophosphate. Tenofovir DF requires initial diester hydrolysis for conversion to tenofovir and subsequent phosphorylations by cellular enzymes to form tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate inhibits the activity of HIV-1 RT by competing with the natural substrate deoxyadenosine 5'-triphosphate and, after incorporation into DNA, by DNA chain termination. Tenofovir diphosphate is a weak inhibitor of mammalian DNA polymerases  $\alpha$ ,  $\beta$ , and mitochondrial DNA polymerase  $\gamma$ .

## Antiviral Activity in Cell Culture

*Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir Disoproxil Fumarate:* The triple combination of elvitegravir, emtricitabine, and tenofovir was not antagonistic in cell culture combination antiviral activity assays and was not affected by the addition of cobicistat.

*Elvitegravir:* The antiviral activity of elvitegravir against laboratory and clinical isolates of HIV-1 was assessed in T lymphoblastoid cell lines, monocyte/macrophage cells, and primary peripheral blood lymphocytes. The 50% effective concentrations ( $EC_{50}$ ) ranged from 0.02 to 1.7 nM. Elvitegravir displayed antiviral activity in cell culture against HIV-1 clades A, B, C, D, E, F, G, and O ( $EC_{50}$  values ranged from 0.1 to 1.3 nM) and activity against HIV-2 ( $EC_{50}$  value of 0.53 nM). The antiviral activity of elvitegravir with antiretroviral drugs in two-drug combination studies was not antagonistic when combined with the INSTI raltegravir, NNRTIs (efavirenz, etravirine, or nevirapine), NRTIs (abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, or zidovudine), PIs (amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, or tipranavir), the fusion inhibitor enfuvirtide, or the CCR5 co-receptor antagonist maraviroc. Elvitegravir did not show inhibition of replication of HBV or HCV in cell culture.

*Cobicistat:* Cobicistat has no detectable antiviral activity in cell culture against HIV-1, HBV, or HCV and does not antagonize the antiviral activity of elvitegravir, emtricitabine, or tenofovir.

*Emtricitabine:* The antiviral activity of emtricitabine against laboratory and clinical isolates of HIV-1 was assessed in T lymphoblastoid cell lines, the MAGI-CCR5 cell line, and primary peripheral blood mononuclear cells. The  $EC_{50}$  values for emtricitabine were in the range of 0.0013–0.64 micromolar. Emtricitabine displayed antiviral activity in cell culture against HIV-1 clades A, B, C, D, E, F, and G ( $EC_{50}$  values ranged from 0.007–0.075 micromolar) and showed strain specific activity against HIV-2 ( $EC_{50}$  values ranged from 0.007–1.5 micromolar). No antagonistic effects were observed in two-drug combination studies of emtricitabine with NRTIs (abacavir, lamivudine, stavudine, tenofovir, or zidovudine), NNRTIs (delavirdine, efavirenz, nevirapine, or rilpivirine), PIs (amprenavir, nelfinavir, ritonavir, or saquinavir), or the INSTI elvitegravir.

*Tenofovir Disoproxil Fumarate:* The antiviral activity of tenofovir against laboratory and clinical isolates of HIV-1 was assessed in T lymphoblastoid cell lines, primary monocyte/macrophage cells and peripheral blood lymphocytes. The  $EC_{50}$  values for tenofovir were in the range of 0.04–8.5 micromolar. Tenofovir displayed antiviral activity in cell culture against HIV-1 clades A, B, C, D, E, F, G, and O ( $EC_{50}$  values ranged from 0.5–2.2 micromolar) and showed strain specific activity against HIV-2 ( $EC_{50}$  values ranged from 1.6–5.5 micromolar). No antagonistic effects were observed in two-drug combination studies of tenofovir with NRTIs (abacavir, didanosine, emtricitabine,

lamivudine, stavudine, or zidovudine), NNRTIs (delavirdine, efavirenz, nevirapine, or rilpivirine), PIs (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, or saquinavir), or the INSTI elvitegravir.

## Resistance

### *In Cell Culture:*

*Elvitegravir:* HIV-1 isolates with reduced susceptibility to elvitegravir have been selected in cell culture. Reduced susceptibility to elvitegravir was associated with the primary integrase substitutions T66A/I, E92G/Q, S147G, and Q148R. Additional integrase substitutions observed in cell culture selection included D10E, S17N, H51Y, F121Y, S153F/Y, E157Q, D232N, R263K, and V281M.

*Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate:* HIV-1 isolates with reduced susceptibility to emtricitabine or tenofovir have been selected in cell culture. Reduced susceptibility to emtricitabine was associated with M184V/I substitutions in HIV-1 RT. HIV-1 isolates selected by tenofovir expressed a K65R substitution in HIV-1 RT and showed a 2–4 fold reduction in susceptibility to tenofovir.

### *In Treatment-Naïve HIV-1-Infected Subjects:*

Virus samples from STRIBILD-treatment failure subjects in Studies 102 and 103 who were viremic with HIV-1 RNA greater than 400 copies per mL at virologic failure, at Week 48, or at the time of early study drug discontinuation were evaluated for STRIBILD resistance (genotypic and phenotypic data available for 23 subjects [3%, 23/669]). The development of one or more primary substitutions associated with resistance to elvitegravir, emtricitabine, and/or tenofovir was observed in 57% (13/23) of the viremic subjects with evaluable genotypic data. The most common substitutions that emerged were M184V/I (N=12) in HIV-1 RT and the primary elvitegravir resistance-associated substitutions T66I (N=2), E92Q (N=8), Q148R (N=3), and N155H (N=3) in integrase; K65R in RT was also detected (N=4). In isolates with primary elvitegravir resistance substitutions, additional substitutions in integrase associated with resistance to elvitegravir were H51Y, L68I/V, G140C, S153A, E157Q, V165I, and H183P. Failure isolates expressing primary elvitegravir resistance-associated substitutions (N=11) had median decreases in susceptibility to elvitegravir of 44-fold (range: 6- to greater than 198-fold) and 33-fold (range: 4- to greater than 122-fold) compared to wild-type reference HIV-1 and to the respective baseline isolates, respectively. Most subjects (N=10) who developed integrase substitutions associated with elvitegravir resistance also developed the M184I/V RT substitutions, conferring reduced susceptibility to both elvitegravir and emtricitabine. In phenotypic analyses, 50% (11/22) of the viremic subjects with evaluable data had HIV-1 isolates with reduced susceptibility to elvitegravir, 57% (12/21) had reduced susceptibility to emtricitabine, and 10% (2/21) had reduced susceptibility to tenofovir.

## Cross Resistance

STRIBILD-treatment failure subject isolates exhibited varying degrees of cross resistance within the INSTI and NRTI drug classes depending on the specific substitutions observed. These isolates remained susceptible to all NNRTIs and protease inhibitors.

*Elvitegravir:* Cross-resistance has been observed among INSTIs. Elvitegravir-resistant viruses showed varying degrees of cross-resistance in cell culture to raltegravir depending on the type and number of substitutions in HIV-1 integrase. Among the four primary elvitegravir resistance-associated substitutions detected in the STRIBILD-treatment virologic failure isolates, E92Q, Q148R, and N155H individually conferred reduced susceptibility both to elvitegravir (greater than 32-fold) and raltegravir (greater than 5-fold) when introduced into a wild-type virus by site-directed mutagenesis. The T66I substitution conferred greater than 14-fold reduced susceptibility to elvitegravir but less than 3-fold to raltegravir. Among the three primary raltegravir resistance-associated substitutions (Y143H/R, Q148H/K/R, and N155H), all but one (Y143H) conferred significant reductions in susceptibility to elvitegravir (greater than 5-fold).

*Emtricitabine:* Cross-resistance has been observed among NRTIs. Emtricitabine-resistant isolates harboring an M184V/I substitution in HIV-1 RT were cross-resistant to lamivudine. HIV-1 isolates containing the K65R RT substitution, selected *in vivo* by abacavir, didanosine, and tenofovir, demonstrated reduced susceptibility to inhibition by emtricitabine.

*Tenofovir Disoproxil Fumarate:* Cross-resistance has been observed among NRTIs. The K65R substitution in HIV-1 RT selected by tenofovir is also selected in some HIV-1-infected patients treated with abacavir or didanosine. HIV-1 isolates with the K65R substitution also showed reduced susceptibility to emtricitabine and lamivudine. Therefore, cross-resistance among these NRTIs may occur in patients whose virus harbors the K65R substitution. HIV-1 isolates from patients (N=20) whose HIV-1 expressed a mean of 3 zidovudine-associated RT amino acid substitutions (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, or K219Q/E/N) showed a 3.1-fold decrease in the susceptibility to tenofovir. Subjects whose virus expressed an L74V RT substitution without zidovudine resistance-associated substitutions (N=8) had reduced response to VIREAD. Limited data are available for patients whose virus expressed a Y115F substitution (N=3), Q151M substitution (N=2), or T69 insertion (N=4) in HIV-1 RT, all of whom had a reduced response in clinical trials.

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

**Elvitegravir:** Long-term carcinogenicity studies of elvitegravir were carried out in mice (104 weeks) and in rats for up to 88 weeks (males) and 90 weeks (females). No drug-related increases in tumor incidence were found in mice at doses up to 2000 mg per kg per day alone or in combination with 25 mg per kg per day ritonavir at exposures 3- and 14-fold, respectively, the human systemic exposure at the recommended daily dose of 150 mg. No drug-related increases in tumor incidence were found in rats at doses up to 2000 mg per kg per day at exposures 12- to 27-fold, respectively in male and female, the human systemic exposure.

Elvitegravir was not genotoxic in the reverse mutation bacterial test (Ames test) and the rat micronucleus assay. In an *in vitro* chromosomal aberration test, elvitegravir was negative with metabolic activation; however, an equivocal response was observed without activation.

Elvitegravir did not affect fertility in male and female rats at approximately 16- and 30-fold higher exposures (AUC), respectively, than in humans at the therapeutic 150 mg daily dose.

Fertility was normal in the offspring of rats exposed daily from before birth (*in utero*) through sexual maturity at daily exposures (AUC) of approximately 18-fold higher than human exposures at the recommended 150 mg daily dose.

**Cobicistat:** The assessment of the carcinogenicity studies of cobicistat is ongoing.

Cobicistat was not genotoxic in the reverse mutation bacterial test (Ames test), mouse lymphoma or rat micronucleus assays.

Cobicistat did not affect fertility in male or female rats at daily exposures (AUC) approximately 4-fold higher than human exposures at the recommended 150 mg daily dose.

Fertility was normal in the offspring of rats exposed daily from before birth (*in utero*) through sexual maturity at daily exposures (AUC) of approximately 1.2-fold higher than human exposures at the recommended 150 mg daily dose.

**Emtricitabine:** In long-term carcinogenicity studies of emtricitabine, no drug-related increases in tumor incidence were found in mice at doses up to 750 mg per kg per day (23 times the human systemic exposure at the therapeutic dose of 200 mg per day) or

in rats at doses up to 600 mg per kg per day (28 times the human systemic exposure at the therapeutic dose).

Emtricitabine was not genotoxic in the reverse mutation bacterial test (Ames test), mouse lymphoma or mouse micronucleus assays.

Emtricitabine did not affect fertility in male rats at approximately 140-fold or in male and female mice at approximately 60-fold higher exposures (AUC) than in humans given the recommended 200 mg daily dose. Fertility was normal in the offspring of mice exposed daily from before birth (*in utero*) through sexual maturity at daily exposures (AUC) of approximately 60-fold higher than human exposures at the recommended 200 mg daily dose.

*Tenofovir Disoproxil Fumarate*: Long-term oral carcinogenicity studies of tenofovir DF in mice and rats were carried out at exposures up to approximately 10 times (mice) and 4 times (rats) those observed in humans at the therapeutic dose for HIV 1 infection. At the high dose in female mice, liver adenomas were increased at exposures 10 times of that in humans. In rats, the study was negative for carcinogenic findings at exposures up to 4 times that observed in humans at the therapeutic dose.

Tenofovir DF was mutagenic in the *in vitro* mouse lymphoma assay and negative in an *in vitro* bacterial mutagenicity test (Ames test). In an *in vivo* mouse micronucleus assay, tenofovir DF was negative when administered to male mice.

There were no effects on fertility, mating performance or early embryonic development when tenofovir DF was administered to male rats at a dose equivalent to 10 times the human dose based on body surface area comparisons for 28 days prior to mating and to female rats for 15 days prior to mating through day seven of gestation. There was, however, an alteration of the estrous cycle in female rats.

## 14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of STRIBILD is based on the analyses of 48-week data from two randomized, double-blind, active-controlled trials, Study 102 and Study 103, in treatment-naïve, HIV-1 infected subjects (N=1408, randomized and dosed) with baseline estimated creatinine clearance above 70 mL per min.

In Study 102, subjects were randomized in a 1:1 ratio to receive either STRIBILD (N=348) once daily or ATRIPLA (efavirenz 600 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir DF 300 mg; N=352) once daily. The mean age was 38 years (range 18-67), 89% were male, 63% were White, 28% were Black, and 2% were Asian. Twenty-four percent of subjects identified as Hispanic/Latino. The mean baseline plasma HIV-1 RNA was 4.8  $\log_{10}$  copies per mL (range 2.6-6.5). The mean baseline CD4+ cell count was 386 cells per  $\text{mm}^3$  (range 3-1348) and 13% had CD4+ cell counts less than 200 cells

per mm<sup>3</sup>. Thirty-three percent of subjects had baseline viral loads greater than 100,000 copies per mL.

In Study 103, subjects were randomized in a 1:1 ratio to receive either STRIBILD (N=353) once daily or atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg (ATV+RTV) + TRUVADA (emtricitabine 200 mg/tenofovir DF 300 mg) (N=355) once daily. The mean age was 38 years (range 19-72), 90% were male, 74% were White, 17% were Black, and 5% were Asian. Sixteen percent of subjects identified as Hispanic/Latino. The mean baseline plasma HIV-1 RNA was 4.8 log<sub>10</sub> copies per mL (range 1.7-6.6). The mean baseline CD4+ cell count was 370 cells per mm<sup>3</sup> (range 5-1132) and 13% had CD4+ cell count less than 200 cells per mm<sup>3</sup>. Forty-one percent of subjects had baseline viral loads greater than 100,000 copies per mL.

In both studies, subjects were stratified by baseline HIV-1 RNA (less than or equal to 100,000 copies per mL or greater than 100,000 copies per mL).

Treatment outcomes of Study 102 and Study 103 through 48 weeks are presented in Table 9.

**Table 9 Virologic Outcome of Randomized Treatment of Study 102 and Study 103 at Week 48<sup>a</sup>**

	Study 102		Study 103	
	STRIBILD (N=348)	ATRIPLA (N=352)	STRIBILD (N=353)	ATV + RTV + TRUVADA (N=355)
<b>Virologic Success</b> HIV-1 RNA < 50 copies/mL	88%	84%	90%	87%
Treatment Difference	3.6% (95% CI = -1.6%, 8.8%)		3.0% (95% CI = -1.9%, 7.8%)	
<b>Virologic Failure<sup>b</sup></b>	7%	7%	5%	5%
<b>No Virologic Data at Week 48 Window</b>				
Discontinued Study Drug Due to AE or Death <sup>c</sup>	3%	5 %	3%	5%
Discontinued Study Drug Due to Other Reasons and Last Available HIV-1 RNA < 50 copies/mL <sup>d</sup>	2%	3%	2%	3%
Missing Data During Window but on Study Drug	0%	<1 %	0%	< 1 %

- a. Week 48 window is between Day 309 and 378 (inclusive).
- b. Includes subjects who had ≥50 copies/mL in the Week 48 window, subjects who discontinued early due to lack or loss of efficacy, subjects who discontinued for reasons other than an adverse event, death or lack or loss of efficacy and at the time of discontinuation had a viral value of ≥50 copies/mL.
- c. Includes patients who discontinued due to adverse event or death at any time point from Day 1 through the time window if this resulted in no virologic data on treatment during the specified window.
- d. Includes subjects who discontinued for reasons other than an adverse event, death or lack or loss of efficacy, e.g., withdrew consent, loss to follow-up, etc.

In Study 102, the mean increase from baseline in CD4+ cell count at Week 48 was 230 cells per mm<sup>3</sup> in the STRIBILD-treated subjects and 193 cells per mm<sup>3</sup> in the ATRIPLA-treated subjects. In Study 103, the mean increase from baseline in CD4+ cell count at Week 48 was 202 cells per mm<sup>3</sup> in the STRIBILD-treated subjects and 201 cells per mm<sup>3</sup> in the atazanavir + ritonavir + TRUVADA-treated subjects.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

STRIBILD tablets are green, capsule-shaped, film-coated, debossed with “GSI” on one side and the number “1” surrounded by a square box ( 1 ) on the other side. Each bottle contains 30 tablets (NDC 61958-1201-1), a silica gel desiccant and closed with a child-resistant closure.

Store at 25 °C (77 °F), excursions permitted to 15–30 °C (59–86 °F) (see USP Controlled Room Temperature).

- Keep container tightly closed.
- Dispense only in original container.

- Do not use if seal over bottle opening is broken or missing.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- See *FDA-Approved Patient Labeling (Patient Information)*

A statement to patients and healthcare providers is included on the product's bottle label: **ALERT: Find out about medicines that should NOT be taken with STRIBILD.** A Patient Package Insert for STRIBILD is available for patient information.

### Information for Patients

Patients should be advised that:

- STRIBILD may interact with many drugs; therefore, patients should be advised to report to their healthcare provider the use of any other prescription or non-prescription medication or herbal products including St. John's wort.
- Patients should remain under the care of a healthcare provider when using STRIBILD.
- Patients should be informed that STRIBILD is not a cure for HIV-1 infection. Patients should stay on continuous HIV therapy to control HIV-1 infection and decrease HIV-related illnesses. Patients should be told that sustained decreases in plasma HIV RNA have been associated with a reduced risk of progression to AIDS and death.
- Patients should avoid doing things that can spread HIV-1 infection to others.
  - **Do not share needles or other injection equipment.**
  - **Do not share personal items that can have blood or body fluids on them, like toothbrushes and razor blades.**
  - **Do not have any kind of sex without protection.** Always practice safer sex by using a latex or polyurethane condom to lower the chance of sexual contact with semen, vaginal secretions, or blood.
  - **Do not breastfeed.** At least two of the drugs contained in STRIBILD can be passed to the baby in breast milk. It is not known whether this could harm the baby. Also, mothers with HIV-1 should not breastfeed because HIV-1 can be passed to the baby in breast milk.
  - It is important to take STRIBILD on a regular dosing schedule with food and to avoid missing doses.
  - Do not miss a dose of STRIBILD. If a patient misses a dose of STRIBILD, the patient should take the missed dose as soon as they remember. If it is almost time for the next dose of STRIBILD, the patient should not take the missed dose, but resume the usual dosing schedule. Inform the patient that he or she should not take more or less than the prescribed dose of STRIBILD at any one time.
- Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported. Treatment with STRIBILD should be suspended in any patients who

develop clinical symptoms suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity (including nausea, vomiting, unusual or unexpected stomach discomfort, and weakness) [See *Warnings and Precautions (5.1)*].

- Patients with HIV-1 should be tested for hepatitis B virus (HBV) before initiating antiretroviral therapy. Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are coinfected with HBV and HIV-1 and have discontinued EMTRIVA or VIREAD [See *Warnings and Precautions (5.2)*]. STRIBILD should not be discontinued without first informing their healthcare provider.
- Renal impairment, including cases of acute renal failure and Fanconi syndrome, has been reported in association with the use of STRIBILD. STRIBILD should be avoided with concurrent or recent use of a nephrotoxic agent [See *Warnings and Precautions (5.3)*].
- STRIBILD should not be coadministered with other antiretroviral products because it provides a complete treatment regimen and because of potential drug interactions [See *Warnings and Precautions (5.4)* and *Drug Interactions (7)*].
- STRIBILD should not be administered in combination with ATRIPLA, COMPLERA, EMTRIVA, TRUVADA, or VIREAD; with drugs containing lamivudine, including COMBIVIR, EPIVIR or EPIVIR-HBV, EPZICOM, or TRIZIVIR; with drugs containing ritonavir or regimens containing ritonavir; or with HEP SERA [See *Warnings and Precautions (5.4)*].
- Decreases in bone mineral density have been observed with the use of STRIBILD. Assessment of bone mineral density (BMD) should be considered in patients who have a history of pathologic bone fracture or other risk factors for osteoporosis or bone loss [See *Warnings and Precautions (5.5)*].
- Redistribution or accumulation of body fat may occur in patients receiving antiretroviral therapy and that the cause and long-term health effects of these conditions are not known [See *Warnings and Precautions (5.6)*].
- In some patients with advanced HIV infection (AIDS), signs and symptoms of inflammation from previous infections may occur soon after anti-HIV treatment is started. It is believed that these symptoms are due to an improvement in the body's immune response, enabling the body to fight infections that may have been present with no obvious symptoms. Patients should be advised to inform their healthcare provider immediately of any symptoms of infection [See *Warnings and Precautions (5.7)*].

## Patient Information

### STRIBILD™ (STRY-bild)

(elvitegravir, cobicistat, emtricitabine,  
and tenofovir disoproxil fumarate)  
Tablets

**Important: Ask your healthcare provider or pharmacist about medicines that should not be taken with STRIBILD.** For more information, see the section "What should I tell my healthcare provider before taking STRIBILD?"

Read this Patient Information before you start taking STRIBILD and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or treatment.

#### **What is the most important information I should know about STRIBILD?**

**STRIBILD can cause serious side effects, including:**

**1. Build-up of lactic acid in your blood (lactic acidosis).** Lactic acidosis can happen in some people who take STRIBILD or similar (nucleoside analogs) medicines. Lactic acidosis is a serious medical emergency that can lead to death.

Lactic acidosis can be hard to identify early, because the symptoms could seem like symptoms of other health problems. **Call your healthcare provider right away if you get any of the following symptoms which could be signs of lactic acidosis:**

- feel very weak or tired
- have unusual (not normal) muscle pain
- have trouble breathing
- have stomach pain with
  - nausea
  - vomiting
- feel cold, especially in your arms and legs
- feel dizzy or lightheaded
- have a fast or irregular heartbeat

**2. Severe liver problems.** Severe liver problems can happen in people who take STRIBILD. In some cases, these liver problems can lead to death. Your liver may become large (hepatomegaly) and you may develop fat in your liver (steatosis).

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

- your skin or the white part of your eyes turns yellow (jaundice)
- dark "tea-colored" urine
- light-colored bowel movements (stools)
- loss of appetite for several days or longer
- nausea

- stomach pain

**You may be more likely to get lactic acidosis or severe liver problems if you are female, very overweight (obese), or have been taking STRIBILD for a long time.**

**3. Worsening of Hepatitis B infection. If you have hepatitis B virus (HBV) infection and take STRIBILD, your HBV may get worse (flare-up) if you stop taking STRIBILD. A “flare-up” is when your HBV infection suddenly returns in a worse way than before.**

- Do not run out of STRIBILD. Refill your prescription or talk to your healthcare provider before your STRIBILD is all gone.
- Do not stop taking STRIBILD without first talking to your healthcare provider.
- If you stop taking STRIBILD, your healthcare provider will need to check your health often and do blood tests regularly for several months to check your HBV infection. Tell your healthcare provider about any new or unusual symptoms you may have after you stop taking STRIBILD.

For more information about side effects, see the section **“What are the possible side effects of STRIBILD?”**

**What is STRIBILD?**

STRIBILD is a prescription medicine that is used without other antiretroviral medicines to treat Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) in adults who have never taken HIV-1 medicines before. HIV-1 is the virus that causes AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome).

STRIBILD contains the prescription medicines elvitegravir, cobicistat, emtricitabine (EMTRIVA®) and tenofovir disoproxil fumarate (VIREAD®).

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

**When used to treat HIV-1 infection, STRIBILD may:**

- Reduce the amount of HIV-1 in your blood. This is called “viral load”.
- Increase the number of CD4+ (T) cells in your blood that help fight off other infections.
- Reduce the amount of HIV-1 and increasing the CD4+ (T) cells in your blood may help improve your immune system. This may reduce your risk of death or getting infections that can happen when your immune system is weak (opportunistic infections).

**STRIBILD does not cure HIV-1 infections or AIDS.** You must stay on continuous HIV-1 therapy to control HIV-1 infection and decrease HIV-related illnesses.

**Avoid doing things that can spread HIV-1 infection to others.**

- Do not share or re-use needles or other injection equipment.
- Do not share personal items that can have blood or body fluids on them, like toothbrushes and razor blades.

- Do not have any kind of sex without protection. Always practice safer sex by using a latex or polyurethane condom to lower the chance of sexual contact with semen, vaginal secretions, or blood.

Ask your healthcare provider if you have any questions about how to prevent passing HIV-1 to other people.

### **Who should not take STRIBILD?**

#### **Do not take STRIBILD if you also take a medicine that contains:**

- alfuzosin hydrochloride (UROXATRAL®)
- cisapride (PROPULSID®, PROPULSID QUICKSOLV®)
- ergot-containing medicines, including:
  - dihydroergotamine mesylate (D.H.E. 45®, MIGRANAL®)
  - ergotamine tartrate (CAFERGOT®, MIGERGOT®, ERGOSTAT®, MEDIHALER ERGOTAMINE®, WIGRAINE®, WIGRETTES®)
  - methylergonovine maleate (ERGOTRATE®, METHERGINE®)
- lovastatin (ADVICOR®, ALTOPREV®, MEVACOR®)
- oral midazolam
- pimozide (ORAP®)
- rifampin (RIFADIN®, RIFAMATE®, RIFATER®, RIMACTANE®)
- sildenafil (REVATIO®), when used for treating the lung problem, pulmonary arterial hypertension (PAH)
- simvastatin (SIMCOR®, VYTORIN®, ZOCOR®)
- triazolam (HALCION®)
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*) or a product that contains St. John's wort

### **What should I tell my healthcare provider before taking STRIBILD?**

#### **Before taking STRIBILD, tell your healthcare provider if you:**

- have liver problems including hepatitis B infection
- have kidney problems
- have bone problems
- have any other medical conditions
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if STRIBILD can harm your unborn baby. Tell your healthcare provider if you become pregnant while taking STRIBILD.

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

- are breastfeeding or plan to breastfeed. Do not breastfeed if you take STRIBILD.
  - You should not breastfeed if you have HIV-1 because of the risk of passing HIV-1 to your baby.
  - Two of the medicines in STRIBILD can pass to your baby in your breast milk. It is not known if the other medicines in STRIBILD can pass into your breast milk.

Talk with your healthcare provider about the best way to feed your baby.

**Tell your healthcare provider about all the medicines you take**, including prescription and nonprescription medicines, vitamins, and herbal supplements. STRIBILD may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how STRIBILD works.

**You should not take STRIBILD if you also take:**

- any other medicines to treat HIV-1 infection
- other medicines that contain tenofovir (ATRIPLA®, COMPLERA®, VIREAD®, TRUVADA®)
- other medicines that contain emtricitabine or lamivudine (COMBIVIR®, EMTRIVA®, EPIVIR® or EPIVIR-HBV®, EPZICOM®, TRIZIVIR®)
- adefovir (HEPSERA®)

**Especially tell your healthcare provider if you take:**

- hormone-based contraceptives (birth control pills and patches)
- an antacid medicine that contains aluminum, magnesium hydroxide, or calcium carbonate. Take antacids at least 2 hours before or after you take STRIBILD.
- medicines to treat depression
- medicines to prevent organ transplant rejection
- medicines to treat high blood pressure
- any of the following medicines:
  - amiodarone (CORDARONE®, PACERONE®)
  - atorvastatin (LIPITOR®, CADUET®)
  - bepridil hydrochloric (VASCOR®, BEPADIN®)
  - bosentan (TRACLEER®)
  - buspirone
  - carbamazepine (CARBATROL®, EPITOL®, EQUETRO®, TEGRETO®)
  - clarithromycin (BIAXIN®, PREVPAC®)
  - clonazepam (KLONOPIPIN®)

- clorazepate (GEN-XENE<sup>®</sup>, TRANXENE<sup>®</sup>)
- colchicine (Colcrys<sup>®</sup>)
- medicines that contain dexamethasone
- diazepam (VALIUM<sup>®</sup>)
- digoxin (LANOXIN<sup>®</sup>)
- disopyramide (NORPACE<sup>®</sup>)
- estazolam
- ethosuximide (ZARONTIN<sup>®</sup>)
- flecainide (TAMBOCOR<sup>®</sup>)
- flurazepam
- fluticasone (FLOVENT<sup>®</sup>, FLONASE<sup>®</sup>, FLOVENT<sup>®</sup> DISKUS, FLOVENT<sup>®</sup> HFA, VERAMYST<sup>®</sup>)
- itraconazole (SPORANOX<sup>®</sup>)
- ketoconazole (NIZORAL<sup>®</sup>)
- lidocaine (XYLOCAINE<sup>®</sup>)
- mexiletine
- oxcarbazepine (TRILEPTAL<sup>®</sup>)
- perphenazine
- phenobarbital (LUMINAL<sup>®</sup>)
- phenytoin (DILANTIN<sup>®</sup>, PHENYTEK<sup>®</sup>)
- propafenone (RYTHMOL<sup>®</sup>)
- quinidine (NEUDEXTA<sup>®</sup>)
- rifabutin (MYCOBUTIN<sup>®</sup>)
- rifapentine (PRIFTIN<sup>®</sup>)
- risperidone (RISPERDAL<sup>®</sup>, RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>)
- salmeterol (SEREVENT<sup>®</sup>) or salmeterol when taken in combination with fluticasone (ADVAIR DISKUS<sup>®</sup>, ADVAIR HFA<sup>®</sup>)
- sildenafil (VIAGRA<sup>®</sup>), tadalafil (CIALIS<sup>®</sup>) or vardenafil (LEVITRA<sup>®</sup>, STAXYN<sup>®</sup>), for the treatment of erectile dysfunction (ED). If you get dizzy or faint (low blood pressure), have vision changes or have an erection that last longer than 4 hours, call your healthcare provider or get medical help right away.
- tadalafil (ADCIRCA<sup>®</sup>), for the treatment of pulmonary arterial hypertension
- telithromycin (KETEK<sup>®</sup>)
- thioridazine
- voriconazole (VFEND<sup>®</sup>)
- warfarin (COUMADIN<sup>®</sup>, JANTOVEN<sup>®</sup>)
- zolpidem (AMBIEN<sup>®</sup>, EDLULAR<sup>®</sup>, INTERMEZZO<sup>®</sup>, ZOLPIMIST<sup>®</sup>)

Ask your healthcare provider or pharmacist if you are not sure if your medicine is one that is listed above. Do not start any new medicines while you are taking STRIBILD without first talking with your healthcare provider or pharmacist.

Know the medicines you take. Keep a list of your medicines and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

### **How should I take STRIBILD?**

- Take STRIBILD exactly as your healthcare provider tells you to take it. **STRI BILD is taken by itself (not with other antiretroviral medicines) to treat HIV-1 infection.**

- STRIBILD is usually taken 1 time each day.
- Take STRIBILD with food.
- Do not change your dose or stop taking STRIBILD without first talking with your healthcare provider. Stay under a healthcare provider's care when taking STRIBILD.
- Do not miss a dose of STRIBILD. If you miss a dose of STRIBILD, take the missed dose as soon as you remember. If it is almost time for your next dose of STRIBILD, do not take the missed dose. Take the next dose of STRIBILD at your regular time. Do not take 2 doses at the same time to make up for a missed dose.
- If you take too much STRIBILD, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.
- When your STRIBILD supply starts to run low, get more from your healthcare provider or pharmacy. This is very important because the amount of virus in your blood may increase if the medicine is stopped for even a short time. The virus may develop resistance to STRIBILD and become harder to treat.

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

**STRIBILD may cause the following serious side effects, including:**

- **See "What is the most important information I should know about STRIBILD?"**
- **New or worse kidney problems, including kidney failure.** Your healthcare provider should do blood and urine tests to check your kidneys before you start and while you are taking STRIBILD. Your healthcare provider may tell you to stop taking STRIBILD if you develop new or worse kidney problems.
- **Bone problems** can happen in some people who take STRIBILD. Bone problems include bone pain, softening or thinning (which may lead to fractures). Your healthcare provider may need to do tests to check your bones.
- **Changes in body fat can happen in people who take HIV-1 medicine.** These changes may include increased amount of fat in the upper back and neck ("buffalo hump"), breast, and around the middle of your body (trunk). Loss of fat from the legs, arms and face may also happen. The exact cause and long-term health effects of these conditions are not known.
- **Changes in your immune system (Immune Reconstitution Syndrome)** can happen when you start taking HIV-1 medicines. Your immune system may get stronger and begin to fight infections that have been hidden in your body for a long time. Tell your healthcare provider right away if you start having any new symptoms after starting your HIV-1 medicine.

The most common side effects of STRIBILD include:

- nausea
- diarrhea

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of STRIBILD. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

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

### **How should I store STRIBILD?**

- Store STRIBILD at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Keep STRIBILD in its original container.
- Keep the container tightly closed.
- Do not use STRIBILD if the seal over the bottle opening is broken or missing.

**Keep STRIBILD and all medicines out of reach of children.**

### **General information about STRIBILD.**

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

This leaflet summarizes the most important information about STRIBILD. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about STRIBILD that is written for health professionals.

For more information, call 1-800-445-3235 or go to [www.STRIBILD.com](http://www.STRIBILD.com).

### **What are the ingredients in STRIBILD?**

**Active ingredients:** elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate

**Inactive ingredients:** lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, silicon dioxide, croscarmellose sodium, hydroxypropyl cellulose, sodium lauryl sulfate, and magnesium stearate. The tablets are film-coated with a coating material containing indigo carmine (FD&C blue #2) aluminum lake, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide, and yellow iron oxide.

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

Manufactured and distributed by:  
Gilead Sciences, Inc.  
Foster City, CA 94404

Issued: August 2012

COMPLERA, EMTRIVA, HEP SERA, STRIBILD, TRUVADA, and VIREAD are trademarks of Gilead Sciences, Inc., or its related companies. ATRIPLA is a trademark of

Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC. All other trademarks referenced herein are the property of their respective owners.

203100-GS-000

## 別添資料 2

### 処方情報の重要事項

以下の重要事項は、STRIBILD の安全かつ有効な使用に必要な情報をすべて網羅しているわけではない。STRIBILD の完全処方情報を参照のこと。

STRIBILD™ (エルビテグラビル／コビシstatt／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) 経口錠

米国における初回承認：2012 年

警告：乳酸アシドーシス／脂肪肝を伴う重度の肝腫大及び投与中止後の B 型肝炎の急性増悪

枠組み警告の全文は完全処方情報を参照のこと。

- STRIBILD の 1 成分であるテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む核酸誘導体の使用に伴い、死亡例を含む乳酸アシドーシス及び脂肪肝を伴う重度の肝腫大が報告されている。(5. 1)
- STRIBILD は B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染の治療には承認されていない。HIV-1 と HBV の重複感染患者において、エムトリバ又はビリアード (STRIBILD の 2 成分) の中止後に B 型肝炎の重度の急性増悪が報告されている。そのような患者においては肝機能を綿密に観察すべきである。適切と考えられる場合には、抗 B 型肝炎治療の開始を考慮してもよい。(5. 2)

### 効能・効果

STRIBILD は、インテグラーーゼストランドトランスファー阻害薬 1 成分、薬物動態学的増強因子 1 成分、核酸系 HIV-1 逆転写酵素阻害薬 2 成分からなる配合錠であり、抗レトロウイルス療法による治療が未経験の成人における HIV-1 感染症治療のために使用する。(1)

### 用法及び用量

- 推奨用法及び用量：1 錠を 1 日 1 回食事とともに服用する。(2)
- 腎機能障害患者への投与：クレアチニンクリアランス推定値が 70 mL/min 未満の患者には STRIBILD の投与を開始しないこと。クレアチニンクリアランス推定値が 50 mL/min 未満に低下した患者は投与を中止すること。(2)

### 剤形・含量

錠剤：エルビテグラビル 150 mg, コビシstatt 150 mg, エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300 mg。(3)

---

## 禁忌

---

- 下記薬剤との併用：
  - CYP3A によるクリアランスの寄与率が大きく、血漿中濃度の上昇が重篤及び／又は生命に危険を及ぼす有害事象と関連がある薬剤。 (4)
  - STRIBILD の 1 つ又は複数の成分の曝露量を低下させ、有効性を減弱させうる CYP3A を強力に誘導する薬剤で、ウイルス学的効果の減弱や場合によっては耐性獲得に至る可能性があるもの。 (4)

---

## 警告及び使用上の注意

---

- 腎機能障害の新規発症又は悪化：急性腎不全及びファンコニー症候群を含める。STRIBILD による治療開始前にクレアチニンクリアランス (CLcr)，尿中グルコース及び尿中蛋白を評価すること。すべての患者で、CLcr，尿中グルコース及び尿中蛋白を観察すること。腎機能障害のリスクのある患者においては血清リンを観察すること。腎毒性のある薬剤を使用中又は最近使用した患者には、STRIBILD の投与を避けること。 (5.3)
- 他の薬剤との併用投与：エムトリシタビン又はテノホビル ジソプロキシルフル酸塩を含有する製剤 (ATRIPLA, COMPLERA, エムトリバ, ツルバダ, ビリアード)，ラミブジンを含有する製剤，リトナビルを含む製剤又はレジメンと併用しないこと。ヘプセラと併用投与しないこと。 (5.4)
- 骨密度 (BMD) の低下：病的骨折の既往歴のある患者又はその他の骨粗鬆症や骨減少の危険因子を有する患者においては、BMD の観察を考慮すること。 (5.5)
- 体脂肪の再分布／蓄積：抗レトロウイルス併用療法を受けている患者に認められている。 (5.6)
- 免疫再構築症候群：さらなる評価と治療が必要になるかもしれない。 (5.7)

---

## 副作用

---

STRIBILD で最も多くみられる副作用（発現率 10%以上、全グレード）は悪心及び下痢である。 (6.1)

副作用が疑われる場合は、Gilead Sciences, Inc. (1-800-GILEAD-5), FDA (1-800-FDA-1088 又は [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)) のいずれかに連絡すること。

---

#### 薬物相互作用

---

- STRIBILD は HIV-1 感染症治療のための単独治療薬であるので、HIV-1 感染症治療のための他の抗レトロウイルス薬と併用すべきではない。(5.4, 7)
- STRIBILD は CYP3 によって代謝される薬剤の濃度を変化させる可能性がある。CYP3A 又は CYP2D6 を誘導する薬剤は STRIBILD の 1 つ以上の成分の濃度を変化させる可能性がある。投与開始前及び投与中に、薬物相互作用の可能性について完全処方情報を確認すること。(4, 7, 12.3)

---

#### 特別な集団への投与

---

- 妊婦：妊娠中は、有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。(8.1)。
- 授乳婦：HIV が乳児に感染する可能性があるため、HIV に感染している女性には授乳しないよう指導すること。(8.3)

患者カウンセリングに関する情報及び FDA 承認済みの患者用添付文書は、17 を参照のこと。

改訂：2012 年／8 月

---

## 完全処方情報：目次\*

警告：乳酸アシドーシス／脂肪肝を伴う重度の肝腫大及び投与中止後の B 型肝炎の急性増悪	
1 効能・効果 .....	6
2 用法及び用量 .....	6
3 剤形・含量 .....	6
4 禁忌 .....	7
5 警告及び使用上の注意 .....	9
5.1 乳酸アシドーシス／脂肪肝を伴う重度の肝腫大 .....	9
5.2 HIV-1 と HBV の重複感染患者 .....	9
5.3 腎機能障害の新規発症又は悪化 .....	9
5.4 他の抗レトロウイルス薬との併用 .....	10
5.5 骨密度低下 .....	10
5.6 体脂肪の再分布 .....	11
5.7 免疫再構築症候群 .....	11
6 副作用 .....	11
6.1 臨床試験での使用経験において認められた副作用 .....	11
6.2 市販後に認められた事象 .....	14
7 薬物相互作用 .....	15
7.1 STRIBILD が他の薬剤に影響を及ぼす可能性 .....	15
7.2 他の薬剤が STRIBILD の 1 つ以上の成分に影響を及ぼす可能性 .....	16
7.3 腎機能に影響を及ぼす薬剤 .....	16
7.4 確認済みの相互作用及びその他の可能性がある重大な相互作用 .....	16
7.5 STRIBILD と臨床的に問題となる相互作用のない薬剤 .....	21
8 特別な集団への投与 .....	21
8.1 妊婦 .....	21
8.3 授乳婦 .....	22
8.4 小児等への投与 .....	22
8.5 高齢者への投与 .....	22
8.6 腎機能障害 .....	22
8.7 肝機能障害 .....	22
10 過量投与 .....	23
11 性状 .....	23

<b>12 臨床薬理</b> .....	<b>25</b>
12.1 作用機序 .....	25
12.2 薬力学 .....	25
12.3 薬物動態 .....	26
12.4 ウィルス学 .....	31
<b>13 非臨床毒性試験</b> .....	<b>35</b>
13.1 がん原性, 変異原性, 受胎能の低下 .....	35
<b>14 臨床成績</b> .....	<b>36</b>
<b>16 供給形態／貯法及び取り扱い</b> .....	<b>37</b>
<b>17 患者カウンセリングに関する情報</b> .....	<b>38</b>

\*完全処方情報から省略した項目・下位項目は含まれていない。

---

## 完全処方情報

警告：乳酸アシドーシス／脂肪肝を伴う重度の肝腫大及び投与中止後の B 型肝炎の急性増悪

STRIBILD の成分であるテノホビル ジソプロキシルフル酸塩を含む核酸誘導体と他の抗レトロウイルス薬併用で、死亡例を含む乳酸アシドーシス及び脂肪肝を伴う重度の肝腫大が報告されている [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

STRIBILD は B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染の治療には承認されていない。HBV と HIV-1 の重複感染患者において STRIBILD の安全性及び有効性は確立されていない。ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) と HBV の重複感染患者において、エムトリバ又はビリアード (STRIBILD の成分) の中止後に B 型肝炎の重度の急性増悪が報告されている。HIV-1 と HBV の重複感染患者において STRIBILD 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べきである。適切と考えられる場合には、抗 B 型肝炎治療の開始を考慮してもよい [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。

## 1 効能・効果

STRIBILD<sup>TM</sup> は、抗レトロウイルス療法による治療が未経験の成人における HIV-1 感染症治療のための単独治療薬として用いる。

## 2 用法及び用量

STRIBILD の推奨用法は、1 日 1 回 1 錠を食事とともに内服することである [臨床薬理 (12.3) 参照]。

腎機能障害患者：クレアチニンクリアランス推定値が 70 mL/min 未満の患者には STRIBILD の投与を開始しないこと。STRIBILD は固定用量配合錠であり、エムトリシタビンとテノホビル ジソプロキシルフル酸塩 (テノホビル DF) に必要な投与間隔の調節ができないため、STRIBILD で治療中にクレアチニンクリアランス推定値が 50 mL/min 未満に低下した場合は、STRIBILD の投与を中止すること [警告及び使用上の注意 (5.3), 副作用 (6.1), 特別な集団への投与 (8.6), 臨床薬理 (12.3), 及び臨床成績 (14) 参照]。

肝機能障害：軽度 (Child-Pugh 分類 A) 又は中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害患者では、STRIBILD の用量調節は必要とならない。重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C) への STRIBILD の投与に関して薬物動態データ又は安全性データは得られていない。したがって、重度の肝機能障害患者への STRIBILD の投与は推奨されない [特別な集団への投与 (8.7) 及び臨床薬理 (12.3)]。

## 3 剤形・含量

STRIBILD は錠剤である。1 錠中にエルビテグラビル 150 mg, コビシスタット 150 mg, エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシルフル酸塩 300 mg (テノホビル DF, テノホビル ジソプロキシルとして 245 mg) を含有する。

本剤は緑色のカプセル形のフィルムコーティング錠であり、片面に「GSI」、他面に四角で囲まれた数字の「1」(  ) が刻印されている。

#### 4 禁忌

CYP3A によるクリアランスの寄与率が大きく、血漿中濃度の上昇が重篤及び／又は生命に危険を及ぼす事象と関連がある薬剤と STRIBILD の併用は禁忌である。そのような薬剤及びその他の併用禁忌薬 (STRIBILD の有効性の減弱や場合によっては耐性獲得に至る可能性があるもの) を表 1 に示す

〔薬物相互作用 (7.4), 臨床薬理 (12.3) 参照〕：

表 1 STRIBILD の併用禁忌薬

薬効分類	各薬効分類でSTRIBILDとの併用が禁忌とされる薬剤	臨床的コメント
α1-アドレナリン受容体拮抗薬	Alfuzosin	alfuzosin濃度が上昇し、低血圧が生じる可能性がある。
抗抗酸菌薬	リファンピシン	リファンピシンはCYP450代謝の強力な誘導薬である。STRIBILDをリファンピシンと併用すると、エルビテグラビル及びコビシスタットの血漿中濃度が大幅に低下し、STRIBILDの治療効果が減弱する可能性があるので、併用しないこと。
麦角誘導体	ジヒドロエルゴタミン エルゴタミン メチルエルゴメトリン	末梢血管収縮及び四肢その他の組織の虚血を特徴とする麦角の急性毒性など、重篤及び/又は生命に危険を及ぼす事象が生じる可能性がある。
消化管運動促進薬	Cisapride	不整脈などの重篤及び/又は生命に危険を及ぼす事象が生じる可能性がある。
ハーブ製品	セイヨウオトギリソウ (Hypericum perforatum)	セイヨウオトギリソウを併用するとエルビテグラビル及びコビシスタットの濃度が低下し、治療効果の減弱及び耐性獲得に至る可能性があるので、STRIBILDを服用している患者は、セイヨウオトギリソウを含有する製品を使用しないこと。
HMG CoA還元酵素阻害薬	Lovastatin シンバスタチン	横紋筋融解症を含めミオパチーなど重篤な反応が生じる可能性がある。
抗精神病薬	ピモジド	不整脈などの重篤及び/又は生命に危険を及ぼす事象が生じる可能性がある。
ホスホジエステラーゼ5(PDE5)阻害薬	肺動脈性肺高血圧症治療薬レバチオとしてのシルデナフィル <sup>a</sup> 投与	シルデナフィル(レバチオ)を肺動脈性肺高血圧症治療薬として使用する場合、STRIBILDとの併用の安全かつ有効な用量は確立されていない。シルデナフィルと関連する有害事象(視覚障害、低血圧、持続勃起症、失神など)が生じる可能性が高くなる。
鎮静薬/催眠薬	トリアゾラム ミダゾラム経口薬	トリアゾラム及びミダゾラム経口薬はCYP3A4により広範に代謝される。トリアゾラム又はミダゾラム経口薬をSTRIBILDと併用すると、これらのベンゾジアゼピン系薬剤の濃度が大幅に上昇し、鎮静の遷延や増強、呼吸抑制などの重篤及び/又は生命に危険を及ぼす事象が生じる可能性がある。

a. 勃起不全のためにバイアグラとして投与する場合のシルデナフィルについては、薬物相互作用(7)の表5を参照。

b. 非経口投与する場合のミダゾラムについては、薬物相互作用(7)の表5を参照。

## 5 警告及び使用上の注意

### 5.1 乳酸アシドーシス／脂肪肝を伴う重度の肝腫大

STRIBILD の成分であるテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む核酸誘導体の使用（単独又は他の抗レトロウイルス薬との併用）に伴い、死亡例を含む乳酸アシドーシス及び脂肪肝を伴う重度の肝腫大が報告されている。こうした症例の大半は女性である。肥満及び核酸誘導体の長期使用が危険因子であるかもしれない。

肝疾患の既知の危険因子を有する患者に核酸誘導体を投与する際は、特に注意すべきである。しかし、既知の危険因子を有さない患者においても症例報告がされている。乳酸アシドーシス又は明らかな肝毒性を疑わせる臨床所見又は臨床検査所見（顕著なトランスマミナーゼ上昇を伴わない、肝腫大及び脂肪肝を含める場合がある）を認めた場合は、STRIBILD の投与を中断すべきである。

### 5.2 HIV-1 と HBV の重複感染患者

全ての HIV-1 感染患者に対し、抗レトロウイルス療法開始前に B 型肝炎ウイルス (HBV) の有無を確認する検査を行うことが推奨される。STRIBILD は、慢性 HBV 感染症の治療には承認されておらず、HBV と HIV-1 の重複感染患者における STRIBILD の安全性及び有効性は確立されていない。HBV と HIV-1 の重複感染患者において、エムトリシタビン又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (STRIBILD の 2 成分) の服薬中止後に B 型肝炎の重度の急性増悪が報告されている。エムトリバで治療を受けた HBV 感染患者の一部において、肝代償不全及び肝不全を伴う B 型肝炎の増悪が認められた。HIV-1/HBV 重複感染患者が STRIBILD による治療を中止した場合は、少なくとも投与中止後数ヵ月間にわたり、臨床所見および臨床検査値を綿密に観察すべきである。適切と考えられる場合には、抗 B 型肝炎治療の開始を考慮してもよい。

### 5.3 腎機能障害の新規発症又は悪化

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の使用及び STRIBILD の使用により、急性腎不全及びファンコニー症候群（重度の低リン酸血症を伴う尿細管障害）を含む腎機能障害が報告されている [副作用 (6.2) 参照]。

48 週間にわたる STRIBILD の臨床試験 (N = 701) において、STRIBILD 群の 8 例 (1.1%) 及び併用対照薬群の 1 例 (0.1%) が腎臓の有害事象のため治験薬を中止した。STRIBILD 投与例のうち 4 例 (0.6%) で、STRIBILD の中止に至った、近位腎尿細管機能障害に一致する臨床検査所見が認められたが、対照薬群では 1 例も認められなかった。これらの 4 例のうち 2 例では、ベースラインの時点で腎機能障害（クレアチニンクリアランス推定値が 70 mL/min 未満）が認められた。近位腎尿細管機能障害の徴候が認められたこれら 4 例の臨床検査所見は、全例で STRIBILD を中止したところ改善したが、完全な回復には至らなかった。これらの被験者で腎代替療法は必要とならなかった。

すべての患者で投与開始前に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蛋白を測定すべきである。クレアチニンクリアランス推定値が 70 mL/min 未満の患者には STRIBILD の投与を開始しないこと。

すべての患者で、STRIBILD 投与中は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蛋白の定期的な観察を実施すべきである。加えて、腎機能障害のリスクのある患者では血清リソウも測定すべきである。

コビシスタッフは血清クレアチニンの若干の上昇及びクレアチニンクリアランス推定値の若干の低下を生じることがあり、腎糸球体機能には影響を及ぼさないが [副作用 (6.1) 参照]、血清クレアチニンがベースラインから 0.4 mg/dL を超えて上昇していることが確認された患者では、腎臓に対する安全性を綿密に観察すべきである。

腎毒性のある薬剤を使用中又は最近使用した場合は、STRIBILD の使用を避けるべきである。

STRIBILD のエムトリシタビン成分とテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩成分は、主として腎臓から排泄される。本剤は固定用量配合錠でありエムトリシタビンとテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩に必要な投与間隔の調節ができないため、クレアチニンクリアランス推定値が 50 mL/min 未満に低下した場合は、STRIBILD の投与を中止すべきである。

#### 5.4 他の抗レトロウイルス薬との併用

STRIBILD は HIV-1 感染症治療に対する単独治療薬として用い、他の抗レトロウイルス薬と併用すべきではない。

STRIBILD は、同じ有効成分（エムトリシタビン又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩）を含有する製剤 (ATRIPLA, COMPLERA, エムトリバ, ツルバダ, ビリアード) や、ラミブジンを含有する製剤 (コンビビル, エピビル, EPIVIR-HBV, エプジコム, TRIZIVIR) と併用すべきではない。STRIBILD はアデホビルジピボキシル (ヘプセラ) と併用すべきではない。

#### 5.5 骨密度低下

これまでの臨床試験では、テノホビル DF の使用に伴い骨密度 (BMD) の低下と骨代謝の生化学マーカー (血清骨特異的アルカリホスファターゼ、血清オステオカルシン、血清 C テロペプチド、尿中 N テロペプチド) の上昇が認められ、骨代謝の亢進が示唆されている。また、ビリアード投与例では、血清副甲状腺ホルモン濃度及び 1.25 ビタミン D 濃度も高かった。テノホビル DF に関する BMD の変化が将来の骨折リスクに及ぼす影響は不明である。更なる情報については、ビリアードの処方情報を参照されたい。

骨軟化症 (近位尿細管疾患と関連し、骨折の一因となる場合がある) の症例がテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩投与との関連で報告されている [副作用 (6.2) 参照]。

103 試験において、非無作為の被験者 120 例の部分集団を対象として、DEXA で BMD を評価した。STRIBILD 群 (N = 54 例) におけるベースラインから 48 週目までの BMD の平均減少率は、腰椎及び股関節とも、アタザナビル + リトナビル + ツルバダ群 (N = 66) と同程度であった (腰椎: それぞれ-2.6%, -3.3%, 股関節: それぞれ-3.1%, -3.9%)。102 試験及び 103 試験において、骨折が発現した被験者は、STRIBILD 群が 9 例 (1.3%), ATRIPLA 群が 6 例 (1.7%), アタザナビル + リトナビル + ツルバダ群が 6 例 (1.7%) であった。これらの結果は、治療未経験の被験者を対象とした先行の 144 週間試験のテノホビル DF + ラミブジン + エファビレンツ投与例のデータと一致した。

病的骨折の既往歴又はその他の骨粗鬆症や骨減少の危険因子を有する HIV-1 感染患者では、骨密度 (BMD) の評価を考慮すべきである。カルシウム及びビタミン D 補給の効果については検討されてはいないものの、すべての患者に有益である可能性がある。骨の異常が疑われる場合は、適切な診察を受けること。

## 5.6 体脂肪の再分布

抗レトロウイルス療法を受けた患者において、中心性肥満、背外側脂肪肥厚（バッファローハンプ）、末梢のやせ、顔のやせ、乳房腫大、「クッシング様外観」などの体脂肪の再分布／蓄積が認められている。こうした事象の発現機序及び長期的な影響は現在のところ不明である。因果関係は明らかにされていない。

## 5.7 免疫再構築症候群

STRIBILD を含め、抗レトロウイルス併用療法を受けた患者において、免疫再構築症候群が報告されている。抗レトロウイルス併用療法の初期には、免疫機構の応答がある患者で遅発性又は残存性の日和見感染 [マイコバクテリウムアビウム感染、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス肺炎 (PCP)、結核など] に対する炎症反応が発現し、さらなる評価と治療を余儀なくされる場合がある。

免疫再構築を背景として自己免疫疾患（グレーヴス病、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群など）が発現したことも報告されているが、発現までの期間の変動が大きく、投与開始から何ヵ月も後に生じる場合もある。

## 6 副作用

添付文書のその他の項において、以下の副作用について述べられている：

- ・ 乳酸アシドーシス／脂肪肝を伴う重度の肝腫大 [併用警告、警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。
- ・ B 型肝炎の重度の急性増悪 [併用警告、警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。
- ・ 腎機能障害の新規発症又は悪化 [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。
- ・ 骨密度の低下 [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]。
- ・ 免疫再構築症候群 [警告及び使用上の注意 (5.7) 参照]。

### 6.1 臨床試験での使用経験において認められた副作用

臨床試験は多種多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験において認められる副作用発現率は、別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較できるものではなく、臨床現場で認められる発現率を反映するとは限らない。

STRIBILD の安全性評価は、抗レトロウイルス療法未経験の HIV-1 感染成人患者を対象とした 2 つの第 III 相試験（102 試験及び 103 試験）における 1408 例の併合データに基づいている。計 701 例が STRIBILD の 1 日 1 回投与を 48 週間以上受けている。

有害事象（重症度を問わない）により STRIBILD, ATRIPLA（エファビレンツ 600 mg／エムトリシタビン 200 mg／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300 mg）及びアタザナビル + リトナビル + ツルバダ（エムトリシタビン 200 mg／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300 mg）の投与を中止した被験者の割合は、それぞれ 3.7%, 5.1% 及び 5.1% であった。5% 以上に報告された副作用の頻度を表 2 に示す。

表 2 102 試験及び 103 試験のいずれかの投与群の 5% 以上に報告された、試験治療下で発現した副作用<sup>a</sup>（全グレード）（48 週目の解析）

	STRIBILD N=701	ATRIPLA N=352	アタザナビル+ リトナビル + ツルバダ N=355
眼障害 黄疸眼	<1%	0%	13%
胃腸障害 下痢 鼓腸 悪心	12% 2% 16%	11% <1% 9%	16% 7% 13%
一般・全身障害および投与部位の状態 疲労	5%	7%	6%
肝胆道系障害 黄疸	0%	<1%	8%
神経系障害 傾眠 頭痛 浮動性めまい	1% 7% 3%	7% 4% 20%	1% 6% 4%
精神障害 不眠症 異常な夢	3% 9%	8% 26%	1% 3%
皮膚および皮下組織障害 発疹 <sup>b</sup>	3%	15%	6%

a. 副作用発現頻度は、治験薬との因果関係を問わず、試験治療下で発現した全ての有害事象に基づく

b. 発疹には、皮膚炎、薬疹、湿疹、そう痒症、全身性そう痒症、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、麻疹様発疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹及び尋麻疹が含まれる。

臨床試験における STRIBILD の使用経験に基づく腎臓の有害事象に関する考察は、警告及び使用上の注意（5.3）を参照されたい。

エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩: STRIBILD で認められた副作用に加え、他の臨床試験においてエムトリシタビン又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩と他の抗レトロウイルス薬の併用投与を受けた治療経験のある又は治療経験のない被験者の 5% 以上で、以下の副作用が発現している：うつ病、腹痛、消化不良、嘔吐、発熱、疼痛、鼻咽頭炎、肺炎、副鼻腔炎、上気道感染、関節痛、背部痛、筋肉痛、錯覚、末梢性ニューロパシー（末梢神経炎及びニューロパシーを含む）、不安、咳嗽増加及び鼻炎。

皮膚変色がエムトリシタビン投与例に高頻度で報告されている。皮膚変色は手掌や足底の皮膚色素過剰として現れ、概して軽度で無症候性であった。発現機序及び臨床的意義は不明である。

臨床検査値異常：102 試験及び 103 試験において、STRIBILD 投与例の 2%以上に認められた試験治療下で発現した臨床検査値異常（グレード 3～4）の発現頻度を表 3 に示す。

表 3 102 試験及び 103 試験において STRIBILD 投与例の 2%以上に報告された、試験治療下で発現した臨床検査値異常（グレード 3～4）（48 週目の解析）

	STRIBILD	ATRIPLA	アタザナビル+リトナビル+ツルバダ
臨床検査値異常	N = 701	N = 352	N = 355
AST ( $>5.0 \times$ 正常値上限)	2%	3%	4%
アミラーゼ <sup>a</sup> ( $>2.0 \times$ 正常値上限)	2%	2%	4%
クレアチニンキナーゼ ( $\geq 10.0 \times$ 正常値上限)	5%	11%	7%
尿中 RBC (血尿) ( $> 75$ RBC/HPF)	3%	1%	2%

a. 血清アミラーゼが正常値上限の 1.5 倍を超えた被験者については、リバーゼ検査も実施した。リバーゼ増加（グレード 3～4）の発現頻度は、STRIBILD (N = 58), ATRIPLA (N = 33) 及びアタザナビル+リトナビル+ツルバダ (N = 33) で、それぞれ 12%, 15% 及び 21% であった。

蛋白尿（全グレード）は STRIBILD 投与例の 39%, ATRIPLA 投与例の 29%, アタザナビル + リトナビル + ツルバダ投与例の 24% で発現した。

STRIBILD のコビシstatt成分は、クレアチニンの尿細管分泌阻害により血清クレアチニンを上昇させ、クレアチニンクリアランス推定値を低下させるが腎糸球体機能には影響を及ぼさないことが示されている。102 試験及び 103 試験において、血清クレアチニンの上昇及びクレアチニンクリアランス推定値の低下が STRIBILD の投与初期に起こったが、その後安定した。48 週間投与後の血清クレアチニンの変化量（平均  $\pm$  SD）は、STRIBILD が  $0.14 \pm 0.13$  mg/dL, ATRIPLA が  $0.01 \pm 0.12$  mg/dL, アタザナビル + リトナビル + ツルバダが  $0.09 \pm 0.13$  mg/dL であった。48 週間投与後の Cockcroft-Gault 法による推算糸球体ろ過率（eGFR）の変化量（平均  $\pm$  SD）は、STRIBILD が  $-13.9 \pm 14.9$  mL/min, ATRIPLA が  $-1.6 \pm 16.5$  mL/min, アタザナビル + リトナビル + ツルバダが  $-9.3 \pm 15.8$  mL/min であった。血清クレアチニンの上昇（全グレード）は、STRIBILD 投与例の 7%, ATRIPLA 投与例の 1%, アタザナビル + リトナビル + ツルバダ投与例の 4% で発現した。

エムトリシタビン又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：STRIBILD で認められた臨床検査値異常に加え、他の臨床試験でエムトリシタビン又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩と他の抗レトロウイルス薬との併用投与を受けた被験者において、以下のグレード 3 又は 4 の臨床検査値異常がこれまでに報告されている：ALT（男性：215 U/L 超；女性：170 U/L 超）、アルカリホスファターゼ（550 U/L 超）、ビリルビン（正常値上限の 2.5 倍超）、血清グルコース（40 mg/dL 未満又は 250 mg/dL 超）、糖尿（3+以上）、好中球数（ $750 / \text{mm}^3$  未満）、空腹時コレステロール（240 mg/dL 超）及び空腹時トリグリセリド（750 mg/dL 超）。

血清脂質：STRIBILD の臨床試験において、ベースラインで脂質低下薬を使用していた被験者の割合は、STRIBILD, ATRIPLA, アタザナビル + リトナビル + ツルバダの各投与例で同程度であった（それぞれ 11%, 11%, 12%）。48 週目までの治験薬投与期間中に脂質低下薬を開始した被験者は、STRIBILD 群が 4% であったのに対し、ATRIPLA 群が 5%，アタザナビル + リトナビル + ツルバダ投与例の 4% で発現した。

ル + ツルバダ群が 7% であった。治験薬投与の最初の 48 週間で空腹時コレステロールのグレード 3 又は 4 の上昇 (300 mg/dL 超) 又は空腹時トリグリセリドのグレード 3 又は 4 の上昇 (750 mg/dL 超) が認められたのは、いずれの投与群でも 1% 以下であった。

総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール及びトリグリセリドのベースラインからの変化量を、表 4 に示す。

表 4 102 試験及び 103 試験において STRIBILD 投与例又は対照薬投与例で報告された脂質値のベースラインからの平均変化量

	STRIBILD N = 701		ATRIPLA N = 352		アタザナビル + リトナビル + ツルバダ N = 355	
	ベースライ ン	48 週目	ベースライ ン	48 週目	ベースライ ン	48 週目
	mg/dL	変化量 <sup>a</sup>	mg/dL	変化量 <sup>a</sup>	mg/dL	変化量 <sup>a</sup>
総コレステロール (空腹時)	166 [N = 675]	+11 [N = 606]	161 [N = 343]	+19 [N = 298]	168 [N = 337]	+9 [N = 287]
HDL-コレステロール (空腹時)	43 [N = 675]	+6 [N = 605]	43 [N = 343]	+8 [N = 298]	42 [N = 335]	+5 [N = 284]
LDL-コレステロール (空腹時)	100 [N = 675]	+10 [N = 606]	97 [N = 343]	+17 [N = 298]	101 [N = 337]	+11 [N = 288]
トリグリセリド (空腹時)	122 [N = 675]	+13 [N = 606]	121 [N = 343]	+13 [N = 298]	132 [N = 337]	+29 [N = 287]

a. ベースラインからの変化量は、ベースライン時と 48 週目の両方の値がある個々の患者のベースラインからの変化量を平均した値である。

## 6.2 市販後に認められた事象

市販後の副作用は不確定な規模の集団から自発的に報告されるため、その発現頻度を確実に予測すること又は薬剤投与との因果関係を確定することは必ずしも可能ではない。テノホビル ジソプロキシルフル酸塩の承認後の使用において、以下の副作用が確認されている。その他にエムトリシタビンに特異的な市販後の副作用は確認されていない。

### 免疫系障害

血管浮腫を含むアレルギー反応

### 代謝および栄養障害

乳酸アシドーシス、低カリウム血症、低リン酸血症

### 呼吸器、胸郭及び縦隔障害

呼吸困難

### 胃腸障害

膵炎、アミラーゼ上昇、腹痛

### 肝胆道系障害

脂肪肝, 肝炎, 肝酵素增加 (AST, ALT,  $\gamma$ -GT が最も高頻度)

### 皮膚および皮下組織障害

発疹

### 筋骨格系および結合組織障害

横紋筋融解症, 骨軟化症 (骨痛として現れ, 骨折の一因となる場合がある), 筋力低下, ミオパチー

### 腎および尿路障害

急性腎不全, 腎不全, 急性腎尿細管壞死, ファンコニー症候群, 近位尿細管疾患, 間質性腎炎 (急性症例を含む), 腎性尿崩症, 腎機能不全, クレアチニン増加, 蛋白尿, 多尿

### 一般・全身障害および投与部位の状態

無力症

上記で器官別の見出しのもとに示している以下の副作用は, 近位尿細管疾患の結果として生じる可能性がある: 横紋筋融解症, 骨軟化症, 低カリウム血症, 筋力低下, ミオパチー, 低リン酸血症。

## 7 薬物相互作用

禁忌 (4) 及び臨床薬理 (12.3) も参照。

STRIBILD は HIV-1 感染症治療のための単独治療薬であるので, HIV-1 感染症治療のための他の抗レトロウイルス薬と併用すべきではない。他の抗レトロウイルス薬との薬物相互作用に関する完全な情報は示していない。

コビシスタット, エルビテグラビル及び/又は併用した抗レトロウイルス薬の薬物動態が変化する又は最適でなくなるなどの薬物相互作用の可能性があるため, STRIBILD は, プロテアーゼ阻害薬又は非核酸系逆転写酵素阻害薬と併用すべきではない。コビシスタットとリトナビルは CYP3A に対して同様の作用を有するため, STRIBILD はリトナビルを含有する製剤やリトナビルを含むレジメンと併用すべきではない。

### 7.1 STRIBILD が他の薬剤に影響を及ぼす可能性

STRIBILD の 1 成分であるコビシスタットは, CYP3A 及び CYP2D6 の阻害薬である。コビシスタットが阻害するトランスポーターとしては, p-糖蛋白質 (P-gp), BCRP, OATP1B1, OATP1B3 などがある。したがって, 主に CYP3A 又は CYP2D6 により代謝される薬剤又は P-gp, BCRP, OATP1B1 もしくは OATP1B3 の基質である薬剤と STRIBILD を併用すると, そのような薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。エルビテグラビルは CYP2C9 の弱い誘導薬であるので, CYP2C9 の基質の血漿中濃度を低下させる可能性がある。

## 7.2 他の薬剤が STRIBILD の 1 つ以上の成分に影響を及ぼす可能性

STRIBILD の成分であるエルビテグラビル及びコビシスタットは CYP3A によって代謝される。また、コビシスタットはわずかながら CYP2D6 によっても代謝される。

CYP3A 活性を誘導する薬剤はエルビテグラビルとコビシスタットのクリアランスを増加させると予想され、コビシスタットひいてはエルビテグラビルの血漿中濃度が低下し、STRIBILD の治療効果の減弱及び耐性発現を招く可能性がある（表 5 参照）。

CYP3A を阻害する他の薬剤と STRIBILD を併用すると、コビシスタットのクリアランスが低下し、血漿中濃度が上昇する可能性がある（表 5 参照）。

## 7.3 腎機能に影響を及ぼす薬剤

STRIBILD の成分であるエムトリシタビン及びテノホビルは、糸球体ろ過と能動的な尿細管分泌の組み合わせにより主に腎で排泄されるため、腎機能を低下させる薬剤や能動的な尿細管分泌に関して競合する薬剤と STRIBILD を併用すると、エムトリシタビン、テノホビル及びその他の腎で排泄される薬剤の濃度が上昇する可能性がある。能動的な尿細管分泌により排泄される薬剤の例としては、アシクロビル、cidofovir、ガンシクロビル、バラシクロビル及びバルガンシクロビルなどがあるが、これらに限るものではない。

## 7.4 確認済みの相互作用及びその他の可能性がある重大な相互作用

確認済みの薬物相互作用又は可能性がある臨床的に重大な薬物相互作用を表 5 に示す。記載した薬物相互作用は、STRIBILD、STRIBILD の成分（エルビテグラビル、コビシスタット、エムトリシタビン及びテノホビル DF）を個々に及び／又は併用して実施した試験に基づいたもの、もしくは STRIBILD と併用した場合に起こる可能性のある薬物相互作用のいずれかである〔相互作用の程度については臨床薬理（12.3）参照〕。本表には可能性がある重大な相互作用を記載しているが、すべてを網羅しているわけではない。

表 5 確認済みの薬物相互作用及びその他の可能性がある重大な<sup>a</sup>薬物相互作用：薬物相互作用試験又は予想される相互作用に基づき用量又はレジメンの変更が推奨される

併用薬 薬効分類：薬剤名	濃度への影響 <sup>b</sup>	臨床的コメント
酸抑制薬： 制酸薬* (例：アルミニウム、水酸化マグネシウム)	↓ エルビテグラビル	STRIBILD を制酸薬と同時に投与すると、エルビテグラビルの血漿中濃度が低下する。STRIBILD と制酸薬は 2 時間以上の間隔をあけて投与することが推奨される。
プロトンポンプ阻害薬 $H_2$ 受容体拮抗薬	↔ エルビテグラビル	STRIBILD と $H_2$ 受容体拮抗薬又はプロトンポンプ阻害薬との併用時に用量調節は必要ない。
抗不整脈薬： 例： アミオダロン ベブリジル ジゴキシン* ジソピラミド	↑ 抗不整脈薬 ↑ ジゴキシン	STRIBILD と併用投与すると、これらの抗不整脈薬の濃度が上昇する可能性がある。 抗不整脈薬の STRIBILD との併用時は注意が必要であり、可能であれば治療濃度を観察することが推奨される。

併用薬 薬効分類：薬剤名	濃度への影響 <sup>b</sup>	臨床的コメント
フレカイニド リドカイン（全身投与） メキシレチン プロパフェノン キニジン		
抗菌薬： クラリスロマイシン テリスロマイシン	↑ クラリスロマイシン ↑ テリスロマイシン ↑ コビシスタッフ	クラリスロマイシンの STRIBILD との併用により、クラリスロマイシン及び／又はコビシスタッフの濃度が変化する可能性がある。 <u>CLcr が 60 mL/min 以上の患者：</u> クラリスロマイシンの用量を調節する必要はない。 <u>CLcr が 50～60 mL/min の患者：</u> クラリスロマイシンの用量を 50% 減量すること。 テリスロマイシンの STRIBILD との併用により、テリスロマイシン及び／又はコビシスタッフの濃度が上昇する可能性がある。
抗凝固薬： ワルファリン	ワルファリンに対する影響は不明	STRIBILD と併用すると、ワルファリンの濃度に影響を及ぼす可能性がある。STRIBILD と併用する場合は、国際標準化比 (INR) の観察を行うことが推奨される。
抗痙攣薬： カルバマゼピン oxcarbazepine フェノバルビタール フェニトイン  クロナゼパム エトスクシミド	↑ カルバマゼピン ↓ エルビテグラビル ↓ コビシスタッフ  ↑ クロナゼパム ↑ エトスクシミド	CYP3A 誘導薬であるカルバマゼピン、oxcarbazepine, フェノバルビタール又はフェニトイン、と STRIBILD を併用投与すると、コビシスタッフ及びエルビテグラビルの血漿中濃度が著しく低下し、治療効果の減弱及び耐性発現を招く可能性がある。別の抗痙攣薬を考慮すべきである。  コビシスタッフと STRIBILD を併用投与すると、クロナゼパム及びエトスクシミドの濃度が上昇する可能性がある。STRIBILD と併用する場合は、臨床的観察が推奨される。
抗うつ薬： 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) 例： パロキセチン  三環系抗うつ薬 (TCA) 例： アミトリリチリン desipramine イミプラミン ノルトリリチリン bupropion  トラゾドン	↑ SSRI ↑ TCA ↑ トラゾドン	コビシスタッフと STRIBILD を併用投与すると、これらの抗うつ薬の濃度が上昇する可能性がある。抗うつ薬の用量を慎重に漸増し、抗うつ薬の反応を観察することが推奨される。
抗真菌薬： イトラコナゾール ケトコナゾール* ボリコナゾール	↑ エルビテグラビル ↑ コビシスタッフ ↑ イトラコナゾール ↑ ケトコナゾール	STRIBILD と併用投与すると、ケトコナゾール、イトラコナゾール及びボリコナゾールの濃度が上昇する可能性がある。STRIBILD と併用する場合は、ケトコナゾール又はイトラコナゾールの 1 日最大

併用薬 薬効分類：薬剤名	濃度への影響 <sup>b</sup>	臨床的コメント
	↑ ポリコナゾール	用量が 200 mg を超えないようにすべきである。有効性とリスクの比によりポリコナゾールの STRIBILD との併用が正当化されるか評価することが推奨される。
抗痛風薬： コルヒチン	↑ コルヒチン	腎機能障害又は肝機能障害のある患者に対して、 STRIBILD とコルヒチンを併用投与すべきでない。 <u>痛風発作の治療—STRIBILD を投与されている患者にコルヒチンを併用投与する場合：</u> 0.6 mg (1錠) を 1回投与し、1時間後に 0.3 mg (半錠) を投与する。3日後以降にこの投与法を繰り返す。 <u>痛風発作の予防—STRIBILD を投与されている患者にコルヒチンを併用投与する場合：</u> 元のレジメンが 0.6 mg を 1日 2回の場合は、0.3 mg を 1日 1回に変更する。元のレジメンが 0.6 mg を 1日 1回の場合は、0.3 mg を 2日に 1回に変更する。 <u>家族性地中海熱の治療—STRIBILD を投与されている患者にコルヒチンを併用投与する場合：</u> 1日最大用量を 0.6 mg とする (0.3 mg を 1日 2回でもよい)。
抗抗酸菌薬： リファブチン* rifapentine	↓ エルビテグラビル ↓ コビシstatt	CYP3A の強力な誘導薬であるリファブチン及び rifapentine と STRIBILD を併用投与すると、エルビテグラビル及びコビシstatt の血漿中濃度が著しく低下し、治療効果の減弱及び耐性発現を招く可能性がある。  STRIBILD とリファブチン及び rifapentine との併用投与は推奨されない。
β遮断薬： 例： メトプロロール チモロール	↑ β 遮断薬	STRIBILD と併用投与すると、β 遮断薬の濃度が上昇する可能性がある。β 遮断薬を STRIBILD と併用する場合は、臨床的観察が推奨され、用量の減量が必要な可能性がある。
カルシウムチャネル遮断薬： 例： アムロジピン ジルチアゼム フェロジピン ニカルジピン ニフェジピン ベラパミル	↑ カルシウムチャネル遮断薬	STRIBILD と併用投与すると、カルシウムチャネル遮断薬の濃度が上昇する可能性がある。STRIBILD と併用する場合は、注意が必要であり、臨床的観察が推奨される。
全身性副腎皮質ステロイド薬： デキサメタゾン	↓ エルビテグラビル ↓ コビシstatt	CYP3A の誘導薬であるデキサメタゾン (全身投与) と併用投与すると、エルビテグラビル及びコビシstatt の血漿中濃度が著しく低下し、治療効果の減弱及び耐性発現を招く可能性がある。
副腎皮質ステロイド薬：	↑ フルチカゾン	吸入又は点鼻フルチカゾンと STRIBILD を併用すると、フルチカゾンの血漿中濃度が上昇し、血清

併用薬 薬効分類：薬剤名	濃度への影響 <sup>b</sup>	臨床的コメント
吸入／点鼻： フルチカゾン		コルチゾール濃度が低下する可能性がある。特に長期使用する場合は、別の副腎皮質ステロイド薬を考慮すべきである。
エンドセリン受容体拮 抗薬： ボセンタン	↑ ボセンタン	<p><u>STRIBILD 使用中の患者におけるボセンタンの併用：</u> STRIBILD の投与を 10 日以上受けている患者では、各患者の忍容性に基づき 62.5 mg 1 日 1 回又は隔日でボセンタンを開始する。</p> <p><u>ボセンタン使用中の患者における STRIBILD の併用：</u> STRIBILD を開始する 36 時間以上前にボセンタンの使用を中止する。STRIBILD を開始してから 10 日以上経過してから、各患者の忍容性に基づき 62.5 mg 1 日 1 回又は隔日でボセンタンを再開する。</p>
HMG CoA 還元酵素阻 害薬： アトルバスタチン	↑ アトルバスタチン	アトルバスタチンの最低開始用量で開始し、安全性を観察しながら慎重に漸増する。
ホルモン避妊薬： ノルゲスチメート／エ チニルエストラジオー ル*	↑ ノルゲスチメート ↓ エチニルエストラ ジオール	<p>プロゲステロン成分ノルゲスチメートの濃度上昇の影響については十分に解明されておらず、インスリン抵抗性、異脂肪血症、ざ瘡、静脈血栓症のリスクが上昇する可能性もある。特にこのような事象の危険因子を有する女性では、ノルゲスチメート／エチニルエストラジオールの STRIBILD との併用に関連する潜在的なリスクと有益性を考慮すること。</p> <p>その他のホルモン避妊薬（例：避妊パッチ、避妊墻リング、ホルモン注射剤）又はノルゲスチメート以外でプロゲストオゲンを含有する経口避妊薬の STRIBILD との併用については検討されていないため、別の（ホルモン法以外の）避妊法を考慮したほうがよい。</p>
免疫抑制薬： 例： シクロスボリン シロリムス タクロリムス	↑免疫抑制薬	STRIBILD と併用投与すると、これらの免疫抑制薬の濃度が上昇する可能性がある。STRIBILD と併用する場合は、免疫抑制薬の治療観察が推奨される。
吸入 $\beta$ 刺激薬： サロメテロール	↑ サロメテロール	サロメテロールの STRIBILD との併用投与は推奨されない。サロメテロールを STRIBILD と併用すると、QT 延長、動悸、洞頻脈などサロメテロールと関連する心血管系の有害事象のリスクが上昇する可能性がある。
抗精神病薬： 例： ペルフェナジン リスペリドン thioridazine	↑ 抗精神病薬	STRIBILD と併用する場合は、抗精神病薬の用量の減量を考慮することが必要な可能性がある。

併用薬 薬効分類：薬剤名	濃度への影響 <sup>b</sup>	臨床的コメント
ホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬： シルデナフィル タadalafil バルデナフィル	↑ PDE5 阻害薬	<p>STRIBILD と併用すると、低血圧、失神、視覚障害、持続勃起症など、PDE5 阻害薬に関連する有害事象が増加する可能性がある。</p> <p><u>肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 治療薬としての PDE5 阻害薬の使用：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 治療薬としてのシルデナフィルの使用は禁忌である。</li> <li>タadalafil を STRIBILD と併用する場合、以下の用量調節が推奨される。：</li> </ul> <p><u>STRIBILD 使用中の患者におけるタadalafil 併用：</u></p> <p>STRIBILD の投与を 1 週間以上受けている患者において、タadalafil を 20 mg 1 日 1 回で開始する。個々の患者の忍容性に基づいてタadalafil の用量を 40 mg 1 日 1 回に增量する。</p> <p><u>タadalafil 使用中の患者における STRIBILD の併用：</u></p> <p>STRIBILD 開始時にはタadalafil を使用しないこと。STRIBILD を開始する 24 時間以上前からタadalafil を中止する。STRIBILD 開始後 1 週間以上経過してから、タadalafil を 20 mg 1 日 1 回で再開する。個々の患者の忍容性に基づいてタadalafil の用量を 40 mg 1 日 1 回に增量する。</p> <p><u>勃起不全に対する PDE5 阻害薬の使用：</u></p> <p>シルデナフィルは 48 時間で 25 mg 以下を 1 回投与、バルデナフィルは 72 時間で 2.5 mg 以下を 1 回投与、タadalafil は 72 時間で 10 mg 以下を 1 回投与とし、PDE5 阻害薬に関連する有害事象が認められないか観察を増やす。</p>
鎮静薬／催眠薬： ベンゾジアゼピン系薬剤： 例： 非経口ミダゾラム クロラゼプ酸 ジアゼパム estazolam フルラゼパム buspirone ゾルビデム	↑ 鎮静薬／催眠薬	<p>非経口ミダゾラムを STRIBILD と併用すると、ミダゾラムの血漿中濃度が上昇する可能性がある。併用投与は、綿密な臨床的観察及び呼吸抑制及び／又は鎮静の遷延が生じた場合の適切な医学的管理を確保したうえで行うこと。特にミダゾラムを複数回投与する場合は、ミダゾラムの用量減量を考慮すること。経口ミダゾラムの STRIBILD との併用は禁忌である。</p> <p>他の鎮静薬／催眠薬については、用量の減量が必要な可能性があり、臨床的観察が推奨される。</p>

\* 薬物相互作用試験が実施されたことを示す。

a. 本表はすべてを網羅しているわけではない。

b. ↑ = 上昇、↓ = 低下、↔ = 影響なし

## 7.5 STRIBILD と臨床的に問題となる相互作用のない薬剤

STLIBILD の成分について実施した薬物相互作用試験に基づき, STRIBILD と以下の薬剤を併用投与したときに臨床的に問題となる薬物相互作用は認められなかつた, あるいは予想されない: エンテカビル, ファムシクロビル, 及びリバビリン。

## 8 特別な集団への投与

### 8.1 妊婦

#### 胎児危険度分類B

妊娠を対象に, 適切かつ十分にコントロールされた試験は行われていない。動物での生殖試験は必ずしもヒトにおける反応を予測するものではないため, 妊娠中は有益性が胎児に対する危険性を上回ると判断される場合にのみ STRIBILD を使用すべきである。

**抗レトロウイルス薬妊娠症例登録:** STRIBILD に曝露された妊娠の胎児転帰を観察するために, 抗レトロウイルス薬妊娠症例登録が行われている。医療従事者は 1-800-258-4263 に電話して患者を登録することが望ましい。

#### 動物データ

**エルビテグラビル:** 動物試験において, 催奇形性又は生殖機能への影響を示すエビデンスは示されていない。妊娠中にエルビテグラビルを投与した母ラット及び母ウサギから生まれた児動物では, 発生に関する評価項目において毒性学的に重大な影響は認められなかつた。ラット及びウサギの胚・胎児に対する無毒性量 (NOAEL) での曝露量 (AUC) は, ヒトにおける 1 日推奨用量 (150 mg) での曝露量のそれぞれ 23 倍及び 0.2 倍であった。

**コビシスタット:** 動物試験において, 催奇形性又は生殖機能への影響を示すエビデンスは認められていない。妊娠中にコビシスタットを投与した母ラット及び母ウサギから生まれた児動物では, 発生に関する評価項目において毒性学的に重大な影響は認められなかつた。ラット及びウサギの胚・胎児に対する NOAEL での曝露量 (AUC) は, ヒトにおける 1 日推奨用量 (150 mg) での曝露量のそれぞれ 1.8 倍及び 4.3 倍であった。

**エムトリシタбин:** エムトリシタбинの胚・胎児毒性試験において, マウスではヒトにおける 1 日推奨用量での曝露量 (AUC) の約 60 倍, ウサギでは約 120 倍の曝露量で, 胎児の変異及び奇形の発生率上昇は認められなかつた。

**テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩:** ラット及びウサギを用い, 体表面積の比較に基づいてヒトでの用量の 14 倍及び 19 倍の用量まで生殖試験が実施されたが, テノホビルによる受胎能の低下又は胎児への悪影響は認められなかつた。

### 8.3 授乳婦

米国疾病対策予防センターは、HIV に感染している母親は、HIV 感染リスクを避けるため、乳児に授乳しないよう推奨している。ラットを用いた試験により、エルビテグラビル、コビシスタット及びテノホビルは乳汁中に移行することが示されている。エルビテグラビル及びコビシスタットは、ヒト母乳中に分泌されるかどうか知られていない。

ヒトにおいて、HIV-1 に感染している母親 5 例から採取したヒト母乳試料より、エムトリシタビンはヒト母乳中に分泌されることが示されている。エムトリシタビンを服用している母親に母乳で育てられている乳児では、エムトリシタビン耐性ウイルスが発現するリスクがある。エムトリシタビン服用中の母親に母乳で育てられている乳児におけるその他のエムトリシタビンに関連するリスクについては不明である。

HIV-1 に感染している母親 5 例から採取した母乳試料より、テノホビルはヒト母乳中に分泌されることが示されている。テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩服用中の母親に母乳で育てられている乳児における、テノホビルに関連するリスクについては、テノホビル耐性ウイルスの発現リスクを含めて不明である。

HIV 感染の可能性と授乳中の乳児における重篤な副作用の可能性があるため、STRIBILD の投与を受けている母親には、授乳しないように指導すべきである。

### 8.4 小児等への投与

18 歳未満の小児患者における STRIBILD の安全性及び有効性は確立されていない [臨床薬理 (12.3) 参照]。

### 8.5 高齢者への投与

STRIBILD の臨床試験に参加していた 65 歳以上の被験者数は、65 歳未満の被験者と効果が異なるか否かを確定するに足るものではなかった。一般に、高齢患者に対する用量選択は、肝機能、腎機能及び心機能の低下、合併症又は他の薬物療法などの頻度が高いことを踏まえ、慎重に行うべきである [臨床薬理 (12.3) 参照]。

### 8.6 腎機能障害

クレアチニンクリアランス推定値が 70 mL/min 未満の患者には STRIBILD の投与を開始すべきではない。本剤は固定用量配合錠であり、エムトリシタビンとテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩）に必要な投与間隔の調節ができないため、STRIBILD 投与中にクレアチニンクリアランス推定値が 50 mL/min 未満に低下した場合は、STRIBILD の投与を中止すべきである [警告及び使用上の注意 (5.3), 副作用 (6.1), 臨床薬理 (12.3), 及び臨床成績 (14) 参照]。

### 8.7 肝機能障害

軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者では、STRIBILD の用量調節は必要とならない。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）への STRIBILD の投

与に関して薬物動態データ又は安全性データは得られていない。したがって、重度の肝機能障害患者への STRIBILD の投与は推奨されない [用法及び用量 (2) 及び薬効薬理 (12.3) 参照]。

## 10 過量投与

過量投与が生じた場合は、患者は毒性の兆候を観察されなければならない。STRIBILD の過量投与時の処置としては、バイタルサインの観察及び患者の臨床状態の観察など一般的な対症療法が挙げられる。

**エルビテグラビル**：エルビテグラビルの治療量を上回る用量での臨床経験は限られている。1 件の試験において、42 名の健康被験者に治療用量 (150 mg を 1 日 1 回) の 2 倍に相当する量のブーストしたエルビテグラビルを 10 日間投与した。重度の副作用は報告されなかった。これ以上の用量を投与した場合の影響は不明である。エルビテグラビル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。

**コビシスタッフ**：コビシスタッフの治療用量を上回る用量での臨床経験は限られている。2 件の試験において、コビシスタッフ 400 mg を計 60 名の健康被験者に単回投与した。重度の副作用は報告されなかった。これ以上の用量を投与した場合の影響は不明である。コビシスタッフ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**：エムトリバの治療量を上回る用量での臨床経験は限られている。1 件の臨床薬理試験において、エムトリシタビン 1200 mg を 11 名の健康被験者に単回投与した。重度の副作用は報告されなかった。これ以上の用量を投与した場合の影響は不明である。

血液透析処置(エムトリシタビンの投与後 1.5 時間以内に血液透析を開始して、3 時間透析する)により、投与したエムトリシタビンの約 30%が除去される (血液流量 400 mL/min, 透析液流量 600 mL/min)。腹膜透析によりエムトリシタビンが除去できるか否かは不明である。

**テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩**：ビリアードの治療用量である 300 mg を超える用量での臨床経験は限られている。1 件の試験において、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 600 mg を 8 名の被験者に 28 日間経口投与したところ、重度の副作用は報告されなかった。これ以上の用量を投与した場合の影響は不明である。テノホビルは血液透析により約 54%の抽出係数で効率的に除去される。ビリアード 300 mg の単回投与後、4 時間の血液透析を 1 回行ったところ、テノホビルの投与量の約 10%が除去された。

## 11 性状

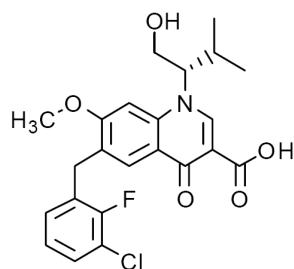
STRIBILD は、エルビテグラビル、コビシスタッフ、エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する固定用量配合錠である。エルビテグラビルは HIV-1 インテグラーゼストランドトランスファー阻害薬である。コビシスタッフはチトクロム P450 (CYP) 酵素の CYP3A ファミリーの代謝活性化に基づく阻害薬 (mechanism-based inhibitor) である。テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩は、*in vivo* で、アデノシン 5'-リン酸の非環状ヌクレオシド・ホスホン酸 (ヌクレオチド) 類似体であるテノホビルに変換される。ビリアードはテノホビル ジソプロ

キシリフマル酸塩の販売名である。エムトリシタビンはシチジンの合成核酸類似体である。エムトリバはエムトリシタビンの販売名である。

STRIBILD錠は経口投与用である。1錠中にエルビテグラビル 150 mg, コビシスタット 150 mg, エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシリフマル酸塩 300 mg (テノホビル ジソプロキシリルとして 245 mg) を含有する。また、添加剤として、乳糖一水和物、結晶セルロース、二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを含有する。本剤は、インジゴカルミン (FD&C 青色 2 号), アルミニウムレーキ, ポリエチレングリコール, ポリビニルアルコール, タルク, 二酸化チタン及び黄色三二酸化鉄を含有するコーティング剤でフィルムコーティングされている。

エルビテグラビル：エルビテグラビルの化学名は、6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[(2S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid である。

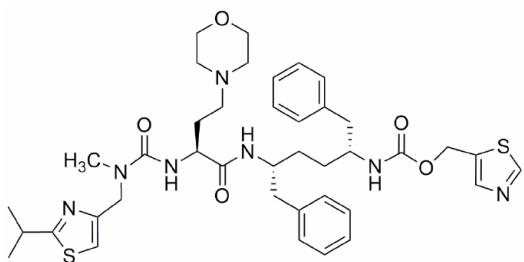
分子式は  $C_{23}H_{23}ClFNO_5$ , 分子量は 447.9 である。構造式を以下に示す。



エルビテグラビルは白色～黄白色の粉末であり, 20°Cの水への溶解度は 0.3  $\mu$ g/mL 未満である。

コビシスタット：コビシスタットの化学名は, 1,3-thiazol-5-ylmethyl [(2R,5R)-5-{(2S)-2-[(methyl{[2-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}carbamoyl)amino]-4-(morpholin-4-yl)butanoyl]amino}-1,6-diphenylhexan-2-yl]carbamate である。

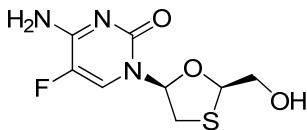
分子式は  $C_{40}H_{53}N_7O_5S_2$ , 分子量は 776.0 である。構造式を以下に示す。



コビシスタットは, 二酸化ケイ素に吸着する。二酸化ケイ素に吸着したコビシスタットは, 白色～黄白色の固体であり, 20°Cの水への溶解度は 0.1 mg/mL である。

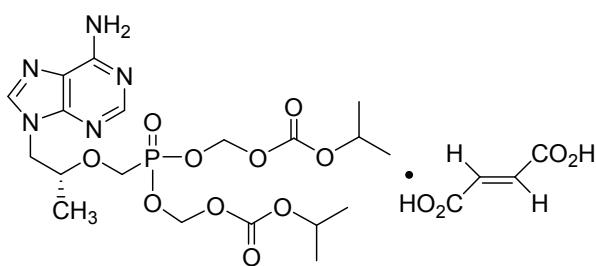
エムトリシタビン：エムトリシタビンの化学名は, 5-fluoro-1-[(2R,5S)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine である。エムトリシタビンはシチジンのチオ類似体の(-)エナンチオマーであり, 5 位にフッ素を持つ点が他のシチジン類似体と異なる。

分子式は  $C_8H_{10}FN_3O_3S$ , 分子量は 247.25 である。構造式を以下に示す。



エムトリシタビンは、白色～帯黄白色の結晶性粉末であり、25°Cの水への溶解度は約 112 mg/mL である。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩は、テノホビルのビス-イソプロポキシカルボニルオキシメチル エステル誘導体のフマル酸塩である。テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の化学名は、9-[(R)-2-[[bis[[isopropoxycarbonyl]oxy]methoxy]phosphinyl]methoxy]propyl]adenine fumarate (1:1)である。分子式は  $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$ 、分子量は 635.51 である。構造式を以下に示す。



テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩は白色～帯黄白色の結晶性の粉末であり、25°Cの水への溶解度は 13.4 mg/mL である。特に断らない限り、用量はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として表す。

## 12 臨床薬理

### 12.1 作用機序

STRIBILD は、抗ウイルス薬であるエルビテグラビル（薬物動態学的増強因子コビシstattでブーストしたもの）、エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の固定用量配合錠である [ウイルス学 (12.4) 参照]。

### 12.2 薬力学

#### 心電図への影響

エルビテグラビル及びコビシstattの QT 評価試験が実施された。その他の 2 成分であるテノホビル及びエムトリシタビン、又は配合錠 STRIBILD が QT 間隔に及ぼす影響は不明である。

健康被験者 126 例を対象とする無作為化、プラセボ・実薬対照（モキシフロキサシン 400 mg）、並行群間比較 QT 評価試験において、エルビテグラビル 125 及び 250 mg（リトナビル 100 mg と併用）の反復投与が QT 間隔に及ぼす作用が検討された。小さい作用を検出する能力が立証されている試験において、プラセボで調整しベースライン値により補正した、Fridericia 補正法 (QTcF) に基づく最大の QTc の片側 95% 信頼区間の上限は、規制当局が関心をもつ基準値レベルである 10 ms を下回っていた。エルビテグラビル 250 mg の用量（リトナビル 100 mg と併用）は、高曝露量の臨床シナリオに適用されると予想される。

健康被験者 48 例を対象とする無作為化、プラセボ・実薬対照（モキシフロキサシン 400 mg），4 期クロスオーバー QT 評価試験において、コビシスタッフ 250 mg 及び 400 mg の単回投与が QTc 間隔に及ぼす作用が検討された。小さい作用を検出する能力が立証されている試験において、プラセボで調整しベースラインにより補正した、個人別の補正法（QTc）に基づく最大の QTc の片側 95% 信頼区間の上限は、規制当局が関心をもつ基準値レベルである 10 ms を下回っていた。コビシスタッフ 400 mg の用量は、高曝露量の臨床シナリオに適用されると予想される。同試験のコビシスタッフ投与例で PR 間隔延長が認められた。ベースライン値による補正後、PR のプラセボとの差の平均値の最大値（95% 信頼区間の上限）はコビシスタッフ 250 mg で 9.5 (12.1) ms, 400 mg で 20.2 (22.8) ms であった。STRIBILD 固定用量配合錠で使用されているコビシスタッフの 150 mg という用量は QT 評価試験で検討された最低用量を下回っているため、STRIBILD の投与により臨床的に意義のある PR 延長が生じる可能性は低い。

### 12.3 薬物動態

#### 成人における薬物動態

##### 吸収及びバイオアベイラビリティ

STRIBILD：HIV-1 感染患者に STRIBILD を食事とともに経口投与した場合、エルビテグラビルは投与 4 時間後、コビシスタッフは投与 3 時間後、エムトリシタビンは投与 3 時間後、テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩は速やかにテノホビルに変換された後の投与 2 時間後に最高血漿中濃度に達した（その他の薬物動態パラメータは表 6 を参照）。

表 6 HIV 感染患者における STRIBILD 経口投与後のエルビテグラビル、コビシスタッフ、エムトリシタビン及びテノホビルの曝露量の薬物動態パラメータ

パラメータ 平均 $\pm$ SD [範囲、最小：最大]	エルビテグラビル <sup>a</sup>	コビシスタッフ <sup>b</sup>	エムトリシタビン <sup>b</sup>	テノホビル <sup>b</sup>
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$1.7 \pm 0.4$ [0.4:3.7]	$1.1 \pm 0.4$ [0.1:2.1]	$1.9 \pm 0.5$ [0.6:3.6]	$0.45 \pm 0.2$ [0.2:1.2]
$AUC_{\tau_{\text{au}}}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )	$23.0 \pm 7.5$ [4.4:69.8]	$8.3 \pm 3.8$ [0.5:18.3]	$12.7 \pm 4.5$ [5.2:34.1]	$4.4 \pm 2.2$ [2.1:18.2]
$C_{\text{trough}}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$0.45 \pm 0.26$ [0.05:2.34]	$0.05 \pm 0.13$ [0.01:0.92]	$0.14 \pm 0.25$ [0.04:1.94]	$0.10 \pm 0.08$ [0.04:0.58]

SD = 標準偏差  
a. 母集団薬物動態解析（N = 419）による。  
b. 集中的な薬物動態解析（N = 61～62）による。ただしコビシスタッフの  $C_{\text{trough}}$  に関しては N = 53。

##### 経口吸収への食事の影響

空腹時と比較して、STRIBILD を軽食（約 373 kcal, 20% が脂肪由来）摂取後に投与した場合、エルビテグラビル及びテノホビルの平均全身曝露量はそれぞれ 34% 及び 24% 増加した。コビシスタッフ及びエムトリシタビンの平均全身曝露量の変化は臨床的に重要ではなかった。

空腹時と比較して、STRIBILD を高脂肪食（約 800 kcal, 50%が脂肪由来）摂取後に投与した場合、エルビテグラビル及びテノホビルの平均全身曝露量はそれぞれ 87%及び 23%増加した。コビシスタッフ及びエムトリシタビンの平均全身曝露量の変化は臨床的に重要ではなかった。

STRIBILD は食後に服用するべきである。

## 分布

**エルビテグラビル:**エルビテグラビルのヒト血漿蛋白結合率は 98~99%であり、結合は 1 ng/mL ~1.6 µg/mL の範囲では薬物濃度に依存しない。平均血中／血漿薬物濃度比は 0.73 であった。

**コビシスタッフ:**コビシスタッフのヒト血漿蛋白結合率は 97~98%であり、平均血中／血漿薬物濃度比は約 0.5 であった。

**エムトリシタビン:**エムトリシタビンの *in vitro* でのヒト血漿蛋白結合率は 4%未満であり、0.02 ~200 µg/mL の範囲で薬物濃度に依存しない。

**テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩:**テノホビルの *in vitro* でのヒト血漿蛋白結合率は 0.7% 未満であり、0.01~25 µg/mL の範囲で濃度に依存しない。

## 代謝

**エルビテグラビル:**エルビテグラビルの代謝の大部分が CYP3A 酵素により媒介される。また、エルビテグラビルは UGT1A1/3 酵素によるグルクロロン酸抱合を受ける。

**コビシスタッフ:**コビシスタッフは CYP3A による代謝を受け、わずかに CYP2D6 酵素による代謝を受け、グルクロロン酸抱合は受けない。

エムトリシタビン及びテノホビルは顕著に代謝されない。

## 排泄

**エルビテグラビル:**STRIBILD 投与後のエルビテグラビルの最終相血漿中半減期の中央値は約 12.9 時間である。[<sup>14</sup>C]エルビテグラビル（リトナビル 100 mg 併用）の単回投与後、投与量のそれぞれ 94.8 %及び 6.7 %が尿中及び糞便中に排泄された。

**コビシスタッフ:**STRIBILD 投与後のコビシスタッフの最終相血漿中半減期の中央値は約 3.5 時間である。コビシスタッフの 6 日間の反復投与後、[<sup>14</sup>C]コビシスタッフを単回投与したところ、投与量の 86.2 %及び 8.2 %がそれぞれ糞便中及び尿中に排泄された。

エムトリシタビン及びテノホビルは、糸球体ろ過と能動的な尿細管分泌の組み合わせにより主に尿中に排泄される。

## 特別な集団

### 腎機能障害を有する患者

**エルビテグラビル及びコビシスタッフ:**健康被験者及び重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス推定値が 30 mL/min 未満）を有する被験者を対象として、コビシスタッフでブーストし

たエルビテグラビルの薬物動態試験を実施した。健康被験者と重度の腎機能障害を有する被験者の間で、エルビテグラビル又はコビシスタッフの薬物動態に臨床的に意義のある差は認められなかつた。

エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルマル酸塩:クレアチニンクリアランス推定値が 50 mL/min 未満の被験者又は透析を必要とする末期腎不全被験者ではエムトリシタビン及びテノホビルの薬物動態が変化する [警告及び使用上の注意 (5.3) 及び特別な集団への投与 (8.6) 参照]。

### 肝機能障害を有する患者

エルビテグラビル及びコビシスタッフ:健康被験者及び中等度の肝機能障害を有する被験者を対象として、コビシスタッフでブーストしたエルビテグラビルの薬物動態試験を実施した。エルビテグラビル又はコビシスタッフのいずれの薬物動態にも、中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) を有する被験者と健康被験者の間で臨床的に意義のある差は認められなかつた。軽度から中等度の肝機能障害患者では、エルビテグラビル又はコビシスタッフのいずれの用量も調節する必要はない。重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) によるエルビテグラビル又はコビシスタッフの薬物動態への影響については検討されていない [特別な集団への投与 (8.7) 参照]。

エムトリシタビン:肝機能障害を有する患者におけるエムトリシタビンの薬物動態は検討されていない。しかしながら、エムトリシタビンは肝酵素によって顕著に代謝されないため、肝機能障害の影響は限られているものと考えられる。

テノホビル ジソプロキシルマル酸塩:健康被験者及び中等度から重度の肝機能障害を有する被験者を対象として、ビリアード 300 mg の投与後のテノホビルの薬物動態が検討されている。肝機能障害を有する被験者と健康被験者の間で、テノホビルの薬物動態に臨床的に意義のある差は認められなかつた。

### B型肝炎及び／又はC型肝炎ウイルスとの重複感染

エルビテグラビル:限られたデータを用いた母集団薬物動態解析 (N = 24) において、B型肝炎及び／又はC型肝炎ウイルス感染はブーストしたエルビテグラビルの曝露量に臨床的に意義のある影響を示さなかつた。

コビシスタッフ:B型肝炎及び／又はC型肝炎感染がコビシスタッフの薬物動態に及ぼす影響を判断するには、臨床試験における薬物動態データが不十分である。

エムトリシタビン及びテノホビル:B型肝炎及び／又はC型肝炎ウイルスと重複感染している患者におけるエムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルマル酸塩の薬物動態は十分には検討されていない。

### 人種

エルビテグラビル:HIV-1 感染患者におけるエルビテグラビルの母集団薬物動態解析の結果、コビシスタッフでブーストしたエルビテグラビルの曝露量に人種による臨床的に意義のある影響は認められなかつた。

**コビシスタッフ**：人種がコビシスタッフの薬物動態に及ぼす影響を判断するには、臨床試験における薬物動態データが不十分である。

**エムトリシタбин**：エムトリバ投与後に薬物動態の人種差は確認されていない。

**テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩**：ビリアード投与後の潜在的な薬物動態の差を適切に評価するには、白人以外の人種・民族集団の被験者数が不足していた。

#### 性別

コビシスタッフでブーストしたエルビテグラビル、エムトリシタбин及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩に関して、臨床的に意義のある薬物動態の男女差は認められていない。性別がコビシスタッフの薬物動態に及ぼす影響を判断するには、臨床試験における薬物動態データが不十分である。

#### 小児患者

エムトリシタбинについては生後3ヵ月から17歳の小児患者で検討されている。テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩については2歳～18歳未満の小児患者で検討されている。エルビテグラビル及びコビシスタッフの小児患者における薬物動態は確立されていない [特別な集団への投与 (8.4) 参照]。

#### 高齢患者

エルビテグラビル、コビシスタッフ、エムトリシタбин及びテノホビルの高齢（65歳以上）患者における薬物動態は十分に検討されていない [特別な集団への投与 (8.5) 参照]。

#### 薬物相互作用の評価

[禁忌 (4) 及び薬物相互作用 (7) を参照]

STRIBILD、エルビテグラビル（コビシスタッフ又はリトナビルと併用投与）、又はコビシスタッフ単独投与、エムトリシタбин又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩について、表7及び8に記載した薬物相互作用試験が実施された。

STRIBILDはHIV-1感染症治療における単独治療薬として用いられ、他の抗レトロウイルス薬と併用投与すべきではないため、他の抗レトロウイルス薬との薬物相互作用に関する情報は示していない [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]。

併用薬がエルビテグラビルの曝露量に及ぼす影響を表7に示し、エルビテグラビル又はコビシスタッフが併用薬の曝露量に及ぼす影響を表8に示す。臨床使用時の推奨事項に関する情報については、薬物相互作用 (7) を参照されたい。

表7 薬物相互作用：併用薬存在下におけるエルビテグラビルの薬物動態パラメータの変化<sup>a</sup>

併用薬	併用薬の用量 (mg)	エルビテグラ ビルの用量 (mg)	ブースター (コビシス タット又はリ トナビル) の 用量 (mg)	N	エルビテグラビルの薬物動態パラ メータの平均値の比 (90% CI) , 影響なし = 1.00		
					$C_{max}$	AUC	$C_{min}$
制酸薬	エルビテグラビ ル投与の4時間前 に 20 mL 単回投 与	50 単回	リトナビル 100 単回	8	0.95 (0.84,1.07)	0.96 (0.88,1.04)	1.04 (0.93,1.17)
	エルビテグラビ ル投与の4時間後 に 20 mL 単回投 与			10	0.98 (0.88,1.10)	0.98 (0.91,1.06)	1.00 (0.90,1.11)
	エルビテグラビ ル投与の2時間前 に 20 mL 単回投 与			11	0.82 (0.74,0.91)	0.85 (0.79,0.91)	0.90 (0.82,0.99)
	エルビテグラビ ル投与の2時間後 に 20 mL 単回投 与			10	0.79 (0.71,0.88)	0.80 (0.75,0.86)	0.80 (0.73,0.89)
ファモチジン	エルビテグラビ ル投与の12時間 後に 401 日 1 回	150 1 日 1 回	コビシスタッ ト 150 1 日 1 回	10	1.02 (0.89,1.17)	1.03 (0.95,1.13)	1.18 (1.05,1.32)
	エルビテグラビ ルと同時に 401 日 1 回			16	1.00 (0.92,1.10)	1.03 (0.98,1.08)	1.07 (0.98,1.17)
ケトコナゾール	200 1 日 2 回	150 1 日 1 回	リトナビル 100 1 日 1 回	18	1.17 (1.04,1.33)	1.48 (1.36,1.62)	1.67 (1.48,1.88)
オメプラゾール	エルビテグラビ ル投与の2時間前 に 401 日 1 回	50 1 日 1 回	リトナビル 100 1 日 1 回	9	0.93 (0.83,1.04)	0.99 (0.91,1.07)	0.94 (0.85,1.04)
	エルビテグラビ ル投与の2時間前 に 201 日 1 回			11	1.16 (1.04,1.30)	1.10 (1.02,1.19)	1.13 (0.96,1.34)
	エルビテグラビ ル投与の12時間 後に 201 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	150 隔日 1 回	150 1 日 1 回	コビシスタッ ト 150 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	10 単回	150 1 日 1 回	コビシスタッ ト 150 1 日 1 回	10	0.94 (0.83,1.07)	1.02 (0.91,1.14)	0.98 (0.83,1.16)

a. 相互作用試験はすべて健康被験者を対象として実施した

表 8 薬物相互作用：エルビテグラビル存在下における併用薬の薬物動態パラメータ変化<sup>a</sup>

併用薬	併用薬の用量 (mg)	エルビテグラ ビルの用量 <sup>b</sup> (mg)	ブースター (コビシス タット又は リトナビ ル)の用量 (mg)	N	併用薬の薬物動態パラメータの平均値 の比 <sup>c</sup> (90% CI) ; 影響なし = 1.00		
					C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
Desipramine	50 単回	N/A	コビシス タット 150 1 日 1 回	8	1.24 (1.08,1.44)	1.65 (1.36,2.02)	NC
ジゴキシン	0.5 単回	N/A	コビシス タット 150 1 日 1 回	22	1.41 (1.29,1.55)	1.08 (1.00, 1.17)	NC
ノルゲスチメー ト／エチニルエ ストラジオール	0.180/0.215/0.250 ノルゲスチメー ト 1 日 1 回	150 1 日 1 回 <sup>d</sup>	コビシス タット 150 1 日 1 回	13	2.08 (2.00,2.17)	2.26 (2.15,2.37)	2.67 (2.43,2.92)
	0.025 エチニルエ ストラジオール 1 日 1 回		コビシス タット 150 1 日 1 回 <sup>d</sup>		0.94 (0.86,1.04)	0.75 (0.69,0.81)	0.56 (0.52,0.61)
リファブチン	150 隔日 1 回	150 1 日 1 回	コビシス タット 150 1 日 1 回	12	1.09 (0.98,1.20) <sup>e</sup>	0.92 (0.83,1.03) <sup>e</sup>	0.94 (0.85,1.04) <sup>e</sup>
25-O-desacetyl 体 リファブチン			コビシス タット 150 1 日 1 回	12	4.84 (4.09,5.74) <sup>e</sup>	6.25 (5.08,7.69) <sup>e</sup>	4.94 (4.04,6.04) <sup>e</sup>
ロスバスタチン	10 単回	150 単回	コビシス タット 150 単回	10	1.89 (1.48,2.42)	1.38 (1.14,1.67)	NC

a. 相互作用試験はすべて健康被験者を対象として実施した。

b. NA = 該当なし

c. NC = 算出せず

d. STRIBILD について実施した試験

e. リファブチン 300 mg 1 日 1 回投与に基づく比較。

## 12.4 ウイルス学

### 作用機序

エルビテグラビル：エルビテグラビルは、HIV-1 にコードされるウイルス複製に必要な酵素の一つである HIV-1 インテグラーゼのストランドトランスファー活性を阻害する（インテグラーゼストランドトランスファー阻害薬：INSTI）。インテグラーゼの阻害により、HIV-1 DNA の宿主ゲノム DNA への組み込みが阻害され、HIV-1 プロウイルスの形成及びウイルス感染の伝播が阻止される。エルビテグラビルはヒトトポイソメラーゼ I 又は II のいずれも阻害しない。

コビシスタット：コビシスタットは、チトクロム P450 の CYP3A サブファミリーの選択的な代謝活性化に基づく阻害薬である。コビシスタットで CYP3A による代謝を阻害することにより、

CYP3A に依存する代謝によってバイオアベイラビリティが制限され半減期が短縮される CYP3A 基質（エルビテグラビルなど）の全身曝露量が増加する。

**エムトリシタビン**：エムトリシタビンは、シチジンの合成核酸類似体であり、細胞内酵素によりリン酸化されエムトリシタビン 5'-三リン酸となる。エムトリシタビン 5'-三リン酸は、天然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 に取り込まれて DNA 鎮の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  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$  及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ  $\gamma$  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。

**テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩**：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩は、アデノシン一リン酸の非環状ヌクレオシド・ホスホン酸ジエステル誘導体である。テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩からテノホビルへの変換には、最初にジエステルの加水分解が必要であり、その後細胞内酵素によりリン酸化を受け、テノホビル二リン酸となる。テノホビル二リン酸は、天然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 鎮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  $\alpha$ ,  $\beta$  及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ  $\gamma$  に対するテノホビル二リン酸の阻害作用は弱い。

#### 細胞培養系での抗ウイルス活性

**エルビテグラビル、コビシスタット、エムトリシタビン、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩**：細胞培養による併用抗ウイルス活性試験でエルビテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビルの 3 剤併用に拮抗作用は認められず、コビシスタットを追加しても影響はなかった。

**エルビテグラビル**：HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対するエルビテグラビルの抗ウイルス活性を、T リンパ芽球様細胞株、単球／マクロファージ細胞及び初代培養末梢血リンパ球において評価した。50% 有効濃度 (EC<sub>50</sub>) は、0.02~1.7 nM の範囲であった。エルビテグラビルは、細胞培養において HIV-1 のサブタイプ A, B, C, D, E, F, G 及び O に対して抗ウイルス活性を示し (EC<sub>50</sub> 値 : 0.1~1.3 nM), HIV-2 に対しても抗ウイルス活性を示した (EC<sub>50</sub> 値 : 0.53 nM)。2 剤併用試験で以下の抗レトロウイルス薬を併用したときのエルビテグラビルの抗ウイルス活性に拮抗作用は認められなかった：INSTI (ラルテグラビル), NNRTI (エファビレンツ, エトラビリン、又はネビラピン), NRTI (アバカビル、ジダノジン、エムトリシタビン、ラミブジン、サニルブジン、テノホビル、又はジドブジン), PI (アンプレナビル、アタザナビル、ダルナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル又は tipranavir), 融合阻害薬 (enfuvirtide), CCR5 コレセプター拮抗薬 (マラビロク)。エルビテグラビルは、細胞培養系では、HBV 又は HCV 複製阻害作用を示さなかった。

**コビシスタット**：コビシスタットは HIV-1, HBV 又は HCV に対して細胞培養系で検出可能な抗ウイルス活性を示さず、エルビテグラビル、エムトリシタビン又はテノホビルの抗ウイルス活性に拮抗しない。

**エムトリシタビン**：HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対するエムトリシタビンの抗ウイルス活性を、T リンパ芽球様細胞株、MAGI-CCR5 細胞株及び初代培養末梢血単核球において評価した。エムトリシタビンの EC<sub>50</sub> 値は、0.0013~0.64  $\mu$ M の範囲であった。エムトリシタビンは、細

胞培養系において HIV-1 のサブタイプ A, B, C, D, E, F 及び G に対して抗ウイルス活性を示し (EC<sub>50</sub> 値 : 0.007~0.075 μM), HIV-2 に対して株特異的な抗ウイルス活性を示した (EC<sub>50</sub> 値 : 0.007~1.5 μM)。エムトリシタビンと NRTI (アバカビル, ラミブジン, サニルブジン, テノホビル, 又はジドブジン), NNRTI (デラビルジン, エファビレンツ, ネビラピン, 又は rilpivirine), PI (アンプレナビル, ネルフィナビル, リトナビル, 又はサキナビル) 及び INSTI エルビテグラビルとの 2 剤併用試験では, 拮抗作用は認められなかった。

テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩:HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対するテノホビルの抗ウイルス活性を, T リンパ芽球様細胞株, 単球/マクロファージ初代培養細胞及び末梢血リンパ球において評価した。テノホビルの EC<sub>50</sub> は, 0.04~8.5 μM の範囲であった。テノホビルは, 細胞培養系において HIV-1 のサブタイプ A, B, C, D, E, F, G 及び O に対して抗ウイルス活性を示し (EC<sub>50</sub> 値 : 0.5~2.2 μM), HIV-2 に対して株特異的な抗ウイルス活性を示した (EC<sub>50</sub> 値 : 1.6 μM~5.5 μM)。テノホビルと NRTI (アバカビル, ジダノジン, エムトリシタビン, ラミブジン, サニルブジン, 又はジドブジン), NNRTI (デラビルジン, エファビレンツ, ネビラピン, 又は rilpivirine), PI (アンプレナビル, インジナビル, ネルフィナビル, リトナビル, 又はサキナビル) 及び INSTI エルビテグラビルとの 2 剤併用試験では, 拮抗作用は認められなかった。

## 耐性

### 細胞培養系

エルビテグラビル: 細胞培養系において, エルビテグラビルに対する感受性が低下した HIV-1 分離株が選択されている。エルビテグラビルに対する感受性の低下は, インテグラーゼの主要変異 T66A/I, E92G/Q, S147G, 及び Q148R と最も高頻度に関連していた。細胞培養系における選択で認められたその他のインテグラーゼの変異には D10E, S17N, H51Y, F121Y, S153F/Y, E157Q, D232N, R263K 及び V281M があった。

エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩: エムトリシタビン又はテノホビルに対する感受性が低下した HIV-1 分離株を細胞培養系において選択した。エムトリシタビンに対する感受性の低下は, HIV-1 RT の M184V/I 変異と関連していた。テノホビルにより選択された HIV-1 分離株は, HIV-1 RT に K65R 変異が認められ, テノホビルに対する感受性が 2~4 倍低下していた。

### 治療未経験の HIV-1 感染被験者

102 試験及び 103 試験において, 48 週目又は治験薬早期中止時に HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL を上回るウイルス血症を呈する STRIBILD 治療失敗例から得たウイルス検体の STRIBILD 耐性を検討した (遺伝子型及び表現型のデータが得られたのは 23 例 [3%, 23/669 例])。エルビテグラビル, エムトリシタビン及び/又はテノホビルに対する耐性に関連する 1 つ以上の主要変異の発現が認められたのは, 評価可能な遺伝子型データのあるウイルス血症の被験者のうち 57% (13/23 例) であった。最も高頻度に認められた変異は, HIV-1 RT の M184V/I (N = 12) 及びエルビテグラビル耐性に関連する主要変異であるインテグラーゼの T66I (N = 2), E92Q (N = 8), Q148R (N = 3) 及び N155H (N = 3) であった。RT の K65R も認められた (N = 4)。エルビテグラビル耐性

の主要変異を持つ分離株において、エルビテグラビルに対する耐性に関連するインテグラーゼのその他の変異として H51Y, L68I/V, G140C, S153A, E157Q, V165I 及び H183P が認められた。エルビテグラビル耐性に関連する主要変異が発現した失敗例の分離株 (N = 11) では、エルビテグラビルに対する感受性の中央値が、野生型の参照 HIV-1 株及びそれぞれのベースラインの分離株と比較してそれぞれ 44 倍 (範囲: 6 倍~198 倍超) 及び 33 倍 (範囲: 4 倍~122 倍超) 低下していた。エルビテグラビル耐性に関連するインテグラーゼ変異が発現した被験者の大半 (N = 10) で、M184I/V RT 変異も発現しており、エルビテグラビル及びエムトリシタビンの両方に対する感受性の低下を来していた。表現型解析では、評価可能なデータのあるウイルス血症の被験者の 50% (11/22 例) で、エルビテグラビルに対する感受性が低下した HIV-1 分離株が認められ、57% (12/21 例) でエムトリシタビンに対する感受性低下、10% (2/21 例) でテノホビルに対する感受性低下が認められた。

### 交差耐性

STRIBILD 治療失敗例の分離株には、認められた特定の変異に応じて、INSTI 及び NRTI の薬効分類内の交差耐性が様々な程度で認められた。こうした分離株はすべての NNRTI 及びプロテアーゼ阻害薬に対しては感受性を維持していた。

エルビテグラビル: INSTI 間で交差耐性が認められている。エルビテグラビル耐性ウイルスは細胞培養系において、HIV-1 インテグラーゼの変異の種類及び数に応じて、ラルテグラビルに対して様々な程度の交差耐性を示す。STRIBILD 治療のウイルス学的失敗例の分離株において検出されたエルビテグラビル耐性に関連する 4 種類の主要変異のうち E92Q, Q148R 及び N155H は、部位特異的変異誘発により野生型ウイルスに導入されると、単独でエルビテグラビルに対する感受性低下 (32 倍超) 及びラルテグラビルに対する感受性低下 (5 倍超) の両方を來した。T66I 変異はエルビテグラビルに対する感受性の 14 倍を超える低下を來したが、ラルテグラビルに対する感受性の低下は 3 倍未満であった。ラルテグラビル耐性に関連する 3 種類の主要変異 (Y143H/R, Q148H/K/R, 及び N155H) のうち、1 種類 (Y143H) を除くすべてがエルビテグラビルに対する感受性を著しく低下させた (5 倍超)。

エムトリシタビン: INSTI 間で交差耐性が認められている。HIV-1 RT の M184V/I 変異を持つエムトリシタビン耐性分離株は、ラミブジンに対する交差耐性を示した。In vivo でアバカビル、ジダノシン及びテノホビルによって選択された K65R RT 変異を持つ HIV-1 分離株は、エムトリシタビンによる阻害に対して感受性の低下を示した。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩: INSTI 間で交差耐性が認められている。テノホビルで選択される HIV-1 RT の K65R 変異は、アバカビル又はジダノシンで治療された HIV-1 感染患者の一部においても選択されている。K65R 変異を有する HIV-1 分離株は、エムトリシタビン及びラミブジンに対しても感受性の低下を示した。したがって、K65R 変異を持つウイルスを有する患者では、これらの NRTI 間で交差耐性が生じる可能性がある。逆転写酵素にジドブジン関連の変異 (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F 又は K219Q/E/N) が平均 3 個発現している被験者 (N = 20) から得た HIV-1 分離株において、テノホビルに対する感受性は 3.1 倍低下していた。HIV-1 にジドブジン耐性関連の変異を有しておらず、L74V RT 変異を有する被験者 (N = 8) では、ビリ

アードに対する反応が低下していた。HIV-1 RT に Y115F 変異 (N = 3), Q151M 変異 (N = 2) 又は T69挿入 (N = 4) を有する被験者に関して利用可能なデータは限られているが、臨床試験での反応は全例で低下していた。

## 13 非臨床毒性試験

### 13.1 がん原性、変異原性、受胎能の低下

エルビテグラビル：マウス（104週間）及びラット（雄で88週間、雌で90週間）を用いてエルビテグラビルの長期がん原性試験が実施された。最大2000 mg/kg/日を単独投与又はリトナビル25 mg/kg/日曝露量と併用投与したマウス〔ヒトにおける推奨用量（150 mg/日）での全身曝露量のそれぞれ3倍と14倍〕で、薬剤に関連した腫瘍発生率上昇は認められなかった。最大2000 mg/kg/日を投与したラット（雌と雄でヒトにおける全身曝露量のそれぞれ12倍と27倍）で、薬剤に関連した腫瘍発生率上昇は認められなかった。

エルビテグラビルは、細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames試験）及びラット小核試験において遺伝毒性を示さなかった。In vitro 染色体異常試験では、代謝活性化系の存在下でエルビテグラビルの試験結果は陰性であったが、活性化系の非存在下での反応は明確ではなかった。

ヒトにおける治療量（150 mg/日）での曝露量（AUC）の雄ラットは約16倍、雌ラットは約30倍の曝露量で、エルビテグラビルによる受胎能への影響は認められなかった。

ヒトにおける推奨用量（150 mg/日）での曝露量の約18倍の1日曝露量（AUC）で、出生前（子宮内曝露）から性成熟まで連日曝露を受けたラットの出生児の受胎能は正常であった。

コビシスタッフ：コビシスタッフのがん原性試験の評価を現在実施中である。

コビシスタッフは、細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames試験）、マウスリンフォーマ試験又はラット小核試験のいずれにおいても遺伝毒性を示さなかった。

コビシスタッフは、ヒトにおける推奨用量（150 mg/日）での1日曝露量（AUC）の約4倍の曝露量で、雄又は雌ラットの受胎能に影響を与えたなかった。

ヒトにおける推奨用量（150 mg/日）での曝露量の約1.2倍の1日曝露量（AUC）で、出生前（子宮内曝露）から性成熟まで連日曝露を受けたラットの出生児の受胎能は正常であった。

エムトリシタビン：エムトリシタビンの長期がん原性試験において、最大750 mg/kg/日を投与したマウス〔ヒトにおける治療用量（200 mg/日）での全身曝露量の23倍〕、又は最大600 mg/kg/日を投与したラット（ヒトにおける治療用量での全身曝露量の28倍）で、薬剤に関連した腫瘍発生率上昇は認められなかった。

エムトリシタビンは、細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames試験）、マウスリンフォーマ試験又はマウス小核試験のいずれにおいても遺伝毒性を示さなかった。

ヒトに推奨用量（200 mg/日）を投与したときの曝露量の雄ラットは約140倍、雌雄マウスは約60倍の曝露量（AUC）で、エムトリシタビンによる受胎能への影響は認められなかった。ヒトにおける推奨用量（200 mg/日）での曝露量の約60倍の1日曝露量（AUC）で、出生前（子宮内曝露）から性成熟まで連日曝露を受けたマウスの出生児の受胎能は正常であった。

**テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩**：マウス及びラットにおけるテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の長期経口投与がん原性試験は、HIV-1 感染に対する治療量投与時のヒト曝露量の最大約 10 倍（マウス）及び 4 倍（ラット）の曝露量で実施された。雌マウスへの高用量投与時に、ヒト曝露量の 10 倍の曝露量において肝腺腫が増加した。ラットでは、治療量でのヒト曝露量の最大 4 倍の曝露量でがん原性の所見は陰性であった。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩は、*in vitro* のマウスリンフォーマ試験では変異原性を示し、*in vitro* の細菌を用いる変異原性試験（Ames 試験）では陰性であった。*In vivo* のマウス小核試験でテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を雄マウスに投与したところ、陰性であった。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を体表面積の比較に基づきヒト用量の 10 倍に相当する用量で、雄ラットに交尾前 28 日間にわたり投与し、雌ラットに交尾 15 日前から妊娠 7 日目まで投与したところ、受胎能、交尾行動又は初期胚発生のいずれに対しても影響は認められなかった。ただし、雌ラットでは性周期の変化が認められた。

## 14 臨床成績

STRIBILD の有効性は、ベースライン時のクレアチニンクリアランス推定値が  $> 70 \text{ mL/min}$  で、治療経験のない HIV-1 感染患者（N = 1408、無作為化して治験薬を投与した例数）を対象とした 2 件の無作為化二重盲検実薬対照試験（102 試験及び 103 試験）における、48 週データの解析結果に基づいている。

102 試験では、被験者は 1:1 の割合で STRIBILD (N = 348) 1 日 1 回投与又は ATRIPLA (エファビレンツ 600 mg／エムトリシタビン 200 mg／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300 mg；N = 352) 1 日 1 回投与のいずれかに無作為に割付けられた。平均年齢は 38 歳（範囲：18～67）であり、89%が男性で、63%が白人、28%が黒人、2%がアジア人であった。被験者の 24%がヒスパニック／ラテン系と確認された。ベースライン時の平均血漿中 HIV-1 RNA 量は  $4.8 \log_{10} \text{ copies/mL}$ （範囲：2.6～6.5）であった。ベースライン時の平均 CD4 陽性 T リンパ球数は  $386 \text{ cells/mm}^3$ （範囲：3～1348）であり、被験者の 13%で CD4 陽性 T リンパ球数が  $200 \text{ cells/mm}^3$  未満であった。被験者の 33%でベースライン時のウイルス量が 100,000 copies/mL を超えていた。

103 試験では、被験者は 1:1 の割合で STRIBILD (N = 353) 1 日 1 回投与又はアタザナビル 300 mg + リトナビル 100 mg (ATV + RTV) + ツルバダ (エムトリシタビン 200 mg／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300 mg) 1 日 1 回投与 (N = 355) のいずれかに無作為に割付けられた。平均年齢は 38 歳（範囲：19～72）であり、90%が男性で、74%が白人、17%が黒人、5%がアジア人であった。被験者の 16%がヒスパニック／ラテン系と確認された。ベースライン時の平均血漿中 HIV-1 RNA 量は  $4.8 \log_{10} \text{ copies/mL}$ （範囲：1.7～6.6）であった。ベースライン時の平均 CD4 陽性 T リンパ球数は  $370 \text{ cells/mm}^3$ （範囲：5～1132）であり、被験者の 13%で CD4 陽性 T リンパ球数が  $200 \text{ cells/mm}^3$  未満であった。被験者の 41%でベースライン時のウイルス量が 100,000 copies/mL を超えていた。

両試験とも、ベースライン時の HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下又は 100,000 copies/mL 超) で被験者を層別化した。

102 試験及び 103 試験の 48 週目までの治療成績を表 9 に示す。

表 9 102 試験及び 103 試験における割付け治療の 48 週目<sup>a</sup>のウイルス学的成績

	102 試験		103 試験	
	STRIBILD (N = 348)	ATRIPLA (N = 352)	STRIBILD (N = 353)	ATV + RTV + ツルバダ (N = 355)
ウイルス学的成功 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	88%	84%	90%	87%
治療間差	3.6% (95% CI = -1.6%, 8.8%)		3.0% (95% CI = -1.9%, 7.8%)	
ウイルス学的失敗 <sup>b</sup>	7%	7%	5%	5%
48 週目の許容期間内のウイルス学的数据がない				
有害事象又は死亡による治験薬投与中止 <sup>c</sup>	3%	5 %	3%	5%
その他の理由による治験薬投与中止 + 最後の利用可能な HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 <sup>d</sup>	2%	3%	2%	3%
許容期間内のデータはないが治験薬の投与は継続している	0%	<1 %	0%	<1 %

a. 48 週目の許容期間は 309 日目から 378 日目までとした。

b. 48 週目の許容期間内に 50 copies/mL 以上であった被験者、有効性が認められなかった又は認められたが消失したために早期に投与を中止した被験者、有害事象、死亡又は有効性の欠如／消失以外の理由で投与を中止し、投与中止時のウイルス量が 50 copies/mL 以上であった被験者。

c. 1 日目からの許容期間までのいずれかの時点で有害事象又は死亡により投与を中止したために、この規定期間の投与中のウイルス学的数据がない被験者。

d. 有害事象、死亡又は有効性の欠如／消失以外の理由（例：同意撤回、追跡不能など）で投与を中止した被験者。

102 試験において、ベースライン時から 48 週目までの CD4 陽性 T リンパ球数の平均増加量は、STRIBILD 投与例は 230 cells/mm<sup>3</sup>、ATRIPLA 投与例は 193 cells/mm<sup>3</sup> であった。103 試験において、ベースライン時から 48 週目までの CD4 陽性 T リンパ球数の平均増加量は、STRIBILD 投与例は 202 cells/mm<sup>3</sup>、アタザナビル + リトナビル + ツルバダ投与例は 201 cells/mm<sup>3</sup> であった。

## 16 供給形態／貯法及び取り扱い

STRIBILD は緑色のカプセル形のフィルムコーティング錠で、片面に「GSI」、他面に四角で囲まれた数字の「1」（1）が刻印されている。1 瓶 30錠入りで (NDC 61958-1201-1)，シリカゲル乾燥剤が入っており、蓋にはチャイルドレジスタンスキャップを採用している。

25°C (77°F) で保存すること。15~30°C (59~86°F) の範囲の逸脱は許容される。（米国薬局方の「調整された室温」参照）。

- 容器の蓋をしっかりと締めておくこと。
- 必ず元の容器で交付すること。
- 瓶口のシールが破れている場合又はない場合は使用しないこと。

## 17 患者カウンセリングに関する情報

- *FDA 承認済み患者用添付文書（患者向け情報）* を参照のこと

患者及び医療従事者向けの次の記載が本剤の容器ラベルに記載されている：注意：STRIBILDと一緒に服用してはいけない薬剤について確認してください。患者向け情報として STRIBILD の患者用添付文書が提供可能である。

### 患者向け情報

患者には以下の助言をすべきである。

- STRIBILD は多数の薬剤と相互作用する可能性がある。したがって、医療用医薬品や一般用医薬品又はハーブ製品（セイヨウオトギリソウなど）など、他に使用しているすべての薬剤について、担当医師に報告するよう患者に助言すべきである。
- STRIBILD は医師の管理下で服用すべきである。
- STRIBILD によって HIV-1 感染症が治癒するわけではないことを患者に説明すべきである。患者は HIV-1 感染を抑制し、HIV 関連疾患を減らすために継続して HIV 治療を続けなければならない。血漿中 HIV RNA 量の低下を維持することは、AIDS の発症及び死亡リスクの低下につながることを患者に説明すべきである。
- 患者は他の人を HIV-1 感染症に感染させる可能性がある行為を避けるべきである。
  - 針などの注射器具を使い回さないこと。
  - 歯ブラシやかみそりなど、血液や体液が付着している可能性がある個人の身の回り品を共用しないこと。
  - 防御策を講じずにいかなる種類のセックスも行わないこと。精液、膣分泌物、血液への性的接触の機会を減らすためにラテックスやポリウレタンのコンドームを用いて、常に安全なセックスを習慣づけること。
  - 授乳しないこと。STRIBILD が含有する薬剤のうち少なくとも 2 成分が母乳を介して乳児に移行する可能性がある。これにより乳児に害が及ぶか否かは不明である。また、HIV-1 が母乳を介して乳児に感染する可能性があるため、HIV-1 に感染している母親は授乳すべきでない。
  - STRIBILD を決められた投与スケジュールに従って食事とともに服用し、飲み忘れのないようにすることが重要である。
  - STRIBILD を飲み忘れないこと。患者は STRIBILD を飲み忘れた場合、思い出したらただちに飲み忘れた分を服用すること。STRIBILD の次の服用時間が間近の場合は、飲み忘れた分を服用せず、通常の服用スケジュールで再開すること。いかなる場合も、STRIBILD の処方されている 1 回分の用量よりも多い量や少ない量を服用しないように患者に説明すること。
- 死亡例を含む乳酸アシドーシス及び脂肪肝を伴う重度の肝腫大が報告されている。患者が乳酸アシドーシス又は顕著な肝毒性（悪心、嘔吐、異常又は予期しない胃部不快感、脱力を含

む) を示唆する臨床症状を呈した場合は、STRIBILD の投与を中断すべきである [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

- HIV-1 感染患者に対しては、抗レトロウイルス療法を開始する前に B 型肝炎ウイルス (HBV) の検査を実施すべきである。HBV と HIV-1 の重複感染を有し、エムトリバ又はビリアードを中止した患者において、B 型肝炎の重度の急性増悪が報告されている [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。担当医師に無断で STRIBILD の服用を中止すべきでない。
- STRIBILD の使用に伴って、急性腎不全やファンコニー症候群の症例を含む腎機能障害が報告されている。腎毒性のある薬剤を使用中の場合又は最近使用した場合は、STRIBILD の使用を避けるべきである [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。
- STRIBILD は単独治療薬であり、薬物相互作用を起こす可能性があるため、他の抗レトロウイルス薬と併用しないこと [警告及び使用上の注意 (5.4) 及び薬物相互作用 (7) 参照]。
- STRIBILD は、ATRIPLA, COMPLERA, エムトリバ, ツルバダ, ビリアード, ラミブジンを含有する薬剤 (コンビビル, エピビル又は Epivir-HBV, エプジコム, Trizivir), リトナビルを含有する薬剤やリトナビルを含有するレジメン, ヘプセラと併用してはならない [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]。
- STRIBILD の使用に伴い、骨密度の低下が認められている。病的骨折の既往歴又はその他の骨粗鬆症や骨減少の危険因子を有する患者では、骨密度 (BMD) の評価を検討すべきである [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]。
- 抗レトロウイルス療法を受けている患者では体脂肪の再分布又は蓄積が起こる可能性があり、こうした異常の原因や長期的な健康への影響は不明である [警告及び使用上の注意 (5.6) 参照]。
- 一部の進行した HIV 感染症 (AIDS) 患者では、抗 HIV 治療を開始直後に過去の感染症を原因とする炎症の徴候や症状が現れることがある。こうした症状は、身体の免疫応答が改善することにより、明らかな症状がなく体内に存在していた感染症に対して身体が闘えるようになったためであると考えられている。何らかの感染症の症状に気づいた場合は、直ちに担当医師に報告するよう患者に助言すべきである [警告及び使用上の注意 (5.7) 参照]。

**患者向け情報**  
**STRIBILD™ (表音綴り字)**  
(エルビテグラビル, コビシstatt, エムトリシタビン,  
テノホビル ジソプロキシルフル酸塩) 錠

**重要 : STRIBILD と一緒に服用してはいけない薬について担当医師又は薬剤師に確認してください。**さらに詳しい情報については、「STRIBILD を服用する前に担当医師に伝えておくべきことはなんですか？」の項をご参照ください。

STRIBILD を服用し始める前及び処方を受けるたびに、この患者向け情報をお読みください。新しい情報が追加されていることがあります。この情報は、あなたの医学的な状態や治療について担当医師に相談することに代わるものではありません。

**STRIBILD について知っておくべき最も重要な情報はなんですか？**

STRIBILD は、以下のような重篤な副作用を起こすことがあります。

**1. 血液中の乳酸の蓄積 (乳酸アシドーシス)。**STRIBILD や類似薬 (核酸類似体) を服用すると、人によっては乳酸アシドーシスが起こることがあります。乳酸アシドーシスは重篤な医学的緊急事態であり、死亡に至ることもあります。

乳酸アシドーシスは、初期症状が別の健康障害の症状に似ている場合もあるため、わかりにくいことがあります。以下のようないくつかの症状がある場合は、ただちに担当医師に電話してください。乳酸アシドーシスの徴候である可能性があります。

- ひどい脱力感や疲れ
- ひどい（異常な）筋肉痛
- 呼吸困難
- 以下を伴う胃痛
  - 悪心
  - 嘔吐
- 冷感（特に腕と脚）
- めまいやふらつき
- 速い心拍や不規則な心拍

**2. 重度の肝障害。**STRIBILD を服用すると、重度の肝障害が起こることがあります。場合によつては、このような肝障害のために死亡することもあります。肝臓が大きくなったり（肝腫大）肝臓に脂肪が溜まったり（脂肪肝）します。

以下のようないくつかの肝障害の症状がある場合は、ただちに担当医師に電話してください。

- 皮膚や白目の部分が黄色くなる（黄疸）
- 濃い「紅茶色」の尿
- 薄い色の排便（大便）

- ・数日以上にわたる食欲不振
- ・悪心
- ・胃痛

女性、体重がかなり過剰な人（肥満）又は、STRIBILD を長期間服用している方は、乳酸アシドーシスや重度の肝障害が生じる可能性が高くなります。

3. B型肝炎感染症の悪化。B型肝炎ウイルス（HBV）に感染し STRIBILD を服用している場合は、STRIBILD の服用を中止すると HBV が悪化（急性増悪）することがあります。「急性増悪」とは、HBV 感染症が以前よりも悪化した形で突然再発することです。

- ・お手持ちの STRIBILD を使い切ることのないようにしてください。お手持ちの STRIBILD を使い切る前に、処方してもらうか担当医師に相談してください。
- ・担当医師に無断で STRIBILD の服用を中止してはいけません。
- ・STRIBILD の服用を中止する場合は、担当医師が頻繁にあなたの健康状態を確認し、数カ月間定期的に血液検査を行って HBV 感染の状態を確認する必要があります。STRIBILD の服用中止後に、何か新たな症状や異常な症状に気づいた場合は、担当医師に知らせてください。

副作用に関するさらに詳しい情報については、「STRIBILD では、どのような副作用が起こる可能性がありますか？」の項をご参照ください。

#### STRIBILD とは何ですか？

STRIBILD は、ヒト免疫不全ウイルス 1型（HIV-1）治療用の処方せん医薬品で、HIV-1 治療薬をこれまで服用したことがない成人の HIV-1 の治療に、他の抗レトロウイルス薬と一緒に服用せずに用います。HIV-1 は、AIDS（後天性免疫不全症候群）の原因となるウイルスです。

STRIBILD は、処方せん医薬品であるエルビテグラビル、コビシスタット、エムトリシタビン（エムトリバ<sup>®</sup>）及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（ビリアード<sup>®</sup>）を含有しています。

STRIBILD が 18 歳未満の小児において安全で有効であるかどうかはわかつていません。

STRIBILD を HIV-1 感染症の治療薬として服用すると、以下のようなことが起こる可能性があります。

- ・あなたの血液中の HIV-1 の量（これを「ウイルス量」といいます）を低下させます。
- ・他の感染症を撃退する働きのある、あなたの血液中の CD4 陽性 T リンパ球の数を増加させます。
- ・ウイルス量を減少させてあなたの血液中の CD4 陽性 T リンパ球の数を増加させることは、免疫系の働きを助ける可能性があります。死亡や免疫系が弱っているときに生じる感染症（日和見感染）の発症のリスクを低下させます。

STRIBILD は HIV-1 感染症や AIDS の根治薬ではありません。HIV-1 感染症を抑制し、HIV 関連疾患を減らすには、継続して HIV-1 治療を続けなければなりません。

他の人に HIV-1 がうつるのを防ぐため、以下のようなことはしないでください。

- ・針などの注射器具を他の人と共用したり、再使用したりしてはいけません。
- ・歯ブラシやかみそりなど、血液や体液が付いている可能性がある自分の身の回りの物を、他の人と共用してはいけません。
- ・どのような種類のセックスも、防護の手段をとらずに行ってはいけません。精液、膣分泌物、血液への性的接触の機会を減らすために、ラテックス製やポリウレタン製のコンドームを使用するようにしてください。

他の人に HIV-1 がうつるのを防ぐ方法について質問がある場合は、担当医師にお聞きください。

STRIBILD を服用してはいけないのはどのような人ですか？

以下の成分を含有している薬を服用中の方は STRIBILD を服用しないでください。

- ・alfuzosin hydrochloride (UROXATRAL®)
- ・cisapride (PROPULSID®, PROPULSID QUICKSOLV®)
- ・以下の麦角を含有する薬：
  - ・dihydroergotamine mesylate (D.H.E. 45®, MIGRANAL®)
  - ・酒石酸エルゴタミン (CAFERGOT®, MIGERGOT®, ERGOSTAT®, MEDIHALER ERGOTAMINE®, WIGRAINE®, WIGRETTES®)
  - ・methylergonovine maleate (ERGOTRATE®, METHERGINE®)
- ・lovastatin (ADVICOR®, ALTOPREV®, MEVACOR®)
- ・経口ミダゾラム
- ・ピモジド (オーラップ®)
- ・リファンビシン (リファジン®, RIFAMATE®, RIFATER®, リマクタン®)
- ・シルデナフィル (レバチオ®) [肺の問題、つまり肺動脈高血圧症 (PAH) を治療するため服用している場合]
- ・シンバスタチン (SIMCOR®, VYTORIN®, ZOCOR®)
- ・トリアゾラム (ハルシオン®)
- ・セイヨウオトギリソウ (*Hypericum perforatum*) 又はセイヨウオトギリソウを含有する製品

STRIBILD を服用する前に担当医師に伝えておくべきことはなんですか？

以下の場合は STRIBILD を服用する前に担当医師に伝えてください。

- ・B 型肝炎ウイルス感染など、肝臓の障害がある場合
- ・腎臓に障害がある場合
- ・骨に障害がある場合
- ・その他の医学的な状態がある場合

- 現在妊娠している場合や、これから妊娠する予定のある場合。STRIBILD が胎児に害を及ぼす可能性があるかどうかはわかつていません。STRIBILD 服用中に妊娠した場合は担当医師に伝えてください。

**妊娠登録制度。**妊娠中に抗ウイルス薬を服用する女性を対象とした妊娠登録があります。この登録制度の目的は、あなたの健康状態とあなたの赤ちゃんの健康状態について情報を収集することです。この登録制度に参加する方法については、担当医師に相談してください。

- 現在授乳している場合や、これから授乳する予定のある場合。STRIBILD 服用中は授乳しないでください。

- HIV-1 に感染している場合、授乳すると赤ちゃんに HIV-1 が感染する危険性があるため、授乳すべきではありません。
- STRIBILD の成分のうち 2 つは母乳中に移行する可能性があります。その他の 2 つの成分は、母乳中に移行するかどうかわかつていません。

最善の授乳方法について、担当医師に相談してください。

処方薬や市販薬、ビタミン剤、ハーブサプリメントなどを含め、現在服用しているすべての薬について医師にお伝えください。STRIBILD は他の薬の作用に影響する可能性があり、また、他の薬は STRIBILD の作用に影響する可能性があります。

以下の薬も服用している場合は、STRIBILD を服用しないでください。

- 他の HIV-1 感染治療薬
- テノホビルを含有する他の薬 (ATRIPLA<sup>®</sup>, COMPLERA<sup>®</sup>, ビリアード<sup>®</sup>, ツルバダ<sup>®</sup>)
- エムトリシタビン又はラミブジンを含有する他の薬 (コンビビル<sup>®</sup>, エムトリバ<sup>®</sup>, エピビル<sup>®</sup> 又は EPIVIR-HBV<sup>®</sup>, エブジコム<sup>®</sup>, TRIZIVIR<sup>®</sup>)
- アデホビル (ヘプセラ<sup>®</sup>)

特に、以下の薬剤を服用している場合は担当医師にお伝えください。

- ホルモンを主成分とした避妊薬 (避妊用のピルやパッチ)
- アルミニウム、水酸化マグネシウム又は炭酸カルシウムを含有する制酸薬。制酸薬は、STRIBILD 服用前又は服用後に 2 時間以上の間隔を開けて服用してください。
- うつ病の治療薬
- 臓器移植の拒絶反応を抑える薬
- 高血圧の治療薬
- 以下のうちいづれかの薬：
  - アミオダロン (CORDARONE<sup>®</sup>, PACERONE<sup>®</sup>)
  - アトルバスタチン (リピートール<sup>®</sup>, カデュエット<sup>®</sup>)
  - bepridil hydrochloric (VASCOR<sup>®</sup>, BEPADIN<sup>®</sup>)
  - ボセンタン (トラクリア<sup>®</sup>)
  - buspirone
  - カルバマゼピン (CARBATROL<sup>®</sup>, EPITOL<sup>®</sup>, EQUETRO<sup>®</sup>, TEGRETO<sup>®</sup>)
  - クラリスロマイシン (BIAXIN<sup>®</sup>, PREVPAC<sup>®</sup>)

- ・クロナゼパム (KLONOPI<sup>®</sup>)
- ・クロラゼプ酸 (GEN-XENE<sup>®</sup>, TRANXENE<sup>®</sup>)
- ・コルヒチン (Colcrys<sup>®</sup>)
- ・デキサメタゾンを含有する薬
- ・ジアゼパム (VALIUM<sup>®</sup>)
- ・ジゴキシン (LANOXIN<sup>®</sup>)
- ・ジソピラミド (ノルペース<sup>®</sup>)
- ・エスタゾラム
- ・エトスクシミド (ザロンチン<sup>®</sup>)
- ・フレカイニド (タンボコール<sup>®</sup>)
- ・フルラゼパム
- ・フルチカゾン (FLOVENT<sup>®</sup>, FLONASE<sup>®</sup>, FLOVENT<sup>®</sup> DISKUS, FLOVENT<sup>®</sup> HFA, VERAMYST<sup>®</sup>)
- ・イトラコナゾール (SPORANOX<sup>®</sup>)
- ・ケトコナゾール (ニゾラール<sup>®</sup>)
- ・リドカイン (キシロカイン<sup>®</sup>)
- ・メキシレチン
- ・oxcarbazepine (TRILEPTAL<sup>®</sup>)
- ・ペルフェナジン
- ・フェノバルビタール (LUMINAL<sup>®</sup>)
- ・フェニトイン (DILANTIN<sup>®</sup>, PHENYTEK<sup>®</sup>)
- ・プロパフェノン (RYTHMOL<sup>®</sup>)
- ・キニジン (NEUDEXTA<sup>®</sup>)
- ・リファブチン (ミコブティン<sup>®</sup>)
- ・rifapentine (PRIFTIN<sup>®</sup>)
- ・リスペリドン (リスペダール<sup>®</sup>, リスペダールコンスタ<sup>®</sup>)
- ・フルチカゾン (ADVAIR DISKUS<sup>®</sup>, ADVAIR HFA<sup>®</sup>) と組み合わせて用いるサルメテロール (セレベント<sup>®</sup>) 又はサルメテロール
- ・起不全 (ED) の治療薬として用いるシルデナフィル (バイアグラ<sup>®</sup>), タadalafil (シアリス<sup>®</sup>) 又はバルデナフィル (レビトラ<sup>®</sup>, STAXYN<sup>®</sup>)。めまいや失神 (低血圧), 視覚の変化が生じた場合や, 勃起が 4 時間以上にわたって続く場合は, ただちに担当医師に電話して医学的な援助を受けてください。
- ・肺動脈高血圧症の治療薬として用いるタadalafil (アドシリカ<sup>®</sup>)
- ・テリスロマイシン (ケテック<sup>®</sup>)
- ・thioridazine
- ・ポリコナゾール (ブイフェンド<sup>®</sup>)
- ・ワルファリン (COUMADIN<sup>®</sup>, JANTOVEN<sup>®</sup>)
- ・ゾルピデム (AMBIEN<sup>®</sup>, EDLULAR<sup>®</sup>, INTERMEZZO<sup>®</sup>, ZOLPIMIST<sup>®</sup>)

服用中の薬が上記のリストのものに当てはまるかどうかわからない場合は、担当医師や薬剤師にお聞きください。STRIBILD を服用中は、担当医師や薬剤師に相談せずに新しい薬の服用を始めないでください。

自分が服用している薬を把握しておいてください。服用している薬のリストを作り、新しい薬をもらうときは担当医師と薬剤師にそのリストをみせてください。

#### STRIBILD はどのように服用すべきですか？

- 担当医師の指示どおりに STRIBILD を服用してください。STRIBILD はそれだけで服用する（他の抗レトロウイルス薬と一緒に服用しない）HIV-1 感染症の治療薬です。
- STRIBILD は通常、毎日 1 回服用します。
- 食事とともに STRIBILD を服用してください。
- 担当医師に相談せずに、STRIBILD の服用量を変更したり、服用を中止したりしてはいけません。STRIBILD は担当医師の管理下で服用してください。
- STRIBILD を飲み忘れないでください。STRIBILD を飲み忘れてしまったときは、思い出したらただちに飲み忘れた分を服用してください。次の服用時間が間近の場合は、飲み忘れた分を服用せず、次の分を決められた時間に服用してください。飲み忘れたからといって、埋め合わせに一度に 2 回分を飲んだりしてはいけません。
- STRIBILD を多く服用しすぎてしまった場合は、ただちに担当医師に電話するか、最寄りの病院の救急救命室に行ってください。
- STRIBILD が残り少なくなってきたら、担当医師又は薬局から STRIBILD を入手してください。これはとても重要で、たとえ少しの期間であっても服用を中断すると、血液中のウイルス量が増加する可能性があります。そうなると、ウイルスが STRIBILD に対して耐性になり、治療しにくくなってしまうこともあります。

#### STRIBILD では、どのような副作用が起こる可能性がありますか？

STRIBILD では、以下のような重篤な副作用が起こる可能性があります。

- 「STRIBILD について知っておくべき最も重要な情報はなんですか？」の項をお読みください。
- 腎臓障害の発症又は悪化（腎不全など）。担当医師は、あなたが STRIBILD の服用を開始する前や服用中に腎臓の状態を確認するため、血液検査や尿検査を行う必要があります。腎臓障害が発症したり悪化したりした場合には、担当医師は STRIBILD の服用をやめるように指示することがあります。
- STRIBILD を服用中の一部の人に骨障害が起こることがあります。骨障害には、骨痛、骨の軟化や菲薄化などがあります（そのため骨折に至る場合があります）。担当医師は、骨の状態を確認するために検査を行う必要があることがあります。
- HIV-1 薬を服用している人に体脂肪の変化が起こることがあります。そのような変化として、背中の上のほうや首の脂肪が増えたり（「バッファローハンプ」）、胸部や身体の中心部（体幹）の周りの脂肪が増えたりします。また、脚、腕、顔の脂肪が減ることもあります。このような状態のはっきりした原因や健康に対する長期的な影響については、わかつていません。

- **免疫系の変化（免疫再構築症候群）**が HIV-1 薬の服用開始時に起こることがあります。あなたの免疫系が強くなつて、長期間体内に潜んでいた感染症と闘い始めることがあります。HIV-1 薬を開始後に新たな症状が現れ始めた場合は、すぐに担当医師に知らせてください。

STRIBILD で最もよくみられる副作用には以下があります。

- 悪心
- 下痢

副作用で困っている場合や、副作用がなかなか消えない場合は、担当医師にご連絡ください。これらが STRIBILD で起こる可能性のある副作用のすべてではありません。さらに詳しい情報については、担当医師又は薬剤師にお尋ねください。

副作用に関する医学的助言が必要な場合は担当医師に電話してください。副作用について FDA (1-800-FDA-1088) に報告していただいてもかまいません。

#### STRIBILD はどのように保管する必要がありますか？

- STRIBILD は 68~77°F (20~25°C) の室温で保管してください。
- STRIBILD は元の容器のまま保管してください。
- 容器の蓋をしっかりと閉めておいてください。
- 容器の口の部分に貼られているシールが破れている場合や、シールがない場合は STRIBILD を使用しないでください。

STRIBILD を含めすべての薬を、お子さまの手の届かないところに保管してください。

#### STRIBILD に関する一般的情報

薬は患者向け情報の冊子に記載されている以外の目的で処方されることがあります。STRIBILD は、処方された目的とは異なる症状のために使用しないでください。他の人には、たとえその人の症状があなたと同じであったとしても STRIBILD をあげないでください。相手の害になるおそれがあります。

この冊子は、STRIBILD に関する最も重要な情報を要約したものです。さらに詳しい情報を知りたい場合は、担当医師に相談してください。医療専門家向けに作成された STRIBILD の情報を、担当医師又は薬剤師に頼んで入手することができます。

さらに多くの情報を希望する場合は、(1-800-445-3235) にお電話いただきか、[www.STRIBILD.com](http://www.STRIBILD.com)をご覧ください。

#### STRIBILD の成分はなんですか？

**有効成分**：エルビテグラビル、コビシスタット、エムトリシタビン、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩

**添加物**：乳糖一水和物、結晶セルロース、二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム。本剤は、インジゴカルミン (FD&C 青色 2 号)、アルミニウムレーキ、ポリエチレングリコール、ポリビニ

リアルコール, タルク, 二酸化チタン及び黄色三二酸化鉄を含有するコーティング剤でフィルムコーティングされています。

この患者向け情報は米国食品医薬品局の承認を得ています。

製造販売元 :

Gilead Sciences, Inc.

Foster City, CA 94404

発行日 : 2012 年 8 月

COMPLERA, エムトリバ, ヘプセラ, STRIBILD, ツルバダ及びビリアードは Gilead Sciences, Inc. 又はその関連会社の登録商標です。ATRIPLA は Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC の登録商標です。本文書中で言及されているその他すべての登録商標は、各所有者の所有物です。

203100-GS-000

## スタリビルド<sup>®</sup>配合錠

(エルビテグラビル／コビシstatt／エムトリシタビン／  
テノホビル ジソプロキシルフル酸塩)

### 第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

#### 1.7 同種同効品一覧表

**最新の添付文書を参照すること**

日本たばこ産業株式会社

## 目次

1.7 同種同効品一覧表 .....	3
--------------------	---

## 1.7 同種同効品一覧表

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠は、インテグラーゼ阻害薬のエルビテグラビル、薬物動態学的増強因子のコビシstatt、核酸系逆転写酵素阻害薬のエムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を配合する薬剤であり、同種同効薬は存在しない。

そのため、エルビテグラビルの同種同効薬であるラルテグラビルカリウム及びスタリビルド<sup>®</sup>配合錠に含有されているエムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の配合錠であるツルバダ<sup>®</sup>配合錠を同種同効品として表 1 に記載した。

表 1 同種同効品一覧

一般的な名称	エルビテグラビル／コビシstatt／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	ラルテグラビルカリウム	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
販売名	スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠	アイセントレス <sup>®</sup> 錠 400 mg	ツルバダ <sup>®</sup> 配合錠
会社名	日本たばこ産業株式会社	MSD 株式会社	日本たばこ産業株式会社
承認年月日	—	2008年6月24日	2005年3月23日（ツルバダ <sup>®</sup> 錠として）
再評価年月	—	—	—
再審査年月	—	—	—
規制区分	●薬、処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品
化学構造式	<p>エルビテグラビル</p> <p>コビシstatt</p> <p>エムトリシタビン</p> <p>テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩</p>	<p>ラルテグラビルカリウム</p>	<p>エムトリシタビン</p> <p>テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩</p>

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠

## 1.7 同種同効品一覧表

剤型・含量	有効成分 (1錠中)	エルビテグラビル 150 mg, コビシスタット 150 mg, エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300 mg (テノホビル ジソプロキシルとして 245 mg)	含量：ラルテグラビルとして 400 mg	有効成分 (1錠中)	エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300 mg (テノホビル ジソプロキシルとして 245 mg)	
	性状・剤形	緑色のフィルムコーティング錠	剤形・色調 楕円形・フィルムコーティング錠・うすい赤色		青色のフィルムコーティング錠	
効能・効果	HIV-1 感染症		HIV 感染症		HIV-1 感染症	
効能・効果に 関連する使 用上の注意	<p>1. 治療経験のない HIV-1 感染症患者に使用すること。また、抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染症患者に 対しては、本剤投与による有効性及び安全性は確立してい ない。</p> <p>2. 本剤による治療にあたっては、可能な場合には薬剤耐 性検査 (遺伝子型解析あるいは表現型解析) を参考にす ること。</p> <p>3. 小児 HIV 感染症に対しては、本剤投与による有効性、 安全性が確立していない。</p>		本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び薬剤 耐性検査結果を参考にすること。		—	
用法・用量	通常、成人には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 ジソプロキシルフマル酸塩として 300 mg を含有) を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。		通常、成人にはラルテグラビルとして 400 mg を1日2回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投 与できる。なお、投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。		通常、成人には1回1錠(エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として 300 mg を含有) を1日1回経口投与する。なお、投与に 際しては必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。	
用法・用量に 関連する使 用上の注意	<p>1. 本剤は、エルビテグラビル、コビシスタット、エムト リシタビン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の 4成分を含有した配合錠である。本剤の有効成分であるエ ムトリシタビン又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸 塩を含む製剤と併用しないこと。</p> <p>2. 投与開始時にクレアチニンクリアランスが 70 mL/min 以上であることを確認すること。また、本剤投与後、クレ アチニンクリアランスが 50 mL/min 未満に低下した場合 には本剤の投与を中止すること。</p>		—		<p>1. 本剤はエムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキ シルフマル酸塩の固定用量を含有する配合剤であるの で、エムトリシタビン又はテノホビル ジソプロキシル フマル酸塩の個別の用法・用量の調節が必要な患者に は、個別のエムトリシタビン製剤 (エムトリバ<sup>®</sup>カプセル 200 mg) 又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製 剤 (ビリアード<sup>®</sup>錠 300 mg, 以下「テノホビル製剤」と 略す) を用いること。なお、エムトリシタビン製剤及び テノホビル製剤の使用にあたっては、それぞれの製品添 付文書を熟読すること。</p> <p>2. 本剤に加えてエムトリシタビン製剤又はテノホビル 製剤を併用投与しないこと。</p> <p>3. 腎機能障害のある患者では、エムトリシタビン製剤 及びテノホビル製剤の薬物動態試験においてエムトリ シタビンとテノホビルの血中濃度が上昇したとの報告</p>	

			<p>があるので、腎機能の低下に応じて、次の投与方法を目安とする（外国人における薬物動態試験成績による）。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>クレアチニン クリアランス (CLcr)</th><th>投与方法</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50 mL/min 以上</td><td>本剤 1錠を 1日 1回投与</td></tr> <tr> <td>30~49 mL/min</td><td>本剤 1錠を 2日間に 1回投与</td></tr> <tr> <td>30 mL/min 未満又は血 液透析患者</td><td>本剤は投与せず、エムトリシタビ ン製剤及びテノホビル製剤によ り、個別に用法・用量の調節を行 う</td></tr> </tbody> </table>	クレアチニン クリアランス (CLcr)	投与方法	50 mL/min 以上	本剤 1錠を 1日 1回投与	30~49 mL/min	本剤 1錠を 2日間に 1回投与	30 mL/min 未満又は血 液透析患者	本剤は投与せず、エムトリシタビ ン製剤及びテノホビル製剤によ り、個別に用法・用量の調節を行 う
クレアチニン クリアランス (CLcr)	投与方法										
50 mL/min 以上	本剤 1錠を 1日 1回投与										
30~49 mL/min	本剤 1錠を 2日間に 1回投与										
30 mL/min 未満又は血 液透析患者	本剤は投与せず、エムトリシタビ ン製剤及びテノホビル製剤によ り、個別に用法・用量の調節を行 う										
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。	—	B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。								
禁忌（次の患者には投与しないこと）	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 次の薬剤を投与中の患者：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、エルゴメトリリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリリンマレイン酸塩、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adalafil（アドシリカ）、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（「相互作用」の項参照）	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者								
使用上の注意 慎重投与	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 腎機能障害のある患者〔中等度及び重度の腎機能障害のある患者では、エムトリシタビン及びテノホビルの血中濃度が上昇する（「薬物動態」の項参照）。〕 (2) 重度の肝機能障害のある患者〔エルビテグラビルの血中濃度が上昇する可能性がある（「薬物動態」の項参照）。〕	—	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 腎障害のある患者〔中等度及び重篤な腎機能障害のある患者では、エムトリシタビン及びテノホビルの血中濃度が上昇する（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」<外国人における成績>の「3. 腎不全患者」の項参照）。〕								
使用上の注意 重要な基本的注意	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。 1) 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるので、本剤投与開始後の身体状況の変化についてすべて担当医に報告すること。	1. 重要な基本的注意 (1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。 1) 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるので、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。 1) 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるので、本剤投与開始後の身体状況の変化については全て担当医に報告すること。								

<p>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。</p> <p>3) 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者への HIV 感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。</p> <p>4) 担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。</p> <p>5) 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること（「相互作用」の項参照）。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。</p> <p>(2) 本剤は、CYP3A の選択的阻害薬であるコビシスタッフを含有するため、CYP3A により主として代謝される薬剤と併用する場合には、併用薬の血中濃度モニタリングや診察回数を増やす、また必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること（「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照）。</p> <p>(3) 本剤は、HIV-1 感染症に対して 1 剤で治療を行うものであるため、他の抗 HIV 薬と併用しないこと。また、コビシスタッフ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。</p> <p>(4) エムトリシタビン又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む核酸系逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が、女性に多く報告されているので、乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常（アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等）が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。</p> <p>(5) 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。</p>	<p>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。</p> <p>3) 本剤が性的接触又は血液汚染等による他者への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。</p> <p>4) 本剤の抗ウイルス効果を最大にするために、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。</p> <p>(2) 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。</p>	<p>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。</p> <p>3) 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者への HIV 感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。</p> <p>(2) 本剤を含む核酸系逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が、女性に多く報告されているので、乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常（アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等）が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。</p> <p>(3) 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築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。</p> <p>(4) 腎障害の既往、合併又はリスクを有する患者に本剤を投与する場合には、血中クレアチニン、血中リン酸塩の変動を注意深く観察し、投与法を調節する等の適切な処置を行うこと。また、腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。</p> <p>(5) テノホビル製剤の試験において、144 週間の投与により腰椎と大腿骨頸部の骨密度の減少が見られている。骨密度の減少した患者の大部分は、投与開始後 24~48 週目にかけて発現し、以降は 144 週目まで安定していた。臨床的意義は不明であるが、病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患を有する患者では、観察を十分</p>
---	--	--

<p>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・パレー症候群、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。</p> <p>(6) 本剤投与前にクレアチニンクリアランス、尿糖及び尿蛋白の検査を実施すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者には血清リンの検査も実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けすることが望ましい。</p> <p>(7) 本剤の臨床試験で、96週投与の結果において、腰椎と大腿骨頸部の骨密度の減少が認められている。また、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩の144週投与の結果においても、腰椎と大腿骨頸部の骨密度の減少及び骨代謝マーカー（骨型アルカリホスファターゼ、血清オステオカルシン、血清I型コラーゲン架橋C-ペプチド及び尿中I型コラーゲン架橋N-ペプチド）の増加が認められ、骨代謝回転の亢進が示唆されている。また、血清副甲状腺ホルモン及び1,25ビタミンDの増加も認められている。病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患有する患者では、十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(8) 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<sub>max</sub>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。</p> <p>(9) 抗HIV薬の使用により、体脂肪の再分布／蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p>		<p>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。</p> <p>(6) 核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI）3成分のみを用いる一部の治療は、NRTI 2成分に非核酸系逆転写酵素阻害薬又はHIV-1プロテアーゼ阻害薬を併用する併用療法と比べて、概して効果が低いことが報告されているので、本剤と他のNRTI 1成分のみによる治療で効果が認められない場合には他の組み合わせを考慮すること。</p> <p>(7) 本剤の有効成分であるエムトリシタビンの薬剤耐性を含むウイルス学的特性はラミブジンと類似しているので、本剤とラミブジンを含む製剤を併用しないこと。また、ラミブジン及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩を含む抗HIV療法においてウイルス学的効果が得られず、HIV-1逆転写酵素遺伝子のM184V/I変異が認められた場合、ラミブジン及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩を本剤に変更することのみで効果の改善は期待できない。</p> <p>(8) アジア系人種におけるエムトリシタビン製剤の薬物動態は十分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<sub>max</sub>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。</p> <p>(9) 抗HIV薬の使用により、体脂肪の再分布／蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(10) エムトリシタビン製剤の試験において皮膚変色が発現し、その発現頻度は有色人種に高いことが示唆されている。その原因は現在のところ不明であり、外国の規制当局からの指示により、発現機序等について検討中である。</p>
--	--	---

	(10) エムトリシタビン製剤の試験において皮膚変色が発現し、その発現頻度は有色人種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。													
使用上の注意 相互作用	<p>3. 相互作用 エルビテグラビル : CYP3A で代謝され、CYP2C9 に対する弱い誘導作用を有する。</p> <p>コビシスタット : CYP3A 及び一部が CYP2D6 で代謝され、CYP3A 及び CYP2D6 を阻害し、また P-糖蛋白、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 を含むトランスポーターを阻害する。</p> <p>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。また、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩は CYP1A をわずかに阻害する。</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リファンビシン (リファジン) セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort: セント・ジョンズ・ワート) 含有食品</td> <td>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。</td> <td>これら薬剤は CYP3A を誘導するため。</td> </tr> <tr> <td>ジヒドロエルゴタミンメチル酸塩 (ジヒデルゴット) エルゴタミン酒石酸塩 (クリアミン) エルゴメトリンマレイン酸塩 (エルゴメトリン) メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 (メテルギン)</td> <td>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（末梢血管痙攣、四肢及びその他組織の虚血等）が起こる可能性がある。</td> <td>コビシスタットの CYP3A に対する阻害作用が考えられる。</td> </tr> <tr> <td>シンバスタチン (リポバス)</td> <td>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。</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リファンビシン (リファジン) セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort: セント・ジョンズ・ワート) 含有食品	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。	これら薬剤は CYP3A を誘導するため。	ジヒドロエルゴタミンメチル酸塩 (ジヒデルゴット) エルゴタミン酒石酸塩 (クリアミン) エルゴメトリンマレイン酸塩 (エルゴメトリン) メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 (メテルギン)	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（末梢血管痙攣、四肢及びその他組織の虚血等）が起こる可能性がある。	コビシスタットの CYP3A に対する阻害作用が考えられる。	シンバスタチン (リポバス)	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。		<p>2. 相互作用 本剤は、主に UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) 1A1 によるグルクロン酸抱合によって代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>3. 相互作用</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
リファンビシン (リファジン) セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort: セント・ジョンズ・ワート) 含有食品	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。	これら薬剤は CYP3A を誘導するため。												
ジヒドロエルゴタミンメチル酸塩 (ジヒデルゴット) エルゴタミン酒石酸塩 (クリアミン) エルゴメトリンマレイン酸塩 (エルゴメトリン) メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 (メテルギン)	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（末梢血管痙攣、四肢及びその他組織の虚血等）が起こる可能性がある。	コビシスタットの CYP3A に対する阻害作用が考えられる。												
シンバスタチン (リポバス)	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)	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adalafil (アドシリカ)	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。							
	プロナンセリン (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 (イグザレット)	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)	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。							
(2) 併用注意(併用に注意すること)		〔併用注意〕(併用に注意すること)		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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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 ベブリジル塩酸塩水和物 ジソピラミド フレカイニド 酢酸塩 リドカイン塩酸塩 メキシレチン 塩酸塩 プロバフェノン塩酸塩 キニジン硫酸塩水和物 シクロスボリン タクロリムス水和物	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。	コビシスタッフのCYP3Aに対する阻害作用が考えられる。	UGT1A1 の強力な誘導剤: リファンピシン等	併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	これらの薬剤のUGT1A1 誘導作用により本剤の代謝が促進されるおそれがある。 〔「薬物動態」の項参照〕	ジダノシン	ジダノシンによる有害事象を増強するおそれがあるので、ジダノシンの減量を考慮すること。	テノホビル製剤とジダノシン製剤の併用により、ジダノシンの AUC 及び C <sub>max</sub> が上昇する。
							アタザナビル硫酸塩	アタザナビルの治療効果が減弱するおそれがあるので、本剤とアタザナビル硫酸塩を併用する場合には、本剤とアタザナビル 300 mg をリトナビル 100 mg とともに投与することが望ましい。また、本剤による有害事象を増強するおそれがある。	テノホビル製剤とアタザナビル硫酸塩製剤の併用により、アタザナビルの AUC が 25%, C <sub>max</sub> が 21%, C <sub>min</sub> が 40% 低下し、テノホビルの AUC が 24%, C <sub>max</sub> が 14%, C <sub>min</sub> が 22% 上昇する。
							ロビナビル /リトナビル	本剤による有害事象を増強するおそれがある。	テノホビル製剤とロビナビル/リトナ

ル	ある。	ビル製剤の併用により、テノホビルのAUCが32%，C <sub>min</sub> が51%上昇する。
ル アシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル等	これらの薬剤又は本剤による有害事象を増強するおそれがある。	尿細管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合、排泄経路の競合により排泄が遅延し、これらの薬剤、エムトリシタビン又はテノホビルの血中濃度が上昇するおそれがある。

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。			
ペルフェナジン リスペリドン	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。			
シルデナフィルクエン酸塩 (バイアグラ) タadalafil (シアリス)	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。			
クロラゼブ酸 二カリウム ジアゼバム エスタゾラム フルラゼバム 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 ラパチニブトシリ酸塩水和物 エベロリムス ブデソニド エブレレノン トルバズタン エレトリブタ ン臭化水素酸塩 クエチアビン フマル酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。			

	カルバマゼビン フェノバルビタール フェニトイソ	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。また、カルバマゼビンの血中濃度が上昇する可能性があるため、他の抗てんかん薬等への変更を考慮すること。	これら薬剤はCYP3Aを誘導するため。また、カルバマゼビンの血中濃度上昇は、コビシスタットのCYP3Aに対する阻害作用が考えられる。		
	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。	デキサメタゾンは、CYP3Aを誘導するため。		
	クラリスロマイシン テリスロマイシン	これら薬剤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。	これら薬剤及びコビシスタットのCYP3Aに対する阻害作用が考えられる。		
	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等に対する阻害作用が考えられる。		
	酒石酸トルデロジン デキストロメトルファ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。	コビシスタットのCYP3A及びCYP2D6に対する阻害作用が考えられる。		
	メトプロロール酒石酸塩 チモールマレイン酸塩	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。	コビシスタットのCYP2D6に対する阻害作用が考えられる。		
	ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度が低下又は上昇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。		
	マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤	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50mg及びリトナビル100mg投与2時間前又は2時間後にマグネシウム／アルミニウム含有制酸剤を投与した場		

			合、エルビテグラビルの AUC, C <sub>max</sub> 及び C <sub>min</sub> がそれぞれ 10~20%程度低下した。		
	エチニルエストラジオール	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。	本剤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との併用により、エチニルエストラジオールの AUC が 25%, C <sub>min</sub> が 44% 低下した。		
	ジゴキシン	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。	コビシスタッフ 150 mg とジゴキシン 0.5 mg の併用により、ジゴキシンの C <sub>max</sub> が 41% 上昇した。		
	リファブチン	エルビテグラビル及びコビシスタッフの血中濃度が著しく低下する可能性がある。	エルビテグラビル 150 mg, コビシスタッフ 150 mg 及びリファブチン 150 mg の併用により、エルビテグラビルとコビシスタッフの C <sub>min</sub> が 70% 程度低下した。また、エルビテグラビルの AUC が 21% 低下した。リファブチンの 25-脱アセチル体代謝物の C <sub>max</sub> が 384%, AUC が 525% 及び C <sub>min</sub> が 394% 上昇した。		
	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し、これら薬剤、エムトリシタビン又はテノホビルの血中濃度が上昇するおそれがある。		
使用上の注意 副作用	4. 副作用 外国における抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の臨床試験（96 週時）において、701 例中 330 例 (47.1%) に副作用（臨床検査値異常除く）	3. 副作用 海外における臨床試験 〈治療経験患者を対象にした試験〉 3 つの臨床試験（005 試験, BENCHMRK 1 及び 2）にお	4. 副作用 外国における抗レトロウイルス薬による未治療患者を対象としたエムトリシタビン製剤とテノホビル製剤の併用による比較試験において、257 例中 84 例 (32.7%)		

<p>が認められた。主な副作用は、悪心 110 例 (15.7%), 下痢 85 例 (12.1%), 異常な夢 61 例 (8.7%), 頭痛 50 例 (7.1%) 等であった。</p> <p>臨床検査値異常では、CK (CPK) 増加 46 例 (6.6%) が多かった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 腎不全又は重度の腎機能障害 (&lt;1%) 腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。</li> <li>2) 膀胱炎 (頻度不明) <sup>注2)</sup> 膀胱があらわれることがあるので、血中アミラーゼ、リバーゼ、血中トリグリセリド等の検査値の上昇がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</li> <li>3) 乳酸アシドーシス (頻度不明) <sup>注2)</sup> 乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</li> </ol>	<p>いて、本剤 (400 mg 1 日 2 回) と最適基礎療法<sup>注3)</sup> の併用投与群 (507 例) の 2%以上に認められた中等度又は重度の副作用は、頭痛 (2.0%) であった。</p> <p>〈治療未経験患者を対象にした試験〉</p> <p>二重盲検試験 (STARTMRK) において、本剤 (400 mg 1 日 2 回) とエムトリシタピン及びテノホビルの併用投与群 (281 例) の 2%以上に認められた中等度又は重度の副作用は、悪心 (2.8%), 頭痛 (3.9%), 不眠症 (3.6%) であった。</p> <p>注) 薬剤耐性検査及び抗 HIV 治療歴に基づいて治験責任医師が無作為化前に選択した、患者ごとの抗 HIV 薬の最適組み合せ療法</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明) : 皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、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考慮すること。</li> <li>2) 薬剤性過敏症症候群<sup>1)</sup> (頻度不明) : 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球增多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。</li> <li>3) 過敏症 (頻度不明) : 過敏症があらわれることがあるので、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考慮すること。</li> <li>4) 横紋筋融解症、ミオパチー (いざれも頻度不明) : 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止すること。また、ミオパ</li> </ol>	<p>に副作用が認められた。主な副作用は、悪心、下痢、疲労等であった。</p> <p>臨床検査値異常では、血中アミラーゼ増加、CK (CPK) 増加、血中トリグリセリド増加等が多かった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 腎不全又は重度の腎機能障害 (&lt;1%) 腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。</li> <li>2) 膀胱炎 (頻度不明) <sup>注3)</sup> 膀胱があらわれることがあるので、血中アミラーゼ、リバーゼ、血中トリグリセリド等の検査値の上昇がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</li> <li>3) 乳酸アシドーシス (頻度不明) <sup>注3)</sup> 乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</li> </ol>
--	---	--

		<p>チーがあらわれることがあるので、筋力低下、筋痛や著明な CK (CPK) の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。</p> <p>5) 腎不全 (0.1%) : 腎不全があらわれることがあるので、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考慮すること。</p> <p>6) 肝炎 (0.1%) : 重篤な肝炎があらわれることがあるので、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考慮すること。</p> <p>7) 胃炎 (0.3%) : 重篤な胃炎があらわれることがあるので、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考慮すること。</p> <p>8) 陰部ヘルペス (0.1%) : 重篤な陰部ヘルペスがあらわれることがあるので、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考慮すること。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>下記の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>種類/頻度</th><th>2%以上</th><th>2%未満</th><th>頻度不明</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td>貧血、好中球減少症、リンパ節痛</td><td>血小板減少症</td></tr> <tr> <td>心臓障害</td><td></td><td>動悸、心室性期外収縮</td><td></td></tr> <tr> <td>胃腸障害</td><td></td><td>腹痛、嘔吐、腹部膨満、便秘、腹部不快感、消化不良、鼓腸、舌炎、胃食道逆流性疾患、口内乾燥、下痢、恶心、おくび、びらん性十二指腸炎</td><td></td></tr> <tr> <td>全身障害及び投与局所様態</td><td></td><td>無力症、疲労、発熱、熱感、顔面浮腫、末梢性浮腫、頸下腫瘍</td><td></td></tr> <tr> <td>神経系障害</td><td></td><td>単純ヘルペス、帯状疱疹、胃腸炎、毛包炎、リンパ節腫脹</td><td></td></tr> </tbody> </table>	種類/頻度	2%以上	2%未満	頻度不明	血液及びリンパ系障害		貧血、好中球減少症、リンパ節痛	血小板減少症	心臓障害		動悸、心室性期外収縮		胃腸障害		腹痛、嘔吐、腹部膨満、便秘、腹部不快感、消化不良、鼓腸、舌炎、胃食道逆流性疾患、口内乾燥、下痢、恶心、おくび、びらん性十二指腸炎		全身障害及び投与局所様態		無力症、疲労、発熱、熱感、顔面浮腫、末梢性浮腫、頸下腫瘍		神経系障害		単純ヘルペス、帯状疱疹、胃腸炎、毛包炎、リンパ節腫脹		
種類/頻度	2%以上	2%未満	頻度不明																								
血液及びリンパ系障害		貧血、好中球減少症、リンパ節痛	血小板減少症																								
心臓障害		動悸、心室性期外収縮																									
胃腸障害		腹痛、嘔吐、腹部膨満、便秘、腹部不快感、消化不良、鼓腸、舌炎、胃食道逆流性疾患、口内乾燥、下痢、恶心、おくび、びらん性十二指腸炎																									
全身障害及び投与局所様態		無力症、疲労、発熱、熱感、顔面浮腫、末梢性浮腫、頸下腫瘍																									
神経系障害		単純ヘルペス、帯状疱疹、胃腸炎、毛包炎、リンパ節腫脹																									
		<p>(2) その他の副作用</p> <p>下記の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>種類/頻度</th><th>2%以上</th><th>2%未満</th><th>頻度不明<sup>(3)</sup></th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胃腸障害</td><td>悪心 (10.9%)、下痢 (7.0%)</td><td>嘔吐、鼓腸、腹部膨満、口内乾燥、腹痛、上腹部痛</td><td>消化不良、便秘、胃炎、胃腸障害、口臭、アフタ性口内炎、おくび</td></tr> <tr> <td>全身障害及び投与局所様態</td><td>疲労 (3.1%)</td><td>発熱、ほてり</td><td>無力症、疼痛、倦怠感、悪寒、胸痛、末梢性浮腫</td></tr> <tr> <td>神経系障害</td><td>頭痛 (2.7%)</td><td>浮動性めまい、不眠症、傾眠</td><td>錯覚、異常な夢、ニューロパチー、末梢性ニューロパチー、前庭障害、思考異常、味覚異常、振戦</td></tr> <tr> <td>精神障害</td><td></td><td></td><td>うつ病、神経過敏、不安、リビド</td></tr> </tbody> </table>	種類/頻度	2%以上	2%未満	頻度不明 <sup>(3)</sup>	胃腸障害	悪心 (10.9%)、下痢 (7.0%)	嘔吐、鼓腸、腹部膨満、口内乾燥、腹痛、上腹部痛	消化不良、便秘、胃炎、胃腸障害、口臭、アフタ性口内炎、おくび	全身障害及び投与局所様態	疲労 (3.1%)	発熱、ほてり	無力症、疼痛、倦怠感、悪寒、胸痛、末梢性浮腫	神経系障害	頭痛 (2.7%)	浮動性めまい、不眠症、傾眠	錯覚、異常な夢、ニューロパチー、末梢性ニューロパチー、前庭障害、思考異常、味覚異常、振戦	精神障害			うつ病、神経過敏、不安、リビド					
種類/頻度	2%以上	2%未満	頻度不明 <sup>(3)</sup>																								
胃腸障害	悪心 (10.9%)、下痢 (7.0%)	嘔吐、鼓腸、腹部膨満、口内乾燥、腹痛、上腹部痛	消化不良、便秘、胃炎、胃腸障害、口臭、アフタ性口内炎、おくび																								
全身障害及び投与局所様態	疲労 (3.1%)	発熱、ほてり	無力症、疼痛、倦怠感、悪寒、胸痛、末梢性浮腫																								
神経系障害	頭痛 (2.7%)	浮動性めまい、不眠症、傾眠	錯覚、異常な夢、ニューロパチー、末梢性ニューロパチー、前庭障害、思考異常、味覚異常、振戦																								
精神障害			うつ病、神経過敏、不安、リビド																								

		炎, 嘸下障害, 排便回数増加, 便意切迫, 口唇乾燥, 流涎過多, 舌障害	代謝及び栄養障害	糖尿病, 食欲亢進, 食欲減退, 体脂肪の再分布／蓄積(後天性リポジストロフィー, 脂肪組織萎縮症, 脂肪肥大症, 顔のやせ, 中心性肥満, 異脂肪血症)			一減退, 睡眠障害, 感情不安定	
	皮膚及び皮下組織障害	発疹, そう痒症, 全身性そう痒症, 寢汗, 多汗症, 紅斑, 斑状丘疹状皮疹, 光線過敏性反応, 皮膚色素過剰, 剥脱性皮膚炎, 湿疹, 皮膚疼痛, 好酸球性膿疱性毛包炎, 丘疹性皮疹, 皮膚炎, 脂肪肥大症				皮膚及び皮下組織障害	そう痒症, 皮膚変色, 多汗症, 皮膚乾燥, 脱毛症, 湿疹, ざ瘡, 脂漏, 带状疱疹, 単純ヘルペス, 皮膚良性新生物	
	筋骨格系及び結合組織障害	筋肉痛, 頸関節症候群, 重感, 筋骨格痛, 四肢不快感, 筋痙攣, 骨粗鬆症, 関節痛	筋骨格系及び結合組織障害	関節痛, 筋痛, 背部痛, 筋骨格痛, 筋萎縮症, 骨粗鬆症, 関節炎, 頸部痛, 多発性関節炎			代謝及び栄養障害	食欲不振, 食欲亢進, 食欲減退
	腎及び尿路障害	血尿, 蛋白尿, 頻尿, 腎仙痛, ミクロアルブミン尿, 腎結石症					肝胆道系障害	高脂血症, 後天性リポジストロフィー, 体重減少, 高コレステロール血症, 高血糖, 低リシン酸血症, 低カリウム血症
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	異常感, 無力症, 発熱, 熱感, 易刺激性, 疼痛, 胸痛, 末梢性浮腫, インフルエンザ様疾患, 空腹, 悪寒, 宿醉, 脂肪織増加	神経系障害	頭痛	浮動性めまい, ニューロパシー, 錯覚, 傾眠, 緊張性頭痛, 振戦, 記憶障害	小脳性運動失調		
臨床検査 <sup>注3)</sup>	CK (CPK) 増加, 尿中赤血球陽性, アミラーゼ増加, AST (GOT) 増加, 好中球数減少	ALT (GPT) 増加, $\gamma$ -GTP 増加, リパーゼ増加, 尿中ブドウ糖陽性, 血中コレステロール増加, 血中ブドウ糖増加, 血中ビリルビン増加, 血中尿酸増加, 血小板数減少, 尿中蛋白陽性, 血中ブドウ糖減少, 血中アルブミン減少, 血中クレアチニン増加, 血中リシン減少, 血中トリグリセリド増加, ヘモグロビン減少, 血中カリウム増加	精神障害		うつ病, 不眠症, 異常な夢, 不安, 錯乱状態	自殺企図	肝胆道系障害	脂肪肝, 肝炎, 肝機能異常
その他		勃起不全, しゃっくり, 高血圧, ほてり, バーキットリンバ腫, 損傷, 薬物過敏症, 回転性めまい, 肝損傷, 低比重リボ蛋白増加, 体重減少, 右脚ブロック, 肝炎, 鼻炎, 糜球体滲過率異常	腎及び尿路障害		腎炎, 間質性腎炎, 腎結石症, 頻尿		筋骨格系及び結合組織障害	筋痛, 関節痛, 骨障害, 背部痛, 側腹部痛, 筋痙攣, 骨軟化症, ミオパシー
		注 2) エムトリシタビン製剤又はテノホビルジソプロキシルマル酸塩製剤の臨床試験, 製造販売後調査及び自発報告等で報告された副作用を示した。	皮膚及び皮下組織障害		発疹, 多汗症, 紅斑, 寢汗, 乾皮症, 痒疹, ざ瘡, 脱毛症, そう痒症		呼吸器, 胸郭及び縦隔障害	気管支炎, 鼻炎, 呼吸困難, 咽頭炎
		注 3) グレード 3 及び 4 の臨床検査値異常を示した。	臨床検査	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, 総ビリルビン上昇, CK (CPK) 上昇			臨床検査 <sup>注4)</sup>	血中アミラーゼ増加 (7.5%), CK (CPK) 増加 (7.1%), 血中トリグリセリド増加 (4.3%), AST (GOT) 増加 (2.8%), 好中球数減少 (2.8%), ALT (GPT) 増加 (2.0%), 血
			その他		回転性めまい, 視覚障害, 勃起不全, 女性化乳房, 鼻出血, 体重減少, 体重増加, 耳鳴		AI-P 増加, 血中ブドウ糖増加, 尿糖	リパーゼ増加, 血中ビリルビン増加, 血中リシン減少, 血小板数減少, 蛋白尿, 血中クレアチニン増加, $\gamma$ -GTP 増加

			<table border="1"> <tr> <td></td><td>尿 (2.0%)</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>その他</td><td></td><td></td><td>白血球減少症, 血管拡張, 感染, 頻尿, インフルエンザ症候群, 視覚異常, 多尿, アレルギー反応</td></tr> </table>		尿 (2.0%)			その他			白血球減少症, 血管拡張, 感染, 頻尿, インフルエンザ症候群, 視覚異常, 多尿, アレルギー反応
	尿 (2.0%)										
その他			白血球減少症, 血管拡張, 感染, 頻尿, インフルエンザ症候群, 視覚異常, 多尿, アレルギー反応								
			<p>注3) エムトリシタビン製剤又はテノホビル製剤の臨床試験, 市販後の調査及び自発報告等で報告された副作用を示した。</p> <p>注4) エムトリシタビン製剤とテノホビル製剤の併用による比較試験で発現したグレード3及び4 (NIAID分類) の臨床検査値異常を示した。</p>								
使用上の注意 高齢者への投与	5. 高齢者への投与 本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。本剤の投与に際しては、患者の肝、腎及び心機能の低下、合併症、併用薬等を十分に考慮すること。	4. 高齢者への投与 高齢者における安全性及び有効性は確立していない。一般に高齢者では、肝、腎又は心機能が低下し、合併症を有している又は他の薬剤を併用している場合が多いので、注意して投与すること。	5. 高齢者への投与 本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。本剤の投与に際しては、患者の肝、腎及び心機能の低下、合併症、併用薬等を十分考慮すること。								
使用上の注意 妊娠、産婦、授乳婦等への投与	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。]  (2) 本剤服用中は授乳を中止させること。[エルビテグラビル及びコビシstattのヒト乳汁への移行は不明であるが、エムトリシタビン及びテノホビルのヒト乳汁への移行が報告されている。動物実験(ラット)においてエルビテグラビル、コビシstatt及びテノホビル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。]	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠に対する安全性は確立していない。ラット及びウサギにおける高用量投与で、胎盤移行が認められている。また、ラットにおける高用量投与で、過剰肋骨が報告されている。]  (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。本剤がヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。乳汁を介してHIV母児感染の可能性がある。]	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。]  (2) 本剤服用中は授乳を中止させること。[エムトリシタビン及びテノホビルのヒト乳汁への移行が報告されており、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩を用いた動物実験(ラット)で、テノホビルの乳汁中への移行が報告されている。また、HIV感染女性患者は、乳児のHIV感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。]								
使用上の注意 小児等への投与	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。	6. 小児等への投与 小児等における安全性及び有効性は確立していない。	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(18歳未満の患者に対する使用経験がない)。								

使用上の注意 過量投与	8. 過量投与 本剤の過量投与に関するデータは限られている。過量投与時に特有の徵候や症状は不明である。過量投与時には、本剤の副作用（「副作用」の項参照）について十分に観察を行い、必要に応じ一般的な対症療法を行うこと。エムトリシタビン及びテノホビルは血液透析により一部除去される。エルビテグラビル及びコビ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。	7. 過量投与 過量投与によるデータは限られている。本剤 1,600 mg の単回投与及び本剤 800 mg 1 日 2 回の反復投与の高用量について検討したが、毒性は認められなかった。また、1,800 mg の偶発的投与があったが、毒性は認められなかった。 過量投与の場合には、標準的な支持処置（消化管からの未吸収物質の除去、心電図測定を含む臨床的モニタリング、必要に応じた支持療法など）を実施するのが適切である。血液透析による本剤除去の程度は不明である。	8. 過量投与 本剤を過量投与した症例は報告されておらず、過量投与時に特有の徵候や症状は不明である。過量投与時には、本剤の副作用（「副作用」の項参照）について十分に観察を行い、必要に応じ一般的な対症療法を行うこと。エムトリシタビン及びテノホビルは血液透析により一部除去される（「薬物動態」<外国人における成績>の「3. 腎不全患者」の項参照）。
使用上の注意 適用上の注意	9. 適用上の注意 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。	—	—
使用上の注意 その他の注意	10. その他の注意 (1) テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩のマウスを用いたがん原性試験（2年間）において、臨床用量におけるヒトの全身曝露量の 10 倍で雌に肝細胞腺腫が高頻度に発現したとの報告がある。 (2) 健康被験者あるいは軽度から中等度の腎機能障害を有する被験者の腎機能 (GFR) に及ぼすコビシスタットの影響を検討した。イオヘキソールクリアランスは変化がなかったが、血清クレアチニン値を用いた推算クレアチニクリアランス及び 24 時間内因性クレアチニ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。	8. その他の注意 1 群あたり雌雄各 50 匹のラットに、それぞれラルテグラビル 50 (雌雄), 150 (雄), 300 (雌雄) 又は 600 (雌) mg/kg/日を投与した長期（2年間）がん原性試験を実施したところ、300 及び 600 mg/kg/日投与群で鼻／鼻咽頭の腫瘍（扁平上皮癌）が認められたが、これらの腫瘍は種特異的であると考えられる。なお、マウスがん原性試験においては、ラルテグラビルの発がん性は認められなかった。	9. その他の注意 テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩のマウスを用いたがん原性試験（2年間）において、臨床用量におけるヒトの全身曝露量の 16 倍で雌に肝細胞腺腫が高頻度に発現したとの報告がある。
承認条件	1. 本剤については、我が国において薬物動態試験が実施されることから、使用に当たっては、患者に対して本剤に関する更なる有効性・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。  2. 我が国における薬物動態試験については、進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。また、海外において現在実施中又は計画中の臨床試験についても、終了後速やかに試験成	(1) 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。  (2) 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。  (3) 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内	1. 本剤については、現在、国内外において臨床試験を実施中であることから、使用に当たっては、患者に対して本剤に関する更なる有効性・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。  2. 我が国における薬物動態試験については、進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。また、海外において現在実施中又は計画中の臨床試験についても、終了後速やかに

	<p>績及び解析結果を提出すること。</p> <p>3. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること。</p>	<p>の全投与症例を対象とした市販後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること。</p>	<p>に試験成績及び解析結果を提出すること。</p> <p>3. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした市販後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること。</p>
添付文書の作成年月日	20**年**月作成（第1版）	2013年1月改訂（第8版）	2013年1月改訂（第7版）

## スタリビルド<sup>®</sup>配合錠

（エルビテグラビル／コビシスタッフ／エムトリシタビン／  
テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩）

### 第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

#### 1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

日本たばこ産業株式会社

## 目次

1.8 添付文書（案） .....	3
1.8.1 効能・効果及びその設定理由 .....	3
1.8.1.1 効能・効果（案） .....	3
1.8.1.2 効能・効果の設定根拠 .....	3
1.8.1.3 効能・効果を支持する臨床試験成績 .....	4
1.8.1.4 効能・効果（案）に関する結論 .....	10
1.8.1.5 効能・効果に関連する使用上の注意-1（案） .....	10
1.8.1.6 効能・効果に関連する使用上の注意-2（案） .....	10
1.8.1.7 効能・効果に関連する使用上の注意-3（案） .....	10
1.8.2 用法・用量及びその設定理由 .....	10
1.8.2.1 用法・用量（案） .....	10
1.8.2.2 EVG の用法・用量 .....	11
1.8.2.3 COBI の用法・用量 .....	15
1.8.2.4 スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠の用法・用量 .....	17
1.8.2.5 用法・用量（案）に関する結論 .....	20
1.8.2.6 用法・用量に関連する使用上の注意（案） .....	20
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定理由 .....	21
1.8.3.1 警告欄 .....	21
1.8.3.2 禁忌欄 .....	22
1.8.3.3 使用上の注意欄 .....	23

## 1.8 添付文書（案）

別添資料 1 に、添付文書（案）を示した。

### 1.8.1 効能・効果及びその設定理由

#### 1.8.1.1 効能・効果（案）

##### 【効能・効果】

HIV-1 感染症

#### 1.8.1.2 効能・効果の設定根拠

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠（エルビテグラビル（EVG）／コビシスタット（COBI）／エムトリシタビン（FTC）／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF））の第 III 相試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験）の臨床試験デザイン及び試験期間については、ICH E8 及び E10 ガイドラインに従い、また、有効性及び安全性の評価については、FDA の抗レトロウイルス薬の評価に関するガイダンス（FDA Guidance for Industry: Antiretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements, Oct. 2002）に従い、十分に確立された評価項目を用いて実施された。これらの試験の対象は、抗レトロウイルス療法による治療が未経験の HIV-1 感染症患者であることから、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の試験における適切な対照群として、日米の抗 HIV 治療ガイドラインにおいて初回治療で推奨されているレジメンを設定した。GS-US-236-0102 試験では、バックボーンとして核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI）の FTC/TDF（ツルバダ<sup>®</sup>配合錠）と、キードラッグとして非核酸系逆転写酵素阻害薬（NNRTI）のエファビレンツ（EFV）を 1 錠中に配合した Atripla<sup>®</sup>（国内未承認）が対照薬として設定された。GS-US-236-0103 試験では、バックボーンとして NRTI の FTC/TDF と、キードラッグとしてリトナビル（RTV）でブーストしたプロテアーゼ阻害薬（PI）のアタザナビル硫酸塩（ATV/r）を組み合わせたレジメンが対照群として設定された。

上記 2 つの第 III 相試験の概要を表 1 及び表 2 に示した。

表 1 GS-US-236-0102 試験の概要

主要目的	抗レトロウイルス療法による治療が未経験の HIV-1 感染症患者を対象として、投与 48 週時点での血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満となった被験者の割合を指標に用い、スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠について対照薬 Atripla <sup>®</sup> との非劣性を検証する。
試験デザイン	血漿中 HIV-1 RNA 量が 5,000 copies/mL 以上の抗レトロウイルス療法による治療が未経験の HIV-1 感染症患者を対象とした、ダブルダミー法による第 III 相・無作為化・二重盲検・多施設共同・反復投与・実薬対照・並行群間試験
被験薬及び対照薬の用法用量	<ul style="list-style-type: none"><li>•スタリビルド群： スタリビルド<sup>®</sup>配合錠 (EVG/COBI/FTC/TDF 150/150/200/300 mg) QD 食後 + Atripla<sup>®</sup> のプラセボ就寝前 QD 空腹時</li><li>•Atripla 群： Atripla<sup>®</sup>就寝前 QD 空腹時 + スタリビルド<sup>®</sup>配合錠のプラセボ QD 食後</li></ul> <p>投与期間：192 週間（主要有効性評価は 48 週）</p>
投与別の被験者数	無作為化例：707 例（スタリビルド群：353 例、Atripla 群：354 例）

表 2 GS-US-236-0103 試験の概要

主要目的	抗レトロウイルス療法による治療が未経験の HIV-1 感染症患者を対象として、投与 48 週時点での血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満となった被験者の割合を指標に用い、スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠について対照薬 ATV/r + FTC/TDF との非劣性を検証する。
試験デザイン	血漿中 HIV-1 RNA 量が 5,000 copies/mL 以上の抗レトロウイルス療法による治療が未経験の HIV-1 感染症患者を対象とした、ダブルダミー法による第 III 相・無作為化・二重盲検・多施設共同・反復投与・実薬対照・並行群間試験
被験薬及び対照薬の用法用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>スタリビルド群： スタリビルド<sup>®</sup>配合錠 (EVG/COBI/FTC/TDF 150/150/200/300 mg) + ATV/r + FTC/TDF のプラセボ QD 食後</li> <li>ATV/r + FTC/TDF 群： ATV/r + FTC/TDF + スタリビルド<sup>®</sup>配合錠のプラセボ QD 食後</li> </ul> 投与期間：192 週間（主要有効性評価は 48 週）
投与別の被験者数	無作為化例：715 例（スタリビルド群：357 例、ATV/r + FTC/TDF 群：358 例）

2 つの第 III 相試験の結果、いずれの試験においてもスタリビルド<sup>®</sup>配合錠は対照群と非劣性であることが示され、これらの臨床試験成績に基づき、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の効能・効果（案）を「HIV-1 感染症」と設定した。

### 1.8.1.3 効能・効果を支持する臨床試験成績

#### 1.8.1.3.1 ウィルス学的効果

FDA の抗レトロウイルス薬の評価に関するガイドラインでは、血漿中 HIV-1 RNA 量の検出限界以下の症例比率を有効性の主要評価項目とすることが推奨されている。2 つの第 III 相試験において、有効性の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 48 週後の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例比率を評価し、対照群との非劣性について検証した。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スタリビルド群が対照群と非劣性であると定義した。加えて、副次的評価として FDA が定義した time to loss of virologic response (TLOVR) 解析のアルゴリズムを用いてウイルス学的効果について検討し、さらに Missing = Failure (M = F) の方法にてウイルス学的効果を検討した。

GS-US-236-0102 試験において、投与 48 週後の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率は、スタリビルド群で 87.6%，Atripla 群で 84.1%，有効率の差は 3.6% (95% CI : -1.6% ~ 8.8%) 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、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠は Atripla<sup>®</sup>に対し非劣性であることが示された。その他のウイルス学的効果の副次的評価項目においても、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠は Atripla<sup>®</sup>に対し非劣性であることが確認され、主要評価項目の解析結果との一貫性が示された。投与 96 週後の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率は、スタリビルド群で 84.2%，Atripla 群で 81.5%，有効率の差は 2.7% (95% CI : -2.9% ~ 8.3%) であり、投与 48 週後と同様の結果であった。その他のウイルス学的効果の副次的評価項目においても、投与 48 週後と同様の結果が示された。

有効性の主要評価項目におけるウイルス学的成功率とウイルス学的失敗率及びその内訳を表 3 に示した。

表 3 投与 48 週後及び投与 96 週後のウイルス学的効果（GS-US-236-0102 試験）

	投与 48 週後		投与 96 週後	
	スタリビルド群 (N = 348)	Atripla 群 (N = 352)	スタリビルド群 (N = 348)	Atripla 群 (N = 352)
<b>Snapshot 解析</b>				
ウイルス学的成功 血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	305 (87.6%)	296 (84.1%)	293 (84.2%)	287 (81.5%)
投与群間差	3.6% (95% CI = -1.6, 8.8)		2.7% (95% CI = -2.9, 8.3)	
ウイルス学的失敗	25 (7.2%)	25 (7.1%)	22 (6.3%)	27 (7.7%)
血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上	13 (3.7%)	11 (3.1%)	4 (1.1%)	7 (2.0%)
無効による治験薬投与中止	4 (1.1%)	2 (0.6%)	6 (1.7%)	5 (1.4%)
その他の理由による治験薬投与中止 + 最終測定血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上	8 (2.3%)	12 (3.4%)	12 (3.4%)	15 (4.3%)
ウイルス学的データ欠測例	18 (5.2%)	31 (8.8%)	33 (9.5%)	38 (10.8%)
有害事象又は死亡による治験薬投与中止	10 (2.9%)	19 (5.4%)	17 (4.9%)	22 (6.3%)
その他の理由による治験薬投与中止 + 最終測定血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	8 (2.3%)	11 (3.1%)	16 (4.6%)	14 (4.0%)
データ欠測だが、治験薬の投与は継続	0	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)
<b>TLOVR 解析</b>				
ウイルス学的成功 血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	299 (85.9%)	294 (83.5%)	276 (79.3%)	272 (77.3%)
投与群間差	2.4% (95% CI = -2.9, 7.8)		2.1% (95% CI = -4.0, 8.2)	
<b>M = F 解析</b>				
ウイルス学的成功 血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	309 (88.8%)	301 (85.5%)	300 (86.2%)	293 (83.2%)
投与群間差	3.3% (95% CI = -1.6, 8.3)		3.0% (95% CI = -2.4, 8.3)	

投与開始から投与 96 週までの血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率の推移 (M = F) を図 1 に示した。スタリビルド群において、血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率は、投与 16 週目まで Atripla 群と比べて有意に高く、血漿中 HIV-1 RNA 量の低下は、Atripla 群と比べて速やかであることが確認された。

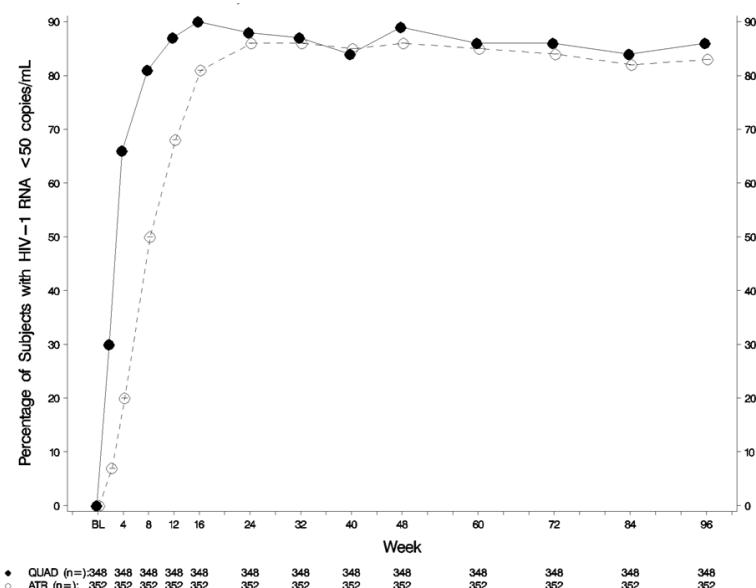


図 1 血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率の推移  
(GS-US-236-0102 試験)

GS-US-236-0103 試験において、投与 48 週後の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率は、スタリビルド群で 89.5%，ATV/r + FTC/TDF 群で 87.0%，有効率の差は 2.7% (95% CI : -2.1%～7.5%) 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、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠は ATV/r + FTC/TDF に対し非劣性であることが示された。なお、その他のウイルス学的効果の副次的評価項目においても、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠は ATV/r + FTC/TDF に対し非劣性であることが確認され、主要評価項目の解析結果との一貫性が示された。投与 96 週後の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率は、スタリビルド群で 83.3%，ATV/r + FTC/TDF 群で 82.3%，有効率の差は 1.1% (95% CI : -4.5%～6.7%) であり、投与 48 週後と同様の結果であった。その他のウイルス学的効果の副次的評価項目においても、投与 48 週後と同様の結果が示された。

有効性の主要評価項目におけるウイルス学的成功率とウイルス学的失敗率及びその内訳を表 4 に示した。

表 4 投与 48 週後及び投与 96 週後のウイルス学的効果 (GS-US-236-0103 試験)

	投与 48 週後		投与 96 週後	
	スタリビルド群 (N = 353)	ATV/r + FTC/TDF 群 (N = 355)	スタリビルド群 (N = 353)	ATV/r + FTC/TDF 群 (N = 355)
<b>Snapshot 解析</b>				
ウイルス学的成功 血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	316 (89.5%)	309 (87.0%)	294 (83.3%)	292 (82.3%)
投与群間差	2.7% (95% CI = -2.1, 7.5)		1.1% (95% CI = -4.5, 6.7)	
ウイルス学的失敗	19 (5.4%)	18 (5.1%)	24 (6.8%)	26 (7.3%)
血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上	7 (2.0%)	7 (2.0%)	7 (2.0%)	11 (3.1%)
無効による治験薬投与中止	4 (1.1%)	0	4 (1.1%)	1 (0.3%)
その他の理由による治験薬投与中止 + 最終測定血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上	8 (2.3%)	11 (3.1%)	13 (3.7%)	14 (3.9%)
ウイルス学的データ欠測例	18 (5.1%)	28 (7.9%)	35 (9.9%)	37 (10.4%)
有害事象又は死亡による治験薬投与中止	11 (3.1%)	18 (5.1%)	15 (4.2%)	21 (5.9%)
その他の理由による治験薬投与中止 + 最終測定血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	7 (2.0%)	9 (2.5%)	17 (4.8%)	16 (4.5%)
データ欠測だが、治験薬の投与は継続	0	1 (0.3%)	3 (0.8%)	0
<b>TLOVR 解析</b>				
ウイルス学的成功 血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	307 (87.0%)	303 (85.4%)	287 (81.3%)	275 (77.5%)
投与群間差	1.8% (95% CI = -3.3, 6.9)		4.0% (95% CI = -2.0, 9.9)	
<b>M = F 解析</b>				
ウイルス学的成功 血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	323 (91.5%)	314 (88.5%)	306 (86.7%)	303 (85.4%)
投与群間差	3.2% (95% CI = -1.3, 7.7)		1.4% (95% CI = -3.8, 6.5)	

投与開始から投与 96 週までの血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率の推移 (M = F) を図 2 に示した。スタリビルド群において、血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率は、投与 16 週目まで ATV/r + FTC/TDF 群と比べて有意に高く、血漿中 HIV-1 RNA 量の低下は ATV/r + FTC/TDF 群と比べて速やかであることが確認された。

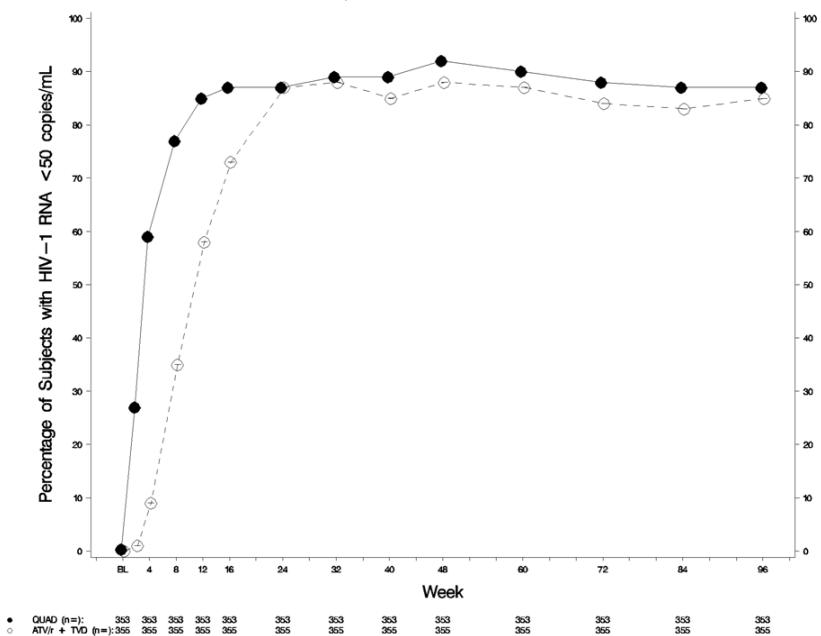


図 2 血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率の推移  
(GS-US-236-0103 試験)

#### 1.8.1.3.2 免疫学的效果

FDA の抗レトロウイルス薬の評価に関するガイドラインでは、CD4 陽性 T リンパ球数の変化は有効性の評価項目に含めるべきとされている。スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の 2 つの第 III 相試験においても、CD4 陽性 T リンパ球数の投与開始前からの変化を、副次的評価項目の 1 つとして評価した。

GS-US-236-0102 試験において、投与開始前からの CD4 陽性 T リンパ球数の平均変化量は、投与 48 週後時点では、スタリビルド群で 230 cells/ $\mu$ L、Atripla 群で 193 cells/ $\mu$ L であり、スタリビルド群の方が有意に大きかった。また投与 96 週後時点においても、スタリビルド群で 230 cells/ $\mu$ L、Atripla 群で 193 cells/ $\mu$ L であり、スタリビルド群の方が有意に大きかった（表 5）。

表 5 投与 48 週後及び投与 96 週後の CD4 陽性 T リンパ球数の変化量(GS-US-236-0102 試験)

CD4 陽性 T リンパ球数の変化量 (cells/ $\mu$ L)	投与 48 週後	スタリビルド群 (N = 348)	Atripla 群 (N = 352)	投与群間差	
				p-value	有効率の差 (95% CI)
CD4 陽性 T リンパ球数の変化量 (cells/ $\mu$ L)	投与 48 週後	230 $\pm$ 167.3	193 $\pm$ 154.0	0.002	37 (13, 61)
	投与 96 週後	278 $\pm$ 212.4	247 $\pm$ 188.3	0.046	30 (1, 60)

GS-US-236-0103 試験において、投与開始前からの CD4 陽性 T リンパ球数の平均変化量は、投与 48 週後時点では、スタリビルド群で 202 cells/µL, ATV/r + FTC/TDF 群で 201 cells/µL であり、両群間に有意差は認められなかった。また投与 96 週後時点においても、スタリビルド群で 242 cells/µL, ATV/r + FTC/TDF 群で 240 cells/µL であり、両群間に有意差は認められなかった（表 6）。

表 6 投与 48 週後及び投与 96 週後の CD4 陽性 T リンパ球数の変化量(GS-US-236-0103 試験)

CD4 陽性 T リンパ球数の変化量 (cells/µL)	投与 48 週後	スタリビルド群 (N = 353)	ATV/r + FTC/TDF 群 (N = 355)	投与群間差	
				p-value	有効率の差 (95% CI)
	投与 48 週後	202 ± 165.5	201 ± 156.6	0.99	0 (-23, 24)
	投与 96 週後	242 ± 169.7	240 ± 180.5	1.00	0 (-25, 26)

#### 1.8.1.3.3 第 III 相試験における層別解析

2 つの第 III 相試験 (GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験) における有効性の主要評価項目である、投与 48 週後の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率に関して層別解析を行った。

ウイルス学的効果の主要解析として FDA が定義した Snapshot 解析アルゴリズムを用いて、ICH M4E ガイドラインに基づき、年齢 (40 歳未満／以上)、性別 (男性／女性) 及び人種 (白人／それ以外) を層別因子として設定した。また、投与開始前の血漿中 HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下／超) 及び投与開始前の CD4 陽性 T リンパ球数 (350 cells/µL 以下／超) についても層別解析を行った。

層別解析の結果、年齢、性別、人種、投与開始前の血漿中 HIV-1 RNA 量及び投与開始前の CD4 陽性 T リンパ球数のそれぞれの層別におけるウイルス学的成功率の差の点推定値は概ねゼロ以上であり、スタリビルド群は対照群と比較し、良好な有効性を示した。また、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠は患者背景や HIV-1 感染症の疾患特性にかかわらずウイルス学的効果を示すことが示唆された（図 3）。

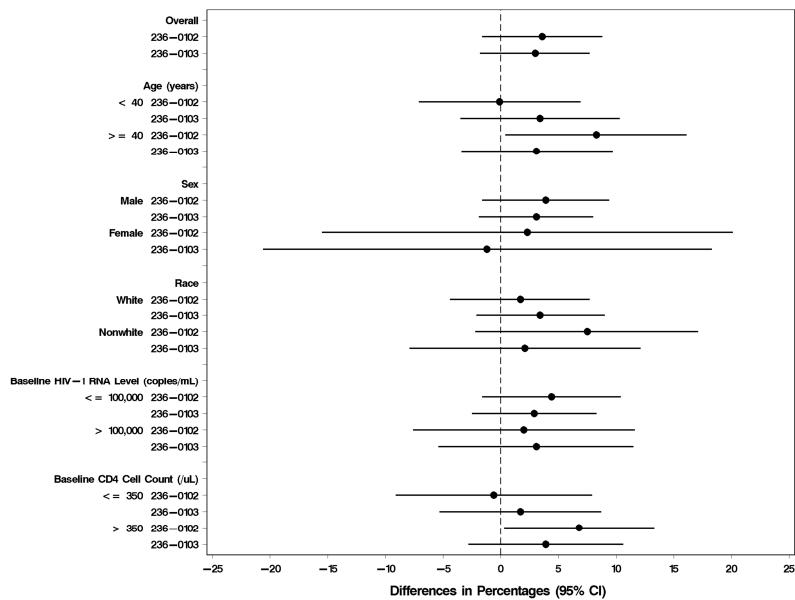


図 3 投与 48 週後の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の層別解析結果  
(GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験)

同様の層別解析を投与 96 週後についても行った。その結果、年齢、性別、人種、投与開始前の血漿中 HIV-1 RNA 量及び投与開始前の CD4 陽性 T リンパ球数のそれぞれの層別におけるウイルス学的成功率の差の点推定値は概ねゼロ付近にあり、スタリビルド群は対照群と同様の有効性を示した（図 4）。

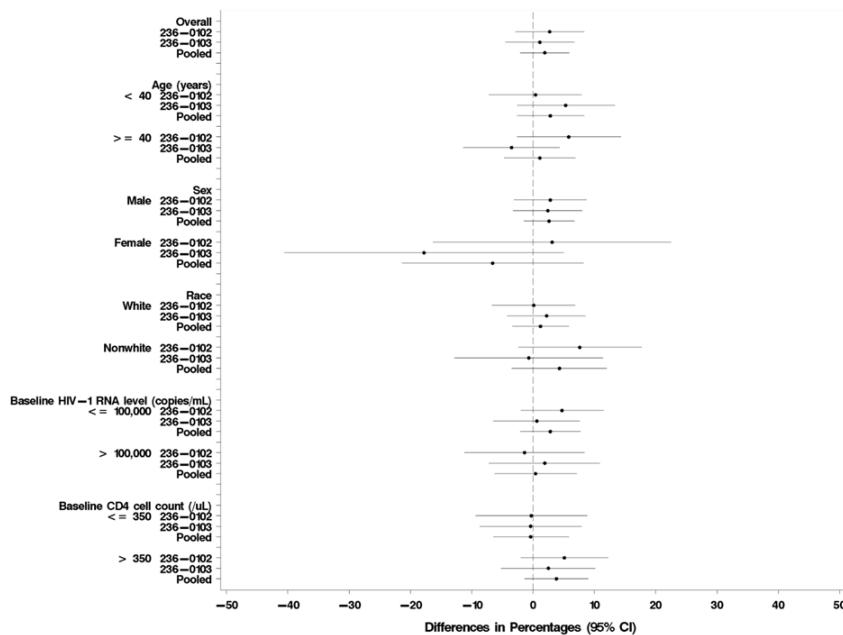


図 4 投与 96 週後の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の層別解析結果  
(GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験)

#### 1.8.1.4 効能・効果（案）に関する結論

以上の臨床試験成績に基づき、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の効能・効果（案）を「HIV-1 感染症」と設定した。

#### 1.8.1.5 効能・効果に関する使用上の注意-1（案）

治療経験のない HIV-1 感染症患者に使用すること。また、抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染症患者に対しては、本剤投与による有効性及び安全性は確立していない。

#### 1.8.1.5.1 効能・効果に関する使用上の注意-1（案）の設定理由

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の第 III 相試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験）において投与された患者背景に基づき設定した。

#### 1.8.1.6 効能・効果に関する使用上の注意-2（案）

本剤による治療にあたっては、可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。

#### 1.8.1.6.1 効能・効果に関する使用上の注意-2（案）の設定理由

HIV 薬剤耐性検査ガイドラインにおいて、HIV 感染の新規診断時及び治療開始時においては、薬剤耐性遺伝子検査の実施が望ましいとされている。本剤の配合成分に対する薬剤耐性ウイルスを有する HIV-1 感染症患者に本剤が投与されることを避けるため、本剤による治療にあたっては、可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすることと設定した。

#### 1.8.1.7 効能・効果に関する使用上の注意-3（案）

小児 HIV 感染症に対しては、本剤投与による有効性、安全性が確立していない。

#### 1.8.1.7.1 効能・効果に関する使用上の注意-3（案）の設定理由

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした試験を実施していないことから設定した。

#### 1.8.2 用法・用量及びその設定理由

##### 1.8.2.1 用法・用量（案）

###### 【用法・用量】

通常、成人には 1 回 1 錠（エルビテグラビルとして 150 mg、コビシstatt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 ジソプロキシルフル酸塩として 300 mg を含有）を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。

### 1.8.2.2 EVG の用法・用量

#### 1.8.2.2.1 RTV との併用による EVG の抗ウイルス作用

HIV-1 感染症に対する EVG の抗ウイルス作用を確認するため、抗レトロウイルス療法による治療経験を問わず、試験開始時に抗レトロウイルス療法が施行されていない HIV-1 感染症患者を対象とした第 I/II 相試験（GS-US-183-0101 試験）を、下記の概要にて実施した（表 7）。

EVG はチトクロム P450 (CYP) 3A により代謝されるため、CYP3A の阻害作用を有する RTV と併用することで EVG の経口投与後のバイオアベイラビリティの大幅な増加と、見かけのクリアランスの低下により、全身曝露量 (AUC) とトラフ濃度 ( $C_{\text{tau}}$ ) が増加することが期待された。そのため本試験では、EVG 200～800 mg BID 群及び EVG 800 mg QD 群に加え、RTV を併用した EVG (EVG/r) 50/100 mg QD 群が設定された。

表 7 GS-US-183-0101 試験の概要

主要目的	EVG の安全性、忍容性及び抗ウイルス活性を検討する。
試験デザイン	抗レトロウイルス療法による治療経験の有無を問わず、試験開始時に抗レトロウイルス療法が施行されていない HIV-1 感染症患者を対象とした、第 I/II 相・無作為化・二重盲検・POC・遂次コホート・用量探索・反復投与・プラセボ対照試験
被験薬及び対照薬の用法用量	A : EVG 200 mg BID, B : 400 mg BID, C : 800 mg BID, D : 800 mg QD, E : EVG/r 50/100 mg QD, 投与期間 : 10 日間, 投与タイミング : 食後
投与別の被験者数	安全性解析対象集団 : 各群 EVG 6 例, プラセボ 2 例 無作為化例 : 48 例, 投与例 : 40 例, 完了例 : 40 例

本試験の結果、プラセボ群と比較し、すべての EVG 群で血漿中 HIV-1 RNA 量が有意に減少した。特に EVG 400 mg BID 群、EVG 800 mg BID 群及び EVG/r 50/100 mg QD 群では、血漿中 HIV-1 RNA 量の減少がそれぞれ 1.94, 1.91 及び 1.99  $\log_{10}$  copies/mL であった。これらの投与群間で血漿中 HIV-1 RNA 量の減少に有意差は認められなかったが、EVG/r 50/100 mg QD 群は、EVG 400 mg BID 群あるいは EVG 800 mg BID 群と比較して定常状態において高い曝露量 ( $AUC_{\text{tau}}$  及び  $C_{\text{tau}}$ ) が得られた（表 8）。

このように RTV を併用することにより、EVG の血漿中濃度は治療濃度域を持続的に維持することが可能となり、1 日 1 回投与で持続的な抗ウイルス作用が期待された。

この結果から、以降の開発は EVG/r の 1 日 1 回投与を基本レジメンとし、以降の開発を行った。

表 8 EVG の薬物動態パラメータ（GS-US-183-0101 試験）

	EVG 200 mg BID (N = 6)	EVG 400 mg BID (N = 6)	EVG 800 mg QD (N = 6)	EVG 800 mg BID (N = 6)	EVG/r 50/100 mg QD (N = 6)
AUC <sub>tau</sub> (ng·hr/mL)	1954.65 (46.35)	2335.30 (54.52)	5512.87 (53.59)	3566.35 (36.83)	8843.50 (25.46)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	479.03 (42.58)	606.87 (77.58)	939.92 (54.31)	835.53 (48.20)	744.65 (20.40)
C <sub>tau</sub> (ng/mL)	30.73 (39.98)	48.68 (64.84)	13.62 (68.64)	47.98 (32.65)	135.00 (36.55)

(注) 各パラメータの平均値（変動係数）を示した。

#### 1.8.2.2.2 EVG の用量設定試験

EVG の用量を検討するために、安定した抗レトロウイルス療法による治療を実施中の HIV-1 感染症患者を対象とし、第 II 相試験（GS-US-183-0105 試験）が実施された。下記に試験の概要を示した（表 9）。

表 9 GS-US-183-0105 試験の概要

主要目的	HIV-1 感染症患者において、比較対照プロテアーゼ阻害薬（comparator protease inhibitor : CPI）に対する EVG の非劣性を基礎療法の抗レトロウイルス薬との併用で検討する。
試験デザイン	安定した抗レトロウイルス療法による治療を実施中の HIV-1 感染症患者を対象とした、第 II 相・無作為化・部分盲検（EVG の用量を盲検化）・多施設共同・用量設定・実薬対照・並行群間試験
被験薬及び対照薬の用法用量	A : CPI/r, B : EVG/r 20/100 mg QD, C : EVG/r 50/100 mg QD, D : EVG/r 125/100 mg QD, 投与期間 : 48 週間, 投与タイミング : 食後
投与別の被験者数	安全性解析対象集団 : A : 63 例, B : 71 例, C : 71 例, D : 73 例 無作為化例 : 297 例, 投与例 : 278 例, 完了例 : 211 例

本試験の主要目的は、EVG/r が 3 種類の用量（EVG/r 20/100 mg, 50/100 mg 又は 125/100 mg）すべてにおいて、RTV でブーストした比較対照プロテアーゼ阻害薬（ritonavir-boosted comparator protease inhibitor : CPI/r）に対して、非劣性であるか否かを評価することであった。

血漿中 HIV-1 RNA 量が 1000 copies/mL 以上で、プロテアーゼ阻害薬に対する耐性遺伝子変異を少なくとも 1 つ有する HIV-1 感染症患者を対象として、抗レトロウイルス療法による最適基礎治療（optimized background therapy : OBT）との併用下で治験薬の投与を行った。当初、OBT については、PI 又は NNRTI を含まない 2 剤以上で構成すると規定したため、OBT は NRTI のみ、あるいは NRTI と T-20（enfuvirtide）の併用のいずれかであった。

投与 8 週目時点のデータを評価した独立データモニタリング委員会から以下の治験実施計画書の変更勧告を受け、治験実施計画書が変更された。

- EVG/r 20/100 mg 群のウイルスリバウンド率が高いため、本投与群の投与を中止した。本投与群の症例については開鍵を行い、非盲検下で EVG/r 125/100 mg と各症例の OBT との併用に切り替えられた。EVG/r 50/100 mg 群及び EVG/r 125/100 mg 群の盲検性は維持された。
- EVG/r 50/100 mg 群及び EVG/r 125/100 mg 群では、ダルナビル (DRV) 又は tipranavir (TPV) との併用を可能とした。その際、RTV の推奨用量については、DRV の場合は 100 mg 1 日 2 回、TPV の場合は 200 mg 1 日 2 回とした。なお EVG/r 20/100 mg から EVG/r 125/100 mg 投与に切り替えられた症例に対しても、DRV 又は TPV との併用を可能とした。

本試験における有効性の主要評価項目は、血漿中 HIV-1 RNA 量のベースラインから投与 24 週目までの時間加重平均の変化 (DAVG<sub>24</sub>) であった。ITT 解析対象集団は、無作為化され、治験薬の投与が少なくとも 1 回行われた 278 例とした。

表 10 に血漿中 HIV-1 RNA 量のベースラインから投与 16 週目、24 週目及び 48 週目までの DAVG を示した。

ITT 解析対象集団において、上記の各時点における EVG/r 50/100 mg 群と EVG/r 125/100 mg 群の DAVG は、CPI/r 群に対して非劣性が確認された。さらに EVG/r 125/100 mg 群における投与 16 週目及び 24 週目の DAVG は、CPI/r 群に対して有意差が認められた。

これらの結果より、RTV 併用下での EVG の至適用量は 125 mg と決定した。

表 10 DAVG の変化 (GS-US-183-0105 試験)

DAVG (log <sub>10</sub> copies/mL)	CPI/r (N = 63)	EVG/r 50/100 mg (N = 71)	EVG/r 125/100 mg (N = 73)
投与 16 週目までの DAVG (DAVG <sub>16</sub> )			
平均値 ± S.D.	-1.15 ± 1.21	-1.51 ± 1.07	-1.68 ± 1.17
CPI/r 比較 P 値	-	0.096	0.008
CPI/r との差 (95% CI)	-	-0.30 (-0.66, 0.05)	-0.48 (-0.83, -0.13)
投与 24 週目までの DAVG (DAVG <sub>24</sub> )			
平均値 ± S.D.	-1.19 ± 1.17	-1.44 ± 1.07	-1.66 ± 1.20
CPI/r 比較 P 値	-	0.29	0.021
CPI/r との差 (95% CI)	-	-0.19 (-0.54, 0.17)	-0.42 (-0.77, -0.06)
投与 48 週目までの DAVG (DAVG <sub>48</sub> )			
平均値 ± S.D.	-1.32 ± 1.12	-1.45 ± 1.03	-1.68 ± 1.21
CPI/r 比較 P 値	-	0.65	0.084
CPI/r との差 (95% CI)	-	-0.08 (-0.44, 0.27)	-0.31 (-0.67, 0.04)

### 1.8.2.2.3 EVG との併用時における RTV の用量探索

EVG をブーストする際の RTV の用量を決定するため、健康成人被験者を対象として、RTV 20, 50, 100 及び 200 mg を EVG 125 mg と併用投与する試験（GS-US-183-0113 試験）を実施した。試験の概要を表 11 に示した。

表 11 GS-US-183-0113 試験の概要

主要目的	RTV 20, 50, 100 及び 200 mg QD 投与時における EVG の薬物動態への影響及び CYP3A 基質（ミダゾラム：MDZ）を用いて測定した肝 CYP3A 活性への影響を検討する。
試験デザイン	健康成人被験者を対象とした、第 I 相・無作為化・非盲検・単一施設・2 群反復投与試験
被験薬及び対照薬の用法用量	A : EVG/r 125/20 mg QD → C : EVG/r 125/100 mg QD B : EVG/r 125/50 mg QD → D : EVG/r 125/200 mg QD 1, 11, 21 日目に MDZ 1 mg を静脈内投与、投与期間：10 日間
投与別の被験者数	安全性解析対象集団：A : 12 例、B : 12 例、C : 11 例、D : 11 例、MDZ : 24 例 無作為化例：24 例、完了例：21 例

本試験の結果、EVG のクリアランスは、RTV 20 mg 投与時と比較して RTV 50 mg, 100 mg 及び 200 mg 投与時でそれぞれ 38%, 52% 及び 52% 低下した。RTV 200 mg 投与時には 100 mg 投与時と比べて EVG の薬物動態が顕著に変化しなかつたことから、RTV 100 mg で EVG の曝露量に対する最大のブースト効果が得られることが確認された（表 12）。加えてミダゾラム（MDZ）のクリアランスは、RTV を併用しない場合と比較して RTV 20 mg, 50 mg, 100 mg 及び 200 mg 投与時でそれぞれ 66%, 80%, 83% 及び 82% 低下したことから、RTV による肝 CYP3A 阻害は 50 mg と 100 mg の投与量の間で最大となることが示唆された。

このことから、EVG を RTV でブーストする際の RTV 投与量は 100 mg が適切であると考えた。

表 12 EVG の薬物動態パラメータ（GS-US-183-0113 試験）

	EVG/r 125/20 mg (N = 11)	EVG/r 125/50 mg (N = 10)	EVG/r 125/100 mg (N = 11)	EVG/r 125/200 mg (N = 10)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1369.9 (43.0)	1558.2 (36.4)	1830.1 (19.9)	2032.1 (37.4)
AUC <sub>tau</sub> (ng•hr/mL)	10,204.5 (36.4)	15,793.0 (24.5)	20,235.9 (24.6)	20,544.0 (24.2)
C <sub>tau</sub> (ng/mL)	60.9 (85.6)	250.8 (27.7)	380.2 (39.9)	410.1 (26.0)
CL/F (mL/hr)	14,155.1 (43.7)	8407.9 (27.7)	6488.9 (22.0)	6468.9 (28.5)

（注）各パラメータの平均値（変動係数）を示した。

### 1.8.2.2.4 製剤の相対的バイオアベイラビリティ試験

第 III 相試験で使用する EVG 原薬及び製剤は、商業化製造に向けて、第 II 相試験で用いた原薬及び製剤から最適化が図られた。その結果、新製法の原薬を含有する新処方の製剤が準備された。そこで、第 II 相試験で用いた製剤（旧製剤）と最適化が図られた第 III 相試験で使用する製剤（新製剤）を用いて相対的バイオアベイラビリティ試験（GS-US-183-0140 試験）を実施した（表 13）。

表 13 GS-US-183-0140 試験の概要

主要目的	最終製剤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	健康成人被験者を対象とした、第I相・無作為化・非盲検・単一施設・反復投与・2元配置クロスオーバー試験
被験薬及び対照薬の用法用量	A：旧製剤 EVG/r 125/100 mg QD, B：新製剤 EVG/r 150/100 mg QD, 投与期間：20日間
投与別の被験者数	安全性解析対象集団：A：25例, B：26例 無作為化例：26例, 完了例：24例

本試験では、EVG 新製剤と RTV 併用 (EVG/r 150/100 mg) における定常状態での薬物動態と EVG 旧製剤と RTV 併用 (EVG/r 125/100 mg) における定常状態での薬物動態を比較した。生物学的同等の許容域を、90% CI が 80～125% の範囲と設定して試験を実施した結果、表 14 に示したとおり、2 製剤が生物学的に同等であることが確認された。

のことから、最終的に EVG の至適用量は 150 mg と決定した。

表 14 EVG の薬物動態パラメータ (GS-US-183-0140 試験)

	旧製剤 (N = 24) EVG/r 125/100 mg	新製剤 (N = 24) EVG/r 150/100 mg	幾何最小二乗平均値 (%) (90% CI)
AUC <sub>tau</sub> (ng·hr/mL)	20584.8 (35.7)	22120.7 (32.3)	108.7 (102.6, 115.2)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2033.3 (39.3)	2126.3 (37.6)	105.4 (98.8, 112.3)
C <sub>tau</sub> (ng/mL)	407.7 (51.1)	439.9 (47.8)	110.1 (99.0, 122.6)

(注) 各パラメータの平均値 (変動係数) を示した。

### 1.8.2.3 COBI の用法・用量

#### 1.8.2.3.1 COBI の用量設定根拠

健康成人被験者を対象として COBI の薬物動態、薬力学 (MDZ を基質として用いて CYP3A 阻害作用を検討)、安全性及び忍容性を検討する試験 (GS-US-216-0101 試験) を実施した。試験の概要を表 15 に示した。

表 15 GS-US-216-0101 試験の概要

主要目的	COBI の用量漸増単回及び反復経口投与時の安全性及び忍容性を検討する。COBI の単回投与時の PK 及び定常状態の PK 及び PD (CYP3A 阻害) を検討する。
試験デザイン	健康成人被験者を対象とした第I相・無作為化・二重盲検・プラセボ及び実薬対照・単一施設・単回・反復投与用量設定試験
被験薬及び対照薬の用法用量	各コホート内で、4:1:1 に無作為に割り付けた。 コホート 1 (COBI 50 mg, RTV 100 mg 又は対応するプラセボ) 単回→14日間反復 コホート 2 (COBI 100 mg, RTV 100 mg, 又は対応するプラセボ) 単回→14日間反復 コホート 3 (COBI 200 mg, RTV 100 mg, 又は対応するプラセボ) 14日間反復 MDZ 5 mg を各単回投与の前日、反復投与の前日及び最終日に経口投与
投与別の被験者数	無作為化例：60例、完了例：48例 無作為化例／完了例：COBI 200 mg : 15/11例、COBI 100 mg : 15/9例、COBI 50 mg : 12/12例、RTV 100 mg : 9/8例、プラセボ : 9/8例

本試験の結果、COBI 50 mg, 100 mg, 200 mg 及び RTV 100 mg では、MDZ の見かけのクリアランスは、MDZ 単剤投与時よりもそれぞれ 88%, 93%, 95% 及び 96% 低下し、MDZ の見かけのクリアランスの阻害は、COBI 100 mg では RTV 100 mg よりもわずかながら弱く、COBI 200 mg では RTV 100 mg と同程度となった。それに応じて MDZ の AUC は COBI 50 mg, 100 mg, 200 mg 及び RTV 100 mg でそれぞれ MDZ 単剤投与時の 8 倍、12 倍、12 倍及び 13 倍となった（表 16）。

このことから COBI の CYP3A 阻害作用は 100 mg で最大効果付近まで達していることが示唆された。

表 16 MDZ の薬物動態パラメータ（GS-US-216-0101 試験）

	MDZ 単剤 (N = 60)	MDZ + COBI 50 mg (N = 12)	MDZ + COBI 100 mg (N = 11)	MDZ + COBI 200 mg (N = 12)	MDZ + RTV 100 mg (N = 9)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	14.5 (28.5)	45.3 (26.6)	55.0 (17.5)	56.0 (20.7)	58.5 (16.4)
AUC <sub>last</sub> (ng•hr/mL)	58.0 (29.2)	493.2 (34.1)	665.3 (17.8)	690.1 (16.2)	729.4 (22.9)
AUC <sub>inf</sub> (ng•hr/mL)	64.1 (33.3)	626.0 (49.9)	855.7 (18.2)	1219.6 (26.6) <sup>a</sup>	1526.3 (42.8)
T <sub>max</sub> (hr)	1.00 (1.00, 2.00)	1.75 (1.27, 3.75)	4.00 (2.50, 4.52)	2.25 (1.75, 4.25)	3.00 (2.00, 4.00)
T <sub>1/2</sub> (hr)	5.23 (3.85, 6.89)	8.89 (6.35, 10.89)	11.23 (8.24, 12.92)	19.35 (11.34, 28.22) <sup>a</sup>	25.79 (16.37, 35.10)
CL/F (mL/hr)	87336.1 (35.4)	9660.6 (41.8)	6019.8 (17.9)	4351.4 (24.3) <sup>a</sup>	3935.5 (45.4)

（注）各パラメータの平均値（変動係数）を示した。ただし T<sub>max</sub> 及び T<sub>1/2</sub> のデータは中央値（第 1/3 四分位）を示した。

a) N = 11

COBI の至適用量を決定するため、配合錠を用いた試験（GS-US-236-0101 試験）を実施した（表 17）。本試験では、EVG 150 mg, FTC 200 mg 及び TDF 300 mg と用量を固定し、COBI 100 mg あるいは 150 mg の用量を含む 2 種類の配合錠を使用した。これらの配合錠と EVG/r 150/100 mg を投与した際の EVG 曝露量の比較によって COBI の至適用量を検討した。

表 17 GS-US-236-0101 試験の概要

主要目的	EVG/r のみ投与時及び FTC/TDF のみ投与時との比較により、配合錠として投与した際の EVG, FTC 及び TFV (テノホビル) 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	健康成人被験者を対象とした第 I 相・無作為化・非盲検・単一施設・反復投与・2 投与順序・4 群・4 期クロスオーバーダブル盲法デザイン試験
被験薬及び対照薬の用法用量	A : EVG/r 150/100 mg QD B : EVG/COBI/FTC/TDF 150/100/200/300 mg QD C : FTC/TDF 200/300 mg QD D : EVG/COBI/FTC/TDF 150/150/200/300 mg QD 投与期間：各コホート 10 日間反復
投与別の被験者数	組み入れ例数／完了例数：44/42 例 安全性解析対象集団：A : 44 例, B : 44 例, C : 43 例, D : 43 例

本試験の結果、COBI 100 mg を含有する配合錠では、EVG/r 150/100 mg と比較して、EVG の  $C_{max}$  及び  $AUC_{tau}$  は同等であったが、 $C_{tau}$  は 40% 低かった。COBI 150 mg を含有する配合錠では、EVG/r 150/100 mg と比較して、EVG の  $C_{max}$  は同等であったが、 $AUC_{tau}$  は若干高く、十分な EVG トラフ濃度 ( $C_{tau}$ ) を得ることが出来た（表 18）。

このことから、COBI の至適用量を 150 mg と決定した。

表 18 EVG, COBI, FTC, TFV 及び RTV の薬物動態パラメータ（GS-US-236-0101 試験）

	配合錠 (N = 42)	比較製剤 (N = 42)	幾何最小二乗平均値 (%) (90%CI)
EVG	EVG/FTC/TDF/COBI 100 mg	EVG/r	—
$AUC_{tau}$ (ng·hr/mL)	21102.1 (25.4)	22514.3 (23.4)	93.4 (89.3, 97.8)
$C_{max}$ (ng/mL)	2246.6 (26.3)	2498.0 (32.1)	91.8 (86.4, 97.5)
$C_{tau}$ (ng/mL)	282.3 (60.4)	408.5 (40.5)	63.2 (56.6, 70.7)
EVG	EVG/FTC/TDF/COBI 150 mg	EVG/r	—
$AUC_{tau}$ (ng·hr/mL)	26986.9 (29.4)	22514.3 (23.4)	117.7 (110.1, 125.9)
$C_{max}$ (ng/mL)	2660.5 (27.6)	2498.0 (32.1)	108.1 (100.3, 116.4)
$C_{tau}$ (ng/mL)	489.8 (52.9)	408.5 (40.5)	109.9 (95.3, 126.7)
COBI	EVG/FTC/TDF/COBI 150 mg	EVG/FTC/TDF/COBI 100 mg	—
$AUC_{tau}$ (ng·hr/mL)	10405.0 (35.2)	5153.5 (31.7)	195.4 (177.1, 215.6)
$C_{max}$ (ng/mL)	1566.1 (29.7)	855.4 (27.6)	179.4 (165.0, 195.2)
$C_{tau}$ (ng/mL)	22.7 (107.2)	7.6 (124.4)	234.5 (210.6, 261.2)
FTC	EVG/FTC/TDF/COBI 150 mg	FTC/TDF	—
$AUC_{tau}$ (ng·hr/mL)	11526.9 (19.4)	9326.7 (22.1)	126.8 (114.5, 140.4)
$C_{max}$ (ng/mL)	1858.9 (22.5)	1603.5 (26.1)	121.0 (107.1, 136.7)
$C_{tau}$ (ng/mL)	100.5 (26.8)	80.1 (25.9)	126.3 (117.6, 135.8)
TFV	EVG/FTC/TDF/COBI 150 mg	FTC/TDF	—
$AUC_{tau}$ (ng·hr/mL)	3011.8 (20.4)	2552.6 (22.6)	118.0 (114.1, 122.1)
$C_{max}$ (ng/mL)	331.5 (28.9)	251.8 (24.9)	130.0 (122.2, 138.3)
$C_{tau}$ (ng/mL)	64.7 (26.0)	52.0 (25.4)	123.7 (119.0, 128.6)
RTV	—	EVG/r	—
$AUC_{tau}$ (ng·hr/mL)	—	5746.5 (38.4)	—
$C_{max}$ (ng/mL)	—	1033.1 (47.8)	—
$C_{tau}$ (ng/mL)	—	37.6 (52.2)	—

(注) 各パラメータの平均値 (変動係数) を示した。

#### 1.8.2.4 スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の用法・用量

##### 1.8.2.4.1 スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の含有量

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠については、前述した EVG 及び COBI の至適用量 (EVG : 150 mg, COBI : 150 mg) と、既承認薬である FTC 及び TDF の承認用量 (FTC : 200 mg, TDF : 300 mg) を用いて、それぞれ EVG/COBI/FTC/TDF を 150/150/200/300 mg 含有する製剤とした。

#### 1.8.2.4.2 食事の影響に関する検討

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠投与時の食事の影響を検討するため、高カロリー／高脂肪食又は軽食を摂取後に本剤を投与する試験 (GS-US-236-0105 試験) を実施した。試験の概要を表 19 に示した。

表 19 GS-US-236-0105 試験の概要

主要目的	スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠として投与した際の EVG, FTC, TFV 及び COBI の PK に対する食事（高カロリー／高脂肪食又は軽食）の影響を検討する。
試験デザイン	健康成人被験者を対象とした第 I 相・無作為化・非盲検・単一施設・単回投与・6 投与順序・3 投与群・3 期クロスオーバー・PK 試験
被験薬及び対照薬の用法用量	スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠 (EVG/COBI/FTC/TDF 150/150/200/300 mg) を、空腹時 (A), 軽食摂取後 (B), 高カロリー／高脂肪食摂取後 (C) に投与する。 投与期間：単回投与
投与別の被験者数	組み入れ例数／完了例数：24/24 例 安全性解析対象集団：A : 24 例, B : 24 例, C : 24 例

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠を空腹時、軽食摂取後又は高カロリー／高脂肪食摂取後に投与した場合の EVG, COBI, FTC 及び TFV の薬物動態パラメータ比を表 20 に示した。

EVG の曝露量は、空腹時投与と比較して、軽食摂取後に投与した場合、AUC<sub>inf</sub> は 34%, C<sub>max</sub> は 22%増加し、高カロリー／高脂肪食摂取後に投与した場合、AUC<sub>inf</sub> は 87%, C<sub>max</sub> は 56%増加した。

COBI の曝露量は、空腹時投与と軽食摂取後投与で同等であった。一方、高カロリー／高脂肪食摂取後に投与した場合、空腹時投与と比較して AUC<sub>inf</sub> は 17%, C<sub>max</sub> は 24%減少した。

FTC の曝露量は、軽食摂取後及び高カロリー／高脂肪食摂取後に投与した場合のいずれにおいても、空腹時投与と同等であった。

TFV の曝露量は、軽食摂取後に投与した場合、空腹時投与と比較して AUC<sub>inf</sub> は 24%, C<sub>max</sub> は 20%増加した。一方、高カロリー／高脂肪食摂取後に投与した場合、空腹時投与と比較して AUC<sub>inf</sub> は 23%増加し、C<sub>max</sub> は同程度であった。

EVG の抗ウイルス活性はトラフ濃度と相関があり、抗ウイルス作用を持続させるためには EVG のトラフ値を一定の高い濃度に維持することが重要である。スタリビルド<sup>®</sup>配合錠を食後投与することで、空腹時投与に比べて EVG の高い曝露量が得られることから、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠について食後投与が推奨された。

表 20 EVG, COBI, FTC 及び TFV の薬物動態パラメータ比 (GS-US-236-0105 試験)

食事条件 (N = 24)	C <sub>max</sub> (%)	AUC <sub>inf</sub> (%)	AUC <sub>last</sub> (%)
<b>EVG</b>			
軽食 vs. 空腹	121.91 (107.98, 137.63)	134.28 (119.17, 151.30)	136.42 (120.97, 153.83)
高カロリー／高脂肪食 vs. 空腹	156.29 (138.44, 176.45)	186.55 (165.56, 210.20)	191.20 (169.56, 215.61)
高カロリー／高脂肪食 vs. 軽食	128.21 (113.56, 144.74)	138.93 (123.29, 156.54)	140.16 (124.29, 158.05)
<b>COBI</b>			
軽食 vs. 空腹	103.52 (93.64, 114.44)	102.67 (89.87, 117.29)	102.70 (89.64, 117.66)
高カロリー／高脂肪食 vs. 空腹	75.66 (68.44, 83.64)	82.85 (72.52, 94.65)	82.40 (71.92, 94.40)
高カロリー／高脂肪食 vs. 軽食	73.09 (66.12, 80.80)	80.70 (70.64, 92.19)	80.23 (70.03, 91.92)
<b>FTC</b>			
軽食 vs. 空腹	95.39 (86.46, 105.24)	95.30 (91.23, 99.56)	94.33 (90.28, 98.56)
高カロリー／高脂肪食 vs. 空腹	96.23 (87.22, 106.16)	95.68 (91.58, 99.95)	95.56 (91.45, 99.85)
高カロリー／高脂肪食 vs. 軽食	100.88 (91.44, 111.29)	100.39 (96.10, 104.88)	101.30 (96.95, 105.85)
<b>TFV</b>			
軽食 vs. 空腹	120.02 (103.76, 138.84)	123.50 (117.50, 129.81)	125.14 (119.16, 131.42)
高カロリー／高脂肪食 vs. 空腹	103.39 (89.38, 119.60)	123.07 (117.08, 129.36)	125.07 (119.09, 131.35)
高カロリー／高脂肪食 vs. 軽食	86.14 (74.47, 99.65)	99.65 (94.80, 104.74)	99.94 (95.16, 104.95)

(注) 各パラメータの幾何最小二乗平均値 (90% CI) を示した。

#### 1.8.2.4.3 スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の検証試験

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠を用いた検証試験として、2つの第 III 相試験 (GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験) が実施された。これらの試験概要については、「1.8.1 効能・効果及びその設定理由」に記載した。

有効性については、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、投与 48 週後の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率を評価し、対照群との非劣性について検証した。その結果、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠は Atripla<sup>®</sup>及び ATV/r + FTC/TDF に対して非劣性であることが示された。また、投与 96 週後の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率についても、同様の結果が得られた。

安全性については、投与 96 週後の時点でスタリビルド群と対照群との間で大きな違いはなく、いずれの投与群でも良好な容忍性を示した (表 21)。

表 21 有害事象の概略 (GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験)

	スタリビルド群 (N = 701)	Atripla 群 (N = 352)	ATV/r + FTC/TDF 群 (N = 355)
有害事象	673 (96.0%)	342 (97.2%)	343 (96.6%)
Grade 2 以上の有害事象	456 (65.0%)	224 (63.6%)	251 (70.7%)
Grade 3 以上の有害事象	116 (16.5%)	51 (14.5%)	61 (17.2%)
副作用	330 (47.1%)	239 (67.9%)	212 (59.7%)
Grade 2 以上の副作用	97 (13.8%)	98 (27.8%)	75 (21.1%)
Grade 3 以上の副作用	21 (3.0%)	17 (4.8%)	13 (3.7%)
重篤な有害事象	90 (12.8%)	33 (9.4%)	50 (14.1%)
重篤な副作用	5 (0.7%)	7 (2.0%)	2 (0.6%)
治験薬投与中止に至った有害事象	32 (4.6%)	24 (6.8%)	21 (5.9%)
死亡	1 (0.1%)	2 (0.6%)	3 (0.8%)

(注) Grade は GSI Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities を用いて判定。

#### 1.8.2.5 用法・用量（案）に関する結論

以上の臨床試験成績に基づき、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の用法・用量（案）を「通常、成人には1回1錠（エルビテグラビルとして150mg、コビシスタットとして150mg、エムトリシタбинとして200mg及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として300mgを含有）を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。」と設定した。

#### 1.8.2.6 用法・用量に関する使用上の注意（案）

##### 1.8.2.6.1 用法・用量に関する使用上の注意-1（案）

1. 本剤は、エルビテグラビル、コビシスタット、エムトリシタбин及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の4成分を含有した配合錠である。本剤の有効成分であるエムトリシタбин又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤と併用しないこと。

##### 1.8.2.6.2 用法・用量に関する使用上の注意-1（案）の設定理由

FTC及びTDFについては、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠にこれらの成分を含有しており、過量投与となるため、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠と併用することを制限した。

##### 1.8.2.6.3 用法・用量に関する使用上の注意-2（案）

2. 投与開始時にクレアチニンクリアランスが70mL/min以上であることを確認すること。また、本剤投与後、クレアチニンクリアランスが50mL/min未満に低下した場合には本剤の投与を中止すること。

##### 1.8.2.6.4 用法・用量に関する使用上の注意-2（案）の設定理由

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の含有成分であるTDFについては、製造販売後の調査において腎障害の副作用報告があることから、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の臨床試験では、腎関連の有害事象について詳細に調査が行われた。なお、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の他の含有成分であるEVG及びFTCについては、腎障害との関連性は示されていない。また、COBIの投与により血清クレアチニンの上昇による推算糸球体ろ過率（eGFR）の低下が認められているが、臨床薬理試験（GS-US-216-0121試験）の結果、イオヘキソールクリアランスから算出した実際のGFRには影響しないことが示されている。加えて、非臨床試験においてCOBIは、クレアチニンの尿細管分泌に関する腎トランスポーターに対して阻害作用を示したことから、COBIは糸球体ろ過機能に影響を及ぼさずにクレアチニンの尿細管分泌を阻害することで血清クレアチニンを上昇させると考えられる。

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の第III相試験（GS-US-236-0102試験及びGS-US-236-0103試験）において、19例で認められた重篤な腎障害、腎障害の有害事象による試験中止あるいは事前に調査対象に設定した腎障害の有害事象のうち、16例はスタリビルド群であった。16例のうち、1例において重篤な腎障害が認められ、10例は腎障害の有害事象により試験中止となった。また、スタリビルド群の4例において近位尿細管障害を示唆する臨床検査値の変動が確認された。これらの変動はいずれも投与48週後までに認められ、投与48週後以降の新たな発現はなかった。また、これ

らの臨床検査値の変動はいずれの被験者においても、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の投与中止後に回復することが確認された。なお、近位尿細管障害が疑われた4例のうち2例については、スクリーニング時又は投与前のeGFRが70mL/min未満であった。

一方、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠を投与することによる血清クレアチニンとeGFRの変動について第II相試験（GS-US-236-0104試験）及び第III相試験（GS-US-236-0102試験及びGS-US-236-0103試験）において評価した。その結果、投与開始後2週目においてeGFRの減少が確認され、その後eGFRは一定となった。GS-US-236-0103試験の対照薬であるATV/r+FTC/TDFについても、eGFRの変化はスタリビルド群と同様であったが、減少の程度はスタリビルド群より小さかった。一方、シスタチンCを用いて算出したGFR（cysGFR）は、すべての投与群において、わずかな上昇を示しており、実際のGFRに変化がなかったことが示唆された。

以上のように、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の臨床試験の結果、頻度は低いものの腎障害が報告され、特に腎障害の危険因子を有する症例での報告が主であった。また、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠投与後にeGFRの減少が確認されている。

のことから、用法・用量に関連する使用上の注意（案）において、投与される患者に対する腎障害発現のリスクを軽減し、安全性を確保するため、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の投与開始時にクレアチニンクリアランスが70mL/min以上であることを確認する旨を記載した。70mL/minのカットオフ値については、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の第III相試験における症例選択基準に基づき設定した。

また、投与開始後にクレアチニンクリアランスが50mL/min未満となった場合、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の含有成分であるFTCやTDFは、個別に用法用量の調節が必要となる。しかしながら、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠は固定用量であることから用量の調節ができず、また、間欠投与では含有成分であるEVGの効果が期待できる血漿中濃度が維持できないことが想定される。そのため、投与開始後にクレアチニンクリアランスが50mL/min未満になった場合には、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の投与を中止することとした。

### 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定理由

#### 1.8.3.1 警告欄

##### 1.8.3.1.1 警告（案）

###### 【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。

##### 1.8.3.1.2 警告（案）の設定理由

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の成分であるFTC及びTDF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、TDFは、海外でB型慢性肝炎に対する適応を取得している。海外では、HBV/HIV合併例において当該成分を含有する製剤の投与中止後にB型慢性肝炎が悪化した症例

が報告されている。また、抗 HBV 作用を有する他剤において、特に非代償性肝疾患を有する患者で投与終了後に肝炎が重症化することがあるため、警告とした。

### 1.8.3.2 禁忌欄

#### 1.8.3.2.1 禁忌（案）

##### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 次の薬剤を投与中の患者：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、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、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（「相互作用」の項参照）

#### 1.8.3.2.2 禁忌（案）の設定理由

(1) については、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の各成分に対し過敏症のある患者にスタリビルド<sup>®</sup>配合錠を投与した場合、過敏症を起こす可能性が高いことから、禁忌とした。

(2) については、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の含有成分である COBI は、強力な CYP3A 阻害作用を有する。また、COBI 及びスタリビルド<sup>®</sup>配合錠の成分である EVG は、CYP3A の基質でもある。そのため、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠と CYP3A を誘導する薬剤（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）を併用した場合、COBI 及び EVG の血漿中濃度が著しく低下する可能性がある。また、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠と CYP3A で代謝される薬剤（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、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、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）を併用した場合、併用薬の血漿中濃度が上昇し、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。

これらの理由により、これら薬剤を禁忌とした。

## 1.8.3.3 使用上の注意欄

## 1.8.3.3.1 慎重投与（案）及びその設定理由

案	設定理由
(1) 腎機能障害のある患者 [中等度及び重度の腎機能障害のある患者では、エムトリシタビン及びテノホビルの血中濃度が上昇する（「薬物動態」の項参照）。]	FTC 及び TFV は、主に腎で糸球体ろ過と能動的な尿細管分泌の組み合わせにより排泄される。そのため、腎機能が障害されている患者において、FTC 及び TFV の血漿中濃度が上昇すると報告されているため設定した。
(2) 重度の肝機能障害のある患者 [エルビテグラビルの血中濃度が上昇する可能性がある（「薬物動態」の項参照）。]	重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス C）を有する患者における薬物動態及び安全性は検討されていないことから設定した。

## 1.8.3.3.2 重要な基本的注意（案）及びその設定理由

案	設定理由
(1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。 1) 本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるので、本剤投与開始後の身体状況の変化についてはすべて担当医に報告すること。 2) 本剤の長期投与による影響については現在のところ不明であること。 3) 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者への HIV 感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。 4) 担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。 5) 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること（「相互作用」の項参照）。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。	既存の抗 HIV 薬にも記載されている一般的な事項として設定した。
(2) 本剤は、CYP3A の選択的阻害薬であるコビシスタットを含有するため、CYP3A により主として代謝される薬剤と併用する場合には、併用薬の血中濃度モニタリングや診察回数を増やす、また必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること（「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照）。	スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠と他の薬剤を併用する場合には、併用薬の血中濃度モニタリングや診察回数を増やす等慎重に投与する必要があることから設定した。
(3) 本剤は、HIV-1 感染症に対して 1 剤で治療を行うものであるため、他の抗 HIV 薬と併用しないこと。また、コビシ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	スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠は、核酸系逆転写酵素阻害薬 2 成分とインテグラーゼ阻害薬 1 成分を含

<p>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。</p>	<p>有する配合錠であり、HIV-1 感染症に対して 1 剂で治療を行うものであるため設定した。また、RTV については、COBI と同様強力な CYP3A 阻害を有するため、ラミブジンについては、FTC とウイルス学的特性が類似しているため、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠と併用しないこととした。</p>
<p>(4) エムトリシタビン又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む核酸系逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が、女性に多く報告されているので、乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常（アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等）が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。</p>	<p>国内のツルバダ<sup>®</sup>配合錠の添付文書及び米国のスタリビルド<sup>®</sup>配合錠の添付文書を参考に設定した。</p>
<p>(5) 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。</p>	<p>日和見感染症を有する HIV 感染症患者において、免疫再構築症候群の発現に注意する必要があり、既存の抗 HIV 薬と同様に設定した。</p>
<p>(6) 本剤投与前にクレアチニンクリアランス、尿糖及び尿蛋白の検査を実施すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者には血清リニンの検査も実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。</p>	<p>米国のスタリビルド<sup>®</sup>配合錠の添付文書を参考に設定した。</p>
<p>(7) 本剤の臨床試験で、96 週投与の結果において、腰椎と大腿骨頸部の骨密度の減少が認められている。また、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の 144 週投与の結果においても、腰椎と大腿骨頸部の骨密度の減少及び骨代謝マーカー（骨型アルカリホスファターゼ、血清オステオカルシン、血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド及び尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド）の増加が認められ、骨代謝回転の亢進が示唆されている。また、血清副甲状腺ホルモン及び 1,25 ビタミン D の増加も認められている。病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患有する患者では、十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>TDF の海外臨床試験で骨密度の減少が報告されている。また、スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の臨床試験でも同様の所見が確認されているため、国内のツルバダ<sup>®</sup>配合錠の添付文書及び米国のスタリビルド<sup>®</sup>配合錠の添付文書を参考に設定した。</p>
<p>(8) 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<sub>max</sub> 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。</p>	<p>FTC はアジア系人種で高い血漿中濃度を示すとの報告があるため設定した。</p>
<p>(9) 抗 HIV 薬の使用により、体脂肪の再分布／蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p>	<p>既存の抗 HIV 薬で体脂肪の再分布／蓄積の報告があるため、</p>

	国内のツルバダ <sup>®</sup> 配合錠の添付文書及び米国のスタリビルド <sup>®</sup> 配合錠の添付文書を参考に設定した。
(10) エムトリシタбин製剤の試験において皮膚変色が発現し、その発現頻度は有色人種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。	FTC で、皮膚変色が報告されているため設定した。

#### 1.8.3.3 相互作用（案）及びその設定理由

案	設定理由									
<p><b>エルビテグラビル</b> : CYP3A で代謝され、CYP2C9 に対する弱い誘導作用を有する。</p> <p><b>コビシスタット</b> : CYP3A 及び一部が CYP2D6 で代謝され、CYP3A 及び CYP2D6 を阻害し、また P-糖蛋白、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 を含むトランスポーターを阻害する。</p> <p><b>テノホビル及びエムトリシタбин</b> : 糸球体ろ過と能動的な尿細管分泌により腎排泄される。また、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩は CYP1A をわずかに阻害する。</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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・ジョンズ・ワート) 含有食品</td> <td>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。</td> <td>これら薬剤は CYP3A を誘導するため。</td> </tr> <tr> <td>ジヒドロエルゴタミン メシル酸塩 (ジヒデルゴット) エルゴタミン酒石酸塩 (クリアミン) エルゴメトリンマレイン酸塩 (エルゴメトリン) メチルエルゴメトリン マレイン酸塩 (メテルギン)</td> <td>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（末梢血管れん縮、四肢及びその他組織の虚血等）が起こる可能性がある。</td> <td>コビシスタットの CYP3A に対する阻害作用が考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リファンピシン (リファジン) セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort : セント・ジョンズ・ワート) 含有食品	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。	これら薬剤は CYP3A を誘導するため。	ジヒドロエルゴタミン メシル酸塩 (ジヒデルゴット) エルゴタミン酒石酸塩 (クリアミン) エルゴメトリンマレイン酸塩 (エルゴメトリン) メチルエルゴメトリン マレイン酸塩 (メテルギン)	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（末梢血管れん縮、四肢及びその他組織の虚血等）が起こる可能性がある。	コビシスタットの CYP3A に対する阻害作用が考えられる。	米国のスタリビルド <sup>®</sup> 配合錠の添付文書等を参考に設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子								
リファンピシン (リファジン) セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort : セント・ジョンズ・ワート) 含有食品	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。	これら薬剤は CYP3A を誘導するため。								
ジヒドロエルゴタミン メシル酸塩 (ジヒデルゴット) エルゴタミン酒石酸塩 (クリアミン) エルゴメトリンマレイン酸塩 (エルゴメトリン) メチルエルゴメトリン マレイン酸塩 (メテルギン)	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（末梢血管れん縮、四肢及びその他組織の虚血等）が起こる可能性がある。	コビシスタットの CYP3A に対する阻害作用が考えられる。								

シンバスタチン (リポバス)	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)	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 (アドシリカ)	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。		
プロナンセリン (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)	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)	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。		

## (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 ベブリジル塩酸塩水和物 ジソピラミド フレカイニド酢酸塩 リドカイン塩酸塩 メキシレチン塩酸塩 プロパフェノン塩酸塩 キニジン硫酸塩水和物 シクロスボリン	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。	コビシスタッフのCYP3Aに対する阻害作用が考えられる。

タクロリムス水和物 テムシロリムス			
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。		
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增量する場合は慎重を行い、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	コルヒチンの血中濃度が上昇する可能性があるため、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者には投与を避けること。		
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	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することが望ましい。		
フルチカゾンプロピオニ酸エステル (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。		
アトルバスタチンカルシウム水和物	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增量すること。		

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。		
ペルフェナジン リスペリドン	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。		
シルデナフィルクエン酸塩 (バイアグラ) タadalafil (シアリス)	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。		
クロラゼブ酸二カリウム 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 ラパチニブトシリ酸塩 水和物 エベロリムス ブデソニド エプレレノン トルバズタン エレトリプタン臭化水素酸塩 クエチアピソフマル酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。		

カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイント	エルビテグラビル及び コビシスタッフの血中 濃度が著しく低下する 可能性がある。また、 カルバマゼピンの血中 濃度が上昇する可能性 があるため、他の抗てん かん薬等への変更を 考慮すること。	これら薬剤はCYP3Aを 誘導するため。また、カル バマゼピンの血中濃 度上昇は、コビシスタッフ のCYP3Aに対する阻 害作用が考えられる。	
デキサメタゾン	エルビテグラビル及び コビシスタッフの血中 濃度が著しく低下する 可能性がある。	デキサメタゾンは、 CYP3Aを誘導するた め。	
クラリスロマイシン テリスロマイシン	これら薬剤及びコビシ スタッフの血中濃度が 上昇する可能性があ る。	これら薬剤及びコビシ スタッフのCYP3Aに対 する阻害作用が考えら れる。	
イトラコナゾール ボリコナゾール	エルビテグラビル、コ ビシスタッフ及びこれ 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 スタッフのCYP3A等に 対する阻害作用が考え られる。	
酒石酸トルテロジン デキストロメトルファ 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。	コビシスタッフの CYP3A及びCYP2D6に 対する阻害作用が考え られる。	
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。	コビシスタッフの CYP2D6に対する阻害 作用が考えられる。	
ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃 度が低下又は上昇する 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。	
マグネシウム／アルミ ニウム含有制酸剤	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 50 mg及びリトナビル 100 mg投与2時間前又 は2時間後にマグネシ ウム／アルミニウム含	

		有制酸剤を投与した場合, エルビテグラビルの AUC, C <sub>max</sub> 及び C <sub>min</sub> がそれぞれ 10~20%程度低下した。	
エチニルエストラジオール	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。	本剤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との併用により, エチニルエストラジオールの AUC が 25%, C <sub>min</sub> が 44%低下した。	
ジゴキシン	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。	コビシスタッフ 150 mg とジゴキシン 0.5 mg の併用により, ジゴキシンの C <sub>max</sub> が 41%上昇した。	
リファブチン	エルビテグラビル及びコビシスタッフの血中濃度が著しく低下する可能性がある。	エルビテグラビル 150 mg, コビシスタッフ 150 mg 及びリファブチン 150 mg の併用により, エルビテグラビルとコビシスタッフの C <sub>min</sub> が 70%程度低下した。また, エルビテグラビルの AUC が 21%低下した。リファブチンの 25-脱アセチル体代謝物の C <sub>max</sub> が 384%, AUC が 525%及び C <sub>min</sub> が 394%上昇した。	
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し, これら薬剤, エムトリシタビン又はテノホビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	

## 1.8.3.3.4 副作用（案）及びその設定理由

案	設定理由
---	------

<p>外国における抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の臨床試験（96 週時）において、701 例中 330 例（47.1%）に副作用（臨床検査値異常除く）が認められた。主な副作用は、悪心 110 例（15.7%）、下痢 85 例（12.1%）、異常な夢 61 例（8.7%）、頭痛 50 例（7.1%）等であった。臨床検査値異常では、CK (CPK) 増加 46 例（6.6%）が多かった。</p>		<p>スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の海外臨床試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験）の結果を基に設定した。</p>			
<p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>1) <b>腎不全又は重度の腎機能障害（&lt;1%）</b></p> <p>腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壞死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。</p>		<p>TDF で、腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壞死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害が報告されており、国内のツルバダ<sup>®</sup>配合錠の添付文書及び米国のスタリビルド<sup>®</sup>配合錠の添付文書を参考に設定した。</p>			
<p>2) <b>腎炎（頻度不明）<sup>注2)</sup></b></p> <p>腎炎があらわれることがあるので、血中アミラーゼ、リパーゼ、血中トリグリセリド等の検査値の上昇がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>		<p>TDF で、腎炎が報告されており、国内のツルバダ<sup>®</sup>配合錠の添付文書及び米国のスタリビルド<sup>®</sup>配合錠の添付文書を参考に設定した。</p>			
<p>3) <b>乳酸アシドーシス（頻度不明）<sup>注2)</sup></b></p> <p>乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>		<p>FTC 及び TDF と既存の抗 HIV 薬の併用で、乳酸アシドーシスの発現が報告されており、国内のツルバダ<sup>®</sup>配合錠の添付文書及び米国のスタリビルド<sup>®</sup>配合錠の添付文書を参考に設定した。</p>			
<p><b>(2) その他の副作用</b></p> <p>下記の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。</p>		<p>スタリビルド<sup>®</sup>配合錠の海外臨床試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験）の結果を基に設定した。事象名の読み替えは、MedDRA/J V15.1 を使用した。</p>			
<table border="1"> <thead> <tr> <th>頻度 種類</th> <th>2%以上</th> <th>2%未満</th> </tr> </thead> </table>	頻度 種類	2%以上	2%未満		
頻度 種類	2%以上	2%未満			
代謝及び 栄養障害		食欲減退、高コレステロール血症、高脂血症、インスリン抵抗性、アルコール不耐性、ビタミン D 欠乏、高トリグリセリド血症、食欲亢進			
精神障害	異常な夢、不眠症	睡眠障害、不安、うつ病、リビドー減退、悪夢、気分動搖、自殺念慮、パニック発作、怒り、多幸気分、失見当識、妄想症、不安障害、感情不安定			
神経系障害	頭痛、浮動性めまい	倦眠、味覚異常、注意力障害、錯覚、片頭痛、精神的機能障害、記憶障害、協調運動異常、振戻、感覺鈍麻、知覚過			

  |

		敏, 嗅覚錯誤, 認知障害, 嗜眠, 運動失調, 緊張性頭痛	
眼障害		黄疸眼, 視力障害, 眼そう痒症, 流涙增加, 眼乾燥, 眼瞼痙攣	
胃腸障害	悪心, 下痢, 嘔吐, 鼓腸	消化不良, 便秘, 腹痛, 腹部膨満, 腹部不快感, 口内乾燥, 胃食道逆流性疾患, 口唇炎, 口の感覺鈍麻, 上腹部痛, 肝門周囲痛, 心窓部不快感, 腸炎, 嘉下障害, 排便回数増加, 便意切迫, 口唇乾燥, 流涎過多, 舌障害	
皮膚及び皮下組織障害		発疹, そう痒症, 全身性そう痒症, 寝汗, 多汗症, 紅斑, 斑状丘疹状皮疹, 光線過敏性反応, 皮膚色素過剰, 剥脱性皮膚炎, 湿疹, 皮膚疼痛, 好酸球性膿疱性毛包炎, 丘疹性皮疹, 皮膚炎, 脂肪肥大症	
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛, 頸関節症候群, 重感, 筋骨格痛, 四肢不快感, 筋痙攣, 骨粗鬆症, 関節痛	
腎及び尿路障害		血尿, 蛋白尿, 頻尿, 腎仙痛, ミクロアルブミン尿, 腎結石症	
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	異常感, 無力症, 発熱, 熱感, 易刺激性, 疼痛, 胸痛, 末梢性浮腫, インフルエンザ様疾患, 空腹, 悪寒, 宿醉, 脂肪織増加	
臨床検査 注3)	CK (CPK) 増加, 尿中赤血球陽性, アミラーゼ増加, AST (GOT) 増加, 好中球数減少	ALT (GPT) 増加, $\gamma$ -GTP 増加, リパーゼ増加, 尿中ブドウ糖陽性, 血中コレステロール増加, 血中ブドウ糖増加, 血中ビリルビン増加, 血中尿酸増加, 血小板数減少, 尿中蛋白陽性, 血中ブドウ糖減少, 血中アルブミン減少, 血中クレアチニン増加, 血中リシン減少, 血中トリグリセリド増加, ヘモグロビン減少, 血中カリウム増加	
その他		勃起不全, しゃっくり, 高血圧, ほてり, バーキットリン	

		パ腫、挫傷、薬物過敏症、回転性めまい、肝損傷、低比重リポ蛋白增加、体重減少、右脚ブロック、肝炎、鼻炎、糸球体濾過率異常	
注2)	エムトリシタビン製剤又はテノホビル ジソプロキシルマル酸塩製剤の臨床試験、製造販売後調査及び自発報告等で報告された副作用を示した。		
注3)	グレード3及び4の臨床検査値異常を示した。		

#### 1.8.3.3.5 高齢者への投与（案）及びその設定理由

案	設定理由
本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。本剤の投与に際しては、患者の肝、腎及び心機能の低下、合併症、併用薬等を十分に考慮すること。	スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠の高齢者における十分な検討はなされていないため、米国のスタリビルド <sup>®</sup> 配合錠の添付文書を参考に設定した。

#### 1.8.3.3.6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）及びその設定理由

案	設定理由
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。〕	妊娠、産婦、授乳婦に対する臨床試験は実施しておらず、安全性は確立されていない。FTC及びTDFでは、ヒト乳汁への移行が報告されており、EVG、COBI及びTDFでは非臨床試験で乳汁への移行が報告されている。これらのことから、米国のスタリビルド <sup>®</sup> 配合錠の添付文書を参考に設定した。
(2) 本剤服用中は授乳を中止させること。〔エルビテグラビル及びコビシスタットのヒト乳汁への移行は不明であるが、エムトリシタビン及びテノホビルのヒト乳汁への移行が報告されている。動物実験（ラット）においてエルビテグラビル、コビシスタット及びテノホビル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。〕	妊娠、産婦、授乳婦に対する臨床試験は実施しておらず、安全性は確立されていない。FTC及びTDFでは、ヒト乳汁への移行が報告されており、EVG、COBI及びTDFでは非臨床試験で乳汁への移行が報告されている。これらのことから、米国のスタリビルド <sup>®</sup> 配合錠の添付文書を参考に設定した。

#### 1.8.3.3.7 小児等への投与（案）及びその設定理由

案	設定理由
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。	スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠の小児等における十分な検討はなされていないことから、一般的な小児等への投与の注意喚起として設定した。

#### 1.8.3.3.8 過量投与（案）及びその設定理由

案	設定理由
本剤の過量投与に関するデータは限られている。過量投与時に特有の徵候や	国内のツルバダ <sup>®</sup> 配合錠の添付

症状は不明である。過量投与時には、本剤の副作用（「副作用」の項参照）について十分に観察を行い、必要に応じ一般的な対症療法を行うこと。エムトリシタ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ビシstatt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。	文書及び米国のスタリビルド <sup>®</sup> 配合錠の添付文書を参考に設定した。
--	--

## 1.8.3.3.9 適用上の注意（案）及びその設定理由

案	設定理由
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。	粉碎時の安定性データは得られていないため、設定した。

## 1.8.3.3.10 その他の注意（案）及びその設定理由

案	設定理由
(1) テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩のマウスを用いたがん原性試験（2年間）において、臨床用量におけるヒトの全身曝露量の10倍で雌に肝細胞腺腫が高頻度に発現したとの報告がある。	米国のスタリビルド <sup>®</sup> 配合錠の添付文書を参考に設定した。
(2) 健康被験者あるいは軽度から中等度の腎機能障害を有する被験者の腎機能（GFR）に及ぼすコビシstattの影響を検討した。イオヘキソールクリアランスは変化がなかったが、血清クレアチニン値を用いた推算クレアチニンクリアランス及び24時間内因性クレアチニンクリアランスはプラセボに比べ最大で約28%低下した。なお、健康被験者で腎血漿流量を測定したところ、変化はなかった。	スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠の海外臨床試験（GS-US-236-0130試験）及びCOBIの海外臨床試験（GS-US-216-0121試験）の結果を基に設定した。

## 添付資料 1

20\*\*年\*\*月作成 (第 1 版)

●薬

処方せん医薬品<sup>注1)</sup>

# 抗ウイルス化学療法剤 スタリビルド®配合錠

Stribild® Combination Tab.

(エルビテグラビル/コビシタット/エムトリシタビン/  
テノホビル ジソプロキシルフル酸塩配合錠)

日本標準商品分類番号

87625

承認番号

薬価収載 20\*\*年\*\*月

販売開始 20\*\*年\*\*月

国際誕生 2012 年 8 月

貯法等：乾燥剤を同封した気密容器、室温保存

開栓後は湿気を避けて保存すること

使用期限：2 年（外箱及びラベルに表示の使用期限を参照のこと）

注 1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

### 【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で注意すること。

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 次の薬剤を投与中の患者：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チル酸塩、エルゴタミン酒石酸塩、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、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adalafil（アドシリカ）、プロナンセリン、アゼルニジビン、リバーロキサバン、トリアゾラム、ミダゾラム（「相互作用」の項参照）

### 【組成・性状】

有効成分 (1錠中)	エルビテグラビル 150mg、コビシタット 150mg、エムト リシタビン 200mg 及びテノホビル ジソプロキシルフル 酸塩 300mg（テノホビル ジソプロキシルとして 245mg）
添加物	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
性状・剤形	緑色のフィルムコーティング錠
外形	 上面  下面  側面
サイズ	長径 約 20.0mm、短径 約 10.0mm、重量 約 1390mg
識別コード	GSI - 1

### 【効能・効果】

HIV-1 感染症

#### ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 1. 治療経験のない HIV-1 感染症患者に使用すること。また、抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染症患者に対しては、本剤投与による有効性及び安全性は確立していない。
- 2. 本剤による治療にあたっては、可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。
- 3. 小児 HIV 感染症に対しては、本剤投与による有効性、安全性が確立していない。

### 【用法・用量】

通常、成人には 1 回 1 錠（エルビテグラビルとして 150mg、コビシタットとして 150mg、エムトリシタビンとして 200mg 及びテノホビル ジソプロキシルフル酸塩として 300mg を含有）を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。

#### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 1. 本剤は、エルビテグラビル、コビシタット、エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルフル酸塩の 4 成分を含有した配合錠である。本剤の有効成分であるエムトリシタビン又はテノホビル ジ

ソプロキシルフル酸塩を含む製剤と併用しないこと。

- 2. 投与開始時にクレアチニクリアランスが 70mL/min 以上であることを確認すること。また、本剤投与後、クレアチニクリアランスが 50mL/min 未満に低下した場合には本剤の投与を中止すること。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎機能障害のある患者 [中等度及び重度の腎機能障害のある患者では、エムトリシタビン及びテノホビルの血中濃度が上昇する（「薬物動態」の項参照）。]
- (2) 重度の肝機能障害のある患者 [エルビテグラビルの血中濃度が上昇する可能性がある（「薬物動態」の項参照）。]

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
  - 1) 本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるので、本剤投与開始後の身体状況の変化についてはすべて担当医に報告すること。
  - 2) 本剤の長期投与による影響については現在のところ不明であること。
  - 3) 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者への HIV 感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。
  - 4) 担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
  - 5) 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること（「相互作用」の項参照）。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。
- (2) 本剤は、CYP3A の選択的阻害薬であるコビシタットを含有するため、CYP3A により主として代謝される薬剤と併用する場合には、併用薬の血中濃度モニタリングや診察回数を増やす、また必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること（「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照）。
- (3) 本剤は、HIV-1 感染症に対して 1 剤で治療を行うものであるため、他の抗 HIV 薬と併用しないこと。また、コビシ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。
- (4) エムトリシタビン又はテノホビル ジソプロキシルフル酸塩を含む核酸系逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が、女性に多く報告されているので、乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常（アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等）が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。
- (5) 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告

があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

- (6) 本剤投与前にクレアチニクリアランス、尿糖及び尿蛋白の検査を実施すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者には血清リシンの検査も実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。
- (7) 本剤の臨床試験で、96 週投与の結果において、腰椎と大腿骨頸部の骨密度の減少が認められている。また、テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩の 144 週投与の結果においても、腰椎と大腿骨頸部の骨密度の減少及び骨代謝マーカー（骨型アルカリホスファターゼ、血清オステオカルシン、血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド及び尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド）の増加が認められ、骨代謝回転の亢進が示唆されている。また、血清副甲状腺ホルモン及び 1,25 ビタミン D の増加も認められている。**病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患を有する患者では、十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。**
- (8) 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。
- (9) 抗 HIV 薬の使用により、**体脂肪の再分布／蓄積**があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (10) エムトリシタビン製剤の試験において**皮膚変色**が発現し、その発現頻度は有色人種で高いことが示唆されている。その原因は現在のところ不明である。

### 3. 相互作用

**エルビテグラビル**：CYP3A で代謝され、CYP2C9 に対する弱い誘導作用を有する<sup>1)</sup>。

**コビシタット**：CYP3A 及び一部が CYP2D6 で代謝され、CYP3A 及び CYP2D6 を阻害し<sup>2)</sup>、また P-糖蛋白、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 を含むトランスポーターを阻害する<sup>3)</sup>。

**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<sup>4)5)</sup>。また、テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩は CYP1A をわずかに阻害する<sup>6)</sup>。

### (1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンビシン (リファジン) セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort : セント・ジョンズ・ワート) 含有食品	エルビテグラビル及びコビシタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。	これら薬剤は CYP3A を誘導するため。
ジヒドロエルゴタミンセシリ酸塩 (ジヒデルゴット) エルゴタミン酒石酸塩 (クリアミン) エルゴメトリンマレイン酸塩 (エルゴメトリン) メチルエルゴメトリシマレイン酸塩 (メテルギン)	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（末梢血管れん縮、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 に対する阻害作用が考えられる。
シンバスタチン (リポバス)	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)	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adalafil (アドシリカ)	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。
プロナンセリン (ロナセン) アゼルニジピン (カルプロック) リバーロキサバン (イグザレルト)	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)	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。

### (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 ベブリジル塩酸塩水和物 ジソピラミド フレカニイド酢酸塩 リドカイン塩酸塩 メキシレチン塩酸塩 プロパフェノン塩酸塩 キニジン硫酸塩水和物 シクロスボリン タクロリムス水和物 テムシロリムス	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。	コビシタットの CYP3A に対する阻害作用が考えられる。
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。	
パロキセチン塩酸塩水和物 アミトリピチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 ノルトリピチリン塩酸塩 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增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	コルヒチンの血中濃度が上昇する可能性があるため、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者には投与を避けること。	
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	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することが望ましい。	
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。	

アトルバスタチンカルシウム水和物	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、少量から投与し、安全性を観察しながら增量すること。	酒石酸トルテロジンデキストロメトルファ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。	コビシスタッフのCYP3A 及びCYP2D6に対する阻害作用が考えられる。
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。	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。	コビシスタッフのCYP2D6に対する阻害作用が考えられる。
ペルフェナジンリスペリドン	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。	ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度が低下又は上昇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。
シルデナフィルクエン酸塩 (バイアグラ) タadalafil (シアリス)	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。	マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤	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50mg及びリトナビル100mg投与2時間前又は2時間後にマグネシウム／アルミニウム含有制酸剤を投与した場合、エルビテグラビルのAUC、C <sub>max</sub> 及びC <sub>min</sub> がそれぞれ10～20%程度低下した <sup>7)</sup> 。
クロラゼパム二カリウム 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。	エチニルエストラジオール	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。	本剤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との併用により、エチニルエストラジオールのAUCが25%，C <sub>min</sub> が44%低下した <sup>8)</sup> 。
ボセンタン水和物	ボセンタ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、ボセンタン水和物の減量を考慮すること。	ジゴキシン	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。	コビシスタッフ150mgとジゴキシン0.5mgの併用により、ジゴキシンのC <sub>max</sub> が41%上昇した <sup>9)</sup> 。
ダサチニブ水和物 ラパチニブチル酸塩水和物 エベロリムス ブデソニド エプレレノン トルバブタン エレトリプタン臭化水素酸塩 クエチアピングマール酸塩		リファブチン	エルビテグラビル及びコビシスタッフの血中濃度が著しく低下する可能性がある。また、エルビテグラビル及びコビシスタッフの血中濃度が上昇する可能性があるため、他の抗てんかん薬等への変更を考慮すること。	エルビテグラビル150mg、コビシスタッフ150mg及びリファブチン150mgの併用により、エルビテグラビルとコビシスタッフのC <sub>min</sub> が70%程度低下した。また、エルビテグラビルのAUCが21%低下した。リファブチンの25-脱アセチル体代謝物のC <sub>max</sub> が384%，AUCが525%及びC <sub>min</sub> が394%上昇した <sup>10)</sup> 。
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン	カルバマゼピンの血中濃度が上昇する可能性があるため、他の抗てんかん薬等への変更を考慮すること。	デキサメタゾン	カルバマゼピンの血中濃度上昇は、コビシスタッフのCYP3Aに対する阻害作用が考えられる。	
デキサメタゾン	エルビテグラビル及びコビシスタッフの血中濃度が著しく低下する可能性がある。	クラリスロマイシン テリスロマイシン	デキサメタゾンは、CYP3Aを誘導するため。	
クラリスロマイシン テリスロマイシン	これら薬剤及びコビシスタッフ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フのCYP3Aに対する阻害作用が考えられる。		
イトラコナゾール ボリコナゾール	エルビテグラビル、コビシスタッフ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フのCYP3A等に対する阻害作用が考えられる。		

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し、これら薬剤、エムトリシタビン又はテノホビルの血中濃度が上昇するおそれがある。
---	------------------------------	--

#### 4. 副作用

外国における抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の臨床試験(96 週時)において、701 例中 330 例(47.1%)に副作用(臨床検査値異常除く)が認められた。主な副作用は、恶心 110 例(15.7%)、下痢 85 例(12.1%)、異常な夢 61 例(8.7%)、頭痛 50 例(7.1%) 等であった。

臨床検査値異常では、CK(CPK) 増加 46 例(6.6%) が多かった。

##### (1) 重大な副作用

###### 1) 腎不全又は重度の腎機能障害(<1%)

腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。

###### 2) 膜炎(頻度不明) <sup>注2)</sup>

膜炎があらわれることがあるので、血中アミラーゼ、リパーゼ、血中トリグリセリド等の検査値の上昇がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

###### 3) 乳酸アシドーシス(頻度不明) <sup>注2)</sup>

乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

##### (2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。

頻度 種類	2%以上	2%未満
代謝及び栄養障害		食欲減退、高コレステロール血症、高脂血症、インスリン抵抗性、アルコール不耐性、ビタミンD欠乏、高トリグリセリド血症、食欲亢進
精神障害	異常な夢、不眠症	睡眠障害、不安、うつ病、リビドー減退、悪夢、気分動搖、自殺念慮、パニック発作、怒り、多幸気分、失見当識、妄想症、不安障害、感情不安定
神経系障害	頭痛、浮動性めまい	傾眠、味覚異常、注意力障害、錯覚、片頭痛、精神的機能障害、記憶障害、協調運動異常、振戻、感覚鈍麻、知覚過敏、嗅覚錯誤、認知障害、嗜眠、運動失調、緊張性頭痛
眼障害		黄疸眼、視力障害、眼うそう痒症、流涙増加、眼乾燥、眼瞼痙攣
胃腸障害	恶心、下痢、嘔吐、鼓腸	消化不良、便秘、腹痛、腹部膨満、腹部不快感、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、口唇炎、口の感覚鈍麻、上腹部痛、肛門周囲痛、心窓部不快感、腸炎、嚥下障害、排便回数増加、便意切迫、口唇乾燥、流涎過多、舌障害
皮膚及び皮下組織障害		発疹、うそう痒症、全身性うそう痒症、寝汗、多汗症、紅斑、斑状丘疹状皮疹、光線過敏性反応、皮膚色素過剰、剥脱性皮膚炎、湿疹、皮膚疼痛、好酸球性膿疱性毛包炎、丘疹性皮疹、皮膚炎、脂肪肥大症

筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、頸関節症候群、重感、筋骨格痛、四肢不快感、筋痙攣、骨粗鬆症、関節痛
腎及び尿路障害		血尿、蛋白尿、頻尿、腎仙痛、マイクロアルブミン尿、腎結石症
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	異常感、無力症、発熱、熱感、易刺激性、疼痛、胸痛、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、空腹、悪寒、宿醉、脂肪織増加
臨床検査注3)	CK(CPK) 増加、尿中赤血球陽性、アミラーゼ増加、AST(GOT) 増加、好中球数減少	ALT(GPT) 増加、γ-GTP 増加、リパーゼ増加、尿中ブドウ糖陽性、血中コレステロール増加、血中ブドウ糖増加、血中ビリルビン増加、血中尿酸増加、血小板数減少、尿中蛋白陽性、血中ブドウ糖減少、血中アルブミン減少、血中クレアチニン増加、血中リン減少、血中トリグリセリド増加、ヘモグロビン減少、血中カリウム増加
その他		勃起不全、しゃっくり、高血圧、ほてり、バーキットリンパ腫、挫傷、薬物過敏症、回転性めまい、肝損傷、低比重リポ蛋白増加、体重減少、右脚ブロック、肝炎、鼻炎、糸球体濾過率異常

注2) エムトリシタビン製剤又はテノホビルジソプロキシルフマル酸塩製剤の臨床試験、製造販売後調査及び自発報告等で報告された副作用を示した。

注3) グレード3及び4の臨床検査値異常を示した。

#### 5. 高齢者への投与

本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。本剤の投与に際しては、患者の肝、腎及び心機能の低下、合併症、併用薬等を十分に考慮すること。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。〕

(2) 本剤服用中は授乳を中止させること。〔エルビテグラビル及びコビシスタットのヒト乳汁への移行は不明であるが、エムトリシタビン及びテノホビルのヒト乳汁への移行が報告されている<sup>11)</sup>。動物実験(ラット)においてエルビテグラビル、コビシスタット及びテノホビル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。〕

#### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。

#### 8. 過量投与

本剤の過量投与に関するデータは限られている。過量投与時に特有の徵候や症状は不明である。過量投与時には、本剤の副作用(「副作用」の項参照)について十分に観察を行い、必要に応じ一般的な対症療法を行うこと。エムトリシタビン及びテノホビルは血液透析により一部除去される。エルビテグラビル及びコビ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。

#### 9. 適用上の注意

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。

#### 10. その他の注意

(1) テノホビルジソプロキシルフマル酸塩のマウスを用いたがん原性試験(2年間)において、臨床用量におけるヒトの全身曝露量の10倍で雌に肝細胞腺腫が高頻度に発現したとの報告がある。

(2) 健康被験者あるいは軽度から中等度の腎機能障害を有する被験者の腎機能(GFR)に及ぼすコビシ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、血清クリアチニン値を用いた推算クリアランス及び24時間内因性クリアチニンクリアランスはプラセボに比べ最大で約28%低下した。なお、健康被験者で腎血漿流量を測定したところ、変化はなかつた。

## 【薬物動態】

### <外国人における成績>

#### 1. 吸収及びバイオアベイラビリティ

HIV-1感染症患者に本剤を食直後に投与した結果、エルビテグラビル、コビシスタッフ、エムトリシタビン及びテノホビルの血漿中濃度は、それぞれ4時間後、3時間後、3時間後及び2時間後に最高値に達した。それぞれの薬物動態パラメータを表1に示す。

表1 本剤反復経口投与時のエルビテグラビル、コビシスタッフ、エムトリシタビン及びテノホビルの薬物動態パラメータ

	エルビテグラビル <sup>注4)</sup>	コビシスタッフ <sup>注5)</sup>	エムトリシタビン <sup>注5)</sup>	テノホビル <sup>注5)</sup>
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	1.7±0.4 [0.4:3.7]	1.1±0.4 [0.1:2.1]	1.9±0.5 [0.6:3.6]	0.45±0.2 [0.2:1.2]
$AUC_{\text{tau}}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	23.0±7.5 [4.4:69.8]	8.3±3.8 [0.5:18.3]	12.7±4.5 [5.2:34.1]	4.4±2.2 [2.1:18.2]
$C_{\text{trough}}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	0.45±0.26 [0.05:2.34]	0.05±0.13 [0.01:0.92]	0.14±0.25 [0.04:1.94]	0.10±0.08 [0.04:0.58]

平均値±標準偏差 [最小値:最大値]

注4) 母集団薬物動態解析結果, N=419

注5) ノンコンパートメント解析結果, N=61~62, コビシスタッフ  $C_{\text{trough}}$  のみ N=53

#### 2. 食事の影響<sup>12)</sup>

本剤を空腹時に投与した場合、軽食(373kcal, 20%が脂肪由来)摂取時と比較してエルビテグラビル及びテノホビルの  $AUC_{\text{inf}}$  は、それぞれ平均 26%及び 19%低下した。コビシスタッフ及びエムトリシタビンの  $AUC_{\text{inf}}$  は、それぞれ平均 3%低下及び 5%上昇した。また、高脂肪食(800kcal, 50%が脂肪由来)摂取時と比較してエルビテグラビル及びテノホビルの  $AUC_{\text{inf}}$  は、それぞれ平均 46%及び 19%低下した。コビシスタッフ及びエムトリシタビンの  $AUC_{\text{inf}}$  は、それぞれ平均 21%及び 5%上昇した。

#### 3. 分布

**エルビテグラビル:**ヒト血漿蛋白に対する結合率は、1ng/mL~1.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度範囲において濃度に依存せず 98~99%であった。エルビテグラビルの血液中濃度/血漿中濃度比は 0.73 (平均値) であった。<sup>13)</sup>

**コビシスタッフ:**ヒト血漿蛋白に対する結合率は 97~98%であり<sup>14)</sup>、血液中濃度/血漿中濃度比は 0.5 (平均値) であった<sup>2)</sup>。

**エムトリシタビン:**ヒト血漿蛋白に対する結合率は、0.02~200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度範囲において濃度に依存せず 4%未満であった。

**テノホビル ジソプロキシルフル酸塩:**ヒト血漿蛋白に対する結合率は、0.01~25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度範囲において濃度に依存せず 0.7%未満であった。

#### 4. 代謝

**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、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<sup>1)</sup>。

**コビシスタッフ:**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、主に CYP3A により代謝され、一部 CYP2D6 で代謝された<sup>2)</sup>。また、*in vivo* 試料中にグルクロン酸抱合体は検出されなかつた<sup>2)</sup>。

**エムトリシタビン:** *in vitro* 試験及び *in vivo* 試料中で代謝物はほとんど検出されなかつた<sup>15)18)</sup>。

**テノホビル ジソプロキシルフル酸塩:**経口投与後速やかにテノホビルに代謝され、その後細胞内でテノホビルニリン酸に代謝された。また、*in vitro* 試験から、テノホビル ジソプロキシル及びテノホビルはいずれも CYP の基質ではないことが示された<sup>16)</sup>。

#### 5. 排泄

**エルビテグラビル:**健康被験者に本剤反復投与後のエルビテグラビルの消失半減期は約 12.9 時間(中央値)であった<sup>17)</sup>。<sup>14C</sup>-エルビテグラビル 50mg をリトナビル 100mg でブーストして投与したところ、投与量の 94.8%が糞中に、6.7%が尿中に排泄された<sup>13)</sup>。

**コビシスタッフ:**健康被験者に本剤反復投与後のコビシスタッフの消失半減期は約 3.5 時間(中央値)であった<sup>17)</sup>。コビシスタッフ 150mg を 6 日間反復投与した後に<sup>14C</sup>-コビシスタッフ 150mg を経口投与したところ、投与量の 86.2%が糞中に、8.2%が尿中に排泄された<sup>2)</sup>。

**エムトリシタビン:**健康被験者にエムトリシタビン 200mg 単回投与後の消失半減期は約 10 時間であった。健康被験者にエムトリシタビン 200mg 反復投与後<sup>14C</sup>-エムトリシタビンを単回投与したところ、放射能量の 86%は尿中に、14%は糞中に完全に回収された<sup>18)</sup>。腎クリアランスが推定クレアチニ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<sup>4)</sup>。

**テノホビル ジソプロキシルフル酸塩:**HIV-1 感染症患者にテノホビル ジソプロキシルフル酸塩 300mg 単回投与時のテノホビルの  $\beta$  相半減期は約 17 時間であった。また、テノホビル ジソプロキシルフル酸塩 300mg 1 日 1 回食後反復経口投与した際、投与量の 32%(テノホビル換算)が 24 時間以内に尿中に回収され、テノホビルを静脈内投与した場合は、投与量の 70~80%が 72 時間までに、テノホビルとして尿中に回収された<sup>5)</sup>。腎クリアランスは推定クレアチニクリアランスを超えていると考えられたことから、糸球体ろ過と尿細管への能動輸送による腎排泄が示唆された<sup>19)</sup>。

#### 6. 腎機能障害患者

**エルビテグラビル及びコビシスタッフ:**クレアチニクリアランスが 30mL/min 未満の重度の腎機能障害を有する被験者において、エルビテグラビル 150mg 及びコビシスタッフ 150mg 投与時の薬物動態を検討した。健康被験者に対し重度の腎機能障害を有する被験者の  $AUC_{\text{tau}}$  は、エルビテグラビルで約 25%低下し、コビシスタッフで約 25%上昇した<sup>20)</sup>。

**エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルフル酸塩:**クレアチニクリアランスが 30mL/min 未満の被験者では、クレアチニクリアランスが 80mL/min 超の被験者に対しエムトリシタビンの  $C_{\max}$  及び  $AUC$  は 1.3 倍及び 3.0 倍上昇し、テノホビルの  $C_{\max}$  及び  $AUC$  は 1.7 倍及び 6.6 倍上昇した<sup>21)</sup>。

#### 7. 肝機能障害患者

**エルビテグラビル及びコビシスタッフ:**中等度の肝機能障害(Child-Pugh 分類クラス B)を有する被験者において、エルビテグラビル 150mg 及びコビシスタッフ 150mg 投与時の薬物動態を検討した。健康被験者に対し中等度の肝機能障害を有する被験者の  $AUC_{\text{tau}}$  は、エルビテグラビルで 35%上昇し、コビシスタッフでは変化が認められなかった<sup>22)</sup>。

**エムトリシタビン:**肝機能障害を有する被験者におけるエムトリシタビンの薬物動態は未検討である。しかし、エムトリシタビンは肝臓の薬物代謝酵素によりほとんど代謝されないため肝機能障害の影響は受けにくいと考えられる<sup>15)</sup>。

**テノホビル ジソプロキシルフル酸塩:**テノホビル ジソプロキシルフル酸塩を中等度から重度の肝機能障害を有する被験者に投与したときのテノホビルの薬物動態を検討した。健康被験者に対し重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類クラス C)を有する被験者の場合には、 $C_{\max}$  及び  $AUC$  はそれぞれ 1.4 倍及び 1.4 倍上昇した<sup>21)</sup>。

#### 8. 薬物相互作用

併用薬投与時のエルビテグラビルの薬物動態への影響を表2に、併用薬投与時のコビシスタッフの薬物動態への影響を表3に、エルビテグラビル製剤、エルビテグラビル製剤+コビシスタッフ製剤、コビシスタッフ製剤及び本剤投与時の併用薬の薬物動態への影響を表4に示す。

すべての薬物相互作用試験は健康被験者を対象として実施した。

表2 併用薬投与時のエルビテグラビルの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量 ・投与方法 注6)	エルビテグラビルの 用量	コビシ スタッフ 又は リトナビル の用量	例数	エルビテグラビルの 薬物動態パラメータ比: 平均値(90%信頼区間) 影響なし=1.00		
					$C_{\max}$	AUC	$C_{\min}$
マグネシウム/アルミニウム含有製酸剤 <sup>7)</sup>	20mL 4h 前 単回	50mg 単回	リトナビル 100mg 単回	8	0.95 (0.84, 1.07)	0.96 (0.88, 1.04)	1.04 (0.93, 1.17)
	20mL 4h 後 単回				0.98 (0.88, 1.10)	0.98 (0.91, 1.06)	1.00 (0.90, 1.11)
	20mL 2h 前 単回				0.82 (0.74, 0.91)	0.85 (0.79, 0.91)	0.90 (0.82, 0.99)
	20mL 2h 後 単回				0.79 (0.71, 0.88)	0.80 (0.75, 0.86)	0.80 (0.73, 0.89)
ファモチジン <sup>23)</sup>	40mg 12h 後 1 日 1 回	150mg 1 日 1 回	コビシ スタッフ 150mg 1 日 1 回	10	1.02 (0.89, 1.17)	1.03 (0.95, 1.13)	1.18 (1.05, 1.32)
	40mg 同時 1 日 1 回				1.00 (0.92, 1.10)	1.03 (0.98, 1.08)	1.07 (0.98, 1.17)
ケトコナゾール <sup>24)</sup>	200mg 同時 1 日 2 回	150mg 1 日 1 回	リトナビル 100mg 1 日 1 回	18	1.17 (1.04, 1.33)	1.48 (1.36, 1.62)	1.67 (1.48, 1.88)

	40mg 2h 前 1 日 1 回	50mg 1 日 1 回	リトナビル 100mg 1 日 1 回	9	0.93 (0.83, 1.04)	0.99 (0.91, 1.07)	0.94 (0.85, 1.04)
オメプラゾール <sup>23)</sup>	20mg 2h 前 1 日 1 回	150mg 1 日 1 回	コビシ スタッフ	11	1.16 (1.04, 1.30)	1.10 (1.02, 1.19)	1.13 (0.96, 1.34)
	20mg 12h 後 1 日 1 回			11	1.03 (0.92, 1.15)	1.05 (0.93, 1.18)	1.10 (0.92, 1.32)
	150mg 隔日 1 回		コビシ スタッフ 150mg 1 日 1 回	12	0.91 (0.84, 0.99)	0.79 (0.74, 0.85)	0.33 (0.27, 0.40)
リファブ チン <sup>10)</sup>	150mg 隔日 1 回	150mg 1 日 1 回	コビシ スタッフ 150mg 1 日 1 回	10	0.94 (0.83, 1.07)	1.02 (0.91, 1.14)	0.98 (0.83, 1.16)

注 6) エルビテグラビル製剤投与からの時間 (h : 時間)

表 3 併用薬投与時のコビシスタッフの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の 用量・ 投与方法 <sup>注6)</sup>	エルビ テグラ ビルの 用量	コビシ スタッフの 用量	例数	コビシスタッフの 薬物動態パラメータ比 : 平均値 (90%信頼区間) 影響なし = 1.00		
					$C_{\max}$	AUC	$C_{\min}$
					1.04 (0.99, 1.08)	1.05 (1.02, 1.08)	1.15 (1.06, 1.26)
ファモチ ジン <sup>23)</sup>	40mg 12h 後 1 日 1 回	150mg 1 日 1 回	150mg 1 日 1 回	10	1.06 (0.99, 1.13)	1.03 (0.97, 1.11)	1.11 (1.00, 1.24)
	40mg 同時 1 日 1 回				11	0.90 (0.82, 0.99)	0.92 (0.85, 1.01)
オメプラ ゾール <sup>23)</sup>	20mg 2h 前 1 日 1 回	150mg 1 日 1 回	150mg 1 日 1 回	11	0.94 (0.85, 1.05)	0.99 (0.89, 1.09)	1.02 (0.82, 1.28) <sup>注7)</sup>
	20mg 12h 後 1 日 1 回				11	0.94 (0.85, 1.05)	0.99 (0.89, 1.09)

注 7)  $C_{\min}$  のみ N=10

表 4 エルビテグラビル製剤、エルビテグラビル製剤+コビシスタッフ製剤、コビシスタッフ製剤及び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	エルビ テグラ ビルの 用量	コビシ スタッフの 用量	例数	併用薬の薬物動態 パラメータ比 : 平均値 (90%信頼区間) 影響なし = 1.00		
					$C_{\max}$	AUC	$C_{\min}$
					1.12 (0.98, 1.27)	1.35 (1.18, 1.55)	1.66 (1.43, 1.93)
ブレ ノルフィ ン <sup>25)</sup>	16~24mg 1 日 1 回	150mg 1 日 1 回	150mg 1 日 1 回	17	1.24 (1.03, 1.49)	1.42 (1.22, 1.67)	1.57 (1.31, 1.88)
					1.24 (1.08, 1.44)	1.65 (1.36, 2.02)	NC
デシプラ ミン (国内 未承認) <sup>9)</sup>	50mg 単回	NA	150mg 1 日 1 回	8	1.41 (1.29, 1.55)	1.08 (1.00, 1.17)	NC
ジゴキシ ン <sup>9)</sup>	0.5mg 単回	NA	150mg 1 日 1 回	22	0.72 (0.61, 0.85)	0.72 (0.59, 0.87)	NC
ナロキソ ン <sup>25)</sup>	4~6mg 1 日 1 回	150mg 1 日 1 回	150mg 1 日 1 回	17	2.08 (2.00, 2.17)	2.26 (2.15, 2.37)	2.67 (2.43, 2.92)
ノルゲス チメート 及び エチニル エストラ ジオール <sup>8)</sup>	0.180/ 0.215/ 0.250mg ノルゲス チメート 1 日 1 回	150mg 1 日 1 回	150mg 1 日 1 回 <sup>注8)</sup>	13	0.94 (0.86, 1.04)	0.75 (0.69, 0.81)	0.56 (0.52, 0.61)
					1.01 (0.91, 1.13)	1.07 (0.96, 1.19)	1.10 (0.95, 1.28)
R-メサ ンド <sup>25)</sup>	80~ 120mg 1 日 1 回	150mg 1 日 1 回	150mg 1 日 1 回	11	0.96 (0.87, 1.06)	1.00 (0.89, 1.12)	1.02 (0.89, 1.17)
S-メサ ンド <sup>25)</sup>							

リファブ チン <sup>10)</sup>	150mg 隔日 1 回	150mg 1 日 1 回	150mg 1 日 1 回	12	1.09 (0.98, 1.20) <sup>注9)</sup>	0.92 (0.83, 1.03) <sup>注9)</sup>	0.94 (0.85, 1.04) <sup>注9)</sup>
25-脱ア セチル体 代謝物 <sup>10)</sup>					4.84 (4.09, 5.74) <sup>注9)</sup>	6.25 (5.08, 7.69) <sup>注9)</sup>	4.94 (4.04, 6.04) <sup>注9)</sup>
ロスパス タチン <sup>10)</sup>	10mg 単回	150mg 1 日 1 回	150mg 1 日 1 回	10	1.89 (1.48, 2.42)	1.38 (1.14, 2.42)	NC

NA:投与せず、NC:未算出

注 8) 本剤を用いた薬物動態試験

注 9) リファブチン 300mg 1 日 1 回投与時との比較

### 【臨床成績】

#### ＜外国人における成績＞

##### 1. 236-0102 試験：本剤とエファビレンツ/エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフル酸塩配合錠 (EFV/FTC/TDF) との比較試験<sup>26)</sup>

抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染症患者 700 例を対象とした本剤の多施設共同二重盲検試験を実施した。試験開始時の患者のクレアチニクリアランスは、70mL/min 以上であり、患者の平均年齢は 38 歳、89%が男性、63%が白人、28%が黒人及び 2%がアジア人であった。試験開始時の平均 CD4 リンパ球数は、386cells/mm<sup>3</sup>、血漿中 HIV-1 RNA 量の平均値は 4.8 log<sub>10</sub>copies/mL であった。試験開始時の CD4 リンパ球数が $\leq$ 200cells/mm<sup>3</sup> の患者は 13%、血漿中 HIV-1 RNA 量が $>$ 100,000copies/mL の患者は 33% であった。

##### 2. 236-0103 試験：本剤とリトナビルでブーストしたアタザナビル硫酸塩 (ATV/r) + エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフル酸塩配合錠 (FTC/TDF) との比較試験<sup>27)</sup>

抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染症患者 708 例を対象とした本剤の多施設共同二重盲検試験を実施した。試験開始時の患者のクレアチニクリアランスは、70mL/min 以上であり、患者の平均年齢は 38 歳、90%が男性、74%が白人、17%が黒人及び 5%がアジア人であった。試験開始時の平均 CD4 リンパ球数は、370cells/mm<sup>3</sup>、血漿中 HIV-1 RNA 量の平均値は 4.8 log<sub>10</sub>copies/mL であった。試験開始時の CD4 リンパ球数が $\leq$ 200cells/mm<sup>3</sup> の患者は 13%、血漿中 HIV-1 RNA 量が $>$ 100,000copies/mL の患者は 41% であった。

236-0102 試験の試験開始後 48 週及び 96 週の結果を表 5 に示す。また、236-0103 試験の試験開始後 48 週及び 96 週の結果を表 6 に示す。

#### 表 5 236-0102 試験の結果 (48 週及び 96 週評価)

	48週		96週	
	本剤 投与群 (N=348)	EFV/FTC/TDF 投与群 (N=352)	本剤 投与群 (N=348)	EFV/FTC/TDF 投与群 (N=352)
ウイルス学的 効果 HIV-1 RNA 量 <50copies/mL	305 (88%)	296 (84%)	293 (84%)	287 (82%)
差 (95%信頼区間)	3.6%	(-1.6%~8.8%)	2.7%	(-2.9%~8.3%)
ウイルス学的 失敗例 <sup>注10)</sup>	25 (7%)	25 (7%)	22 (6%)	27 (8%)

例数 (%)

#### 表 6 236-0103 試験の結果 (48 週及び 96 週評価)

	48週		96週	
	本剤 投与群 (N=353)	ATV/r+FTC/TDF 投与群 (N=355)	本剤 投与群 (N=353)	ATV/r+FTC/TDF 投与群 (N=355)
ウイルス学的 効果 HIV-1 RNA 量 <50copies/mL	316 (90%)	309 (87%)	294 (83%)	292 (82%)
差 (95%信頼区間)	2.7%	(-2.1%~7.5%)	1.1%	(-4.5%~6.7%)
ウイルス学的 失敗例 <sup>注10)</sup>	19 (5%)	18 (5%)	24 (7%)	26 (7%)

例数 (%)

注 10) 試験開始後 48 週又は 96 週の血漿中 HIV-1 RNA 量が $\geq$ 50copies/mL 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 $\geq$ 50copies/mL であった症例

236-0102 試験において試験開始後 48 週の CD4 リンパ球数の平均増加

量は、本剤投与群で  $230\text{cells/mm}^3$ 、EFV/FTC/TDF 投与群で  $193\text{cells/mm}^3$  であった。また、試験開始後 96 週の CD4 リンパ球数の平均増加量は、本剤投与群で  $278\text{cells/mm}^3$ 、EFV/FTC/TDF 投与群で  $247\text{cells/mm}^3$  であった。236-0103 試験において試験開始後 48 週の CD4 リンパ球数の平均増加量は、本剤投与群で  $202\text{cells/mm}^3$ 、ATV/r+FTC/TDF 投与群で  $201\text{cells/mm}^3$  であった。また、試験開始後 96 週の CD4 リンパ球数の平均増加量は、本剤投与群で  $242\text{cells/mm}^3$ 、ATV/r+FTC/TDF 投与群で  $240\text{cells/mm}^3$  であった。

### 【薬効薬理】

#### 1. 作用機序

**エルビテグラビル**：エルビテグラビルは、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 ブロウイルスの形成及びウイルス増殖を阻止する。エルビテグラビルは、ヒトトポイソメラーゼ I 及び II をいずれも阻害しない<sup>28)</sup>。

**コビシスタット**：コビシスタットは、CYP3A の選択性の阻害薬である<sup>29)</sup>。**エムトリシタビン**：エムトリシタビンは、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<sup>29)</sup>。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 鎮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<sup>30)</sup>。哺乳類の DNA ポリメラーゼ  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\epsilon$  及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ  $\gamma$  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。

**テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩**：テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩は、アデノシン-1リン酸の非環状ヌクレオシド・ホスホン酸ジエステル誘導体である。テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩からテノホビルへの変換にはジエステルの加水分解が必要であり、その後細胞内酵素によりリン酸化を受け、テノホビルニリン酸となる<sup>31)</sup>。テノホビルニリン酸は、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 鎮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  $\alpha$ 、 $\beta$  及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ  $\gamma$  に対するテノホビルニリン酸の阻害作用は弱い<sup>32)</sup>。

#### 2. 抗ウイルス作用 (in vitro)

培養細胞を用いた in vitro 併用試験では、エルビテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビルの 3 薬併用による拮抗作用はなく、コビシスタットを加えても影響は認められなかった。

**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エルビテグラビルの抗ウイルス活性を評価した。エルビテグラビルの 50% 阻害濃度 (EC<sub>50</sub> 値) は  $0.02\sim1.7\text{nM}$  の範囲であった<sup>33)</sup>。

**コビシスタット**：コビシスタットは、HIV-1、HBV 及び HCV に対する抗ウイルス活性を有さず、またエルビテグラビル、エムトリシタビンあるいはテノホビルの抗ウイルス活性に対する拮抗作用は認められなかった<sup>34)</sup>。

**エムトリシタビン**：ヒト T リンパ芽球様細胞株、MAGI-CCR5 細胞株及び末梢血単核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エムトリシタビンの抗ウイルス活性を評価した。エムトリシタビンの EC<sub>50</sub> 値は、 $0.0013\sim0.64\mu\text{M}$  の範囲であった<sup>35) 36)</sup>。

**テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩**：ヒト T リンパ芽球様細胞株、単球／マクロファージ初代培養細胞及び末梢血リンパ球を用いて HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対するテノホビルの抗ウイルス活性を評価した。テノホビルの EC<sub>50</sub> 値は、 $0.04\sim8.5\mu\text{M}$  の範囲であった。

#### 3. 薬剤耐性

##### (1) in vitro 試験

**エルビテグラビル**：in vitro 試験で誘導されたエルビテグラビル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。また主要変異を認めた 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。

**エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩**：エムトリシタビン又はテノホビルに対する感受性が低下した HIV-1 株を誘導した。エムトリシタビン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<sup>37)</sup>。テノホビルに対する感受性が低下した HIV-1 株では、K65R 変異が発現しており、EC<sub>50</sub> 値の野生株との比である fold-change (FC 値) は 2~4 倍に上昇した<sup>38)</sup>。

##### (2) 臨床試験

**抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染症患者**：236-0102 試験、236-0103 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、48 週後、96 週後又は早期に試験中止となった時点の血漿中 HIV-1 RNA 量が  $>400\text{copies/mL}$  であった被験者の HIV-1 分離株を解析し、36 例 (5%、36/701 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、エルビテグラビル、エムトリシタビン又はテノホビルの 1 つ以上の主要耐性関連変異は、16 例 (44%、16/36 例) に認められた。16 例のうち 13 例は試験開始後 48 週の間に認められ、3 例は試験開始後 49 週から 96 週の間に認められた。最も高頻度で認められた変異は、HIV-1 逆転写酵素の M184V/I (15 例)、エルビテグラビルの主要耐性関連変異であるインテグラーゼの T66I (2 例)、E92Q (9 例)、Q148R (3 例) 及び N155H (5 例) であった。HIV-1 逆転写酵素の K65R (5 例) も認められた。エルビテグラビルの主要耐性関連変異を認めた HIV-1 株では、副次変異としてインテグラーゼの H51Y、L68I/V、G140C、S153A、E157Q、V165I 及び H183P も認められた。遺伝子型解析結果でエルビテグラビルの主要耐性関連変異を認めた 14 例の HIV-1 株は、表現型解析結果でエルビテグラビルに対する感受性が低下し、FC 値 (中央値) が野生株及び各被験者の本剤投与前の HIV-1 分離株に対してそれぞれ 64 倍 (範囲；6 倍から 198 倍超) 及び 50 倍 (範囲；4 倍から 122 倍超) に上昇した。インテグラーゼの変異を認めた被験者の多く (13 例) は、HIV-1 逆転写酵素の M184I/V も認められ、エルビテグラビル及びエムトリシタビンに対する感受性が低下した。表現型解析の結果、13 例 (36%、13/36 例) にエルビテグラビルに対する感受性が低下した HIV-1 が認められた。また、エムトリシタビン及びテノホビルに対する感受性が低下した HIV-1 は、それぞれ 15 例 (42%、15/36 例) 及び 2 例 (6%、2/36 例) 認められた。

#### 4. 交差耐性

本剤の治療失敗例から分離した HIV-1 株は、インテグラーゼ阻害薬及び核酸系逆転写酵素阻害薬に対し様々な交差耐性を示し、その程度は特定のアミノ酸置換に応じて変化した。これらの HIV-1 株は、すべての非核酸系逆転写酵素阻害薬及びプロテアーゼ阻害薬に対して感受性を維持していた。

**エルビテグラビル**：インテグラーゼ阻害薬の間で交差耐性が認められた。培養細胞系においてエルビテグラビル耐性ウイルスは、ラルテグラビルに対し様々な交差耐性を示し、その程度は HIV-1 インテグラーゼのアミノ酸置換の数や種類に応じて変化した。本剤のウイルス学的治療失敗例から検出された 4 種類のエルビテグラビルの主要耐性関連変異のうち、E92Q、Q148R 及び N155H の個々の変異は、エルビテグラビル及びラルテグラビルに対する感受性の低下を示し、FC 値はそれぞれ 32 倍以上及び 5 倍以上に上昇した。T66I は、エルビテグラビルに対する感受性が低下し、FC 値が 14 倍以上に上昇したが、ラルテグラビルに対する FC 値は 3 倍以下であった。3 種類のラルテグラビル主要耐性関連変異 (Y143H/R、Q148H/K/R 及び N155H) のうち、Y143H を除くすべての変異がエルビテグラビルに対する感受性の低下を示し、FC 値は 5 倍以上に上昇した。

**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。HIV-1 逆転写酵素の M184V/I 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、ジダノシン及びテノホビルにより in vivo で出現した K65R 変異を有する HIV-1 株では、エムトリシタビンに対する感受性の低下が確認された。

**テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩**：核酸系逆転写酵素阻害薬の間で交差耐性が認められた。テノホビルにより出現した K65R 変異を持つ HIV-1 株は、アバカビル又はジダノシンが投与された患者においても出現することがある。K65R 変異を持つ HIV-1 株は、エムトリシタビン及びラミブジンに対する感受性も低下したため、K65R 変異ウイルスを有する患者では、これらの核酸系逆転写酵素阻害薬に対し交差耐性を示す可能性がある。平均 3 カ所のジドブジン関連変異 (M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F 又は K219Q/E/N) を有する HIV-1 臨床分離株 (20 例) では、テノホビルに対する感受性が低下し、FC 値は 3.1 倍に上昇した<sup>39)</sup>。ジドブジン耐性関連変異がなく、L74V 変異ウイルスを有する患者 (8 例) では、テノホビルの治療効果が低下した。Y115F 変異 (3 例)、Q151M 変異 (2 例) 又は T69 插入変異 (4 例) を持つ患者のデータは限られているが、全例でテノホビルの感受性が低下していた。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エルビテグラビル Elvitegravir

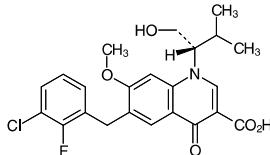
化学名：

6-[ (3-Chloro-2-fluorophenyl)methyl]-1-[ (2S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

分子式：C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClFN<sub>0</sub><sub>5</sub>

分子量：447.88

## 化学構造式 :



性状：白色～微黄色の粉末であり、ジメチルスルホキシド、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランに溶けやすく、アセトニトリル、メタノール又はエタノール(95)にやや溶けにくく、2-プロパノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約163°C

分配係数：LogD = 4.5 (pH6.8)

一般名：コビシスタット Cobicistat

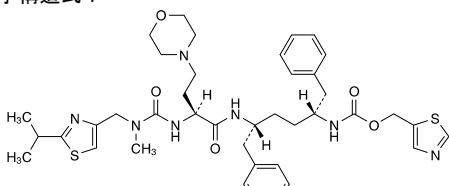
化学名：

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

分子式： $C_{40}H_{53}N_7O_5S_2$

分子量：776.02

化学構造式：



性状：白色～微黄色の固体であり、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド又はメタノールに溶けやすく、水又はヘプタンにほとんど溶けない。

融点：ガラス転移温度35°C、約200°C(分解)

分配係数：4.3 (1-オクタノール/pH8.5のリン酸塩緩衝液)

一般名：エムトリシタビン Emtricitabine

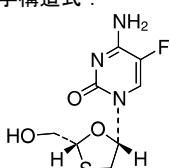
化学名：

4-Amino-5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-one

分子式： $C_8H_{10}FN_3O_3S$

分子量：247.25

化学構造式：



性状：白色～帯黄白色の粉末であり、水、メタノールに溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、酢酸イソプロピルに極めて溶けにくい。

融点：約155°C

分配係数：-0.43 (オクタノール/水)

一般名：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩

Tenofovir Disoproxil Fumarate

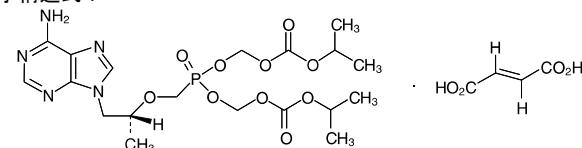
化学名：

Bis(isopropoxycarbonyloxymethyl) [(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl] phosphonate monofumarate

分子式： $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$

分子量：635.51

化学構造式：



性状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末であり、メタノール、エタノール(95)にやや溶けやすく、アセトン、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：114～118°C

分配係数：1.25 (1-オクタノール/pH6.5のリン酸塩緩衝液)

## 【承認条件】

1. 本剤については、我が国において薬物動態試験が実施されることから、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。
2. 我が国における薬物動態試験については、進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。また、海外において現在実施中又は計画中の臨床試験についても、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
3. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報(患者背景、有効性・安全性(他剤併用時の有効性・安全性を含む)及び薬物相互作用のデータ等)を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること。

## 【包装】

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠：30錠／瓶

## 【主要文献】

- 1) Ramanathan S. et al. : Clin Pharmacokinet. 50(4):229-44, 2011
- 2) コビシスタットの薬物動態に関する検討(社内資料 216-2025)
- 3) コビシスタットの薬物動態に関する検討(社内資料 216-2072)
- 4) エムトリシタビンの薬物動態に関する検討(社内資料 FTC-101)
- 5) テノホビルの薬物動態に関する検討(社内資料 901, 701 試験)
- 6) テノホビルの薬物動態に関する検討(社内資料 V990172-104)
- 7) マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤との相互作用の検討(社内資料 183-0119)
- 8) エチニルエストラジオールとの相互作用の検討(社内資料 236-0106)
- 9) ジゴキシン、デシプラミンとの相互作用の検討(社内資料 216-0112)
- 10) リファブチン、ロスバスタチンとの相互作用の検討(社内資料 216-0123)
- 11) Benaboud S. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 55(3):1315-1317, 2011
- 12) 食事の影響の検討(社内資料 236-0105)
- 13) エルビテグラビルの薬物動態に関する検討(社内資料 183-0126)
- 14) コビシスタットの薬物動態に関する検討(社内資料 216-2026)
- 15) エムトリシタビンの薬物動態に関する検討(社内資料 15396)
- 16) Kearney B. P. et al. : Clin Pharmacokinet. 43 (9): 595-612, 2004
- 17) エルビテグラビル及びコビシスタットの薬物動態に関する検討(社内資料 236-0110)
- 18) エムトリシタビンの薬物動態に関する検討(社内資料 FTC-106)
- 19) Ray A. S. et al. : Abstract. Antimicrobial. Agents and Chemotherapy, Oct. 2006, p. 3297-3304
- 20) エルビテグラビル及びコビシスタットの腎機能障害患者における薬物動態に関する検討(社内資料 216-0124)
- 21) Kearney B. P. et al. : Clin Pharmacokinet. 45 (11):1115-1124, 2006
- 22) エルビテグラビル及びコビシスタットの肝機能障害患者における薬物動態に関する検討(社内資料 183-0133)
- 23) ファモチジン、オメプラゾールとの相互作用の検討(社内資料 216-0120, 0122)
- 24) ケトコナゾールとの相互作用の検討(社内資料 183-0146)
- 25) メサドン、ブブレノルフィン、ナロキソンとの相互作用の検討(社内資料 216-0125)
- 26) Sax P. E. et al. : Lancet. 379 (9835):2439-2448, 2012
- 27) DeJesus E. et al. : Lancet. 379 (9835):2429-2438, 2012
- 28) エルビテグラビルの薬効薬理に関する検討(社内資料 303-001, 002, 004)
- 29) Paff M. T. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 38 (6):1230-1238, 1994
- 30) Feng J. Y. et al. : FASEB J. 13(12):1511-1517, 1999
- 31) Robbins B. L. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 42 (3):612-617, 1998
- 32) Cihlar T. et al. : Antivir. Chem. Chemother. 8 (3):187-195, 1997
- 33) エルビテグラビルの抗ウイルス作用に関する検討(社内資料 303-010)
- 34) コビシスタットの抗ウイルス作用に関する検討(社内資料 216-2001)
- 35) Jeong L. S. et al. : J. Med. Chem. 36 (2):181-195, 1993
- 36) Schinazi R. F. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 36 (11): 2423-2431, 1992
- 37) Tisdale M. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 90 (12):5653-5656, 1993
- 38) Margot N. A. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 50 (12):4087-4095, 2006
- 39) Miller M. D. et al. : Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 20 (4-7):1025-1028, 2001

**【文献請求先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても、下記にご請求下さい。

鳥居薬品株式会社 お客様相談室  
〒103-8439 東京都中央区日本橋本町 3-4-1  
TEL 0120-316-834  
FAX 03-3231-6890

日本たばこ産業株式会社 医薬事業部 医薬情報部  
〒105-8422 東京都港区虎ノ門二丁目 2番 1号

製造販売元  
日本たばこ産業株式会社  
東京都港区虎ノ門二丁目 2番 1号

販売元  
鳥居薬品株式会社  
東京都中央区日本橋本町 3-4-1

提携  
GILEAD

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠  
(エルビテグラビル／コビシスタッフ／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)

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的の名称に係る文書

日本たばこ産業株式会社

## 目次

1.9 一般的の名称に係る文書 .....	3
1.9.1 エルビテグラビル .....	3
1.9.2 コビシスタット .....	4
1.9.3 エムトリシタビン .....	5
1.9.4 テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 .....	6

## 1.9 一般的の名称に係る文書

### 1.9.1 エルビテグラビル

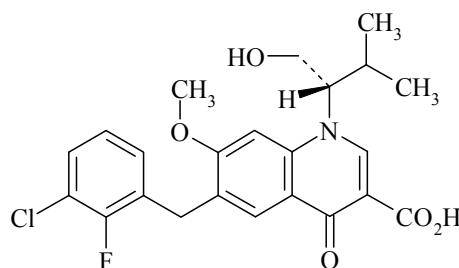
#### 1) 医薬品一般的の名称 (JAN)

別紙 1 のとおり、医薬品一般的の名称は平成 24 年 2 月 9 日付薬食審査発 0209 第 1 号により通知された。

JAN (日本名) : エルビテグラビル

JAN (英名) : Elvitegravir

構造式 :



化学名 (日本名) : 6-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]-1-[(2S)-1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル]-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

化学名 (英名) : 6-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)methyl]-1-[(2S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

#### 2) 国際一般名 (INN)

国際一般名は WHO Drug Information, Vol. 22, No. 1, 2008, List 59 により, elvitegravir として r-INN に収載された。

## 1.9.2 コビシstatt

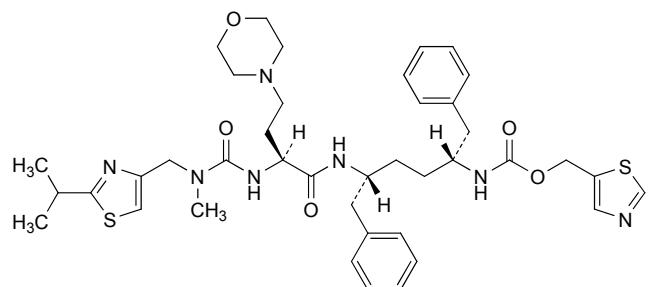
## 1) 医薬品一般的の名称 (JAN)

別紙2のとおり、医薬品一般的の名称は平成24年3月16日付薬食審査発0316第1号により通知された。

JAN (日本名) : コビシstatt

JAN (英名) : Cobicistat

構造式 :



化学名 (日本名) : {(2R,5R)-5-[(2S)-2-(3-メチル-3-{[2-(1-メチルエチル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル}ウレイド)-4-(モルホリン-4-イル)ブタンアミド]-1,6-ジフェニルヘキサン-2-イル}カルバミン酸 1,3-チアゾール-5-イルメチル

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

## 2) 国際一般名 (INN)

国際一般名は WHO Drug Information, Vol. 25, No.1, 2011, List 65 により, cobicistat として r-INN に収載された。

## 1.9.3 エムトリシタビン

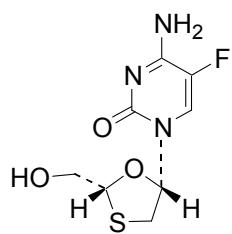
## 1) 医薬品一般的の名称 (JAN)

別紙3のとおり、医薬品一般的の名称は平成16年7月16日付薬食審査発第0716001号により通知された。

JAN (日本名) : エムトリシタビン

JAN (英名) : Emtricitabine

構造式 :



化学名 (日本名) : 4-アミノ-5-フルオロ-1-[(2R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-オキサチオラン-5-イル]ピリミジン-2(1H)-オン

化学名 (英名) : 4-Amino-5-fluoro-1-[(2R,5S)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1H)-one

## 2) 国際一般名 (INN)

国際一般名は WHO Drug Information, Vol. 13, No.3, 1999, List 42 により, emtricitabine として r-INN に収載された。

## 1.9.4 テノホビル ジソプロキシルフル酸塩

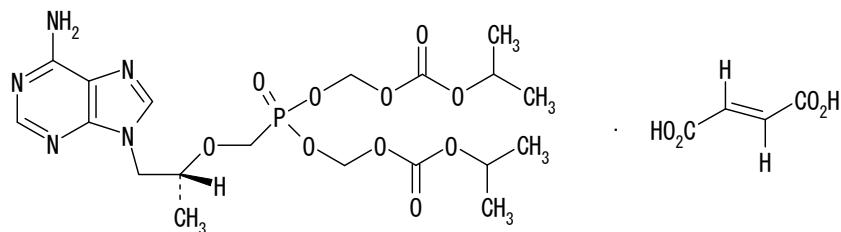
## 1) 医薬品一般的の名称 (JAN)

別紙3のとおり、医薬品一般的の名称は平成16年7月16日付薬食審査発第0716001号により通知された。なお、JAN(日本名)については、平成19年8月6日付薬食審査発第0806001号において変更されたものを記載する。

JAN(日本名) : テノホビル ジソプロキシルフル酸塩

JAN(英名) : Tenofovir Disoproxil Fumarate

構造式 :



化学名(日本名) : ビス(イソプロポキシカルボニルオキシメチル){[(1R)-2-(6-アミノ-9H-ブリ-9-イル)-1-メチルエトキシ]メチル}ホスホナート 一フルマル酸塩

化学名(英名) : Bis(isopropoxycarbonyloxymethyl){[(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phosphonate monofumarate

## 2) 国際一般名 (INN)

国際一般名は WHO Drug Information, Vol. 14, No.3, 2000, List 44 により、tenofovir として r-INN に収載された。

薬食審査発 0209 第 1 号  
平成 24 年 2 月 9 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 : **23-2-B2**

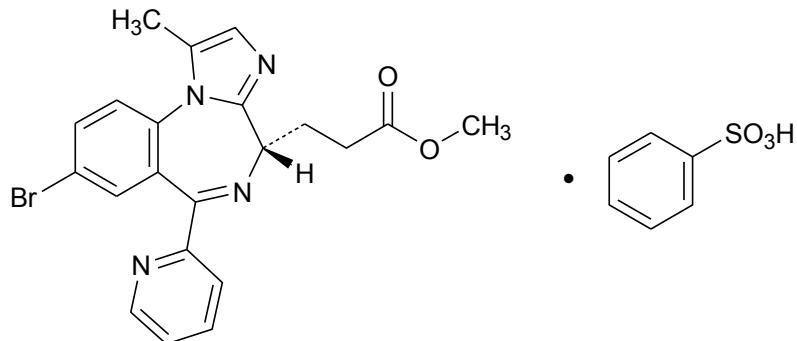
JAN (日本名) : フアルレツズマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Farletuzumab (Genetical Recombination)

登録番号 : **23-4-B2**

JAN (日本名) : レミマゾラムベシル酸塩

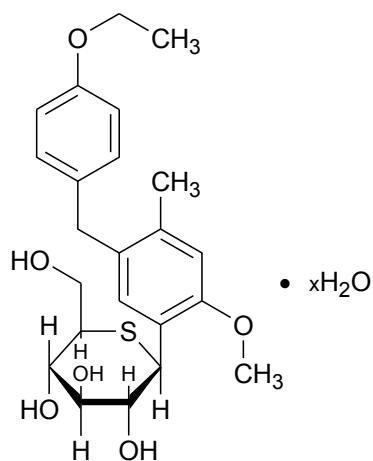
JAN (英名) : Remimazolam Besilate



登録番号 : **23-4-B3**

JAN (日本名) : ルセオグリフロジン水和物

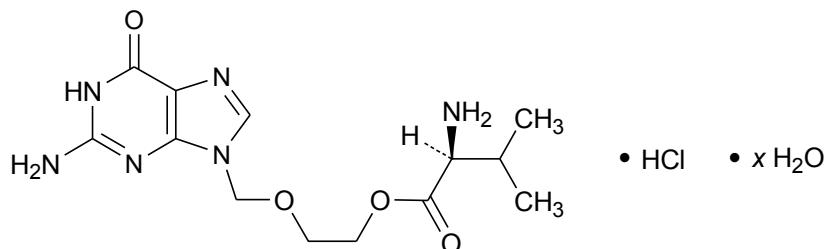
JAN (英名) : Luseogliflozin Hydrate



登録番号 : **23-4-B4**

JAN (日本名) : バラシクロビル塩酸塩水和物

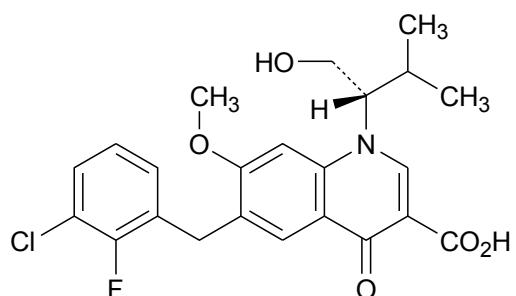
JAN (英名) : Valaciclovir Hydrochloride Hydrate



登録番号 : **23-4-B6**

JAN (日本名) : エルビテグラビル

JAN (英名) : Elvitegravir



薬食審査発 0316 第 1 号  
平成 24 年 3 月 16 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

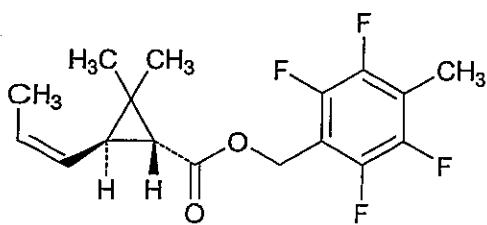
別表1 INNとの整合性が図られる可能性のあるもの

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表1)

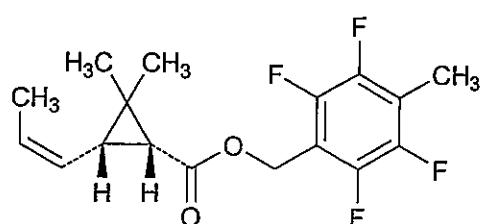
登録番号: 23-4-A1

JAN(日本名): プロフルトリン

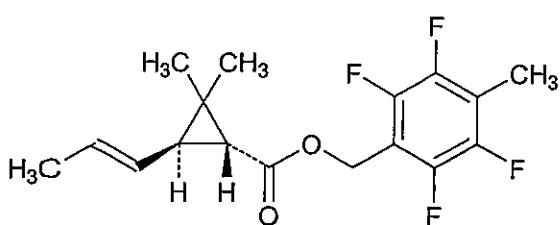
JAN(英名): Profluthrin



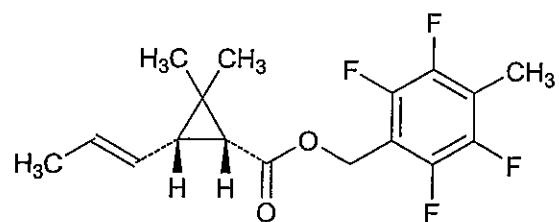
及び鏡像異性体



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体

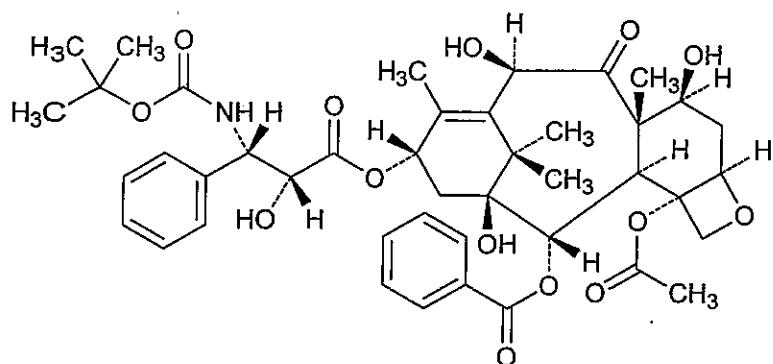
別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 : 23-4-B1

JAN (日本名) : ドセタキセル

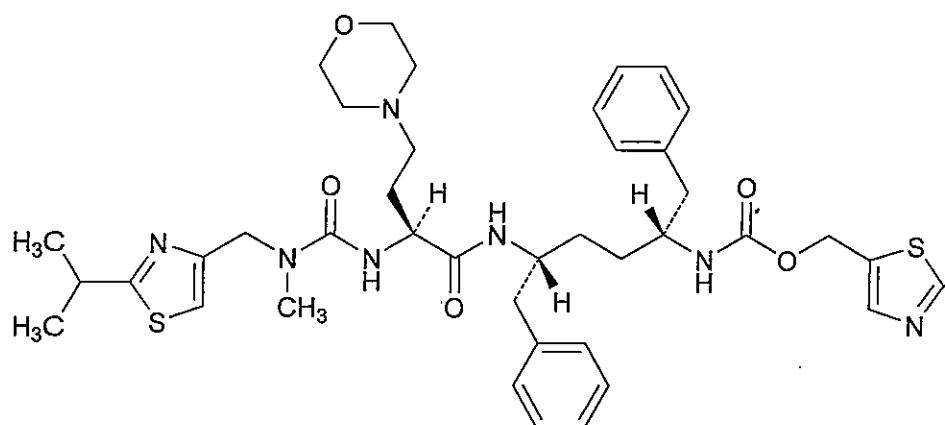
JAN (英名) : Docetaxel



登録番号 : 23-4-B5

JAN (日本名) : コビシスタット

JAN (英名) : Cobicistat



薬食審査発第 0716001 号  
平成 16 年 7 月 16 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名の申請又は届出のありました物質につきまして、新たに一般的名称を別表1及び別表2のとおり定めましたので、御了知の上、別表3の「既に通知された一般的名称等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願います。

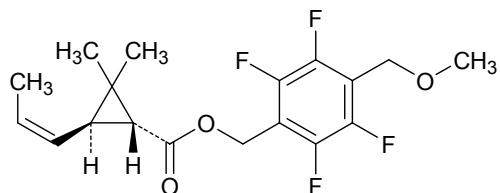
別表1は、医薬品名称調査会においてJANが決定されたが、まだINNとの整合が図られる可能性のある物質について、別表2は、本体若しくは遊離体についてr- INNが決定しているもの又はISO規格として採択されたもので、届出内容について医薬品名称調査会において検討し、JANに収載された物質についてまとめたものです。

(別表 1)

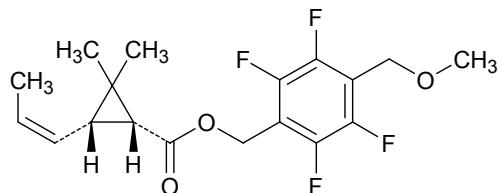
登録番号 : 14-4-A1

J A N (日本名) : メトフルトリン

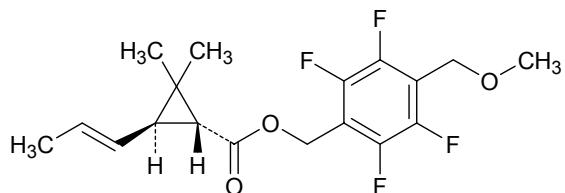
J A N (英名) : Metofluthrin



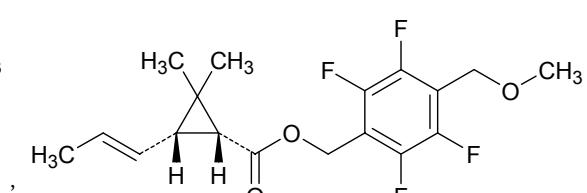
及び鏡像異性体



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体

登録番号 : 15-1-A1

J A N (日本名) : ゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え)

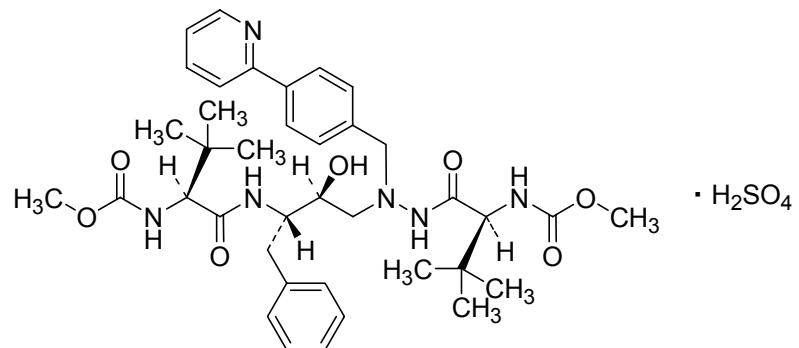
J A N (英名) : Gemtuzumab Ozogamicin (Genetical Recombination)

構造式なし

登録番号 : 15-1-A2

JAN (日本名) : 硫酸アタザナビル

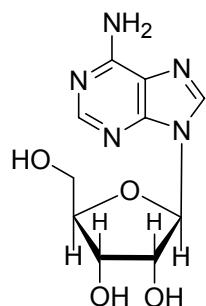
JAN (英名) : Atazanavir Sulfate



登録番号 : 15-3-A1

JAN (日本名) : アデノシン

JAN (英名) : Adenosine

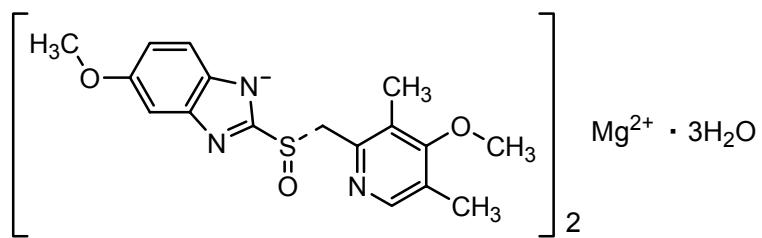


(別表2)

登録番号 : 15-1-B1

JAN (日本名) : エソメプラゾールマグネシウム水和物

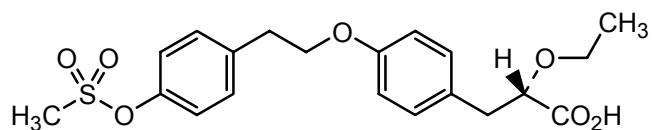
J A N (英名) : Esomeprazole Magnesium Hydrate



登録番号 : 15-1-B2

JAN (日本名) : テサグリタザル

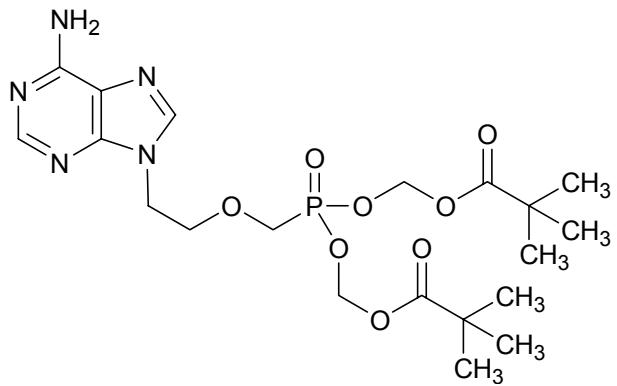
J A N (英名) : Tesaglitazar



登録番号 : 15-1-B3

JAN (日本名) : アデホビルビ°ボキシル

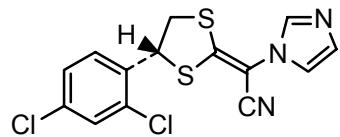
JAN (英名) : Adefovir Pivoxil



登録番号 : 15-1-B4

JAN (日本名) : ルリコナゾール

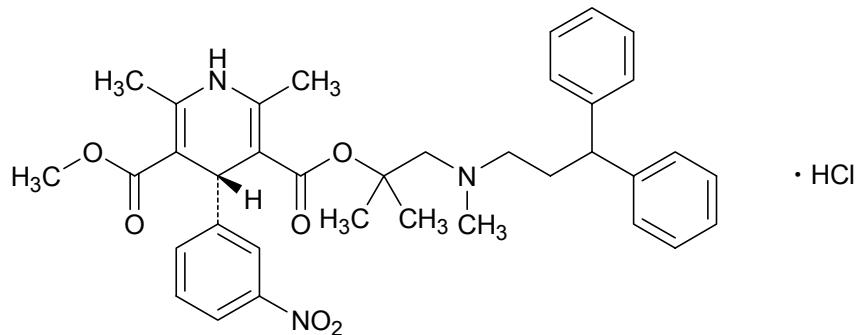
J A N (英名) : Luliconazole



登録番号 : 15-1-B5

JAN (日本名) : 塩酸レルカニジピン

J A N (英名) : Lercanidipine Hydrochloride

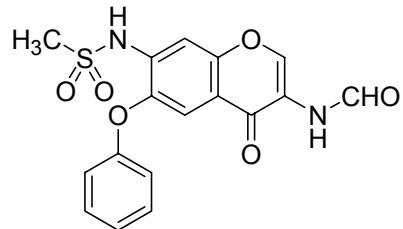


## 及び鏡像異性体

登録番号 : 15-1-B6

JAN (日本名) : イグラチモド

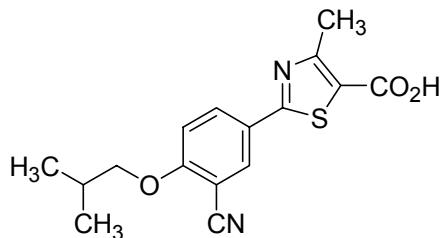
J A N (英名) : Iguratimod



登録番号 : 15-2-B1

JAN (日本名) : フェブキソstatt

JAN (英名) : Febuxostat



登録番号 : 15-2-B2

JAN (日本名) : インターフェロン ベータ-1a (遺伝子組換え)

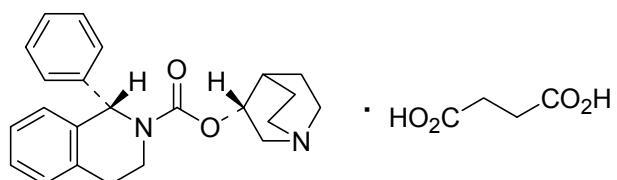
JAN (英名) : Interferon Beta-1a (Genetical Recombination)

構造式なし

登録番号 : 15-2-B3

JAN (日本名) : コハク酸ソリフェナシン

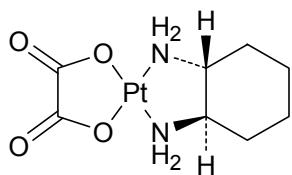
JAN (英名) : Solifenacin Succinate



登録番号 : 15-2-B4

JAN (日本名) : オキサリプラチン

JAN (英名) : Oxaliplatin



登録番号 : 15-2-B5

JAN (日本名) : インスリン デテミル (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Insulin Detemir (Genetical Recombination)

構造式なし

登録番号 : 15-3-B1

JAN (日本名) : オマリズマブ (遺伝子組換え)

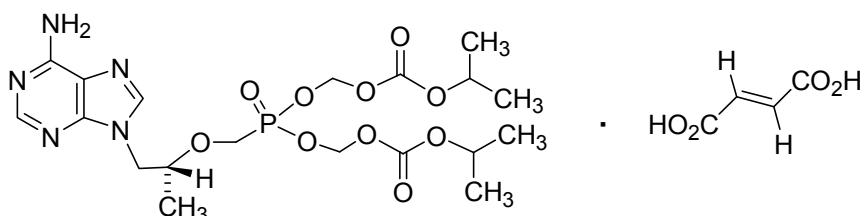
JAN (英名) : Omalizumab (Genetical Recombination)

構造式なし

登録番号 : 15-3-B2

JAN (日本名) : フマル酸テノホビル ジソプロキシリ

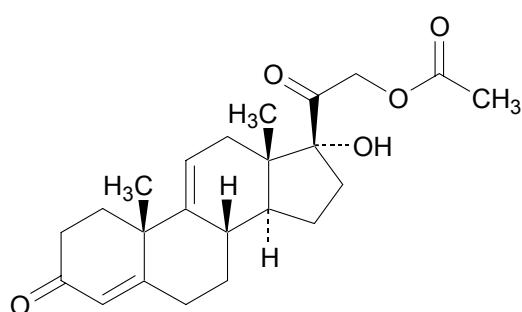
JAN (英名) : Tenofovir Disoproxil Fumarate



登録番号 : 15-3-B3

JAN (日本名) : 酢酸アネコルタブ

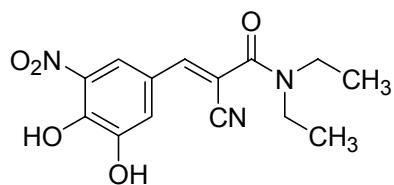
JAN (英名) : Anecortave Acetate



登録番号 : 15-3-B4

JAN (日本名) : エンタカポン

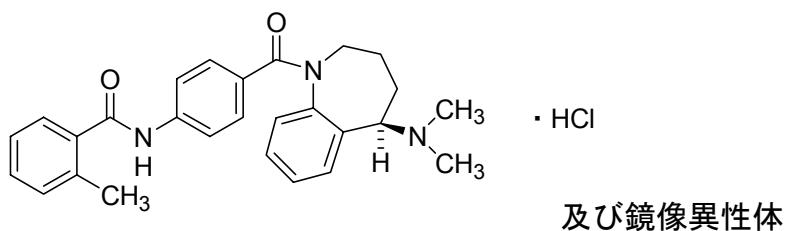
JAN (英名) : Entacapone



登録番号 : 15-3-B5

JAN (日本名) : 塩酸モザバプタン

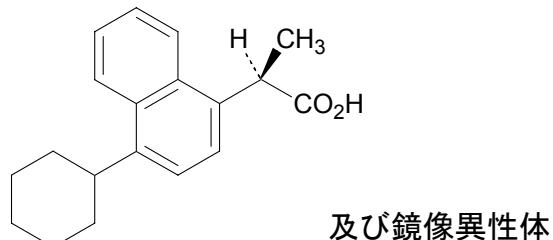
JAN (英名) : Mozavaptan Hydrochloride



登録番号 : 15-3-B6

JAN (日本名) : ベダプロフェン

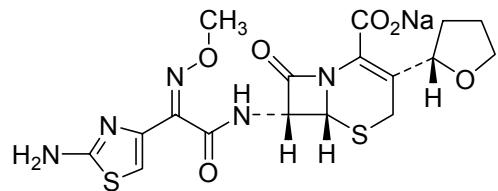
JAN (英名) : Vedaprofen



登録番号 : 15-3-B7

JAN (日本名) : セフオベシンナトリウム

JAN (英名) : Cefovecin Sodium



登録番号 : 15-3-B8

JAN (日本名) : ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)

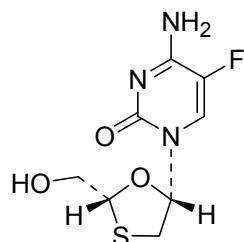
JAN (英名) : Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination)

構造式なし

登録番号 : 15-3-B9

JAN (日本名) : エムトリシタビン

JAN (英名) : Emtricitabine



(別表3)

登録番号 : 10-2-A1

[変更前]

JAN (日本名) : テビペネム

JAN (英名) : tebipenem

[変更後]

JAN (日本名) : テビペネム ピボキシル

JAN (英名) : Tebipenem Pivoxil

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠  
(エルビテグラビル／コビシstatt／エムトリシタビン／  
テノホビル ジソプロキシルフル酸塩)

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

日本たばこ産業株式会社

## 目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ .....	3
------------------------------	---

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠に含まれるエルビテグラビル、コビシスタット、エムトリシタбин、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の4成分のうち、エルビテグラビル及びコビシスタットの2成分は新有効成分含有医薬品に該当する。エムトリシタбин及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の2成分はいずれも既に劇薬に指定されている。

化学名・別名	6-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]-1-[(2S)-1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル]-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（別名エルビテグラビル）及びその製剤 {(2R,5R)-5-[(2S)-2-(3-メチル-3-[(2-(1-メチルエチル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル)ウレイド)-4-(モルホリン-4-イル)ブタンアミド]-1,6-ジフェニルヘキサン-2-イル}カルバミン酸チアゾール-5-イルメチル（別名コビシスタット）及びその製剤 4-アミノ-5-フルオロ-1-[(2R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-オキサチオラン-5-イル]ピリミジン-2(1H)-オノン（別名エムトリシタбин），その塩類及びそれらの製剤 ビス(イソプロポキシカルボニルオキシメチル){[(1R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-1-メチルエトキシ]メチル}ホスホナート（別名テノホビル ジソプロキシル），その塩類及びそれらの製剤			
構造式	エルビテグラビル  エムトリシタбин  コビシスタット  テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 			
効能・効果	HIV-1 感染症			
用法・用量	通常、成人には1回1錠（エルビテグラビルとして150mg、コビシスタットとして150mg、エムトリシタбинとして200mg及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として300mgを含有）を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。			
劇薬等の指定				
市販名及び有効成分・分量	製剤：スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠（1錠中、エルビテグラビルとして150mg、コビシスタットとして150mg、エムトリシタбинとして200mg及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として300mg（テノホビル ジソプロキシルとして245mg）を含有）			

毒 性	【エルビテグラビル】					
	単回投与 (急性)					
	動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)			
	ラット	経口	>2,000			
	イヌ	経口	>1,000			
	反復投与 (亜急性及び慢性)					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	マウス	13週	経口	100/500/2,000	2,000	2,000 mg/kg (♀) で体重増加量の軽度減少
	ラット	1カ月	経口	100/300/ 1,000/2,000	>2,000	1,000 mg/kg 以上で白色便, 流涎 300 mg/kg 以上で盲腸重量の増加, 十二指腸 及び空腸の粘膜固有層に脂肪滴／脂肪空胞
	ラット	3カ月	経口	100/300/ 1,000/2,000	>2,000	1,000 mg/kg 以上で白色便, 流涎 1,000 mg/kg (♂) 及び 2,000 mg/kg (♂♀) で 盲腸重量の増加 1,000 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
	ラット	6カ月	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 (♂), 300 mg/kg (♂) 及び 2,000 mg/kg (♂♀) 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	1カ月	経口	10/30/100	>100	100 mg/kg (♂) で血中カリウム低下, 盲腸拡張
	イヌ	9カ月	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
	【コビシスタート】					
	単回投与 (急性)					
	動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)			
	ラット	経口	>500			
	マウス	経口	300			
	反復投与 (亜急性及び慢性)					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	マウス	3カ月	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 (♂) で血中 ALT 及び AST 上昇 50 mg/kg (♂) で肝重量増加及び軽微な肝細胞肥大
	ラット	4週	経口	10/20/50/100	50	100 mg/kg で流涎及び皮膚／被毛の汚れ 50 mg/kg 以上で血液学的及び血液生化学的パラメータの軽度変化 (赤血球数の減少, 網状赤血球絶対数及び血小板数の増加, 総蛋白, アルブミン, グロブリン, コレステロール及びカルシウムの増加, AST の減少) 50 mg/kg (♀) 及び 100 mg/kg (♂♀) で尿量増加, 尿 pH 上昇及び尿比重低下 50 mg/kg 以上で肝重量増加, 100 mg/kg (♀) で甲状腺／副甲状腺重量増加 100 mg/kg で肝細胞肥大, 50 mg/kg 以上で甲状腺濾胞細胞過形成／肥大 (軽度) 20 mg/kg (♀) 及び 50 mg/kg (♂♀) で CYP3A 活性上昇
(次ページに続く)						

反復投与（亜急性及び慢性）続き						
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	26週	経口	10/30/100	30	100 mg/kg (♀) で死亡 2例 100 mg/kg (♂) 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、MCV 及び MCH の軽微な減少, 100 mg/kg (♂) で赤血球数の軽微な減少, 30 mg/kg (♂) 及び 100 mg/kg (♂♀) 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 (♂) で T4 低下 30 mg/kg (♀) 及び 100 mg/kg (♂♀) で肝 CYP1A 及び CYP3A 活性上昇 100 mg/kg で肝 CYP2C 活性低下 (♂) 及び上昇 (♀) 30 mg/kg 以上で甲状腺及び肝重量の増加 10 mg/kg 1例 (♀), 30 mg/kg 1例 (♀) 及び 100 mg/kg (♂♀) 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）
毒 性	イヌ	4週	経口	5/15/45/ 45→30(♀)*	15	15 mg/kg 以上で嘔吐及び流涎 45 mg/kg で摂餌量減少 (♀), 体重減少 (♂♀), 15 mg/kg (♂) 及び 45/30 mg/kg (♂♀) で肝重量増加, 45 mg/kg (♂) で軽度 ALT 増加 45/30 mg/kg で肝細胞の空胞化 15 mg/kg (♀) 及び 45 mg/kg (♀) で軽度 PR 間隔延長（投与 3 日目） 5 mg/kg 以上で CYP3A 活性低下
	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 (♀, 投与 26 週目のみ) 及び 20 mg/kg (♂♀, 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 (♂), アルブミン減少 (♂), ALP 上昇 (♂♀) 20 mg/kg で軽度尿量増加 (♀), 尿浸透圧／尿比重低下 (♀), ビリルビン尿発現頻度増加 (♂) 10 及び 20 mg/kg で肝重量増加及び軽微肝細胞肥大

\* : 45 mg/kg 群の雌は、体重減少と削瘦のため投与 11 日目に投与を中止し、14 日目から用量を 30 mg/kg に変更し、14 日間投与した

<b>【エムトリシタビン】</b> <b>単回投与 (急性)</b>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量 (mg/kg)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td><td>経口</td><td>&gt;4,000</td></tr> <tr> <td>マウス</td><td>経口</td><td>&gt;4,000</td></tr> </tbody> </table>						動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	ラット	経口	>4,000	マウス	経口	>4,000																																
動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)																																													
ラット	経口	>4,000																																													
マウス	経口	>4,000																																													
<b>反復投与 (亜急性及び慢性)</b>																																															
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/日)</th><th>無毒性量 (mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td><td>4 週</td><td>経口</td><td>120/600/3,000</td><td>600</td><td>3,000 mg/kg で赤血球数低下, MCH, MCV 及び赤血球分布幅増加, 脾, 心, 下垂体, 卵巣重量増加, 精巣及び胸腺重量低下</td></tr> <tr> <td>マウス</td><td>6 カ月</td><td>経口</td><td>120/600/3,000</td><td>600</td><td>3,000 mg/kg (♀) 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</td></tr> <tr> <td>ラット</td><td>3 カ月</td><td>経口</td><td>120/600/3,000</td><td>600</td><td>3,000 mg/kg で軽度貧血, 下垂体及び甲状腺重量の低値</td></tr> <tr> <td>サル</td><td>4 週</td><td>経口</td><td>80/400/2,000</td><td>&gt;2,000</td><td>2,000 mg/kg (♀) で軟便</td></tr> <tr> <td>サル</td><td>3 カ月</td><td>経口</td><td>40/200/1,000</td><td>&gt;1,000</td><td>毒性所見なし</td></tr> <tr> <td>サル</td><td>1 年</td><td>経口</td><td>50/200/500</td><td>500</td><td>500 mg/kg (♀) で軽度赤血球数低下, MCH 増加</td></tr> </tbody> </table>						動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	マウス	4 週	経口	120/600/3,000	600	3,000 mg/kg で赤血球数低下, MCH, MCV 及び赤血球分布幅増加, 脾, 心, 下垂体, 卵巣重量増加, 精巣及び胸腺重量低下	マウス	6 カ月	経口	120/600/3,000	600	3,000 mg/kg (♀) 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	ラット	3 カ月	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	4 週	経口	80/400/2,000	>2,000	2,000 mg/kg (♀) で軟便	サル	3 カ月	経口	40/200/1,000	>1,000	毒性所見なし	サル	1 年	経口	50/200/500	500	500 mg/kg (♀) で軽度赤血球数低下, MCH 増加
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																										
マウス	4 週	経口	120/600/3,000	600	3,000 mg/kg で赤血球数低下, MCH, MCV 及び赤血球分布幅増加, 脾, 心, 下垂体, 卵巣重量増加, 精巣及び胸腺重量低下																																										
マウス	6 カ月	経口	120/600/3,000	600	3,000 mg/kg (♀) 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																																										
ラット	3 カ月	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	4 週	経口	80/400/2,000	>2,000	2,000 mg/kg (♀) で軟便																																										
サル	3 カ月	経口	40/200/1,000	>1,000	毒性所見なし																																										
サル	1 年	経口	50/200/500	500	500 mg/kg (♀) で軽度赤血球数低下, MCH 増加																																										
<b>【テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩】</b> <b>単回投与 (急性)</b>																																															
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量 (mg/kg)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td><td>経口</td><td>&gt;1,500</td></tr> <tr> <td>イヌ</td><td>経口</td><td>&gt;270</td></tr> </tbody> </table>						動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	ラット	経口	>1,500	イヌ	経口	>270																																	
動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)																																													
ラット	経口	>1,500																																													
イヌ	経口	>270																																													
<b>反復投与 (亜急性及び慢性)</b>																																															
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/日)</th><th>無毒性量 (mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td><td>28 日</td><td>経口</td><td>20/100/500</td><td>100</td><td>500 mg/kg で血中 ALT 軽度上昇, 腎重量低下</td></tr> <tr> <td>イヌ</td><td>28 日</td><td>経口</td><td>3/10/30</td><td>3</td><td>10 mg/kg 以上で尿細管の変性／再生 30 mg/kg で摂餌量低下, 血中 BUN 及びクレアチニン増加, 体重軽度低下, ビリルビン軽度増加</td></tr> <tr> <td>サル</td><td>56 日</td><td>経口</td><td>30/250/600</td><td>—</td><td>30 mg/kg 以上で血中 ALT, AST 軽度増加, 無機リン低下 250 mg/kg 以上で水様便, 嘔吐, 血中 PTH 低下, 腎重量増加, 尿細管上皮の孤在性細胞壊死, 肿大, 細胞質内微細顆粒, 尿中カルシウム上昇, 胸腺萎縮 600 mg/kg で重度腎不全</td></tr> <tr> <td>マウス</td><td>13 週</td><td>経口</td><td>100/300/ 1,000→600*</td><td>100</td><td>被験物質に起因した死亡, 一般状態, 体重, 摂餌量及び臨床検査における所見なし 300 mg/kg 以上で十二指腸粘膜上皮細胞の肥大</td></tr> </tbody> </table>						動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	28 日	経口	20/100/500	100	500 mg/kg で血中 ALT 軽度上昇, 腎重量低下	イヌ	28 日	経口	3/10/30	3	10 mg/kg 以上で尿細管の変性／再生 30 mg/kg で摂餌量低下, 血中 BUN 及びクレアチニン増加, 体重軽度低下, ビリルビン軽度増加	サル	56 日	経口	30/250/600	—	30 mg/kg 以上で血中 ALT, AST 軽度増加, 無機リン低下 250 mg/kg 以上で水様便, 嘔吐, 血中 PTH 低下, 腎重量増加, 尿細管上皮の孤在性細胞壊死, 肿大, 細胞質内微細顆粒, 尿中カルシウム上昇, 胸腺萎縮 600 mg/kg で重度腎不全	マウス	13 週	経口	100/300/ 1,000→600*	100	被験物質に起因した死亡, 一般状態, 体重, 摂餌量及び臨床検査における所見なし 300 mg/kg 以上で十二指腸粘膜上皮細胞の肥大												
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																										
ラット	28 日	経口	20/100/500	100	500 mg/kg で血中 ALT 軽度上昇, 腎重量低下																																										
イヌ	28 日	経口	3/10/30	3	10 mg/kg 以上で尿細管の変性／再生 30 mg/kg で摂餌量低下, 血中 BUN 及びクレアチニン増加, 体重軽度低下, ビリルビン軽度増加																																										
サル	56 日	経口	30/250/600	—	30 mg/kg 以上で血中 ALT, AST 軽度増加, 無機リン低下 250 mg/kg 以上で水様便, 嘔吐, 血中 PTH 低下, 腎重量増加, 尿細管上皮の孤在性細胞壊死, 肿大, 細胞質内微細顆粒, 尿中カルシウム上昇, 胸腺萎縮 600 mg/kg で重度腎不全																																										
マウス	13 週	経口	100/300/ 1,000→600*	100	被験物質に起因した死亡, 一般状態, 体重, 摂餌量及び臨床検査における所見なし 300 mg/kg 以上で十二指腸粘膜上皮細胞の肥大																																										
<small>* : 投与 9 日に用量を 1,000 mg/kg から 600 mg/kg に変更 (次ページに続く)</small>																																															

反復投与（亜急性及び慢性）続き																																		
毒 性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																												
	ラット	42週	経口	30/100/300/ 1,000	30	100 mg/kg 以上で十二指腸粘膜上皮細胞の肥大 300 mg/kg 以上で体重増加抑制, 胃炎, 盲腸炎, 結腸炎, 十二指腸粘膜上皮の過形成 1,000 mg/kg で摂餌量低下, 白血球数, 好中球数増加, 血中 AST, ALT, クレアチニン増加, 尿 pH 低下, 十二指腸炎, 空腸炎, 回腸炎, 盲腸粘膜萎縮, 結腸粘膜萎縮, 空腸粘膜上皮の肥大, 回腸絨毛萎縮 骨関連所見： 100 mg/kg 以上で尿中デオキシピリジノリン増加 300 mg/kg 以上で血中オステオカルシン, PTH の一過性軽度増加, 骨ミネラル含量及び密度低下 1,000 mg/kg で尿中カルシウム, 無機リン増加																												
	イヌ	42週	経口	3/10/30	3	10 mg/kg 以上で一過性体重減少, 尿細管拡張及び変性／再生, 間質性腎炎 30 mg/kg で血中クレアチニン, ビリルビン及び ALP 増加, 尿量増加, 糖尿及び蛋白尿, 肝小葉中心部うつ血及び色素沈着 骨関連所見： 30 mg/kg で尿中 N-telopeptide, カルシウム, 無機リン増加, 血中骨型 ALP 増加, 1,25-vitamin D <sub>3</sub> 低下, 骨ミネラル含量及び密度低下																												
スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠 海外臨床試験：GS-US-236-0102 試験, GS-US-236-0103 試験																																		
副作用	<p><u>副作用発現率</u> 330/701 = 47.1%</p> <table> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>発現率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>悪心</td> <td>15.7%</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>12.1%</td> </tr> <tr> <td>異常な夢</td> <td>8.7%</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>7.1%</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>4.4%</td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>3.0% 等</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>臨床検査値異常発現率</u> 146/701 = 20.8% (因果関係評価せず, Grade3/4)</p> <table> <thead> <tr> <th>臨床検査値異常の種類</th> <th>発現率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血中クレアチニンホスホキナーゼ増加</td> <td>6.6%</td> </tr> <tr> <td>尿中赤血球陽性</td> <td>3.3%</td> </tr> <tr> <td>血中アミラーゼ増加</td> <td>2.9%</td> </tr> <tr> <td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td> <td>2.4%</td> </tr> <tr> <td>好中球数減少</td> <td>1.9%</td> </tr> <tr> <td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td> <td>1.9% 等</td> </tr> </tbody> </table>						副作用の種類	発現率	悪心	15.7%	下痢	12.1%	異常な夢	8.7%	頭痛	7.1%	疲労	4.4%	浮動性めまい	3.0% 等	臨床検査値異常の種類	発現率	血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	6.6%	尿中赤血球陽性	3.3%	血中アミラーゼ増加	2.9%	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2.4%	好中球数減少	1.9%	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1.9% 等
副作用の種類	発現率																																	
悪心	15.7%																																	
下痢	12.1%																																	
異常な夢	8.7%																																	
頭痛	7.1%																																	
疲労	4.4%																																	
浮動性めまい	3.0% 等																																	
臨床検査値異常の種類	発現率																																	
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	6.6%																																	
尿中赤血球陽性	3.3%																																	
血中アミラーゼ増加	2.9%																																	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2.4%																																	
好中球数減少	1.9%																																	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1.9% 等																																	
会 社	製造販売：日本たばこ産業株式会社 製剤：輸入																																	

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠

(エルビテグラビル／コビシstatt／エムトリシタビン／  
テノホビル ジソプロキシルフル酸塩)

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

日本たばこ産業株式会社

## 第3部 (モジュール3) 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	表 題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.1 第3部 (モジュール3) 目次				
3.1	該当資料なし			
3.2 データ又は報告書				
3.2.S 原薬 (エルビテグラビル)				
3.2.S.1 一般情報				
3.2.S.1.1 名称				
3.2.S.1.1-1	Nomenclature	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2 構造				
3.2.S.1.2-1	Structure	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3 一般特性				
3.2.S.1.3-1	General Properties	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造				
3.2.S.2.1 製造業者				
3.2.S.2.1-1	Manufacturer(s)	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール				
3.2.S.2.2-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理				
3.2.S.2.3-1	Control of Materials	海外	社内資料	評価

資料番号	表題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.S.2.3-2	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-3	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-4	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-5	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-6	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-7	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-8	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-9	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-10	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-11	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-12	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-13	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-14	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-15	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理				
3.2.S.2.4-1	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内資料	評価

資料番号	表題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.S.2.4-2	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-3	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価				
3.2.S.2.5-1	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯				
3.2.S.2.6-1	Manufacturing Process Development	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 特性				
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明				
3.2.S.3.1-1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2 不純物				
3.2.S.3.2-1	Impurities	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理				
3.2.S.4.1 規格及び試験方法				
3.2.S.4.1-1	Specification	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.1-2	Elvitegravir Drug Substance	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）				
3.2.S.4.2-1	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-2	Appearance Test	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.S.4.2-3	Identification, Assay, and Impurities of Elvitegravir Drug Substance by HPLC	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-4	Identification, Assay, and Impurities of Elvitegravir Drug Substance by UPLC	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-5	Enantiomeric Purity of Elvitegravir Drug Substance by HPLC	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-6	Residual Solvents of Elvitegravir Drug Substance by Headspace Gas Chromatography	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-7	Elvitegravir Drug Substance Particle Size Distribution by Laser Light Scattering	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-8	Identification of Elvitegravir Drug Substance by UV Spectrophotometry	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-9	Determination of Residual Acetamide Content in Elvitegravir Drug Substance	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション				
3.2.S.4.3-1	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-2	Validation of TM-141 (STM-0010/STM-2145): Identification, Assay, and Impurities of Elvitegravir Drug Substance	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-3	Validation of TM-142 (STM-1031): Enantiomeric Purity of Elvitegravir Drug Substance by HPLC	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-4	Validation of TM-143 (STM-0011): Residual Solvents of Elvitegravir Drug Substance by HSGC	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-5	Validation of TM-144 (STM-1030): Elvitegravir Drug Substance Particle Size Distribution by Laser Light Scattering	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-6	Report for Validation of STM-1976 “Determination of Residual Acetamide Content in GS-9137 and GS-9205 by GC/NPD”	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4 ロット分析				
3.2.S.4.4-1	Batch Analyses	海外	社内資料	評価

資料番号	表題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性				
3.2.S.4.5-1	Justification of Specification	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質				
3.2.S.5-1	Reference Standards or Materials	海外	社内資料	評価
3.2.S.5-2	Analytical Report of Elvitegravir Reference Standard (Lot RS-B-9137-2)	海外	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系				
3.2.S.6-1	Container Closure System	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性				
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論				
3.2.S.7.1-1	Stability Summary and Conclusions	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施				
3.2.S.7.2-1	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3 安定性データ				
3.2.S.7.3-1	Stability Data	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2	■ 20■05140037 long-term	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-3	■ ■1023 accelerated	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-4	■ 20■05140037 accelerated	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-5	■ 20■05170335 long-term	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.S.7.3-6	■■1090 accelerated	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-7	■ 20■05170335 accelerated	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-8	■ 20■05200274 long-term	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-9	■■1135 accelerated	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-10	■ 20■05200274 accelerated	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-11	■■1023 long-term	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-12	■ L■328A1 accelerated	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-13	■■1090 long-term	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-14	■■1135 long-term	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-15	■■ PP-1003-1001 photostability	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-16	■ L■328A1 long-term	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-17	■■ PP-1003-1003 long term	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-18	■■ PP-1003-1003 accelerated	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-19	■■ PP-1003-1004 long term	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-20	■■ PP-1003-1004 accelerated	海外	社内資料	評価

資料番号	表題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.S.7.3-21	■ PP-1003-1005 long term	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-22	■ PP-1003-1005 accelerated	海外	社内資料	評価
3.2.S 原薬（コビシスタット）				
3.2.S.1 一般情報				
3.2.S.1.1 名称				
3.2.S.1.1-1	Nomenclature	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2 構造				
3.2.S.1.2-1	Structure	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3 一般特性				
3.2.S.1.3-1	General Properties	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造				
3.2.S.2.1 製造業者				
3.2.S.2.1-1	Manufacturer(s)	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール				
3.2.S.2.2-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理				
3.2.S.2.3-1	Control of Materials	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-2	■	海外	社内資料	評価

資料番号	表題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.S.2.3-3	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-4	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-5	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-6	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-7	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-8	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-9	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-10	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-11	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-12	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-13	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-14	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-15	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-16	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-17	[REDACTED]	海外	社内資料	評価

資料番号	表題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.S.2.3-18	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-19	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-20	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-21	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-22	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-23	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-24	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-25	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-26	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理				
3.2.S.2.4-1	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価				
3.2.S.2.5-1	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯				
3.2.S.2.6-1	Manufacturing Process Development	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.S.3 特性				
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明				
3.2.S.3.1-1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2 不純物				
3.2.S.3.2-1	Impurities	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理				
3.2.S.4.1 規格及び試験方法				
3.2.S.4.1-1	Specification	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.1-2	Cobicistat on Silicon Dioxide Drug Substance (GSPEC-188-00.00)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.1-3	Cobicistat on Silicon Dioxide Drug Substance (GSPEC-188-01.02)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）				
3.2.S.4.2-1	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-2	Appearance Test	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-3	Identification of Cobicistat in Cobicistat on Silicon Dioxide by UV Spectrophotometry	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-4	Identification of Cobicistat in Cobicistat on Silicon Dioxide Drug Substance by Infrared Spectrophotometry	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-5	Identification, Assay, and Impurities of Cobicistat on Silicon Dioxide Drug Substance by HPLC	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-6	Chiral Purity of Cobicistat on Silicon Dioxide Drug Substance by HPLC	海外	社内資料	評価

資料番号	表題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.S.4.2-7	Residual Solvents of Cobicistat on Silicon Dioxide Drug Substance by Headspace Gas Chromatography	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-8	Determination of Heavy Metals in Cobicistat on Silicon Dioxide Drug Substance by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション				
3.2.S.4.3-1	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-2	Validation of TM-139 (STM-1716): Residual Solvents of Cobicistat on Silicon Dioxide Drug Substance by HSGC	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-3	Validation of TM-140 (STM-1920): Chiral Purity of Cobicistat on Silicon Dioxide Drug Substance by HPLC	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-4	Validation of TM-145 (STM-1108): Identification, Assay, and Impurities of Cobicistat on Silicon Dioxide Drug Substance by HPLC	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-5	Validation of TM-146 (STM-1991): Identification of Cobicistat in Cobicistat on Silicon Dioxide by UV Spectrophotometry	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-6	Validation of TM-147 (STM-2115): Identification of Cobicistat in Cobicistat on Silicon Dioxide Drug Substance by Infrared Spectrophotometry	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-7	Validation of TM-148 (STM-2098): Determination of Metals in Cobicistat on Silicon Dioxide Drug Substance by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4 ロット分析				
3.2.S.4.4-1	Batch Analyses	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性				
3.2.S.4.5-1	Justification of Specification	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質				
3.2.S.5-1	Reference Standards or Materials	海外	社内資料	評価
3.2.S.5-2	Analytical Report of Cobicistat Reference Standard (Lot RS-D-9350-1)	海外	社内資料	評価

資料番号	表題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.S.6 容器及び施栓系				
3.2.S.6-1	Container Closure System	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性				
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論				
3.2.S.7.1-1	Stability Summary and Conclusions	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.1-2	SAS Assay	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.1-3	SAS Assay (GS-9407)	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.1-4	SAS Assay (Total Impurities)	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施				
3.2.S.7.2-1	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3 安定性データ				
3.2.S.7.3-1	Stability Data	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2	■ 9350-BC-1E Long-term	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-3	■ 9350-BC-1E Accelerated	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-4	■ 9350-BC-4E Long-term	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-5	■ 9350-BC-4E Accelerated	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-6	■ 9350-CC-2P Long-term	海外	社内資料	評価

資料番号	表題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.S.7.3-7	■ 9350-CC-2P Accelerated	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-8	■ 9350-CC-2P Stress Study 30°C/75% RH	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-9	■ PP-1001-0001 Long-term	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-10	■ PP-1001-0001 Accelerated	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-11	■ PP-1001-0001 Stress Study 30°C/75% RH	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-12	■ 9350-CC-3P Photostability	海外	社内資料	評価
3.2.S 原薬（エムトリシタビン）				
3.2.S.1 一般情報				
3.2.S.1.1 名称				
3.2.S.1.1-1	Nomenclature	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2 構造				
3.2.S.1.2-1	Structure	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3 一般特性				
3.2.S.1.3-1	General Properties	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造				
3.2.S.2.1 製造業者				
3.2.S.2.1-1	Manufacturer(s)	海外	社内資料	評価

資料番号	表題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール			
3.2.S.2.2	該当資料なし			
3.2.S.2.3	原材料の管理			
3.2.S.2.3	該当資料なし			
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理			
3.2.S.2.4	該当資料なし			
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価			
3.2.S.2.5	該当資料なし			
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯			
3.2.S.2.6	該当資料なし			
3.2.S.3	特性			
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明			
3.2.S.3.1	該当資料なし			
3.2.S.3.2	不純物			
3.2.S.3.2	該当資料なし			
3.2.S.4	原薬の管理			
3.2.S.4.1	規格及び試験方法			
3.2.S.4.1-1	Specification	海外	社内資料	評価

資料番号	表題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）			
3.2.S.4.2	該当資料なし			
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション			
3.2.S.4.3	該当資料なし			
3.2.S.4.4	ロット分析			
3.2.S.4.4	該当資料なし			
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性			
3.2.S.4.5	該当資料なし			
3.2.S.5	標準品又は標準物質			
3.2.S.5	該当資料なし			
3.2.S.6	容器及び施栓系			
3.2.S.6	該当資料なし			
3.2.S.7	安定性			
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論			
3.2.S.7.1	該当資料なし			
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施			
3.2.S.7.2	該当資料なし			
3.2.S.7.3	安定性データ			
3.2.S.7.3	該当資料なし			

資料番号	表題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.S 原薬 (テノホビルジソプロキシルフルマ酸塩)				
3.2.S.1 一般情報				
3.2.S.1.1 名称				
3.2.S.1.1-1	Nomenclature	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2 構造				
3.2.S.1.2-1	Structure	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3 一般特性				
3.2.S.1.3-1	General Properties	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造				
3.2.S.2.1 製造業者				
3.2.S.2.1-1	Manufacturer(s)	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール				
3.2.S.2.2	該当資料なし			
3.2.S.2.3 原材料の管理				
3.2.S.2.3	該当資料なし			
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理				
3.2.S.2.4	該当資料なし			
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価				
3.2.S.2.5	該当資料なし			

資料番号	表題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯			
3.2.S.2.6	該当資料なし			
3.2.S.3	特性			
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明			
3.2.S.3.1	該当資料なし			
3.2.S.3.2	不純物			
3.2.S.3.2	該当資料なし			
3.2.S.4	原薬の管理			
3.2.S.4.1	規格及び試験方法			
3.2.S.4.1-1	Specification	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）			
3.2.S.4.2	該当資料なし			
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション			
3.2.S.4.3	該当資料なし			
3.2.S.4.4	ロット分析			
3.2.S.4.4	該当資料なし			
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性			
3.2.S.4.5	該当資料なし			

資料番号	表題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.S.5 標準品又は標準物質				
3.2.S.5	該当資料なし			
3.2.S.6 容器及び施栓系				
3.2.S.6	該当資料なし			
3.2.S.7 安定性				
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論				
3.2.S.7.1	該当資料なし			
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施				
3.2.S.7.2	該当資料なし			
3.2.S.7.3 安定性データ				
3.2.S.7.3	該当資料なし			

資料番号	表題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.P 製剤				
3.2.P.1 製剤及び処方				
3.2.P.1-1	Description and Composition of the Drug Product	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯				
3.2.P.2.1 製剤成分				
3.2.P.2.1-1	Components of the Drug Product	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2 製剤				
3.2.P.2.2-1	Drug Product	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯				
3.2.P.2.3-1	Manufacturing Process Development	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4 容器及び施栓系				
3.2.P.2.4-1	Container Closure System	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴				
3.2.P.2.5-1	Microbiological Attributes	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性				
3.2.P.2.6-1	Compatibility	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造				
3.2.P.3.1 製造者				
3.2.P.3.1-1	Manufacturer(s)	海外	社内資料	評価

資料番号	表題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.P.3.2 製造処方				
3.2.P.3.2-1	Batch Formula	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール				
3.2.P.3.3-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理				
3.2.P.3.4-1	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価				
3.2.P.3.5-1	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理				
3.2.P.4.1 規格及び試験方法				
3.2.P.4.1-1	Specifications	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1-2	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1-3	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）				
3.2.P.4.2-1	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション				
3.2.P.4.3-1	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価

資料番号	表題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性				
3.2.P.4.4-1	Justification of Specifications	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤				
3.2.P.4.5-1	Excipients of Human or Animal Origin	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5-2	Magnesium Stearate	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5-3	Lactose Monohydrate	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5-4	██████████	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6 新規添加剤				
3.2.P.4.6-1	Novel Excipients	海外	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理				
3.2.P.5.1 規格及び試験方法				
3.2.P.5.1-1	Specifications	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.1-2	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF Tablets	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）				
3.2.P.5.2-1	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-2	Appearance Test	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-3	Content Uniformity Determination of EVG/COBI/FTC/TDF Tablets	海外	社内資料	評価

資料番号	表題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.P.5.2-4	Identification of EVG/COBI/FTC/TDF Tablets by TLC	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-5	Identification, Assay, and Degradation Product Content of EVG/COBI/FTC/TDF Tablets	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-6	Dissolution of EVG/COBI/FTC/TDF Tablets	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-7	TM-169: Dissolution of EVG/COBI/FTC/TDF Tablets	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-8	Development and Method Rationale for Dissolution Method TM-153 for EVG/COBI/FTC/TDF Film-Coated Tablets	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-9	Development and Method Rationale for Dissolution Method TM-169 for EVG/COBI/FTC/TDF Film-Coated Tablets	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション				
3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	Validation of TM-150 (STM-1829): Content Uniformity Determination of EVG/COBI/FTC/TDF Tablets	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	Validation of TM-151 (STM-2201): Identification of EVG/COBI/FTC/TDF Tablets by TLC	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-4	Validation of TM-152 (STM-1388): Identification, Assay, and Degradation Product Content of EVG/COBI/FTC/TDF Tablets	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-5	Validation of TM-153 (STM-1817): Dissolution of EVG/COBI/FTC/TDF Tablets	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-6	Validation of TM-169 (STM-2511): Dissolution of EVG/COBI/FTC/TDF Tablets	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4 ロット分析				
3.2.P.5.4-1	Batch Analyses	海外	社内資料	評価

資料番号	表題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.P.5.5 不純物の特性				
3.2.P.5.5-1	Characterization of Impurities	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性				
3.2.P.5.6-1	Justification of Specifications	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質				
3.2.P.6-1	Reference Standards or Materials [EVG]	海外	社内資料	評価
3.2.P.6-2	Analytical Report of Elvitegravir Reference Standard RS-B-9137-2	海外	社内資料	評価
3.2.P.6-3	Reference Standards or Materials [COBI]	海外	社内資料	評価
3.2.P.6-4	Analytical Report of Cobicistat Reference Standard RS-D-9350-1	海外	社内資料	評価
3.2.P.6-5	Reference Standards or Materials [FTC]	海外	社内資料	評価
3.2.P.6-6	Analytical Report of Emtricitabine Reference Standard RS-C-9019-4	海外	社内資料	評価
3.2.P.6-7	Reference Standards or Materials [TDF]	海外	社内資料	評価
3.2.P.6-8	Analytical Report of Tenofovir Disoproxil Fumarate Reference Standard RS-E-4331-05-2	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系				
3.2.P.7-1	Container Closure System	海外	社内資料	評価

資料番号	表題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.P.8 安定性				
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論				
3.2.P.8.1-1	Stability Summary and Conclusions	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-2	BK [REDACTED] 02B1 Long-term 25°C/60% RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-3	BK [REDACTED] 02B1 Long-term 30°C/75% RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-4	BK [REDACTED] 02B1 Accelerated 40°C/75% RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-5	BK [REDACTED] 04B1 Long-term 25°C/60% RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-6	BK [REDACTED] 04B1 Long-term 30°C/75% RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-7	BK [REDACTED] 04B1 Accelerated 40°C/75% RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-8	BK [REDACTED] 02B1 Long-term 25°C/60% RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-9	BK [REDACTED] 02B1 Long-term 30°C/75% RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-10	BK [REDACTED] 02B1 Accelerated 40°C/75% RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-11	BK [REDACTED] 03B1 Photostability	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-12	BK [REDACTED] 03B2 Long-term 25°C/60% RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-13	BK [REDACTED] 03B2 Long-term 30°C/75% RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-14	BK [REDACTED] 03B2 Accelerated 40°C/75% RH	海外	社内資料	評価

資料番号	表題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.P.8.1-15	████████ BK █████ 03D1 Accelerated 40°C/75% RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-16	████████ BK █████ 03D1 High Temperature 50°C	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-17	████████ BK █████ 03D1 High Humidity 25°C/80% RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-18	████████ BK █████ 03D1 Open Dish 25°C/60% RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-19	████████ BK █████ 03D1 Open Dish 30°C/75% RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施				
3.2.P.8.2-1	Post-Approval Stability Protocol and Commitment	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3 安定性データ				
3.2.P.8.3-1	Stability Data	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	Strength EVG 25°C/60% RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	Strength EVG 30°C/75% RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-4	Strength COBI 25°C/60% RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-5	Strength COBI 30°C/75% RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-6	Strength FTC 25°C/60% RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-7	Strength FTC 30°C/75% RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-8	Strength TDF 25°C/60% RH	海外	社内資料	評価

資料番号	表題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.P.8.3-9	Strength TDF 30°C/75% RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-10	Total TDF-Related Deg 25°C/60% RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-11	Total TDF-Related Deg 30°C/75% RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-12	[REDACTED] Deg 25°C/60% RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-13	[REDACTED] Deg 30°C/75% RH	海外	社内資料	評価
3.2.A その他				
3.2.A.1 製造施設及び設備				
3.2.A.1	該当資料なし			
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価				
3.2.A.2	該当資料なし			
3.2.A.3 添加剤				
3.2.A.3	該当資料なし			
3.2.R 各極の要求資料				
3.2.R	該当資料なし			
3.3 参考文献				
3.3	該当資料なし			

## 第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.1 第4部（モジュール4）目次							
4.1	該当資料なし						
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	[AD-216-2028] Inhibition of Human CYP3A Activity by GS-9350 <i>in vitro</i> (5.3.2.2-16参照)		～20[年]月[日]		海外	社内資料	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	[JTK303-PH-008] <i>In vitro</i> Pharmacology - Study of JTK-303 -		20[年]月[日]～ 20[年]月[日]		海外	社内資料	評価
4.2.1.2-2	[JTK303-PH-004] Effect of JTK-303 on Human Topoisomerase I and II Activities		20[年]月[日]～ 20[年]月[日]	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.1.2-3	[PC-183-2001] Cytotoxicity of GS-9137 in Stimulated and Unstimulated Peripheral Blood Mononuclear Cells	, et al.	～20[年]月[日]		海外	社内資料	評価
4.2.1.2-4	[TX-183-2009] <i>In vitro</i> evaluation of the effect of GS-9137 on mitochondrial DNA content in HepG2 liver cells		～20[年]月[日]		海外	社内資料	評価
4.2.1.2-5	[PC-216-2003] Cytotoxicity Profile of GS-9350	, et al.	～20[年]月[日]		海外	社内資料	評価
4.2.1.2-6	[PC-216-2004] <i>In vitro</i> Effect of GS-9350 on Human Adipocytes	, et al.	～20[年]月[日]		海外	社内資料	評価
4.2.1.2-7	[TX-168-2007] LeadProfilingScreen Data Report for Gilead Sciences, Inc.; GS-340649	, et al.	20[年]月[日]～ 20[年]月[日]		海外	社内資料	評価
4.2.1.2-8	[TX-168-2011] Individual Tests Data for Report Gilead Sciences, Inc.; GS-340649	, et al.	20[年]月[日]～ 20[年]月[日]		海外	社内資料	評価
4.2.1.2-9	[PC-137-2004] LeadProfilingScreen Data Report for Gilead Sciences, Inc.; GS-017415	, et al.	20[年]月[日]～ 20[年]月[日]		海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.1.2-10	[PC-168-2005] Individual Tests Data Report for Gilead Sciences, Inc.; GS-017415	[REDACTED], et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	[JTK303-SP-001] Safety Pharmacology Studies of JTK-303 Effects of JTK-303 on the Central Nervous System in Rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-2	[JTK303-SP-003] Safety Pharmacology Studies of JTK-303 Effects of JTK-303 on hERG Current	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-3	[TX-183-2005] hERG Screen of M1(GS-9202) and M4 (GS-9200) Metabolites of GS-9137	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-4	[JTK303-SP-004] Safety Pharmacology Studies of JTK-303 Effects of JTK-303 on Action Potential Parameters in Isolated Guinea Pig Papillary Muscle	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-5	[JTK303-SP-002] Safety Pharmacology Studies of JTK-303 Effects of JTK-303 on the Cardiovascular and Respiratory Systems in Conscious Dogs	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-6	[JTK303-SP-007] Effect of JTK-303 on Urine Volume and Urinary Electrolytes Excretion in Saline-loaded Rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-7	[JTK303-SP-005] Effect of JTK-303 on Acetylcholine-, Histamine-, and BaCl <sub>2</sub> -induced Contraction in Isolated Guinea Pig Ileum	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-8	[JTK303-SP-006] Effect of JTK-303 on Gastrointestinal Transport of Charcoal Meal in Rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-9	[TX-216-2006] A Pharmacological Assessment of the Effect of GS-9350 on the Central Nervous System of the Albino Rat	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-10	[TX-216-2009] Effects of GS-9350 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-11	[TX-216-2015] Effects of GS-9350 and GS-017415 on Cardiac Ion Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.1.3-12	[TX-168-2012] Effect of GS-340649 and GS-017415 on Action Potentials in Isolated Rabbit Cardiac Purkinje Fibers	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-13	[PC-216-2007] Effect of GS-9350 on Isolated Rabbit Hearts	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-14	[PC-216-2009] An Examination of the Cardiovascular Effects of GS-9350, Atazanavir and GS-9350 + Atazanavir on the Isolated Heart of the Female Rabbit (Langendorff Method)	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-15	[TX-216-2008] A Pharmacological Assessment of the Effect of GS-9350 on the Cardiovascular System of the Beagle Dog Using Telemetry	██████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-16	[TX-216-2007] A Pharmacological Assessment of the Effect of GS-9350 on the Respiratory System of the Albino Rat	██████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-17	[PC-201-2002] Central Nervous System Safety Pharmacology Evaluation of GS-8374 and GS-9350 Administered by Oral Gavage to Male Rats	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-18	[PC-201-2004] Cardiovascular Safety Pharmacology and Toxicokinetic Evaluation of GS-8374 and GS-9350 Administered by Oral Gavage to Telemetry-Instrumented Conscious Male Beagle Dogs	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-19	[PC-201-2003] A Respiratory Safety Pharmacology Evaluation of GS-8374 and GS-9350 Administered by Oral Gavage to Male Rats Using Head-Out Plethysmography	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験						
4.2.1.4	該当資料なし						

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	[JTK303-AD-003] Validation of Assay Method for Determination of JTK-303 in Rat Plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-2	[JTK303-AD-004] Validation of Assay Method for Determination of JTK-303 in Dog Plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-3	[BA-183-2012] Quantitative Determination of Ritonavir in Rat Plasma by LC/MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-4	[BA-183-2003] Quantitative Determination of GS-9137, GS-9202 and GS-9200 in Mouse Plasma by LC/MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-5	[BA-183-2011] Quantitative Determination of GS-9137, GS-9202 and GS-9200 in Rat Plasma by LC/MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-6	[BA-183-2008] Quantitative Determination of GS-9137, GS-9202 and GS-9200 in Rat Breast Milk by LC/MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-7	[BA-216-2005] Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GS-9350 in Mouse Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-8	[BA-216-2010] Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GS-9612 in Mouse Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-9	[BA-216-2202] Validation of a Method for the Determination of GS-9350 in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-10	[BA-216-2008] Validation of a Method for the Determination of GS-9612 in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-11	[BA-216-2013] Validation of a Method for the Determination of GS-9350 in Rat Milk by HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.2.1-12	[BA-216-2004] Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GS-9350 in Rabbit Plasma by HPLC with MS/MS Detection	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-13	[BA-216-2003] Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GS-9350 in Dog Plasma by HPLC with MS/MS Detection	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-14	[BA-216-2009] Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GS-9612 in Dog Plasma by HPLC with MS/MS Detection	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-15	[BA-216-2006] Validation of a Method for the Determination of Atazanavir in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-16	[BA-216-2007] Quantitative Determination of GS-9137 and GS-9350 in Rat Plasma by LC/MS/MS	██████████	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2. 吸收							
4.2.2.2-1	[JTK303-AD-026] Involvement of MDR1 in Membrane Permeation of JTK-303 and Inhibitory Effect of JTK-303 on Digoxin Transport (5.3.2.3-3参照)	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-2	[JTK303-AD-009] Collection of Plasma from Rats and Determination of concentration of JTK-303 in Plasma	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-3	[JTK303-AD-011] Pharmacokinetic Analysis of the Plasma Parent Drug Concentration in Rats after Oral or Intravenous Administration of JTK-303	██████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-4	[JTK303-AD-007] Calculation of Pharmacokinetic Parameters of Plasma Radioactivity Concentration in Rats after Oral or Intravenous Administration of <sup>14</sup> C-JTK-303	██████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-5	[JTK303-AD-005] Pharmacokinetic Study of JTK-303 Pharmacokinetics in Rats after Single Administration of <sup>14</sup> C-JTK-303	██████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	国内	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.2.2-6	[JTK303-AD-022] Pharmacokinetic Study of JTK-303 Pharmacokinetics in Rats after Repeated Oral Administration of <sup>14</sup> C-JTK-303	████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	████████████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-7	[JTK303-AD-028] Analysis of Pharmacokinetic Parameters of the Plasma Radioactivity Concentration in Rats Treated with Repeated Oral Administration of <sup>14</sup> C-JTK-303	████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-8	[JTK303-AD-010] Collection of Plasma from Dogs and Determination of concentration of JTK-303 in Plasma	████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	████████████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-9	[JTK303-AD-012] Pharmacokinetic Analysis of the Plasma Parent Drug Concentration in Dogs after Oral or Intravenous Administration of JTK-303	████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-10	[JTK303-AD-008] Calculation of Pharmacokinetic Parameters of Plasma Radioactivity Concentration in Dogs after Oral or Intravenous Administration of <sup>14</sup> C-JTK-303	████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-11	[JTK303-AD-006] Pharmacokinetic Study of JTK-303 Pharmacokinetics in Dogs after Single Administration of <sup>14</sup> C-JTK-303	████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	████████████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-12	[JTK303-P2-102] Comparative Studies on Dissolution and Oral Absorption between JTK-303 Tablets, 50 mg and JTK 303 Tablets, 50 mg (SD)	████████	～20██年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-13	[AD-216-2023] Bi-directional Permeability of GS-9350 and Ritonavir in Caco-2 Cell Monolayers (5.3.2.3-4参照)	████████	～20██年██月██日	████████████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-14	[PC-216-2013-PK] Determination of the Pharmacokinetics of GS-9350 Following a Single Oral Gavage Dose to Male and Female 001178-W (wild-type) Mice (4.2.3.1-5参照)	████████	～20██年██月██日	████████████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-15	[AD-216-2020] Pharmacokinetics of GS-9350 in Sprague-Dawley Rats	████████	～20██年██月██日	████████████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-16	[AD-216-2021] Pharmacokinetics of GS-9350 in Male Beagle Dogs	████████	～20██年██月██日	████████████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-17	[AD-216-2042] Pharmacokinetics of GS-9350 after Oral Doses in Various Formulations in Beagle Dogs	████████	～20██年██月██日	████████████████	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.2.2-18	[AD-216-2022] Pharmacokinetics of GS-9350 in Cynomolgus Monkeys	██████████	~20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-19	[AD-216-2061] Pharmacokinetics of EVG, FTC, TDF and GS-9350 after Oral Dosing in Various Formulations in Beagle Dogs	██████████	~20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	[JTK303-AD-014] Protein Binding of JTK-303 <i>in vitro</i> (5.3.2.1-1参照)	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-2	[AD-183-2024] <i>Ex vivo</i> Plasma Protein Binding Determination of GS-9137 in CD-1 Mice Receiving Once Daily Oral Administration of GS-9137 for Seven Days Using Equilibrium Dialysis Method	██████████, et al.	~20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-3	[JTK303-AD-013] Distribution of JTK-303 into Blood Cells <i>in vitro</i> (5.3.2.3-2参照)	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-4	[JTK303-AD-005] Pharmacokinetic Study of JTK-303 Pharmacokinetics in Rats after Single Administration of <sup>14</sup> C-JTK-303	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-5	[JTK303-AD-006] Pharmacokinetic Study of JTK-303 Pharmacokinetics in Dogs after Single Administration of <sup>14</sup> C-JTK-303	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-6	[AD-216-2076] Plasma Protein Binding of GS-9350 in CD-1 Mice	██████████	~20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-7	[AD-216-2026] Plasma Protein Binding of GS-9350 (5.3.2.1-4参照)	██████████	~20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-8	[AD-216-2060] Whole-Body Autoradiography (WBA) of Rats Following Oral Administration of <sup>14</sup> C-GS-9350	██████████, et al.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-9	[AD-216-2034] Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion <sup>14</sup> C-GS-9350 Following Oral Administration to Rats (4.2.2.5-4参照)	██████████, et al.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価



資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.2.4-10	[JTK303-AD-021] Identification and Characterization of Metabolites of $^{14}\text{C}$ -JTK-303 <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> Samples (5.3.2.2-7参照)	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-11	[AD-216-2024] <i>In vitro</i> Metabolism of GS-9350 in Hepatocytes and Hepatic Subcellular Fractions from Rat, Dog, Monkey, and Human (5.3.2.2-13参照)	██████████	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-12	[AD-216-2025] Cytochrome P450 Phenotyping for GS-9350 (5.3.2.2-14参照)	██████████	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-13	[AD-216-2074] Identification of Major Metabolites of GS-9350 in CD-1 Mouse Microsomes <i>in vitro</i>	██████████, et al.	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-14	[AD-216-2038] Identification of Major Metabolites of GS-9350 <i>in vitro</i> (5.3.2.2-18参照)	██████████	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-15	[AD-216-2073] Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of $^{14}\text{C}$ -GS-9350 Following Oral Administration to Mice (4.2.2.5-3参照)	██████████, et al.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-16	[AD-216-2082] Metabolite Profiling and Identification of Rat Plasma, Bile, Urine, and Feces Following Oral Administration of $^{14}\text{C}$ -GS-9350	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-17	[AD-216-2101] Profiling and Identification of Metabolites in Selected Plasma, Urine, Bile, and Feces Samples from Intact and Bile Duct-Cannulated Dogs after Oral Administration of $^{14}\text{C}$ -GS-9350	██████████	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5-1	[JTK303-AD-005] Pharmacokinetic Study of JTK-303 Pharmacokinetics in Rats after Single Administration of $^{14}\text{C}$ -JTK-303 (4.2.2.3-4参照)	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.5-2	[JTK303-AD-006] Pharmacokinetic Study of JTK-303 Pharmacokinetics in Dogs after Single Administration of $^{14}\text{C}$ -JTK-303 (4.2.2.3-5参照)	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	国内	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.2.5-3	[AD-216-2073] Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of <sup>14</sup> C-GS-9350 Following Oral Administration to Mice	██████████, et al.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.5-4	[AD-216-2034] Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of <sup>14</sup> C-GS-9350 Following Oral Administration to Rats	██████████, et al.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.5-5	[AD-216-2067] AD-216-2067 Mass Balance of Radioactivity after Oral Administration of [ <sup>14</sup> C] GS-9350 to Naïve Male Beagle Dogs	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.5-6	[AD-216-2068] AD-216-2068 Mass Balance of Radioactivity after Oral Administration of [ <sup>14</sup> C] GS-9350 to Naïve Male Bile Duct-Cannulated Beagle Dogs	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
4.2.2.6-1	[JTK303-AD-017] Metabolism of JTK-303 by Recombinant Human CYP Isoforms (5.3.2.2-4参照)	████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.2.6-2	[AD-183-2034] UDP-Glucuronosyl Transferase Phenotyping of Elvitegravir (5.3.2.2-5参照)	██████████, et al.	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-3	[JTK303-AD-018] Effects of CYP Inhibitors on the Metabolism of JTK-303 in Human Liver Microsomes (5.3.2.2-6参照)	████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.2.6-4	[AD-183-2028] <i>In vitro</i> Assessment of Inhibition of Human Elvitegravir Glucuronidation by Ketoconazole (5.3.2.2-1参照)	██████████, et al.	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-5	[JTK303-AD-027] <i>In vitro</i> Metabolism Study of JTK-303 [I] Enzyme Inhibition Study Using Human Liver Microsomes -Determination of IC <sub>50</sub> - (5.3.2.2-11参照)	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.6-6	[JTK303-AD-025] <i>In vitro</i> Study of JTK-303 [III] Interaction Study of JTK-303 with Coadministered Drugs (5.3.2.2-10参照)	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	国内	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.2.6-7	[JTK303-AD-026] Involvement of MDR1 in Membrane Permeation of JTK-303 and Inhibitory Effect of JTK-303 on Digoxin Transport (5.3.2.3-3参照)	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.6-8	[AD-183-2030] <i>In vitro</i> Assessment of Elvitegravir Inhibition of Human OATP1B1 and OATP1B3 (5.3.2.3-1参照)	██████████, et al.	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-9	[JTK303-AD-023] Enzyme Induction Study of JTK-303 in Fresh Primary Cultured Human Hepatocytes (5.3.2.2-8参照)	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.6-10	[AD-216-2040] Inhibition of CYP3A Activity in Rat, Dog and Monkey by GS-9350 <i>in vitro</i>	██████████	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-11	[AD-216-2025] Cytochrome P450 Phenotyping for GS-9350 (5.3.2.2-14参照)	██████████	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-12	[AD-216-2028] Inhibition of Human CYP3A Activity by GS-9350 <i>in vitro</i> (5.3.2.2-16参照)	██████████	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-13	[AD-216-2041] Drug Interaction Properties of Putative Human Metabolites of GS-9350 (5.3.2.2-19参照)	██████████	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-14	[AD-216-2029] <i>In vitro</i> Assessment of Human Liver Cytochrome P450 Inhibition Potential of GS-9350 (5.3.2.2-17参照)	██████████	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-15	[AD-216-2070] <i>In vitro</i> Assessment of Human Liver CYP2B6 and CYP2C8 Inhibition Potential of GS-9350 (5.3.2.2-20参照)	██████████	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-16	[AD-216-2075] <i>In vitro</i> Assessment of Human UGT1A1 Inhibition Potential of GS-9350 (5.3.2.2-22参照)	██████████	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-17	[AD-216-2072] Inhibition of P-glycoprotein-Dependent Bi-Directional Transport of Digoxin Through Monolayers of Caco-2 Cells by GS-9350 (5.3.2.3-6参照)	██████████, et al.	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-18	[AD-216-2030] Interaction of GS-9350 and Ritonavir with MRP1, MRP2, and Pgp (5.3.2.3-5参照)	██████████	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.2.6-19	[AD-216-2093] <i>In vitro</i> Interaction Studies of GS-9350 with human OCT2 Uptake Transporter (5.3.2.3-7参照)	██████████	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-20	[AD-216-2094] <i>In vitro</i> Interaction Studies of GS-9350 with human MATE1 and MATE2-K Efflux Transporters (5.3.2.3-8参照)	██████████	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-21	[AD-216-2103] Bi-Directional Permeability of Cobicistat Through Monolayers of P-glycoprotein and BCRP Overexpressing Cells (5.3.2.3-9参照)	██████████, et al.	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-22	[AD-216-2104] Inhibition of Breast Cancer Resistance Protein-Dependent Bi-Directional Transport of Prazosin through Monolayers of Caco-2 Cells by Cobicistat (5.3.2.3-15参照)	██████████, et al.	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-23	[AD-216-2039] Induction of Metabolizing Enzymes of Rat by GS-9350 <i>in vitro</i>	██████████	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-24	[AD-216-2027] Induction of Metabolizing Enzymes by GS-9350 <i>in vitro</i> (5.3.2.2-15参照)	██████████	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-25	[AD-216-2071] <i>In vitro</i> Assessment of the Induction Potential of GS-9350 in Primary Cultures of Human Hepatocytes (5.3.2.2-21参照)	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-26	[AD-216-2105] <i>In vitro</i> Inhibition Studies of Cobicistat and Ritonavir with Human OAT1, OAT3 and MRP4 Transporters (5.3.2.3-11参照)	██████████	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-27	[AD-216-2099] <i>In vitro</i> Assessment of Cobicistat and Ritonavir Inhibition of Human Breast Cancer Resistance Protein (5.3.2.3-10参照)	██████████	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-28	[AD-216-2095] Assessment of the Potential for GS-9350 and Ritonavir to be Substrates of the Human OCT2 Uptake Transporter (5.3.2.3-12参照)	██████████	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-29	[AD-216-2098] <i>In vitro</i> Interaction Studies of Cobicistat and Ritonavir with Human OCTN1 Transporter (5.3.2.3-13参照)	██████████	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.2.6-30	[AD-216-2100] <i>In vitro</i> Assessment of Cobicistat and Ritonavir Inhibition of Human OATP1B1 and OATP1B3 (5.3.2.3-14参照)	████████, et al.	～20██年██月██日	████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
4.2.2.7	該当資料なし						

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	[JTK303-TX-001] Single Oral Dose Toxicity Study of JTK-303 in Rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.3.1-2	[JTK303-TX-002] Single Oral Dose Toxicity Study of JTK-303 in Dogs	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.3.1-3	[JTK303-TX-014] Preliminary Single Oral Dose Toxicokinetic Study of JTK-303 in Dogs (Dosing Formulation: Suspension in Corn Oil)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.3.1-4	[PC-216-2013] Collection of Samples for Determination of the Pharmacokinetics of GS-9350 Following a Single Oral Gavage Dose to Male and Female 001178-W (wild type) Mice	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-5	[PC-216-2013-PK] Determination of the Pharmacokinetics of GS-9350 Following a Single Oral Gavage Dose to Male and Female 001178-W (wild-type) Mice	[REDACTED]	～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-6	[TX-216-2003] Single-Dose Oral Gavage Toxicity Study with GS-9350 in Rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	[TX-183-2004] GS-9137: A 13-week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study in Mice	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-2	[JTK303-TX-012] Preliminary Two-Week Oral Dose Toxicity Study of JTK-303 in Rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-3	[JTK303-TX-003] One-Month Oral Dose Toxicity Study of JTK-303 in Rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-4	[JTK303-TX-021] Three-Month Oral Dose Toxicity Study of JTK-303 in Rats with a Three-Month Recovery Period	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-5	[JTK303-TX-022] Six-Month Oral Dose Toxicity Study of JTK-303 in Rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.3.2-6	[JTK303-TX-004] One-Month Oral Dose Toxicity Study of JTK-303 in Dogs	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-7	[JTK303-TX-023] Nine-Month Oral Dose Toxicity Study of JTK-303 in Dogs with a Three-Month Recovery Period	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-8	[TX-216-2025] 2-Week Non-GLP Oral Gavage Dose Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study of GS-9350 in CD-1 Mice	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-9	[TX-216-2032] 14-Day Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study of GS-9350 in Mice	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-10	[TX-216-2041] 4-Week Dose Range-finding Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-9350 in CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (wild type) Mice	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-11	[TX-216-2026] 3-Month Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-9350 in CD-1 Mice	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-12	[TX-216-2004] 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-9350 in Rats with a 4-Week Recovery	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-13	[TX-216-2017] 26-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-9350 in Rats with a 13-Week Recovery Period	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-14	[TX-216-2005] 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-9350 in Dogs with a 4-Week Recovery Phase	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-15	[TX-216-2016] 39-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-9350 in Dogs with a 13-Week Interim Necropsy and a 13-Week Recovery Period	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-16	[TX-216-2001] 14-Day Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-9350 and GS-017415 in Rats	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-17	[TX-216-2001-TK] 14-day Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetics Range-Finding Study with GS-9350 in Male Rats: Toxicokinetic Analysis of GS-9350 in Plasma	██████████	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.3.2-18	[TX-183-2007] 90-Day Oral Gavage Bridging Study with GS-9137 and Ritonavir in Rats	[REDACTED]	20[■]年[■]月[■]日～ 20[■]年[■]月[■]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-19	[TX-236-2001] 13-Week Oral Gavage Bridging Study with GS-9350 and GS-9137 in Rats with a 1-Month Recovery Period	[REDACTED]	20[■]年[■]月[■]日～ 20[■]年[■]月[■]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-20	[TX-216-2002] 7-Day Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-9350 and GS-017415 in Dogs	[REDACTED]	20[■]年[■]月[■]日～ 20[■]年[■]月[■]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-21	[TX-216-2002-TK] 7-Day Toxicity and Toxicokinetic Study of GS-9350 in Dogs: Toxicokinetic Analysis of GS-9350 in Plasma	[REDACTED]	～20[■]年[■]月[■]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-22	[TX-216-2027] A Five Day Oral Toxicity and Toxicokinetic Study of GS-9350 and Atazanavir in Female Sprague-Dawley Rats	[REDACTED]	20[■]年[■]月[■]日～ 20[■]年[■]月[■]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-23	[TX-216-2027-TK] A Five Day Oral Toxicity and Toxicokinetic Study of GS-9350 and Atazanavir in Female Sprague-Dawley Rats (MPI Research Study 814-390): Toxicokinetic Analysis of GS-9350 and Atazanavir in Rat Plasma	[REDACTED]	～20[■]年[■]月[■]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-24	[TX-216-2024] 90-Day Oral Gavage Bridging Study with GS-9350 and Atazanavir in Rats with a 1-Month Recovery Period	[REDACTED]	20[■]年[■]月[■]日～ 20[■]年[■]月[■]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験							
4.2.3.3.1-1	[JTK303-TX-005] Bacterial Reverse Mutation Test of JTK-303	[REDACTED]	20[■]年[■]月[■]日～ 20[■]年[■]月[■]日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	[JTK303-TX-006] Chromosomal Aberration Test of JTK-303 in Cultured Mammalian Cells	[REDACTED]	20[■]年[■]月[■]日～ 20[■]年[■]月[■]日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.3.3.1-3	[TX-216-2010] GS-9350 <i>Salmonella-Escherichia Coli</i> /Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay	[REDACTED]	20[■]年[■]月[■]日～ 20[■]年[■]月[■]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.3.3.1-4	[TX-216-2011] GS-9350 L5178Y <sup>+/+</sup> Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2	<i>In Vivo</i> 試験						
4.2.3.3.2-1	[JTK303-TX-007] Micronucleus Test of JTK-303 in Rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.3.3.2-2	[TX-216-2012] GS-9350 Rat Micronucleus Test	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.4	がん原性試験						
4.2.3.4.1	長期がん原性試験						
4.2.3.4.1-1	[TX-183-2011] A 104-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study of GS-9137 with or without Ritonavir in the Albino Mouse	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.1-2	[TX-183-2012] A 104-week Oral Gavage Carcinogenicity Study of GS-9137 in the Albino Rat	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験						
4.2.3.4.2	該当資料なし						
4.2.3.4.3	その他の試験						
4.2.3.4.3	該当資料なし						
4.2.3.5	生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
4.2.3.5.1-1	[JTK303-TX-019] Female Fertility Study of JTK-303 in Rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.1-2	[TX-183-2003] Oral (Gavage) Fertility and General Reproduction Toxicity Study of GS-9137 in Male Rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.1-3	[TX-216-2023] Oral Gavage Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation with GS-9350 in Rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	[JTK303-TX-020] Study for Effects of JTK-303 on Embryo-Fetal Development in Rats	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.2-2	[TX-183-2001] Oral (Stomach Tube) Dosage-Range Developmental Toxicity Study of GS-9137 in Rabbits	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	████████████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-3	[TX-183-2002] Oral (Stomach Tube) Developmental Toxicity Study of GS-9137 in Rabbits	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	████████████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-4	[TX-216-2018] Oral Gavage Dose Range-finding Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-9350 in Rats	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	████████████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-5	[TX-216-2020] Oral Gavage Study for Effects on Embryo-fetal Development with GS-9350 in Rats	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	████████████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-6	[TX-216-2019] Oral Gavage Dose Range-finding Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-9350 in Rabbits	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	████████████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-7	[TX-216-2021] Oral Gavage Study for Effects on Embryo-fetal Development and Toxicokinetics with GS-9350 in Rabbits	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	████████████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-8	[TX-183-2008] Oral Gavage Study for Effects on Embryo-fetal Development and Toxicokinetics with GS-9137 and Ritonavir in Rats	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	████████████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.3-1	[TX-183-2006] Oral (Gavage) Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of GS-9137 in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation and a 28-Day Juvenile Toxicity Evaluation	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	████████████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3-2	[TX-216-2033] An Oral Pre and Postnatal Development Study, Including a 28-day Juvenile Toxicity Evaluation, of GS-9350 in the Rat	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	████████████████	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
4.2.3.5.4-1	[TX-183-2006] Oral (Gavage) Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of GS-9137 in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation and a 28-Day Juvenile Toxicity Evaluation (4.2.3.5.3-1参照)	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4-2	[TX-216-2033] An Oral Pre and Postnatal Development Study, Including a 28-day Juvenile Toxicity Evaluation, of GS-9350 in the Rat (4.2.3.5.3-2参照)	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.6 局所刺激性試験							
4.2.3.6-1	[JTK303-TX-010] Single Oral Dose Phototoxicity Study of JTK-303 in Mice	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	国内	社内資料	評価
4.2.3.6-2	[TX-183-2020] GS-9137: Skin Irritation to the Rabbit	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.6-3	[TX-183-2021] GS-9137: The Bovine Corneal Opacity and Permeability Assay (BCOP)	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.6-4	[TX-216-2044] GS-9350: Skin Irritation to the Rabbit	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.6-5	[TX-216-2043] GS-9350: The Bovine Corneal Opacity and Permeability Assay (BCOP)	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
4.2.3.7.1-1	[TX-183-2022] GS-9137: Assessment of Skin Sensitization Potential using the Local Lymph Node Assay in the Mouse (Individual animal approach)	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.1-2	[TX-216-2042] GS-9350: Assessment of Skin Sensitization Potential using the Local Lymph Node Assay in the Mouse (Individual animal approach)	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
4.2.3.7.2-1	[JTK303-TX-011] Four-Week Oral Gavage Immunotoxicity Study of JTK-303 in Rats	██████████	20████年██月██日～ 20████年██月██日	████████████████████████	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.2-2	[TX-216-2022] 4-Week Oral Gavage T-Cell Dependent Antibody Assay with GS-9350 in Rats	██████████	20████年██月██日～ 20████年██月██日	████████████████████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
4.2.3.7.3-1	[JTK303-TX-018] Two-Week Oral Dose Toxicity Study of JTK-303 in Rats with 1-, 2- and 8-Week Recovery	██████████	20████年██月██日～ 20████年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.3-2	[JTK303-TX-024] Two-Week Repeated Oral Dose Study with Low Dose Levels of JTK-303 in Rats with Two-, Eight- and Sixteen-Week Recovery Period	██████████	20████年██月██日～ 20████年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.3-3	[JTK303-TX-029] Ultrastructural Analyses of JTK-303-Induced Histopathological Findings in the Small Intestine in Rats after a Single Oral Dose of JTK-303	██████████	20████年██月██日～ 20████年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.3-4	[JTK303-TX-027] Three-Day Oral Dose Study of JTK-303 in Spaced-Fed Rats	██████████	20████年██月██日～ 20████年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.3-5	[JTK303-TX-028] Two-Week Dietary Administration Study of JTK-303 in Rats	██████████	20████年██月██日～ 20████年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.3-6	[JTK303-TX-026] Two-Week Repeated Oral Dose Study of JTK-303 in Rats - Sequential Evaluation of JTK-303-Induced Histopathological Findings in the Small Intestine -	██████████	20████年██月██日～ 20████年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.7	[JTK303-TX-025] Four-Week Repeated Oral Dose Study of JTK-303 in Rats - Sequential Evaluation of JTK-303-Induced Histopathological Findings in the Small Intestine -	██████████	20████年██月██日～ 20████年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.4 依存性試験							
4.2.3.7.4	該当資料なし						

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
4.2.3.7.5	該当資料なし						
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
4.2.3.7.6-1	[TX-183-2010] A 28-day Oral (Gavage) Toxicity Bridging Study with GS-9137 in Female Sprague Dawley Rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-2	[TX-183-2023] 28-Day Oral Gavage Qualification Study with GS-9137 in Rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-3	[TX-183-2024] In Silico Evaluation of Potential Genotoxicity and Carcinogenicity for Intermediates and Impurities of GS-9137	[REDACTED]	～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-4	[TX-216-2045] 28-Day Oral Gavage Qualification Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-9350 in Rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-5	[TX-216-2046] In Silico Evaluation of Potential Genotoxicity and Carcinogenicity for Intermediates and Impurities of GS-9350	[REDACTED]	～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-6	[TX-236-2002] 28-Day Oral Gavage Qualification Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-9350/GS-9137 Tablets in Rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7-1	[JTK303-TX-009] Study of Synergistic Effects of JTK-303 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) in Mice	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.7-2	[JTK303-TX-008] Single Intravenous Dose Toxicity Study of JTK-303 in Dogs	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.7-3	[JTK303-TX-017] Preliminary Single Oral Dose Toxicokinetic Study of JTK-303 in Dogs (Dosing Formulation: Two 4-Fold Volume Powders in Gelatin Capsule)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.3.7.7-4	[JTK303-TX-015] Preliminary Single Oral Dose Toxicokinetic Study of JTK-303 in Dogs (Dosing Formulation: Solution)	██████████	20████年██月██日～ 20████年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.7-5	[JTK303-TX-013] Preliminary Single Oral Dose Toxicokinetic Study of JTK-303 in Dogs (Dosing Formulation: Suspension in 0.5% Methylcellulose Solution)	██████████	20████年██月██日～ 20████年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.7-6	[TX-201-2003] Single-Dose Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-8374 and GS-9350 in Rats	██████████	20████年██月██日～ 20████年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-7	[TX-201-2008] <i>In vivo</i> Rat Bone Marrow Micronucleus Assay	██████████	20████年██月██日～ 20████年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-8	[TX-201-2004] 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-8374 and GS-9350 in Rats with a 4-Week Recovery Period	██████████	20████年██月██日～ 20████年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-9	[TX-201-2005] 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-8374 and GS-9350 in Dogs with a 4-Week Recovery Period	██████████	20████年██月██日～ 20████年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価/ 参考
4.3 参考文献				
4.3-1	Atazanavir (Reyataz <sup>®</sup> ) European Public Assessment Report (EPAR): Scientific Discussion	EMA	-	参考
4.3-2	Differential antiherpesvirus and antiretrovirus effects of the (S) and (R) enantiomers of acyclic nucleoside phosphonates: potent and selective in vitro and in vivo antiretrovirus activities of (R)-9-(2-phosphonomethoxypropyl)-2, 6-diaminopurine	Balzarini J, et al.	Antimicrob Agents Chemother 1993; 37 (2): 332-8	参考
4.3-3	Selection and interpretation of clinical pathology indicators of hepatic injury in preclinical studies	Boone L, et al.	Veterinary clinical pathology / American Society for Veterinary Clinical Pathology 2005;34 (3):182-8	参考
4.3-4	Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway	Brinkman K, et al.	AIDS 1998; 12 (14): 1735-44	参考
4.3-5	The effect of atazanavir and atazanavir/ritonavir on UDP-glucuronosyltransferase using lamotrigine as a phenotypic probe	Burger DM, et al.	Clin Pharmacol Ther 2008; 84 (6): 698-703	参考
4.3-6	Increase in thyroid follicular cell tumors in nelfinavir-treated rats observed in a 2-year carcinogenicity study is consistent with a rat-specific mechanism of thyroid neoplasia	Burns-Naas LA, et al.	Hum Exp Toxicol 2005; 24 (12): 643-54	参考
4.3-7	Overview of structural and functional lesions in endocrine organs of animals	Capen CC	Toxicol Pathol 2001; 29 (1): 8-33	参考
4.3-8	A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors	Carr A, et al.	AIDS 1998; 12 (7): F51-F8	参考
4.3-9	Kinetic interaction of the diphosphates of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine and other anti-HIV active purine congeners with HIV reverse transcriptase and human DNA polymerases $\alpha$ , $\beta$ , and $\gamma$	Cherrington JM, et al.	Antivir Chem Chemother 1995; 6 (4): 217-21	参考
4.3-10	Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the nephrotoxicity of antiviral nucleotide analogs	Cihlar T, et al.	Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2001; 20 (4-7): 641-8	参考
4.3-11	Tenofovir exhibits low cytotoxicity in various human cell types: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Cihlar T, et al.	Antiviral Res 2002; 54 (1): 37-45	参考
4.3-12	Antiviral acyclic nucleotide analogs tenofovir and adefovir are substrates for human kidney organic anion, but not cation transporters: implications for potential renal drug interactions [poster A-443]	Cihlar T, et al.	44th ICAAC; 2004 Oct 30-Nov 2; Washington, DC, USA	参考
4.3-13	Evaluating the human relevance of chemically induced animal tumors	Cohen SM, et al.	Toxicol Sci 2004; 78 (2): 181-6	参考

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価／参考
4.3-14	EDURANT (rilpivirine)Tablets 米国添付文書	Tibotec Pharmaceuticals, Inc.	-	参考
4.3-15	Effects of hepatic drug-metabolizing enzyme induction on clinical pathology parameters in animals and man	Ennulat D, et al.	Toxicol Pathol 2010; 38 (5): 810-28	参考
4.3-16	Induction effects of ritonavir: implications for drug interactions	Foisy MM, et al.	Ann Pharmacother 2008; 42 (7): 1048-59	参考
4.3-17	Pharmacokinetics, oral bioavailability, and metabolic disposition in rats of (-)- <i>cis</i> -5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl] cytosine, a nucleoside analog active against human immunodeficiency virus and hepatitis B virus	Frick LW, et al.	Antimicrob Agents Chemother 1993; 37 (11): 2285-92	参考
4.3-18	Pharmacokinetics, oral bioavailability, and metabolism in mice and cynomolgus monkeys of (2'R,5'S-)- <i>cis</i> -5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl] cytosine, an agent active against human immunodeficiency virus and human hepatitis B virus	Frick LW, et al.	Antimicrob Agents Chemother 1994; 38 (12): 2722-9	参考
4.3-19	The anti-hepatitis B virus activities, cytotoxicities, and anabolic profiles of the (-) and (+) enantiomers of <i>cis</i> -5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine	Furman PA, et al.	Antimicrob Agents Chemother 1992; 36 (12): 2686-92	参考
4.3-20	British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008	Gazzard BG	HIV Med 2008; 9 (8): 563-608	参考
4.3-21	Extended histopathology in immunotoxicity testing: interlaboratory validation studies	Germolec DR, et al.	Toxicol Sci 2004; 78 (1): 107-15	参考
4.3-22	Assessment of the effects of the nitroimidazo-oxazine PA-824 on renal function in healthy subjects	Ginsberg AM, et al.	Antimicrob Agents Chemother 2009; 53 (9): 3726-33	参考
4.3-23	Preclinical cardiovascular risk assessment in modern drug development	Guth BD	Toxicol Sci 2007; 97 (1): 4-20	参考
4.3-24	STP position paper: best practice guideline for the routine pathology evaluation of the immune system	Haley P, et al.	Toxicol Pathol 2005; 33 (3): 404-7; discussion 8	参考
4.3-25	Asymmetric synthesis and biological evaluation of beta-L-(2R,5S)- and alpha-L-(2R,5R)-1,3-oxathiolane-pyrimidine and -purine nucleosides as potential anti-HIV agents	Jeong LS, et al.	J Med Chem 1993; 36 (2): 181-95	参考
4.3-26	Potential interaction involving warfarin and ritonavir	Knoell KR, et al.	Ann Pharmacother 1998; 32 (12): 1299-302	参考

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価／参考
4.3-27	Structural features of acyclic nucleotide analogs conferring inhibitory effects on cellular replicative DNA polymerases	Kramata P, et al.	Collection Symposium Series (Holy A and Tocik Z, eds), Vol.1, pp 188-191, Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of Czech Republic, Prague, Czech Republic 1996; 1: 188-91	参考
4.3-28	Handbook of Toxicologic Pathology, Second Edition	Kuper CF, et al.	Academic Press 2002. p. 585-646	参考
4.3-29	Species plays an important role in drug-induced prolongation of action potential duration and early afterdepolarizations in isolated Purkinje fibers	Lu HR, et al.	J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12 (1): 93-102	参考
4.3-30	Mechanistic considerations for the relevance of animal data on thyroid neoplasia to human risk assessment	McClain RM	Mutat Res 1995; 333 (1-2): 131-42	参考
4.3-31	A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action	Meek ME, et al.	Crit Rev Toxicol 2003; 33 (6): 591-653	参考
4.3-32	Safety profile of dolutegravir (DTG, S/GSK1349572), in combination with other antiretrovirals in antiretroviral (ART)-naïve and ART-experienced adults from two phase IIb studies [Poster Exhibition TUPE238]	Min S, et al.	6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 2011 July 17-20; Rome, Italy	参考
4.3-33	The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy	Murata H, et al.	J Biol Chem 2000; 275 (27): 20251-4	参考
4.3-34	Pyrimethamine inhibits renal secretion of creatinine	Opravil M, et al.	Antimicrob Agents Chemother 1993; 37 (5): 1056-60	参考
4.3-35	Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers	Ouellet D, et al.	J Clin Pharmacol 1998; 46 (2): 111-6	参考
4.3-36	Intracellular metabolism of (-)- and (+)- <i>cis</i> -5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine in HepG2 derivative 2.2.15 (subclone P5A) cells	Paff MT, et al.	Antimicrob Agents Chemother 1994; 38 (6): 1230-8	参考
4.3-37	524W91 Anti-HIV, Anti-Hepatitis B Virus	Painter G, et al.	Drugs of the Future 1995; 20 (8): 761-5	参考
4.3-38	Tenofovir, adefovir, and zidovudine susceptibilities of primary human immunodeficiency virus type 1 isolates with non-B subtypes or nucleoside resistance	Palmer S, et al.	AIDS Res Hum Retroviruses 2001; 17 (12): 1167-73	参考
4.3-39	Endoplasmic reticulum stress links dyslipidemia to inhibition of proteasome activity and glucose transport by HIV protease inhibitors	Parker RA, et al.	Mol Pharmacol 2005; 67 (6): 1909-19	参考

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価/ 参考
4.3-40	Ritonavir induces P-glycoprotein expression, multidrug resistance-associated protein (MRP1) expression, and drug transporter-mediated activity in a human intestinal cell line	Perloff MD, et al.	J Pharm Sci 2001; 90 (11): 1829-37	参考
4.3-41	Creatinine elevation in patients receiving amiodarone correlates with serum amiodarone concentration	Pollak PT, et al.	Br J Clin Pharmacol 1993; 36 (2): 125-7	参考
4.3-42	RANEXA® (ranolazine) extended-release tablets 米国添付文書	Gilead Sciences, Inc.	-	参考
4.3-43	Efflux of Tenofovir by the Multidrug Resistance-Associated Protein 4 (MRP4) is not Affected by HIV Protease Inhibitors [poster]	Ray AS, et al.	7th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV; 2005 November 13-16; Dublin, Ireland. Poster Number 91	参考
4.3-44	Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development	Redfern WS, et al.	Cardiovasc Res 2003; 58 (1): 32-45	参考
4.3-45	Spectrum of effects detected in the rat functional observational battery following oral administration of non-CNS targeted compounds	Redfern WS, et al.	J Pharmacol Toxicol Methods 2005; 52 (1): 77-82	参考
4.3-46	Discharging a theoretical risk of integrase inhibitor-induced immunotoxicity in juvenile rats [Poster Presentation 612]	Rhodes M, et al.	Society of Toxicology Annual Meeting; 2011 March; Washington D.C.	参考
4.3-47	HIV protease inhibitor induces fatty acid and sterol biosynthesis in liver and adipose tissues due to the accumulation of activated sterol regulatory element-binding proteins in the nucleus	Riddle TM, et al.	J Biol Chem 2001; 276 (40): 37514-9	参考
4.3-48	Anti-human immunodeficiency virus activity and cellular metabolism of a potential prodrug of the acyclic nucleoside phosphonate 9- <i>R</i> -(2-phosphonomethoxypropyl)adenine (PMPA), Bis(isopropoxymethylcarbonyl) PMPA	Robbins BL, et al.	Antimicrob Agents Chemother 1998; 42 (3): 612-7	参考
4.3-49	Transcellular transport of organic cations in double-transfected MDCK cells expressing human organic cation transporters hOCT1/hMATE1 and hOCT2/hMATE1	Sato T, et al.	Biochem Pharmacol 2008; 76 (7): 894-903	参考
4.3-50	Selective inhibition of human immunodeficiency viruses by racemates and enantiomers of <i>cis</i> -5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine	Schinazi RF, et al.	Antimicrob Agents Chemother 1992; 36 (11): 2423-31	参考
4.3-51	Reversible elevations of serum creatinine levels but no effect on glomerular filtration during treatment with the direct thrombin inhibitor AZD0837	Schutzer KM, et al.	Eur J Clin Pharmacol 2010; 66 (9): 903-10	参考

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価/ 参考
4.3-52	Variations in hemodynamic parameters and ECG in healthy, conscious, freely moving telemetrized beagle dogs	Soloviev MV, et al.	Cardiovasc Toxicol 2006; 6 (1): 51-62	参考
4.3-53	Coordinate regulation of xenobiotic and bile acid homeostasis by pregnane X receptor	Staudinger J, et al.	Drug Metab Dispos 2001;29 (11): 1467-72	参考
4.3-54	One-month oral toxicity study of the new Quinolone antibacterial agent ( <i>S</i> )-10-[( <i>S</i> )-(8-amino-6-azaspiro[3,4]octan-6-yl)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de] [1,4] benzoxazine-6-carboxylic acid hemihydrate in rats and cynomolgus monkeys	Sugawara T, et al.	Arzneim,-Forsch./Drug Res. 1996; 46 (II): 705-10	参考
4.3-55	Administration of 9-[2-( <i>R</i> )-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (PMPA) to gravid and infant rhesus macaques ( <i>Macaca mulatta</i> ): safety and efficacy studies	Tarantal A, et al.	J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1999; 20 (4): 323-33	参考
4.3-56	Effects of human immunodeficiency virus protease inhibitors on the intestinal absorption of tenofovir disoproxil fumarate in vitro	Tong L, et al.	Antimicrob Agents Chemother 2007; 51 (10): 3498-504	参考
4.3-57	QT PRODACT: in vivo QT assay in the conscious dog for assessing the potential for QT interval prolongation by human pharmaceuticals	Toyoshima S, et al.	J Pharmacol Sci 2005; 99 (5): 459-71	参考
4.3-58	Effect of dronedarone on renal function in healthy subjects	Tschuppert Y, et al.	Br J Clin Pharmacol 2007; 64 (6): 785-91	参考
4.3-59	Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate	van Acker BA, et al.	Lancet 1992; 340 (8831): 1326-9	参考
4.3-60	Influence of stereochemistry on antiviral activities and resistance profiles of dideoxycytidine nucleosides	Van Draanen NA, et al.	Antimicrob Agents Chemother 1994; 38 (4): 868-71	参考
4.3-61	Intestinal absorption enhancement of the ester prodrug tenofovir disoproxil fumarate through modulation of the biochemical barrier by defined ester mixtures	Van Gelder J, et al.	Drug Metab Dispos 2002; 30 (8): 924-30	参考
4.3-62	Biological effects of short-term or prolonged administration of 9-[2-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (tenofovir) to newborn and infant rhesus macaques	Van Rompay KKA, et al.	Antimicrob Agents Chemother 2004; 48 (5): 1469-87	参考
4.3-63	Chronic administration of tenofovir to rhesus macaques from infancy through adulthood and pregnancy: summary of pharmacokinetics and biological and virological effects	Van Rompay KKA, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52(9): 3144-3160	参考
4.3-64	Cardiac and thermoregulatory responses to inhaled pollutants in healthy and compromised rodents: modulation via interaction with environmental factors	Watkinson WP, et al.	Environ Res 2003; 92 (1): 35-47	参考

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価／参考
4.3-65	The 5'-triphosphates of the (-) and (+) enantiomers of <i>cis</i> -5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolane-5-yl]cytosine equally inhibit human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase	Wilson JE, et al.	Antimicrob Agents Chemother 1993; 37 (8): 1720-2	参考
4.3-66	Preclinical development of new drugs that enhance thyroid hormone metabolism and clearance: inadequacy of using rats as an animal model for predicting human risks in an IND and NDA	Wu KM, et al.	Am J Ther 2006; 13 (2): 141-4	参考

## 第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.1 第5部（モジュール5）目次							
5.1	該当資料なし						
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2-1	Tabular Listing of All Clinical Studies	[REDACTED]	-	-	海外	社内資料	評価
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
5.3.1.1-1	[GS-US-236-0105] A Phase 1 Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Elvitegravir, Emtricitabine, Tenofovir DF plus Pharmacoenhancer GS-9350 Fixed-Dose Combination Tablet	[REDACTED], et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
5.3.1.2-1	[GS-US-183-0140] A Phase 1 Study to Determine the Multiple Dose Relative Bioavailability of a Test Formulation of Elvitegravir Boosted with Ritonavir	[REDACTED], et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-2	[GS-US-236-0110] A Phase 1 Multiple Dose Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Two Elvitegravir/Emtricitabine/Tenofovir DF/GS-9350 Fixed-Dose Combination Tablet Formulations	[REDACTED], et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.3 <i>In Vitro -In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書							
5.3.1.3	該当資料なし						

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	[16555v6] Validation of Bioanalytical Method No. M-GS-9137-16511 (Version No.1) "Determination of GS-9137, GS-9200, GS-9202, and Ritonavir in Human Plasma by LC/MS/MS"	[REDACTED], et al.	~20[■]年[■]月[■]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-2	[20071v1] Validation of a Method for the Determination of Rifabutin and 25-O-Deacetyl Rifabutin in Human Plasma by LC-MS/MS	[REDACTED]	20[■]年[■]月[■]日～20[■]年[■]月[■]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-3	[20071v1 Addendum 1] Validation of a Method for the Determination of Rifabutin and 25-O-Deacetyl Rifabutin in Human Plasma by LC-MS/MS	[REDACTED]	20[■]年[■]月[■]日～20[■]年[■]月[■]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-4	[20137v1] Validation of a Method for the Determination of GS-9350 in Human Plasma using HPLC and MS/MS Detection	[REDACTED]	20[■]年[■]月[■]日～20[■]年[■]月[■]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-5	[20137v2] Validation of a Method for the Determination of GS 9350 in Human Plasma using HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	20[■]年[■]月[■]日～20[■]年[■]月[■]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-6	[20143v2] Validation of a Method for the Determination of Emtricitabine and Tenofovir in Human Plasma by LC-MS/MS	[REDACTED]	20[■]年[■]月[■]日～20[■]年[■]月[■]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-7	[20144v1] Validation of a Method for the Determination of Efavirenz in Human Plasma by LC-MS/MS	[REDACTED]	20[■]年[■]月[■]日～20[■]年[■]月[■]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-8	[20163v1] Validation of a Method for the Determination of GS-9137, GS-9200, GS-9202, and Ritonavir in K <sub>2</sub> EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	[REDACTED]	20[■]年[■]月[■]日～20[■]年[■]月[■]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-9	[20163v2] Validation of a Method for the Determination of GS-9137, GS-9200, GS 9202, and Ritonavir in K <sub>2</sub> EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	[REDACTED]	20[■]年[■]月[■]日～20[■]年[■]月[■]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-10	[20166v1] Validation of a Method for the Determination of Atazanavir and Ritonavir in Human Plasma by LC-MS/MS	[REDACTED]	20[■]年[■]月[■]日～20[■]年[■]月[■]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.1.4-11	[20166v1 Amendment 1] Validation of a Method for the Determination of Atazanavir and Ritonavir in Human Plasma by LC-MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-12	[20168v1] Validation of a Method for the Determination of GS-9137, GS-9200, GS-9202, and Ritonavir in K <sub>2</sub> EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-13	[20168v2] Validation of a Method for the Determination of GS-9137, GS-9200, GS-9202, and Ritonavir in K <sub>2</sub> EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-14	[20171v6] Determination of GS-9350 and GS-8374 in Human Plasma by LC/MS/MS	[REDACTED]	～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-15	[20199v2] Validation of Standard Bioanalytical Method No. M_GS9350_AND_GS8374_HUMAN_PLASMA (Version Nos. 1-6): "Determination of GS-9350 and GS-8374 in Human Plasma using LC/MS/MS"	[REDACTED]	～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-16	[20221v1] Validation of a Method for the Determination of GS-9137 and GS-9350 in K <sub>2</sub> EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-17	[20221v2] Validation of a Method for the Determination of GS-9137 and GS-9350 in K <sub>2</sub> EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-18	[20221v3] Validation of a Method for the Determination of GS-9137 and GS-9350 in K <sub>2</sub> EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-19	[20224v1] Determination of Midazolam, 1'-Hydroxymidazolam (1'-OH Midazolam), and 4-Hydroxymidazolam (4-OH Midazolam) in Human Plasma by LC/MS/MS, Addendum 3	[REDACTED]	～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-20	[20266v1] Covance Laboratories Inc. Final Validation Report: Validation of a Method for the Determination of Iohexol in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.1.4-21	[20300v1] Validation of a Method for the Determination of Darunavir in Human Plasma by LC-MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-22	[20307v1] LC-MS/MS Assay Validation of Desipramine and Imipramine in Human Plasma (Amendment 1)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-23	[20308v1] Partial Validation of a Method for the Determination of Digoxin in Human Plasma by LC-MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-24	[20320v1] Validation of a Method for the Determination of 17-Desacetyl Norgestimate in Human Plasma by LC-MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-25	[20321v1] Bioanalytical Method Validation Report: Validation of a Method for the Determination of Ethinyl Estradiol in Human Plasma by LC-MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-26	[42-0705] Validation of Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) Genotyping Assays Via Pyrosequencing Technology	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-27	[42-0709] Validation of Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) Genotyping Assays Via Taqman Technology	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-28	[42-0831] Validation of a Method for the Determination of Emtricitabine and Tenofovir in Human Plasma by LC-MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-29	[42-0924] Method Validation for the Determination of Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) *8 Genotype by TaqMan® Technology	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-30	[42-1043] Validation of a Method for the Determination of Rosuvastatin in Human Plasma by LC-MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-31	[42N-0910] Validation of CYP2D6 Genotyping Assay (Hs00010001_cn) for *5/*2xN Gene Copy Number via Polymerase Chain Reaction (PCR) TaqMan® Technology	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-32	[42N-1003] Method Validation of Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) *5A [25505C>T], *9 [15631G>T] and *18 [21011T>C] Genotyping Assays by TaqMan® Technology	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
5.3.2.1-1	[JTK303-AD-014] Protein Binding of JTK-303 <i>in vitro</i>	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
5.3.2.1-2	[60N-0520] Determination of the <i>ex vivo</i> Protein Binding of [ <sup>14</sup> C]GS-9137 in Human Plasma Samples from the Sponsor by Equilibrium Dialysis	■■■■■	～20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	評価
5.3.2.1-3	[60N-0624] <i>Ex vivo</i> Protein Binding Determination of [ <sup>14</sup> C]GS-9137 in Human Plasma by Equilibrium Dialysis Using Plasma Samples from the Sponsor's Study GS-US-183-0120	■■■■■	～20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	評価
5.3.2.1-4	[AD-216-2026] Plasma protein binding of GS-9350	■■■■■	～20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	評価
5.3.2.1-5	[60N-1103A] Determination of <i>ex vivo</i> Protein Binding of GS-9137 and GS-9350 in Human Plasma Samples from Subjects with Normal and Impaired Hepatic Function in Support of Gilead Clinical Study GS-US-183-0133	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	評価
5.3.2.1-6	[60N-1103B] Determination of <i>ex vivo</i> Protein Binding of GS-9137 and GS-9350 in Human Plasma Samples from Subjects with Normal and Impaired Renal Function in Support of Gilead Clinical Study GS-US-216-0124	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	評価
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
5.3.2.2-1	[AD-183-2028] <i>In vitro</i> Assessment of Inhibition of Human Elvitegravir Glucuronidation by Ketoconazole	■■■■■, et al.	～20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-2	[JTK303-AD-015] <i>In vitro</i> Metabolism of <sup>14</sup> C-JTK-303 (Oxidative Reaction in Liver Microsomes)	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
5.3.2.2-3	[JTK303-AD-016] <i>In vitro</i> Metabolism of <sup>14</sup> C-JTK-303 (Glucuronide Conjugation in Liver Microsomes)	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
5.3.2.2-4	[JTK303-AD-017] Metabolism of JTK-303 by Recombinant Human CYP Isoforms	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.2.2-5	[AD-183-2034] UDP-Glucuronosyl Transferase Phenotyping of Elvitegravir	████████, et al.	～20██年██月██日	████████	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-6	[JTK303-AD-018] Effects of CYP Inhibitors on the Metabolism of JTK-303 in Human Liver Microsomes	████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
5.3.2.2-7	[JTK303-AD-021] Identification and Characterization of Metabolites of <sup>14</sup> C-JTK-303 <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> Samples	████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
5.3.2.2-8	[JTK303-AD-023] Enzyme Induction Study of JTK-303 in Fresh Primary Cultured Human Hepatocytes	████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	████████	国内	社内資料	評価
5.3.2.2-9	[JTK303-AD-024] <i>In vitro</i> Study of JTK-303 [II] Determination of K <sub>m</sub> and V <sub>max</sub> Using Human Liver Microsomes	████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	████████	国内	社内資料	評価
5.3.2.2-10	[JTK303-AD-025] <i>In vitro</i> Study of JTK-303 [III] Interaction Study of JTK-303 with Coadministered Drugs	████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	████████	国内	社内資料	評価
5.3.2.2-11	[JTK303-AD-027] <i>In vitro</i> Metabolism Study of JTK-303 [I] Enzyme Inhibition Study Using Human Liver Microsomes –Determination of IC <sub>50</sub> –	████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	████████	国内	社内資料	評価
5.3.2.2-12	[JTK303-AD-033] Profiling of Metabolites of JTK-303 in Human Plasma and Urine after Oral Administration of JTK-303 in the “Phase 1 Clinical Study of JTK-303 – Single Dose Study –”	████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
5.3.2.2-13	[AD-216-2024] <i>In vitro</i> Metabolism of GS-9350 in Hepatocytes and Hepatic Subcellular Fractions from Rat, Dog, Monkey, and Human	████	～20██年██月██日	████████	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-14	[AD-216-2025] Cytochrome P450 Phenotyping for GS-9350	████	～20██年██月██日	████████	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-15	[AD-216-2027] Induction of Metabolizing Enzymes by GS-9350 <i>in vitro</i>	████	～20██年██月██日	████████	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-16	[AD-216-2028] Inhibition of Human CYP3A Activity by GS-9350 <i>in vitro</i>	████	～20██年██月██日	████████	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-17	[AD-216-2029] <i>In vitro</i> Assessment of Human Liver Cytochrome P450 Inhibition Potential of GS-9350	████	～20██年██月██日	████████	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.2.2-18	[AD-216-2038] Identification of Major Metabolites of GS-9350 <i>in vitro</i>	██████████	~20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-19	[AD-216-2041] Drug Interaction Properties of Putative Human Metabolites of GS-9350	██████████	~20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-20	[AD-216-2070] <i>In vitro</i> Assessment of Human Liver CYP2B6 and CYP2C8 Inhibition Potential of GS-9350	██████████	~20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-21	[AD-216-2071] <i>In vitro</i> Assessment of the Induction Potential of GS-9350 in Primary Cultures of Human Hepatocytes	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-22	[AD-216-2075] <i>In vitro</i> Assessment of Human UGT1A1 Inhibition Potential of GS-9350	██████████	~20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
5.3.2.3-1	[AD-183-2030] <i>In vitro</i> Assessment of Elvitegravir Inhibition of Human OATP1B1 and OATP1B3	██████████, et al.	~20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
5.3.2.3-2	[JTK303-AD-013] Distribution of JTK-303 into Blood Cells <i>in vitro</i>	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
5.3.2.3-3	[JTK303-AD-026] Involvement of MDR1 in Membrane Permeation of JTK-303 and Inhibitory Effect of JTK-303 on Digoxin Transport	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	国内	社内資料	評価
5.3.2.3-4	[AD-216-2023] Bi-directional Permeability of GS-9350 and Ritonavir in Caco-2 Cell Monolayers	██████████	~20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
5.3.2.3-5	[AD-216-2030] Interaction of GS-9350 and Ritonavir with MRP1, MRP2, and Pgp	██████████	~20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
5.3.2.3-6	[AD-216-2072] Inhibition of P-glycoprotein-Dependent Bi-Directional Transport of Digoxin Through Monolayers of Caco-2 Cells by GS-9350	██████████, et al.	~20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
5.3.2.3-7	[AD-216-2093] <i>In vitro</i> Interaction Studies of GS-9350 with human OCT2 Uptake Transporter	██████████	~20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
5.3.2.3-8	[AD-216-2094] <i>In vitro</i> Interaction Studies of GS-9350 with human MATE1 and MATE2-K Efflux Transporters	██████████	~20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.2.3-9	[AD-216-2103] Bi-Directional Permeability of Cobicistat Through Monolayers of P-glycoprotein and BCRP Overexpressing Cells	[REDACTED], et al.	~20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.2.3-10	[AD-216-2099] <i>In vitro</i> Assessment of Cobicistat and Ritonavir Inhibition of Human Breast Cancer Resistance Protein	[REDACTED]	~20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.2.3-11	[AD-216-2105] <i>In vitro</i> Inhibition Studies of Cobicistat and Ritonavir with Human OAT1, OAT3 and MRP4 Transporters	[REDACTED]	~20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.2.3-12	[AD-216-2095] Assessment of the Potential for GS-9350 and Ritonavir to be Substrates of the Human OCT2 Uptake Transporter	[REDACTED]	~20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.2.3-13	[AD-216-2098] <i>In vitro</i> Interaction Studies of Cobicistat and Ritonavir with Human OCTN1 Transporter	[REDACTED]	~20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.2.3-14	[AD-216-2100] <i>In vitro</i> Assessment of Cobicistat and Ritonavir Inhibition of Human OATP1B1 and OATP1B3	[REDACTED], et al.	~20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.2.3-15	[AD-216-2104] Inhibition of Breast Cancer Resistance Protein-Dependent Bi-Directional Transport of Prazosin through Monolayers of Caco-2 Cells by Cobicistat	[REDACTED], et al.	~20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価

## 5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

## 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.1-1	[GS-US-183-0102] A Phase 1, Pilot Pharmacokinetic Study to Evaluate the Effect of Ritonavir Boosting on the Pharmacokinetics of GS-9137	[REDACTED], et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.3.1-2	[GS-US-183-0113] A Phase 1, Pilot, Dose-ranging Pharmacokinetic Study to Evaluate the Effect of Ritonavir Doses on the Pharmacokinetics of GS-9137	[REDACTED], et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.3.1-3	[GS-US-183-0126] A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Metabolism and Excretion of GS-9137 Following Administration of a Single, Oral Dose of Ritonavir-boosted [ <sup>14</sup> C]GS-9137	[REDACTED], et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.3.1-4	[GS-US-216-0101] A Single- and Multiple-Dose Ranging Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GS-9350	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.3.1-5	[GS-US-216-0113] A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GS-9350 in Healthy Volunteers	[REDACTED], et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.3.1-6	[GS-US-216-0111] A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of GS-9350	[REDACTED], et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.3.1-7	[GS-US-236-0101] A Phase 1 Multiple Dose Study to Evaluate Relative Bioavailability of Elvitegravir, Emtricitabine, and Tenofovir DF plus Pharmacoenhancer GS-9350 Fixed-Dose Combination Tablet vs. the Individual Components Ritonavir Boosted Elvitegravir, Emtricitabine, and Tenofovir DF	[REDACTED], et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.3.1-8	[XAX1-1] JTK-303 第I相臨床試験 —単回投与試験—	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	国内	社内資料	評価
5.3.3.1-9	[XAX1-2] JTK-303 第I相臨床試験 —固溶体製剤による単回投与試験—	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	国内	社内資料	評価
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2-1	[GS-US-183-0101] A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Phase 1/2 Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-9137 Following Oral Administration in Subjects Infected with HIV-1 (5.3.4.2-1 参照)	[REDACTED], et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]他	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3-1	[GS-US-183-0133] A Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Cobicistat-Boosted Elvitegravir in Subjects with Normal and Impaired Hepatic Function	████████, et al.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	████████ 他	海外	社内資料	評価
5.3.3.3-2	[GS-US-216-0124] A Phase 1, Open-Label, Parallel-Design, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Cobicistat-Boosted Elvitegravir in Subjects with Severe Renal Impairment	████████, et al.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	████████ 他	海外	社内資料	評価
5.3.3.3-3	[GS-US-216-0121] A Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Phase 1 Study Evaluating the Effect of GS-9350 and Ritonavir on Renal Function as Assessed by Markers of Glomerular Filtration Rate (5.3.4.1-6参照)	████████, et al.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	████████ 他	海外	社内資料	評価
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.4-1	[GS-US-183-0106] A Phase 1, Multiple-Dose Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Atazanavir Sulfate/r and Dose-Reduced GS-9137/r	████████, et al.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	████████	海外	社内資料	評価
5.3.3.4-2	[GS-US-183-0108] A Phase 1, Multiple-Dose, Pharmacokinetic Drug Interaction Study of GS-9137/r and Atazanavir Sulfate/r	████████, et al.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	████████	海外	社内資料	評価
5.3.3.4-3	[GS-US-183-0116] A Phase 1, Multiple-Dose Pharmacokinetic Drug Interaction Study of GS-9137/r and Lopinavir/r (Kaletra <sup>®</sup> )	████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	████████	海外	社内資料	評価
5.3.3.4-4	[GS-US-183-0119] A Phase 1, Open-Label, Randomized Pharmacokinetic Drug Interaction Study of GS-9137/r and Antacid or Omeprazole	████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	████████	海外	社内資料	評価
5.3.3.4-5	[GS-US-183-0146] A Phase 1, Multiple-Dose Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Elvitegravir/r and Ketoconazole	████████, et al.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	████████	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.3.4-6	[GS-US-216-0120] A Phase 1 Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Pharmacokinetics of GS-9350-boosted Elvitegravir upon Co-administration with a Representative H2-Receptor Antagonist or Proton Pump Inhibitor	[REDACTED], et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.3.4-7	[GS-US-216-0122] A Phase 1 Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Pharmacokinetics of Cobicistat-boosted Elvitegravir upon Simultaneous Co-administration with a Representative H2-Receptor Antagonist	[REDACTED], et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.3.4-8	[GS-US-216-0123] A Phase 1 Study Evaluating the Drug Interaction Potential Between Cobicistat-Boosted Elvitegravir Administered Once-Daily and Atazanavir, Rosuvastatin, or Rifabutin	[REDACTED], et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.3.4-9	[GS-US-236-0106] A Phase 1, Open Label, Drug Interaction Study Evaluating the Effect of Elvitegravir/Emtricitabine/Tenofovir DF/GS-9350 Fixed-Dose Combination Tablet on the Pharmacokinetics of a Representative Hormonal Contraceptive Medication, Norgestimate/Ethinyl Estradiol	[REDACTED], et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.3.4-10	[GS-US-201-0104] A Phase 1 Study Evaluating the Pharmacokinetics of the HIV-1 Protease Inhibitors GS-8374 and Darunavir, When Each Is Coadministered with Elvitegravir and the Pharmacoenhancer GS-9350	[REDACTED], et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	Population Pharmacokinetics of Cobicistat (COBI)-boosted Elvitegravir (EVG)	[REDACTED]	～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	-	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.1-1	[GS-US-183-0128] A Phase 1, Double-Blind, Randomized, Comparative, Positive and Placebo Controlled, Parallel Group Study of the Effects of Ritonavir-boosted GS-9137 at Therapeutic and Supratherapeutic Doses on the QT/QTc Interval in Healthy Subjects	[REDACTED], et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.4.1-2	[GS-US-216-0101] A Single- and Multiple-Dose Ranging Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GS-9350 (5.3.1-4参照)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.4.1-3	[GS-US-216-0107] A Phase 1, Partially-Blinded, Randomized, Placebo- and Positive-Controlled Study to Evaluate the Effects of GS-9350 on the QT/QTc Interval in Healthy Subjects	[REDACTED], et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.4.1-4	[GS-US-216-0112] A Phase 1 Study to Evaluate the Effect of GS-9350 on Selected P450 Enzymes or Drug Efflux Transporter P-glycoprotein (P-gp)	[REDACTED], et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.4.1-5	[GS-US-216-0116] A Phase 1 Multiple Dose Study to Evaluate Two Formulations of GS-9350 Tablets and the Pharmacokinetics of Elvitegravir Tablets administered with GS-9350 Tablets	[REDACTED], et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.4.1-6	[GS-US-216-0121] A Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Phase 1 study Evaluating the Effect of GS-9350 and Ritonavir on Renal Function as Assessed by Markers of Glomerular Filtration Rate	[REDACTED], et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]他	海外	社内資料	評価
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.2-1	[GS-US-183-0101] A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Phase 1/2 Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-9137 Following Oral Administration in Subjects Infected with HIV-1	[REDACTED], et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]他	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.4.2-2	[GS-US-183-0105] A Phase 2, Randomized Study of the Treatment of Antiretroviral Treatment-Experienced, HIV-1 Infected Subjects Comparing Ritonavir-Boosted GS-9137 (GS-9137/r) Versus a Comparator Ritonavir-Boosted Protease Inhibitor (CPI/r) in Combination with a Background Antiretroviral Therapy	████████, et al.	20████年█月█日～ 20████年█月█日	████████他	海外	社内資料	評価
5.3.4.2-3	[QUAD PK-PD ] QUAD PK-PD Tables, Figures and Listings	████████	-	-	海外	社内資料	参考
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	[GS-US-183-0101] A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Phase 1/2 Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-9137 Following Oral Administration in Subjects Infected with HIV-1 (5.3.4.2-1 参照)	████████, et al.	20████年█月█日～ 20████年█月█日	████████他	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-2	[GS-US-236-0102] A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate/GS-9350 Versus Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults	████████, et al.	20████年█月█日～ 20████年█月█日	████████他	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-3	[GS-US-236-0103] A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate/GS-9350 Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-naive Adults	████████, et al.	20████年█月█日～ 20████年█月█日	████████他	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.5.1-4	[GS-US-236-0104] A Phase 2, Randomized, Double-Blinded Study of the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate/GS-9350 Versus Atripla® (Efavirenz 600 mg/Emtricitabine 200 mg/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-naive Adults	[REDACTED], et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]他	海外	社内資料	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2	該当資料なし						
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Safety (2.7.4参照)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	-	海外	社内資料	評価
5.3.5.3-2	Integrated Summary of Efficacy (2.7.3参照)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	-	海外	社内資料	評価
5.3.5.3-3	Safety Update	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	-	海外	社内資料	参考
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
5.3.5.4-1	[JTK303-PH-001] Production and Purification of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Integrase	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
5.3.5.4-2	[JTK303-PH-002] JTK-303 Inhibitory Activity against Recombinant Human Immunodeficiency Virus Type 1 Integrase	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
5.3.5.4-3	[JTK303-PH-003] Effect of JTK-303 on Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reverse Transcriptase Activity	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
5.3.5.4-4	[JTK303-PH-005] Inhibitory Activity of JTK-303 on Integration of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral DNA into Host DNA	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Japan Tobacco Inc.他	国内	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.5.4-5	[JTK303-PH-006] Anti-Human Immunodeficiency Virus Type 1 Activity and Cytotoxicity of JTK-303 in the Absence or Presence of Human Serum in Human PBMC Culture	██████████	20██年██月██日～20██年██月██日	Japan Tobacco Inc.他	国内	社内資料	評価
5.3.5.4-6	[JTK303-PH-007] Effects of Human Serum Albumin and Human $\alpha$ 1-Acid Glycoprotein on the Anti-Human Immunodeficiency Virus Type 1 Activity of JTK-303	██████████	20██年██月██日～20██年██月██日	Japan Tobacco Inc.他	国内	社内資料	評価
5.3.5.4-7	[JTK303-PH-008] <i>In vitro</i> Pharmacology - Study of JTK-303 -	██████████	20██年██月██日～20██年██月██日	████	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-8	[JTK303-PH-009] Activity of a Novel HIV-1 Integrase Inhibitor, JTK-303, against HIV-1 Resistant to Protease and Reverse Transcriptase Inhibitors	██████████	20██年██月██日～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-9	[JTK303-PH-010] Anti-HIV Activity and Cytotoxicity of One Coded Compound (JTK 303) Tested Against a Panel of HIV Viruses in Fresh Human PBMC and Macrophage Cultures	██████████	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-10	[JTK303-PH-012] Selection of JTK-303-resistant Human Immunodeficiency Virus Type-1 Variants	██████████	20██年██月██日～20██年██月██日	Japan Tobacco Inc.他	国内	社内資料	評価
5.3.5.4-11	[JTK303-PH-013] Effect of JTK-303 Metabolites on Recombinant Human Immunodeficiency Virus Type 1 Integrase Activity	██████████	20██年██月██日～20██年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
5.3.5.4-12	[JTK303-PH-014] Antiviral Activity of JTK-303 Metabolite M1 against Human Immunodeficiency Virus Type 1 IIIB and JTK-303-resistant Variants	██████████	20██年██月██日～20██年██月██日	Japan Tobacco Inc.他	国内	社内資料	評価
5.3.5.4-13	[JTK303-PH-015] Characterization of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Integrase with JTK-303-selected Mutation	██████████	20██年██月██日～20██年██月██日	Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
5.3.5.4-14	[JTK303-PH-016] Antiviral Activity of JTK-303 against HIV-1 NL4-3 Integrase Mutant Viruses in MT-4 Cells	██████████	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-15	[PC-186-2002] Antiviral Activity of GS-9160 in MT-2 and MT-4 Cell Lines	██████████, et al.	～20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.5.4-16	[PC-186-2004] Antiviral Activity of GS-9160 in Primary Human T-Lymphocytes and Macrophages	[REDACTED], et al.	~20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-17	[PC-186-2006] Effect of GS-9160 on the Integration of Viral DNA in Infected Cells	[REDACTED], et al.	~20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-18	[PC-186-2008] Activity of GS-9160 Against Drug-Resistant Mutants of HIV-1	[REDACTED], et al.	~20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-19	[PC-183-2024] Activity of Elvitegravir Against HBV and HCV	[REDACTED]	~20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-20	[PC-183-2002] Resistance and Cross-Resistance Profile of HIV-1 Carrying the EVG Selected E92Q, S147G, H51Y, and E157Q Mutations in Integrase	[REDACTED]	~20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-21	[PC-183-2007] <i>In vitro</i> Resistance Selections Using Elvitegravir and Raltegravir	[REDACTED], et al.	~20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-22	[PC-183-2008] HIV-1 Resistance Selection Studies with the M4 Metabolite of Elvitegravir	[REDACTED]	~20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-23	[PC-183-2021] HIV-1 Resistance Selection Studies with the M1 Metabolite of Elvitegravir	[REDACTED], et al.	~20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-24	[PC-183-2025] Antiviral Activity of Elvitegravir Against HIV-1 HXB2 Site-Directed Integrase Mutant Viruses in MT-2 cells	[REDACTED], et al.	~20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-25	[PC-183-2027] Characterization of Elvitegravir Mechanism of Action in Cells	[REDACTED], et al.	~20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-26	[PC-216-2001] Activity of GS-9350 against HIV-1 and Host Proteases	[REDACTED], et al.	~20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-27	[PC-216-2006] Activity of GS-9350 Against HBV and HCV	[REDACTED], et al.	~20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-28	[PC-216-2002] Anti-HIV-1 Activity of GS-9350 in MT-2 Cells	[REDACTED], et al.	~20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-29	[PC-216-2011] Evaluation of GS-9350 Antiviral Activity against HIV Primary Isolates	[REDACTED], et al.	~20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.5.4-30	[PC-183-2017] Combination Study of the Antiviral Activity of Elvitegravir with Maraviroc <i>in vitro</i>	[REDACTED]	～20■年■月■日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-31	[PC-183-2004] Combination Study of GS-9137 with Emtricitabine and Tenofovir	[REDACTED], et al.	～20■年■月■日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-32	[PC-236-2004] Three- and Four-Drug HIV-1 Antiviral Drug Combination Study of Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir	[REDACTED], et al.	～20■年■月■日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-33	[PC-183-2023] Combination Study of the Anti-HIV-1 Activity of Elvitegravir with Anti-HBV Drugs	[REDACTED]	～20■年■月■日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-34	[PC-216-2005] Antiviral Activity of HIV Inhibitors in Combination with GS-9350	[REDACTED], et al.	～20■年■月■日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-35	[PC-183-2006] Combination Study of Elvitegravir with Other Antiretroviral Drugs <i>in vitro</i>	[REDACTED], et al.	～20■年■月■日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-36	[PC-236-2006] Integrated Virology Summary for the Phase 2 and 3 Clinical Studies of the QUAD STR	[REDACTED]	～20■年■月■日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-37	[GS-US-183-0130] A Phase 2, Open-Label, Multicenter Study of the Safety of Ritonavir-Boosted GS-9137 (GS-9137/r) Administered in Combination with Other Antiretroviral Agents for the Treatment of HIV-1 Infected Subjects	-	20■年■月■日～	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-38	[GS-US-183-0145] A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Phase 3 Study of the Safety and Efficacy of Ritonavir-Boosted Elvitegravir (EVG/r) Versus Raltegravir (RAL) Each Administered With a Background Regimen in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Experienced Adults	-	20■年■月■日～	[REDACTED]	海外	社内資料	参考

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.5.4-39	[GS-US-216-0105] A Phase 2, Randomized, Double-Blinded Study of the Safety and Efficacy of GS-9350-boosted Atazanavir (ATV/GS-9350) Compared to Ritonavir-boosted Atazanavir (ATV/r) in Combination with Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults	-	20■年■月■日～	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	Periodic Safety Update Report (Emtriva)	[REDACTED]	Period Covered: 2010年4月3日～ 2011年4月2日	-	海外	社内資料	評価
5.3.6-2	Periodic Safety Update Report (Viread)	[REDACTED]	Period Covered: 2010年4月1日～ 2011年3月31日	-	海外	社内資料	評価
5.3.6-3	Periodic Safety Update Report (Truvada)	[REDACTED]	Period Covered: 2010年4月3日～ 2011年4月2日	-	海外	社内資料	評価
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7	該当資料なし						

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価/ 参考
5.4 参考文献				
5.4-1	Adherence, treatment satisfaction and effectiveness of once-daily (QD) vs twicedaily (BID) antiretroviral therapy (AT), in a large prospective observational cohort (CUVA Study) [poster WePeB5780]	Arribas JR, et al.	XV International AIDS Conference; 2004 July 11-16; Bangkok, Thailand	参考
5.4-2	ATRIPLA (efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate) tablets 米国添付文書	Gilead Sciences Bristol-Myers Squibb, LLC	-	参考
5.4-3	Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2	Benaboud S, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 2011 Mar;55(3):1315-7	参考
5.4-4	Factors affecting adherence to antiretroviral therapy	Chesney MA	Clin Infect Dis 2000;30 (Suppl 2):S171-S6	参考
5.4-5	Anti-hepatitis B virus (HBV) activity of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in lamivudine (LAM) experienced HIV/HBV co-infected patients [poster]	Cooper D, et al.	XIV International AIDS Conference; 2002 Jul 7-12; Barcelona, Spain. Poster Number 6015	参考
5.4-6	Intracellular metabolism and in vitro activity of tenofovir against hepatitis B virus	Delaney WE, IV, et al.	Antimicrob Agents Chemother 2006;50 (7):2471-7	参考
5.4-7	Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe (Version 5-4)	European AIDS Clinical Society	-	参考
5.4-8	Guidelines for Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe (Version 5-2)	European AIDS Clinical Society	-	参考
5.4-9	Phase 2 study of Cobicistat versus Ritonavir each with Atazanavir plus fixed-dose Emtricitabine/Tenofovir DF in the initial treatment of HIV infection	Elion R, et al.	AIDS 2011;25	参考
5.4-10	EMTRIVA <sup>®</sup> (emtricitabine) Capsules. EMTRIVA (emtricitabine) Oral Solution 米国添付文書	Gilead Sciences, Inc.	-	参考
5.4-11	QDMRK, a phase III study of the safety and efficacy of once daily vs twice daily RAL in combination therapy for treatment-naive HIV-infected patients [Paper 150LB]	Eron J, et al.	18th CROI, Feb 27 - Mar 2, 2011. Boston, MA	参考
5.4-12	Adherence and efficacy with a once-daily efavirenz-based regimen: 48-week results from the Daily Antiretroviral Therapy II (DART II) Study [poster 5842]	Felizarta F, et al.	XV International AIDS Conference; 2004 July 11-16; Bangkok, Thailand	参考
5.4-13	British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1- infected adults with antiretroviral therapy 2008	Gazzard BG	HIV Med 2008;9 (8):563-608	参考
5.4-14	Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel	Hammer SM, et al.	JAMA. 2008 Aug 6;300(5):555-70	参考

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価／参考
5.4-15	Attenuation correction: eternal dilemma or real improvement?	Hendel RC	Q J Nucl Med Mol Imaging 2005;49 (1):30-42	参考
5.4-16	ISENTRESS® (raltegravir) tablets 米国添付文書	Merck & Co., Inc	-	参考
5.4-17	Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1:December 2008	Johnson VA, et al.	Top HIV Med 2008;16 (5):138-45	参考
5.4-18	Tipranavir: a novel nonpeptidic protease inhibitor of HIV	King JR, et al.	Clin Pharmacokinet 2006;45 (7):665-82	参考
5.4-19	Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial	Lennox JL, et al.	Lancet 2009;374 (9692):796-806	参考
5.4-20	Once-a-day treatment for HIV infection: Final 48-week results	Maggiolo F, et al.	8th CROI; 2001 February 4-8; Chicago, IL. Abstract 320	参考
5.4-21	Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1	Mocroft A, et al.	Lancet 1998;352 (9142):1725-30	参考
5.4-22	Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study	Molina JM, et al.	Lancet 2008;372 (9639):646-55	参考
5.4-23	Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study	Molina JM, et al.	J Acquir Immune Defic Syndr 2010;53 (3):323-32	参考
5.4-24	Anti-HIV activity of adefovir (PMEA) and PMPA in combination with antiretroviral compounds: in vitro analyses	Mulato AS, et al.	Antiviral Res 1997;36 (2):91-7	参考
5.4-25	Pooled week 48 safety and efficacy results from ECHO and THRIVE phase III trials comparing Rilpivirine vs. Efavirenz in treatment-naive HIV-1-infected patients receiving FTC/TDF [Poster P175]	Nelson M, et al.	17th Annual Conference of the British HIV Association; 2011 Apr 6 - 8; Bournemouth, UK	参考
5.4-26	Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection	Palella FJ, et al.	N Engl J Med 1998;338 (13):853-60	参考
5.4-27	Reyataz® (atazanavir sulfate) Capsules 米国添付文書	Bristol-Myers Squibb, LLC	-	参考

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価/ 参考
5.4-28	Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT	Smith KY, et al.	AIDS Res Ther 2008;5 (1):5	参考
5.4-29	Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naive HIV-1 patients: the ARTEN Trial	Soriano V, et al.	Antivir Ther 2011;16 (3):339-48	参考
5.4-30	Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study	Sterne JAC, et al.	Lancet 2005;366 (9483):378-84	参考
5.4-31	Potential impact of once daily regimens on adherence to HAART [abstract]	Stone VE, et al.	40th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America; 2002 Oct 24-27; Chicago, Ill. P.129. Abstract 486	参考
5.4-32	Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel	Thompson MA, et al.	JAMA 2010;304 (3):321-33	参考
5.4-33	Effects of human immunodeficiency virus protease inhibitors on the intestinal absorption of tenofovir disoproxil fumarate in vitro	Tong L, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 2007 Oct;51(10):3498-504	参考
5.4-34	TRUVADA <sup>®</sup> (emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate) tablets 米国添付文書	Gilead Sciences, Inc.	-	参考
5.4-35	Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2010	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)	-	参考
5.4-36	VIREAD <sup>®</sup> (tenofovir disoproxil fumarate) tablets 米国添付文書	Gilead Sciences, Inc.	-	参考
5.4-37	Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults	Walmsley S, et al.	J Acquir Immune Defic Syndr 2009;50 (4):367-74	参考
5.4-38	Inhibition of the replication of the DNA polymerase M550V mutation variant of human hepatitis B virus by adefovir, tenofovir, L-FMAU, DAPD, penciclovir and lobucavir	Ying C, et al.	J Viral Hepat 2000;7 (2):161-5	参考
5.4-39	Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs	Zhou S, et al.	Clin Pharmacokinet 2005;44 (3):279-304	参考