ゲンボイヤ®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

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

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 起源又は発見の経緯 4
1.5.3 E/C/F/TAF の開発の根拠及び意義 4
1.5.4 E/C/F/TAF の開発の経緯 5
1.5.4.1 品質に関する試験 5
1.5.4.2 非臨床に関する試験 5
1.5.4.3 臨床試験の概略 6
1.5.5 E/C/F/TAF の特徴及び有用性について 12
1.5.6 参考文献 13

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 HIV 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，エイズ）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（2014 GLOBAL STATISTICS）では，全世界の HIV 陽性者は 3,690 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 28 年 2 月 29 日）によれば，本邦における HIV 感染症患者及び AIDS 患者の報告数は，累計で約 2.6 万人であり，近年は毎年 1500 人程度の新規 HIV 感染症患者が報告されている。

現在，本邦で承認を取得している抗 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（2016 年 3 月版：平成 27 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 HIV 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）又は NRTI 2 剤 ＋INSTI 1 剤のいずれかの組み合わせを提唱している（表 1）。これらの標準的な抗 HIV 療法により，HIV の増殖を強力に抑制して，患者の免疫能を回復させることができる。

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）

推奨される組み合わせ	
非核酸系逆転写酵素阻害薬	RPV/TDF/FTC
プロテアーゼ阻害薬	DRV/r + TDF/FTC
インテグラーゼ阻害薬	RAL + TDF/FTC EVG/COBI/TDF/FTC DTG + TDF/FTC DTG/ABC/3TC

RPV：リルピビリン，DRV：ダルナビル，/r：低用量リトナビル，RAL：ラルテグラビル，
EVG：エルビテグラビル，COBI：コビシスタット，DTG：ドルテグラビル，
TDF：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩，FTC：エムトリシタビン，ABC：アバカビル，3TC：ラミブジン

これまでに開発された抗 HIV 薬により，HIV 感染症患者の生命予後は著しく改善したが，HIV を感染者の体内から完全に排除することはできない。そのため，現在の治療目標は，血漿中 HIV RNA 量を検出限界以下に抑制し続けることである。これを達成するため，HIV 感染症患者は生涯にわたって抗 HIV 療法を継続する必要があり，そのためには，優れた忍容性と高い安全性を有し，長期毒性がなく，持続的に有効性を示す抗 HIV 薬が望まれる。また，配合錠を 1 日 1 回服薬する治療レジメンは，服薬アドヒアランスを高く維持し，臨床的及びウイルス学的転帰の改善につな

がることが示されており[1), 2)]，あらゆる患者層にベネフィットをもたらすと考えられる。このような特長を持つ抗 HIV 薬に対する医療ニーズは依然として高い。

1.5.2 起源又は発見の経緯

有効かつ強力な抗 HIV 薬が開発され HIV 感染症患者の長期予後が大きく改善されたことに伴い，心血管疾患，肝疾患，腎疾患などの非エイズ合併症が，HIV 感染症患者の予後に影響する因子として重要視されるようになってきた。特に，HIV 関連腎症は 13～15%の患者に認められており[3), 4)]，腎疾患とエイズの発症及び死亡との関連性が報告されている[5)]。また，高齢患者は腎臓及び骨に関連する合併症を併発するリスクが高い。一方，若年患者は非常に長期間にわたり抗 HIV 療法を受けなければならないことから，長期安全性の確立が重要となる。

テノホビル（TFV）は，HIV-1 の逆転写酵素を阻害する核酸アナログであるが，その経口吸収性は低い。テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）は，TFV の経口吸収性を改善したプロドラッグであり，TFV の高い全身曝露量が得られ，良好な有効性及び安全性を示す。TDF は他の抗 HIV 薬と併用するバックボーンとして推奨され広く使用されている。しかしながら，TDF の使用に伴い特定されているリスクとして腎障害があり，一部の患者で血清クレアチニン増加，尿細管性タンパク尿，近位尿細管障害などの発現が報告されている。そのため，腎機能障害のリスクを有する患者が TDF を使用する場合には，腎機能関連の検査項目を増やし注意深く観察するなどモニタリングを強化する必要があり，患者と医療機関の双方に負担となっている。また，抗 HIV 療法により骨密度減少リスクが高まるとされているが[6)]，とりわけ TDF では骨密度の減少が大きいことが報告されている[7)]。

テノホビル アラフェナミド（TAF）は，TFV の第 2 世代のプロドラッグであり，Gilead Sciences, Inc.（Gilead 社）により創製された。TAF は血漿中で安定であり，リンパ球等，ヒト末梢血単核細胞（PBMC）内のカテプシン A により効率的に TFV に代謝される。そのため，TDF の 10 分の 1 以下の投与量で，TDF 投与時と比較して活性代謝物であるテノホビル二リン酸の高い標的細胞内濃度が得られ，TDF と同様に優れた抗ウイルス活性を発揮する。一方，TFV の全身曝露量を約 10 分の 1 に抑えることが出来ることから，TAF は TDF で懸念される腎臓や骨に対する影響を低減した安全性プロファイルを有することが期待される。

1.5.3 E/C/F/TAF の開発の根拠及び意義

Gilead 社は，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）と TAF フマル酸塩を 1 錠に含む配合錠（EVG/COBI/FTC/TAF ; E/C/F/TAF）を開発した。本剤は，高い有効性を示し，薬剤耐性変異の発現頻度が低いことに加え，TDF を含むレジメンと比較して，腎臓及び骨に対する安全性プロファイルが改善していることが期待される。

EVG は，宿主細胞ゲノムへの HIV-1 遺伝物質の組み込みを阻害する HIV-1 INSTI である。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，日本たばこ産業株式会社において低分子化合物のスクリーニングにより発見された。国内で実施された第 I 相単回投与試験の終了後，Gilead 社により開発が進められた。

COBI は，リトナビル（RTV）と同様に代謝活性化に基づく CYP3A 阻害薬で，Gilead 社により創製された。CYP3A 基質となる EVG などの薬剤の曝露量を RTV と同程度にブーストする作用を有するが，RTV とは異なり抗ウイルス活性を有さない。

FTC は，Gilead 社が開発した NRTI で，シチジンの合成ヌクレオシド誘導体である。FTC は，細胞内で細胞内酵素によりリン酸化されて活性代謝物エムトリシタビン三リン酸となり，HIV-1 逆転写酵素の活性を阻害する。国内ではエムトリバカプセル 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）を取得した。

EVG，COBI，FTC 及び TDF を成分として含有するスタリビルド配合錠（STB）は，Gilead 社により開発が行われ，米国において平成 24 年 8 月 27 日に販売承認された。国内においては，STB は平成 25 年 3 月 25 日に日本たばこ産業株式会社が医薬品製造販売承認を取得した。

Gilead 社は平成 27 年 11 月に米国，欧州及びカナダにおいて，E/C/F/TAF（製品名 Genvoya）の販売承認を取得した。

E/C/F/TAF は優れた忍容性と安全性及び高い有効性を兼ね備えており，特に TDF を含むレジメンと比較して腎臓や骨への影響が小さいという安全性に関する特長を有することが期待されることから，長期間にわたり抗 HIV 療法を受けなければならない HIV 感染症患者にとって，優れた治療選択肢となることが期待される。

1.5.4 E/C/F/TAF の開発の経緯

E/C/F/TAF の開発の経緯を添付資料 1 に示す。

1.5.4.1 品質に関する試験

TAF に関する構造その他の特性の解明のための試験，原薬の規格及び試験方法の検討は Gilead 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。

E/C/F/TAF の製剤の規格及び試験方法の検討については Gilead 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 Gilead 社が実施した。TAF 原薬の貯法及びリテスト期間は，長期保存試験及び加速試験の成績から，2～8℃ の保存で 24 ヵ月と設定した。E/C/F/TAF 製剤の貯法及び有効期間は，長期保存試験（25°C/60%RH）の成績から，室温保存で 30 ヵ月と設定した。

1.5.4.2 非臨床に関する試験

E/C/F/TAF を構成する EVG，COBI，FTC 及び TAF のそれぞれについて，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 成分のうち，EVG 及び COBI の評価結果は STB の承認申請資料中に，FTC の評価結果はエムトリバカプセル 200 mg の承認申請資料中に詳述している。そのため，本項では TAF についてのみ概括する。

1.5.4.2.1 TAF

効力を裏付ける薬理試験として，作用機序，抗ウイルス活性及び他の抗 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及びミトコンドリア毒性を検討した。また，安全性薬理試験として，中枢神経系，腎臓系，胃腸管系及び心血管系に及ぼす影響を検討した。

薬物動態試験としては，吸収，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，生殖毒性試験（受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験，胚・胎児発生に関する試験），抗原性試験及び皮膚・眼刺激性の評価並びに不純物の安全性確認試験を実施した。なお，がん原性試験及び出生前・出生後の発生並びに母体の機能に関する試験については，試験動物において TAF の十分な全身曝露が得られず，また TDF を投与した場合と比較して TFV の全身曝露量が低かったことから，TAF の承認申請に際してこれらの試験成績は必要ではないことを FDA と合意している（1.13.4.1.3.2）。

TAF の安全性薬理，遺伝毒性及び生殖毒性試験においては，特に問題となる所見は認められなかった。

1.5.4.3 臨床試験の概略

1.5.4.3.1 E/C/F/TAF の各有効成分の含有量について

1.5.4.3.1.1 TAF の至適用量

HIV-1 感染症患者を対象とした TAF の単剤療法による proof-of-concept 試験（GS-US-120-0104 試験）において，TAF 8 mg 投与群における抗ウイルス活性は，TDF 300 mg 投与群と同程度であることが示された。TAF の抗ウイルス活性は投与量の増加に伴い増強し，TAF 25 mg 投与群でほぼ最大の抗ウイルス活性が認められた。全ての TAF 投与群における安全性プロファイルは，TDF 300 mg 投与群と同程度であった。また，TAF 25 mg 投与群では TDF 300 mg 投与群と比較して，TFV の全身曝露量は約 10 分の 1 であり，非特異的作用による副作用の低減につながる可能性が示唆された。これらのことから，TAF 単剤投与時の至適用量は，良好な安全性が確認されかつ最大薬効が期待できる 25 mg と設定した。

なお，TAF の開発においては，遊離塩基である TAF，TAF とフマル酸の比率が 1:1 の塩である TAF モノフマル酸塩及び TAF とフマル酸の比率が 2:1 の塩である TAF ヘミフマル酸塩の 3 形態を使用した。TAF モノフマル酸塩と TAF ヘミフマル酸塩は，物理的・化学的特性ならびに毒物動態学データの点において同等であり，両形態とも血中及び体液中で遊離塩基として存在する。GS-US-120-0104 試験は，TAF モノフマル酸塩を用いて実施したが，これ以降の臨床試験は，全て TAF ヘミフマル酸塩を用いて実施した。

なお，TAF ヘミフマル酸塩は，Gilead 社が作成した資料では TAF フマル酸塩と表記されている。

GS-US-120-0104 試験に続いて，TAF 25 mg を EVG 150 mg，COBI 150 mg 及び FTC 200 mg と配合した製剤（E/C/F/TAF 150/150/200/25 mg）を用いた第 I 相臨床試験（GS-US-292-0101 試験）を実施したところ，TAF の曝露量は，TAF 25 mg 単剤投与時と比較して約 2.5 倍高いことが確認さ

れた。TAF は P-gp の基質であることから，P-gp 阻害作用を有する COBI との併用投与によって TAF の曝露量が上昇したと考えられた。これを受けて，TAF の含有量を 10 mg に処方変更した製剤（E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg）を用いた第 I 相臨床試験（GS-US-292-0103 試験）を実施した。その結果，TAF の曝露量は FTC 200 mg+TAF 25 mg 投与時と同程度であることが確認された。

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

1.5.4.3.1.2 EVG，COBI 及び FTC の含有量

E/C/F/TAF に含まれる EVG，COBI 及び FTC の用量は，いずれも STB に含有する用量と同一であり，それぞれ 150 mg，150 mg 及び 200 mg である。E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg を投与した時の EVG，COBI 及び FTC の曝露量はいずれも，それぞれ同用量を STB として投与した場合と同程度であった。

1.5.4.3.2 E/C/F/TAF の第 III 相臨床試験

E/C/F/TAF の第 III 相臨床試験として，以下の試験を実施した。

(1) GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験

抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象として，E/C/F/TAF の投与 48 週時点及び投与 96 週時点の有効性並びに投与 96 週時点の安全性を検証した。両試験の試験デザインは同一であり，試験計画時より両試験を併合して試験成績の解析を行う計画とした。両試験とも STB を対照薬に設定した。

なお，国内では，GS-US-292-0104 試験には[redacted]病院が参加しており，10 例の被験者が組み入れられている。

(2) GS-US-292-0109 試験

抗 HIV 薬による治療経験があり，ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とし，ツルバダ配合錠（F/TDF）含有レジメン（F/TDF+3rd Agent）から E/C/F/TAF に切り替えた場合の投与 48 週時点の有効性及び安全性を検証した。対照は前治療のレジメン（F/TDF+3rd Agent）の継続投与群であり，被験者は E/C/F/TAF への切り替え投与群又は F/TDF+3rd Agent の継続投与群へ，それぞれ 2:1 の割合で割り付けられた。

(3) GS-US-292-0112 試験

軽度から中等度の腎機能障害（eGFR（Cockroft-Gault 式から算出した糸球体濾過量）: 30 mL/min 以上 70 mL/min 未満）がある成人 HIV-1 感染症患者を対象として，E/C/F/TAF の投与 24 週時点及び投与 48 週時点の有効性並びに投与 24 週時点及び 72 週時点の安全性を検証した。本試験は，抗 HIV 薬による治療経験があり，ウイルス学的に抑制されている被験者を対象としたコホート 1（n=242）と，抗 HIV 薬による治療経験がない被験者を対象としたコホート 2（n=6）から構成されている。

(4) GS-US-292-0106 試験

抗 HIV 薬による治療経験がない 12 歳以上 18 歳未満で体重 35 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者を対象として，E/C/F/TAF の投与 24 週時点の有効性及び安全性を検証した。

1.5.4.3.2.1 E/C/F/TAF の有効性の評価

抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験の有効性の主要評価項目（FAS 解析対象例における投与 48 週時点の Snapshot 解析）において，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，E/C/F/TAF 投与群で 92.4%，STB 投与群で 90.4%であり，有効率の差は 2.0%（95%信頼区間（confidence interval，CI）：-0.7%~4.7%）であった。有効率の差の 95%CI の下限が-12%を下回らない場合に非劣性と認められると定めた基準を満たしたことから，E/C/F/TAF は STB に対して非劣性であることが確認された。また，投与 96 週時点の Snapshot 解析において，ウイルス学的成功率は，E/C/F/TAF 投与群で 86.6%，STB 投与群で 85.2%であり，有効率の差は 1.5%（95%CI：-1.8%~4.8%）であり，投与 48 週時点と同様の結果であった。

抗 HIV 薬による治療経験があり，ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした GS-US-292-0109 試験の有効性の主要評価項目（FAS 解析対象例における投与 48 週時点の Snapshot 解析）において，ウイルス学的成功率は，E/C/F/TAF 投与群で 97.2%，F/TDF+3rd Agent 継続投与群で 93.1%であった。有効率の差は 4.1%（95% CI：1.6%~6.7%）で非劣性の基準を満たしたことから，E/C/F/TAF 投与群は F/TDF+3rd Agent 継続投与群に対して非劣性であることが確認された。さらに，E/C/F/TAF 投与群の F/TDF+3rd Agent 投与群に対する優越性が示された（$p<0.001$）。

軽度から中等度の腎機能障害がある成人 HIV-1 感染症患者を対象とした試験（GS-US-292-0112 試験）の有効性の主要評価項目（FAS 解析対象例における投与 24 週時点の Snapshot 解析）において，ウイルス学的成功率は，コホート 1 で 95.0%，コホート 2 で 83.3%であった。また，投与 48 週時点の Snapshot 解析におけるウイルス学的成功率は，コホート 1 で 93.0%，コホート 2 で 100.0%であった。

抗 HIV 薬による治療経験がない 12 歳以上 18 歳未満で 35 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者を対象とした試験（GS-US-292-0106 試験）の有効性の主要評価項目（FAS 解析対象例における投与 24 週時点の Snapshot 解析）において，ウイルス学的成功率は 91.3%であり，成人 HIV-1 感染症患者と同程度であった。

これら 5 試験における FAS 解析対象 1936 例のうち，32 例が耐性変異解析対象と判定され耐性変異の解析が行われた結果，EVG，FTC 又は TFV の主要耐性関連変異の出現が認められた被験者は 11 例（FAS 解析対象例の 0.6%）であった。

1.5.4.3.2.2 E/C/F/TAF の安全性の評価

いずれの試験においても，Grade3 以上の副作用，治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は低く，忍容性は良好であった（表 2）。

表 2　E/C/F/TAF の第 III 相臨床試験における有害事象の要約

	治療経験のない被験者		ウイルス学的に抑制されている被験者		腎機能障害を有する被験者		小児被験者
	GS-US-292-0104／GS-US-292-0111（投与96週時点）		GS-US-292-0109（投与48週時点）		GS-US-292-0112（投与72週時点）		GS-US-292-0106
発現例数	E/C/F/TAF（N=866）	STB（N=867）	E/C/F/TAF（N=959）	F/TDF + 3rd Agent（N=477）	コホート1：ART経験あり（N=242）	コホート2：ART未経験（N=6）	E/C/F/TAF（N=48）
有害事象	807 (93.2%)	823 (94.9%)	828 (86.3%)	399 (83.6%)	225 (93.0%)	6 (100.0%)	39 (81.3%)
副作用	367 (42.4%)	398 (45.9%)	204 (21.3%)	76 (15.9%)	71 (29.3%)	2 (33.3%)	18 (37.5%)
Grade 3又は4の副作用	13 (1.5%)	9 (1.0%)	4 (0.4%)	9 (1.9%)	3 (1.2%)	0	1 (2.1%)
重篤な有害事象	97 (11.2%)	87 (10.0%)	65 (6.8%)	35 (7.3%)	39 (16.1%)	1 (16.7%)	4 (8.3%)
治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象	5 (0.6%)	2 (0.2%)	0	2 (0.4%)	0	0	1 (2.1%)
投与中止に至った有害事象	10 (1.2%)	20 (2.3%)	9 (0.9%)	12 (2.5%)	12 (5.0%)	0	0

各試験において発現率の高かった副作用は，GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験；悪心，下痢，頭痛，疲労，浮動性めまい，GS-US-292-0109 試験；下痢，悪心，放屁，頭痛，異常な夢，GS-US-292-0112 試験；浮動性めまい，下痢，頭痛，悪心，高コレステロール血症，骨減少症，GS-US-292-0106 試験；悪心，腹痛，嘔吐，上腹部痛，下痢，傾眠であった。またいずれの試験においても，ファンコニー症候群を含む近位尿細管障害及び不顕性の近位尿細管障害を示す臨床検査所見は認められなかった。

1.5.4.3.2.3 骨の安全性評価

抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験において，投与 96 週時点の大腿骨近位部及び腰椎の骨密度（BMD）のベースラインからの減少率はいずれも，STB 投与群と比較して E/C/F/TAF 投与群で有意に小さかった（大腿骨近位部 BMD の平均変化率；E/C/F/TAF：-0.672%，STB：-3.275%（$p<0.001$），腰椎 BMD の平均変化率；E/C/F/TAF：-0.960%，STB：-2.792%（$p<0.001$））。また STB 投与群と比較して E/C/F/TAF 投与群の方が，ベースラインから BMD が減少した被験者の割合は低かった。さらに E/C/F/TAF 投与群の方が，BMD がベースラインから 3%以上増加した被験者の割合は高く，3%以上減少した被験者の割合は低かった。

抗 HIV 薬による治療経験があり，ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした GS-US-292-0109 試験における投与 48 週時点の BMD の評価においては，大腿骨近位部及び腰椎のいずれにおいても，F/TDF+3rd Agent 継続投与群と比較して E/C/F/TAF 投与群で BMD の改善が認められた（大腿骨近位部 BMD の平均変化率；E/C/F/TAF：1.468%，F/TDF+3rd Agent：-0.340%（$p<0.001$），腰椎 BMD の平均変化率；E/C/F/TAF：1.557%，F/TDF+3rd Agent：-0.443%（$p<0.001$））（図 1）。また，ベースラインから BMD が増加した被験者の割合は E/C/F/TAF 投与群の方が高く，減少した被験者の割合は F/TDF+3rd Agent 継続投与群の方が高かった。さらに E/C/F/TAF 投与群

の方が，BMD がベースラインから 3%以上増加した被験者の割合は高く，3%以上減少した被験者の割合は低かった。

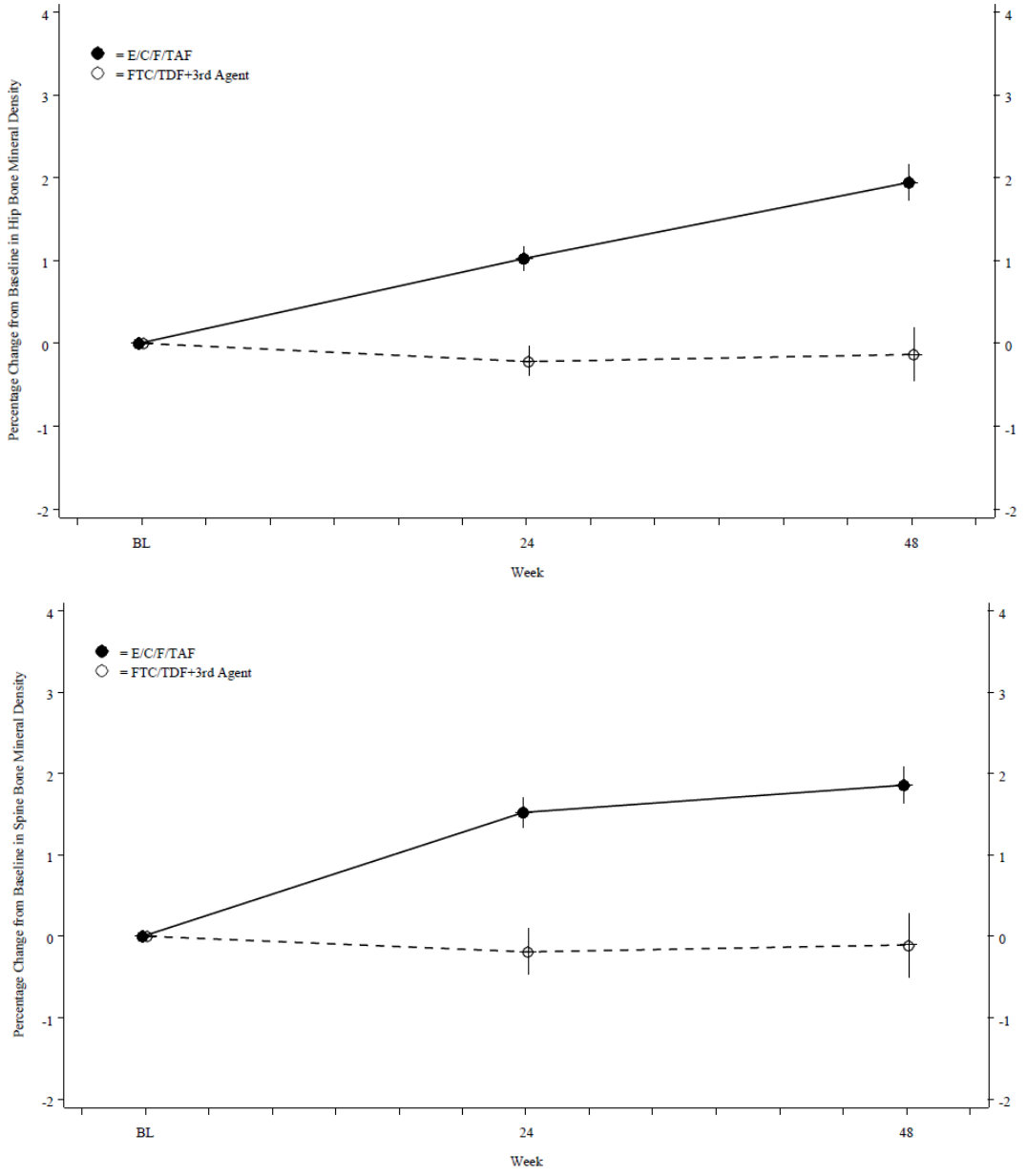


図 1　大腿骨近位部（上）及び腰椎（下）の BMD の平均変化率（平均（%）±95%信頼区間）**（GS-US-292-0109 試験）**

軽度から中等度の腎機能障害がある成人 HIV-1 感染症患者を対象とした試験（GS-US-292-0112 試験）での評価において，コホート 1 の投与 72 週時点の大腿骨近位部及び腰椎 BMD のベースラインからの平均変化率は増加した（BMD の平均変化率 ; 大腿骨近位部 : 1.504%，腰椎 : 1.914%）。また，大腿骨近位部及び腰椎のいずれにおいても，BMD がベースラインから減少した被験者と比較して，増加した被験者の割合が高かった。コホート 2 における投与 72 週時点の BMD のベースラインからの平均変化率は，大腿骨近位部で-0.199%，腰椎で-0.872%であった。

抗 HIV 薬による治療経験がない 12 歳以上 18 歳未満で 35 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者を対象とした試験（GS-US-292-0106 試験）において，年齢と身長で補正した BMD Z スコアの平均値は，E/C/F/TAF の投与によりベースラインから投与 24 週時点までほとんど変化しなかった（頭部以外の全身（n=20）：-0.10，腰椎（n=21）：-0.08）。このことから，本試験の被験者の骨の石灰化速度は，同年齢の集団平均と変わらないことが示された。

1.5.4.3.2.4 腎機能の安全性評価

全般に，STB 又は TDF を含むレジメンと比較して E/C/F/TAF は，腎機能の安全性に関する評価で優れた安全性プロファイルを示した。

抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験における投与 96 週時点の腎機能関連パラメータの評価において，E/C/F/TAF 投与群では STB 投与群と比較して，血清クレアチニン及び eGFR のベースラインからの平均変化量は有意に小さかった（血清クレアチニンの変化量±SD（mg/dL）；E/C/F/TAF：0.04±0.11，STB：0.07±0.13（p<0.001），eGFR の変化量±SD（mL/min）；E/C/F/TAF：-0.7±17.5，STB：-6.8±17.0（p<0.001））。また，尿中タンパク／クレアチニン比（UPCR），尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）及び尿細管性尿タンパク（尿中 β-2 マイクログロブリン（MG）／クレアチニン比）については，STB 投与群ではベースラインから上昇したのに対し，E/C/F/TAF 投与群では低下が認められ，TAF は TDF と比較して近位腎尿細管機能への影響が小さいことが示された。

抗 HIV 薬による治療経験があり，ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした GS-US-292-0109 試験の投与 48 週時点において，E/C/F/TAF 投与群の血清クレアチニン及び eGFR のベースラインからの変化量は限定的であった（それぞれ 0.00±0.12mg/dL，1.3±13.2mL/min，（平均値±SD）；COBI の有無による影響を除くため，前治療が Atripla であった被験者を除いた解析（N = 708））。一方，UPCR，UACR 及び尿細管性尿タンパク（尿中レチノール結合蛋白（RBP）／クレアチニン比及び尿中 β-2MG／クレアチニン比）については，F/TDF+3rd Agent 継続投与群ではベースラインから上昇したのに対し，E/C/F/TAF 投与群では低下が認められ，E/C/F/TAF は近位腎尿細管機能への影響が小さいことが示された（表 3）。

表 3 腎機能関連の臨床検査パラメータ（GS-US-292-0109 試験，投与 48 週時点）

	E/C/F/TAF投与群	F/TDF+3rd Agent投与群	P値
UPCR	-20.9% (-46.9%, 15.1%) N=935	9.6% (-17.7%, 52.8%) N=448	<0.001
UACR	-17.9% (-44.9%, 21.0%) N=928	8.5% (-24.7%, 60.6%) N=453	<0.001
尿中RBP／クレアチニン比	-33.4% (-63.9%, 0.1%) N=935	18.1% (-20.2%, 80.3%) N=449	<0.001
尿中β-2MG／クレアチニン比	-52.3% (-81.5%, -9.5%) N=919	18.7% (-31.8%, 97.7%) N=443	<0.001

変化率の中央値（Q1，Q3）

軽度から中等度の腎機能障害がある成人 HIV-1 感染症患者を対象とした試験（GS-US-292-0112 試験）の投与 72 週時点において，E/C/F/TAF の投与により UPCR，UACR 及び尿細管性尿タンパク（尿中 RBP／クレアチニン比及び尿中 β-2MG／クレアチニン比）のベースラインからの低下が認められた。

抗 HIV 薬による治療経験がない 12 歳以上 18 歳未満で 35 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者を対象とした試験（GS-US-292-0106 試験）においては，E/C/F/TAF の投与 24 週時点で血清クレアチニンのわずかな上昇が認められた（0.08（0.04，0.17）mg/dL，中央値（Q1, Q3））。

1.5.5 E/C/F/TAF の特徴及び有用性について

E/C/F/TAF は 5 つの第 III 相臨床試験において，治療歴が異なる患者（抗 HIV 薬による治療経験がない患者，治療経験がありウイルス学的に抑制されている患者），腎機能の程度が異なる患者（腎機能が正常な患者から中等度の腎機能障害を有する患者まで），幅広い年齢層の患者（12 歳から 80 歳代まで）など，さまざまな患者集団において忍容性は良好であった。また一貫して強力かつ持続的なウイルス抑制効果を示し，薬剤耐性発現率は極めて低かった。

特に腎機能及び骨の安全性に関する評価において，E/C/F/TAF は TDF を含むレジメンと比較して，優れた安全性プロファイルを有することが示された。STB，TDF 又は F/TDF による治療中は，腎臓の安全性に関して注意深いモニタリングの実施が求められているが，E/C/F/TAF は通常の診療に従って腎臓の安全性モニタリングを行うことで使用可能であり，患者及び医療機関の負担を軽減できると考える。また，病的骨折の既往や慢性骨疾患を有する患者に STB，TDF 又は F/TDF を投与する際は，十分な観察を行うことが求められるなど，慎重な投与が必要となるが，E/C/F/TAF はこれらの患者に対しても，安全に使用できることが期待される。

また，軽度から中等度の腎機能障害を有する患者において用量調節を行わずに安全に使用できることが示されたことから，E/C/F/TAF はこの患者層の有用な治療選択肢となることが期待できる。

さらに E/C/F/TAF は，12 歳以上 18 歳未満で 35 kg 以上の小児患者において有効性及び安全性が確認され，12 歳以上 18 歳未満で 35 kg 以上の小児患者に使用できる初の STR として有用な治療選択肢となることが期待できる。

以上のように，E/C/F/TAF は，現行の標準治療レジメンより優れた安全性プロファイルを有しており，幅広い患者層に対して現行の抗 HIV 療法における重要なアンメットメディカルニーズを満たし得ると考える。特に，軽度から中等度の腎機能障害を有する患者及び 12 歳以上の小児患者に対しては，新たな治療選択肢になると考える。なお，E/C/F/TAF は，米国保健福祉省（DHHS）が作成する「成人および青少年 HIV-1 感染者における抗レトロウイルス薬の使用に関するガイドライン」において，抗 HIV 薬による治療経験がない患者に対する初回治療レジメンとして使用が推奨されている[8)]。

1.5.6 参考文献

1) 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.
2) 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.
3) Yanagisawa N, Ando M, Ajisawa A, et al. Clinical characteristics of kidney disease in Japanese HIV-infected patients. Nephron Clin Pract. 2011; 118(3):c285-c91
4) 村松 崇，柳澤 如樹，近澤 悠志，他，本邦の HIV 感染者における慢性腎臓病の有病率－2施設での調査結果－ 感染症学雑誌 2013 年; 第 87 巻 第 1 号:14-21
5) Yanagisawa N, Ando M, Tsuchiya K, et al. Impact of cystatin C elevation and albuminuria on probability of adverse outcomes in HIV-infected men receiving HAART. Clin Nephrol. 2013; 79(5):362-9
6) Gilead Sciences Inc. VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarate) tablets, for oral use VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarate) powder, for oral use. U.S. Prescribing Information. Foster City, CA. Revised October 2013. 2013
7) Brown TT, Qaquish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. AIDS. 2006; 20(17):2165-74
8) DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents

添付資料1

E/C/F/TAFの開発経緯図

試験項目			試験内容	1999年	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年
物理的化学的性質並びに規格及び試験方法			構造決定，物理的化学的性質等，規格及び試験方法																		
安定性	原 薬		長期保存試験，加速試験																		
	製 剤		長期保存試験，加速試験																		
毒性試験	単回投与		イヌ，ラット																		
	反復投与		ラット（6日），ウサギ（1週），ラット（1週），マウス（2週），ラット/イヌ/サル（4週），マウス（13週），ラット（26週），イヌ（9ヵ月）																		
	遺伝毒性		復帰突然変異，マウスリンフォーマ，マウス小核																		
	がん原性試験		長期がん原性試験																		
	生殖発生		ラット（雌生殖能，胚・胎児発生，周産期），ウサギ（胚・胎児発生）																		
	その他		局所刺激性試験，抗原性試験，不純物の毒性試験，毒性発現の機序に関する試験																		
薬理試験	効力を裏付ける薬理試験																				
	副次的薬理試験																				
	安全性薬理		中枢神経系，心血管系，胃腸管系，腎臓系																		
ADME	前臨床ADME試験		吸収，分布，代謝，排泄，薬物相互作用試験																		
臨床試験	ＴＡＦ単剤	薬物動態試験	GS-US-120-0109試験： Ph.1 マスバランス／健康成人／単回投与，[14C]-TAF																		
			GS-US-120-0108試験： Ph.1／重度腎機能障害患者／単回投与，TAF 25mg																		
			GS-US-120-0114試験： Ph.1／肝機能障害患者／単回投与，TAF 25mg																		
		健康被験者における臨床薬力学（PD）試験及びPK/PD試験	GS-US-120-0107試験： Ph.1 QT/QTc／健康成人／単回投与，TAF 25, 125mg, モキシフロキサシン 400mg																		
		患者における臨床薬力学（PD）試験及びPK/PD試験	GS-US-120-1101試験： Ph.1/2／治療未経験HIV-1患者／14日間投与，TAF 50, 150mg, TDF 300mg																		
			GS-US-120-0104試験： Ph.1／治療未経験HIV-1感染者／10日間投与，TAF 8mg, 25mg, 40mg, TDF 300mg, プラセボ, Q.D.																		
	EVG/COBI	薬物動態試験	GS-US-183-1004試験： Ph.1／UGT1A1活性低下被験者／10日間投与，EVG 150mg + COBI 150mg Q.D.																		
			GS-US-344-0102試験： Ph.1 ソホスブビル／レジパスビルとのDDI／健康成人／10日間投与，EVG 150mg + COBI 150mg + SOF/LDV 400/90 mg Q.D.																		
			GS-US-216-0137試験： Ph.1 カルバマゼピンとのDDI／健康成人／10日間投与，EVG/COBI 150/150mg Q.D. + CBZ 200mg BID																		
	F/TAF	薬物動態試験	GS-US-311-0101試験： Ph.1 EFV, DRV/coとのDDI試験／健康成人／22～26日間投与，F/TAF 200/40mg + EFV Q/D., F/TAF 200/40mg + DRV/co Q.D.																		
	E/C/F/TAF配合錠	BA/BE試験	GS-US-292-0103試験：Ph.1／健康成人／12日間×2期投与，E/C/F/TAF 150/150/200/10mg, E/C/F/TAF 150/150/200/25mg, Q.D.																		
		薬物動態試験	GS-US-292-0101試験：Ph.1／健康成人／12日間×4期投与，E/C/F/TAF 150/150/200/25mg，E/C/F/TAF 150/150/200/40mg, STB, TAF 25mg, Q.D.																		
			GS-US-292-0108試験：Ph.1／日本人及び白人健康成人／単回及び12日間反復投与, E/C/F/TAF, Q.D.																		
			GS-US-292-0110試験：Ph.1食事の影響／健康成人／単回×3期, E/C/F/TAF, Q.D., 空腹時／低脂肪食後／高脂肪食後																		
			GS-US-292-1316試験：Ph.1 セルトラリンとのDDI試験／健康成人／12日間投与，単回投与，E/C/F/TAF, セルトラリン 50mg																		
			SBX5-1試験：Ph.1食事の影響／健康成人／単回×3期，E/C/F/TAF, Q.D., 空腹時／普通食／軽食後																		
		有効性／安全性試験	GS-US-292-0102試験：Ph.2／治療未経験HIV-1感染者／96週間投与，E/C/F/TAF, STB, Q.D.																		
			GS-US-292-0104試験：Ph.3／治療未経験HIV-1感染者／144週間投与，E/C/F/TAF, STB, Q.D.																		
			GS-US-292-0111試験：Ph.3／治療未経験HIV-1感染者／144週間投与，E/C/F/TAF, STB, Q.D.																		
			GS-US-292-0109試験：Ph.3／治療経験のあるHIV-1感染者／96週間投与，E/C/F/TAF, STB, ATR, ATV/r+F/TDF又はATV/co+F/TDF																		
			GS-US-292-0106試験：Ph.2/3／治療未経験小児HIV-1感染者／48週間投与，E/C/F/TAF, Q.D.																		
			GS-US-292-0112試験：Ph.3／軽度から中等度の腎機能障害があるHIV-1感染者／96週間投与，E/C/F/TAF, Q.D.																		
			GS-US-292-1249試験：Ph.3／HIV/HBV重複感染者／48週間投与，E/C/F/TAF, Q.D.																		
	COBI	有効性／安全性試験	GS-US-216-0114試験：Ph.3／治療未経験HIV-1感染者／192週間投与，ATV 300mg + COBI 150mg + TVD Q.D., ATV 300mg + RTV 100mg + TVD Q.D.																		
	STB	有効性／安全性試験	GS-US-236-0112試験：Ph.2/3／治療未経験小児HIV-1感染者／48週間投与，STB Q.D.																		

EVG(E)：エルビテグラビル，COBI(C, co)：コビシスタット，FTC(F)：エムトリシタビン，TAF：テノホビル アラフェナミド，TDF：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩，STB：スタリビルド，SOF：ソホスブビル，LDV：レジパスビル，DRV：ダルナビル，ATR：Atripla，ATV：アタザナビル，r：リトナビル

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

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

各国の申請及び承認状況を表 1 に示す。2016 年 1 月末時点において，米国，欧州を含む 34 ヵ国で承認されている。

表 1 外国における本剤の申請及び承認状況

国名又は地域名	申請年月日	承認年月日
米国	2014 年 11 月 5 日	2015 年 11 月 5 日
欧州（中央承認審査）	2014 年 11 月 28 日	2015 年 11 月 19 日
カナダ	2015 年 1 月 16 日	2015 年 11 月 27 日
[redacted]	2015 年 1 月 27 日	－
[redacted]	2015 年 1 月 29 日	－
[redacted]	2015 年 8 月 28 日	－
[redacted]	2015 年 11 月 30 日	－
[redacted]	2015 年 11 月 30 日	－
[redacted]	2015 年 12 月 4 日	－
[redacted]	2015 年 12 月 17 日	－
[redacted]	2015 年 12 月 28 日	－
マカオ	2015 年 12 月 31 日	2016 年 1 月 20 日
[redacted]	2016 年 1 月 3 日	－

1.6.2 米国添付文書

米国における添付文書を，別添 1 に示す。

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 2 に示す。

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

GENVOYA® (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2015

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. (5.1)**
- **GENVOYA is not approved for the treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are coinfected with HIV-1 and HBV and have discontinued products containing emtricitabine and/or tenofovir disoproxil fumarate (TDF), and may occur with GENVOYA. 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----------
GENVOYA is a four-drug combination of elvitegravir, an HIV-1 integrase strand transfer inhibitor (INSTI), cobicistat, a CYP3A inhibitor, and emtricitabine and tenofovir alafenamide (TAF), both HIV-1 nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and is indicated as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in adults and pediatric patients 12 years of age and older who have no antiretroviral treatment history or to replace the current antiretroviral regimen in those who are virologically-suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) on a stable antiretroviral regimen for at least 6 months with no history of treatment failure and no known substitutions associated with resistance to the individual components of GENVOYA. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Testing: Prior to initiation of GENVOYA, patients should be tested for hepatitis B infection. (2.1)
- Recommended dosage: One tablet taken orally once daily with food. (2.2)
- Renal impairment: GENVOYA is not recommended in patients with estimated creatinine clearance below 30 mL per minute. (2.3)
- Hepatic impairment: GENVOYA is not recommended in patients with severe hepatic impairment. (2.4)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Tablets: 150 mg of elvitegravir, 150 mg of cobicistat, 200 mg of emtricitabine, and 10 mg of tenofovir alafenamide. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
Coadministration of GENVOYA is contraindicated with drugs that:
- Are highly dependent on CYP3A for clearance and for which elevated plasma concentrations are associated with serious adverse events. (4)
- Strongly induce CYP3A, which may lead to lower exposure of one or more components and loss of efficacy of GENVOYA and possible resistance. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Avoid coadministration with other antiretroviral products: Do not use with drugs containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate, lamivudine, ritonavir, or adefovir dipivoxil. (5.3)
- Risk of adverse reactions or loss of virologic response due to drug interactions: The concomitant use of GENVOYA and other drugs may result in known or potentially significant drug interactions, some of which may lead to loss of therapeutic effect of GENVOYA and possible development of resistance; and possible clinically significant adverse reactions from greater exposures of concomitant drugs. (5.4)
- Redistribution/accumulation of body fat: Observed in patients receiving antiretroviral therapy. (5.5)
- Immune reconstitution syndrome: May necessitate further evaluation and treatment. (5.6)
- New onset or worsening renal impairment: Assess creatinine clearance, urine glucose, and urine protein in all patients before initiating GENVOYA therapy and monitor during therapy. Monitor serum phosphorus in patients with chronic kidney disease. (5.7)
- Bone loss and mineralization defects: Consider monitoring BMD in patients with a history of pathologic fracture or other risk factors of osteoporosis or bone loss. (5.8)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reaction (incidence greater than or equal to 10%, all grades) is nausea. (6.1)

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

----------DRUG INTERACTIONS----------
- GENVOYA should not be administered with other antiretroviral medications for treatment of HIV-1 infection. (5.3, 7.1)
- GENVOYA 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 GENVOYA. Consult the full prescribing information prior to and during treatment for potential drug-drug interactions. (4, 7.2, 7.3, 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: 03/2016

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

- 2.1 Testing Prior to Initiation of GENVOYA
- 2.2 Recommended Dosage in Adults and Pediatric Patients 12 Years of Age and Older with Body Weight at Least 35 kg (at Least 77 lbs)
- 2.3 Dosage Adjustment in Patients with Renal Impairment
- 2.4 Use in Patients with Hepatic Impairment

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 Avoid Use with Other Antiretroviral Products
- 5.4 Risk of Adverse Reactions or Loss of Virologic Response Due to Drug Interactions
- 5.5 Fat Redistribution
- 5.6 Immune Reconstitution Syndrome
- 5.7 New Onset or Worsening Renal Impairment
- 5.8 Bone Loss and Mineralization Defects

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

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

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
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Description of Clinical Trials
- 14.2 Clinical Trial Results in HIV-1 Treatment-Naïve Subjects
- 14.3 Clinical Trial Results in HIV-1 Virologically-Suppressed Subjects Who Switched to GENVOYA
- 14.4 Clinical Trial Results in HIV-1 Infected Subjects with Renal Impairment
- 14.5 Clinical Trial Results in HIV-1 Treatment-Naïve Adolescent Subjects Aged 12 to Less than 18

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 in combination with other antiretrovirals *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

GENVOYA is not approved for the treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection and the safety and efficacy of GENVOYA have not been established in patients coinfected with human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) and HBV. Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are coinfected with HIV-1 and HBV and have discontinued products containing emtricitabine and/or tenofovir disoproxil fumarate (TDF), and may occur with GENVOYA. 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 GENVOYA. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

GENVOYA is indicated as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in adults and pediatric patients 12 years of age and older who have no antiretroviral treatment history or to replace the current antiretroviral regimen in those who are virologically-suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) on a stable antiretroviral regimen for at least 6 months with no history of treatment failure and no known substitutions associated with resistance to the individual components of GENVOYA *[see Clinical Studies (14)].*

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Testing Prior to Initiation of GENVOYA

Prior to initiation of GENVOYA, patients should be tested for hepatitis B infection *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

2.2 Recommended Dosage in Adults and Pediatric Patients 12 Years of Age and Older with Body Weight at Least 35 kg (at Least 77 lbs)

The recommended dosage of GENVOYA is one tablet taken orally once daily with food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.3 Dosage Adjustment in Patients with Renal Impairment

No dosage adjustment of GENVOYA is required in patients with estimated creatinine clearance greater than or equal to 30 mL per minute.

GENVOYA is not recommended in patients with estimated creatinine clearance below 30 mL per minute because data in this population is insufficient *[see Warnings and Precautions (5.7), Adverse Reactions (6.1), Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.3)]*.

2.4 Use in Patients with Hepatic Impairment

GENVOYA is not recommended in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) *[see Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Each GENVOYA tablet contains 150 mg of elvitegravir, 150 mg of cobicistat, 200 mg of emtricitabine, and 10 mg of tenofovir alafenamide (TAF) (equivalent to 11.2 mg of tenofovir alafenamide fumarate).

The tablets are green, capsule-shaped, film-coated tablets, debossed with “GSI” on one side of the tablet and the number “510” on the other side of the tablet.

4 CONTRAINDICATIONS

Coadministration of GENVOYA 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 GENVOYA and possible resistance) are listed in Table 1 *[see Drug Interactions (7.5) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Table 1 Drugs that are Contraindicated with GENVOYA

Drug Class	Drugs within Class that are Contraindicated with GENVOYA	Clinical Comment
Alpha 1-Adrenoreceptor Antagonist	Alfuzosin	Potential for increased alfuzosin concentrations, which can result in hypotension.
Anticonvulsants	Carbamazepine* Phenobarbital Phenytoin	Carbamazepine, phenobarbital, and phenytoin are potent inducers of CYP450 metabolism and may cause significant decrease in the plasma concentration of elvitegravir, cobicistat, and TAF. This may result in loss of therapeutic effect to GENVOYA.
Antimycobacterial	Rifampin	Rifampin is a potent inducer of CYP450 metabolism and may cause significant decrease in the plasma concentration of elvitegravir, cobicistat, and TAF. This may result in loss of therapeutic effect to GENVOYA.
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 (*Hypericum perforatum*)	Coadministration of products containing St. John's wort and GENVOYA may result in reduced plasma concentrations of elvitegravir, cobicistat, and TAF. 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 (PDE5) Inhibitor	Sildenafil[a] when dosed as REVATIO for the treatment of pulmonary arterial hypertension	There is increased potential for sildenafil-associated adverse events (which include visual disturbances, hypotension, priapism, and syncope).
Sedative/hypnotics	Triazolam Orally administered midazolam[b]	Triazolam and orally administered midazolam are extensively metabolized by CYP3A4. Coadministration of triazolam or orally administered midazolam with GENVOYA 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.

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

a. See Drug Interactions (7), Table 5 for sildenafil when used 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 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 GENVOYA 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) *[see Boxed Warning]*.

5.2 Patients Coinfected with HIV-1 and HBV

It is recommended that all patients with HIV-1 be tested for the presence of hepatitis B virus (HBV) before initiating antiretroviral therapy *[see Dosage and Administration (2.1)]*. GENVOYA is not approved for the treatment of chronic HBV infection and the safety and efficacy of GENVOYA have not been established in patients coinfected with HIV-1 and HBV. Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are coinfected with HIV-1 and HBV and have discontinued products containing emtricitabine and/or TDF, and may occur with GENVOYA. In some patients infected with HBV and treated with emtricitabine, the exacerbations of hepatitis B were associated with liver decompensation and liver failure. Patients coinfected with HIV-1 and HBV who discontinue GENVOYA should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months after stopping treatment. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted, especially in patients with advanced liver disease or cirrhosis since post-treatment exacerbation of hepatitis may lead to hepatic decompensation and liver failure *[see Boxed Warning]*.

5.3 Avoid Use with Other Antiretroviral Products

Coadministration of GENVOYA with other antiretroviral products is not recommended *[see Drug Interactions (7.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

GENVOYA is not recommended for coadministration with drugs that contain any of the following:

- elvitegravir,
- cobicistat,
- emtricitabine,
- tenofovir disoproxil fumarate,
- lamivudine,

- adefovir dipivoxil,
- ritonavir.

5.4 Risk of Adverse Reactions or Loss of Virologic Response Due to Drug Interactions

The concomitant use of GENVOYA and other drugs may result in known or potentially significant drug interactions, some of which may lead to *[see Contraindications (4) and Drug Interactions (7.5)]:*

- Loss of therapeutic effect of GENVOYA and possible development of resistance.
- Possible clinically significant adverse reactions from greater exposures of concomitant drugs.

See Table 5 for steps to prevent or manage these possible and known significant drug interactions, including dosing recommendations. Consider the potential for drug interactions prior to and during GENVOYA therapy; review concomitant medications during GENVOYA therapy; and monitor for the adverse reactions associated with the concomitant drugs.

5.5 Fat Redistribution

Redistribution or 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.

5.6 Immune Reconstitution Syndrome

Immune reconstitution syndrome has been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy, including emtricitabine, a component of GENVOYA. 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.

5.7 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 prodrugs in both animal toxicology studies and human trials. In clinical trials of GENVOYA, there have been no cases of Fanconi syndrome or Proximal Renal

Tubulopathy (PRT). In clinical trials of GENVOYA in treatment naïve subjects and in virally suppressed subjects switched to GENVOYA with eGFRs greater than 50 mL per minute, renal serious adverse events or discontinuations due to renal adverse reactions were encountered in less than 1% of participants treated with GENVOYA. In a study of virally suppressed subjects with baseline eGFRs between 30 and 69 mL per minute treated with GENVOYA for a median duration of 43 weeks, GENVOYA was permanently discontinued due to worsening renal function in two of 80 (3%) subjects with a baseline eGFR between 30 and 50 mL per minute *[see Adverse Reactions (6.1)]*. GENVOYA is not recommended in patients with estimated creatinine clearance below 30 mL per minute because data in this population are insufficient.

Patients taking tenofovir prodrugs who have impaired renal function and those taking nephrotoxic agents including non-steroidal anti-inflammatory drugs are at increased risk of developing renal-related adverse reactions.

Estimated creatinine clearance, urine glucose and urine protein should be assessed before initiating GENVOYA therapy and should be monitored during therapy in all patients. Serum phosphorus should be monitored in patients with chronic kidney disease because these patients are at greater risk of developing Fanconi syndrome on tenofovir prodrugs. Discontinue GENVOYA in patients who develop clinically significant decreases in renal function or evidence of Fanconi syndrome.

Cobicistat, a component of GENVOYA, produces elevations of serum creatinine due to inhibition of tubular secretion of creatinine without affecting glomerular filtration *[see Adverse Reactions (6.1)]*. The elevation is typically seen within 2 weeks of starting therapy and is reversible after discontinuation. 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.

5.8 Bone Loss and Mineralization Defects

Bone Mineral Density (BMD):

In animal toxicology studies and human clinical trials, TAF and tenofovir have been associated with decreases in bone mineral density and increases in biochemical markers of bone metabolism suggestive of increased bone turnover. In clinical trials in HIV-1 infected treatment-naïve adults, a significant decline in bone mineral density was observed in 15% of subjects treated with GENVOYA *[see Adverse Reactions (6.1)]*. The long-term clinical significance of these changes has not been established.

Assessment of BMD should be considered for adults and pediatric patients treated with GENVOYA who have a history of pathologic bone fracture or other risk factors for osteoporosis or bone loss. Calcium and vitamin D supplementation may be beneficial for all patients. If bone abnormalities are suspected then appropriate consultation should be obtained.

Mineralization Defects:

Cases of osteomalacia associated with proximal renal tubulopathy, manifested as bone pain or pain in extremities and which may contribute to fractures, have been reported in association with the use of TDF-containing products. Hypophosphatemia and osteomalacia secondary to proximal renal tubulopathy have occurred in patients at risk of renal dysfunction who present with persistent or worsening bone or muscle symptoms while receiving products containing TDF *[see Warnings and Precautions (5.7)]*. While not observed in clinical studies of GENVOYA, the risk of osteomalacia with GENVOYA is not known.

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 and Warnings and Precautions (5.1)]*
- Severe Acute Exacerbations of Hepatitis B *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.2)]*
- Immune Reconstitution Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- New Onset or Worsening Renal Impairment *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Bone Loss and Mineralization Defects *[see Warnings and Precautions (5.8)]*

6.1 Clinical Trials Experience

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

Clinical Trials in Treatment Naïve Adults

The primary safety assessment of GENVOYA was based on Week 48 pooled data from 1733 subjects in two randomized, double-blind, active-controlled trials, Study 104 and Study 111, in antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected adult subjects. A total of 866 subjects received one tablet of GENVOYA once daily *[see Clinical Studies (14.2)]*.

The most common adverse reaction (all Grades) reported in at least 10% of subjects in the GENVOYA group was nausea. The proportion of subjects who discontinued treatment with GENVOYA or STRIBILD® due to adverse events, regardless of severity, was 0.9% and 1.5%, respectively. Table 2 displays the frequency of adverse reactions (all Grades) greater than or equal to 5% in the GENVOYA group.

Table 2 Adverse Reactions[a] (All Grades) Reported in ≥ 5% of HIV-1 Infected Treatment Naïve Adults Receiving GENVOYA in Studies 104 and 111 (Week 48 analysis)

	GENVOYA N=866	**STRIBILD** N=867
GASTROINTESTINAL DISORDERS		
Diarrhea	7%	9%
Nausea	10%	13%
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS		
Fatigue	5%	4%
NERVOUS SYSTEM DISORDERS		
Headache	6%	5%

a. Frequencies of adverse reactions are based on all adverse events attributed to study drugs by the investigator.

The majority of events presented in Table 2 occurred at severity Grade 1.

Clinical Trials in Virologically Suppressed Adults

The safety of GENVOYA in virologically-suppressed adults was based on Week 48 data from 959 subjects in a randomized, open-label, active-controlled trial (Study 109) in which virologically-suppressed subjects were switched from a TDF-containing combination regimen to GENVOYA one tablet taken orally once daily. Overall, the safety profile of GENVOYA in subjects in this study was similar to that of treatment naïve subjects *[see Clinical Studies (14.3)]*.

Clinical Trials in Adult Subjects with Renal Impairment

In an open-label trial (Study 112), 248 HIV-1 infected subjects with eGFR of 30 to 69 mL per minute (by Cockcroft-Gault method) were treated with GENVOYA for a median duration of 43 weeks. Of these subjects, 64% had previously been on a stable TDF-containing regimen. Among the 80 subjects with baseline eGFR less than 50 mL per minute receiving GENVOYA, two subjects developed worsening renal impairment and discontinued treatment. One subject with an eGFR over 50 mL per minute developed transient acute renal failure. Otherwise, the safety profile of GENVOYA in subjects in this study was similar to that of subjects with normal renal function *[see Clinical Studies (14.4)]*.

Renal Laboratory Tests

Treatment Naïve Adults:

In two 48-week randomized, controlled trials in a total of 1733 treatment naïve adults with a median baseline eGFR of 115 mL per minute, mean serum creatinine increased by 0.1 mg per dL in the GENVOYA and STRIBILD groups from baseline to

Week 48. Median urine protein-to-creatinine ratio (UPCR) was 44 mg per gram at baseline and at Week 48 in the GENVOYA group. Median UPCR was 44 mg per gram at baseline and 55 mg per gram at Week 48 in those receiving STRIBILD.

Virologically Suppressed Adults:

In a study of 1436 virologically-suppressed TDF-treated adults with a mean baseline eGFR of 112 mL per minute who were randomized to continue their treatment regimen or switch to GENVOYA, at Week 48 mean serum creatinine was similar to baseline for both those continuing baseline treatment and those switching to GENVOYA. Median UPCR was 61 mg per gram at baseline and 46 mg per gram at Week 48 in subjects switching to GENVOYA. In subjects remaining on their initial regimen, UPCR was 60 mg per gram at baseline and 63 mg per gram at Week 48.

Adult Subjects with Renal Impairment:

In a 24-week trial in 248 subjects with renal impairment (baseline eGFR 30 to 69 mL per minute) who received GENVOYA, mean serum creatinine was 1.5 mg per dL at both baseline and Week 24. Median UPCR was 161 mg per gram at baseline and 93 mg per gram at Week 24.

Bone Mineral Density Effects

Treatment Naïve Adults:

In the pooled analysis of Studies 104 and 111, bone mineral density (BMD) from baseline to Week 48 was assessed by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) to compare the bone safety of TAF to that of TDF when administered as GENVOYA or STRIBILD, respectively. Mean BMD decreased from baseline to Week 48 -1.30% with GENVOYA compared to -2.86% with STRIBILD at the lumbar spine and -0.66% compared to -2.95% at the total hip. BMD declines of 5% or greater at the lumbar spine were experienced by 10% of GENVOYA subjects and 22% of STRIBILD subjects. BMD declines of 7% or greater at the femoral neck were experienced by 7% of GENVOYA subjects and 19% of STRIBILD subjects. The long-term clinical significance of these BMD changes is not known.

Fractures (excluding fingers and toes) were reported in 7 (0.8%) subjects in the GENVOYA group and 12 (1.4%) subjects in the STRIBILD group through 48 weeks.

Virologically Suppressed Adults:

In Study 109, TDF-treated subjects were randomized to continue their TDF-based regimen or switch to GENVOYA; changes in BMD from baseline to Week 48 were assessed by DXA. Mean BMD increased in subjects who switched to GENVOYA (1.86% lumbar spine, 1.95% total hip) and decreased slightly in subjects who continued their baseline regimen (-0.11% lumbar spine, -0.14% total hip). BMD declines of 5% or greater at the lumbar spine were experienced by 1% of GENVOYA subjects and 6% of subjects who continued their TDF-based regimen. BMD declines

of 7% or greater at the femoral neck were experienced by 1% of GENVOYA subjects and 4% of subjects who continued their TDF-based regimen.

Fractures (excluding fingers and toes) were reported in 10 (1%) subjects who switched to GENVOYA and 2 (0.4%) subjects who continued their TDF-based regimen through 48 weeks.

Laboratory Abnormalities:

The frequency of laboratory abnormalities (Grades 3-4) occurring in at least 2% of subjects receiving GENVOYA in Studies 104 and 111 are presented in Table 3.

Table 3 Laboratory Abnormalities (Grades 3-4) Reported in ≥ 2% of Subjects Receiving GENVOYA in Studies 104 and 111 (Week 48 analysis)

Laboratory Parameter Abnormality[a]	**GENVOYA N=866**	**STRIBILD N=867**
Creatine Kinase (≥10.0 x ULN)	7%	6%
LDL-cholesterol (fasted) (>190 mg/dL)	5%	2%
Total cholesterol (fasted) (>300mg/dL)	2%	1%

a. Frequencies are based on treatment-emergent laboratory abnormalities.

Serum Lipids:

Subjects receiving GENVOYA experienced greater increases in serum lipids compared to those receiving STRIBILD.

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

Table 4 Lipid Values, Mean Change from Baseline, Reported in Subjects Receiving GENVOYA or STRIBILD in Studies 104 and 111[a]

	GENVOYA N=866		STRIBILD N=867	
	Baseline	**Week 48**	**Baseline**	**Week 48**
	mg/dL	Change[b]	mg/dL	Change[b]
Total Cholesterol (fasted)	162 [N=757]	+30 [N=757]	166 [N=742]	+13 [N=742]
HDL-cholesterol (fasted)	46 [N=757]	+7 [N=757]	45 [N=742]	+4 [N=742]
LDL-cholesterol (fasted)	104 [N=753]	+15 [N=753]	107 [N=744]	+3 [N=744]
Triglycerides (fasted)	113 [N=757]	+29 [N=757]	119 [N=742]	+10 [N=742]
Total Cholesterol to HDL ratio	3.7 [N=757]	0.2 [N=757]	3.9 [N=742]	0 [N=742]

a. Excludes subjects who received lipid lowering agents during the treatment period.

b. The change from baseline is the mean of within-subject changes from baseline for subjects with both baseline and Week 48 values.

Clinical Trials in Pediatric Subjects:

The safety of GENVOYA in HIV-1 infected, treatment naïve pediatric subjects aged 12 to less than 18 years was evaluated through 24 weeks in an open-label clinical trial (Study 106) *[see Clinical Studies (14.5)]*. The safety profile in 23 adolescent subjects who received treatment with GENVOYA was similar to that in adults. One 13 year old female subject developed unexplained uveitis while receiving GENVOYA that resolved and did not require discontinuation of GENVOYA.

Among the 23 pediatric subjects receiving GENVOYA for 24 weeks, mean BMD increased from baseline to Week 24, + 1.7% at the lumbar spine and + 0.8% for the total body less head. Mean changes from baseline BMD Z-scores were -0.10 for lumbar spine and -0.11 for total body less head at Week 24. Two GENVOYA subjects had significant (greater than 4%) lumbar spine BMD loss at Week 24.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Other Antiretroviral Medications

GENVOYA is a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection; therefore, coadministration of GENVOYA with other antiretroviral medications for treatment of HIV-1 infection should be avoided. Complete information regarding potential drug-drug interactions with other antiretroviral medications is not provided *[see Contraindications, Warnings and Precautions (5.3, 5.4) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.2 Potential for GENVOYA to Affect Other Drugs

Cobicistat, a component of GENVOYA, is an inhibitor of CYP3A and CYP2D6 and an inhibitor of the following transporters: p-glycoprotein (P-gp), BCRP, OATP1B1 and OATP1B3. Thus, coadministration of GENVOYA 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 (see Table 5). Elvitegravir is a modest inducer of CYP2C9 and may decrease the plasma concentrations of CYP2C9 substrates. TAF is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or UGT1A1. TAF is a weak inhibitor of CYP3A *in vitro*.

7.3 Potential for Other Drugs to Affect One or More Components of GENVOYA

Elvitegravir and cobicistat, components of GENVOYA, 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, elvitegravir, and TAF, which may lead to loss of therapeutic effect of GENVOYA and development of resistance (see Table 5).

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

TAF, a component of GENVOYA, is a substrate of P-gp, BCRP, OATP1B1 and OATP1B3. Drugs that inhibit P-gp and/or BCRP, such as cobicistat, may increase the absorption of TAF (see Table 10). However, when TAF is administered as a component of GENVOYA, its availability is increased by cobicistat and a further increase of TAF concentrations is not expected upon coadministration of an additional P-gp and/or BCRP inhibitor. Drugs that induce P-gp activity are expected to decrease the absorption of TAF, resulting in decreased plasma concentration of TAF.

7.4 Drugs Affecting Renal Function

Because emtricitabine and tenofovir are primarily excreted by the kidneys by a combination of glomerular filtration and active tubular secretion, coadministration of GENVOYA with drugs that reduce renal function or compete for active tubular secretion may increase concentrations of emtricitabine, tenofovir, and other renally eliminated drugs and this may increase the risk of adverse reactions. Some examples of drugs that are eliminated by active tubular secretion include, but are not limited to, acyclovir, cidofovir, ganciclovir, valacyclovir, valganciclovir, aminoglycosides (e.g., gentamicin), and high-dose or multiple NSAIDs *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

7.5 Established and Other Potentially Significant Interactions

Table 5 provides a listing of established or potentially clinically significant drug interactions. The drug interactions described are based on studies conducted with either

GENVOYA, the components of GENVOYA (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide) as individual agents and/or in combination, or are predicted drug interactions that may occur with GENVOYA *[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[a] 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[b]	Clinical Comment
Acid Reducing Agents: antacids* e.g., aluminum and magnesium hydroxide	↓ elvitegravir	Separate GENVOYA and antacid administration by at least 2 hours.
Antiarrhythmics: e.g., amiodarone bepridil digoxin* disopyramide flecainide systemic lidocaine mexiletine propafenone quinidine	↑ antiarrhythmics ↑ digoxin	Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring, if available, is recommended for antiarrhythmics when coadministered with GENVOYA.
Antibacterials: clarithromycin telithromycin	↑ clarithromycin ↑ telithromycin ↑ cobicistat	Patients with CL_{cr} greater than or equal to 60 mL/minute: No dosage adjustment of clarithromycin is required. Patients with CL_{cr} between 50 mL/minute and 60 mL/minute: The dosage of clarithromycin should be reduced by 50%.
Anticoagulants: warfarin	Effect on warfarin unknown	Monitor the international normalized ratio (INR) upon coadministration with GENVOYA.
Anticonvulsants: ethosuximide oxcarbazepine	↑ ethosuximide ↓ elvitegravir ↓ cobicistat ↓ TAF	Alternative anticonvulsants should be considered when GENVOYA is administered with oxcarbazepine. Clinical monitoring is recommended upon coadministration of ethosuximide with GENVOYA.

Antidepressants: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) e.g., paroxetine Tricyclic Antidepressants (TCAs) e.g., amitriptyline desipramine* imipramine nortriptyline bupropion trazodone	↑ SSRIs (except sertraline) ↑ TCAs ↑ trazodone	Careful dosage titration of the antidepressant and monitoring for antidepressant response are recommended when coadministered with GENVOYA.
Antifungals: itraconazole ketoconazole* voriconazole	↑ elvitegravir ↑ cobicistat ↑ itraconazole ↑ ketoconazole ↑ voriconazole	When administering with GENVOYA, the maximum daily dosage 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 GENVOYA.
Anti-gout: colchicine	↑ colchicine	GENVOYA is not recommended to be coadministered with colchicine to patients with renal or hepatic impairment. <u>Treatment of gout-flares – coadministration of colchicine in patients receiving GENVOYA:</u> 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. <u>Prophylaxis of gout-flares – coadministration of colchicine in patients receiving GENVOYA:</u> 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. <u>Treatment of familial Mediterranean fever – coadministration of colchicine in patients receiving GENVOYA:</u> Maximum daily dosage of 0.6 mg (may be given as 0.3 mg twice a day).
Antimycobacterial: rifabutin* rifapentine	↓ elvitegravir ↓ cobicistat ↓ TAF	Coadministration of GENVOYA with rifabutin or rifapentine is not recommended.

Antipsychotics: quetiapine	↑ quetiapine	Initiation of GENVOYA in patients taking quetiapine: Consider alternative antiretroviral therapy to avoid increases in quetiapine exposure. If coadministration is necessary, reduce the quetiapine dose to 1/6 of the current dose and monitor for quetiapine-associated adverse reactions. Refer to the quetiapine prescribing information for recommendations on adverse reaction monitoring. Initiation of quetiapine in patients taking GENVOYA: Refer to the quetiapine prescribing information for initial dosing and titration of quetiapine.
Benzodiazepines: e.g., Parenterally administered midazolam clorazepate diazepam estazolam flurazepam lorazepam	↑ diazepam ↔ lorazepam ↑ midazolam	Coadministration of GENVOYA with diazepam or parenterally administered midazolam 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. Based on non-CYP-mediated elimination pathways for lorazepam, no effect on plasma concentrations is expected upon coadministration with GENVOYA.
Beta-Blockers: e.g., metoprolol timolol	↑ beta-blockers	Clinical monitoring is recommended and a dosage decrease of the beta blocker may be necessary when these agents are coadministered with GENVOYA.
Calcium Channel Blockers: e.g., amlodipine diltiazem felodipine nicardipine nifedipine verapamil	↑ calcium channel blockers	Caution is warranted and clinical monitoring is recommended upon coadministration of calcium channel blockers with GENVOYA.
Corticosteroid: **Systemic:** dexamethasone	↓ elvitegravir ↓ cobicistat	An alternative corticosteroid should be considered for coadministration with GENVOYA.
Corticosteroid: **Inhaled/Nasal:** fluticasone	↑ fluticasone	Alternative corticosteroids should be considered, particularly for long term use.
Endothelin Receptor Antagonists: bosentan	↑ bosentan	Coadministration of bosentan in patients on GENVOYA: In patients who have been receiving GENVOYA for at least 10 days, start bosentan at 62.5 mg once daily or every other day based upon individual tolerability.

		Coadministration of GENVOYA in patients on bosentan: Discontinue use of bosentan at least 36 hours prior to initiation of GENVOYA. After at least 10 days following the initiation of GENVOYA, resume bosentan at 62.5 mg once daily or every other day based upon individual tolerability.
HMG-CoA Reductase Inhibitors: atorvastatin	↑ atorvastatin	Initiate with the lowest starting dose of atorvastatin and titrate carefully while monitoring for safety.
Hormonal Contraceptives: norgestimate/ethinyl estradiol	↑ norgestimate ↓ ethinyl estradiol	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/ethinyl estradiol with GENVOYA should be considered, particularly in women who have risk factors for these events. The effect of GENVOYA on other hormonal contraceptives (e.g., contraceptive patch, contraceptive vaginal ring, or injectable contraceptives) or oral contraceptives containing progestogens other than norgestimate is not known; therefore, alternative (non-hormonal) methods of contraception can be considered.
Immuno-suppressants: e.g., cyclosporine (CsA) sirolimus tacrolimus	↑ immuno-suppressants ↑ elvitegravir (with CsA) ↑ cobicistat (with CsA)	Therapeutic monitoring of the immunosuppressive agents is recommended upon coadministration with GENVOYA. Monitor for adverse events associated with GENVOYA when coadministered with cyclosporine.
Narcotic Analgesics: buprenorphine/ naloxone*	↑ buprenorphine ↑ norbuprenorphine ↓ naloxone	No dosage adjustment of buprenorphine/naloxone is required upon coadministration with GENVOYA. Patients should be closely monitored for sedation and cognitive effects.
Inhaled Beta Agonist: salmeterol	↑ salmeterol	Coadministration of salmeterol and GENVOYA is not recommended. Coadministration of salmeterol with GENVOYA may result in increased risk of cardiovascular adverse events associated with salmeterol, including QT prolongation, palpitations, and sinus tachycardia.
Neuroleptics: e.g., perphenazine risperidone thioridazine	↑ neuroleptics	A decrease in dosage of the neuroleptic may be needed when coadministered with GENVOYA.

Phosphodiesterase-5 (PDE5) Inhibitors: sildenafil tadalafil vardenafil	↑ PDE5 inhibitors	Coadministration with GENVOYA may result in an increase in PDE-5 inhibitor associated adverse reactions, including hypotension, syncope, visual disturbances, and priapism. <u>Use of PDE-5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension (PAH):</u> Use of sildenafil is contraindicated when used for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH). The following dose adjustments are recommended for the use of tadalafil with GENVOYA: *Coadministration of tadalafil in patients on GENVOYA:* In patients receiving GENVOYA for at least 1 week, start tadalafil at 20 mg once daily. Increase tadalafil dose to 40 mg once daily based upon individual tolerability. *Coadministration of GENVOYA in patients on tadalafil:* Avoid use of tadalafil during the initiation of GENVOYA. Stop tadalafil at least 24 hours prior to starting GENVOYA. After at least one week following initiation of GENVOYA, resume tadalafil at 20 mg once daily. Increase tadalafil dose to 40 mg once daily based upon individual tolerability. <u>Use of PDE-5 inhibitors for erectile dysfunction:</u> 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.
Sedative/hypnotics: buspirone zolpidem	↑ sedatives/hypnotics	With sedative/hypnotics, dose reduction may be necessary and clinical monitoring is recommended.

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

a. This table is not all inclusive.

b. ↑ = Increase, ↓ = Decrease, ↔ = No Effect

7.6 Drugs without Clinically Significant Interactions with GENVOYA

Based on drug interaction studies conducted with the components of GENVOYA, no clinically significant drug interactions have been either observed or are expected when GENVOYA is combined with the following drugs: entecavir, famciclovir, H_2 receptor antagonists, ledipasvir, lorazepam, methadone, proton pump inhibitors, ribavirin, sertraline, and sofosbuvir.

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, GENVOYA 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 GENVOYA, 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, 1.6 and 3.8 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 embryo-fetal toxicity studies performed with emtricitabine in mice at exposures (AUC) approximately 60 times higher and in rabbits at approximately 108 times higher than human exposures at the recommended daily dose.

Tenofovir Alafenamide (TAF): Embryonic fetal development studies have been performed in rats and rabbits revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to TAF. The embryo-fetal NOAELs in rats and rabbits occurred at TAF exposures similar to and 53 times higher than, respectively, the exposure in humans at the recommended daily dose. TAF is rapidly converted to tenofovir, the observed tenofovir exposure in rats and rabbits were 59 and 93 times higher than human tenofovir exposures at the recommended daily doses, respectively.

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, cobicistat, or TAF 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.

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 GENVOYA.

8.4 Pediatric Use

The pharmacokinetics, safety, and virologic and immunologic responses were evaluated in 23 treatment-naïve, HIV-1 infected subjects aged 12 to less than 18 years receiving GENVOYA through 24 weeks in an open-label trial (Study 106) *[see Dosage and Administration (2.2), Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.5)].*

Safety and effectiveness of GENVOYA in pediatric patients less than 12 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of GENVOYA included 97 subjects (80 receiving GENVOYA) aged 65 years and over. No differences in safety or efficacy have been observed between elderly subjects and those between 12 and less than 65 years of age.

8.6 Renal Impairment

The pharmacokinetics, safety, and virologic and immunologic responses of GENVOYA in HIV-1 infected adult subjects with renal impairment (eGFR of 30 to 69 mL per minute by Cockcroft-Gault method) were evaluated in 248 subjects in an open-label trial, Study 112 *[see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14.4)]*.

No dosage adjustment of GENVOYA is required in adult patients with estimated creatinine clearance greater than or equal to 30 mL per minute. The safety of GENVOYA has not been established in patients with estimated creatinine clearance that declines below 30 mL per minute *[see Dosage and Administration (2.3), Warnings and Precautions (5.7), and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Hepatic Impairment

No dosage adjustment of GENVOYA 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 GENVOYA in patients with severe hepatic

impairment (Child-Pugh Class C). Therefore, GENVOYA is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment *[see Dosage and Administration (2.4) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

No data are available on overdose of GENVOYA in patients. If overdose occurs, the patient must be monitored for evidence of toxicity. Treatment of overdose with GENVOYA 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 (2.7 times the dose in GENVOYA) 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 emtricitabine. In one clinical pharmacology study, single doses of emtricitabine 1200 mg (6 times the dose in GENVOYA) 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 alafenamide (TAF): Limited clinical experience is available at doses higher than the therapeutic dose of TAF. A single dose of 125 mg TAF (12.5 times the dose in GENVOYA) was administered to 48 healthy subjects; no serious adverse reactions were reported. The effects of higher doses are unknown. Tenofovir is efficiently removed by hemodialysis with an extraction coefficient of approximately 54%.

11 DESCRIPTION

GENVOYA is a fixed-dose combination tablet containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide for oral administration.

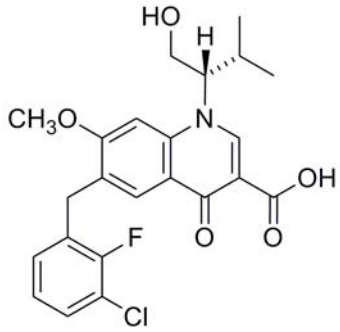
- Elvitegravir is an HIV-1 integrase strand transfer inhibitor.

- Cobicistat is a mechanism-based inhibitor of cytochrome P450 (CYP) enzymes of the CYP3A family.
- Emtricitabine is a synthetic nucleoside analog of cytidine.
- Tenofovir alafenamide is converted *in vivo* to tenofovir, an acyclic nucleoside phosphonate (nucleotide) analog of adenosine 5′-monophosphate.

Each tablet contains 150 mg of elvitegravir, 150 mg of cobicistat, 200 mg of emtricitabine, and 10 mg of tenofovir alafenamide (equivalent to 11.2 mg of tenofovir alafenamide fumarate). The tablets include the following inactive ingredients: croscarmellose sodium, hydroxypropyl cellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, silicon dioxide, and sodium lauryl sulfate. The tablets are film-coated with a coating material containing FD&C Blue No. 2/indigo carmine aluminum lake, iron oxide yellow, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, and titanium dioxide.

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

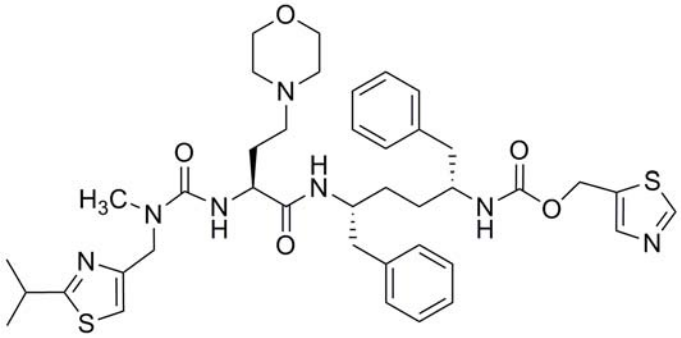
It has a molecular formula of $C_{23}H_{23}ClFNO_5$ and a molecular weight of 447.9. It has the following structural formula:



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 2,7,10,12-tetraazatridecanoic acid, 12-methyl-13-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-9-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-8,11-dioxo-3,6-bis(phenylmethyl), 5-thiazolylmethyl ester, (3*R*,6*R*,9*S*).

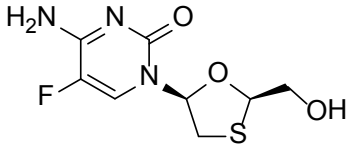
It has a molecular formula of $C_{40}H_{53}N_7O_5S_2$ and a molecular weight of 776.0. It has the following structural formula:



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

Emtricitabine: The chemical name of emtricitabine is 4-amino-5-fluoro-1-(2*R*-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-5*S*-yl)-(1*H*)-pyrimidin-2-one. 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.

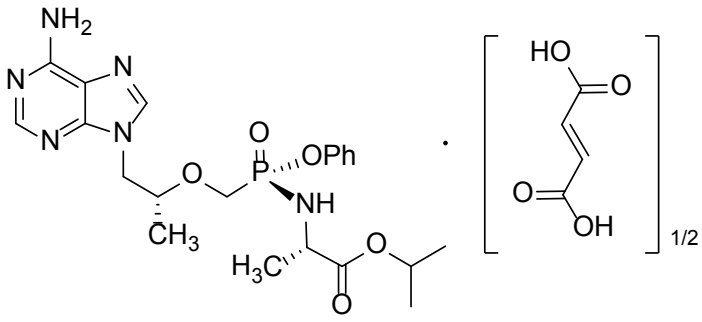
It has a molecular formula of $C_8H_{10}FN_3O_3S$ and a molecular weight of 247.24. It has the following structural formula:



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

Tenofovir alafenamide (TAF): The chemical name of tenofovir alafenamide fumarate drug substance is L-alanine, *N*-[(*S*)-[[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl]phenoxyphosphinyl]-, 1-methylethyl ester, (2*E*)-2-butenedioate (2:1).

It has a molecular formula of $C_{23}H_{31}O_7N_6P$ and a molecular weight of 534.5. It has the following structural formula:



Tenofovir alafenamide fumarate is a white to off-white or tan powder with a solubility of 4.7 mg per mL in water at 20 °C.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

GENVOYA is a fixed-dose combination of antiretroviral drugs elvitegravir (boosted by the CYP3A inhibitor cobicistat), emtricitabine, and tenofovir alafenamide *[see Microbiology (12.4)]*.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

Thorough QT studies have been conducted for elvitegravir, cobicistat, and TAF. The effect of emtricitabine or the combination regimen GENVOYA on the QT interval is not known.

Elvitegravir: In a thorough QT/QTc study in 126 healthy subjects, elvitegravir (coadministered with 100 mg ritonavir) 125 mg and 250 mg (0.83 and 1.67 times the dose in GENVOYA) did not affect the QT/QTc interval and did not prolong the PR interval.

Cobicistat: In a thorough QT/QTc study in 48 healthy subjects, a single dose of cobicistat 250 mg and 400 mg (1.67 and 2.67 times the dose in GENVOYA) did not affect the QT/QTc interval. Prolongation of the PR interval was noted in subjects receiving cobicistat. The maximum mean (95% upper confidence bound) difference in PR from placebo after baseline-correction was 9.5 (12.1) msec for the 250 mg cobicistat dose and 20.2 (22.8) for the 400 mg cobicistat dose. Because the 150 mg cobicistat dose used in the GENVOYA fixed-dose combination tablet is lower than the lowest dose studied in the thorough QT study, it is unlikely that treatment with GENVOYA will result in clinically relevant PR prolongation.

Tenofovir Alafenamide (TAF): In a thorough QT/QTc study in 48 healthy subjects, TAF at the therapeutic dose or at a supratherapeutic dose approximately 5 times the recommended therapeutic dose did not affect the QT/QTc interval and did not prolong the PR interval.

Effects on Serum Creatinine

The effect of cobicistat on serum creatinine was investigated in a Phase 1 study in subjects with an eGFR of at least 80 mL per minute (N=18) and with an eGFR of 50 to 79 mL per minute (N=12). A statistically significant change of $eGFR_{CG}$ from baseline was observed after 7 days of treatment with cobicistat 150 mg among subjects with an eGFR of at least 80 mL per minute (-9.9 ± 13.1 mL/min) and subjects with an eGFR of 50 to 79 mL per minute (-11.9 ± 7.0 mL per minute). These decreases in $eGFR_{CG}$ were reversible after cobicistat was discontinued. The actual glomerular filtration rate, as

determined by the clearance of probe drug iohexol, was not altered from baseline following treatment of cobicistat among subjects with an eGFR of at least 50 mL per minute, indicating cobicistat inhibits tubular secretion of creatinine, reflected as a reduction in $eGFR_{CG}$, without affecting the actual glomerular filtration rate.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetic properties of the components of GENVOYA are provided in Table 6. The multiple dose pharmacokinetic parameters of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, TAF and its metabolite tenofovir are provided in Table 7.

Table 6 Pharmacokinetic Properties of the Components of GENVOYA

	Elvitegravir	Cobicistat	Emtricitabine	TAF
Absorption				
T_{max} (h)	4	3	3	1
Effect of light meal (relative to fasting)[a]	↑34%	Not clinically significant		
Effect of high fat meal (relative to fasting)[a]	↑87%			
Distribution				
% Bound to human plasma proteins	~99	~98	<4	~80
Source of protein binding data	*Ex vivo*	*In vitro*	*In vitro*	*Ex vivo*
Blood-to-plasma ratio	0.73	0.5	0.6	1.0
Metabolism				
Metabolism	CYP3A (major) UGT1A1/3 (minor)	CYP3A (major) CYP2D6 (minor)	Not significantly metabolized	Cathepsin A[b] (PBMCs) CES1 (hepatocytes) CYP3A (minimal)
Elimination				
Major route of elimination	Metabolism	Metabolism	Glomerular filtration and active tubular secretion	Metabolism (>80% of oral dose)
$t_{1/2}$ (h)[c]	12.9	3.5	10	0.51
% Of dose excreted in urine[d]	6.7	8.2	70	<1%
% Of dose excreted in feces[d]	94.8	86.2	13.7	31.7

PBMCs = peripheral blood mononuclear cells; CES1 = carboxylesterase 1.

a. Values refer to mean systemic exposure. Elvitegravir light meal=~373 kcal, 20% fat; GENVOYA light meal=~400 kcal, 20% fat; elvitegravir and GENVOYA high fat meal=~800 kcal, 50% fat. Based on the effect of food on elvitegravir, GENVOYA should be taken with food.

b. *In vivo*, TAF is hydrolyzed within cells to form tenofovir (major metabolite), which is phosphorylated to the active metabolite, tenofovir diphosphate. *In vitro* studies have shown that TAF is metabolized to tenofovir by cathepsin A in PBMCs and macrophages; and by CES1 in hepatocytes. Upon coadministration with the moderate CYP3A inducer probe efavirenz, TAF exposure was unaffected.

c. $t_{1/2}$ values refer to median terminal plasma half-life. Note that the pharmacologically active metabolite, tenofovir diphosphate, has a half-life of 150-180 hours within PBMCs.

d. Dosing in mass balance studies: elvitegravir (single dose administration of [^{14}C] elvitegravir coadministered with 100 mg ritonavir); cobicistat (single dose administration of [^{14}C] cobicistat after multiple dosing of cobicistat for six days); emtricitabine (single dose administration of [^{14}C] emtricitabine after multiple dosing of emtricitabine for ten days); TAF (single dose administration of [^{14}C] TAF).

Table 7 Multiple Dose Pharmacokinetic Parameters of Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, Tenofovir Alafenamide (TAF) and its Metabolite Tenofovir Following Oral Administration of GENVOYA with Food in HIV-Infected Adults

Parameter Mean (CV%)	Elvitegravir[a]	Cobicistat[a]	Emtricitabine[a]	TAF[b]	Tenofovir[c,d]
C_{max} (microgram per mL)	2.1 (33.7)	1.5 (28.4)	2.1 (20.2)	0.16 (51.1)	0.02 (26.1)
AUC_{tau} (microgram•hour per mL)	22.8 (34.7)	9.5 (33.9)	11.7 (16.6)	0.21 (71.8)	0.29 (27.4)
C_{trough} (microgram per mL)	0.29 (61.7)	0.02 (85.2)	0.10 (46.7)	NA	0.01 (28.5)

CV = Coefficient of Variation; NA = Not Applicable

a. From Intensive PK analysis in Study 102, N=19

b. From Population PK analysis in Studies 104 and 111, N=539

c. From Population PK analysis in Studies 104 and 111, N=841

d. In Studies 104 and 111, a 10 mg oral dose of TAF in GENVOYA resulted in greater than 90% lower concentrations of tenofovir in plasma as compared to a 300 mg oral dose of TDF in STRIBILD.

Special Populations

Patients with Renal Impairment

The pharmacokinetics of GENVOYA in HIV-1 infected subjects with renal impairment (eGFR of 30 to 69 mL per minute by Cockcroft-Gault method) were evaluated in a subset of virologically suppressed subjects in an open-label trial, Study 112 (Table 8).

Table 8 Pharmacokinetics of GENVOYA in HIV-Infected Adults with Renal Impairment as Compared to Subjects with Normal Renal Function

	AUC_{tau} (microgram•hour per mL) Mean (CV%)		
Creatinine Clearance (mL per minute)	**≥90 (N=18)[a]**	**60–89 (N=11)[b]**	**30–59 (N=18)[c]**
Elvitegravir	22.6 (35.8)	24.2 (35.0)	29.0 (29.6)
Cobicistat	9.4 (35.0)	10.0 (47.5)	9.9 (45.0)
Emtricitabine	11.4 (11.9)	17.6 (18.2)	23.0 (23.6)
Tenofovir Alafenamide*	0.23 (47.2)	0.24 (45.6)	0.26 (58.8)
Tenofovir	0.32 (14.9)	0.46 (31.5)	0.61 (28.4)

*AUC_{last}
a. From a phase 2 study in HIV-infected adults with normal renal function
b. These subjects from Study 112 had an eGFR ranging from 60 to 69 mL per minute.
c. Study 112

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 *[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 Alafenamide (TAF): Clinically relevant changes in tenofovir pharmacokinetics in subjects with hepatic impairment were not observed in subjects with mild to moderate hepatic impairment *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

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 Alafenamide (TAF): Pharmacokinetics of emtricitabine and TAF have not been fully evaluated in subjects coinfected with hepatitis B and/or C virus.

Race

Based on population pharmacokinetic analyses, no dosage adjustment is recommended based on race.

Gender

Based on population pharmacokinetic analyses, no dosage adjustment is recommended based on gender.

Pediatric Patients

Exposures of TAF achieved in 24 pediatric subjects aged 12 to less than 18 years who received GENVOYA in Study 106 were decreased (23% for AUC) compared to exposures achieved in treatment-naïve adults following administration of GENVOYA, but were overall deemed acceptable based on exposure-response relationships; the other components of GENVOYA had similar exposures in adolescents compared to treatment-naïve adults *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.

Geriatric Patients

Pharmacokinetics of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine and tenofovir have not been fully evaluated in the elderly (65 years of age and older). Population pharmacokinetics analysis of HIV-infected subjects in Phase 2 and Phase 3 trials of GENVOYA showed that age did not have a clinically relevant effect on exposures of TAF up to 75 years of age *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

Drug Interaction Studies

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

The drug-drug interaction studies described in Tables 9-11 were conducted with GENVOYA, elvitegravir (coadministered with cobicistat or ritonavir), cobicistat administered alone, or TAF administered alone.

As GENVOYA should not be administered with other antiretroviral medications, information regarding drug-drug interactions with other antiretrovirals agents is not provided *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

The effects of coadministered drugs on the exposure of elvitegravir are shown in Table 9. The effects of coadministered drugs on the exposure of TAF are shown in Table 10. The effects of GENVOYA or its components on the exposure of coadministered drugs are shown in Table 11. For information regarding clinical recommendations, see Drug Interactions (7).

Table 9 Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetic Parameters for Elvitegravir in the Presence of the Coadministered Drug[a]

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_{max}	AUC	C_{min}
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)
Carbamazepine	200 twice daily	150 once daily	Cobicistat 150 once daily	12	0.55 (0.49,0.61)	0.31 (0.28,0.33)	0.03 (0.02,0.40)
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)
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)
Ledipasvir/ Sofosbuvir	90/400 once daily	150 once daily	Cobicistat 150 once daily[b]	29	0.88 (0.82,0.95)	1.02 (0.95,1.09)	1.36 (1.23,1.49)
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			11	1.03 (0.92,1.15)	1.05 (0.93,1.18)	1.10 (0.92,1.32)

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_{max}	AUC	C_{min}
	after elvitegravir						
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)
Sertraline	50 single dose	150 once daily[c]	Cobicistat 150 once daily[c]	19	0.88 (0.82,0.93)	0.94 (0.89,0.98)	0.99 (0.93,1.05)

a. All interaction studies conducted in healthy volunteers.

b. Mean ratio of cobicistat PK parameters (90% CI) was 1.25 (1.18,1.32) for C_{max}, 1.59 (1.49,1.70) for AUC, and 4.25 (3.47,5.22) for C_{min}.

c. Study conducted with GENVOYA.

Table 10 Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetic Parameters for Tenofovir Alafenamide (TAF) in the Presence of the Coadministered Drug[a]

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	TAF (mg)	N	Mean Ratio of TAF Pharmacokinetic Parameters (90% CI); No effect = 1.00		
				C_{max}	AUC	C_{min}
Cobicistat	150 once daily	8 once daily	12	2.83 (2.20,3.65)	2.65 (2.29,3.07)	NC
Sertraline	50 single dose	10 once daily[b]	19	1.00 (0.86,1.16)	0.96 (0.89,1.03)	NC

NC = Not Calculated

a. All interaction studies conducted in healthy volunteers.

b. Study conducted with GENVOYA.

Table 11 Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetic Parameters for Coadministered Drug in the Presence of GENVOYA or the Individual Components[a]

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	Elvitegravir Dose (mg)	Cobicistat Booster Dose (mg)	N	Mean Ratio of Coadministered Drug Pharmacokinetic Parameters (90% CI); No effect = 1.00		
					C_{max}	AUC	C_{min}
Buprenorphine	16 - 24 once daily	150 once daily	150 once daily	17	1.12 (0.98 to 1.27)	1.35 (1.18 to 1.55)	1.66 (1.43 to 1.93)
Norbuprenorphine					1.24 (1.03 to 1.49)	1.42 (1.22 to 1.67)	1.57 (1.31 to 1.88)
Carbamazepine	200 twice daily	150 once daily	150 once daily	12	1.40 (1.32,1.49)	1.43 (1.36,1.52)	1.51 (1.41,1.62)
Carbamazepine-10,11-epoxide					0.73 (0.70,0.78)	0.65 (0.63,0.66)	0.59 (0.57,0.61)
Desipramine	50 single dose	N/A	150 once daily	8	1.24 (1.08,1.44)	1.65 (1.36,2.02)	NC
Digoxin	0.5 single dose	N/A	150 once daily	22	1.41 (1.29,1.55)	1.08 (1.00,1.17)	NC
Ledipasvir	90 once daily	150 once daily	150 once daily	29	1.63 (1.51,1.75)	1.78 (1.64,1.94)	1.91 (1.76,2.08)
Sofosbuvir	400 once daily				1.33 (1.14,1.56)	1.36 (1.21,1.52)	N/A
GS-331007[b]					1.33 (1.22,1.44)	1.44 (1.41,1.48)	1.53 (1.47,1.59)
Naloxone	4 - 6 once daily	150 once daily	150 once daily	17	0.72 (0.61,0.85)	0.72 (0.59,0.87)	N/A
Norgestimate/ ethinyl estradiol	0.180/0.215/ 0.250 norgestimate once daily	150 once daily[c]	150 once daily[c]	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)
R-Methadone	80-120 daily	150 once daily	150 once daily	11	1.01 (0.91,1.13)	1.07 (0.96,1.19)	1.10 (0.95,1.28)
S-Methadone					0.96 (0.87,1.06)	1.00 (0.89,1.12)	1.02 (0.89,1.17)

Sertraline	50 single dose	150 once daily[d]	150 once daily[d]	19	1.14 (0.94,1.38)	0.93 (0.77,1.13)	N/A
Rifabutin	150 once every other day	150 once daily	150 once daily	12	1.09 (0.98,1.20)[e]	0.92 (0.83,1.03)[e]	0.94 (0.85,1.04)[e]
25-O-desacetyl-rifabutin				12	4.84 (4.09,5.74)[e]	6.25 (5.08,7.69)[e]	4.94 (4.04,6.04)[e]
Rosuvastatin	10 single dose	150 once daily	150 once daily	10	1.89 (1.48,2.42)	1.38 (1.14,1.67)	NC

N/A = Not Applicable; NC = Not Calculated

a. All interaction studies conducted in healthy volunteers.

b. The predominant circulating metabolite of sofosbuvir.

c. Study conducted with STRIBILD.

d. Study conducted with GENVOYA.

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 reverse transcriptase 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 α, β, Ɛ, and mitochondrial DNA polymerase γ.

Tenofovir Alafenamide (TAF): TAF is a phosphonoamidate prodrug of tenofovir (2'-deoxyadenosine monophosphate analog). Plasma exposure to TAF allows for permeation into cells and then TAF is intracellularly converted to tenofovir through hydrolysis by cathepsin A. Tenofovir is subsequently phosphorylated by cellular kinases to the active metabolite tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate inhibits HIV replication through incorporation into viral DNA by the HIV reverse transcriptase, which results in DNA chain-termination.

Tenofovir has activity that is specific to human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. Cell culture studies have shown that both emtricitabine and tenofovir can be fully

phosphorylated when combined in cells. Tenofovir diphosphate is a weak inhibitor of mammalian DNA polymerases that include mitochondrial DNA polymerase γ and there is no evidence of toxicity to mitochondria in cell culture.

Antiviral Activity in Cell Culture

Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide (TAF): The combination of elvitegravir, emtricitabine, and TAF was not antagonistic in cell culture combination antiviral activity assays and was not affected by the addition of cobicistat. In addition, elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and TAF were not antagonistic with a panel of representatives from the major classes of approved anti-HIV-1 agents (INSTIs, NNRTIs, NRTIs, and PIs).

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). 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 microM. 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 microM) and showed strain specific activity against HIV-2 (EC_{50} values ranged from 0.007–1.5 microM).

Tenofovir Alafenamide (TAF): The antiviral activity of TAF against laboratory and clinical isolates of HIV-1 subtype B was assessed in lymphoblastoid cell lines, PBMCs, primary monocyte/macrophage cells and CD4-T lymphocytes. The EC_{50} values for TAF ranged from 2.0 to 14.7 nM.

TAF displayed antiviral activity in cell culture against all HIV-1 groups (M, N, O), including sub-types A, B, C, D, E, F, and G (EC_{50} values ranged from 0.10 to 12.0 nM) and strain specific activity against HIV-2 (EC_{50} values ranged from 0.91 to 2.63 nM).

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: HIV-1 isolates with reduced susceptibility to emtricitabine have been selected in cell culture. Reduced susceptibility to emtricitabine was associated with M184V or I substitutions in HIV-1 RT.

Tenofovir Alafenamide (TAF): HIV-1 isolates with reduced susceptibility to TAF have been selected in cell culture. HIV-1 isolates selected by TAF expressed a K65R substitution in HIV-1 RT, sometimes in the presence of S68N or L429I substitutions; in addition, a K70E substitution in HIV-1 RT has been observed. HIV-1 isolates with the K65R substitution have reduced susceptibility to abacavir, emtricitabine, lamivudine, and tenofovir.

In Clinical Trials

In Treatment-Naïve Subjects:

In a pooled analysis of antiretroviral-naïve subjects receiving GENVOYA in Studies 104 and 111, genotyping was performed on plasma HIV-1 isolates from all subjects with HIV-1 RNA greater than 400 copies per mL at confirmed virologic failure, at Week 48, or at time of early study drug discontinuation. As of Week 48, the development of genotypic resistance to elvitegravir, emtricitabine, or TAF was observed in 7 of 14 subjects with evaluable resistance data from paired baseline and GENVOYA treatment-failure isolates (7 of 866 subjects [0.8%]) compared with 6 of 17 treatment-failure isolates from subjects with evaluable resistance data in the STRIBILD treatment group (6 of 867 subjects [0.7%]). Of the 7 subjects with resistance development in the GENVOYA group, the resistance–associated substitutions that emerged were M184V/I (N=7) and K65R (N=1) in reverse transcriptase and T66T/A/I/V (N=2), E92Q (N=2), E138K (N=1), Q148Q/R (N=1) and N155H (N=1) in integrase. Three subjects had virus with emergent R, H, or E at the polymorphic Q207 residue in reverse transcriptase. Of the 6 subjects with resistance development in the STRIBILD group, the resistance-associated substitutions that emerged were M184V/I (N=5) and K65R (N=2) in reverse transcriptase and E92E/Q (N=2), E138K (N=3) and Q148R (N=2) in integrase. In both treatment groups, most subjects who developed substitutions associated with resistance to elvitegravir also developed emtricitabine resistance-associated substitutions. The genotypic resistance results were confirmed by phenotypic analyses.

In Virologically Suppressed Subjects:

One subject was identified with emergent resistance to GENVOYA (M184M/I) out of 4 virologic failure subjects in a clinical study of virologically-suppressed subjects who switched from a regimen containing emtricitabine/TDF and a third agent to GENVOYA (Study 109, N=799).

Cross-Resistance

No cross-resistance has been demonstrated for elvitegravir-resistant HIV-1 isolates and emtricitabine or tenofovir, or for emtricitabine- or tenofovir-resistant isolates and elvitegravir.

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 amino acid substitutions in HIV-1 integrase. Of the primary elvitegravir resistance-associated substitutions tested (T66A/I/K, E92G/Q, T97A, S147G, Q148H/K/R, and N155H), all but three (T66I, E92G, and S147G) conferred greater than 1.5-fold reduced susceptibility to raltegravir (above the biological cutoff for raltegravir) when introduced individually into a wild-type virus by site-directed mutagenesis. Of the primary raltegravir resistance-associated substitutions (Y143C/H/R, Q148H/K/R, and N155H), all but Y143C/H conferred greater than 2.5-fold reductions in susceptibility to elvitegravir (above the biological cutoff for elvitegravir). Some viruses expressing elvitegravir or raltegravir resistance amino acid substitutions maintain susceptibility to dolutegravir.

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 Alafenamide (TAF): Tenofovir resistance substitutions, K65R and K70E, result in reduced susceptibility to abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, and tenofovir.

HIV-1 with multiple TAMs (M41L, D67N, K70R, L210W, T215F/Y, K219Q/E/N/R), or multinucleoside resistant HIV-1 with a T69S double insertion mutation or with a Q151M mutation complex including K65R, showed reduced susceptibility to TAF in cell culture.

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 RTV 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

In a long-term carcinogenicity study in mice, no drug-related increases in tumor incidence were observed at doses up to 50 and 100 mg/kg/day (males and females, respectively). Cobicistat exposures at these doses were approximately 7 (male) and 16 (females) times, respectively, the human systemic exposure at the therapeutic daily dose. In a long-term carcinogenicity study of cobicistat in rats, an increased incidence of follicular cell adenomas and/or carcinomas in the thyroid gland was observed at doses of 25 and 50 mg/kg/day in males, and at 30 mg/kg/day in females. The follicular cell findings are considered to be rat-specific, secondary to hepatic microsomal enzyme induction and thyroid hormone imbalance, and are not relevant for humans. At the highest doses tested in the rat carcinogenicity study, systemic exposures were approximately 2 times the human systemic exposure at the therapeutic daily dose.

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 Alafenamide (TAF)

Since TAF is rapidly converted to tenofovir and a lower tenofovir exposure in rats and mice is observed after TAF administration compared to TDF administration, carcinogenicity studies were conducted only with TDF. Long-term oral carcinogenicity studies of TDF 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 300 mg therapeutic dose of TDF for HIV-1 infection. The tenofovir exposure in these studies was approximately 167 times (mice) and 5 times (rat) those observed in humans after administration of GENVOYA treatment. At the high dose in female mice, liver adenomas were increased at tenofovir exposures 10 times (300 mg TDF) and 167 times (10 mg TAF in GENVOYA) that in humans. In rats, the study was negative for carcinogenic findings.

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

There were no effects on fertility, mating performance or early embryonic development when TAF was administered to male rats at a dose equivalent to 155 times the human dose based on body surface area comparisons for 28 days prior to mating and to female rats for 14 days prior to mating through Day 7 of gestation.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Minimal to slight infiltration of mononuclear cells in the posterior uvea was observed in dogs with similar severity after three and nine month administration of TAF; reversibility was seen after a three month recovery period. At the NOAEL for eye toxicity, the systemic exposure in dogs was 5 (TAF) and 15 (tenofovir) times the exposure seen in humans at the recommended daily GENVOYA dosage.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Description of Clinical Trials

The efficacy and safety of GENVOYA were evaluated in the studies summarized in Table 12.

Table 12 Trials Conducted with GENVOYA in Subjects with HIV-1 Infection

Trial	Population	Study Arms (N)	Timepoint (Week)
Study 104[a] Study 111[a]	Treatment-naïve adults	GENVOYA (866) STRIBILD (867)	48
Study 109[b]	Virologically-suppressed[d] adults	GENVOYA (799) ATRIPLA® or TRUVADA®+atazanavir+cobicistat or ritonavir or STRIBILD (397)	48
Study 112[c]	Virologically-suppressed[d] adults with renal impairment[e]	GENVOYA (242)	24
Study 106[c]	Treatment-naïve adolescents between the ages of 12 to less than 18 years	GENVOYA (23)	24

a. Randomized, double blind, active controlled trial.
b. Randomized, open label, active controlled trial.
c. Open label trial.
d. HIV-1 RNA less than 50 copies per mL.
e. eGFR of 30 to 69 mL per minute by Cockcroft-Gault method.

14.2 Clinical Trial Results in HIV-1 Treatment-Naïve Subjects

In both Study 104 and Study 111, subjects were randomized in a 1:1 ratio to receive either GENVOYA (N=866) once daily or STRIBILD (elvitegravir 150 mg, cobicistat 150 mg, emtricitabine 200 mg, TDF 300 mg) (N=867) once daily. The mean age was 36 years (range 18-76), 85% were male, 57% were White, 25% were Black, and 10% were Asian. Nineteen percent of subjects identified as Hispanic/Latino. The mean baseline plasma HIV-1 RNA was 4.5 $\log_{10}$ copies per mL (range 1.3–7.0) and 23% of subjects had baseline viral loads greater than 100,000 copies per mL. The mean baseline CD4+ cell count was 427 cells per mm^3 (range 0-1360) and 13% had CD4+ cell counts less than 200 cells per mm^3.

Pooled treatment outcomes of Studies 104 and 111 through 48 weeks are presented in Table 13.

Table 13 Pooled Virologic Outcomes of Randomized Treatment in Studies 104 and 111 at Week 48[a] in Treatment-Naïve Subjects

	GENVOYA (N=866)	STRIBILD (N=867)
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	92%	90%
Treatment Difference	2.0% (95% CI: -0.7% to 4.7%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL[b]	4%	4%
No Virologic Data at Week 48 Window	4%	6%
Discontinued Study Drug Due to AE or Death[c]	1%	2%
Discontinued Study Drug Due to Other Reasons and Last Available HIV-1 RNA < 50 copies/mL[d]	2%	4%
Missing Data During Window but on Study Drug	1%	<1%

a. Week 48 window was between Day 294 and 377 (inclusive).

b. Included 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 (AE), death or lack or loss of efficacy and at the time of discontinuation had a viral value of ≥ 50 copies/mL.

c. Includes subjects who discontinued due to AE or death at any time point from Day 1 through the time window if this resulted in no virologic data on treatment during the specified window.

d. Includes subjects who discontinued for reasons other than an AE, death or lack or loss of efficacy; e.g., withdrew consent, loss to follow-up, etc.

Treatment outcomes were similar across subgroups by age, sex, race, baseline viral load, and baseline CD4+ cell count.

In Studies 104 and 111, the mean increase from baseline in CD4+ cell count at Week 48 was 230 cells per mm^3 in GENVOYA-treated subjects and 211 cells per mm^3 in STRIBILD-treated subjects.

14.3 Clinical Trial Results in HIV-1 Virologically-Suppressed Subjects Who Switched to GENVOYA

In Study 109, the efficacy and safety of switching from either ATRIPLA, TRUVADA plus atazanavir (given with either cobicistat or ritonavir), or STRIBILD to GENVOYA once daily were evaluated in a randomized, open-label trial of virologically-suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) HIV-1 infected adults (1196 of 1436 enrolled and treated were evaluable for efficacy). Subjects must have been suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) on their baseline regimen for at least 6 months and had no known resistance-associated substitutions to any of the components of GENVOYA prior to study entry. Subjects were randomized in a 2:1 ratio to either switch to GENVOYA at baseline (N=799), or stay on their baseline antiretroviral regimen (N=397). Subjects had a mean age of 41 years (range 21-72), 90% were male, 67% were White, and 21%

were Black. The mean baseline CD4+ cell count was 705 cells per mm^3 (range 79-1951).

Subjects were stratified by prior treatment regimen. At screening, 42% of subjects were receiving TRUVADA plus atazanavir (given with either cobicistat or ritonavir), 32% were receiving STRIBILD, and 26% were receiving ATRIPLA.

Treatment outcomes of Study 109 through 48 weeks are presented in Table 14.

Table 14 Virologic Outcomes of Study 109 at Week 48[a] in Virologically-Suppressed Subjects who Switched to GENVOYA

	GENVOYA (N=799)	ATRIPLA or TRUVADA+atazanavir+ cobicistat or ritonavir or STRIBILD (N=397)
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	96%	93%
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL[b]	1%	1%
No Virologic Data at Week 48 Window	3%	6%
Discontinued Study Drug Due to AE or Death[c]	1%	1%
Discontinued Study Drug Due to Other Reasons and Last Available HIV-1 RNA < 50 copies/mL[d]	1%	4%
Missing Data During Window but on Study Drug	2%	1%

a. Week 48 window was between Day 294 and 377 (inclusive).

b. Included 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 (AE), death or lack or loss of efficacy and at the time of discontinuation had a viral value of ≥ 50 copies/mL.

c. Includes subjects who discontinued due to AE or death at any time point from Day 1 through the time window if this resulted in no virologic data on treatment during the specified window.

d. Includes subjects who discontinued for reasons other than an AE, death or lack or loss of efficacy; e.g., withdrew consent, loss to follow-up, etc.

Treatment outcomes were similar across subgroups receiving ATRIPLA, TRUVADA plus atazanavir (given with either cobicistat or ritonavir), or STRIBILD prior to randomization. In Study 109, the mean increase from baseline in CD4+ cell count at Week 48 was 33 cells per mm^3 in GENVOYA-treated subjects and 27 cells per mm^3 in subjects who stayed on their baseline regimen.

14.4 Clinical Trial Results in HIV-1 Infected Subjects with Renal Impairment

In Study 112, the efficacy and safety of GENVOYA once daily were evaluated in an open-label clinical trial of 248 HIV-1 infected subjects with renal impairment (eGFR of 30 to 69 mL per minute by Cockcroft-Gault method). Of the 248 enrolled, 6 were treatment naïve and 242 were virologically suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies

per mL) for at least 6 months before switching to GENVOYA *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

The mean age was 58 years (range 24-82), with 63 subjects (26%) who were 65 years of age or older. Seventy-nine percent were male, 63% were White, 18% were Black, and 14% were Asian. Thirteen percent of subjects identified as Hispanic/Latino. The mean baseline CD4+ cell count was 664 cells per mm^3 (range 126-1813). At Week 24, 95% (230/242 virologically suppressed subjects) maintained HIV-1 RNA less than 50 copies per mL after switching to GENVOYA. Three subjects had virologic failure at Week 24.

14.5 Clinical Trial Results in HIV-1 Treatment-Naïve Adolescent Subjects Aged 12 to Less than 18

In Study 106, the efficacy, safety, and pharmacokinetics of GENVOYA were evaluated in an open-label trial in HIV-1-infected treatment-naïve adolescents aged 12 to less than 18 years. Twenty-three subjects treated with GENVOYA once daily for 24 weeks had a mean age of 14 years; 52% were male, 17% were Asian, and 83% were black. At baseline, mean plasma HIV-1 RNA was 4.8 log_{10} copies per mL (35% had baseline plasma HIV-1 RNA greater than 100,000 copies per mL), median CD4+ cell count was 456 cells per mm^3 (range: 104 to 748), and median CD4+ percentage was 23% (range: 7% to 41%).

At 24 weeks, the virologic response rate to GENVOYA in treatment naïve HIV-1 infected adolescents was similar to response rates in trials of treatment naïve HIV-1 infected adults; 91% achieved HIV-1 RNA less than 50 copies per mL. The mean increase from baseline in CD4+ cell count at Week 24 was 212 cells per mm^3. Two subjects had virologic failure at Week 24; neither subject had evidence of resistance to GENVOYA.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

GENVOYA tablets are green, capsule-shaped, film-coated tablets, debossed with “GSI” on one side of the tablet and the number “510” on the other side. Each bottle contains 30 tablets (NDC 61958-1901-1), a silica gel desiccant, polyester coil, and is closed with a child-resistant closure.

Store below 30 °C (86 °F).

- 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

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

Drug Interactions

GENVOYA may interact with many drugs; therefore, advise patients to report to their healthcare provider the use of any other prescription or non-prescription medication or herbal products including St. John's wort *[see Contraindications (4)]*. Coadministration of GENVOYA with other antiretroviral products is not recommended *[see Warnings and Precautions (5.3) and Drug Interactions (7)]*.

Lactic Acidosis

Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with use of drugs similar to GENVOYA. Advise patients that treatment with GENVOYA should be suspended if they develop clinical symptoms suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity (including nausea, vomiting, unusual or unexpected stomach discomfort, and weakness) *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*.

Testing Prior to Initiation of GENVOYA and HBV Co-Infection

Instruct patients that hepatitis B testing is recommended prior to 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 products containing emtricitabine and/or TDF, and may occur with GENVOYA *[see Boxed Warning, Dosage and Administration (2.1) and Warnings and Precautions (5.2)]*. Advise the patient to not discontinue GENVOYA without first informing his or her healthcare provider.

Fat Redistribution

Inform patients that 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 (5.5)]*.

Immune Reconstitution Syndrome:

Advise patients to inform their healthcare provider immediately of any symptoms of infection, as in some patients with advanced HIV infection (AIDS), signs and symptoms of inflammation from previous infections may occur soon after anti-HIV treatment is started *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Renal Impairment

Advise patients to avoid taking GENVOYA with concurrent or recent use of nephrotoxic agents. Renal impairment including cases of acute renal failure has been reported in association with the use of tenofovir prodrugs *[see Warnings and Precautions (5.7)].*

Decrease in Bone Mineral Density

Advise patients that decreases in bone mineral density have been observed with the use of GENVOYA. 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 (5.8)]*.

Missed Dosage

Inform patients that it is important to take GENVOYA on a regular dosing schedule with food and to avoid missing doses.

Pregnancy Registry

Inform patients that there is an antiretroviral pregnancy registry to monitor fetal outcomes of pregnant women exposed to GENVOYA *[see Use in Specific Populations (8.1)].*

Lactation

Inform patients that at least one of the drugs contained in GENVOYA 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 *[see Use in Specific Populations (8.3)].*

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

Patient Information

GENVOYA® (jen-VOY-uh)
(elvitegravir, cobicistat, emtricitabine,
and tenofovir alafenamide)
tablets

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

Read this Patient Information before you start taking GENVOYA 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 GENVOYA?

GENVOYA can cause serious side effects, including:

1. **Build-up of lactic acid in your blood (lactic acidosis).** Lactic acidosis may happen in some people who take GENVOYA. 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 may happen in people who take GENVOYA. 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 GENVOYA for a long time.

3. **Worsening of Hepatitis B infection. GENVOYA is not for use to treat chronic hepatitis B virus (HBV) infection. If you have hepatitis B virus (HBV) infection and take GENVOYA, your HBV may get worse (flare-up) if you stop taking GENVOYA. A "flare-up" is when your HBV infection suddenly returns in a worse way than before.**
   - Do not run out of GENVOYA. Refill your prescription or talk to your healthcare provider before your GENVOYA is all gone.
   - Do not stop taking GENVOYA without first talking to your healthcare provider.
   - If you stop taking GENVOYA, 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 GENVOYA.

For more information about side effects, see the section "What are the possible side effects of GENVOYA?"

What is GENVOYA?

GENVOYA is a prescription medicine that is used without other antiretroviral medicines to treat Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) in people 12 years of age and older:

- who have not received anti-HIV-1 medicines in the past, **or**
- to replace their current anti-HIV-1 medicines:
  - in people who have been on the same anti-HIV-1 medicine regimen for at least 6 months, **and**
  - who have an amount of HIV-1 in their blood (this is called 'viral load') that is less than 50 copies/mL, **and**
  - have never failed past HIV-1 treatment.

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

GENVOYA contains the prescription medicines elvitegravir (VITEKTA®), cobicistat (TYBOST®), emtricitabine (EMTRIVA®) and tenofovir alafenamide.

It is not known if GENVOYA is safe and effective in children under 12 years of age.

When used to treat HIV-1 infection, GENVOYA 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.

Reducing 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).

GENVOYA 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 GENVOYA?

Do not take GENVOYA if you also take a medicine that contains:

- alfuzosin hydrochloride (UROXATRAL®)
- carbamazepine (CARBATROL®, EPITOL®, EQUETRO®, TEGRETOL®, TEGRETOL-XR®, TERIL®)
- 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®)
- midazolam, when taken by mouth
- phenobarbital (LUMINAL®)
- phenytoin (DILANTIN®, PHENYTEK®)
- 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 GENVOYA?

Before taking GENVOYA, 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 GENVOYA can harm your unborn baby. Tell your healthcare provider if you become pregnant while taking GENVOYA.

  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 GENVOYA.
  - You should not breastfeed if you have HIV-1 because of the risk of passing HIV-1 to your baby.
  - At least one of the medicines in GENVOYA can pass to your baby in your breast milk. It is not known if the other medicines in GENVOYA 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 over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

Some medicines may interact with GENVOYA. Keep a list of your medicines and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

- You can ask your healthcare provider or pharmacist for a list of medicines that interact with GENVOYA.
- **Do not start a new medicine without telling your healthcare provider.** Your healthcare provider can tell you if it is safe to take GENVOYA with other medicines.

How should I take GENVOYA?

- Take GENVOYA exactly as your healthcare provider tells you to take it. GENVOYA is taken by itself (not with other HIV-1 medicines) to treat HIV-1 infection.
- GENVOYA is usually taken 1 time each day.
- Take GENVOYA with food.
- Do not change your dose or stop taking GENVOYA without first talking with your healthcare provider. Stay under a healthcare provider's care when taking GENVOYA.
- If you need to take a medicine for indigestion (antacid) that contains aluminum and magnesium hydroxide or calcium carbonate during treatment with GENVOYA, take it at least 2 hours before or after you take GENVOYA.
- Do not miss a dose of GENVOYA.
- If you take too much GENVOYA, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.
- When your GENVOYA 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 GENVOYA and become harder to treat.

What are the possible side effects of GENVOYA?

GENVOYA may cause serious side effects, including:

- **See "What is the most important information I should know about GENVOYA?"**
- **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.

- **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 GENVOYA. Your healthcare provider may tell you to stop taking GENVOYA if you develop new or worse kidney problems.
- **Bone problems** can happen in some people who take GENVOYA. Bone problems may include bone pain, softening or thinning (which may lead to fractures). Your healthcare provider may need to do tests to check your bones.

The most common side effect of GENVOYA is nausea.

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 GENVOYA. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

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

How should I store GENVOYA?

- Store GENVOYA below 86 °F (30 °C).
- Keep GENVOYA in its original container.
- Keep the container tightly closed.
- Do not use GENVOYA if the seal over the bottle opening is broken or missing.

Keep GENVOYA and all medicines out of reach of children.

General information about the safe and effective use of GENVOYA.

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

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

For more information, call 1-800-445-3235 or go to www.GENVOYA.com.

What are the ingredients in GENVOYA?

Active ingredients: elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide

Inactive ingredients: croscarmellose sodium, hydroxypropyl cellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, silicon dioxide, and sodium lauryl sulfate. The tablets are film-coated with a coating material containing FD&C Blue No. 2/indigo carmine aluminum lake, iron oxide yellow, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, and titanium dioxide.

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

GENVOYA, EMTRIVA, STRIBILD, TRUVADA, TYBOST, and VITEKTA 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.

© 2015 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved.

207561-GS-001

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 03/2016

処方情報の重要事項

以下の重要事項は，GENVOYA 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。GENVOYA の完全処方情報を参照のこと。

GENVOYA®（エルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド）経口錠

米国における初回承認：2015 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。

- **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）**
- **GENVOYA は慢性 B 型肝炎ウイルス（HBV）感染の治療には承認されていない。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，エムトリシタビン及び／又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）を含有する製剤の投与中止後に B 型肝炎の重度の急性増悪が報告されており，GENVOYA でも起こる可能性がある。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 型肝炎の治療を開始してもよい。（5.2）**

----------効能・効果----------

GENVOYA は，エルビテグラビル［HIV-1 インテグラーゼストランドトランスファー阻害薬（INSTI）］，コビシスタット（CYP3A 阻害薬），エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミド（TAF）［いずれも核酸系 HIV 逆転写酵素阻害薬（NRTI）］の 4 剤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経験がない成人及び 12 歳以上の小児患者における HIV-1 感染症治療のための単独治療薬として，もしくは安定した抗レトロウイルス療法を 6 ヵ月以上受けており，治療失敗歴がなく，GENVOYA の個々の成分に対する既知の耐性関連変異が認められていないウイルス学的に抑制されている患者（HIV-1 RNA 量：50 copies/mL 未満）における継続中の抗レトロウイルス療法に代わる単独治療薬として使用する。（1）

----------用法及び用量----------

- 検査：GENVOYA の投与開始前に B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認する検査を行う。（2.1）
- 推奨用法及び用量：1 錠を経口で 1 日 1 回食事とともに服用する。（2.2）
- 腎機能障害患者：クレアチニンクリアランス推定値が 30 mL/min 未満の患者には GENVOYA の投与は推奨されない。（2.3）
- 肝機能障害患者：重度の肝機能障害の患者には GENVOYA の投与は推奨されない。（2.4）

----------剤形・含量----------

錠剤：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 アラフェナミド 10 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な有害事象と関連がある薬剤。（4）
- CYP3A を強力に誘導し，GENVOYA の 1 つ以上の成分の曝露量を低下させ，有効性を減弱させうる薬剤で，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----------

- 他の抗レトロウイルス薬との併用を避けること：エルビテグラビル，コビシスタット，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，ラミブジン，リトナビル，adefovir dipivoxil を含有する製剤と併用しないこと。（5.3）
- 薬物相互作用による副作用又はウイルス学的効果の減弱のリスク：GENVOYA と他剤を併用すると，確認済みの薬物相互作用又は重大と考えられる薬物相互作用が起こる可能性があり，相互作用によっては GENVOYA の治療効果の減弱や場合によっては耐性発現を招く可能性があり，また併用薬の曝露量の上昇に伴って臨床的に重大な副作用が発現する可能性もある。（5.4）
- 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。（5.5）
- 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。（5.6）
- 腎機能障害の新規発症又は悪化：すべての患者で，GENVOYA の投与開始前にクレアチニンクリアランス，尿中グルコース及び尿中タンパクを評価し，投与中にはこれらを観察すること。慢性腎疾患の患者においては血清リンを観察すること。（5.7）
- 骨減少及び石灰化障害：病的骨折の既往歴のある患者又はその他の骨粗鬆症又は骨減少の危険因子を有する患者においては，骨密度（BMD）の観察を考慮すること。（5.8）

----------副作用 ----------

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）のいずれかに連絡すること。

----------薬物相互作用----------

- GENVOYA は 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。（5.3，7.1）
- GENVOYA は CYP3A 又は CYP2D6 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 を誘導する薬剤は GENVOYA 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。（4，7.2，7.3，12.3）

---------- **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 章を参照のこと。

改訂：2016 年 3 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

2.1 GENVOYA 投与開始前の検査 6

2.2 体重 35 kg 以上（77 ポンド以上）の成人及び 12 歳以上の小児患者に対する推奨用量 6

2.3 腎機能障害患者への用量調節 6

2.4 肝機能障害患者への使用 7

3 剤形・含量 7

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 他の抗レトロウイルス薬との併用を避ける 9

5.4 薬物相互作用による副作用又はウイルス学的効果の減弱のリスク 9

5.5 体脂肪の再分布 10

5.6 免疫再構築症候群 10

5.7 腎機能障害の新規発症又は悪化 10

5.8 骨減少及び石灰化障害 11

6 副作用 11

6.1 臨床試験での使用経験 12

7 薬物相互作用 15

7.1 他の抗レトロウイルス薬 15

7.2 GENVOYA が他の薬剤に影響を及ぼす可能性 16

7.3 他の薬剤が GENVOYA の 1 つ以上の成分に影響を及ぼす可能性 16

7.4 腎機能に影響を及ぼす薬剤 16

7.5 確認済みの相互作用及びその他重大と考えられる相互作用 16

7.6 GENVOYA と臨床的に重大な相互作用のない薬剤 22

8 特別な集団への投与 22

8.1 妊婦 22

8.3 授乳婦 23

8.4 小児等への投与 24

8.5 高齢者への投与 24

8.6 腎機能障害 24

8.7 肝機能障害 24

10 過量投与 24
11 性状 25
12 臨床薬理 27
12.1 作用機序 27
12.2 薬力学 27
12.3 薬物動態 28
12.4 ウイルス学 36
13 非臨床毒性試験 39
13.1 がん原性，変異原性，受胎能の低下 39
13.2 動物における毒性及び／又は薬理作用 41
14 臨床成績 41
14.1 臨床試験について 41
14.2 治療経験がない **HIV-1** 感染症患者を対象とした臨床試験の成績 41
14.3 ウイルス学的に抑制されており，**GENVOYA** に切り替えた **HIV-1** 感染症患者を対象とした臨床試験の成績 42
14.4 腎機能障害を有する **HIV-1** 感染症患者を対象とした臨床試験の成績 44
14.5 12 歳以上 **18** 歳未満の治療経験がない小児 **HIV-1** 感染症患者を対象とした臨床試験の成績 44
16 供給形態／貯法及び取り扱い 44
17 患者カウンセリングに関する情報 45

*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。

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

核酸誘導体と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*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

GENVOYA は，慢性 B 型肝炎ウイルス（HBV）感染の治療には承認されておらず，1 型ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1）と HBV の重複感染患者における GENVOYA の安全性及び有効性は確立していない。HIV-1 と HBV の重複感染患者において，エムトリシタビン及び／又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）を含有する製剤の投与中止後に B 型肝炎の重度の急性増悪が報告されており，GENVOYA でも起こる可能性がある。HIV-1 と HBV の重複感染患者において GENVOYA を中止した患者に対しては，最低でも数ヵ月間にわたり，臨床状態及び臨床検査値の経過観察を行って肝機能を綿密に観察すべきである。適切と考えられる場合には，抗 B 型肝炎の治療を開始してもよい*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

1 効能・効果

GENVOYA は，抗レトロウイルス療法による治療経験がない成人及び 12 歳以上の小児患者における HIV-1 感染症治療のための単独治療薬として，もしくは安定した抗レトロウイルス療法を 6 ヵ月以上受けており，治療失敗歴がなく，GENVOYA の個々の成分に対する既知の耐性関連変異が認められていないウイルス学的に抑制されている患者（HIV-1 RNA 量：50 copies/mL 未満）における継続中の抗レトロウイルス療法に代わる単独治療薬として使用する*［臨床成績（14）参照］*。

2 用法及び用量

2.1 GENVOYA 投与開始前の検査

GENVOYA の投与開始前に B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認する検査を行う*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

2.2 体重 35 kg 以上（77 ポンド以上）の成人及び 12 歳以上の小児患者に対する推奨用量

GENVOYA の推奨用法及び用量は，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］*。

2.3 腎機能障害患者への用量調節

クレアチニンクリアランス推定値が 30 mL/min 以上の患者では，GENVOYA の用量を調節する必要はない。

クレアチニンクリアランス推定値が 30 mL/min 未満の患者では GENVOYA の投与に関するデー

タが得られていないため，GENVOYA の投与は推奨されない*［警告及び使用上の注意（5.7），副作用（6.1），特別な集団への投与（8.6），臨床薬理（12.3），臨床成績（14.3）参照］*。

2.4 肝機能障害患者への使用

重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）への GENVOYA の投与は推奨されない*［特別な集団への投与（8.7），臨床薬理（12.3）参照］*。

3 剤形・含量

GENVOYA 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 アラフェナミド（TAF）10 mg（テノホビル アラフェナミドフマル酸塩として 11.2 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」，他面に数字の「510」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 GENVOYA 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（GENVOYA 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（7.5），臨床薬理（12.3）参照］*。

表 1　GENVOYA の併用禁忌薬

薬効分類	各薬効分類で GENVOYA 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。
抗痙攣薬	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，フェノバルビタール及びフェニトインは CYP450 代謝の強力な誘導薬であり，エルビテグラビル，コビシスタット及び TAF の血漿中濃度が大幅に低下し GENVOYA の治療効果が減弱する可能性がある。
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り，エルビテグラビル，コビシスタット及び TAF の血漿中濃度が大幅に低下し GENVOYA の治療効果が減弱する可能性がある。
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	末梢血管攣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含有する製品と GENVOYA を併用すると，エルビテグラビル，コビシスタット及び TAF の血漿中濃度が低下し，治療効果の減弱及び耐性獲得に至る可能性がある。
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[a]投与	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[b]	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 GENVOYA 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。

*　　薬物相互作用試験が実施されたことを示す。

a.　　勃起不全に対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

核酸誘導体と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（顕著なトランスアミナーゼ上昇を伴わない，肝腫大及び脂肪肝が含まれる場合がある）を認めた場合は，GENVOYA の投与を中断すべきである*［枠組み警告参照］*。

5.2 HIV-1 と HBV の重複感染患者

すべての HIV-1 感染症患者に対し，抗レトロウイルス療法開始前に HBV の有無を確認する検査を行うことが推奨される*［用法及び用量（2.1）参照］*。GENVOYA は，慢性 HBV 感染症の治療には承認されておらず，HIV-1 と HBV の重複感染患者における GENVOYA の安全性及び有効性は確立していない。HIV-1 と HBV の重複感染患者において，エムトリシタビン及び／又は TDF を含有する製剤の投与中止後に B 型肝炎の重度の急性増悪が報告されており，GENVOYA でも起こる可能性がある。エムトリシタビンで治療を受けた 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。GENVOYA による治療を中止した HIV-1 と HBV の重複感染患者は，少なくとも投与中止後数ヵ月間にわたり，臨床所見及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，特に，進行した肝疾患又は肝硬変を有する患者では，投与中止後の肝炎の増悪により肝代償不全及び肝不全を来すおそれがあるため，抗 B 型肝炎の治療を開始してもよい*［枠組み警告参照］*。

5.3 他の抗レトロウイルス薬との併用を避ける

GENVOYA と他の抗レトロウイルス薬との併用投与は推奨されない*［薬物相互作用（7.3），臨床薬理（12.3）参照］*。

GENVOYA は、以下のどの薬剤との併用投与も推奨されない：

- 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
- ラミブジン
- アデホビル ジピボキシル
- リトナビル

5.4 薬物相互作用による副作用又はウイルス学的効果の減弱のリスク

GENVOYA と他剤を併用すると，確認済みの薬物相互作用又は重大と考えられる薬物相互作用が

起こる可能性があり，相互作用によっては以下の結果に至る可能性がある*［禁忌（4），薬物相互作用（7.5）参照］*：

- GENVOYA の治療効果の減弱及び場合によっては耐性発現
- 併用薬の曝露量の上昇に伴う臨床的に重大な副作用が発現する可能性

このような予想される薬物相互作用及び確認済みの重大な薬物相互作用の回避又は対処の手順については，推奨用法・用量を含め表 5 を参照のこと。GENVOYA の投与開始前及び投与中は，薬物相互作用の可能性を考慮すること。GENVOYA の投与中は，併用薬の確認を行うこと。併用薬による副作用を観察すること。

5.5 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又は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。

5.6 免疫再構築症候群

GENVOYA の 1 成分であるエムトリシタビンを含め，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。

5.7 腎機能障害の新規発症又は悪化

動物を用いた毒性試験及びヒトを対象とした試験のいずれにおいても，テノホビルのプロドラッグの使用により，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腎尿細管障害）を含む腎機能障害が報告されている。GENVOYA の臨床試験においては，ファンコニー症候群及び腎近位尿細管疾患は認められていない。eGFR が 50 mL/min 以上であり，治療経験がない又はウイルス学的に抑制されており GENVOYA に切り替えた被験者を対象とした GENVOYA の臨床試験において，GENVOYA 投与例の 1%未満で腎臓の重篤な有害事象又は腎臓の有害事象による中止例が認められた。ウイルス学的に抑制されておりベースライン時の eGFR が 30～69 mL/min の被験者を対象として GENVOYA を投与した試験（投与期間の中央値：43 週間）において，ベースライン時の eGFR が 30～50 mL/min の 80 例のうち 2 例（3%）で腎機能悪化により GENVOYA の投与が永続的に中止された*［副作用（6.1）参照］*。クレアチニンクリアランス推定値が 30 mL/min 未満の被験者では，十分なデータがないため，GENVOYA の投与は推奨されな

い。

テノホビルのプロドラッグを服用した腎機能障害患者及び非ステロイド性抗炎症薬を含め腎毒性のある薬剤を服用した患者は，腎関連の副作用を発現するリスクが高くなる。

すべての患者で，クレアチニンクリアランス推定値，尿中グルコース及び尿中タンパクをGENVOYA の投与開始前に評価し，投与中に観察する。慢性腎疾患の患者においては，テノホビルのプロドラッグの使用中にはファンコニー症候群を発現するリスクが高くなるため，血清リンを観察する。臨床的に重大な腎機能低下又はファンコニー症候群の所見が認められた患者では，GENVOYA の投与を中止すること。

GENVOYA の配合成分の 1 つであるコビシスタットは，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るが，糸球体機能には影響を及ぼさない*［副作用（6.1）参照］*。血清クレアチニンの上昇は通常，投与開始から 2 週間以内に認められ，投与中止後には回復する。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る。

5.8 骨減少及び石灰化障害

骨密度（BMD）：

動物を用いた毒性試験及びヒトを対象とした臨床試験において，TAF 及びテノホビルの使用に伴い骨密度の低下と骨代謝の生化学マーカーの上昇が認められ，骨代謝の亢進が示唆されている。治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験において，GENVOYA 投与例の15%で有意な骨密度低下が認められた*［副作用（6.1）参照］*。このような変化の長期的な臨床的意義は確立されていない。

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成人及び小児患者にGENVOYA を投与する場合は，BMD の評価を考慮すること。カルシウム及びビタミン D 補給は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。

石灰化障害：

腎近位尿細管障害と関連し，骨痛又は四肢痛を呈し，骨折の一因となる場合がある骨軟化症の症例が TDF 含有製剤の投与との関連で報告されている。腎機能障害のリスクがあり，TDF 含有製剤の投与中に骨又は筋症状の持続又は悪化を呈する患者では，腎近位尿細管障害に伴う低リン酸血症及び骨軟化症が認められている*［警告及び使用上の注意（5.7）参照］*。GENVOYA の臨床試験では認められていないが，GENVOYA に伴う骨軟化症のリスクは不明である。

6 副作用

添付文書の別の項において，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*［枠組み警告，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*［枠組み警告，警告及び使用上の注意（5.2）参照］*
- 免疫再構築症候群*［警告及び使用上の注意（5.6）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（5.7）参照］*
- 骨減少及び石灰化障害*［警告及び使用上の注意（5.8）参照］*

6.1 臨床試験での使用経験

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。

治療経験がない成人を対象とした臨床試験

GENVOYA の主要安全性評価は，抗レトロウイルス療法による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者を対象とした 2 つの無作為化二重盲検実薬対照試験（104 試験及び 111 試験）における 1733 例の 48 週時点の併合データに基づいたものである。計 866 例が GENVOYA の 1 日 1 回 1 錠の投与を受けた*［臨床成績（14.2）参照］*。

GENVOYA 群で最も多くみられた発現頻度 10%以上の副作用（全グレード）は悪心であった。有害事象（重症度を問わない）により GENVOYA 及びスタリビルドの投与を中止した被験者の割合は，それぞれ 0.9%及び 1.5%であった。GENVOYA 群の 5%以上に報告された副作用（全グレード）の頻度を表 2 に示す。

表 2　治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者を対象とした 104 試験及び 111 試験の GENVOYA 群 5%以上に報告された副作用[a]（全グレード）（48 週時点の解析）

	GENVOYA N=866	**スタリビルド** N=867
胃腸障害		
下痢	7%	9%
悪心	10%	13%
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	5%	4%
神経系障害		
頭痛	6%	5%

a　副作用発現頻度は，治験責任医師により治験薬に起因すると判定されたすべての有害事象に基づく。

表 2 に示した副作用の大半はグレード 1 の重症度で発現した。

ウイルス学的に抑制されている成人を対象とした臨床試験

ウイルス学的に抑制されている成人患者における GENVOYA の安全性は，ウイルス学的に抑制されている被験者を対象として TDF を含む併用レジメンから GENVOYA（1 日 1 回 1 錠の経口投与）への切り替えを行った 1 つの無作為化非盲検実薬対照試験（109 試験）における 959 例の 48 週時点のデータに基づいたものである。全体として，この試験の被験者における GENVOYA

の安全性プロファイルは，治療経験がない被験者のものと同様であった*［臨床成績（14.3）参照］*。

成人腎機能障害患者を対象とした臨床試験

非盲検試験（112 試験）において，eGFR：30～69 mL/min（Cockcroft-Gault 計算式から算出）の HIV-1 感染症患者 248 例が GENVOYA の投与を受けた（投与期間の中央値：43 週間）。これらの被験者のうち，64%が TDF を含む一定したレジメンによる治療中であった。ベースライン時の eGFR が 50 mL/min 未満の GENVOYA 投与例 80 例のうち，2 例で腎機能障害の悪化が認められ，投与中止に至った。eGFR が 50 mL/min 超の 1 例で一過性の急性腎不全が認められた。その他の点では，この試験の被験者における GENVOYA の安全性プロファイルは，腎機能が正常な被験者のものと同様であった*［臨床成績（14.4）参照］*。

腎機能に関する臨床検査値

治療経験がない成人：

治療経験がない成人 1733 例（ベースライン時の eGFR の中央値：115 mL/min）を対象とした 2 つの 48 週間無作為化比較試験において，GENVOYA 群及びスタリビルド群の平均血清クレアチニンがベースラインから 48 週時点までに 0.1 mg/dL 上昇した。GENVOYA 群の尿中タンパク／クレアチニン比（UPCR）の中央値は，ベースライン時及び 48 週時点で 44 mg/g であった。スタリビルド群の UPCR の中央値は，ベースライン時が 44 mg/g，48 週時点が 55 mg/g であった。

ウイルス学的に抑制されている成人：

TDF による治療経験があり，ウイルス学的に抑制されている成人（ベースライン時の eGFR の平均値：112 mL/min）1436 例をベースラインレジメン継続又は GENVOYA への切替えのいずれかに無作為に割り付けた試験において，48 週時点の平均血清クレアチニンはベースラインレジメン継続群と GENVOYA への切替え群でベースライン時と同程度であった。GENVOYA 群の UPCR の中央値は，ベースライン時が 61 mg/g，48 週時点が 46 mg/g であった。ベースラインレジメン継続群の UPCR は，ベースライン時が 60 mg/g，48 週時点が 63 mg/g であった。

成人腎機能障害患者：

腎機能障害（ベースライン時の eGFR：30～69 mL/min）を有する被験者 248 例を対象として GENVOYA を投与した 24 週間試験において，平均血清クレアチニンはベースライン時及び 24 週時点ともに 1.5 mg/dL であった。UPCR の中央値は，ベースライン時が 161 mg/g，24 週時点が 93 mg/g であった。

骨密度への影響

治療経験がない成人：

104 試験と 111 試験の併合解析において，ベースライン時から 48 週時点までの BMD を二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）により評価し，GENVOYA 又はスタリビルドとしてそれぞれ投与された TAF と TDF の骨に対する安全性を比較検討した。ベースラインから 48 週時点までに平均 BMD の減少が認められ，減少率は腰椎で GENVOYA 群が−1.30%，スタリビルド群が−2.86%，大腿骨近位部で GENVOYA 群が−0.66%，スタリビルド群が−2.95%であった。5%を超える腰椎 BMD 減少が GENVOYA 投与例の 10%，スタリビルド投与例の 22%で認められた。また，7%を超える大腿骨頸部 BMD 減少が GENVOYA 投与例の 7%，スタリビルド投与例の 19%で認められた。このような BMD の変化の長期的な臨床的意義は不明である。

48 週時点までに GENVOYA 群の 7 例（0.8%），スタリビルド群の 12 例（1.4%）に骨折（手指及び足指を除く）が報告された。

ウイルス学的に抑制されている成人：

109 試験において，TDF による治療経験のある被験者を TDF を含むベースラインレジメンの継続又は GENVOYA への切替えのいずれかに無作為に割り付け，ベースラインから 48 週時点までの BMD の変化を DXA により評価した。GENVOYA への切替え群では平均 BMD の増加（腰椎 1.86%，大腿骨近位部 1.95%）が認められ，ベースラインレジメン継続群では平均 BMD のわずかな減少（腰椎−0.11%，大腿骨近位部−0.14%）が認められた。5%を超える腰椎 BMD の減少が GENVOYA 投与例の 1%，TDF を含むベースラインレジメンの継続例の 6%で認められた。また，7%を超える大腿骨頸部 BMD の減少が GENVOYA 投与例の 1%，TDF を含むベースラインレジメンの継続例の 4%で認められた。

48 週時点までに GENVOYA への切替え群の 10 例（1%），TDF を含むベースラインレジメンの継続群の 2 例（0.4%）に骨折（手指及び足指を除く）が報告された。

臨床検査値異常：

104 試験及び 111 試験において，GENVOYA 投与例の 2%以上に報告された臨床検査値異常（グレード 3～4）の発現頻度を表 3 に示す。

表 3　104 試験及び 111 試験において GENVOYA 投与例の 2%以上に報告された臨床検査値異常（グレード 3～4）（48 週時点の解析）

臨床検査値異常 [a]	**GENVOYA N=866**	**スタリビルド N=867**
クレアチンキナーゼ（≥10.0 × 正常値上限）	7%	6%
LDL-コレステロール（空腹時）（>190 mg/dL）	5%	2%
総コレステロール（空腹時）（>300 mg/dL）	2%	1%

a.　発現頻度は，試験治療下で発現した臨床検査値異常に基づく。

血清脂質：

GENVOYA 投与例はスタリビルド投与例と比較して血清脂質の増加量が大きかった。

総コレステロール，HDL-コレステロール，LDL-コレステロール，トリグリセリド及び総コレステロール／HDL コレステロール比のベースラインからの変化量を，表 4 に示す。

表 4　104 試験及び 111 試験 [a] において GENVOYA 投与例又はスタリビルド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

	GENVOYA N=866		スタリビルド N=867	
	ベースライン	48 週時点	ベースライン	48 週時点
	mg/dL	変化量 [b]	mg/dL	変化量 [b]
総コレステロール（空腹時）	162 [N=757]	+30 [N=757]	166 [N=742]	+13 [N=742]
HDL-コレステロール（空腹時）	46 [N=757]	+7 [N=757]	45 [N=742]	+4 [N=742]
LDL-コレステロール（空腹時）	104 [N=753]	+15 [N=753]	107 [N=744]	+3 [N=744]
トリグリセリド（空腹時）	113 [N=757]	+29 [N=757]	119 [N=742]	+10 [N=742]
総コレステロール／HDL コレステロール比	3.7 [N=757]	0.2 [N=757]	3.9 [N=742]	0 [N=742]

a. 投与期間中に脂質低下薬を使用した被験者を除く。
b. ベースラインからの変化量は，ベースライン時と 48 週時点の両方の値がある個々の被験者のベースラインからの変化量を平均した値である。

小児患者を対象とした臨床試験：

12 歳以上 18 歳未満の治療経験がない小児 HIV-1 感染症患者における GENVOYA の安全性を，非盲検臨床試験（106 試験）において 24 週時点まで評価した*［臨床成績（14.5）参照］*。GENVOYA を投与した小児 23 例における安全性プロファイルは成人のものと同様であった。13 歳の女性被験者 1 例で GENVOYA 投与中に原因不明のブドウ膜炎が発現したが，GENVOYA の投与中止を必要とせず回復した。

GENVOYA を 24 週間投与した小児 23 例において，ベースラインから 24 週時までに平均 BMD の増加が認められ，増加率は腰椎で+1.7%，頭部以外の全身で+0.8%であった。24 週時の BMD Z スコアのベースラインからの平均変化量は，腰椎で−0.10，頭部以外の全身で−0.11 であった。2 例の GENVOYA 投与例で 24 週時に 4%超の腰椎 BMD 減少が認められた。

7 薬物相互作用

7.1 他の抗レトロウイルス薬

GENVOYA は，HIV-1 感染症治療のための単独治療薬である。そのため，HIV-1 感染症の治療において，GENVOYA と他の抗レトロウイルス薬との併用は避けるべきである。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*［禁忌，警告及び使用上の注意（5.3，5.4），臨床薬理（12.3）参照］*。

7.2 GENVOYA が他の薬剤に影響を及ぼす可能性

GENVOYA の 1 成分であるコビシスタットは，CYP3A 及び CYP2D6 の阻害薬であり，トランスポーターp-糖蛋白質（P-gp），BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害薬でもある。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 GENVOYA 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（表 5 参照）。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。TAF は，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 又は UGT1A1 の阻害薬ではない。*In vitro* において，TAF の CYP3A に対する阻害作用は弱い。

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

GENVOYA 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，エルビテグラビル及び TAF の血漿中濃度が低下し，GENVOYA 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 GENVOYA 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）。

GENVOYA の 1 成分である TAF は，P-gp，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である。コビシスタットなど，P-gp 及び／又は BCRP を阻害する薬剤は，TAF の吸収を増加させる可能性がある（表 10 参照）。しかし，TAF を GENVOYA の 1 成分として投与すると，コビシスタットによりその吸収率が上昇し，P-gp 及び／BCRP 阻害薬を追加して併用投与しても TAF 濃度のさらなる上昇は生じないと予想される。P-gp 活性を誘導する薬剤は TAF の吸収を低下させると予想され，その結果 TAF の血漿中濃度が低下する。

7.4 腎機能に影響を及ぼす薬剤

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 GENVOYA 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し，副作用の発現リスクを上昇させるおそれがある。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，バルガンシクロビル，アミノグリコシド（例：ゲンタマイシン）及び高用量 NSAID 又は複数の NSAID などがあるが，これらに限るものではない*［警告及び使用上の注意（5.7）参照］*。

7.5 確認済みの相互作用及びその他重大と考えられる相互作用

確認済みの薬物相互作用又は臨床的に重大と考えられる薬物相互作用を表 5 に示す。記載した薬物相互作用は，GENVOYA 又は GENVOYA 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 アラフェナミド）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 GENVOYA と併用した場合に起こる可能性のある薬物相互作用である*［相互作用の程度については臨床薬理（12.3）参照］*。本表には重大と考えられる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重大と考えられる [a] 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 [b]	臨床的コメント
酸抑制薬： 制酸薬* 例：水酸化アルミニウム，水酸化マグネシウム	↓ エルビテグラビル	GENVOYA と制酸薬は 2 時間以上の間隔をあけて投与すること。
抗不整脈薬： 例： アミオダロン ベプリジル ジゴキシン* ジソピラミド 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	↑ 抗不整脈薬 ↑ ジゴキシン	抗不整脈薬の GENVOYA 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。
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 ↑ コビシスタット	CL_{cr} が 60 mL/min 以上の患者： クラリスロマイシンの用量を調節する必要はない。 CL_{cr} が 50～60 mL/min の患者： クラリスロマイシンの用量を 50%減量すること。
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	GENVOYA と併用する場合は，国際標準化比（INR）の観察を行うこと。
抗痙攣薬： エトスクシミド oxcarbazepine	↑ エトスクシミド ↓ エルビテグラビル ↓ コビシスタット ↓ TAF	oxcarbazepine と GENVOYA を併用する場合は，別の抗痙攣薬を考慮すべきである。 エトスクシミドと GENVOYA を併用する場合は，臨床的観察が推奨される。

併用薬 薬効分類：薬剤名	濃度への影響 [b]	臨床的コメント
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： アミトリプチリン desipramine* イミプラミン ノルトリプチリン buproprion トラゾドン	↑ SSRI（セルトラリン以外） ↑ TCA ↑ トラゾドン	GENVOYA を併用する場合は，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 ↑ コビシスタット ↑ イトラコナゾール ↑ ケトコナゾール ↑ ボリコナゾール	GENVOYA 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 日最大用量が 200 mg を超えないようにすべきである。 有益性とリスクの比によりボリコナゾールの GENVOYA 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，GENVOYA とコルヒチンの併用投与は推奨されない。 <u>痛風発作の治療―GENVOYA 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―GENVOYA 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―GENVOYA 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 ↓ コビシスタット ↓ TAF	GENVOYA とリファブチン及び rifapentine との併用投与は推奨されない。

併用薬 薬効分類：薬剤名	濃度への影響 [b]	臨床的コメント
抗精神病薬： クエチアピン	↑ クエチアピン	クエチアピンを投与されている患者に GENVOYA を投与開始する場合： クエチアピンの曝露量の上昇を避けるために，別の抗レトロウイルス療法を検討すること。併用が必要な場合には，クエチアピンの投与量を現投与量の 1/6 に減量し，クエチアピンに関連する有害事象を観察すること。有害事象の観察においては，クエチアピンの添付文書を参照することが推奨される。 GENVOYA を投与されている患者にクエチアピンを投与開始する場合： クエチアピンの初回投与及び漸増については，クエチアピンの添付文書を参照すること。
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 エスタゾラム フルラゼパム ロラゼパム	↑ ジアゼパム ↔ ロラゼパム ↑ ミダゾラム	ジアゼパム又は非経口ミダゾラムと GENVOYA を併用する場合は，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。 ロラゼパムは CYP を介さずに消失することから，GENVOYA と併用しても血漿中濃度への影響はないと考えられる。
β 遮断薬： 例： メトプロロール チモロール	↑ β 遮断薬	β 遮断薬を GENVOYA 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	カルシウムチャネル遮断薬と GENVOYA 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 ↓ コビシスタット	GENVOYA と併用する場合は，別の副腎皮質ステロイド薬を考慮すべきである。
副腎皮質ステロイド薬： **吸入／点鼻：** フルチカゾン	↑ フルチカゾン	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。

併用薬 薬効分類：薬剤名	濃度への影響 [b]	臨床的コメント
エンドセリン受容体拮抗薬： ボセンタン	↑ ボセンタン	GENVOYA 使用中の患者におけるボセンタンの併用： GENVOYA 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。 ボセンタン使用中の患者における GENVOYA の併用： GENVOYA 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。GENVOYA 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。
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	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 GENVOYA 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。 その他のホルモン避妊薬（例：避妊パッチ，避妊膣リング，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ーゲンを含有する経口避妊薬に対する GENVOYA の影響は不明であるため，別の（ホルモン法以外の）避妊法を考慮したほうがよい。
免疫抑制薬： 例： シクロスポリン（CsA） シロリムス タクロリムス	↑ 免疫抑制薬 ↑ エルビテグラビル（CsA との併用時） ↑ コビシスタット（CsA との併用時）	GENVOYA と併用する場合は，免疫抑制薬の治療観察が推奨される。 シクロスポリンと併用する場合は，GENVOYA に関連する有害事象を観察すること。
麻薬性鎮痛薬： ブプレノルフィン／ナロキソン*	↑ブプレノルフィン ↑ノルブプレノルフィン ↓ナロキソン	GENVOYA と併用投与時にブプレノルフィン／ナロキソンの用量を調節する必要はない。鎮静作用及び認知機能への影響が認められないか患者を綿密に観察すること。
吸入 β 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 GENVOYA との併用投与は推奨されない。サロメテロールを GENVOYA 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	GENVOYA 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 [b]	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 タダラフィル バルデナフィル	↑ PDE5 阻害薬	GENVOYA 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。 肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療薬としての PDE5 阻害薬の使用： 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。 タダラフィルを GENVOYA と併用する場合，以下の用量調節が推奨される： *GENVOYA 使用中の患者におけるタダラフィル併用：* GENVOYA の投与を 1 週間以上受けている患者において，タダラフィルを 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ダラフィルの用量を 40 mg 1 日 1 回に増量する。 *タダラフィル使用中の患者における GENVOYA の併用：* GENVOYA 開始時にはタダラフィルを使用しないこと。GENVOYA を開始する 24 時間以上前からタダラフィルを中止する。GENVOYA 開始後 1 週間以上経過してから，タダラフィルを 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ダラフィルの用量を 40 mg 1 日 1 回に増量する。 勃起不全に対する PDE5 阻害薬の使用： 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，タダラフィルは 72 時間で 10 mg 以下を 1 回投与とし，観察を増やして PDE5 阻害薬に関連する有害事象が認められないかを確認する。
鎮静薬／催眠薬： buspirone ゾルピデム	↑ 鎮静薬／催眠薬	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。

* 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

7.6 GENVOYA と臨床的に重大な相互作用のない薬剤

GENVOYA の成分について実施した薬物相互作用試験に基づき，GENVOYA と以下の薬剤を併用投与したときに臨床的に重大な薬物相互作用は認められなかった，あるいは予想されない：エンテカビル，ファムシクロビル，H_2 受容体拮抗薬，ledipasvir，ロラゼパム，メサドン，プロトンポンプ阻害薬，リバビリン，セルトラリン及び sofosbuvir。

8 特別な集団への投与

8.1 妊婦

胎児危険度分類 B

妊婦を対象に，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 GENVOYA を使用すべきである。

*抗レトロウイルス薬妊娠症例登録：*GENVOYA に曝露された妊婦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った。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った。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 1.6 倍及び 3.8 倍であった。

*エムトリシタビン：*エムトリシタビンの胚・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 108 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った。

*テノホビル アラフェナミド (TAF)：*ラット及びウサギを用いて胚・胎児発生試験が実施されたが，TAF 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った。胚・胎児に対する NOAEL での TAF の曝露量は，ラットではヒトにおける 1 日推奨用量での曝露量と同程度，ウサギではヒトにおける 1 日推奨用量での曝露量の 53 倍であった。TAF は速やかにテノホビルに変換され，ラット及びウサギで認められたテノホビルの曝露量は，ヒトにおける 1 日推奨用量でのテノホビルの曝露量のそれぞれ 59 倍及び 93 倍であった。

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，コビシスタット又は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，コビシスタット及び TAF 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 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，GENVOYA 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

治療経験がない 12 歳以上 18 歳未満の HIV-1 感染症患者 23 例を対象とする非盲検試験（106 試験）において，GENVOYA 投与例における薬物動態，安全性，ウイルス学的効果及び免疫学的効果を 24 週時点まで検討した*［用法及び用量（2.2），副作用（6.1），臨床薬理（12.3），臨床成績（14.5）参照］*。

12 歳未満の小児患者における GENVOYA の安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者への投与

GENVOYA の臨床試験に参加していた 65 歳以上の被験者数は 97 例（うち GENVOYA 投与例 80 例）であった。高齢被験者と 12 歳以上 65 歳未満の被験者の間で安全性又は有効性に差は認められていない。

8.6 腎機能障害

非盲検試験（112 試験）において，腎機能障害（Cockcroft-Gault 計算式から算出する eGFR：30～69 mL/min）を有する成人 HIV-1 感染症患者 248 例における GENVOYA の薬物動態，安全性，ウイルス学的効果及び免疫学的効果が検討された*［副作用（6.1），臨床成績（14.4）参照］*。

クレアチニンクリアランス推定値が 30 mL/min 以上の成人患者では，GENVOYA の用量調節は必要とならない。クレアチニンクリアランス推定値が 30 mL/min 未満に低下した患者における GENVOYA の安全性は確立していない*［用法及び用量（2.3），警告及び使用上の注意（5.7），臨床薬理（12.3）参照］*。

8.7 肝機能障害

軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者では，GENVOYA 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 GENVOYA 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 GENVOYA の投与は推奨されない*［用法及び用量（2.4），臨床薬理（12.3）参照］*。

10 過量投与

患者における GENVOYA の過量投与に関するデータは得られていない。過量投与が生じた場合は，患者は毒性の兆候を観察されなければならない。GENVOYA 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 つ

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。

*コビシスタット：*コビシスタットの治療量を上回る用量での臨床経験は限られている。2 つの試験において，コビシスタット 400 mg（GENVOYA に配合されている用量の 2.7 倍）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。コビシスタット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：*エムトリシタビンの治療量を上回る用量での臨床経験は限られている。1 つの臨床薬理試験において，エムトリシタビン 1200 mg（GENVOYA に配合されている用量の 6 倍）を 11 名の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 時間以上透析する）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 アラフェナミド（TAF）：*TAF の治療量を上回る用量での臨床経験は限られている。TAF 125 mg（GENVOYA に配合されている用量の 12.5 倍）を 48 例の健康被験者に単回投与した。重篤な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。

11 性状

GENVOYA 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 アラフェナミドを含有する経口投与用固定用量配合錠である。

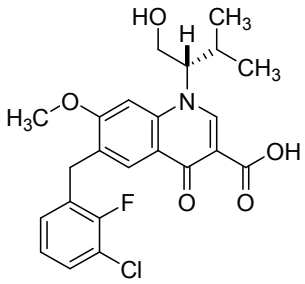
- エルビテグラビルは HIV-1 インテグラーゼストランドトランスファー阻害薬である。
- コビシスタットはチトクロム P450（CYP）酵素の CYP3A ファミリーの代謝活性化に基づく阻害薬（mechanism-based inhibitor）である。
- エムトリシタビンはシチジンの合成核酸類似体である。
- テノホビル アラフェナミドは，*in vivo* で，アデノシン 5′-一リン酸の非環状ヌクレオシド・ホスホン酸（ヌクレオチド）類似体であるテノホビルに変換される。

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 アラフェナミド 10 mg（テノホビル アラフェナミドフマル酸塩として 11.2 mg）を含有する。また，添加剤として，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，乳糖一水和物，ステアリン酸マグネシウム，結晶セルロース，二酸化ケイ素及びラウリル硫酸ナトリウムを含有する。本剤は，FD&C 青色 2 号／インジゴカルミンアルミニウムレーキ，黄色三二

酸化鉄，ポリエチレングリコール，ポリビニルアルコール，タルク及び二酸化チタンを含有するコーティング剤でフィルムコーティングされている。

*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-[(2*S*)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid である。

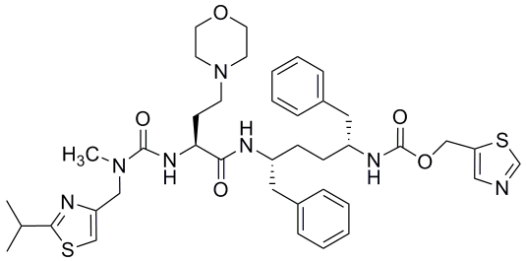
分子式は $C_{23}H_{23}ClFNO_5$，分子量は 447.9 である。構造式を以下に示す：



エルビテグラビルは白色～微黄色の粉末であり，20°C の水への溶解度は 0.3 µg/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，2,7,10,12-tetraazatridecanoic acid, 12-methyl-13-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-9-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-8,11-dioxo-3,6-bis(phenylmethyl), 5-thiazolylmethyl ester, (3*R*,6*R*,9*S*)である。

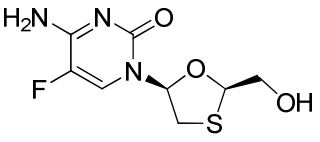
分子式は $C_{40}H_{53}N_7O_5S_2$，分子量は 776.0 である。構造式を以下に示す：



コビシスタットは，二酸化ケイ素に吸着する。二酸化ケイ素原薬に吸着したコビシスタットは，白色～微黄色の粉末であり，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，4-amino-5-fluoro-1-(2*R*-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-5*S*-yl)-(1H)-pyrimidin-2-one 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。

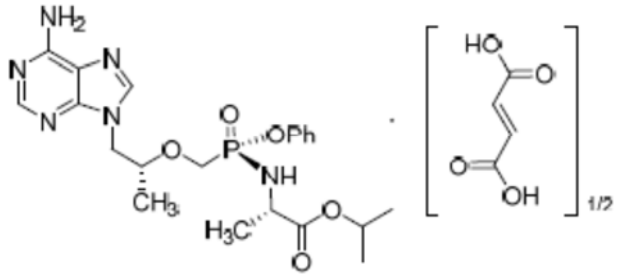
分子式は $C_8H_{10}FN_3O_3S$，分子量は 247.24 である。構造式を以下に示す：



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 アラフェナミド（TAF）：*テノホビル アラフェナミドフマル酸塩原薬の化学名は，L-alanine, *N*-[(*S*)-[[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl]phenoxyphosphinyl]-, 1-methylethyl ester, (2*E*)-2-butenedioate (2:1)である。

分子式は $C_{23}H_{31}O_7N_6P$，分子量は 534.5 である。構造式を以下に示す：



テノホビル アラフェナミドフマル酸塩は，白色～帯黄白色又は黄褐色の粉末であり，20°C の水への溶解度は 4.7 mg/mL である。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

GENVOYA は，抗レトロウイルス薬であるエルビテグラビル（CYP3A4 阻害薬コビシスタットでブーストしたもの），エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミド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

心臓電気生理学

エルビテグラビル，コビシスタット及び TAF の QT 評価試験が実施された。エムトリシタビン又は配合錠 GENVOYA が QT 間隔に及ぼす影響は不明である。

*エルビテグラビル：*健康被験者 126 例を対象とした QT/QTc 評価試験において，エルビテグラビル（リトナビル 100 mg と併用）125 mg 及び 250 mg（GENVOYA に配合されている用量のそれぞれ 0.83 倍及び 1.67 倍）による QT/QTc 間隔への影響は認められず，PR 間隔の延長は認められなかった。

*コビシスタット：*健康被験者 48 例を対象とした QT/QTc 評価試験において，コビシスタット 250 mg 及び 400 mg（GENVOYA に配合されている用量のそれぞれ 1.67 倍及び 2.67 倍）の単回投与は QT/QTc 間隔に影響を及ぼさなかった。コビシスタット投与例で 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）はコビシスタット 250 mg で 9.5（12.1）msec，コビシスタット 400 mg で 20.2（22.8）msec であ

った。GENVOYA 固定用量配合錠で使用されているコビシスタットの 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，GENVOYA 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。

*テノホビル アラフェナミド（TAF）：*健康被験者 48 例を対象とした QT/QTc 評価試験において，治療用量又は治療量を超える用量（臨床推奨投与量の約 5 倍）で，TAF による QT/QTc 間隔への影響は認められず，PR 間隔の延長は認められなかった。

血清クレアチニンへの影響

eGFR が 80 mL/min 以上の被験者（N = 18）及び eGFR が 50～79 mL/min の被験者（N = 12）を対象とする第 I 相試験において，コビシスタットの血清クレアチニンに対する影響が検討された。その結果，コビシスタット 150 mg の 7 日間投与後，eGFR が 80 mL/min 以上の被験者（−9.9 ± 13.1 mL/min）及び eGFR が 50～79 mL/min の被験者（−11.9 ± 7.0 mL/min）で $eGFR_{CG}$ のベースラインからの統計学的に有意な変化が認められた。これらの $eGFR_{CG}$ の低下はコビシスタットの投与中止後に回復した。プローブ薬イオヘキソールのクリアランスを測定する糸球体ろ過率の実測値は，eGFR が 50 mL/min 以上の被験者において，コビシスタットの投与後，ベースラインからの変化は認められなかった。このことから，コビシスタットがクレアチニンの尿細管分泌を阻害することにより $eGFR_{CG}$ は低下するが，糸球体ろ過率の実測値には影響を及ぼさないことが示された。

12.3 薬物動態

GENVOYA の各配合成分の薬物動態特性を表 6 に示す。エルビテグラビル，コビシスタット，エムトリシタビン並びに TAF 及びその代謝物（テノホビル）の反復投与時の薬物動態パラメータを表 7 に示す。

表 6　GENVOYA の各配合成分の薬物動態特性

	エルビテグラビル	コビシスタット	エムトリシタビン	TAF
吸収				
T_{max}（時間）	4	3	3	1
軽食の影響（空腹時との比較）[a]	↑34%	臨床的に重大でない		
高脂肪食の影響（空腹時との比較）[a]	↑87%			
分布				
ヒト血漿蛋白結合率（%）	約 99	約 98	4 未満	約 80
蛋白結合に関するデータの情報源	*Ex vivo*	*In vitro*	*In vitro*	*Ex vivo*
血液／血漿比	0.73	0.5	0.6	1.0
代謝				
代謝	CYP3A（主要） UGT1A1/3（副次）	CYP3A（主要） CYP2D6（副次）	顕著な代謝は認められず	カテプシン A[b]（PBMC） CES1（肝細胞） CYP3A（軽微）
排泄				
主要排泄経路	代謝	代謝	糸球体ろ過及び能動的な尿細管分泌	代謝（経口投与量の 80%超）
$t_{1/2}$（時間）[c]	12.9	3.5	10	0.51
投与量に対する尿中排泄率（%）[d]	6.7	8.2	70	1%未満
投与量に対する糞中排泄率（%）[d]	94.8	86.2	13.7	31.7

PBMC = 末梢血単核細胞；CES1 = カルボキシエステラーゼ 1

a. 値は平均全身曝露量である。エルビテグラビル投与時の軽食 = 約 373 kcal，20%が脂肪由来；GENVOYA 投与時の軽食 = 約 400 kcal，20%が脂肪由来；エルビテグラビル及び GENVOYA 投与時の高脂肪食 = 約 800 kcal，50%が脂肪由来。エルビテグラビルに対する食事の影響を踏まえ，GENVOYA は食事とともに投与すること。

b. *In vivo* において，TAF は細胞内で加水分解されてテノホビル（主代謝物）となり，そのテノホビルがリン酸化されて活性代謝物テノホビル二リン酸となる。*In vitro* 試験において，TAF は，PBMC 及びマクロファージのカテプシン A 及び肝細胞の CES1 により代謝されてテノホビルとなることが明らかになっている。CYP3A の弱い誘導薬であるエファビレンツを併用しても，TAF の曝露量は影響を受けなかった。

c. $t_{1/2}$ 値は最終相血漿中半減期の中央値である。なお，薬理活性代謝物であるテノホビル二リン酸の PBMC 中の半減期は 150～180 時間である。

d. マスバランス試験における投与内容：エルビテグラビル（リトナビル 100 mg との併用による[^{14}C]エルビテグラビルの単回投与），コビシスタット（コビシスタットの 6 日間反復投与後[^{14}C]コビシスタットの単回投与），エムトリシタビン（エムトリシタビンの 10 日間反復投与後[^{14}C]エムトリシタビンの単回投与），TAF（[^{14}C] TAF の単回投与）。

表 7　成人 HIV 感染症患者における GENVOYA 経口投与後のエルビテグラビル，コビシスタット，エムトリシタビン並びにテノホビル アラフェナミド（TAF）及びその代謝物テノホビルの反復投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ 平均 (CV%)	エルビテグラビル [a]	コビシスタット [a]	エムトリシタビン [a]	TAF[b]	テノホビル [c, d]
C_{max} (μg/mL)	2.1 (33.7)	1.5 (28.4)	2.1 (20.2)	0.16 (51.1)	0.02 (26.1)
AUC_{tau} (μg•h/mL)	22.8 (34.7)	9.5 (33.9)	11.7 (16.6)	0.21 (71.8)	0.29 (27.4)
C_{trough} (μg/mL)	0.29 (61.7)	0.02 (85.2)	0.10 (46.7)	NA	0.01 (28.5)

CV = 変動係数；NA = 該当なし

a. 102 試験における集中的な PK 解析（N = 19）による。
b. 104 試験及び 111 試験における母集団 PK 解析（N = 539）による。
c. 104 試験及び 111 試験における母集団 PK 解析（N = 841）による。
d. 104 試験及び 111 試験において，GENVOYA として TAF 10 mg を経口投与したところ，スタリビルドとして TDF 300 mg を経口投与したときと比較してテノホビルの血漿中濃度が 90%超低くなった。

特別な集団

腎機能障害を有する患者

非盲検試験（112 試験）においてウイルス学的に抑制されている被験者の一部を対象として，腎機能障害（Cockcroft-Gault 計算式から算出する eGFR：30～69 mL/min）を有する HIV-1 感染症患者における GENVOYA の薬物動態を検討した（表 8）。

表 8　腎機能障害を有する成人 HIV 感染症患者と腎機能が正常な成人 HIV 感染症患者の GENVOYA の薬物動態の比較

	AUC_{tau} (μg•h/mL) 平均値 (CV%)		
クレアチニンクリアランス (mL/min)	≥90 (N=18)[a]	60～89 (N=11)[b]	30～59 (N=18)[c]
エルビテグラビル	22.6 (35.8)	24.2 (35.0)	29.0 (29.6)
コビシスタット	9.4 (35.0)	10.0 (47.5)	9.9 (45.0)
エムトリシタビン	11.4 (11.9)	17.6 (18.2)	23.0 (23.6)
テノホビル アラフェナミド*	0.23 (47.2)	0.24 (45.6)	0.26 (58.8)
テノホビル	0.32 (14.9)	0.46 (31.5)	0.61 (28.4)

*AUC_{last}

a. 腎機能が正常な成人 HIV 感染症患者を対象とした第 II 相試験による。
b. 112 試験のこれらの被験者の eGFR は 60～69 mL/min であった。
c. 112 試験

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ト：*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，コビシスタット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ト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った*［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 アラフェナミド（TAF）：*軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者においては，テノホビルの薬物動態に臨床的に意義のある変化は認められなかった*［特別な集団への投与（8.7）参照］*。

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コビシスタットで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った。

*コビシスタット：*B 型肝炎及び／又は C 型肝炎感染がコビシスタット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 アラフェナミド（TAF）：*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 TAF の薬物動態は十分には検討されていない。

人種

母集団薬物動態解析を踏まえ，人種に基づく用量調節は推奨されない。

性別

母集団薬物動態解析を踏まえ，性別に基づく用量調節は推奨されない。

小児患者

106 試験で GENVOYA を投与された 12 歳以上 18 歳未満の小児患者 24 例における TAF の曝露量は，治療経験がない成人患者に GENVOYA を投与したときの曝露量と比較して減少（AUC で 23%減少）したが，曝露量-反応関係に基づくと概ね問題ないと判断された。GENVOYA に配合されている他の成分の曝露量は，小児患者と治療経験がない成人患者で同程度であった*［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，コビシスタット，エムトリシタビン及びテノホビルの高齢者（65 歳以上）における薬物動態は十分に検討されていない。GENVOYA の第 II 相及び第 III 相試験の HIV 感染症患者における母集団薬物動態解析の結果，75 歳までの年齢において，TAF

の曝露量に年齢による臨床的に意義のある影響は認められなかった。

薬物相互作用試験

［禁忌（4），薬物相互作用（7）参照］

GENVOYA，エルビテグラビル（コビシスタット又はリトナビルと併用投与），コビシスタット単独投与又は TAF 単独投与について，表 9～11 に記載した薬物相互作用試験が実施された。

GENVOYA は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（5.3）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 9 に示し，併用薬が TAF の曝露量に及ぼす影響を表 10 に示す。GENVOYA 又はその成分が併用薬の曝露量に及ぼす影響を表 11 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 9　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 [a]

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)
カルバマゼピン	200 1 日 2 回	150 1 日 1 回	コビシスタット 150 1 日 1 回	12	0.55 (0.49, 0.61)	0.31 (0.28, 0.33)	0.03 (0.02, 0.40)
ファモチジン	エルビテグラビル投与の 12 時間後に 40 1 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)
	エルビテグラビル投与と同時に 40 1 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)
レジパスビル／ソホスブビル	90/400 1 日 1 回	150 1 日 1 回	コビシスタット 150 1 日 1 回 [b]	29	0.88 (0.82, 0.95)	1.02 (0.95, 1.09)	1.36 (1.23, 1.49)
オメプラゾール	エルビテグラビル投与の 2 時間前に 40 1 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 20 1 日 1 回	150 1 日 1 回	コビシスタット 150 1 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 20 1 日 1 回			11	1.03 (0.92, 1.15)	1.05 (0.93, 1.18)	1.10 (0.92, 1.32)
リファブチン	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)

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}
セルトラリン	50 1 日 1 回	150 1 日 1 回 [c]	コビシスタット 150 1 日 1 回 [c]	19	0.88 (0.82, 0.93)	0.94 (0.89, 0.98)	0.99 (0.93, 1.05)

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. コビシスタットの PK パラメータの平均値の比 (90% CI) は，C_{max} が 1.25 (1.18, 1.32)，AUC が 1.59 (1.49, 1.70)，C_{min} が 4.25 (3.47, 5.22)である。
c. GENVOYA について実施した試験。

表 10　薬物相互作用：併用薬存在下における テノホビル アラフェナミド（TAF）の薬物動態パラメータ変化 [a]

併用薬	併用薬の用量 (mg)	TAF (mg)	N	TAF 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}
コビシスタット	150 1 日 1 回	8 1 日 1 回	12	2.83 (2.20, 3.65)	2.65 (2.29, 3.07)	NC
セルトラリン	50 単回	10 1 日 1 回 [b]	19	1.00 (0.86, 1.16)	0.96 (0.89, 1.03)	NC

NC = 算出せず
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. GENVOYA について実施した試験。

表 11　薬物相互作用：GENVOYA 又はその成分の存在下における併用薬の薬物動態パラメータの変化 [a]

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）の用量 (mg)	N	併用薬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}
ブプレノルフィン	16～24 1 日 1 回	150 1 日 1 回	150 1 日 1 回	17	1.12 (0.98～1.27)	1.35 (1.18～1.55)	1.66 (1.43～1.93)
ノルブプレノルフィン					1.24 (1.03～1.49)	1.42 (1.22～1.67)	1.57 (1.31～1.88)
カルバマゼピン	200 1 日 2 回	150 1 日 1 回	150 1 日 1 回	12	1.40 (1.32, 1.49)	1.43 (1.36, 1.52)	1.51 (1.41, 1.62)
カルバマゼピン 10,11-エポキシド					0.73 (0.70, 0.78)	0.65 (0.63, 0.66)	0.59 (0.57, 0.61)
Desipramine	50 単回	N/A	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	150 1 日 1 回	22	1.41 (1.29, 1.55)	1.08 (1.00, 1.17)	NC
レジパスビル	90 1 日 1 回	150 1 日 1 回	150 1 日 1 回	29	1.63 (1.51, 1.75)	1.78 (1.64, 1.94)	1.91 (1.76, 2.08)
ソホスブビル	400 1 日 1 回				1.33 (1.14, 1.56)	1.36 (1.21, 1.52)	N/A
GS-331007[b]					1.33 (1.22, 1.44)	1.44 (1.41, 1.48)	1.53 (1.47, 1.59)
ナロキソン	4～6 1 日 1 回	150 1 日 1 回	150 1 日 1 回	17	0.72 (0.61, 0.85)	0.72 (0.59, 0.87)	N/A
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 [c]	150 1 日 1 回 [c]	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				0.94 (0.86, 1.04)	0.75 (0.69, 0.81)	0.56 (0.52, 0.61)
R-Methadone	80～120/日	150 1 日 1 回	150 1 日 1 回	11	1.01 (0.91, 1.13)	1.07 (0.96, 1.19)	1.10 (0.95, 1.28)
S-Methadone					0.96 (0.87, 1.06)	1.00 (0.89, 1.12)	1.02 (0.89, 1.17)
セルトラリン	50 単回	150 1 日 1 回 [d]	150 1 日 1 回 [d]	19	1.14 (0.94, 1.38)	0.93 (0.77, 1.13)	N/A
リファブチン	150 隔日 1 回	150 1 日 1 回	150 1 日 1 回	12	1.09 (0.98, 1.20)[e]	0.92 (0.83, 1.03)[e]	0.94 (0.85, 1.04)[e]
25-O-desacetyl 体リファブチン				12	4.84 (4.09, 5.74)[e]	6.25 (5.08, 7.69)[e]	4.94 (4.04, 6.04)[e]
ロスバスタチン	10 単回	150 1 日 1 回	150 1 日 1 回	10	1.89 (1.48, 2.42)	1.38 (1.14, 1.67)	NC

N/A = 該当なし；NC = 算出せず

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. ソホスブビルの主要血中代謝物。

c. スタリビルドについて実施した試験。

d. GENVOYA 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。エルビテグラビルなどの CYP3A 基質は，CYP3A に依存する代謝によりバイオアベイラビリティが制限され半減期が短縮するが，CYP3A による代謝をコビシスタットで阻害することにより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 鎖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 α，β，ε 及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ に対するエムトリシタビン 5'-三リン酸の阻害作用は弱い。

*テノホビル アラフェナミド（TAF）：*TAF は，テノホビルのホスホンアミド酸プロドラッグ（2'-デオキシアデノシン一リン酸誘導体）である。TAF は，血漿中に到達することで細胞内へ透過することができ，その後細胞内でカテプシン A による加水分解を受けてテノホビルへ変換される。その後テノホビルは細胞キナーゼによるリン酸化を受け，活性代謝物のテノホビル二リン酸となる。テノホビル二リン酸は，HIV 逆転写酵素によりウイルス DNA に取り込まれて DNA 鎖の伸長を停止させることにより，HIV の複製を阻害する。

テノホビルは，ヒト免疫不全ウイルス及び B 型肝炎ウイルスに対して特異的な活性を示す。培養細胞を用いた試験では，エムトリシタビンとテノホビルが細胞内に一緒に存在する場合，両者とも完全にリン酸化されることが明らかになっている。哺乳類の DNA ポリメラーゼ（ミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ を含む）に対するテノホビル二リン酸の阻害作用は弱く，培養細胞系でミトコンドリア毒性は認められていない。

培養細胞系における抗ウイルス活性

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 アラフェナミド（TAF）：培養細胞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 TAF の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。また，抗 HIV-1 薬の主要なクラス（INSTI，NNRTI，NRTI 及び PI）を代表する様々な既承認薬との併用で，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 TAF に拮抗作用は認められなかった。

*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_{50}）は，0.02～1.7 nM の範囲であった。エルビテグラビルは，培養細胞において 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_{50} 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_{50} 値：0.53 nM）。エルビテグラビルは，培養細胞系では，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 に対して培養細胞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ヒト末梢血単核細胞において評価した。エムトリシタビンの EC_{50} 値は，0.0013～0.64 μM の範囲であった。エムトリシタビンは，培養細胞系において 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_{50} 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_{50} 値：0.007～1.5 μM）。

*テノホビル アラフェナミド（TAF）：*HIV-1 のサブタイプ B の実験室株及び臨床分離株に対する TAF の抗ウイルス活性を，リンパ芽球様細胞株，PBMC，初代培養単球／マクロファージ細胞及び CD4 陽性 T リンパ球において評価した。TAF の EC_{50} 値は，2.0～14.7 nM の範囲であった。

TAF，培養細胞においてサブタイプ A，B，C，D，E，F 及び G を含む HIV-1 のすべてのグループ（M，N，O）に対して抗ウイルス活性を示し（EC_{50} 値：0.10～12.0 nM），HIV-2 に対して株特異的な抗ウイルス活性を示した（EC_{50} 値：0.91～2.63 nM）。

<u>耐性</u>

培養細胞系

*エルビテグラビル：*培養細胞系において，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 と関連していた。培養細胞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：*培養細胞系において，エムトリシタビン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 アラフェナミド（TAF）：*培養細胞系において，TAF 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。TAF 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，S68N 又は L429I 変異を伴う場合もあった。また，HIV-1 RT の K70E 変異も認められている。K65R 変異を有する HIV-1 分離株は，アバカビル，エムトリシタビン，ラミブジン及びテノホビルに対して感受性の低下を示す。

臨床試験

治療経験がない被験者：

104 試験及び 111 試験で GENVOYA の投与を受けた抗レトロウイルス療法による治療経験がない被験者の併合解析において，ウイルス学的失敗の確定時点，48 週時点又は治験薬投与の早期中止時に HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL を上回った全被験者から得た血漿中の HIV-1 分離株を用いて遺伝子型判定を行った。48 週時点で，エルビテグラビル，エムトリシタビン又は TAF に対する遺伝子型耐性の発現が認められたのは，ベースラインの分離株と GENVOYA の治療失敗時の分離株の両方から評価可能な耐性データが得られている被験者では 7/14 例［7/866 例（0.8%）］，スタリビルド群における評価可能な耐性データが得られている治療失敗例からの分離株では 6/17 例［6/867 例（0.7%）］であった。GENVOYA 群で耐性発現が認められた 7 例において，認められた耐性関連変異は，逆転写酵素の M184V/I（N = 7）及び K65R（N = 1），インテグラーゼの T66T/A/I/V（N = 2），E92Q（N = 2），E138K（N = 1），Q148Q/R（N = 1）及び N155H（N = 1）であった。3 例のウイルスでは，逆転写酵素の多型性 Q207 残基に新規の R，H 又は E が認められた。スタリビルド群で耐性発現が認められた 6 例において，認められた耐性関連変異は，逆転写酵素の M184V/I（N = 5）及び K65R（N = 2），インテグラーゼの E92E/Q（N = 2），E138K（N = 3）及び Q148R（N = 2）であった。両群において，エルビテグラビルに対する耐性に関連する変異の発現が認められたほとんどの被験者に，エムトリシタビンに対する耐性に関連する変異の発現が認められた。遺伝子型耐性の結果は表現型解析により確認した。

ウイルス学的に抑制されている被験者：

エムトリシタビン／TDF 及び第三薬を含むレジメンから GENVOYA に切り替えたウイルス学的に抑制されている被験者を対象とする臨床試験（109 試験，N = 799）において，ウイルス学的失敗例 4 例中 1 例で GENVOYA に対する耐性発現（M184M/I）が認められた。

<u>交差耐性</u>

エルビテグラビル耐性の HIV-1 分離株はエムトリシタビン又はテノホビルに対して交差耐性を示さず，エムトリシタビン又はテノホビル耐性の HIV-1 分離株はエルビテグラビルに対して交差耐性を示さないことが明らかになっている。

*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培養細胞系において，HIV-1 インテグラーゼのアミノ酸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。検討したエルビテグラビル耐性に関連する主要変異（T66A/I/K，E92G/Q，T97A，S147G，Q148H/K/R 及び N155H）のうち，3 種類（T66I，E92G 及び S147G）を除くすべての変異は，部位特異的変異誘発により野生型ウイルスに個別に導入されると，ラルテグラビルに対する感受性低下（1.5 倍超）を来した（ラルテグラビルの生物学的カットオフ値を上回った）。また，ラルテグラビル耐性に関連する主要変異（Y143C/H/R，Q148H/K/R 及び N155H）のうち，Y143C/H を除くすべての変異がエルビテグラビルに対する感

受性低下（2.5 倍超）を来した（エルビテグラビルの生物学的カットオフ値を上回った）。エルビテグラビル又はラルテグラビル耐性アミノ酸変異を発現したいくつかのウイルスはドルテグラビルに対する感受性を維持する。

*エムトリシタビン：*NRTI 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 アラフェナミド（TAF）：*テノホビル耐性変異である K65R 及び K70E は，アバカビル，ジダノシン，エムトリシタビン，ラミブジン及びテノホビルに対する感受性の低下を示した。

複数の TAM（M41L，D67N，K70R，L210W，T215F/Y，K219Q/E/N/R）を有する HIV-1 又は T69S 二重挿入変異又は Q151M 複合変異（K65R を含む）を持ち，核酸系薬剤に多剤耐性を示す HIV-1 は，培養細胞系において TAF に対する感受性の低下を示した。

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。

ヒトにおける治療用量（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。

コビシスタット

マウス長期がん原性試験では，50 mg/kg/日（雄）及び 100 mg/kg/日（雌）の用量まで薬剤に起因した腫瘍発生率の上昇は認められなかった。これらの用量におけるコビシスタットの曝露量は，ヒトにおける 1 日治療量での全身曝露量の約 7 倍（雄）及び 16 倍（雌）であった。コビシスタットのラット長期がん原性試験では，雄の 25 及び 50 mg/kg/日，雌の 30 mg/kg/日で甲状腺濾胞細

胞腺腫及び／又は濾胞細胞癌の発生率の上昇が認められた。甲状腺濾胞細胞における本所見は，ラット特異的に生じる肝ミクロソーム酵素誘導と甲状腺ホルモンの不均衡による二次的変化であり，ヒトへの外挿性はないと考えられる。ラットがん原性試験の最高用量で得られた全身曝露量は，ヒトにおける 1 日治療量での全身曝露量の約 2 倍であった。

コビシスタットは，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。

コビシスタットは，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と比較し雄ラットでは約 140 倍，雌雄マウスでは約 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 アラフェナミド（TAF）

TAF は速やかにテノホビルに変換され，ラット及びマウスにおける TAF 投与時のテノホビル曝露量は，TDF 投与時に比べて低いため，がん原性試験は TDF についてのみ実施された。マウス及びラットにおける TDF の長期経口投与がん原性試験は，HIV-1 感染症に対する TDF の治療量である 300 mg 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。これらの試験におけるテノホビルの曝露量は，ヒトに GENVOYA を投与したときの曝露量の約 167 倍（マウス）及び 5 倍（ラット）であった。雌マウスへの高用量投与時に，ヒト曝露量の 10 倍（300 mg TDF）及び 167 倍（GENVOYA に配合されている用量：10 mg TAF）のテノホビル曝露量において肝腺腫が増加した。ラットでは，がん原性の所見は陰性であった。

TAF 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。

TAF を体表面積の比較に基づきヒトでの用量の 155 倍に相当する用量で，雄ラットに交配前 28

日間にわたり投与し，雌ラットに交配 14 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。

13.2 動物における毒性及び／又は薬理作用

TAF を 3 ヵ月間及び 9 ヵ月間投与したイヌにおいて，ブドウ膜後部の軽微～軽度の単核細胞浸潤が認められ，重症度は投与期間を問わず同程度であった。また，3 ヵ月間の休薬後に回復性が認められた。眼毒性に関する NOAEL では，イヌの全身曝露量はヒトにおける GENVOYA の 1 日推奨用量での曝露量の 5 倍（TAF）及び 15 倍（テノホビル）であった。

14 臨床成績

14.1 臨床試験について

表 12 に示す試験で GENVOYA の有効性及び安全性を検討した。

表 12　HIV-1 感染症患者を対象とした GENVOYA の試験

試験名	対象集団	試験群（例数）	評価時点（週）
104 試験 [a] 111 試験 [a]	治療経験がない成人	GENVOYA (866) スタリビルド (867)	48
109 試験 [b]	ウイルス学的に抑制されている [d] 成人	GENVOYA (799) ATRIPLA®又はツルバダ®＋アタザナビル＋コビシスタット又はリトナビル，あるいはスタリビルド (397)	48
112 試験 [c]	ウイルス学的に抑制されている [d] 成人腎機能障害患者 [e]	GENVOYA (242)	24
106 試験 [c]	治療経験がない 12 歳以上 18 歳未満の小児	GENVOYA (23)	24

a. 無作為化二重盲検実薬対照試験
b. 無作為化非盲検実薬対照試験
c. 非盲検試験
d. HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満
e. Cockcroft-Gault 計算式から算出する eGFR：30～69 mL/min

14.2 治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験の成績

104 試験及び 111 試験では，被験者は 1：1 の割合で GENVOYA（N = 866）1 日 1 回投与又はスタリビルド（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，TDF 300 mg；N = 867）1 日 1 回投与のいずれかに無作為に割付けられた。104 試験及び 111 試験では，平均年齢は 36 歳（範囲：18～76）であり，85%が男性で，57%が白人，25%が黒人，10%がアジア人であった。被験者の 19%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 4.5 $\log_{10}$ copies/mL（範囲：1.3～7.0）であり，被験者の 23%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。ベースライン時の平均 CD4 陽性 T リ

ンパ球数は 427 cells/mm^3（範囲：0～1360）であり，被験者の 13%で CD4 陽性 T リンパ球数が 200 cells/mm^3 未満であった。

104 試験及び 111 試験を併合した 48 週時点までの治療成績を表 13 に示す。

表 13　治療経験がない被験者を対象とした 104 試験及び 111 試験における割付け治療の 48 週時点 [a] のウイルス学的成績の併合結果

	GENVOYA (N=866)	スタリビルド (N=867)
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	92%	90%
治療間差	2.0% (95% CI: -0.7%～4.7%)	
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 [b]	4%	4%
48 週時点の許容期間内のウイルス学的データがない	4%	6%
有害事象又は死亡による治験薬投与中止 [c]	1%	2%
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 [d]	2%	4%
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	1%	<1%

a. 48 週時点の許容期間は 294 日目から 377 日目までとした。
b. 48 週時点の許容期間内に 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データがない被験者。
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。

治療成績は，年齢，性別，人種，ベースライン時のウイルス量及びベースライン時の CD4 陽性 T リンパ球数による各サブグループで同様であった。

104 試験及び 111 試験において，ベースライン時から 48 週時点までの CD4 陽性 T リンパ球数の平均増加量は，GENVOYA 投与例は 230 cells/mm^3，スタリビルド投与例は 211 cells/mm^3 であった。

14.3 ウイルス学的に抑制されており，GENVOYA に切り替えた HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験の成績

ウイルス学的に抑制されている（HIV-1 RNA 量：50 copies/mL 未満）成人 HIV-1 感染症患者（登録され，投与を受けた 1196/1436 例を有効性の評価対象とした）を対象とする無作為化非盲検試験（109 試験）において，ATRIPLA，ツルバダ＋アタザナビル（コビシスタット又はリトナビルと併用）又はスタリビルドから GENVOYA の 1 日 1 回投与に切り替えたときの有効性及び安全

性が検討された。被験者はベースライン時のレジメンで 6 ヵ月以上ウイルスが抑制されており（HIV-1 RNA 量：50 copies/mL 未満），治験参加前に GENVOYA のいずれの成分に対しても既知の耐性関連変異を有していなかった。被験者はベースライン時点において，2：1 の割合で GENVOYA に切り替える群（N = 799）又はベースライン時の抗レトロウイルス療法を継続する群（N = 397）のいずれかに無作為に割り付けられた。被験者は，平均年齢が 41 歳（範囲：21～72）で，90%が男性，67%が白人，21%が黒人であった。ベースライン時の平均 CD4 陽性 T リンパ球数は 705 cells/mm^3（範囲：79～1951）であった。

前治療レジメンで被験者を層別化した。スクリーニング時点では，42%がツルバダ + アタザナビル（コビシスタット又はリトナビルと併用），32%がスタリビルド，26%が ATRIPLA の投与を受けていた。

109 試験の 48 週時点までの治療成績を表 14 に示す。

表 14　ウイルス学的に抑制されており，GENVOYA に切り替えた被験者の 109 試験における 48 週時点 [a] のウイルス学的成績

	GENVOYA (N=799)	**ATRIPLA 又はツルバダ + アタザナビル + コビシスタット又はリトナビル，あるいはスタリビルド (N=397)**
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	96%	93%
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 [b]	1%	1%
48 週時点の許容期間内のウイルス学的データがない	3%	6%
有害事象又は死亡による治験薬投与中止 [c]	1%	1%
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 [d]	1%	4%
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	2%	1%

a. 48 週時点の許容期間は 294 日目から 377 日目までとした。
b. 48 週時点の許容期間内に 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データがない被験者。
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。

治療成績は，無作為割付前に ATRIPLA，ツルバダ + アタザナビル（コビシスタット又はリトナビルと併用）又はスタリビルドを投与された被験者の各サブグループで同様であった。109 試験において，48 週時点の CD4 陽性 T リンパ球数のベースラインからの平均増加量は，GENVOYA 投与群が 33 cells/mm^3，ベースラインレジメン継続群が 27 cells/mm^3 であった。

14.4 腎機能障害を有する HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験の成績

腎機能障害（Cockcroft-Gault 計算式から算出する eGFR：30～69 mL/min）を有する HIV-1 感染症患者 248 例を対象とする非盲検臨床試験（112 試験）において，GENVOYA の 1 日 1 回投与の有効性及び安全性が検討された。組み入れた 248 例のうち、6 例は治療経験がない被験者であり，242 例は GENVOYA への切替え前に 6 ヵ月以上ウイルス学的に抑制されている（HIV-1 RNA 量：50 copies/mL 未満）被験者であった*［特別な集団への投与（8.6），臨床薬理（12.3）参照］*。

平均年齢は 58 歳（範囲：24～82）で，63 例（26%）が 65 歳以上であった。79%が男性，63%が白人，18%が黒人，14%がアジア人であった。13%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 CD4 陽性 T リンパ球数は 664 cells/mm^3（範囲：126～1813）であった。GENVOYA への切替え後，24 週の時点で 95%（ウイルス学的に抑制されていた 242 例のうち 230 例）が HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を維持していた。24 週時点のウイルス学的失敗例は 3 例であった。

14.5 12 歳以上 18 歳未満の治療経験がない小児 HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験の成績

治療経験がない小児 HIV-1 感染症患者（12 歳以上 18 歳未満）を対象とする非盲検試験（106 試験）において，GENVOYA の有効性，安全性及び薬物動態が検討された。24 週間の GENVOYA の 1 日 1 回の投与を受けた 23 例は，平均年齢が 14 歳であり，52%が男性，17%がアジア人，83%が黒人であった。ベースライン時の平均血漿中 HIV-1 RNA 量は 4.8 $\log_{10}$ copies/mL（35%でベースライン時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 100,000 copies/mL を超えていた），CD4 陽性 T リンパ球数の中央値は 456 cells/mm^3（範囲：104～748），CD4 陽性 T リンパ球の割合の中央値は 23%（範囲：7～41%）であった。

24 週時点では，治療経験がない小児 HIV-1 感染症患者において GENVOYA によるウイルス学的成功が認められた割合は，治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者を対象とした試験における割合と同程度であり，91%で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に達した。24 週時点の CD4 陽性 T リンパ球数のベースラインからの平均増加量は 212 cells/mm^3 であった。24 週時点のウイルス学的失敗例は 2 例であったが，いずれにおいても GENVOYA に対する耐性は認められなかった。

16 供給形態／貯法及び取り扱い

GENVOYA 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」，他面に数字の「510」が刻印されている。1 瓶 30 錠入りで（NDC 61958-1901-1），シリカゲル乾燥剤，ポリエステル巻綿が入っており，蓋にはチャイルドレジスタントキャップを採用している。

30°C（86°F）以下で保存すること。

- 容器の蓋をしっかり締めておくこと。
- 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）を読むよう患者に指導すること。

薬物相互作用

GENVOYA 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ること*［禁忌（4）参照］*。GENVOYA と他の抗レトロウイルス薬との併用投与は推奨されない*［警告及び使用上の注意（5.3），薬物相互作用（7）参照］*。

乳酸アシドーシス

GENVOYA の類似薬の使用において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，異常な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，GENVOYA の投与を中断するよう患者に助言すること*［枠組み警告，警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

GENVOYA 投与開始前の検査及び HBV の重複感染

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 型肝炎の検査が推奨されることを説明すること。HBV と HIV-1 の重複感染患者において，エムトリシタビン及び／又は TDF を含有する製剤の投与中止後に B 型肝炎の重度の急性増悪が報告されており，GENVOYA でも起こる可能性がある*［枠組み警告，用法及び用量（2.1），警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。担当医師に無断で GENVOYA の服用を中止しないよう患者に助言すること。

体脂肪の再分布

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ことを患者に伝えること*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*。

免疫再構築症候群

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ため，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ること*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*。

腎機能障害

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 GENVOYA の使用を避けるよう患者に指導すること。テノホビルのプロドラッグの使用により，急性腎不全の症例を含め腎機能障害が報告されている*［警告及び使用上の注意（5.7）参照］*。

骨密度の低下

GENVOYA の使用に伴い骨密度の低下が認められていることを患者に説明すること。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）の評価を考慮すること*［警告及び使用上の注意（5.8）参照］*。

服用忘れ

GENVOYA 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ことを患者に伝えること。

妊娠症例登録

GENVOYA に曝露された妊婦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ことを患者に伝えること*［特別な集団への投与（8.1）参照］*。

授乳

GENVOYA が含有する薬剤のうち少なくとも 1 成分が母乳を介して乳児に移行する可能性があることを患者に伝えること。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。*［特別な集団への投与（8.3）参照］*。

製造販売元：Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA 94404

患者向け情報

GENVOYA®（jen-VOY-uh）

（エルビテグラビル，コビシスタット，
エムトリシタビン，テノホビル アラフェナミド）錠

重要：GENVOYA 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，「GENVOYA 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。

GENVOYA 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。

GENVOYA について知っておくべき最も重要な情報はなんですか？

GENVOYA 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）。**GENVOYA 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。**GENVOYA を服用すると，重度の肝障害が起こることがあります。場合によっては，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，GENVOYA 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。GENVOYA は慢性 B 型肝炎ウイルス（HBV）感染症の治療には使用しません。B 型肝炎ウイルス（HBV）に感染し GENVOYA を服用している場合は，GENVOYA 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 GENVOYA を使い切ることのないようにしてください。お手持ちの GENVOYA 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 GENVOYA の服用を中止してはいけません。
   - GENVOYA 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，数ヵ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。GENVOYA 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，「GENVOYA 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。

GENVOYA とは何ですか？

GENVOYA 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，12 歳以上で，以下の条件の患者の HIV-1 の治療に，他の抗レトロウイルス薬を一緒に服用せずに用います。

- HIV-1 治療薬を過去に服用したことがない患者
- 現在使用中の HIV-1 治療薬を切り替える場合：
  - 同じレジメンの HIV-1 治療薬を少なくとも 6 ヵ月間使用している患者
  - 血液中の HIV-1 の量（これを「ウイルス量」といいます）が 50 copies/mL 未満の患者
  - 過去に HIV-1 治療が無効となったことがない患者

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。

GENVOYA は，処方せん医薬品であるエルビテグラビル（VITEKTA®），コビシスタット（TYBOST®），エムトリシタビン（エムトリバ®）及びテノホビル アラフェナミドを含有しています。

12 歳未満の小児患者における GENVOYA の安全性及び有効性はわかっていません。

GENVOYA 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）のリスクを低下させる可能性があります。

GENVOYA 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して，常に安全なセックスを心掛け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。

GENVOYA 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 GENVOYA を服用しないでください：

- alfuzosin hydrochloride（UROXATRAL®）
- カルバマゼピン（CARBATROL®，EPITOL®，EQUETRO®，テグレトール®，TEGRETOL-XR®，TERIL®）
- 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®）
- ミダゾラム経口薬
- フェノバルビタール（LUMINAL®）
- フェニトイン（DILANTIN®，PHENYTEK®）
- ピモジド（オーラップ®）
- リファンピシン（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）を治療するために服用している場合］
- 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

GENVOYA 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 GENVOYA 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。GENVOYA が胎児に害を及ぼす可能性があるかどうかはわかっていません。GENVOYA 服用中に妊娠した場合は担当医師に伝えてください。
  妊婦登録制度。妊娠中に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。GENVOYA 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。
  - GENVOYA の成分のうち少なくとも 1 つは母乳中に移行する可能性があります。その他の成分は，母乳中に移行するかどうかわかっていません。

  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。**
薬によっては GENVOYA と相互作用する可能性があります。服用している薬のリストを所持し，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見せてください。

- GENVOYA と相互作用する薬のリストは，担当医師又は薬剤師から受け取ることができます。
- **担当医師に伝えずに新しい薬を服用しないでください。**GENVOYA を他の薬と一緒に服用しても安全かどうかについて，担当医師からご説明いたします。

GENVOYA 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 GENVOYA を服用してください。GENVOYA はそれだけで服用する（他の HIV-1 薬を一緒に服用しない）HIV-1 感染症の治療薬です。
- GENVOYA は通常，毎日 1 回服用します。
- 食事とともに GENVOYA を服用してください。
- 担当医師に相談せずに，GENVOYA 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。GENVOYA は担当医師の管理下で服用してください。
- 水酸化アルミニウム及び水酸化マグネシウム又は炭酸カルシウムを含有する消化不良に対する薬（制酸薬）を GENVOYA 服用中に服用する必要がある場合は，少なくとも GENVOYA の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。
- GENVOYA を飲み忘れないでください。
- GENVOYA 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。
- GENVOYA が残り少なくなってきたら，担当医師又は薬局から GENVOYA 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 GENVOYA に対して耐性になり，治療しにくくなってしまうことがあります。

GENVOYA では，どのような副作用が起こる可能性がありますか？
GENVOYA 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：

- **「GENVOYA 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。**
- **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，わかっていません。
- **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

免疫系が強くなって，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。

- **腎不全を含む腎臓の障害の新規発症又は悪化：**あなたが GENVOYA の服用を開始する前と服用している間は，担当医師が血液検査と尿検査を行って，あなたに腎臓の問題がないかどうか確認する必要があります。腎臓の障害が新たに発症した場合や悪化した場合は，GENVOYA の服用を中止するよう担当医師から連絡があるかもしれません。
- GENVOYA を服用した一部の患者で**骨の障害**が起こる可能性があります。骨の障害としては，骨痛，骨の軟化又は菲薄化（骨折につながるおそれがあります）などがあります。あなたの骨を確認するために担当医師が検査を行う必要があるかもしれません。

GENVOYA で最もよくみられる副作用は悪心です。
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 GENVOYA 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。

GENVOYA はどのように保管する必要がありますか？

- GENVOYA は 30°C（86°F）以下で保管してください。
- GENVOYA 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 GENVOYA を使用しないでください。

GENVOYA 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。

GENVOYA の安全かつ効果的な使用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。GENVOYA を，処方された目的とは異なる症状には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 GENVOYA 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，GENVOYA 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 GENVOYA 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）にお電話いただくか，www.GENVOYA.com. をご覧ください。

GENVOYA 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，エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミド
添加物：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，乳糖一水和物，ステアリン酸マグネシウム，結晶セルロース，二酸化ケイ素及びラウリル硫酸ナトリウム。本剤は，FD&C 青色 2 号／インジゴカルミンアルミニウムレーキ，黄色三二酸化鉄，ポリエチレングリコール，ポリビニルアルコール，タルク及び二酸化チタンを含有するコーティング剤でフィルムコーティングされています。

製造販売元：Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA 94404
GENVOYA，エムトリバ，スタリビルド，ツルバダ，TYBOST 及び VITEKTA 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。
©2015 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved.
207561-GS-001

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。　　発行日：2016 年 3 月

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

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

日本たばこ産業株式会社

目次

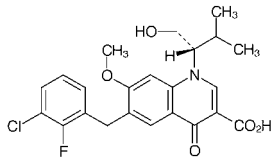
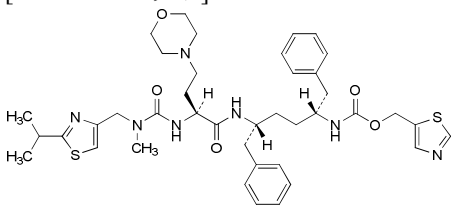
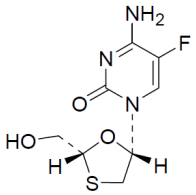
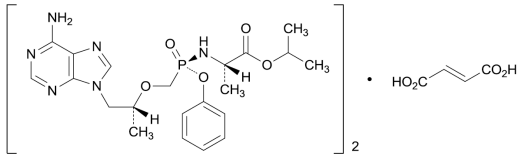
1.7 同種同効品一覧表 3

1.7 同種同効品一覧表

ゲンボイヤ®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スタット，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 アラフェナミドフマル酸塩を配合する薬剤である。本剤を表 1 に，本剤の同種同効品であるスタリビルド®配合錠を表 2 に，トリーメク®配合錠を表 3 に示す。

最新の添付文書を参照すること

表 1　ゲンボイヤ®配合錠

一般的名称	エルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
販売名	ゲンボイヤ®配合錠
会社名	日本たばこ産業株式会社
承認年月日	―
規制区分	劇薬，処方箋医薬品
化学構造式	[エルビテグラビル]  [コビシスタット]  [エムトリシタビン]  [テノホビル アラフェナミドフマル酸塩] 
剤形・含量	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 アラフェナミドフマル酸塩 11.2 mg（テノホビル アラフェナミドとして 10 mg）を含有するフィルムコーティング錠
効能・効果	[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. 以下のいずれかの HIV-1 感染症患者に使用すること。 ① 抗 HIV 薬による治療経験がない患者 ② ウイルス学的失敗の経験がなく，切り替え前 6 ヵ月間以上においてウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が得られており，エルビテグラビル，エムトリシタビン又はテノホビルに対する耐性関連変異を持たず，本剤への切り替えが適切であると判断される抗 HIV 薬既治療患者 2. 本剤による治療にあたっては，患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。
用法・用量	[用法・用量] 通常，成人及び 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児には，1 回 1 錠（エルビテグラビルとして 150 mg，コビシスタットとして 150 mg，エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビルアラフェナミドとして 10 mg を含有）を 1 日 1 回食後に経口投与する。 [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，コビシスタット，エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩の 4 成分を含有した配合錠である。これらの成分を含む製剤と併用しないこと。また，テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤についても併用しないこと。 2. 投与開始時に，クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上であることを確認すること。また，本剤投与後，クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満に低下した場合は，投与の中止を考慮すること。
警告	[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。
禁忌	[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：カルバマゼピン，フェノバルビタール，フェニトイン，ホスフェニトイン，リファンピシン，セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品，ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩，エルゴタミン酒石酸塩，エルゴメトリンマレイン酸塩，メチルエルゴメトリンマレイン酸塩，アスナプレビル，バニプレビル，シンバスタチン，ピモジド，シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ），バルデナフィル塩酸塩水和物，タダラフィル（アドシルカ），ブロナンセリン，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，テラプレビル（「相互作用」の項参照）
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) 重度の腎機能障害のある患者［エムトリシタビンの血中濃度が上昇する（「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スタットを含有するため，主として CYP3A により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を行う，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等，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，コビシスタットと類似の薬理作用を有しているリトナビルを含む製剤，及びエムトリシタビンと類似の薬剤耐性，ウイルス学的特性を有しているラミブジンを含む製剤と併用しないこと。 (4) エムトリシタビン又はテノホビルを含む核酸系逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により，重篤な乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が，女性に多く報告されているので，**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) 抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で，**免疫再構築炎症反応症候群**が報告されている。投与開始後，免疫機能が回復し，**症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス，サイトメガロウイルス，ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現する**ことがある。また，免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症，多発性筋炎，ギラン・バレー症候群，ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので，これらの症状を評価し，**必要時には適切な治療を考慮する**こと。

(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ることが望ましい。

(7) 非臨床試験及び臨床試験において，骨密度の低下と骨代謝の生化学マーカーの上昇が認められ，骨代謝の亢進が示唆された。また，抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験において，骨密度が低下した症例が認められた。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，投与を中止する等，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**が現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臨床試験において**皮膚変色**が発現し，その発現頻度は有色人種で高いことが示唆されている。その原因は現在のところ不明である。

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。

コビシスタット：CYP3A 及び一部が CYP2D6 で代謝され，CYP3A 及び CYP2D6 を阻害する。また，OCT2 の基質であり，P-gp，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 を含むトランスポーターを阻害する。

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。

テノホビル アラフェナミド：カテプシン A，CYP3A 及び P-gp の基質である。

(1) **併用禁忌（併用しないこと）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバマゼピン（テグレトール） フェノバルビタール（フェノバール） フェニトイン（アレビアチン） ホスフェニトイン（ホストイン） リファンピシン（リファジン） セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	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，テノホビルアラフェナミドの血中濃度が低下する可能性がある。	これら薬剤の CYP3A 及び P-gp の誘導作用によるため。
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（末梢血管攣縮，四肢及びその他組織の虚血等）が起こる可能性がある。	コビシスタットの CYP3A に対する阻害作用によるため。
アスナプレビル（スンベプラ）	アスナプレビルの血中濃度が上昇し，肝臓に関連した有害事象が発現し，また，重症化する可能性がある。	
バニプレビル（バニヘップ）	バニプレビルの血中濃度が上昇し，悪心，嘔吐，下痢の発現が増加する可能性がある。	
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（アドシルカ）	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。	
ブロナンセリン（ロナセン） アゼルニジピン（カルブロック） リバーロキサバン（イグザレルト）	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。	
テラプレビル（テラビック）	テノホビル アラフェナミドの抗 HIV-1 活性が低下するため，本剤の効果が減弱する可能性がある。	テラプレビルのカテプシン A 活性阻害作用によるため。

(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 ベプリジル塩酸塩水和物 ジソピラミド リドカイン塩酸塩 プロパフェノン塩酸塩 キニジン硫酸塩水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は，これら薬剤の血中濃度をモニタリングすることが望ましい。	コビシスタットの CYP3A 阻害作用によるため。
シクロスポリン タクロリムス水和物 テムシロリムス		
フレカイニド酢酸塩 メキシレチン塩酸塩		
クロナゼパム エトスクシミド	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は，患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
アムロジピンベシル酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 フェロジピン ニカルジピン塩酸塩 ニフェジピン ベラパミル塩酸塩		
パロキセチン塩酸塩水和物 アミトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 トラゾドン塩酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用時にこれら薬剤を増量する場合は慎重に行い，患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
コルヒチン	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。	
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，最少量から投与し，安全性を観察しながら増量すること。		
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。		
シルデナフィルクエン酸塩（バイアグラ） タダラフィル（シアリス）	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。		
クロラゼプ酸二カリウム 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	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。		
ペルフェナジン リスペリドン			
ダサチニブ水和物 ラパチニブトシル酸塩水和物 エベロリムス ブデソニド エプレレノン トルバプタン エレトリプタン臭化水素酸塩 クエチアピンフマル酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。		
デキサメタゾン	エルビテグラビル及びコビシスタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。	デキサメタゾンの CYP3A 誘導作用によるため。	
クラリスロマイシン	クラリスロマイシン及びコビシスタットの血中濃度が上昇する可能性がある。	クラリスロマイシン及びコビシスタットの CYP3A 阻害作用によるため。	
イトラコナゾール ボリコナゾール	エルビテグラビル，コビシスタット及びこれら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これら薬剤及びコビシスタットの CYP3A 等阻害作用によるため。	
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。	コビシスタットの CYP2D6 阻害作用によるため。	
酒石酸トルテロジン デキストロメト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 阻害作用によるため。	
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	エルビテグラビルが多価陽イオンと錯体（キレー	

	望ましい（「薬物動態」の項参照）。	ト）を形成し吸収が抑制されるため。
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（「薬物動態」の項参照）。	コビシスタットが消化管においてP-gpを阻害するため。
リファブチン	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し，テノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下する可能性がある。また，リファブチンの活性代謝物である25-脱アセチル体の血中濃度が上昇する可能性がある（「薬物動態」の項参照）。	リファブチンのCYP3A及びP-gp誘導作用，及びコビシスタットのCYP3A阻害作用によるため。
アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 ガンシクロビル バルガンシクロビル塩酸塩	これら薬剤，テノホビル又はエムトリシタビンの血中濃度が上昇し，これら薬剤又は本剤による有害事象を増強する可能性がある。	尿細管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合，排泄経路の競合により排泄が遅延するため。
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（「薬物動態」の項参照）。	機序不明。
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。	

4. 副作用

抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染症患者を対象とした本剤の海外臨床試験（投与後96週時）において，866例中367例（42.4%）に副作用が認められた。主な副作用は，悪心90例（10.4%），下痢63例（7.3%），頭痛53例（6.1%）等であった。また，抗HIV薬による治療経験があり，ウイルス学的に抑制されているHIV-1感染症患者を対象とした本剤の海外臨床試験（投与後48週時）において，959例中204例（21.3%）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢24例（2.5%），悪心22例（2.3%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) **腎不全又は重度の腎機能障害**（1%未満）

腎機能不全，腎不全，急性腎不全，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等，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，投与を中止する等，適切な処置を行う**こと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。

2) **乳酸アシドーシス**（頻度不明）[注2)]

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，**投与を中止する等適切な処置を行う**こと。

注2) 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。

(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。

種類＼頻度	2%以上	2%未満
代謝及び栄養障害		食欲減退
精神障害		不眠症，異常な夢
神経系障害	頭痛，浮動性めまい	傾眠
胃腸障害	悪心，下痢，放屁	腹部膨満，嘔吐，腹痛，上腹部痛，便秘，消化不良
皮膚及び皮下組織障害		発疹
筋骨格系及び結合組織障害		骨減少症，骨粗鬆症
腎及び尿路障害		蛋白尿
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	

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女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物試験（サル）においてテノホビルの胎児への移行が報告されている。］

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

7. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児，12 歳未満又は体重 35 kg 未満の小児に対する安全性は確立していない。

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徴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

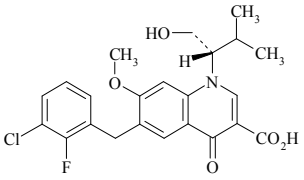
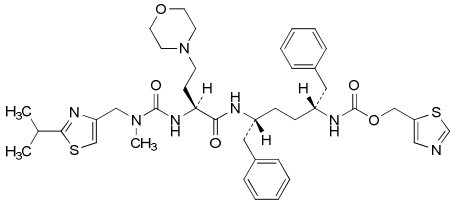
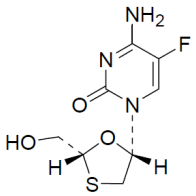
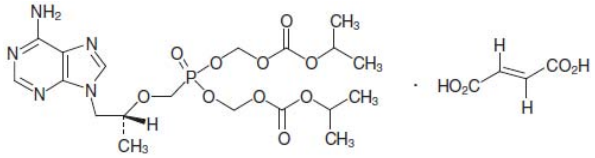
粉砕時の安定性データは得られていないため，本剤を粉砕して使用しないこと。

10. その他の注意

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。

承認条件	
参照した添付文書	
備考	

表 2　スタリビルド®配合錠

一般的名称	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
販売名	スタリビルド®配合錠
会社名	日本たばこ産業株式会社
承認年月日	2013 年 3 月 25 日
規制区分	劇薬，処方箋医薬品
化学構造式	[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] 
剤形・含量	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 ジソプロキシルフマル酸塩 300 mg（テノホビル ジソプロキシルとして 245 mg）を含有するフィルムコーティング錠
効能・効果	[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. 以下のいずれかの HIV-1 感染症患者に使用すること。 ① 抗 HIV 薬による治療経験がない患者 ② ウイルス学的失敗の経験がなく，切り替え前 6 ヵ月間以上においてウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が得られており，エルビテグラビル，エムトリシタビン又はテノホビルに対する耐性関連変異を持たず，本剤への切り替えが適切であると判断される抗 HIV 薬既治療患者 2. 本剤による治療にあたっては，患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。 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	[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。 [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。 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。

警告	[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。
禁忌	[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：カルバマゼピン，フェノバルビタール，フェニトイン，ホスフェニトイン，リファンピシン，セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品，ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩，エルゴタミン酒石酸塩，エルゴメトリンマレイン酸塩，メチルエルゴメトリンマレイン酸塩，アスナプレビル，バニプレビル，シンバスタチン，ピモジド，シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ），バルデナフィル塩酸塩水和物，タダラフィル（アドシルカ），ブロナンセリン，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）
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）。 (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。 (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ることが望ましい。

(7) 本剤の臨床試験で，144 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，Cmax 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。

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。

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。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序･危険因子
カルバマゼピン（テグレトール等） フェノバルビタール（フェノバール等） フェニトイン（アレビアチン等） ホスフェニトイン（ホストイン） リファンピシン（リファジン等） セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort : セント・ジョーズ・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）	これら薬剤の血中濃度が上昇し，重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（末梢血管攣縮，四肢及びその他組織の虚血等）が起こる	コビシスタットの CYP3A に対する阻害作用が考えられる。

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）	可能性がある。	
アスナプレビル（スンベプラ）	アスナプレビルの血中濃度が上昇し，肝臓に関連した有害事象が発現し，また重症化する可能性がある。	
バニプレビル（バニヘップ）	バニプレビルの血中濃度が上昇し，悪心，嘔吐，下痢の発現が増加する可能性がある。	
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（アドシルカ）	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。	
ブロナンセリン（ロナセン） アゼルニジピン（カルブロック） リバーロキサバン（イグザレルト）	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 ベプ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	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は，これら薬剤の血中濃度をモニタリングすることが望ましい。	コビシスタットの CYP3A に対する阻害作用が考えられる。
シクロスポリン 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増量する場合は慎重に行い，患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
コルヒチン	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，最少量から投与し，安全性を観察しながら増量すること。	
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） タダラフィル（シアリス，ザルティア）	これら薬剤の血中濃度が上昇し，低血圧，失神，視覚障害及び持続勃起等の有害事象が増加する可能性がある。	
クロラゼプ酸二カリウム 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 ラパチニブトシル酸塩水和物 エベロリムス ブデソニド エプレレノン トルバプタン エレトリプタン臭化水素酸塩 クエチアピンフマル酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
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	クラリスロマイシン及びコビシスタットの血中濃度が上昇する可能性がある。	クラリスロマイシン及びコビシスタットの CYP3A 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 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，Cmax 及び Cmin 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%，Cmin 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。	コビシスタット 150 mg とジゴキシン 0.5 mg の併用により，ジゴキシンの Cmax 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ト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，コビシスタット 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トの Cmin 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 Cmax が 384%，AUC が 525%及び Cmin 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。

4. 副作用

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外国臨床試験（144 週時）において，701 例中 335 例（47.8%）に副作用が認められた。主な副作用は，悪心 110 例（15.7%），下痢 86 例（12.3%），異常な夢 64 例（9.1%），頭痛 52 例（7.4%）等であった。また抗 HIV 薬による治療経験があり，ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の外国臨床試験（48 週時）において，632 例中 153 例（24.2%）に副作用が認められた。主な副作用は，悪心 24 例（3.8%），不眠症 17 例（2.7%），下痢 14 例（2.2%），頭痛 14 例（2.2%）等であった。

(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) **膵炎**（頻度不明）[注 2)]

膵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）[注 2)]

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。

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。

(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。

種類＼頻度	2%以上	2%未満
代謝及び栄養障害		脂質異常症，食欲減退，食欲亢進，アルコール不耐性，インスリン抵抗性，ビタミンD欠乏，耐糖能障害，低リン酸血症
精神障害	異常な夢，不眠症	気分変調性障害，うつ病，不安，リビドー消失，自殺企図，パニック発作，妄想症，ストレス
神経系障害	頭痛，浮動性めまい	傾眠，味覚異常，注意力障害，錯感覚，感覚鈍麻，記憶障害，運動失調，協調運動異常，嗅覚錯誤，認知障害，筋緊張亢進
眼障害		黄疸眼，眼瞼痙攣，眼乾燥，流涙増加，視力障害，眼そう痒症
胃腸障害	悪心，下痢	放屁，胃腸障害，腹部膨満，嘔吐，腹痛，便秘，口内乾燥，胃食道逆流性疾患，口の感覚鈍麻，口唇炎，嚥下障害，肛門周囲痛，流涎過多，舌障害，おくび，耳下腺腫大
皮膚及び皮下組織障害		発疹，全身性そう痒症，寝汗，皮膚炎，多汗症，脱毛症，剥脱性皮膚炎，皮膚疼痛，光線過敏性反応，皮膚色素過剰，好酸球性膿疱性毛包炎，脂肪肥大症，ざ瘡，脂肪組織萎縮症，皮膚灼熱感
筋骨格系及び結合組織障害		筋骨格痛，関節痛，骨粗鬆症，顎関節症候群，四肢不快感，筋痙縮，筋骨格不快感
腎及び尿路障害		蛋白尿，血尿，頻尿，腎結石症，腎仙痛，結晶尿，糖尿
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症，異常感，熱感，発熱，空腹，疼痛，末梢腫脹，胸痛，悪寒，脂肪組織増加，宿酔，インフルエンザ様疾患
臨床検査		血中クレアチニン増加，肝機能検査異常，アミラーゼ増加，リパーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，糸球体濾過率異常，低比重リポ蛋白増加，体重減少，血中アルカリホスファターゼ増加，尿中結晶陽性，体重増加
その他		鼻炎，胃腸炎，ウイルス感染，バーキットリンパ腫，ホジキン病，肛門性器疣贅，好中球減少症，薬物過敏症，甲状腺機能低下症，回転性めまい，右脚ブロック，頻脈，高血圧，しゃっくり，中毒性肝炎，勃起不全，月経困難症，不規則月経，挫傷，腰椎骨折

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。

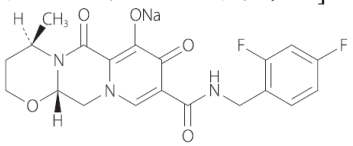
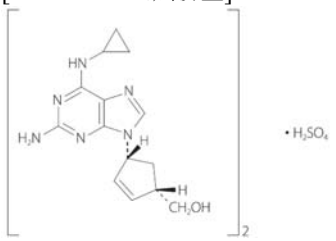
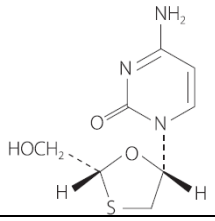
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(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。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徴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** 粉砕時の安定性データは得られていないため，本剤を粉砕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。
承認条件	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。
参照した添付文書	2016 年 1 月（第 6 版）
備考	対照薬

表 3　トリーメク®配合錠

一般的名称	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン
販売名	トリーメク®配合錠
会社名	ヴィーブヘルスケア株式会社
承認年月日	2015 年 3 月 16 日
規制区分	劇薬，処方箋医薬品
化学構造式	[ドルテグラビルナトリウム]  [アバカビル硫酸塩]  [ラミブジン] 
剤形・含量	1 錠中にドルテグラビルナトリウム 52.6 mg（ドルテグラビルとして 50 mg），アバカビル硫酸塩 702 mg（アバカビルとして 600 mg），ラミブジン 300 mg を含有するフィルムコート錠
効能・効果	[効能・効果] HIV 感染症 [効能・効果に関連する使用上の注意] (1)　以下のいずれかの HIV 感染症患者に使用すること。 1) 抗 HIV 薬による治療経験のない患者 2) インテグラーゼ阻害剤以外の抗 HIV 薬による治療でウイルス学的抑制が得られていない患者 3) ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンの組み合わせによりウイルス学的抑制が得られている患者 (2)　抗 HIV 薬による治療で既にウイルス学的抑制が得られている患者において，本剤に切り替えた使用経験はないため，ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンによる治療でウイルス学的抑制が得られている患者以外において，本剤への切り替えは推奨されない。 (3)　インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者に対して，本剤の使用は推奨されない（ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンの 3 成分で治療された経験はない）。 (4)　本剤による治療にあたっては，患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること（ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤による治療経験がある場合には，ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に対する耐性変異を有している可能性がある）。
用法・用量	[用法・用量] 通常, 成人には 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50 mg, アバカビルとして 600 mg 及びラミブジンとして 300 mg を含有）を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。 [用法・用量に関連する使用上の注意] (1)　本剤による治療は，抗 HIV 療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始する

	こと。 (2) 本剤はドルテグラビル，アバカビル及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので，本剤に加えてドルテグラビル製剤，アバカビル製剤，ラミブジン製剤，又はアバカビル・ラミブジン製剤を併用投与しないこと。ただし，本剤とエトラビリン（リトナビルでブーストしたプロテアーゼ阻害剤と併用投与しない場合），エファビレンツ，ネビラピン，カルバマゼピン又はリファンピシンを併用する場合には，ドルテグラビルとして 50 mg を 1 日 2 回投与する必要があるので，ドルテグラビル製剤を本剤投与の約 12 時間後に投与すること。
警告	[警告] **(1) 過敏症：** 1) 海外の臨床試験において，アバカビル投与患者の約 5%に**過敏症**の発現を認めており，まれに致死的となることが示されている。アバカビルによる過敏症は，通常，アバカビル製剤による治療開始 6 週以内（中央値 11 日）に発現するが，その後も継続して観察を十分に行うこと。 2) アバカビルによる過敏症では**以下の症状が多臓器及び全身に発現する。** **・皮疹** **・発熱** **・胃腸症状（嘔気，嘔吐，下痢，腹痛等）** **・疲労感，倦怠感** **・呼吸器症状（呼吸困難，咽頭痛，咳等）等** このような症状が発現した場合は，**直ちに担当医に報告**させ，**アバカビルによる過敏症が疑われたときは本剤の投与を直ちに中止**すること。 3) **アバカビルによる過敏症が発現した場合には，決してアバカビル含有製剤（本剤，ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠）を再投与しないこと。**本製剤の再投与により数時間以内にさらに重篤な症状が発現し，重篤な血圧低下が発現する可能性及び生命を脅かす可能性がある。 4) **呼吸器疾患（肺炎，気管支炎，咽頭炎），インフルエンザ様症候群，胃腸炎，又は併用薬剤による副作用**と考えられる症状が発現した場合あるいは**胸部 X 線像異常（主に浸潤影を呈し，限局する場合もある）**が認められた場合でも，**アバカビルによる過敏症の可能性を考慮し，過敏症が否定できない場合は本剤の投与を直ちに中止し，決して再投与しないこと。** 5) 患者に過敏症について必ず説明し，過敏症を注意するカードを常に携帯するよう指示すること。また，過敏症を発現した患者には，**アバカビル含有製剤（本剤，ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠）を二度と服用しないよう十分指導**すること（「禁忌」，「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照）。 (2) B 型慢性肝炎を合併している患者では，ラミブジンの投与中止により，B 型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので，本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合，重症化するおそれがあるので注意すること。
禁忌	[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［特に，本剤の投与に際しては，アバカビル含有製剤（本剤，ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠）の服用経験を必ず確認し，アバカビルによる過敏症の既往歴がある場合は，決して本剤を投与しないこと（「警告」，「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照）。］ (2) 重度の肝障害患者［アバカビルの血中濃度が上昇することにより，副作用が発現するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。］
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) 膵炎を発症する可能性のある患者（膵炎の既往歴のある患者，膵炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている患者）［膵炎を

	再発又は発症する可能性がある（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）。］ (2) 軽度又は中等度の肝障害患者［アバカビルの血中濃度が上昇することにより，副作用が発現するおそれがある（「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）。］ (3) B 型又は C 型肝炎ウイルス感染患者［肝機能の悪化（トランスアミナーゼ上昇又は増悪）のおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。］ (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照） **2. 重要な基本的注意** (1) 本剤はドルテグラビル，アバカビル及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので，アバカビル又はラミブジンの用量調節が必要な以下の患者には個別のドルテグラビル製剤（テビケイ錠），アバカビル製剤（ザイアジェン錠）又はラミブジン製剤（エピビル錠）を用いること。なお，ドルテグラビル製剤，アバカビル製剤及びラミブジン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。 1) 腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 50 mL/分未満）を有する患者［ラミブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。］ 2) 軽度又は中等度の肝障害患者［アバカビルの血中濃度が上昇することにより，副作用が発現するおそれがある（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。］ (2) 本剤の使用にあたっては，患者の CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量を確認すること。 (3) 本剤の再投与を考慮する際は，次のことに注意すること。 **・アバカビルによる過敏症に関連する症状は，再投与により初回より重篤な再発が認められる。重篤な血圧低下をきたし死に至る可能性があるので，アバカビルによる過敏症が疑われた患者には，決して再投与しないこと。** **・アバカビル含有製剤（本剤，ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠）を中止した理由を再度検討し，アバカビルと過敏症との関連性が否定できない場合は再投与しないこと。** ・投与中止前に過敏症の主な症状（皮疹，発熱，胃腸症状等）の 1 つのみが発現していた患者には，本剤の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ，必要に応じて入院のもとで投与を行うこと。 ・過敏症の症状又は徴候が認められていなかった患者に対しても，直ちに医療施設に連絡できることを確認した上で投与を行うこと。 (4) 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には，事前に担当医に報告すること。 3) 担当医の指示なしに用量を変更したり，服用を中止したりしないこと（「相互作用」の項参照）。 4) アバカビルの投与後過敏症が発現し，まれに致死的となることが報告されている。過敏症を注意するカードに記載されている徴候又は症状である発熱，皮疹，疲労感，倦怠感，胃腸症状（嘔気，嘔吐，下痢，腹痛等）及び呼吸器症状（呼吸困難，咽頭痛，咳等）等が発現した場合は，直ちに担当医に報告し，本剤の服用を中止すべきか否か指示を受けること。また，過

敏症を注意するカードは常に携帯すること。

5) アバカビル含有製剤（本剤，ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠）の再投与により重症又は致死的な過敏症が数時間以内に発現する可能性がある。したがって，本剤の服用を中断した後に**再びアバカビル含有製剤（本剤，ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠）を服用する際には，必ず担当医に相談**すること。担当医又は医療施設を変わる場合には本剤の服用歴がある旨を新しい担当医に伝えること。

6) 本剤を含む現在の抗 HIV 療法が，性的接触又は血液汚染を介した他者への HIV 感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていない。

7) 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。

(5) アバカビル及びラミブジンを含むヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤の単独投与又はこれらの併用療法により，**重篤な乳酸アシドーシス**（全身倦怠，食欲不振，急な体重減少，胃腸障害，呼吸困難，頻呼吸等），**肝毒性**（脂肪沈着による重度の肝腫大，脂肪肝を含む）が，女性に多く報告されているので，上記の**乳酸アシドーシス又は肝毒性が疑われる臨床症状や検査値異常**が認められた場合には，本剤の投与を一時中止すること。特に，肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること（「重大な副作用」の項参照）。

(6) 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。

(7) 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で，免疫再構築炎症反応症候群が報告されている。投与開始後，免疫機能が回復し，症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス，サイトメガロウイルス，ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また，免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症，多発性筋炎，ギラン・バレー症候群，ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので，これらの症状を評価し，必要時には適切な治療を考慮すること。

(8) ラミブジン製剤の投与によりまれに膵炎があらわれることがある。**膵炎を発症する可能性のある患者（膵炎の既往歴のある患者，膵炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている患者）**では，本剤の適用を考える場合には，他に十分な効果の認められる治療法がない場合にのみ十分注意して行うこと。本剤投与中に膵炎を疑わせる**重度の腹痛，悪心・嘔吐等又は血清アミラーゼ，血清リパーゼ，トリグリセリド等の上昇**があらわれた場合は，本剤の投与を直ちに中止し，画像診断等による観察を十分行うこと（「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）。

(9) B 型及び C 型肝炎ウイルス重複感染患者では，ドルテグラビルの投与によりトランスアミナーゼ上昇又は増悪の発現頻度が非重複感染患者より高かったことから，これらの患者に投与する場合には，定期的な肝機能検査を行う等観察を十分に行うこと。

3. 相互作用

ドルテグラビルは主に UGT1A1 の基質であり，CYP3A4 でもわずかに代謝される。また，ドルテグラビルは有機カチオントランスポーター2（OCT2）及び Multidrug and Toxin Extrusion 1（MATE1）を阻害する。アバカビルは主にアルコールデヒドロゲナーゼ及び UGT2B7 で代謝される。ラミブジンは OCT2，MATE1 及び MATE2-K の基質である（「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）。

(1) **併用注意**（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピルシカイニド	ピルシカイニドの血漿中濃度を上昇させる可能性がある。併用により，ピルシカイニドで重大な副作用として報告されている心室頻拍，洞停止及び心室	ドルテグラビルの OCT2 及び MATE1 の阻害作用により，ピルシカイニドの排出が阻害される可能性があ

	細動等の発現及び重篤化があらわれるおそれがあるので，併用中は注意深く観察すること。	る。
エトラビリン	ドルテグラビルの血漿中濃度を Cmax で 52%，Cτ で 88%低下させたとの報告があるので，以下の点に注意すること。 ・本剤と併用する場合には，アタザナビル/リトナビル，ダルナビル/リトナビル，ロピナビル/リトナビルのいずれかを併用投与すること。 ・リトナビルでブーストしたプロテアーゼ阻害剤と併用投与しない場合は，ドルテグラビルとして 50 mg を 1 日 2 回に増量する必要があるので，ドルテグラビル製剤を本剤投与の約 12 時間後に投与すること。	これらの薬剤が CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより，ドルテグラビルの代謝が促進される。
エファビレンツ	ドルテグラビルの血漿中濃度を Cmax で 39%，Cτ で 75%低下させたとの報告がある。ドルテグラビルとして 50 mg を 1 日 2 回に増量する必要があるので，ドルテグラビル製剤を本剤投与の約 12 時間後に投与すること。	
ネビラピン	ドルテグラビルの血漿中濃度を低下させる可能性がある。ドルテグラビルとして 50 mg を 1 日 2 回に増量する必要があるので，ドルテグラビル製剤を本剤投与の約 12 時間後に投与すること。	
ホスアンプレナビル/リトナビル	ドルテグラビルの血漿中濃度を Cmax で 24%，Cτ で 49%低下させたとの報告があるが，HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない患者に対しては，用量調節の必要はない。	ホスアンプレナビルが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより，ドルテグラビルの代謝が促進される。
カルバマゼピン	ドルテグラビルの血漿中濃度を Cmax で 33%，Cτ で 73%低下させたとの報告がある。ドルテグラビルとして 50 mg を 1 日 2 回に増量する必要があるので，ドルテグラビル製剤を本剤投与の約 12 時間後に投与すること。	カルバマゼピンが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより，ドルテグラビルの代謝が促進される。
フェニトイン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	ドルテグラビルの血漿中濃度を低下させる可能性がある。	これらの薬剤並びにセイヨウオトギリソウが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより，ドルテグラビルの代謝が促進される。
リファンピシン	ドルテグラビルの血漿中濃度を Cmax で 43%，Cτ で 72%低下させたとの報告がある。ドルテグラビルとして 50 mg を 1 日 2 回に増量する必要があるので，ドルテグラビル製剤を本剤投与の約 12 時間後に投与すること。	リファンピシンが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより，ドルテグラビルの代謝が促進される。
多価カチオン（Mg，Al 等）含有製剤	ドルテグラビルの血漿中濃度を Cmax で 72%，C_{24} で 74%低下させる。本剤は多価カチオン含有製剤の投与 2 時間前又は 6 時間後の投与が推奨される。	これらの多価カチオンと錯体を形成することにより，ドルテグラビルの吸収が阻害される。
鉄剤，カルシウム含有製剤（サプリ	ドルテグラビルの血漿中濃度を Cmax で 35%，C_{24} で 32%低下させる。食事と	鉄，カルシウムと錯体を形成することにより，ドルテ

メント等）	同時に摂取する場合を除き，本剤は鉄剤，カルシウム含有製剤の投与 2 時間前又は 6 時間後の投与が推奨される。	グラビルの吸収が阻害される。
メトホルミン	メトホルミンの血漿中濃度をドルテグラビル 50 mg 1 日 1 回投与時及び 1 日 2 回投与時で Cmax でそれぞれ 66%及び 111%上昇させる。特に併用療法の開始時及び終了時は，注意深く観察すること。	ドルテグラビルの OCT2 及び MATE1 の阻害作用により，メトホルミンの排出が阻害される可能性がある。
エタノール	アバカビルの代謝はエタノールによる影響を受ける。アバカビルの AUC が約 41%増加したが，エタノールの代謝は影響を受けなかったとの報告がある。	アバカビルがアルコールデヒドロゲナーゼの代謝基質として競合すると考えられている。
メサドン	メサドンのクリアランスが 22%増加したことから，併用する際にはメサドンの増量が必要となる場合があると考えられる。なお，アバカビルの血中動態は臨床的意義のある影響を受けなかった（Cmax が 35%減少し，tmax が 1 時間延長したが，AUC は変化しなかったとの報告がある）。	機序不明
スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤	ラミブジンの AUC が 43%増加し，全身クリアランスが 30%，腎クリアランスが 35%減少したとの報告がある。	腎臓における排泄がラミブジンとトリメトプリムで競合すると考えられている。
エムトリシタビン	細胞内におけるエムトリシタビン三リン酸化体が減少し，ラミブジン及びエムトリシタビンの効果が減弱するとの報告がある。	エムトリシタビンにより選択される HIV-1 逆転写酵素遺伝子の耐性変異はラミブジンと同様に M184V/I が主であり，ラミブジンとエムトリシタビンの薬剤耐性を含むウイルス学的特性は類似している。

4. 副作用

海外の臨床試験（ING114467，ING113086，ING114915，ING112276）において，抗 HIV 薬による治療経験のない患者を対象として，ドルテグラビル 50 mg 及びアバカビル/ラミブジン（600/300 mg）を併用投与した場合の副作用は 40%（679 例中 274 例）に認められ，主な副作用は悪心（12%），不眠症（7%），頭痛（6%）及び浮動性めまい（6%）であった。

(1) **重大な副作用**[注)]

1) **過敏症**（頻度不明）：アバカビルの投与により発熱又は皮疹を伴う多臓器及び全身性の過敏症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，以下に示すような徴候又は症状があらわれた場合には，直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。

皮膚：皮疹*（通常，斑状丘疹性皮疹又は蕁麻疹），**多形紅斑**
消化器：嘔気*，嘔吐*，下痢*，腹痛*，口腔潰瘍
呼吸器：呼吸困難*，咳*，咽頭痛，急性呼吸促迫症候群，呼吸不全
精神神経系：頭痛*，感覚異常
血液：リンパ球減少
肝臓：肝機能検査値異常*（AST（GOT），ALT（GPT）等の上昇），肝不全
筋骨格：筋痛*，筋変性（横紋筋融解，筋萎縮等），関節痛，CK（CPK）上昇
泌尿器：クレアチニン上昇，腎不全

眼：結膜炎
その他：発熱*，嗜眠*，倦怠感*，疲労感*，浮腫，リンパ節腫脹，血圧低下，粘膜障害，アナフィラキシー
* アバカビルによる過敏症発現患者のうち10%以上にみられた症状

2) **薬剤性過敏症症候群**（頻度不明）：薬剤性過敏症症候群があらわれることがある。初期症状として発疹，発熱がみられ，さらに肝機能障害，リンパ節腫脹，好酸球増多等を伴う遅延性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので，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，直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。なお，投与中止後も発疹，発熱，肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。

3) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），多形紅斑**（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発熱，眼充血，顔面の腫脹，口唇・口腔粘膜や陰部のびらん，皮膚や粘膜の水疱，紅斑，咽頭痛，そう痒，全身倦怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）

4) **重篤な血液障害**（1%未満）：赤芽球癆，汎血球減少，貧血，白血球減少，好中球減少，血小板減少等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，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。

5) **膵炎**（頻度不明）：膵炎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，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。

6) **乳酸アシドーシス**及び**脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）**（頻度不明）：乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大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，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。

7) **横紋筋融解症**（頻度不明）：横紋筋融解症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，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) **ニューロパチー**（頻度不明），**錯乱状態**（1%未満），**痙攣**（頻度不明）：ニューロパチー，錯乱状態，痙攣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，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。

9) **心不全**（1%未満）：心不全があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，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。

(2) **その他の副作用**[注)]

	1%以上	1%未満	頻度不明
免疫系		免疫再構築炎症反応症候群	
精神・神経系	不眠症，頭痛，浮動性めまい，異常な夢，うつ病，傾眠，睡眠障害	錯感覚，不安，嗜眠	末梢性ニューロパチー，感情障害
消化器	悪心，下痢，嘔吐，鼓腸，腹部膨満，消化不良，腹部不快感，胃食道逆流性疾患	上腹部痛，腹痛，胃炎	痔核，腹部硬直
肝臓		肝炎	
皮膚	そう痒症，脱毛症	発疹，ざ瘡，多汗症，皮膚炎	湿疹，毛包炎

全身症状	疲労，無力症	異常感，熱感，インフルエンザ様疾患，酩酊感，易刺激性，乳頭炎	発熱，体温調整障害，疼痛，倦怠感
代謝及び栄養障害		食欲減退	体脂肪の再分布/蓄積（胸部，体幹部の脂肪増加，末梢部，顔面の脂肪減少，野牛肩，血清脂質増加，血糖増加），アミラーゼ増加，高乳酸血症，脱水
耳及び迷路障害			耳管炎
筋骨格		関節痛，筋肉痛，筋痙直	筋障害，骨痛
感染症		鼻炎	敗血症
呼吸器		咳嗽	呼吸困難，口腔咽頭痛，肺炎，気管支炎，副鼻腔炎，呼吸障害，上気道の炎症
血液			リンパ球減少症，リンパ節症
心臓			心筋症
臨床検査		ALT増加，AST増加，血中ビリルビン増加，血中クレアチニン増加，肝機能検査異常，血中ブドウ糖増加	体重減少，血中ブドウ糖減少，総蛋白増加，総蛋白減少，血中重炭酸塩増加，血中重炭酸塩減少，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中トリグリセリド増加，血中コレステロール増加，血中尿酸増加，平均赤血球容積増加

注）副作用の頻度については，成人 HIV 感染症患者を対象とした海外臨床試験成績（ING114467，ING113086，ING114915，ING112276）に基づき記載した。

5. 高齢者への投与

ドルテグラビル，アバカビル及びラミブジンの高齢者における薬物動態は検討されていない。一般に高齢者では生理機能（肝機能，腎機能，心機能等）が低下しており，合併症を有している又は他の薬剤を併用している場合が多いので，患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

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していない。また，動物実験においてドルテグラビル，アバカビル及びラミブジンに関して次のことが報告されている。
ドルテグラビル：ラットで胎盤移行が認められている。
アバカビル：動物において，アバカビル又はその代謝物は胎盤通過性であることが示されている。また，動物（ラットのみ）において，アバカビルの 500 mg/kg/日又はそれ以上の投与量［臨床用量におけるヒト全身曝露量（AUC）の約 28 倍］で，胚又は胎児に対する毒性（胎児の浮腫，変異及び奇形，吸収胚，体重減少，死産の増加）が認められたとの報告がある。
ラミブジン：ラミブジンはヒト胎盤を通過する。出生児の血清中ラミブジン濃度は，分娩時の母親の血清中及び臍帯血中濃度と同じであることが報告されている。なお，動物実験（ウサギ）で胎児毒性（早期の胚死亡数の

	増加）が報告されている。 アバカビル/ラミブジン共通：ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NRTI）を子宮内曝露又は周産期曝露された新生児及び乳児において，ミトコンドリア障害によると考えられる軽微で一過性の血清乳酸値の上昇が報告されている。また，非常にまれに発育遅延，てんかん様発作，他の神経疾患も報告されている。しかしながら，これら事象と NRTI の子宮内曝露，周産期曝露との関連性は確立していない。］ (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。［ドルテグラビル：ラットにおいてドルテグラビルが乳汁中に移行することが報告されており，ヒトにおいても乳汁中に移行することが予想される。 アバカビル：ラットにおいてアバカビル及びその代謝物が乳汁中に移行することが報告されており，ヒトにおいても乳汁中に移行することが予想される。 ラミブジン：経口投与されたラミブジンはヒト乳汁中に排泄され，血清中の濃度と同じ（0.5～8.2 μg/mL）であることが報告されている。また，一般に，HIV の乳児への移行を避けるため，あらゆる状況下において HIV に感染した女性は授乳すべきでない。］ **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（使用経験がない）。 **8. 過量投与** **徴候・症状**：ドルテグラビルの過量投与によるデータは限られている。臨床試験においてドルテグラビル 1 回 250 mg まで健康成人に投与されたが，予測できない副作用は報告されていない。なお，アバカビル，ラミブジン共に急性過量投与による特有の徴候，症状は認められていない。 **処置**：本剤の過量投与に対して特別な治療法はない。過量投与の場合には，注意深く観察し，必要に応じて適切な支持療法を行うこと。ドルテグラビルは高い蛋白結合率を有するため，血液透析により除去できる可能性は低い。具体的なデータは示されていないが，ラミブジンは透析可能であることから，必要に応じ血液透析を行うことを考慮すること。なお，アバカビルが腹膜透析や血液透析により除去されるかどうかは明らかでない。 9. その他の注意 (1) 本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては，細菌を用いた試験では変異原性を認めなかったが，ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験，マウスリンフォーマ試験及び *in vivo* 小核試験では陽性を認めた。これらの結果は，*in vivo* 及び *in vitro* において，本剤の高濃度を用いた場合に弱い染色体異常誘発作用を有することを示している。 (2) 本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては，マウス及びラットにおける長期がん原性試験において，包皮腺，陰核腺，肝臓，膀胱，リンパ節，皮下組織等に悪性腫瘍がみられたとの報告がある［臨床用量におけるヒト全身曝露量（AUC）の 21～28 倍。ただし包皮腺（ヒトにおいて該当する器官は存在しない）の腫瘍については約 5 倍。］ので，ヒトに対する潜在的危険性と治療上の有益性を十分に検討すること。 (3) 本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては，アバカビルを 2 年間投与したマウス及びラットにおいて，軽度心筋変性が認められた［臨床用量におけるヒト全身曝露量（AUC）の 7～21 倍の用量］。 (4) 本剤の有効成分の一つであるラミブジンについては，遺伝毒性試験において弱い染色体異常誘発作用を示したとの報告がある。また，長期のがん原性試験において発がん性を認めなかったとの報告がある。［ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では 300 μg/mL 以上，マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では 2000 μg/mL 以上で陽性を示した。マウス及びラットを用いた長期のがん原性試験では，臨床用量におけるヒト全身

	曝露量（AUC）の 10 倍（マウス）及び 58 倍（ラット）までの曝露量において，発がん性は認められなかった。］ (5) 海外で実施されたプロスペクティブ試験（1956 例）において，アバカビルの投与開始前に HLA-B*5701 のスクリーニングを実施しない群と，スクリーニングを実施し HLA-B*5701 保有者を除外した群における臨床症状から疑われる過敏症の発現頻度が，それぞれ 7.8%（66/847），3.4%（27/803），皮膚パッチテストにより確認された過敏症の発現頻度が，それぞれ 2.7%（23/842），0.0%（0/802）であり，HLA-B*5701 のスクリーニングの実施により過敏症の発現頻度が統計学的に有意に低下する（$p < 0.0001$）ことが示された。また，本試験結果では HLA-B*5701 をスクリーニングしない群において臨床症状から過敏症が疑われた 66 例中 30 例，皮膚パッチテストにて確認された過敏症症例 23 例全例が HLA-B*5701 を有していた。 日本人における過敏症と HLA-B*5701 保有の関連性については不明であり，HLA-B*5701 の保有率は白人では 5～8%，日本人では 0.1%との報告がある。 (6) 抗 HIV 薬の多剤併用療法を受けている患者を対象に心筋梗塞の発現頻度を調査したプロスペクティブ観察疫学研究において，アバカビルの使用開始から 6 ヵ月以内の患者で心筋梗塞のリスクが増加するとの報告があるが，臨床試験の統合解析を実施した結果，対照群と比較してアバカビル投与群の過度な心筋梗塞のリスクは認められなかった。アバカビルと心筋梗塞の関連については，現在のところ結論は出ていない。予防措置として，アバカビルを含む抗 HIV 療法を開始する場合には，冠動脈性心疾患の潜在的リスクを考慮し，高血圧，高脂血症，糖尿病，喫煙等の改善可能なすべてのリスク因子を最小化させるための措置をとること。
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。 2. 本剤を使用する場合は重篤な過敏症に留意し，過敏症の兆候又は症状が発現した場合には本剤の使用を中止する等の適切な処置をとるよう，医師に要請すること。 3. 本剤の使用に当たっては，患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し，インフォームドコンセントを得るよう，医師に要請すること。 4. 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については，終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。 5. 日本人を対象とした薬物動態試験を実施し，その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。 6. 再審査期間が終了するまでの間，原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し，本剤の使用実態に関する情報（患者背景，有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに，調査の結果を再審査申請時に提出すること。
参照した添付文書	2015 年 3 月作成（第 1 版）
備考	

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

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）

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（案）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（案）の設定根拠 3
1.8.1.3 効能・効果に関連する使用上の注意（案） 12
1.8.1.4 効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠 12
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定理由 12
1.8.2.1 用法・用量（案） 12
1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠 12
1.8.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意（案） 21
1.8.2.4 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠 22
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定理由 23
1.8.3.1 警告欄 23
1.8.3.2 禁忌欄 23
1.8.3.3 使用上の注意欄 24

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（案）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（案）の設定根拠

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

下記に，設定根拠として使用した臨床試験成績を示した。

1.8.1.2.1 抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験

1.8.1.2.1.1 臨床試験の概略

抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験として，GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験を実施し，ゲンボイヤ配合錠の投与 48 週時点及び投与 96 週時点の有効性及び安全性を検討した。

なお，両試験とも対照薬として EVG，COBI，FTC 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）を含有するスタリビルド配合錠（STB，E/C/F/TDF：150/150/200/300 mg）を設定した。これらの試験概要を表 1 及び表 2 に示した。

表 1　GS-US-292-0104 試験の概要

主要目的	抗 HIV 薬による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者を対象として，投与 48 週時点で血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者の割合を指標に，EVG，COBI，FTC 及び TAF を含有する配合錠（E/C/F/TAF）の有効性を STB と比較検討する。
試験デザイン	抗 HIV 薬による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者を対象に，E/C/F/TAF の安全性及び有効性を STB と比較し評価する，第 III 相・無作為化・二重盲検・多施設共同・実薬対照試験
被験薬及び対照薬の用法用量	• E/C/F/TAF 投与群： E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg（TAF フマル酸塩として 11.2 mg）及び STB のプラセボを 1 日 1 回食後投与 • STB 投与群： STB 及び E/C/F/TAF のプラセボを 1 日 1 回食後投与 投与期間：144 週間（主要有効性評価は 48 週時点）
被験者数	FAS 解析対象集団：867 例（E/C/F/TAF 投与群：435 例，STB 投与群：432 例）

表 2　GS-US-292-0111 試験の概要

主要目的	抗 HIV 薬による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者を対象として，投与 48 週時点で血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者の割合を指標に，EVG, COBI, FTC 及び TAF を含有する配合錠（E/C/F/TAF）の有効性を STB と比較検討する。
試験デザイン	抗 HIV 薬による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者を対象に，E/C/F/TAF の安全性及び有効性を STB と比較し評価する，第 III 相・無作為化・二重盲検・多施設共同・実薬対照試験
被験薬及び対照薬の用法用量	• E/C/F/TAF 投与群： E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg（TAF フマル酸塩として 11.2 mg）及び STB のプラセボを 1 日 1 回食後投与 • STB 投与群： STB 及び E/C/F/TAF のプラセボを 1 日 1 回食後投与 投与期間：144 週間（主要有効性評価は 48 週時点）
被験者数	FAS 解析対象集団：866 例（E/C/F/TAF 投与群：431 例，STB 投与群：435 例）

これらの臨床試験は同一の試験デザインであり，試験開始計画時より 2 試験を併合して解析することが計画された。そのため以降の臨床試験成績については，GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験を併合して解析した結果を記載することとした。

1.8.1.2.1.2　有効性：ウイルス学的効果

抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験における有効性については，FDA が定義した Snapshot 解析アルゴリズムを用いて評価した。これらの臨床試験における主要評価項目は「投与 48 週時点の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率」とし，有効率の差の 95%信頼区間（confidence interval：CI）下限が-12%を下回らない場合に，E/C/F/TAF 投与群が STB 投与群に対して非劣性であると定義した。また，副次的評価項目として，血漿中 HIV-1 RNA 量が 20 copies/mL 未満であった症例の比率及び Missing=Failure（M=F）の方法にてウイルス学的効果を検討した。

第 III 相臨床試験において，投与 48 週時点の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率は，E/C/F/TAF 投与群で 92.4%，STB 投与群で 90.4%，有効率の差は 2.0%（95% CI：-0.7%~4.7%）であり，非劣性の基準を満たしたことから，E/C/F/TAF 投与群は STB 投与群に対し非劣性であることが示された。また，副次的評価項目である投与 48 週時点の血漿中 HIV-1 RNA 量が 20 copies/mL 未満であった症例の比率及び M=F 解析においても，E/C/F/TAF 投与群は STB 投与群に対し非劣性であることが確認された。投与 96 週時点の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率は，E/C/F/TAF 投与群で 86.6%，STB 投与群で 85.2%，有効率の差は 1.5%（95% CI：-1.8%~4.8%）であり，投与 48 週時点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 週時点と同様の結果が示された。

有効性の評価項目におけるウイルス学的効果について，表 3 及び表 4 に示した。

表 3　投与 48 週時点のウイルス学的効果（GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験）

	E/C/F/TAF 投与群 (N=866)	STB 投与群 (N=867)
Snapshot 解析（血漿中 HIV-1 RNA 量 cut off 値：50 copies/mL）		
ウイルス学的成功例：血漿中 HIV-1 RNA 量<50 copies/mL	800 (92.4%)	784 (90.4%)
投与群間差	2.0% (95% CI=–0.7~4.7%)	
投与 48 週時点におけるウイルス学的失敗例	31 (3.6%)	35 (4.0%)
血漿中 HIV-1 RNA 量≧50 copies/mL	20 (2.3%)	23 (2.7%)
無効による投与中止	2 (0.2%)	3 (0.3%)
他の理由による投与中止及び最終血漿中 HIV-1 RNA 量≧50 copies/mL	8 (0.9%)	8 (0.9%)
新たな抗 HIV 薬の追加	1 (0.1%)	1 (0.1%)
投与 48 週時点におけるウイルス学的データ欠測例	35 (4.0%)	48 (5.5%)
有害事象又は死亡による投与中止	8 (0.9%)	14 (1.6%)
他の理由による投与中止及び最終血漿中 HIV-1 RNA 量<50 copies/mL	21 (2.4%)	31 (3.6%)
投与 48 週目データ欠測だが，治験薬の投与は継続	6 (0.7%)	3 (0.3%)
Snapshot 解析（血漿中 HIV-1 RNA 量 cut off 値：20 copies/mL）		
ウイルス学的成功例：血漿中 HIV-1 RNA 量<20 copies/mL	731 (84.4%)	728 (84.0%)
投与群間差	0.4% (95% CI=–3.0~3.8%)	
M=F 解析		
ウイルス学的成功例：血漿中 HIV-1 RNA 量<50 copies/mL	805 (93.0%)	800 (92.3%)
投与群間差	0.8% (95% CI=–1.8~3.3%)	

表 4　投与 96 週時点のウイルス学的効果（GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験）

	E/C/F/TAF 投与群 (N=866)	STB 投与群 (N=867)
Snapshot 解析（血漿中 HIV-1 RNA 量 cut off 値：50 copies/mL）		
ウイルス学的成功例：血漿中 HIV-1 RNA 量<50 copies/mL	750 (86.6%)	739 (85.2%)
投与群間差	1.5% (95% CI=–1.8~4.8%)	
投与 96 週時点におけるウイルス学的失敗例	39 (4.5%)	35 (4.0%)
血漿中 HIV-1 RNA 量≧50 copies/mL	16 (1.8%)	15 (1.7%)
無効による投与中止	6 (0.7%)	6 (0.7%)
他の理由による投与中止及び最終血漿中 HIV-1 RNA 量≧50 copies/mL	15 (1.7%)	13 (1.5%)
新たな抗 HIV 薬の追加	2 (0.2%)	1 (0.1%)
投与 96 週時点におけるウイルス学的データ欠測例	77 (8.9%)	93 (10.7%)
有害事象又は死亡による投与中止	11 (1.3%)	21 (2.4%)
他の理由による投与中止及び最終血漿中 HIV-1 RNA 量<50 copies/mL	52 (6.0%)	64 (7.4%)
投与 96 週目データ欠測だが，治験薬の投与は継続	14 (1.6%)	8 (0.9%)
Snapshot 解析（血漿中 HIV-1 RNA 量 cut off 値：20 copies/mL）		
ウイルス学的成功例：血漿中 HIV-1 RNA 量<20 copies/mL	706 (81.5%)	695 (80.2%)
投与群間差	1.5% (95% CI=–2.2~5.2%)	
M=F 解析		
ウイルス学的成功例：血漿中 HIV-1 RNA 量<50 copies/mL	758 (87.5%)	759 (87.5%)
投与群間差	0.1% (95% CI=–3.0~3.3%)	

1.8.1.2.1.3　有効性：免疫学的効果

抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験における副次的な有効性として，CD4 陽性 T リンパ球数の投与開始前からの変化量を評価した。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 週時点において E/C/F/TAF 投与群で 231 cells/μL, STB 投与群で 210 cells/μL であった。投与群間差は 21 cells/μL（95% CI=4~38 cells/μL）であり，投与群間に大きな違いは認められなかった。また，投与 96 週時点においても，E/C/F/TAF

投与群で 280 cells/μL，STB 投与群で 266 cells/μL であり，投与群間に大きな違いは認められなかった（表 5）。

表 5　投与 48 週時点及び投与 96 週時点の免疫学的効果
（GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験）

		E/C/F/TAF 投与群 (N=866)	STB 投与群 (N=867)	投与群間差
CD4 陽性 T リンパ球数（cells/μL）	投与 48 週時点	231±181.2	210±171.1	21 (95% CI=4~38)
	投与 96 週時点	280±194.0	266±194.6	15 (95% CI=–5~34)

ベースラインからの平均変化量±S.D.

1.8.1.2.1.4　安全性：有害事象及び副作用

抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験における有害事象及び副作用の要約を表 6 に示した。本試験において，最も高頻度に報告された有害事象は，下痢，悪心，頭痛及び上気道感染であり，これらの事象は，STB 及びその他の F/TDF を含むレジメンで認められた事象と概ね一致していた。有害事象が報告された被験者の割合は，投与群間でほとんど変わらず，また，治験薬投与中止に至った有害事象の頻度は低かった。

また，死亡例が 5 例認められ，その内訳は，E/C/F/TAF 投与群で 2 例（塞栓性脳卒中，アルコール中毒），STB 投与群で 3 例（心停止，娯楽的な薬物及びアルコール過量投与，急性心筋梗塞）であった。死亡に至った有害事象のうち，副作用と判定されたものはなかった。

E/C/F/TAF 投与群及び STB 投与群のいずれも忍容性は良好であり，Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象，重篤な副作用及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は，両投与群とも同程度であった。なお，E/C/F/TAF 投与群において，近位尿細管障害の症例（ファンコニー症候群を含む）又は無症候性の近位尿細管障害を示す臨床検査所見は報告されなかった。

表 6　投与 96 週時点の有害事象及び副作用の要約
（GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験）

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

1.8.1.2.1.5　安全性：腎臓に関する安全性について

HIV-1 感染症患者に TDF を投与することにより，蛋白尿発現や腎機能の低下，一部の患者における近位尿細管機能障害などの腎障害が認められている。また，ゲンボイヤ配合錠及び STB の含

有成分である COBI は，クレアチニンの尿細管分泌に関わる腎トランスポーターの阻害により血清クレアチニンを上昇させ，Cockroft-Gault 式から算出した糸球体濾過量（$eGFR_{CG}$）を低下させる。これらのことから抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした本試験では，血清クレアチニン，$eGFR_{CG}$，蛋白尿の定量評価（尿蛋白／クレアチニン比（UPCR），尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR），尿中レチノール結合蛋白（RBP）／クレアチニン比及び尿中 β-2 マイクログロブリン（β-2MG）／クレアチニン比）について調査した。その結果，STB 投与群と比較して E/C/F/TAF 投与群では，血清クレアチニン及び $eGFR_{CG}$ の変化量が小さかった。また，E/C/F/TAF 投与群では，UPCR，UACR 及び尿中 β-2MG／クレアチニン比がベースラインから低下し，STB 投与群では上昇した（表 7）。

表 7　投与 96 週時点の腎臓関連の主要な臨床検査パラメータ
（GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験）

	E/C/F/TAF投与群 (N=866)	STB投与群 (N=867)	P値
血清クレアチニン[a] (mg/dL)	0.04±0.114	0.07±0.127	<0.001
$eGFR_{CG}$[b] (mL/min)	-2.0 (-12.4, 9.4)	-7.5 (-17.4, 2.9)	<0.001
UPCR[b] (%)	-9.1 (-39.6, 36.0)	16.2 (-22.5, 81.5)	<0.001
UACR[b] (%)	-5.2 (-35.7, 30.1)	4.9 (-32.7, 60.0)	<0.001
尿中RBP／クレアチニン比[b] (%)	13.8 (-18.8, 66.1)	74.2 (10.4, 192.2)	<0.001
尿中β-2MG／クレアチニン比[b] (%)	-32.1 (-61.0, 4.2)	33.5 (-27.8, 230.7)	<0.001

[a]　ベースラインからの平均変化量±S.D.
[b]　変化率の中央値（Q1，Q3）

1.8.1.2.1.6　安全性：骨に関する安全性について

HIV-1 感染症患者に TDF を投与することにより，骨密度（Bone Mineral Density：BMD）の減少が認められ，その減少率は他の核酸系逆転写酵素阻害薬を投与した時よりも大きい。そのため DHHS の小児・青少年患者に対する HIV 感染症治療ガイドラインでは，発達段階が Tanner 分類の 4 度に達するまで，TDF を含むレジメンを使用しないように推奨している。このことから抗 HIV 薬による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者を対象とした本試験では，大腿骨近位部及び腰椎の BMD 測定を行った。その結果，大腿骨近位部及び腰椎のいずれにおいても，BMD のベースラインからの変化率は，STB 投与群と比較して E/C/F/TAF 投与群の方が有意に小さかった。また，STB 投与群と比べ，E/C/F/TAF 投与群の方が，BMD のベースラインからの変化率について 3%を超える減少が認められた被験者が少なく，3%を超える増加が認められた被験者が多かった（表 8）。

表 8　投与 96 週時点の BMD の主な指標（GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験）

	E/C/F/TAF投与群 (N=866)	STB投与群 (N=867)	E/C/F/TAF vs STB	
			P値	LSMの差 (95% CI)
大腿骨近位部DXA解析	(N=716)	(N=711)		
BMDの変化率の平均値±S.D. (%)	-0.672±3.8887	-3.275±3.9668	p<0.001	2.604 (2.196, 3.012)
BMD変化カテゴリー別の被験者割合：				
BMDの3%を超える減少 (%)	22.9	56.4	－	－
BMDの3%を超える増加 (%)	11.6	5.6		
腰椎DXA解析	(N=722)	(N=714)		
BMDの変化率の平均値±S.D. (%)	-0.960±3.7227	-2.792±3.9156	p<0.001	1.832 (1.437, 2.228)
BMD変化カテゴリー別の被験者割合：				
BMDの3%を超える減少 (%)	26.2	48.0	－	－
BMDの3%を超える増加 (%)	11.2	5.9		

1.8.1.2.2　抗 HIV 薬による治療経験があり，ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験

1.8.1.2.2.1　臨床試験の概略

抗 HIV 薬による治療経験があり，ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験として GS-US-292-0109 試験を実施し，ゲンボイヤ配合錠の投与 48 週時点の有効性及び安全性を検討した。本試験の概要を表 9 に示した。

表 9　GS-US-292-0109 試験の概要

主要目的	抗 HIV 薬による治療経験があり，ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者を対象として，投与 48 週時点で血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者の割合を指標に，TAF を含有するレジメンへの切り替え投与時の有効性の，TDF を含有するレジメンの継続投与時の有効性に対する非劣性を検証する。
試験デザイン	抗 HIV 薬による治療経験があり，ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者を対象に，TDF を含有するレジメンから EVG，COBI，FTC 及び TAF を含有する配合錠（E/C/F/TAF）に切り替えた際の有効性，安全性及び忍容性を評価する，第 III 相・無作為化・非盲検・多施設共同・実薬対照試験
被験薬及び対照薬の用法用量	• E/C/F/TAF 投与群： E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg（TAF フマル酸塩として 11.2 mg）を 1 日 1 回食後投与 • F/TDF+3rd Agent 投与群： 前治療薬（STB，エファビレンツ/F/TDF，リトナビルでブーストしたアタザナビル(ATV/r)及び F/TDF，COBI でブーストした ATV(ATV/co)及び F/TDF）を継続投与 投与期間：96 週間（主要有効性評価は 48 週時点）
被験者数	FAS 解析対象集団：1436 例 （E/C/F/TAF 投与群：959 例，F/TDF+3rd Agent 投与群：477 例）

1.8.1.2.2.2　有効性：ウイルス学的効果

抗 HIV 薬による治療経験があり，ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験における有効性については，FDA が定義した Snapshot 解析アルゴリズムを用いて評価した。これらの臨床試験における主要評価項目は「投与 48 週時点の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率」とし，有効率の差の 95% CI 下限が-12%を下回らない場合に，E/C/F/TAF 投与群が F/TDF+3rd Agent 投与群に対して非劣性であると定義した。また，副次的評価項目として，血漿中 HIV-1 RNA 量が 20 copies/mL 未満であった症例の比率及び M=F の方法にてウイルス学的効果を検討した。

第 III 相臨床試験において，投与 48 週時点の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率は，E/C/F/TAF 投与群で 97.2%，F/TDF+3rd Agent 投与群で 93.1%，有効率の差は 4.1%（95% CI：1.6%~6.7%）であり，E/C/F/TAF 投与群は F/TDF+3rd Agent 投与群に対し有意差が認められた（p<0.001）。また，副次的評価項目である投与 48 週時点の血漿中 HIV-1 RNA 量が 20 copies/mL 未満であった症例の比率及び M=F 解析においても，E/C/F/TAF 投与群は F/TDF+3rd Agent 投与群に対し有意差が認められた（投与 48 週時点の血漿中 HIV-1 RNA 量が 20 copies/mL 未満であった症例の比率：p=0.031，M=F 解析：p=0.013）。

有効性の評価項目におけるウイルス学的効果について，表 10 に示した。

表 10　投与 48 週時点のウイルス学的効果（GS-US-292-0109 試験）

	E/C/F/TAF 投与群 (N=959)	F/TDF+3rd Agent 投与群 (N=477)
Snapshot 解析（血漿中 HIV-1 RNA 量 cut off 値：50 copies/mL）		
ウイルス学的成功例：血漿中 HIV-1 RNA 量<50 copies/mL	932 (97.2%)	444 (93.1%)
投与群間差	4.1% (95% CI=1.6~6.7%)	
投与 48 週時点におけるウイルス学的失敗例	10 (1.0%)	6 (1.3%)
血漿中 HIV-1 RNA 量≧50 copies/mL	6 (0.6%)	4 (0.8%)
無効による投与中止	1 (0.1%)	0
他の理由による投与中止及び最終血漿中 HIV-1 RNA 量≧50 copies/mL	1 (0.1%)	0
新たな抗 HIV 薬の追加	2 (0.2%)	2 (0.4%)
投与 48 週時点におけるウイルス学的データ欠測例	17 (1.8%)	27 (5.7%)
有害事象又は死亡による投与中止	10 (1.0%)	6 (1.3%)
他の理由による投与中止及び最終血漿中 HIV-1 RNA 量<50 copies/mL	7 (0.7%)	20 (4.2%)
投与 48 週目データ欠測だが，治験薬の投与は継続	0	1 (0.2%)
Snapshot 解析（血漿中 HIV-1 RNA 量 cut off 値：20 copies/mL）		
ウイルス学的成功例：血漿中 HIV-1 RNA 量<20 copies/mL	897 (93.5%)	431 (90.4%)
投与群間差	3.2% (95% CI=0.1~6.3%)	
M=F 解析		
ウイルス学的成功例：血漿中 HIV-1 RNA 量<50 copies/mL	939 (97.9%)	456 (95.6%)
投与群間差	2.3% (95% CI=0.2~4.4%)	

1.8.1.2.2.3 有効性：免疫学的効果

抗 HIV 薬による治療経験があり，ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験における副次的な有効性として，CD4 陽性 T リンパ球数の投与開始前からの変化量を評価した。投与開始前からの CD4 陽性 T リンパ球数の平均変化量は，E/C/F/TAF 投与群で 35 cells/μL，F/TDF+3rd Agent 投与群で 24 cells/μL であった。投与群間差は 11 cells/μL（95% CI=-8~29 cells/μL）であり，投与群間に大きな違いは認められなかった（表 11）。

表 11　投与 48 週時点の免疫学的効果（GS-US-292-0109 試験）

	E/C/F/TAF 投与群 (N=937)	F/TDF+3rd Agent 投与群 (N=449)	投与群間差
CD4 陽性 T リンパ球数（cells/μL）	35±164.6	24±156.1	11 (95% CI=-8~29)

ベースラインからの平均変化量±S.D.

1.8.1.2.2.4 安全性：有害事象及び副作用

抗 HIV 薬による治療経験があり，ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験における有害事象及び副作用の要約を表 12 に示した。本試験においては，E/C/F/TAF 投与群の方が，F/TDF+3rd Agent 投与群よりも，副作用の発現率が高かった（E/C/F/TAF 投与群 : 21.3%, F/TDF+3rd Agent 投与群 : 15.9%）。これらの副作用の重症度は，ほとんどが Grade 1 であった。なお，本試験の副作用発現率は，両投与群ともに他の試験と比べて低かった。また，E/C/F/TAF 投与群にのみ，死亡例が 4 例認められた（敗血症性ショック，肺腺癌，突然死，心筋炎）。死亡に至った事例のうち，副作用と判定されたものはなかった。なお，E/C/F/TAF 投与群において，近位尿細管障害の症例（ファンコニー症候群を含む）又は無症候性の近位尿細管障害を示す臨床検査所見は報告されなかった。

表 12　投与 48 週時点の有害事象及び副作用の要約（GS-US-292-0109 試験）

	E/C/F/TAF投与群 (N=959)	F/TDF+3rd Agent投与群 (N=477)
有害事象例数 (%)	828 (86.3)	399 (83.6)
Grade 2以上の有害事象例数 (%)	480 (50.1)	228 (47.8)
Grade 3以上の有害事象例数 (%)	84 (8.8)	54 (11.3)
副作用例数 (%)	204 (21.3)	76 (15.9)
Grade 2以上の副作用例数 (%)	55 (5.7)	33 (6.9)
Grade 3以上の副作用例数 (%)	4 (0.4)	9 (1.9)
重篤な有害事象例数 (%)	65 (6.8)	35 (7.3)
重篤な副作用例数 (%)	0	2 (0.4)
治験薬投与の早期中止に至った有害事象例数 (%)	9 (0.9)	12 (2.5)
死亡例数 (%)	4 (0.4)	0

1.8.1.2.2.5 安全性：腎臓に関する安全性について

抗 HIV 薬による治療経験があり，ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした本試験においても，抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした試験と同様に，血清クレアチニン，$eGFR_{CG}$，UPCR，UACR，尿中 RBP／クレアチニン比及び尿中 β-2MG／クレアチニン比について評価した。その結果，F/TDF+3rd Agent 投与群と比較して E/C/F/TAF 投与群では，血清クレアチニン及び $eGFR_{CG}$ の変化量が小さかった。また，E/C/F/TAF 投与群では，UPCR，UACR，尿中 RBP／クレアチニン比及び尿中 β-2MG／クレアチニン比がベースラインから低下し，F/TDF+3rd Agent 投与群では上昇した（表 13）。

表 13　投与 48 週時点の腎臓関連の主要な臨床検査パラメータ（GS-US-292-0109 試験）

	E/C/F/TAF投与群 (N=959)	F/TDF+3rd Agent投与群 (N=477)	P値
血清クレアチニン[a] (mg/dL)	0.00±0.115	0.03±0.105	<0.001
$eGFR_{CG}$[b] (mL/min)	1.2 (-6.6, 9.1)	-3.7 (-10.5, 3.8)	<0.001
UPCR[b] (%)	-20.9 (-46.9, 15.1)	9.6 (-17.7, 52.8)	<0.001
UACR[b] (%)	-17.9 (-44.9, 21.0)	8.5 (-24.7, 60.6)	<0.001
尿中RBP／クレアチニン比[b] (%)	-33.4 (-63.9, 0.1)	18.1 (-20.2, 80.3)	<0.001
尿中β-2MG／クレアチニン比[b] (%)	-52.3 (-81.5, -9.5)	18.7 (-31.8, 97.7)	<0.001

[a] ベースラインからの平均変化量±S.D.
[b] 変化率の中央値（Q1，Q3）

1.8.1.2.2.6 安全性：骨に関する安全性について

抗 HIV 薬による治療経験があり，ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした本試験においても，抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした試験と同様に，大腿骨近位部及び腰椎の BMD 測定を行った。その結果，F/TDF+3rd Agent 投与群と比較して E/C/F/TAF 投与群では，大腿骨近位部及び腰椎ともに BMD の改善が認められた。また，F/TDF+3rd Agent 投与群と比べ，E/C/F/TAF 投与群の方が，BMD のベースラインからの変化率について 3%を超える減少が認められた被験者が少なく，3%を超える増加が認められた被験者が多かった（表 14）。

表 14　投与 48 週時点の BMD の主な指標（GS-US-292-0109 試験）

	E/C/F/TAF投与群 (N=959)	F/TDF+3rd Agent 投与群 (N=477)	E/C/F/TAF vs F/TDF+3rd Agent	
			P値	LSMの差 (95% CI)
大腿骨近位部DXA解析	(N=869)	(N=428)		
BMDの変化率の平均値±S.D.（%）	1.468±2.7136	-0.340±2.8280	p<0.001	1.807 (1.488, 2.126)
BMD変化カテゴリー別の被験者割合：				
BMDの3%を超える減少	3.2%	12.6%	－	－
BMDの3%を超える増加	21.4%	7.5%		
腰椎DXA解析	(N=881)	(N=436)		
BMDの変化率の平均値±S.D.（%）	1.557±3.8441	-0.443±4.1387	p<0.001	2.000 (1.549, 2.452)
BMD変化カテゴリー別の被験者割合：				
BMDの3%を超える減少	7.9%	19.3%	－	－
BMDの3%を超える増加	33.0%	13.3%		

1.8.1.3 効能・効果に関連する使用上の注意（案）

1. 以下のいずれかの HIV-1 感染症患者に使用すること。
   ①抗 HIV 薬による治療経験がない患者
   ②ウイルス学的失敗の経験がなく，切り替え前 6 ヵ月間以上においてウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が得られており，エルビテグラビル，エムトリシタビン又はテノホビルに対する耐性関連変異を持たず，本剤への切り替えが適切であると判断される抗 HIV 薬既治療患者
2. 本剤による治療にあたっては，患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。

1.8.1.4 効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

ゲンボイヤ配合錠の第 III 相臨床試験（GS-US-292-0104 試験，GS-US-292-0111 試験及び GS-US-292-0109 試験）において投与された患者背景を考慮して，使用上の注意を設定した。

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定理由

1.8.2.1 用法・用量（案）

【用法・用量】

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

1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

TAF は，HIV-1 の逆転写酵素を阻害するヌクレオチド類似体であるテノホビル（TFV）の第 2 世代の経口プロドラッグである。血漿中で TAF は安定であり，効率的にリンパ球等のヒト末梢血単核細胞（peripheral blood mononuclear cell：PBMC）に移行し，PBMC 内のカテプシン A により TFV に代謝される。このことから，既存の TFV プロドラッグである TDF の投与時と同等以上の抗ウイルス活性を示すために必要な TAF の投与量は TDF よりも少なくなり，TFV の血漿中濃度も低く抑えることが可能となった。TAF の用量については，下記の臨床試験の成績から，10 mg（TAF フマル酸塩として 11.2 mg）と設定した。

一方，ゲンボイヤ配合錠は，STB に含有されている TDF を TAF フマル酸塩に置き換えた新たな配合錠である。このことから EVG，COBI 及び FTC の用量については，STB の承認用量を用いて，EVG 150 mg，COBI 150 mg 及び FTC 200 mg とした。

ゲンボイヤ配合錠の用法については，12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児患者の用法も含め，下記の臨床試験の成績から，ゲンボイヤ配合錠を 1 回 1 錠，1 日 1 回食後に経口投与することとした。

1.8.2.2.1 TAF の用量設定について

TAF 単剤投与時の至適用量を検討するため，HIV-1 感染症患者を対象とした第 I 相臨床試験（GS-US-120-0104 試験）を実施した。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 11 日目までの時間加重平均（$DAVG_{11}$）とした。本試験の概要を表 15 に示した。

表 15　GS-US-120-0104 試験の概要

主要目的	HIV-1 感染症患者を対象として，TAF 8 mg，25 mg 及び 40 mg を 1 日 1 回 10 日間単剤投与した場合の短期間での抗ウイルス効果を，血漿中 HIV-1 RNA 量のベースラインから投与 11 日目までの時間加重平均（$DAVG_{11}$）を指標に，プラセボ又は TDF 300 mg と比較検討する。
試験デザイン	HIV-1 感染症患者を対象に，TAF 単剤の安全性，薬物動態及び抗ウイルス活性を評価する，第 I 相・無作為化・部分盲検・実薬及びプラセボ対照試験
被験薬及び対照薬の用法用量	• 投与群 1（盲検下）： TAF 8 mg（TAF フマル酸塩として 10 mg）を 1 日 1 回，午前中に空腹時投与 • 投与群 2（盲検下）： TAF 25 mg（TAF フマル酸塩として 30 mg）を 1 日 1 回，午前中に空腹時投与 • 投与群 3（盲検下）： TAF 40 mg（TAF フマル酸塩として 50 mg）を 1 日 1 回，午前中に空腹時投与 • 投与群 4（非盲検下）： TDF 300 mg を 1 日 1 回，午前中に空腹時投与 • 投与群 5（盲検下）： TAF のプラセボを 1 日 1 回，午前中に空腹時投与 投与期間：10 日間
被験者数	FAS 解析対象集団 : 38 例（TAF 8 mg 投与群 : 9 例，TAF 25 mg 投与群 : 8 例，TAF 40 mg 投与群：8 例，TDF 300 mg 投与群：6 例，プラセボ投与群：7 例）

本試験における血漿中 HIV-1 RNA 量の $DAVG_{11}$ を表 16 に示した。TAF 8 mg 投与群における抗ウイルス活性は，TDF 300 mg 投与群と同程度であることが示され，また，抗ウイルス活性は TAF の投与量増加に伴い増強したが，TAF 40 mg 投与群における抗ウイルス活性は TAF 25 mg 投与群と同程度であった。また，全ての TAF 投与群における安全性プロファイルは TDF 300 mg 投与群と同程度であった。これらのことから，TAF 単剤投与時の至適用量は，TDF 投与時と同等以上の抗ウイルス活性が期待され，かつ最大薬効が期待できる 25 mg と設定した。

表 16　血漿中 HIV-1 RNA 量の $DAVG_{11}$（GS-US-120-0104 試験）

DAVG (log_{10} copies/mL)	TAF 8 mg (N=9)	TAF 25 mg (N=8)	TAF 40 mg (N=8)	TDF 300 mg (N=6)	プラセボ (N=7)
平均値±S.D. 95% CI	-0.67±0.265 (-0.88, -0.47)	-0.94±0.254 (-1.15, -0.72)	-1.14±0.226 (-1.33, -0.95)	-0.45±0.340 (-0.81, -0.09)	0.13±0.391 (-0.23, 0.49)
Median	-0.76	-0.94	-1.08	-0.48	-0.01
Min, Max	-0.97, -0.24	-1.31, -0.54	-1.46, -0.84	-0.94, 0.11	-0.08, 1.01
p-value vs. プラセボ	0.001	0.001	0.001	0.038	―
p-value vs. TDF 300 mg	0.22	0.017	0.006	―	―
p-value vs. TAF 40 mg	0.003	0.13	―	―	―
p-value vs. TAF 25 mg	0.075	―	―	―	―

1.8.2.2.2 EVG，COBI 及び FTC との配合時における TAF の用量設定について

EVG，COBI 及び FTC と配合した際の TAF の至適用量を決定するため，健康成人被験者を対象として，E/C/F/TAF の配合錠を用いた第 I 相臨床試験（GS-US-292-0101 試験）を実施した。本試験では，EVG 150 mg，COBI 150 mg 及び FTC 200 mg と用量を固定し，それぞれ TAF 25 mg 及び 40 mg の用量を含む 2 種類の配合錠（製剤 1 及び 2）を使用した。これらの配合錠，STB 及び TAF 25 mg 単剤をそれぞれ投与した際の TAF 及び TFV 曝露量の比較によって，TAF の至適用量を検討した。本試験の概要を表 17 に示した。

表 17　GS-US-292-0101 試験の概要

主要目的	健康成人被験者を対象として, STB 及び TAF 単剤投与時との比較により, EVG, COBI, FTC 及び TAF を含有する配合錠（E/C/F/TAF）を投与した際の EVG，COBI，FTC，TAF 及び TFV の相対的バイオアベイラビリティを検討する。
試験デザイン	健康成人被験者を対象に，2 種類の E/C/F/TAF 製剤（製剤 1 及び 2）の相対的バイオアベイラビリティを，STB 及び TAF 単剤と比較検討する，第 I 相・非盲検・クロスオーバー・無作為化・反復投与・複数コホート試験
被験薬及び対照薬の用法用量	［コホート 1：製剤 1］ • 投与群 A：E/C/F/TAF 150/150/200/25 mg（TAF フマル酸塩として 31.1 mg）を含有する配合錠製剤 1 を 1 日 1 回，午前中に食後投与 • 投与群 B：E/C/F/TAF 150/150/200/40 mg（TAF フマル酸塩として 49.7 mg）を含有する配合錠製剤 1 を 1 日 1 回，午前中に食後投与 • 投与群 C：STB を 1 日 1 回，午前中に食後投与 • 投与群 D：TAF 25 mg を 1 日 1 回，午前中に食後投与 ［コホート 2：製剤 2］ • 投与群 E：E/C/F/TAF 150/150/200/25 mg（TAF フマル酸塩として 31.1 mg）を含有する配合錠製剤 2 を 1 日 1 回，午前中に食後投与 • 投与群 F：E/C/F/TAF 150/150/200/40 mg（TAF フマル酸塩として 49.7 mg）を含有する配合錠製剤 2 を 1 日 1 回，午前中に食後投与 • 投与群 C：STB を 1 日 1 回，午前中に食後投与 • 投与群 D：TAF 25 mg を 1 日 1 回，午前中に食後投与 投与期間：12 日間
被験者数	安全性解析対象集団：40 例（コホート 1：20 例，コホート 2：20 例）

E/C/F/TAF の製剤 1 及び 2 を投与した結果，TAF 25 mg 含有製剤は，いずれも TAF 25 mg 単剤投与時と比較して，TAF の AUC_{last} 及び C_{max} は 220～230%に増加し，TFV の AUC_{tau} 及び C_{max} はそれぞれ 300%及び 370%に増加した。また，STB 投与時と比較した場合，TFV の AUC_{tau} 及び C_{max} はそれぞれ 23%及び 14%に減少した（表 18）。なお，E/C/F/TAF の製剤 1 及び 2 を投与した時の EVG，COBI 及び FTC の曝露量は，いずれも STB 投与時と同程度であった。

表 18　TAF 及び TFV の薬物動態パラメータ（GS-US-292-0101 試験）

	E/C/F/TAF 製剤	比較製剤	幾何最小二乗平均値の比（%）（90%CI）
• TAF PK パラメータ（コホート 1：製剤 1）			
	E/C/F/TAF 25 mg (N=19)	TAF 25 mg (N=19)	－
AUC_{last} (ng•hr/mL)	552.1 (40.5)	242.4 (42.4)	221.78 (199.99, 245.95)
C_{max} (ng/mL)	506.9 (54.2)	215.4 (55.0)	222.62 (187.11, 264.87)
• TAF PK パラメータ（コホート 2：製剤 2）			
	E/C/F/TAF 25 mg (N=18)	TAF 25 mg (N=18)	－
AUC_{last} (ng•hr/mL)	558.7 (28.6)	244.9 (34.0)	230.93 (205.52, 259.50)
C_{max} (ng/mL)	472.4 (57.4)	210.8 (43.7)	223.01 (188.40, 263.97)
• TFV PK パラメータ（コホート 1：製剤 1）			
	E/C/F/TAF 25 mg (N=19)	STB (N=19)	－
AUC_{tau} (ng•hr/mL)	834.9 (17.6)	3737.3 (22.3)	22.62 (21.39, 23.91)
C_{max} (ng/mL)	65.9 (50.9)	444.7 (28.9)	14.02 (12.20, 16.11)
C_{tau} (ng/mL)	28.1 (20.3)	73.2 (25.1)	38.93 (36.54, 41.47)
	E/C/F/TAF 25 mg (N=19)	TAF 25 mg (N=19)	－
AUC_{tau} (ng•hr/mL)	834.9 (17.6)	273.4 (23.5)	306.92 (290.34, 324.45)
C_{max} (ng/mL)	65.9 (50.9)	16.3 (24.8)	367.68 (319.98, 422.50)
C_{tau} (ng/mL)	28.1 (20.3)	9.4 (25.9)	301.52 (283.03, 321.22)
• TFV PK パラメータ（コホート 2：製剤 2）			
	E/C/F/TAF 25 mg (N=18)	STB (N=18)	－
AUC_{tau} (ng•hr/mL)	897.8 (12.7)	4089.6 (21.7)	22.47 (21.11, 23.91)
C_{max} (ng/mL)	71.9 (57.3)	505.3 (27.1)	13.54 (11.62, 15.77)
C_{tau} (ng/mL)	31.3 (15.0)	81.6 (22.2)	39.13 (36.46, 41.99)
	E/C/F/TAF 25 mg (N=17)	TAF 25 mg (N=18)	－
AUC_{tau} (ng•hr/mL)	897.8 (12.7)	300.3 (13.4)	299.23 (281.25, 318.37)
C_{max} (ng/mL)	71.9 (57.3)	17.5 (15.1)	370.45 (318.17, 431.34)
C_{tau} (ng/mL)	31.3 (15.0)	10.5 (16.7)	300.33 (279.91, 322.24)

（注）各パラメータの平均値（変動係数）を示した。

GS-US-292-0101 試験の結果から，E/C/F/TAF 150/150/200/25 mg 投与時における TAF の曝露量は，TAF 25 mg 単剤投与時と比較して約 2.5 倍高いことが確認された。TAF は P-gp の基質であり，COBI による P-gp の阻害の影響で，COBI 併用投与時に TAF の曝露量が上昇したと考えられた。このことから，健康成人被験者を対象として，TAF の配合量を 25 mg から 10 mg に処方変更した製剤（E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg）を用いた第 I 相臨床試験（GS-US-292-0103 試験）を実施した。本試験の概要を表 19 に示した。

表 19　GS-US-292-0103 試験の概要

主要目的	健康成人被験者を対象として, EVG+COBI 及び FTC+TAF 投与時との比較により, EVG, COBI，FTC 及び TAF を含有する配合錠（E/C/F/TAF）を投与した際の EVG，COBI，FTC，TAF 及び TFV の相対的バイオアベイラビリティを検討する。
試験デザイン	健康成人被験者を対象に，E/C/F/TAF 製剤の相対的バイオアベイラビリティを，EVG+COBI 及び FTC+TAF と比較検討する，第 I 相・非盲検・クロスオーバー・無作為化・反復投与・複数コホート・単一施設試験
被験薬及び対照薬の用法用量	［コホート 1］ • 投与群 A：E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg（TAF フマル酸塩として 11.2 mg）を含有する配合錠を 1 日 1 回，午前中に食後投与 • 投与群 B：EVG 150 mg 及び COBI 150 mg を 1 日 1 回，午前中に食後投与 ［コホート 2］ • 投与群 A：E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg（TAF フマル酸塩として 11.2 mg）を含有する配合錠を 1 日 1 回，午前中に食後投与 • 投与群 B：FTC 200 mg 及び TAF 25 mg を 1 日 1 回，午前中に食後投与 投与期間：12 日間
被験者数	安全性解析対象集団：34 例（コホート 1：14 例，コホート 2：20 例）

E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg 投与時の TAF の AUC_{last} 及び C_{max} は，FTC 200 mg+TAF 25 mg 投与時に対して，それぞれ 91.42%，98.68%であり同程度であった。同様に TFV の AUC_{tau} 及び C_{max} は, FTC 200 mg+TAF 25 mg 投与時に対して, それぞれ 123.63%, 114.16%であり同程度であった。

また，E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg 投与時の EVG 及び COBI の曝露量は，EVG 150 mg+COBI 150 mg 投与時と, また, FTC の曝露量は FTC 200 mg+TAF 25 mg 投与時と同程度であった（表 20）。

以上の結果から，EVG，COBI 及び FTC と配合した際の TAF の投与量は 10 mg が適切であると考えられ，以降の臨床試験は E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg で実施された。

表 20　TAF，TFV，EVG，COBI 及び FTC の薬物動態パラメータ（GS-US-292-0103 試験）

	E/C/F/TAF 製剤	比較製剤	幾何最小二乗平均値の比（%）（90%CI）
TAF PK パラメータ	E/C/F/TAF 10 mg (N=19)	FTC 200 mg+TAF 25 mg (N=19)	―
AUC_{last} (ng•hr/mL) C_{max} (ng/mL)	250.2 (24.7) 176.9 (35.1)	278.2 (28.8) 179.5 (33.9)	91.42 (84.12, 99.35) 98.68 (84.57, 115.13)
TFV PK パラメータ	E/C/F/TAF 10 mg (N=19)	FTC 200 mg+TAF 25 mg (N=19)	―
AUC_{tau} (ng•hr/mL) C_{max} (ng/mL) C_{tau} (ng/mL)	324.2 (15.4) 19.6 (13.9) 11.4 (17.8)	265.9 (22.2) 19.2 (76.0) 9.2 (23.5)	123.63 (116.97, 130.67) 114.16 (97.52, 133.64) 125.37 (117.72, 133.51)
EVG PK パラメータ	E/C/F/TAF 10 mg (N=14)	EVG 150 mg+COBI 150 mg (N=14)	―
AUC_{tau} (ng•hr/mL) C_{max} (ng/mL) C_{tau} (ng/mL)	22067.1 (26.3) 1943.5 (23.9) 422.2 (54.4)	23099.2 (22.7) 2161.0 (27.0) 418.6 (42.2)	94.87 (91.51, 98.36) 90.32 (85.07, 95.89) 97.83 (88.39, 108.27)
COBI PK パラメータ	E/C/F/TAF 10 mg (N=14)	EVG 150 mg+COBI 150 mg (N=14)	―
AUC_{tau} (ng•hr/mL) C_{max} (ng/mL) C_{tau} (ng/mL)	11209.8 (27.4) 1560.7 (26.1) 34.6 (85.5)	10931.2 (25.5) 1489.4 (23.2) 26.7 (62.1)	102.00 (98.10, 106.06) 104.07 (99.41, 108.94) 116.43 (102.05, 132.83)
FTC PK パラメータ	E/C/F/TAF 10 mg (N=19)	FTC 200 mg+TAF 25 mg (N=19)	―
AUC_{tau} (ng•hr/mL) C_{max} (ng/mL) C_{tau} (ng/mL)	12352.6 (13.5) 1947.0 (21.2) 107.4 (25.8)	10520.9 (13.8) 1788.8 (19.2) 87.5 (20.6)	117.57 (113.72, 121.55) 108.99 (102.81, 115.55) 121.26 (114.66, 128.24)

（注）各パラメータの平均値（変動係数）を示した。

1.8.2.2.3　食事の影響に関する検討

E/C/F/TAF を投与した際の TAF 及び TFV の薬物動態に対する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，E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg を投与する第 I 相臨床試験（GS-US-292-0110 試験）を実施した。本試験の概要を表 21 に示した。

表 21　GS-US-292-0110 試験の概要

主要目的	健康成人被験者を対象として，EVG，COBI，FTC 及び TAF を含有する配合錠（E/C/F/TAF）を投与した際の，TAF 及び TFV の薬物動態に対する食事の影響を検討する。
試験デザイン	健康成人被験者を対象に，E/C/F/TAF を投与した際の，TAF 及び TFV の薬物動態に対する食事の影響を評価する，第 I 相・クロスオーバー・無作為化・非盲検試験
被験薬及び対照薬の用法用量	• 投与群 A：E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg（TAF フマル酸塩として 11.2 mg）を含有する配合錠を空腹時に単回経口投与 • 投与群 B：E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg（TAF フマル酸塩として 11.2 mg）を含有する配合錠を食後（約 400 kcal，脂肪分約 20%）に単回経口投与 • 投与群 C：E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg（TAF フマル酸塩として 11.2 mg）を含有する配合錠を食後（約 800 kcal，脂肪分約 50%）に単回経口投与 1 日目，8 日目及び 15 日目に単回投与
被験者数	安全性解析対象集団：43 例

E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg 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際の TAF 及び TFV の薬物動態パラメータ比を表 22 に示した。

TAF 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_{inf} は 15%増加し，C_{max} は 32%減少した。高カロリー／高脂肪食摂取後に投与した場合には，空腹時投与と比較して

AUC_{inf}は 18%増加し，C_{max}は 37%減少した。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_{inf}は 13%増加し，C_{max}は 16%減少した。高カロリー／高脂肪食摂取後に投与した場合には，空腹時投与と比較して AUC_{inf}は 13%増加し，C_{max}は 16%減少した。

表 22　TAF 及び TFV の薬物動態パラメータ比（GS-US-292-0110 試験）

食事条件 (N=42)	C_{max}	AUC_{inf}	AUC_{last}
TAF			
軽食 vs. 空腹	68.04 (58.96, 78.52)	115.22 (107.14, 123.91)	114.95 (106.82, 123.69)
高カロリー／高脂肪食 vs. 空腹	63.20 (54.76, 72.93)	117.53 (109.28, 126.39)	116.65 (108.40, 125.52)
高カロリー／高脂肪食 vs. 軽食	92.88 (80.49, 107.18)	102.00 (94.85, 109.69)	101.48 (94.30, 109.20)
TFV			
軽食 vs. 空腹	84.11 (75.71, 93.45)	113.54 (108.23, 119.11)	101.38 (97.77, 105.13)
高カロリー／高脂肪食 vs. 空腹	83.76 (75.39, 93.05)	112.68 (107.40, 118.21)	101.39 (97.77, 105.13)
高カロリー／高脂肪食 vs. 軽食	99.58 (89.63, 110.63)	99.24 (94.60, 104.11)	100.00 (96.44, 103.70)

（注）各パラメータの幾何最小二乗平均値の比（%）及び 90% CI を示した。

なお，E/C/F/TAF の TAF 以外の含有成分である EVG，COBI 及び FTC の薬物動態に対する食事の影響は，STB 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第 I 相臨床試験（GS-US-236-0105 試験）で確認している。本試験の概要を表 23 に示した。

表 23　GS-US-236-0105 試験の概要

主要目的	健康成人被験者を対象として，EVG，COBI，FTC 及び TDF を含有する配合錠（STB）を投与した際の，EVG，COBI，FTC 及び TFV の薬物動態に対する食事の影響を検討する。
試験デザイン	健康成人被験者を対象に，STB を投与した際の，EVG，COBI，FTC 及び TFV の薬物動態に対する食事の影響を評価する，第 I 相・クロスオーバー・無作為化・非盲検試験
被験薬及び対照薬の用法用量	• 投与群 A：STB を空腹時に単回経口投与 • 投与群 B：STB を食後（約 400 kcal，脂肪分約 20%）に単回経口投与 • 投与群 C：STB を食後（約 800 kcal，脂肪分約 50%）に単回経口投与 1 日目，8 日目及び 15 日目に単回投与
被験者数	安全性解析対象集団：24 例

STB 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際の EVG，COBI 及び FTC の薬物動態パラメータ比を表 24 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の AUC_{inf}及び C_{max}は，それぞれ 34%及び 22%増加し，高カロリー／高脂肪食摂取後に投与した場合の AUC_{inf}及び C_{max}は，それぞれ 87%及び 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程度であった。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_{inf}及び C_{max}は，それぞれ 17%及び 24%減少した。FTC の曝露量は，空腹時，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同程度であった。

表 24　EVG，COBI 及び FTC の薬物動態パラメータ比（GS-US-236-0105 試験）

食事条件 (N=24)	C_{max}	AUC_{inf}	AUC_{last}
EVG			
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)
COBI			
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)
FTC			
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)

（注）各パラメータの幾何最小二乗平均値の比（%）及び 90% CI を示した。

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，耐性ウイルスの出現を抑制するためには，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。EVG は食後に投与することで，空腹時投与に比べて高い曝露量が得られることから，E/C/F/TAF については食後投与が推奨される結果となった。

また，E/C/F/TAF を日本人に投与した際の EVG，COBI，FTC，TAF 及び TFV の薬物動態に対する食事の影響を検討するため，普通食（約 400 kcal，脂肪分 19%）又は軽食（約 250 kcal，脂肪分 32%）を摂取後に，E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg を投与する第 I 相臨床試験（SBX5-1 試験）を実施した。本試験の概要を表 25 に示した。

表 25　SBX5-1 試験の概要

主要目的	日本人健康成人被験者を対象として，EVG，COBI，FTC 及び TAF を含有する配合錠（E/C/F/TAF）を投与した際の，EVG，COBI，FTC，TAF 及び TFV の薬物動態に対する食事の影響を検討する。
試験デザイン	日本人健康成人被験者を対象に，E/C/F/TAF を投与した際の，EVG，COBI，FTC，TAF 及び TFV の薬物動態に対する食事の影響を評価する，第 I 相・クロスオーバー・無作為化・非盲検試験
被験薬及び対照薬の用法用量	• 空腹時投与： E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg を空腹時に単回経口投与 • 普通食摂取直後投与： E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg を食後（約 400 kcal，脂肪分 19%）に単回経口投与 • 軽食摂取直後投与： E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg を食後（約 250 kcal，脂肪分 32%）に単回経口投与 3 群 3 期クロスオーバー単回投与（投与間隔：10 日以上）
被験者数	安全性解析対象集団：12 例

E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg を空腹時, 軽食摂取直後又は普通食摂取直後に投与した際の EVG, COBI，FTC，TAF 及び TFV の薬物動態パラメータ比を表 26 に示した。

EVG の曝露量は，普通食摂取直後と比較して空腹時に投与した場合，AUC_{inf} 及び C_{max} は，それぞれ 50%及び 57%減少し，同様に，軽食摂取直後と比較して空腹時に投与した場合，AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 51%及び 62%減少した。一方，普通食摂取直後と軽食摂取直後の曝露量は同程度であった。

COBI，FTC，TAF 及び TFV の曝露量は，食事条件に関わらず同程度であった。

表 26　EVG，COBI，FTC，TAF 及び TFV の薬物動態パラメータ比（SBX5-1 試験）

食事条件 (N=12)	C_{max}	AUC_{inf}
EVG		
空腹 vs. 普通食	0.43 (0.32, 0.57)	0.50 (0.42, 0.59)
空腹 vs. 軽食	0.38 (0.28, 0.51)	0.49 (0.42, 0.57)
軽食 vs. 普通食	1.12 (0.99, 1.27)	1.02 (0.95, 1.09)
COBI		
空腹 vs. 普通食	0.98 (0.87, 1.09)	1.15 (1.00, 1.31)
空腹 vs. 軽食	0.93 (0.84, 1.02)	1.00 (0.90, 1.10)
軽食 vs. 普通食	1.05 (0.92, 1.20)	1.15 (1.00, 1.32)
FTC		
空腹 vs. 普通食	0.93 (0.81, 1.05)	1.01 (0.96, 1.05)
空腹 vs. 軽食	0.89 (0.76, 1.04)	1.02 (0.99, 1.06)
軽食 vs. 普通食	1.04 (0.93, 1.17)	0.99 (0.95, 1.02)
TAF		
空腹 vs. 普通食	0.94 (0.66, 1.36)	0.90 (0.76, 1.07)
空腹 vs. 軽食	0.91 (0.59, 1.40)	0.92 (0.73, 1.15)
軽食 vs. 普通食	1.04 (0.73, 1.48)	0.98 (0.80, 1.20)
TFV		
空腹 vs. 普通食	1.04 (0.95, 1.14)	0.97 (0.90, 1.05)
空腹 vs. 軽食	1.00 (0.88, 1.14)	0.94 (0.89, 1.00)
軽食 vs. 普通食	1.04 (0.95, 1.14)	1.03 (0.96, 1.10)

（注）各パラメータの幾何最小二乗平均値の比及び 90% CI を示した。

1.8.2.2.4　小児患者の用量設定について

小児 HIV-1 感染症患者の至適用量を検討するため，12 歳以上 18 歳未満で体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者を対象とした第 II/III 相臨床試験（GS-US-292-0106 試験）を実施した。本試験の概要を表 27 に示した。

表 27　GS-US-292-0106 試験の概要

主要目的	抗 HIV 薬による治療経験がない小児 HIV-1 感染症患者を対象として，EVG，COBI，FTC 及び TAF を含有する配合錠（E/C/F/TAF）の薬物動態，安全性，忍容性及び抗ウイルス活性を評価する。
試験デザイン	抗 HIV 薬による治療経験がない小児 HIV-1 感染症患者（12 歳以上 18 歳未満で 35 kg 以上）を対象に，E/C/F/TAF を投与した際の薬物動態，安全性，忍容性及び抗ウイルス活性を評価する，第 II/III 相・非盲検・多施設共同・2 部・単投与群試験
被験薬及び対照薬の用法用量	• E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg（TAF フマル酸塩として 11.2 mg）を含有する配合錠を 1 日 1 回，午前中に食後投与 投与期間：48 週間（主要評価は 24 週時点）
被験者数	FAS 解析対象集団：48 例

E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg を投与した際の EVG，COBI，FTC，TAF 及び TFV の薬物動態パラメータにおける小児患者の成人被験者に対する比を表 28 に示した。なお，成人被験者については，GS-US-292-0102 試験及び GS-US-292-0103 試験の成績を用いた。これらの結果，小児患者に E/C/F/TAF を投与した際の，EVG，FTC 及び TFV の曝露量は，成人被験者と同程度であった。小児患者における COBI の曝露量は，成人被験者と比較して低値であったが，薬物動態学的増強効果の期待できる曝露量の範囲内であった。また，小児患者における TAF の曝露量も，成人被験

者と比較して低値であったが，成人被験者で実施した他の第 III 相臨床試験（GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験）において，本剤投与群が STB 投与群に対して非劣性を示した際の TAF の曝露量の範囲内であった。

これらのことから，小児患者に対して用量調節は不要であると判断された。

表 28　EVG，COBI，FTC，TAF 及び TFV の薬物動態パラメータ比（GS-US-292-0106 試験）

	AUC_{tau}*	C_{max}	C_{trough}
EVG			
小児患者 vs. 成人被験者	105.78 (94.66, 118.21)	108.05 (97.87, 119.30)	69.31 (52.79, 91.01)
COBI			
小児患者 vs. 成人被験者	78.95 (68.68, 90.75)	78.60 (69.71, 88.62)	60.41 (39.13, 93.26)
FTC			
小児患者 vs. 成人被験者	117.08 (106.68, 128.49)	113.44 (103.49, 124.35)	97.49 (83.42, 113.94)
TAF			
小児患者 vs. 成人被験者	70.72 (56.12, 89.11)	77.71 (59.88, 100.85)	－
TFV			
小児患者 vs. 成人被験者	87.60 (81.23, 94.47)	91.50 (83.93, 99.75)	86.94 (79.73, 94.81)

（注）N=48，各パラメータの幾何最小二乗平均値の比（%）及び 90% CI を示した。*: TAF は AUC_{last} を示した。

1.8.2.2.5 E/C/F/TAF の検証試験

E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg を用いた検証試験として，抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験（GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験）及び抗 HIV 薬による治療経験があり，ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験（GS-US-292-0109 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（案）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 週時点の血漿中 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，E/C/F/TAF 投与群は STB 投与群に対して非劣性であることが示され，F/TDF+3rd Agent 投与群に対しては有意性が示された。

安全性については，E/C/F/TAF 投与群と STB 投与群及び F/TDF+3rd Agent 投与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。

1.8.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

1. 本剤はエルビテグラビル，コビシスタット，エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩の 4 成分を含有した配合錠である。これらの成分を含む製剤と併用しないこと。また，テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤についても併用しないこと。
2. 投与開始時に，クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上であることを確認すること。また，本剤投与後，クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満に低下した場合は，投与の中止を考慮すること。

1.8.2.4 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

EVG，COBI，FTC 及び TFV については，ゲンボイヤ配合錠にこれら成分を含有しており，過量投与となるため，ゲンボイヤ配合錠と併用することを制限した。

また，投与開始時のクレアチニンクリアランス値については，Cockcroft-Gault 計算式から算出する糸球体ろ過率推定値（$eGFR_{CG}$）が 30 mL/min 以上 70 mL/min 未満の HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験（GS-US-292-0112 試験）の成績から設定した。本試験の概要を表 29 に示した。

表 29　GS-US-292-0112 試験の概要

主要目的	軽度から中等度の腎機能障害がある HIV-1 感染症患者を対象として，投与 24 週時点における EVG，COBI，FTC 及び TAF を含有する配合錠（E/C/F/TAF）の腎機能パラメータに対する影響を評価する。
試験デザイン	軽度から中等度の腎機能障害がある HIV-1 感染症患者を対象に，E/C/F/TAF を投与した際の安全性，有効性及び忍容性を評価する，第 III 相・非盲検・多施設共同・複数コホート試験
被験薬及び対照薬の用法用量	• E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg（TAF フマル酸塩として 11.2 mg）を含有する配合錠を 1 日 1 回食後投与 投与期間：96 週間（主要評価は 24 週時点）
被験者数	FAS 解析対象集団：248 例（ART 治療経験群：242 例，ART 治療未経験群：6 例）

軽度又は中等度の腎機能障害を有しており，かつ抗 HIV 薬による治療経験がありウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者のうち，$eGFR_{CG}$ が 50 mL/min 以上／未満で層別した結果を表 30 に示した。その結果，$eGFR_{CG}$ が 50 mL/min 以上／未満で，ゲンボイヤ配合錠の投与後の $eGFR_{CG}$ 推移に違いは認められなかった。また，有効性及び安全性プロファイルについても，腎機能が正常の HIV-1 感染症患者と異なる点は認められなかった。

これらのことから，クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上の患者では，用量調節は不要であると判断し，投与開始時のクレアチニンクリアランスの基準を 30 mL/min 以上と設定した。

表 30　ベースラインからの $eGFR_{CG}$ 変化量（GS-US-292-0112 試験）

	ベースライン$eGFR_{CG}$が 50 mL/min未満 (N=80)	ベースライン$eGFR_{CG}$が 50 mL/min以上 (N=162)	合計 (N=242)
投与 1 週時点	1.5 (-0.8, 4.4)	-0.8 (-4.2, 3.8)	0.4 (-3.1, 4.2)
投与 2 週時点	0.0 (-3.0, 4.6)	-1.4 (-3.9, 2.9)	-0.6 (-3.6, 3.2)
投与 4 週時点	0.0 (-2.5, 3.2)	-1.2 (-5.3, 3.8)	-0.7 (-4.2, 3.6)
投与 8 週時点	0.0 (-2.4, 3.4)	-1.6 (-5.0, 4.0)	-0.9 (-4.1, 3.6)
投与 12 週時点	-0.7 (-3.9, 2.8)	-1.2 (-6.0, 3.0)	-0.8 (-5.2, 2.8)
投与 16 週時点	0.2 (-2.4, 5.4)	-2.2 (-6.0, 2.2)	-0.6 (-5.3, 3.7)
投与 24 週時点	1.2 (-3.9, 5.6)	-0.9 (-4.9, 3.6)	-0.4 (-4.8, 4.5)
投与 36 週時点	0.6 (-2.4, 5.4)	-1.2 (-5.8, 3.7)	-0.8 (-4.8, 4.8)
投与 48 週時点	0.6 (-3.4, 6.9)	-1.4 (-6.3, 4.0)	-0.6 (-5.4, 5.4)
投与 60 週時点	2.1 (-2.4, 7.0)	-0.8 (-4.9, 5.1)	0.0 (-4.4, 6.0)
投与 72 週時点	1.2 (-2.4, 8.4)	0.6 (-5.4, 8.4)	1.2 (-4.4, 8.4)

（注）中央値（第 1 四分位，第 3 四分位）を示した。

なお，本剤投与後にクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満に低下した場合，他の臨床検査項目の評価を含め，注意深く経過観察を行った上で，本剤の投与継続又は中止を判断すべきで

ある。このことから，本剤投与後に，クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満に低下した場合は，本剤の中止を考慮するよう注意喚起することとした。

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

ゲンボイヤ配合錠の含有成分である FTC 及び TAF はいずれも B 型肝炎ウイルス（HBV）に対し抗ウイルス作用を有している。海外では，HIV-1/HBV 重複感染症患者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の報告がある。また，進行した肝疾患又は肝硬変を有する患者では，治療後の肝炎増悪は肝代償不全に至ることがあるため，投与中止は綿密な観察のもと，慎重に行わなければならない。したがって，本剤は抗 HBV 作用を有する FTC 及び TAF を含有することから，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おそれがあるため，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：カルバマゼピン，フェノバルビタール，フェニトイン，ホスフェニトイン，リファンピシン，セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品，ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩，エルゴタミン酒石酸塩，エルゴメトリンマレイン酸塩，メチルエルゴメトリンマレイン酸塩，アスナプレビル，バニプレビル，シンバスタチン，ピモジド，シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ），バルデナフィル塩酸塩水和物，タダラフィル（アドシルカ），ブロナンセリン，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，テラプレビル（「相互作用」の項参照）

1.8.3.2.2 禁忌（案）の設定理由

（1）ゲンボイヤ配合錠の各成分に対し過敏症の既往歴のある患者にゲンボイヤ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）ゲンボイヤ配合錠の含有成分である EVG 及び COBI は CYP3A の基質である。また，COBI は強力な CYP3A 阻害作用を有する。そのため，ゲンボイヤ配合錠と 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，アスナプレビル，バニプレビル，シンバスタチン，ピモジド，シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ），バルデナフィル塩酸塩水和物，タダラフィル（アドシルカ），ブロナンセリン，アゼルニジピン，リバーロキサバン，トリアゾラム及びミダゾラム）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。

また，ゲンボイヤ配合錠と CYP3A を誘導する薬剤（カルバマゼピン，フェノバルビタール，フェニトイン，ホスフェニトイン，リファンピシン及び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 の血漿中濃度が低下し，治療効果の減弱や耐性ウイルスの出現が認められる可能性がある。

さらに，ゲンボイヤ配合錠とカテプシン A 活性阻害作用を有するテラプレビルを併用した場合，PBMC 中の TFV 濃度が低下し，治療効果の減弱や耐性ウイルスの出現が認められる可能性がある。

以上の理由により，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

慎重投与（案）	設定理由
(1) 重度の腎機能障害のある患者［エムトリシタビンの血中濃度が上昇する（「薬物動態」の項参照）。］	本剤の海外臨床試験（GS-US-292-0112 試験）の結果及び国内のエムトリバカプセルの添付文書を参考に設定した。
(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）。］	国内のスタリビルド配合錠の添付文書を参考に設定した。

1.8.3.3.2 重要な基本的注意（案）及びその設定理由

重要な基本的注意（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。

重要な基本的注意（案）	設定理由
(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，主として CYP3A により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を行う，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等，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）。	国内のスタリビルド配合錠の添付文書を参考に設定した。
(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。	本剤は，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 成分を含有する配合錠であり，HIV-1 感染症に対する単独治療薬であるため設定した。
(4) エムトリシタビン又はテノホビルを含む核酸系逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により，重篤な乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が，女性に多く報告されているので，**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。	国内のスタリビルド配合錠の添付文書及び本剤の米国添付文書を参考に設定した。
(5) 抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で，**免疫再構築炎症反応症候群**が報告されている。投与開始後，免疫機能が回復し，**症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス，サイトメガロウイルス，ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現する**ことがある。また，免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症，多発性筋炎，ギラン・バレー症候群，ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので，これらの症状を評価し，**必要時には適切な治療を考慮する**こと。	日和見感染症を有する HIV 感染症患者において，抗 HIV 薬投与後に免疫再構築炎症反応症候群が発現するとの報告があり，注意喚起する必要があると判断し，既存の抗 HIV 薬と同様に設定した。
(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ることが望ましい。	国内のスタリビルド配合錠の添付文書を参考に設定した。
(7) 非臨床試験及び臨床試験において，骨密度の低下と骨代謝の生化学マーカーの上昇が認められ，骨代謝の亢進が示唆された。また，抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験において，骨密度が低下した症例が認められた。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，投与を中止する等，適切な処置を行うこと。	本剤の海外臨床試験（GS-US-292-0104 試験，GS-US-292-0111 試験及び GS-US-292-0109 試験）の結果及び本剤の米国添付文書を参考に設定した。
(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。	国内のスタリビルド配合錠の添付文書を参考に設定した。

重要な基本的注意（案）	設定理由
(9) 抗 HIV 薬の使用により，**体脂肪の再分布／蓄積**が現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。	既存の抗 HIV 薬で体脂肪の再分布／蓄積の報告があるため，国内のスタリビルド配合錠の添付文書及び本剤の米国添付文書を参考に設定した。なお，本剤投与例におけるリポジストロフィーの発現頻度は，0.3%（7/2396 例）であり，いずれも Grade 1 であった。
(10) エムトリシタビン製剤の臨床試験において**皮膚変色**が発現し，その発現頻度は有色人種で高いことが示唆されている。その原因は現在のところ不明である。	国内のスタリビルド配合錠の添付文書を参考に設定した。

1.8.3.3.3 相互作用（案）及びその設定理由

相互作用（案）	設定理由
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。 **コビシスタット：**CYP3A 及び一部が CYP2D6 で代謝され，CYP3A 及び CYP2D6 を阻害する。また，OCT2 の基質であり，P-gp，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 を含むトランスポーターを阻害する。 **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。 **テノホビル アラフェナミド：**カテプシン A，CYP3A 及び P-gp の基質である。 (1) **併用禁忌（併用しないこと）** ＜表記載略＞ (2) **併用注意（併用に注意すること）** ＜表記載略＞	国内のスタリビルド配合錠の添付文書及び本剤の米国添付文書を参考に設定した。

1.8.3.3.4 副作用（案）及びその設定理由

副作用（案）	設定理由
抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の海外臨床試験（投与後 96 週時）において，866 例中 367 例（42.4%）に副作用が認められた。主な副作用は，悪心 90 例（10.4%），下痢 63 例（7.3%），頭痛 53 例（6.1%）等であった。また，抗 HIV 薬による治療経験があり，ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の海外臨床試験（投与後 48 週時）において，959 例中 204 例（21.3%）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢 24 例（2.5%），悪心 22 例（2.3%）等であった。（承認時）	本剤の海外臨床試験（GS-US-292-0104 試験，GS-US-292-0111 試験及び GS-US-292-0109 試験）の結果を基に設定した。

副作用（案）	設定理由
(1) **重大な副作用** 1）**腎不全又は重度の腎機能障害**（1%未満） **腎機能不全，腎不全，急性腎不全，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等，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，投与を中止する等，適切な処置を行う**こと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。 2）**乳酸アシドーシス**（頻度不明）注2) 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，**投与を中止する等，適切な処置を行う**こと。 注 2) 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。	国内のスタリビルド配合錠の添付文書を参考に設定した。
(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。 ＜表及び脚注記載略＞	本剤の海外臨床試験（GS-US-292-0104 試験，GS-US-292-0111 試験及び GS-US-292-0109 試験）の結果を基に設定した。事象名の読み替えは，MedDRA/J V18.0 を使用した。

1.8.3.3.5 高齢者への投与（案）及びその設定理由

高齢者への投与（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。	本剤の高齢者における十分な検討をなされていないため，本剤の米国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

妊婦，産婦，授乳婦等への投与（案）	設定理由
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物試験（サル）においてテノホビルの胎児への移行が報告されている。］ (2) 本剤服用中は**授乳を中止させる**こと。［テノホビル及びエムトリシタビンのヒト乳汁への移行が報告されている。なおエルビテグラビル，コビシスタット及びテノホビル アラフェナミドのヒト乳汁への移行は不明である。動物実験（ラット）においてエルビテグラビル及びコビシスタットの乳汁への移行が報告されている。また，女性の HIV 感染症患者は，乳児の HIV 感染を避けるため，乳児に母乳を与えないことが望ましい。］	妊婦，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。TFV 及び FTC ではヒト乳汁への移行が報告されている。また，EVG 及び COBI では非臨床試験で乳汁への移行が報告されていることから，本剤の米国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

小児等への投与（案）	設定理由
低出生体重児，新生児，乳児，幼児，12 歳未満又は体重 35 kg 未満の小児に対する安全性は確立していない。	本剤の海外臨床試験（GS-US-292-0106 試験）の結果及び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

過量投与（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徴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。	国内のスタリビルド配合錠の添付文書及び本剤の米国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

適用上の注意（案）	設定理由
粉砕時の安定性データは得られていないため，本剤を粉砕して使用しないこと。	国内のスタリビルド配合錠の添付文書を参考に設定した。

1.8.3.3.10 その他の注意（案）及びその設定理由

その他の注意（案）	設定理由
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。	国内のスタリビルド配合錠の添付文書を参考に設定した。

最新の添付文書を参照すること

別添資料 1

20xx 年 xx 月作成（第 x 版）

日本標準商品分類番号
87625

抗ウイルス化学療法剤

ゲンボイヤ®配合錠

Genvoya® Combination Tablets

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

劇薬
処方箋医薬品[注1)]

承認番号	xxxxxxxxxxxxxx
薬価収載	20xx 年 xx 月
販売開始	**20xx 年 xx 月**
国際誕生	2015 年 11 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 6 箇月（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－医師等の処方箋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：カルバマゼピン，フェノバルビタール，フェニトイン，ホスフェニトイン，リファンピシン，セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品，ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩，エルゴタミン酒石酸塩，エルゴメトリンマレイン酸塩，メチルエルゴメトリンマレイン酸塩，アスナプレビル，バニプレビル，シンバスタチン，ピモジド，シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ），バルデナフィル塩酸塩水和物，タダラフィル（アドシルカ），ブロナンセリン，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，テラプレビル（「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 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 アラフェナミドフマル酸塩 11.2 mg（テノホビル アラフェナミドとして 10 mg）
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 19.2 mm，短径 約 8.7 mm，重量 約 1,080 mg
識別コード	GSI-510

【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. 以下のいずれかの HIV-1 感染症患者に使用すること。
① 抗 HIV 薬による治療経験がない患者
② ウイルス学的失敗の経験がなく，切り替え前 6 ヵ月間以上においてウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が得られており，エルビテグラビル，エムトリシタビン又はテノホビルに対する耐性関連変異を持たず，本剤への切り替えが適切であると判断される抗 HIV 薬既治療患者
2. 本剤による治療にあたっては，患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。

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

＜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，コビシスタット，エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩の 4 成分を含有した配合錠である。これらの成分を含む製剤と併用しないこと。また，テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤についても併用しないこと。
2. 投与開始時に，クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上であることを確認すること。また，本剤投与後，クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満に低下した場合は，投与の中止を考慮すること。

【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）重度の腎機能障害のある患者［エムトリシタビンの血中濃度が上昇する（「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スタットを含有するため，主として CYP3A により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を行う，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等，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，コビシスタットと類似の薬理作用を有しているリトナビルを含む製剤，及びエムトリシタビンと類似の薬剤耐性，ウイルス学的特性を有しているラミブジンを含む製剤と併用しないこと。
（4）エムトリシタビン又はテノホビルを含む核酸系逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により，重篤な乳

酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)が，女性に多く報告されているので，**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）抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で，**免疫再構築炎症反応症候群**が報告されている。投与開始後，免疫機能が回復し，**症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス，サイトメガロウイルス，ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現する**ことがある。また，免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症，多発性筋炎，ギラン・バレー症候群，ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので，これらの症状を評価し，**必要時には適切な治療を考慮する**こと。

（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ることが望ましい。

（7）非臨床試験及び臨床試験において，骨密度の低下と骨代謝の生化学マーカーの上昇が認められ，骨代謝の亢進が示唆された。また，抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験において，骨密度が低下した症例が認められた。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，投与を中止する等，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**が現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臨床試験において**皮膚変色**が発現し，その発現頻度は有色人種で高いことが示唆されている。その原因は現在のところ不明である。

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[1]。

コビシスタット：CYP3A 及び一部が CYP2D6 で代謝され，CYP3A 及び CYP2D6 を阻害する[2]。また，OCT2 の基質であり[3]，P-gp，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 を含むトランスポーターを阻害する[4]。

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[5,6]。

テノホビル アラフェナミド：カテプシン A[7,8]，CYP3A[9]及び P-gp[10]の基質である。

（1）併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバマゼピン （テグレトール） フェノバルビタール （フェノバール） フェニトイン （アレビアチン） ホスフェニトイン （ホストイン） リファンピシン （リファジン） セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	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，テノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下する可能性がある。	これら薬剤の CYP3A 及び P-gp の誘導作用によるため。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 （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（末梢血管攣縮，四肢及びその他組織の虚血等）が起こる可能性がある。	コビシスタットの CYP3A 阻害作用によるため。
アスナプレビル （スンベプラ）	アスナプレビルの血中濃度が上昇し，肝臓に関連した有害事象が発現し，また，重症化する可能性がある。	
バニプレビル （バニヘップ）	バニプレビルの血中濃度が上昇し，悪心，嘔吐，下痢の発現が増加する可能性がある。	
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 （アドシルカ）	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。	
ブロナンセリン （ロナセン） アゼルニジピン （カルブロック） リバーロキサバン （イグザレルト）	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。	
テラプレビル （テラビック）	テノホビル アラフェナミドの抗 HIV-1 活性が低下するため，本剤の効果が減弱する可能性がある。	テラプレビルのカテプシン A 活性阻害作用によるため。

（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 ベプリジル塩酸塩水和物 ジソピラミド リドカイン塩酸塩 プロパフェノン塩酸塩 キニジン硫酸塩水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は，これら薬剤の血中濃度をモニタリングすることが望ましい。	コビシスタットの CYP3A 阻害作用によるため。
シクロスポリン タクロリムス水和物 テムシロリムス		
フレカイニド酢酸塩 メキシレチン塩酸塩		
クロナゼパム エトスクシミド	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は，患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
アムロジピンベシル酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 フェロジピン ニカルジピン塩酸塩 ニフェジピン ベラパミル塩酸塩		
パロキセチン塩酸塩水和物 アミトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 トラゾドン塩酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用時にこれら薬剤を増量する場合は慎重に行い，患者の状態を注意して観察することが望ましい。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	コビシスタットの CYP3A 阻害作用によるため。
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，最少量から投与し，安全性を観察しながら増量すること。	
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。	
シルデナフィルクエン酸塩（バイアグラ） タダラフィル（シアリス）	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。	
クロラゼプ酸ニカリウム 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 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。	
ダサチニブ水和物 ラパチニブトシル酸塩水和物 エベロリムス ブデソニド エプレレノン トルバプタン エレトリプタン臭化水素酸塩 クエチアピンフマル酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
デキサメタゾン	エルビテグラビル及びコビシスタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。	デキサメタゾンの CYP3A 誘導作用によるため。
クラリスロマイシン	クラリスロマイシン及びコビシスタットの血中濃度が上昇する可能性がある。	クラリスロマイシン及びコビシスタットの CYP3A 阻害作用によるため。
イトラコナゾール ボリコナゾール	エルビテグラビル，コビシスタット及びこれら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これら薬剤及びコビシスタットの CYP3A 等阻害作用によるため。
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。	コビシスタットの CYP2D6 阻害作用によるため。
酒石酸トルテロジン デキストロメト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 阻害作用によるため。
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（「薬物動態」の項参照）。	エルビテグラビルが多価陽イオンと錯体（キレート）を形成し吸収が抑制されるため。
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（「薬物動態」の項参照）。	コビシスタットが消化管において P-gp を阻害するため。
リファブチン	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し，テノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下する可能性がある。また，リファブチンの活性代謝物である 25-脱アセチル体の血中濃度が上昇する可能性がある（「薬物動態」の項参照）。	リファブチンの CYP3A 及び P-gp 誘導作用，及びコビシスタットの CYP3A 阻害作用によるため。
アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 ガンシクロビル バルガンシクロビル塩酸塩	これら薬剤，テノホビル又はエムトリシタビンの血中濃度が上昇し，これら薬剤又は本剤による有害事象を増強する可能性がある。	尿細管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合，排泄経路の競合により排泄が遅延するため。
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（「薬物動態」の項参照）。	機序不明。
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。	

4. 副作用

抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の海外臨床試験（投与後 96 週時）において，866 例中 367 例（42.4%）に副作用が認められた。主な副作用は，悪心 90 例（10.4%），下痢 63 例（7.3%），頭痛 53 例（6.1%）等であった。また，抗 HIV 薬による治療経験があり，ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の海外臨床試験（投与後 48 週時）において，959 例中 204 例（21.3%）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢 24 例（2.5%），悪心 22 例（2.3%）等であった。（承認時）

（1）重大な副作用

1）**腎不全又は重度の腎機能障害**（1%未満）

腎機能不全，腎不全，急性腎不全，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等，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，投与を中止する等，適切な処置を行う**こと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。

2）**乳酸アシドーシス**（頻度不明）[注2)]

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，**投与を中止する等，適切な処置を行う**こと。

注2) 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。

（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。

種類＼頻度	2%以上	2%未満
代謝及び栄養障害		食欲減退
精神障害		不眠症，異常な夢
神経系障害	頭痛，浮動性めまい	傾眠
胃腸障害	悪心，下痢，放屁	腹部膨満，嘔吐，腹痛，上腹部痛，便秘，消化不良
皮膚及び皮下組織障害		発疹
筋骨格系及び結合組織障害		骨減少症，骨粗鬆症
腎及び尿路障害		蛋白尿
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	

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女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物試験（サル）においてテノホビルの胎児への移行が報告されている[11]。］

（2）本剤服用中は**授乳を中止させる**こと。［テノホビル及びエムトリシタビンのヒト乳汁への移行が報告されている[12]。なおエルビテグラビル，コビシスタット及びテノホビル アラフェナミドのヒト乳汁への移行は不明である。動物実験（ラット）においてエルビテグラビル及びコビシスタットの乳汁への移行が報告されている。また，女性の HIV 感染症患者は，乳児の HIV 感染を避けるため，乳児に母乳を与えないことが望ましい。］

7. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児，12 歳未満又は体重 35 kg 未満の小児に対する安全性は確立していない。

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徴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

粉砕時の安定性データは得られていないため，本剤を粉砕して使用しないこと。

10. その他の注意

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。

【薬物動態】

＜日本人における成績＞

1. 吸収

健康成人男性に本剤を食直後に単回経口投与した時の，エルビテグラビル，コビシスタット，エムトリシタビン，テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータを表 1 に示す[13]。

表 1 本剤単回経口投与時のエルビテグラビル, コビシスタット, エムトリシタビン，テノホビル アラフェナミド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	コビシスタット	エムトリシタビン	テノホビル アラフェナミド	テノホビル
t_{max} (hr)	4.0 (3.0–5.0)	2.5 (2.0–5.0)	2.0 (1.0–4.0)	1.0 (0.3–2.0)	2.0 (1.0-3.0)
C_{max} (μg/mL)	2.5±0.4	1.1±0.3	2.8±0.7	0.16±0.08	0.01±0.00
$t_{1/2}$ (hr)	6.0±1.3	3.2±0.8	13.1±3.1	0.42±0.06	42.5±4.2
AUC_{inf} (μg･hr/mL)	32.3±7.9	6.9±2.9	14.2±2.8	0.15±0.03	0.29±0.05

平均値±標準偏差，12 例（テノホビル アラフェナミド $t_{1/2}$ のみ 3 例），t_{max}：中央値（最小値－最大値）

2. 食事の影響

本剤を空腹時に投与した場合，普通食（413 kcal）摂取時と比較して，エルビテグラビルの C_{max} 及び AUC_{inf} は，それぞれ 57%及び 50%低下し，コビシスタット，エムトリシタビン，テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの C_{max} 及び AUC_{inf} は同程度であった。一方，軽食（250 kcal，32%が脂肪由来）摂取時と普通食摂取時との比較では，いずれの成分も C_{max} 及び AUC_{inf} は同程度であった[13]。

＜海外臨床試験における成績＞

1. 吸収

HIV-1 感染症患者に本剤を食後に反復経口投与した時の，エルビテグラビル，コビシスタット，エムトリシタビン，テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータを表 2 に示す[14]。

表 2 本剤反復経口投与時のエルビテグラビル, コビシスタット, エムトリシタビン，テノホビル アラフェナミド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	コビシスタット	エムトリシタビン	テノホビル アラフェナミド	テノホビル
t_{max} (hr)	3.9 (1.5-12.0)	3.0 (1.5-5.0)	1.5 (0.5-4.0)	1.0 (0.3-3.0)	3.0 (0.8-8.0)
C_{max} (μg/mL)	2.1±0.7	1.5±0.4	2.1±0.4	0.23±0.15	0.02±0.00
$t_{1/2}$ (hr)	6.9±1.2	3.2±0.7	6.5±0.9	0.6±0.3	48.1±31.2
AUC_{tau} (μg･hr/mL)	22.8±7.9	9.5±3.2	11.7±1.9	0.23±0.11	0.33±0.05
C_{trough} (μg/mL)	0.29±0.18	0.02±0.02	0.10±0.04	NC	0.01±0.00

平均値±標準偏差，19 例，t_{max}：中央値（最小値－最大値），NC：未算出

2. 分布

エルビテグラビル：ヒト血漿蛋白に対する結合率は 1 ng/mL～1.6 μg/mL の濃度範囲において濃度に依存せず 98～99%であった。エルビテグラビルの血液中濃度／血漿中濃度比は 0.73 であった[15]。

コビシスタット：ヒト血漿蛋白に対する結合率は 97～98%であり[16]，血液中濃度／血漿中濃度比は 0.5 であった[2]。

エムトリシタビン：ヒト血漿蛋白に対する結合率は，0.02～200 μg/mL の濃度範囲において濃度に依存せず 4%未満であった。

テノホビル アラフェナミド：テノホビル アラフェナミドのヒト血漿蛋白に対する結合率は 77～86%であった[17]。

テノホビル：テノホビルのヒト血漿蛋白に対する結合率は 0.7%未満であった[18]。

3. 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，エルビテグラビルは主に CYP3A により代謝され，また，UGT1A1/3 により，グルクロン酸抱合を受けた[1]。

コビシスタット：肝ミクロソーム及び CYP アイソザイムを用いた *in vitro* 試験において，コビシスタットは主に CYP3A により代謝され，一部 CYP2D6 で代謝された[2]。また，*in vivo* 試料中に，グルクロン酸抱合体は検出されなかった[19]。

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った[20) 21)]。

テノホビル アラフェナミド：経口投与後，末梢血単核球及びマクロファージのカテプシン A 及び肝細胞のカルボキシルエステラーゼ 1 によりテノホビルに代謝され，その後，テノホビルニリン酸に代謝された[7) 8) 22)]。*in vitro* 試験において，テノホビル アラフェナミドは CYP3A でわずかに代謝された[9]。

4. 排泄

エルビテグラビル：健康被験者にリトナビル 100 mg でブーストして ^{14}C-エルビテグラビル 50 mg を単回投与したところ，投与量の 94.8%が糞中に，6.7%が尿中に排泄された[15]。

コビシスタット：健康被験者にコビシスタット 150 mg を 6 日間反復投与した後に ^{14}C-コビシスタット 150 mg を投与したところ，投与量の 86.2%が糞中に，8.2%が尿中に排泄された[19]。

エムトリシタビン：健康被験者にエムトリシタビン 200 mg を反復投与した後 ^{14}C-エムトリシタビンを単回投与したところ，投与量の 86%は尿中に，14%は糞中に回収された[21]。腎クリアランスが推定クレアチニンクリアランスを上回ったことから，糸球体ろ過と尿細管への能動輸送の両方による排泄が示唆された[5]。

テノホビル アラフェナミド:健康被験者に ^{14}C-テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を単回投与したところ，投与量の 47.2%が糞中に，36.2%が尿中に排泄された。その主成分はテノホビルであり，糞中の 99%，尿中の 86%を占めた。また，投与量の 1.4%がテノホビル アラフェナミドとして尿中に排泄された[23]。テノホビルは腎臓での糸球体ろ過と尿細管への能動輸送の両方により排泄された。

5. 小児 HIV-1 感染症患者

12 歳以上 18 歳未満で体重 35 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者を対象とした非盲検試験において，本剤含有成分の薬物動態を検討した。本剤投与時の小児患者におけるエルビテグラビル，コビシスタット，エムトリシタビン，テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータを表3に示す[24]。

表 3　本剤反復経口投与時のエルビテグラビル, コビシスタット, エムトリシタビン, テノホビル アラフェナミド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	コビシスタット	エムトリシタビン	テノホビル アラフェナミド	テノホビル
t_{max} (hr)	4.0 (1.0-8.0)	4.0 (1.1-8.0)	2.0 (0.5-5.0)	1.5 (0.3-5.0)	3.0 (0.3-5.0)
C_{max} (μg/mL)	2.2±0.4	1.2±0.4	2.3±0.5	0.17±0.11	0.02±0.00
$t_{1/2}$ (hr)	6.6±2.6	2.9±0.8	5.4±0.9	0.6±0.3	72.2±117.5
AUC_{tau} (μg·hr/mL)	23.8±6.1	8.2±3.0	14.4±3.5	0.20±0.10	0.29±0.05

平均値±標準偏差，t_{max}：中央値（最小値－最大値）
24 例（コビシスタット，テノホビル アラフェナミド，テノホビルの $t_{1/2}$ 及び AUC_{tau} は 23 例）

6. 腎機能障害を有する HIV-1 感染症患者

エルビテグラビル及びコビシスタット：クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の重度の腎機能障害を有する被験者（非透析患者）における，エルビテグラビル 150 mg 及びコビシスタット 150 mg 投与時のエルビテグラビル及びコビシスタットの AUC は，クレアチニンクリアランスが 90 mL/min 超の被験者に対し，それぞれ約 25%低下及び約 25%上昇した[25]。

エムトリシタビン：クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の重度の腎機能障害を有する被験者における，エムトリシタビンの C_{max} 及び AUC は，クレアチニンクリアランスが 80 mL/min 超の被験者に対し，それぞれ約 30%及び約 200%上昇した[26]。

テノホビル アラフェナミド：クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の重度の腎機能障害を有する被験者（非透析患者）における，テノホビル アラフェナミドの C_{max} 及び AUC は，クレアチニンクリアランスが 90 mL/min 超の被験者に対し，それぞれ 79%及び 92%上昇し，テノホビルの C_{max} 及び AUC は，それぞれ 179%及び 474%上昇した[27]。

7. 肝機能障害を有する HIV-1 感染症患者

エルビテグラビル及びコビシスタット：中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B）を有する被験者における，エルビテグラビル 150 mg 及びコビシスタット 150 mg 投与時のエルビテグラビル及びコビシスタットの AUC は，肝機能正常被験者に対し，エルビテグラビルでは 35%上昇したが，コビシスタットでは変化は認められなかった[28]。

エムトリシタビン：肝機能障害を有する被験者における薬物動態は検討していない。

テノホビル アラフェナミド：軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス A）を有する被験者における，テノホビル アラフェナミドの C_{max} 及び AUC は，肝機能正常被験者に対し，それぞれ 11%及び 8%低下し，テノホビルの C_{max} 及び AUC は，それぞれ 3%及び 11%低下した。また，中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B）を有する被験者における，テノホビル アラフェナミドの C_{max} 及び AUC は，肝機能正常被験者に対し，それぞれ 19%及び 13%上昇し，テノホビルの C_{max} 及び AUC は，それぞれ 12%及び 3%低下した[29]。いずれの成分においても，重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス C）を有する被験者における薬物動態は検討していない。

8. 薬物相互作用

（1）非臨床における薬物相互作用試験

エルビテグラビル：CYP3A に対する弱い阻害作用を示し，CYP3A 及び CYP2C9 に対する誘導作用も認められた[30,31]。また，P-gp，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であり，P-gp，BCRP，OATP1B3 及び MATE1 に対する阻害作用が認められた[32,33]。

コビシスタット：CYP3A に対する強い阻害作用が認められた[34]。CYP2B6，CYP2C8，CYP2D6 及び UGT1A1 に対しても弱い阻害作用を示し，CYP3A に対する弱い誘導作用も認められた[35]。また，P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OCT2 の基質であり，P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, OCT1, OCT2, OCTN1，MRP1，MRP2 及び MRP4 に対する阻害作用を示した[32,36]。

エムトリシタビン：OAT3 の基質である[37]。

テノホビル アラフェナミド：P-gp，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である[10,38]。また，テノホビルは，OAT1，OAT3 及び MRP4 の基質であり，OAT1 に対する弱い阻害作用を示した[39,40]。

（2）臨床における薬物相互作用試験

健康成人に対し，本剤又は本剤の有効成分を含有する製剤と併用薬を投与した時の，本剤の有効成分又は併用薬の薬物動態への影響を表 4～8 に示す。

表 4　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3]	エルビテグラビルの用量	コビシスタット又はリトナビルの用量	例数	他剤併用時／非併用時のエルビテグラビルの薬物動態パラメータ平均比（90%信頼区間）		
					C_{max}	AUC	C_{min}
マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤[41]	20 mL 4 hr 前 単回	50 mg 単回	リトナビル 100 mg 単回	8	0.95 (0.84, 1.07)	0.96 (0.88, 1.04)	1.04 (0.93, 1.17)
	20 mL 4 hr 後 単回			10	0.98 (0.88, 1.10)	0.98 (0.91, 1.06)	1.00 (0.90, 1.11)
	20 mL 2 hr 前 単回			11	0.82 (0.74, 0.91)	0.85 (0.79, 0.91)	0.90 (0.82, 0.99)
	20 mL 2 hr 後 単回			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[41]	40 mg 12 hr 後 1 日 1 回	150 mg 1 日 1 回	コビシスタット 150 mg 1 日 1 回	10	1.02 (0.89, 1.17)	1.03 (0.95, 1.13)	1.18 (1.05, 1.32)
	40 mg 同時 1 日 1 回			16	1.00 (0.92, 1.10)	1.03 (0.98, 1.08)	1.07 (0.98, 1.17)
ケトコナゾール[42]	200 mg 1 日 2 回	150 mg 1 日 1 回	リトナビル 100 mg 1 日 1 回	18	1.17 (1.04, 1.33)	1.48 (1.36, 1.62)	1.67 (1.48, 1.88)
レジパスビル／ソホスブビル[43]	90/400 mg 1 日 1 回	150 mg 1 日 1 回	コビシスタット 150 mg 1 日 1 回	29	0.88 (0.82, 0.95)	1.02 (0.95, 1.09)	1.36 (1.23, 1.49)
オメプラゾール[41]	40 mg 2 hr 前 1 日 1 回	50 mg 1 日 1 回	リトナビル 100 mg 1 日 1 回	9	0.93 (0.83, 1.04)	0.99 (0.91, 1.07)	0.94 (0.85, 1.04)
	20 mg 2 hr 前 1 日 1 回	150 mg 1 日 1 回	コビシスタット 150 mg 1 日 1 回	11	1.16 (1.04, 1.30)	1.10 (1.02, 1.19)	1.13 (0.96, 1.34)
	20 mg 12 hr 後 1 日 1 回			11	1.03 (0.92, 1.15)	1.05 (0.93, 1.18)	1.10 (0.92, 1.32)
リファンピチン[44]	150 mg 隔日 1 回	150 mg 1 日 1 回	コビシスタット 150 mg 1 日 1 回	12	0.91 (0.84, 0.99)	0.79 (0.74, 0.85)	0.33 (0.27, 0.40)
ロスバスタチン[45]	10 mg 単回	150 mg 1 日 1 回	コビシスタット 150 mg 1 日 1 回	10	0.94 (0.83, 1.07)	1.02 (0.91, 1.14)	0.98 (0.83, 1.16)
テラプレビル[46]	750 mg 1 日 3 回	150 mg 1 日 1 回	コビシスタット 150 mg 1 日 1 回	16	0.79 (0.74, 0.85)	0.84 (0.79, 0.89)	1.29 (1.14, 1.46)

注 3）エルビテグラビル製剤投与からの時間（hr：時間）

表 5　併用薬投与時のコビシスタット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4]	エルビテグラビルの用量	コビシスタットの用量	例数	他剤併用時／非併用時のコビシスタットの薬物動態パラメータ平均比（90%信頼区間）		
					C_{max}	AUC	C_{min}
ファモチジン[41]	40 mg 12 hr 後 1 日 1 回	150 mg 1 日 1 回	150 mg 1 日 1 回	10	1.04 (0.99, 1.08)	1.05 (1.02, 1.08)	1.15 (1.06, 1.26)
	40 mg 同時 1 日 1 回			16	1.06 (0.99, 1.13)	1.03 (0.97, 1.11)	1.11 (1.00, 1.24)
レジパスビル／ソホスブビル[43]	90/400 mg 1 日 1 回	150 mg 1 日 1 回	150 mg 1 日 1 回	29	1.25 (1.18, 1.32)	1.59 (1.49, 1.70)	4.25 (3.47, 5.22)
オメプラゾール[41]	20 mg 2 hr 前 1 日 1 回	150 mg 1 日 1 回	150 mg 1 日 1 回	11	0.90 (0.82, 0.99)	0.92 (0.85, 1.01)	0.93 (0.74, 1.17)
	20 mg 12 hr 後 1 日 1 回			11	0.94 (0.85, 1.05)	0.99 (0.89, 1.09)	1.02 (0.82, 1.28)[注5]
テラプレビル[46]	750 mg 1 日 3 回	150 mg 1 日 1 回	150 mg 1 日 1 回	16	0.87 (0.82, 0.93)	1.02 (0.95, 1.09)	3.32 (2.82, 3.92)
ダルナビル[47]	800 mg 1 日 1 回	NA[注6]	150 mg 1 日 1 回[注6]	14	1.06 (1.00, 1.12)	1.09 (1.03, 1.15)	1.11 (0.98, 1.25)

NA：投与せず

注 4）コビシスタット製剤投与からの時間（hr：時間）

注 5）C_{min} のみ 10 例

注 6）ダルナビル／コビシスタットとエムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を用いた薬物動態試験

表 6　併用薬投与時のテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量・投与方法	テノホビル アラフェナミドの用量	例数	他剤併用時／非併用時のテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ平均比（90%信頼区間）		
				C_{max}	AUC	C_{min}
コビシスタット[47]	150 mg 1 日 1 回	8 mg 1 日 1 回	12	2.83 (2.20, 3.65)	2.65 (2.29, 3.07)	NC
セルトラリン[48]	50 mg 1 日 1 回	10 mg 1 日 1 回[注 7)]	19	1.00 (0.86, 1.16)	0.96 (0.89, 1.03)	NC
エファビレンツ[47]	600 mg 1 日 1 回 空腹時	40 mg 1 日 1 回[注 8)]	11	0.78 (0.58, 1.05)	0.86 (0.72, 1.02)	NC
ダルナビル／コビシスタット[47]	800/150 mg 1 日 1 回	25 mg 1 日 1 回[注 8)]	14	0.93 (0.72, 1.21)	0.98 (0.80, 1.19)	NC

NC：未算出

注 7) 本剤を用いた薬物動態試験

注 8) エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を用いた薬物動態試験

表 7　併用薬投与時のテノホ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	テノホビルの用量	例数	他剤併用時／非併用時のテノホビルの薬物動態パラメータ平均比（90%信頼区間）		
				C_{max}	AUC	C_{min}
テラプレビル[46]	750 mg 1 日 3 回	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300 mg 1 日 1 回[注 9)]	16	1.03 (0.91, 1.16)	1.06 (1.02, 1.09)	1.08 (1.05, 1.12)
コビシスタット[47]	150 mg 1 日 1 回	テノホビル アラフェナミド 8 mg 1 日 1 回[注 10)]	12	3.34 (3.02, 3.70)	3.31 (3.10, 3.53)	3.35 (3.12, 3.59)
セルトラリン[48]	50 mg 1 日 1 回	テノホビル アラフェナミド 10 mg 1 日 1 回[注 11)]	19	1.10 (1.00, 1.21)	1.02 (1.00, 1.04)	1.01 (0.99, 1.03)
エファビレンツ[47]	600 mg 1 日 1 回 空腹時	テノホビル アラフェナミド 40 mg 1 日 1 回[注 10)]	11	0.75 (0.67, 0.86)	0.80 (0.73, 0.87)	0.82 (0.75, 0.89)
ダルナビル／コビシスタット[47]	800/150 mg 1 日 1 回	テノホビル アラフェナミド 25 mg 1 日 1 回[注 10)]	11	3.16 (3.00, 3.33)	3.24 (3.02, 3.47)	3.21 (2.90, 3.54)

注 9) スタリビルド配合錠（エルビテグラビル，コビシスタット，エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する抗 HIV 薬）を用いた薬物動態試験

注 10) エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を用いた薬物動態試験

注 11) 本剤を用いた薬物動態試験

表 8　エルビテグラビル製剤及びコビシスタット製剤，コビシスタット製剤，スタリビルド配合錠又は本剤投与時の併用薬の薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量	エルビテグラビルの用量	コビシスタットの用量	例数	他剤併用時／非併用時の併用薬の薬物動態パラメータ平均比（90%信頼区間）		
					C_{max}	AUC	C_{min}
ブプレノルフィン[49]	16~24 mg 1 日 1 回	150 mg 1 日 1 回	150 mg 1 日 1 回	17	1.12 (0.98, 1.27)	1.35 (1.18, 1.55)	1.66 (1.43, 1.93)
ノルブプレノルフィン[49]					1.24 (1.03, 1.49)	1.42 (1.22, 1.67)	1.57 (1.31, 1.88)
デシプラミン（国内未承認）[50]	50 mg 単回	NA	150 mg 1 日 1 回	8	1.24 (1.08, 1.44)	1.65 (1.36, 2.02)	NC
ジゴキシン[50]	0.5 mg 単回	NA	150 mg 1 日 1 回	22	1.41 (1.29, 1.55)	1.08 (1.00, 1.17)	NC
レンバチニブ[43]	90 mg 1 日 1 回	150 mg 1 日 1 回	150 mg 1 日 1 回	29	1.63 (1.51, 1.75)	1.78 (1.64, 1.94)	1.91 (1.76, 2.08)
ソホスブビル[43]	400 mg 1 日 1 回				1.33 (1.14, 1.56)	1.36 (1.21, 1.52)	NC
ソホスブビル主要代謝物[43]					1.33 (1.22, 1.44)	1.44 (1.41, 1.48)	1.53 (1.47, 1.59)
ナロキソン[49]	4~6 mg 1 日 1 回	150 mg 1 日 1 回	150 mg 1 日 1 回	17	0.72 (0.61, 0.85)	0.72 (0.59, 0.87)	NC
ノルゲストメート及びエチニルエストラジオール[51]	0.180/0.215/0.250 mg ノルゲスチメート 1 日 1 回	150 mg 1 日 1 回[注 12)]	150 mg 1 日 1 回[注 12)]	13	2.08 (2.00, 2.17)	2.26 (2.15, 2.37)	2.67 (2.43, 2.92)
エチニルエストラジオール[51]	0.025 mg エチニルエストラジオール 1 日 1 回				0.94 (0.86, 1.04)	0.75 (0.69, 0.81)	0.56 (0.52, 0.61)
メサドン R-メサドン[52]	80~120 mg 1 日 1 回	150 mg 1 日 1 回	150 mg 1 日 1 回	11	1.01 (0.91, 1.13)	1.07 (0.96, 1.19)	1.10 (0.95, 1.28)
メサドン S-メサドン[52]					0.96 (0.87, 1.06)	1.00 (0.89, 1.12)	1.02 (0.89, 1.17)
リファブチン[44]	150 mg 隔日 1 回	150 mg 1 日 1 回	150 mg 1 日 1 回	12	1.09 (0.98, 1.20)[注 13)]	0.92 (0.83, 1.03)[注 13)]	0.94 (0.85, 1.04)[注 13)]
25-脱アセチル体代謝物[44]					4.84 (4.09, 5.74)[注 13)]	6.25 (5.08, 7.69)[注 13)]	4.94 (4.04, 6.04)[注 13)]
ロスバスタチン[45]	10 mg 単回	150 mg 1 日 1 回	150 mg 1 日 1 回	10	1.89 (1.48, 2.42)	1.38 (1.14, 1.67)	NC
テラプレビル[46]	750 mg 1 日 3 回	150 mg 1 日 1 回[注 12)]	150 mg 1 日 1 回[注 12)]	15	1.06 (0.97, 1.16)	1.13 (1.00, 1.29)	1.15 (1.05, 1.25)
ダルナビル[47]	800 mg 1 日 1 回	NA[注 14)]	150 mg 1 日 1 回[注 14)]	14	1.02 (0.96, 1.09)	0.99 (0.92, 1.07)	0.97 (0.82, 1.15)

NA：投与せず，NC：未算出

注 12) スタリビルド配合錠を用いた薬物動態試験

注 13) リファブチン 300 mg 1 日 1 回投与時との比較

注 14) ダルナビル／コビシスタットとエムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を用いた薬物動態試験

【臨床成績】

＜海外臨床試験における成績＞

1. 抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験

292-0104 試験及び 292-0111 試験[53]：スタリビルド配合錠を対照とした無作為化二重盲検並行比較試験2試験の結果を表 9 に示す（投与後 48 週時及び 96 週時）。なお，国内において 292-0104 試験に組み入れられた被験者 10 例（本剤投与群 4 例，スタリビルド配合錠投与群 6 例）における投与後 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合は，本剤投与群及びスタリビルド配合錠投与群ともに 100%であった。

表 9　292-0104 試験及び 292-0111 試験の結果（投与後 48 週時及び 96 週時）

	292－0104 試験		292－0111 試験	
	本剤投与群（435 例）	スタリビルド配合錠投与群（432 例）	本剤投与群（431 例）	スタリビルド配合錠投与群（435 例）
48 週時				
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	405 (93.1%)	401 (92.8%)	396 (91.9%)	386 (88.7%)
群間差（95.002%信頼区間）	0.5%（-3.0%, 4.0%）		3.1%（-0.9%, 7.1%）	
ウイルス学的失敗例[注 15)]	13 (3.0%)	11 (2.5%)	18 (4.2%)	23 (5.3%)
96 週時				
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	388 (89.2%)	381 (88.2%)	362 (84.0%)	358 (82.3%)
群間差（95%信頼区間）	1.3%（-2.9%, 5.5%）		1.7%（-3.3%, 6.8%）	
ウイルス学的失敗例[注 15)]	16 (3.7%)	11 (2.5%)	23 (5.3%)	24 (5.5%)

例数（%）

注 15) 投与後 48 週又は 96 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の症例，治療効果の欠如及び減弱により早期に中止した症例，有害事象，死亡，治療効果の欠如又は減弱以外の理由で中止した症例のうち，中止時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった症例

2. 抗 HIV 薬による治療経験があり，ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験

292-0109 試験[54]：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を含むレジメンから本剤に切り替えた際の，本剤の有効性及び安全性を検討するために実施した，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を含むレジメン継続投与を対照とした無作為化非盲検並行比較試験の結果を表 10 に示す（投与後 48 週時）。

表 10 292-0109 試験の結果（投与後 48 週時）

	本剤投与群（959 例）	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を含むレジメンの継続投与群（477 例）
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	932 （97.2%）	444 （93.1%）
群間差（95%信頼区間）	4.1%（1.6%, 6.7%）	
ウイルス学的失敗例[注 16)]	10（1.0%）	6（1.3%）

例数（%）

注 16) 投与後 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の症例，治療効果の欠如及び減弱により早期に中止した症例，有害事象，死亡，治療効果の欠如又は減弱以外の理由で中止した症例のうち，中止時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった症例

【薬効薬理】

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 プ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のいずれも阻害しない[55]。

コビシスタット： コビシスタットは，CYP3A の選択的な阻害薬である[2]。

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[56]。エムトリシタビン 5'-三リン酸は HIV-1 逆転写酵素の基質であるデオキシシチジン 5'-三リン酸と競合すること及び新生ウイルス DNA に取り込まれた後に DNA 鎖伸長を停止させることにより，HIV-1 逆転写酵素の活性を阻害する[57]。哺乳類の DNA ポリメラーゼ α，β，ε 及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ に対するエムトリシタビン 5'-三リン酸の阻害作用は弱い。

テノホビル アラフェナミド: テノホビル アラフェナミドは，テノホビルのホスホンアミド酸プロドラッグ（2'-デオキシアデノシン一リン酸誘導体）である。テノホビル アラフェナミドは，血漿中の安定性が高く，細胞内透過性を有し，末梢血単核球及びマクロファージ中のカテプシン A により加水分解を受けて細胞内にテノホビルを送達する。その後，細胞内酵素によってリン酸化を受け, テノホビル二リン酸となる[58]。テノホビル二リン酸は，HIV-1 逆転写酵素の基質であるデオキシアデノシン 5'-三リン酸と競合すること及び DNA に取り込まれた後に DNA 鎖伸長を停止させることにより，HIV-1 逆転写酵素の活性を阻害する。哺乳類の DNA ポリメラーゼ α, β 及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ に対するテノホビル二リン酸の阻害作用は弱い[59]。

2. 抗ウイルス作用（*in vitro*）

エルビテグラビル，エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドを細胞培養系で評価した結果，相乗的な抗ウイルス活性が認められた。また，コビシスタットを加えてもエルビテグラビル，エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの抗ウイルス活性は維持された。

エルビテグラビル： ヒト T リンパ芽球様細胞，単球／マクロファージ及び末梢血リンパ球初代培養細胞を用いて，HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対する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_{50}値）は 0.02～1.7 nM の範囲であった[60]。

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[61]。

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_{50} 値は，0.0013～0.64 μM の範囲であった[62,63]。

テノホビル アラフェナミド： ヒト T リンパ芽球様細胞株，単球／マクロファージ及び末梢血リンパ球初代培養細胞を用いて，HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対するテノホビル アラフェナミドの抗ウイルス活性を評価した。テノホビル アラフェナミドの EC_{50} 値は, 0.1～15.7 nM の範囲であった[64]。

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，主要変異が認められた HIV-1 分離株には, D10E, S17N, H51Y, F121Y, S153F/Y, E157Q，D232N，R263K 及び V281M も認められた。

エムトリシタビン： 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[65]。

テノホビル アラフェナミド： テノホビル アラフェナミドに対する感受性が低下した HIV-1 分離株では，K65R 変異が発現しており，K70E 変異も一過性に認められた[66]。

（2）臨床試験

抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者： 292-0104 試験及び 292-0111 試験において，ウイルス学的失敗と判定された被験者のうち，投与 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 copies/mL を超えた被験者から分離した HIV-1 を解析し，19 例（2.2%，19/866 例）の遺伝子型及び表現型解析結果が得られた。遺伝子型解析結果から，エルビテグラビル, エムトリシタビン又はテノホビルの主要耐性関連変異が一つ以上認められたのは，10 例（1.2%，10/866 例）であった。認められた変異は，逆転写酵素領域の M184V/I（9 例），K65R/N（2 例）及び K70R（1 例），インテグラーゼ領域の T66A/I/V（2 例），E92Q（4 例），Q148R（1 例）及び N155H/S（2 例）であった。また，表現型解析結果から, エルビテグラビルに対する感受性が野生株に対して 10.9 倍から 101 倍低下した HIV-1 分離株が 7 例（0.8%，7/866 例）に，エムトリシタビンに対する感受性が野生株に対して 28 倍から 117 倍超低下した HIV-1 分離株が 8 例（0.9%，8/866 例）に，テノホビルに対する感受性が野生株に対して 3 倍低下した HIV-1 分離株が 1 例（0.1%，1/866 例）に認められた。

抗 HIV 薬による治療経験があり，ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者： 292-0109 試験において，投与 48 週時点で遺伝子型及び表現型解析の対象となった被験者に耐性変異は認められなかった。

4. 交差耐性

エルビテグラビル耐性の HIV-1 分離株はエムトリシタビン又はテノホビルに対して交差耐性を示さず，エムトリシタビン又はテノホビル耐性の HIV-1 分離株はエルビテグラビルに対して交差耐性を示さなかった[67]。

エルビテグラビル： エルビテグラビル耐性ウイルスは，変異の種類及び数に応じて，インテグラーゼ阻害薬であるラルテグラビルに対して様々な程度の交差耐性を示す。T66I/A 変異を持つウイルスはラルテグラビルに対する感受性を維持しているが，その他のほとんどのエルビテグラビル耐性ウイルスはラルテグラビルに対する感受性が低下した。エルビテグラビル又はラルテグラビル耐性変異を持つウイルスはドルテグラビルに対する感受性を維持した[68,69]。

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。エムトリシタビン耐性の M184V/I 変異を有する HIV-1 株は，ラミブジンに対して交差耐性を示した。また，アバカビル，ジダノシン及びテノホビルの投与により *in vivo* で出現した K65R 変異を有する HIV-1 株では，エムトリシタビンに対する感受性の低下が確認された[66,70]。

テノホビル アラフェナミド： K65R 及び K70E 変異を持つ HIV-1 株は，アバカビル，ジダノシン，ラミブジン，エムトリシタビン及びテノホビルに対する感受性の低下を示すが，ジドブジンに対する感受性を維持する。T69S 二重挿入変異又は K65R を含む Q151M 複合変異を持ち，核酸系逆転写酵素阻害薬に多剤耐性を示す HIV-1 は，テノホビルに対する感受性の低下を示した[71,72,73]。

【有効成分に関する理化学的知見】

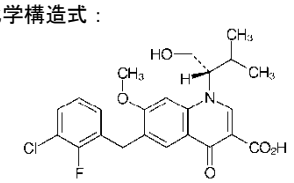
一般名：エルビテグラビル　Elvitegravir

化学名：6-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)methyl]-1-[(2*S*)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

分子式：$C_{23}H_{23}ClFNO_5$

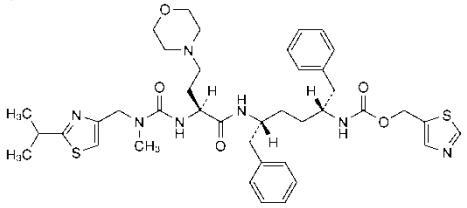
分子量：447.88

化学構造式：



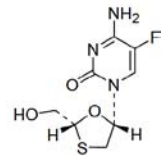
性　状：白色～微黄色の粉末であり，ジメチルスルホキシド，*N*, *N*-ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランに溶けやすく，アセトニトリル，メタノール又はエタノール(95)にやや溶けにくく，2-プロパノールに溶けにくく，水にほとんど溶けない。
融　点：約 163°C
分配係数：LogD＝4.5（pH6.8）

一般名：コビシスタット　Cobicistat
化学名：1,3-Thiazol-5-ylmethyl {(2*R*,5*R*)-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：



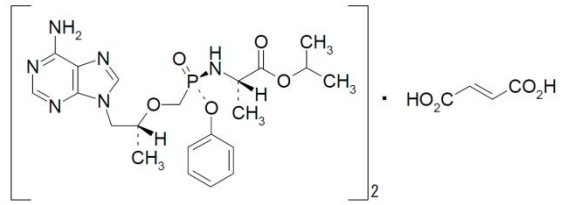
性　状：白色～微黄色の固体であり，アセトニトリル，ジクロロメタン，ジメチルスルホキシド又はメタノールに溶けやすく，水又はヘプタンにほとんど溶けない。
融　点：ガラス転移温度 35°C，約 200°C（分解）
分配係数：4.3（1-オクタノール／pH8.5 のリン酸塩緩衝液）

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 アラフェナミドフマル酸塩
Tenofovir Alafenamide Fumarate
化学名：1-Methylethyl *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate hemifumarate
分子式：$(C_{21}H_{29}N_6O_5P)_2 \cdot C_4H_4O_4$
分子量：1069.00
化学構造式：



性　状：白色～灰白色又は白色～くすんだ黄赤色の粉末であり，メタノールに溶けやすく，エタノール（99.5）にやや溶けやすく，水又は 2-プロパノールにやや溶けにくく，アセトン又はアセトニトリルに溶けにくく，トルエンに極めて溶けにくい。
融　点：約 132°C
分配係数：1.6（1-オクタノール／pH7 のリン酸塩緩衝液）

【承認条件】

1. xxxxx
2. xxxxx
3. xxxxx

【包装】

ゲンボイヤ®配合錠：30 錠／瓶

【主要文献】

1) Ramanathan S . e t al.: Clin P harmacokinet. 5 0(4): 229-244, 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 236-2011）
4) コビシスタットの薬物動態に関する検討（社内資料 216-2072）
5) 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)
6) テノホビルの薬物動態に関する検討（社内資料 901/701）
7) Birkus G. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 51(2): 543-550, 2007
8) Birkus G. et al.: Mol Pharmacol. 74(1): 92-100, 2008
9) テノホビル アラフェナミドの薬物動態に関する検討（社内資料 120-2004）
10) テノホビル アラフェナミドの薬物動態に関する検討（社内資料 120-2018）
11) テノホビルの薬物動態に関する検討（社内資料 1278-005）
12) Benaboud S . et al.: Antimicrob. Agents C hemother. 5 5(3): 1315-1317, 2011
13) 日本人における薬物動態に関する検討（社内資料 SBX5-1）
14) Paul E. S . et al.: J Acquir Immune Defic Syndr. 67(1): 52-58, 2014
15) 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)
16) コビシスタットの薬物動態に関する検討（社内資料 216-2026）
17) テノホビル アラフェナミドの薬物動態に関する検討（社内資料 120-0108/0114）
18) テノホビルの薬物動態に関する検討（社内資料 P2000117）
19) コビシスタットの代謝及び排泄に関する検討（社内資料 216-0111）
20) エムトリシタビンの薬物動態に関する検討（社内資料 15396）
21) 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)
22) テノホビル アラフェナミドの代謝酵素に関する検討（社内資料 120-2031）
23) テノホビル アラフェナミドのマスバランスに関する検討（社内資料 120-0109）
24) 小児 HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験（社内資料 292-0106）
25) 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）
26) エムトリシタビンの薬物動態に関する検討(社内資料 FTC-107)
27) テノホビル アラフェナミドの腎機能障害患者における薬物動態の検討（社内資料 120-0108）
28) Joseph M. C . e t a l.: Antimicrob. Agents C hemother. 5 8(5): 2564-2569, 2014
29) テノホビル アラフェナミドの肝機能障害患者における薬物動態の検討（社内資料 120-0114）
30) エルビテグラビルの薬物動態に関する検討（社内資料 JTK303-027）
31) エルビテグラビルの薬物動態に関する検討（社内資料 JTK303-023）
32) 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 236-2001/2002/2003/2004/2005）
33) エルビテグラビルの薬物動態に関する検討(社内資料 183-2030)
34) コビシスタットの薬物動態に関する検討（社内資料 216-2028）
35) コビシスタットの薬物動態に関する検討（社内資料 216-2029/2070/2071/2075）
36) コビシスタットの薬物動態に関する検討（社内資料 216-2030/2094/2098/2100/2105/2112_236-2008）

37) エムトリシタビンの薬物動態に関する検討（社内資料236-2010）
38) テノホビル アラフェナミドの薬物動態に関する検討（社内資料120-2022）
39) Adrian S. R. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 50(10): 3297-3304, 2006
40) Cihlar T. et al.: Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 20 (4-7): 641-8, 2001
41) Ramanathan S. et al.: J Acquir Immune Defic Syndr. 64 (1): 45-50, 2013
42) ケトコナゾールとの相互作用の検討（社内資料 183-0146）
43) レジパスビル，ソホスブビルとの相互作用の検討（社内資料344-0102）
44) リファブチンとの相互作用の検討（社内資料 216-0123）
45) Joseph M. C. et al.: J Clin Pharmacol. 54(6): 649-656, 2014
46) テラプレビルとの相互作用の検討（社内資料 236-0135）
47) ダルナビル，コビシスタット及びエファビレンツとの相互作用の検討（社内資料 311-0101）
48) セルトラリンとの相互作用の検討（社内資料 292-1316）
49) Robert D. B. et al.: Acquir Immune Defic Syndr. 63(4): 480-484, 2013
50) 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）
51) 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）
52) Robert D. B. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 57(12): 6154-6157, 2013
53) Wohl D. et al.: J Acquir Immune Defic Syndr. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000940.1097, 2016
54) Mills A. et al.: Lancet Infect Dis. 16(1): 43-52, 2016
55) 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）
56) Paff M.T. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 38(6): 1230-1238, 1994
57) Feng J.Y. et al.: FASEB J. 13(12): 1511-1517, 1999
58) Robbins B. L. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 42(3): 612-617, 1998
59) Cihlar T. et al.: Antivir. Chem. Chemother. 8(3): 187-195, 1997
60) 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）
61) 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）
62) Jeong L.S. et al.: J. Med. Chem. 36(2): 181-195, 1993
63) Schinazi R.F. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 36(11): 2423-2431, 1992
64) テノホビル アラフェナミドの抗ウイルス活性に関する検討（社内資料 120-2003/2004/2007/2017）
65) Tisdale M. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 90(12): 5653-5656, 1993
66) テノホビル アラフェナミドフマル酸塩の薬剤耐性に関する検討（社内資料 120-2011）
67) エルビテグラビル，エムトリシタビン及びテノホビルの交差耐性に関する検討（社内資料 120-2020）
68) 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 183-2025）
69) Kobayashi M. et al.: Antimicrob Agents Chemother. 55(2): 813-821, 2011
70) Schinazi R.F. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 37(4): 875-881, 1993
71) テノホビルの薬剤耐性に関する検討（社内資料 15883）
72) Kagan RM. et al.: Antiviral Res. 75(3): 210-218, 2007
73) テノホビル アラフェナミドの薬剤耐性に関する検討（社内資料 120-2014）

【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
〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 3-4-1

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

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

日本たばこ産業株式会社

目次

1.9 一般的名称に係る文書 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　アラフェナミドフマル酸塩 6

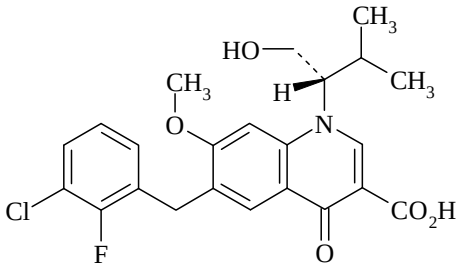
1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 エルビテグラビル

1) 医薬品一般的名称（JAN）

別添 1 のとおり，医薬品一般的名称は平成 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-[(2*S*)-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-[(2*S*)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

2) 国際一般名（INN）

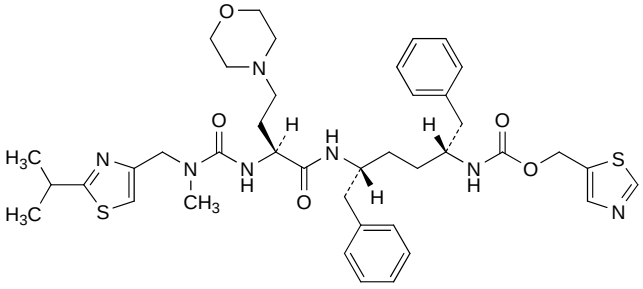
国際一般名は WHO Drug Information, Vol. 22, No. 1, 2008, List 59 により, elvitegravir として r-INN に収載された。

1.9.2 コビシスタット

1) 医薬品一般的名称（JAN）

別添 2 のとおり, 医薬品一般的名称は平成 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）　：コビシスタット
JAN（英名）　：Cobicistat
構造式　：



化学名（日本名）　：{(2*R*,5*R*)-5-[(2*S*)-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 {(2*R*,5*R*)-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

2) 国際一般名（INN）

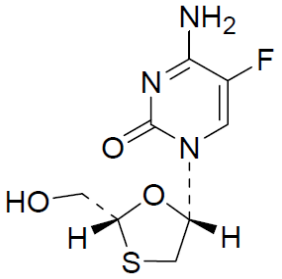
国際一般名は WHO Drug Information, Vol. 25, No.1, 2011，List 65 により，cobicistat として r-INN に収載された。

1.9.3 エムトリシタビン

1) 医薬品一般的名称（JAN）

別添 3 のとおり，医薬品一般的名称は平成 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-[(2*R*,5*S*)-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(1*H*)-オン
化学名（英名）　：4-Amino-5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-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　アラフェナミドフマル酸塩

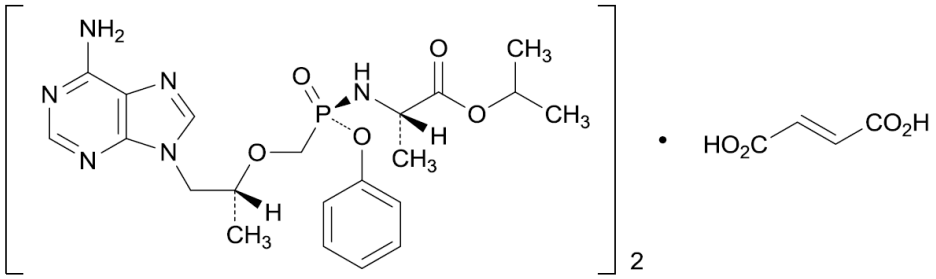
1) 医薬品一般的名称（JAN）

別添 4 のとおり, 医薬品一般的名称は平成 27 年 5 月 18 日付薬食審査発 0518 第 5 号により通知された。

JAN（日本名）　：テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩

JAN（英名）　：Tenofovir Alafenamide Fumarate

構造式　：



化学名（日本名）　：*N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-アミノ-9*H*-プリン-9-イル)-1-メチルエトキシ]メチル}フェノキシホスフィノイル]-L-アラニン 1-メチルエチル　ヘミフマル酸塩

化学名（英名）　：1-Methylethyl *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate hemifumarate

2) 国際一般名（INN）

国際一般名は WHO Drug Information, Vol. 29, No.1, 2015, List 73 により, tenofovir alafenamide として r-INN に収載された。

別添　1

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。

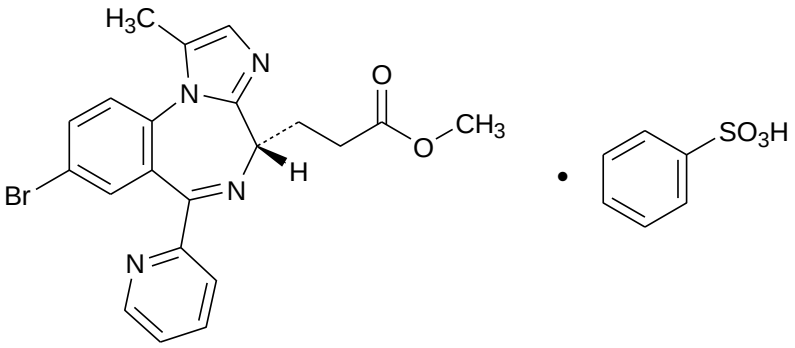
なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

別添

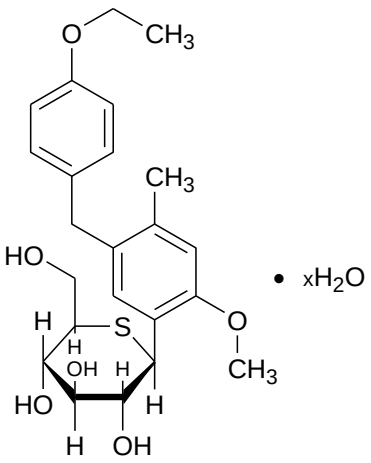
別表２　INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号：　　**23-2-B2**
JAN（日本名）：ファルレツズマブ（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



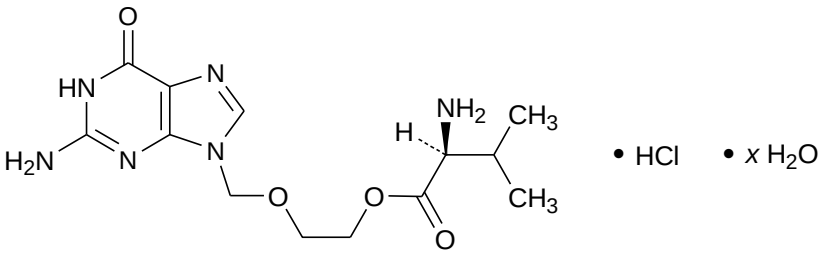
登録番号：　　**23-4-B3**
JAN（日本名）：ルセオグリフロジン水和物
JAN（英　名）：Luseogliflozin Hydrate



登録番号：　　23-4-B4

JAN（日本名）：バラシクロビル塩酸塩水和物

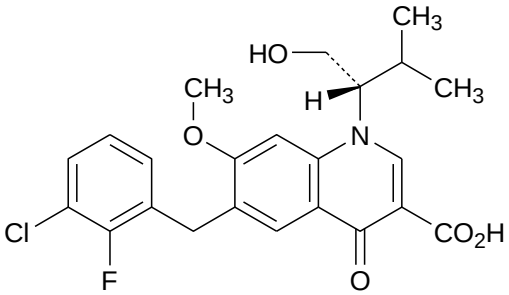
JAN（英　名）：Valaciclovir Hydrochloride Hydrate



登録番号：　　23-4-B6

JAN（日本名）：エルビテグラビル

JAN（英　名）：Elvitegravir



別添　2

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

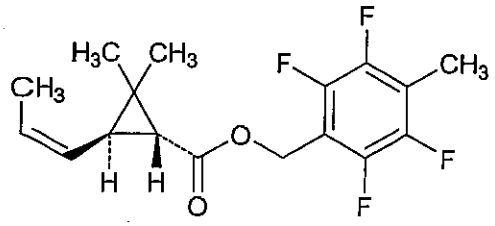
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

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。

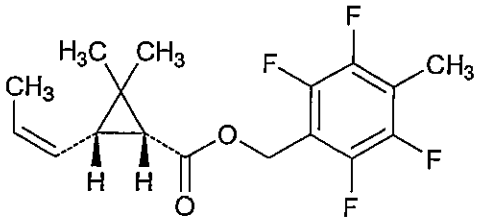
別添

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）

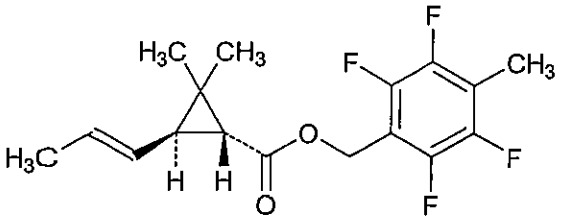
登録番号：　　23-4-A1
JAN（日本名）：プロフルトリン
JAN（英　名）：Profluthrin



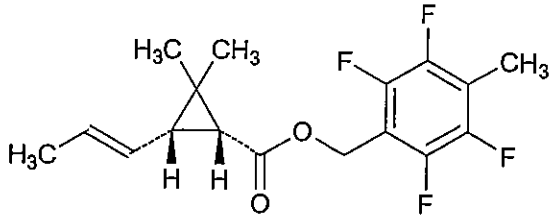
及び鏡像異性体



及び鏡像異性体



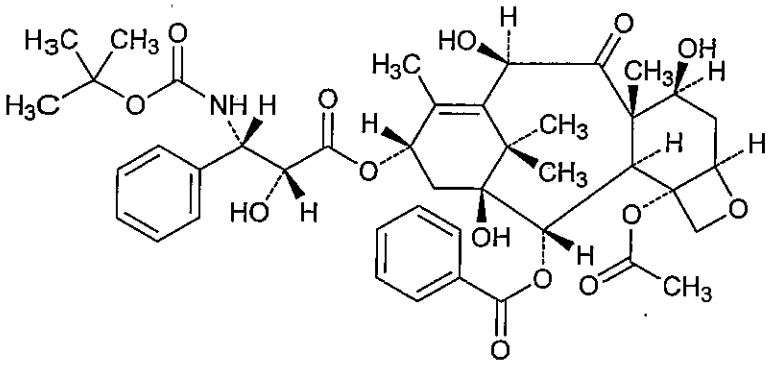
及び鏡像異性体



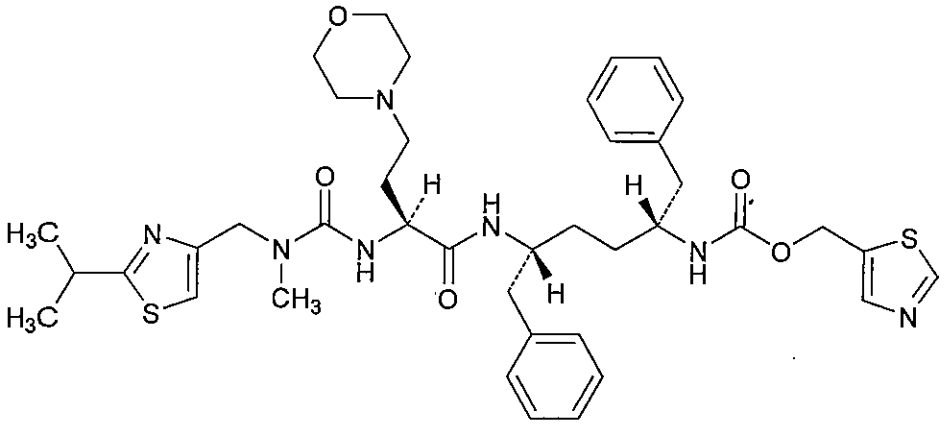
及び鏡像異性体

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

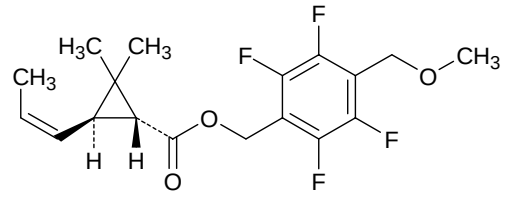
医薬品の一般的名称について（通知）

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。

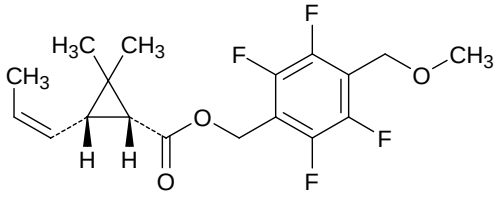
別表１は、医薬品名称調査会においてＪＡＮが決定されましたが、まだＩＮＮとの整合が図られる可能性のある物質について、別表２は、本体若しくは遊離体についてｒ－ＩＮＮが決定しているもの又はＩＳＯ規格として採択されたもので、届出内容について医薬品名称調査会において検討し、ＪＡＮに収載された物質についてまとめたものです。

（別表１）

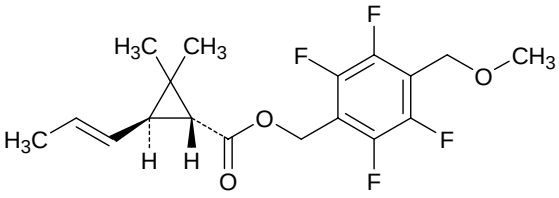
登録番号 ： 14-4-A1
ＪＡＮ（日本名） ：メトフルトリン
ＪＡＮ（英名） ：Metofluthrin



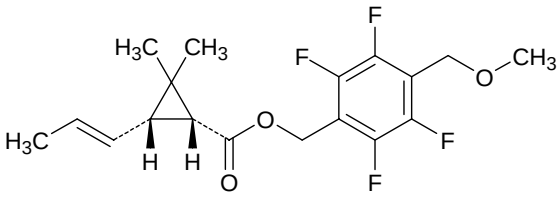
及び鏡像異性体 ,



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体 ,

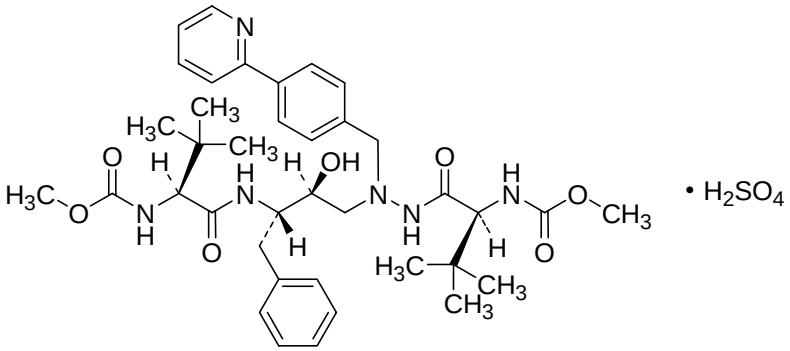


及び鏡像異性体

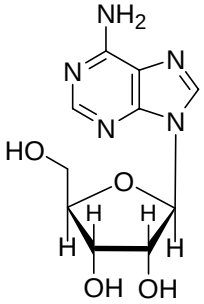
登録番号 ： 15-1-A1
ＪＡＮ（日本名） ：ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）
ＪＡＮ（英名） ：Gemtuzumab Ozogamicin (Genetical Recombination)

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

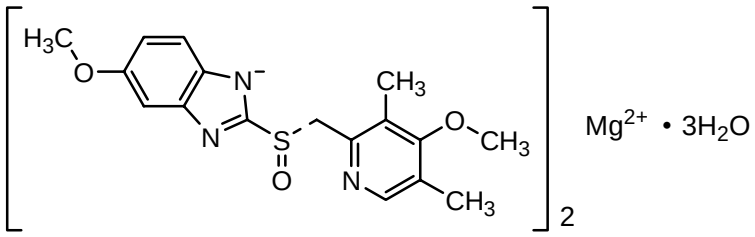


登録番号 ： 15-3-A1
ＪＡＮ（日本名） ：アデノシン
ＪＡＮ（英名） ：Adenosine

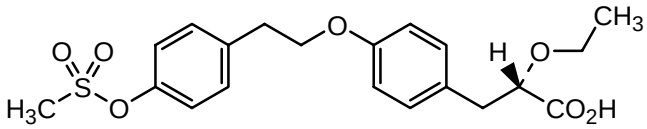


（別表２）

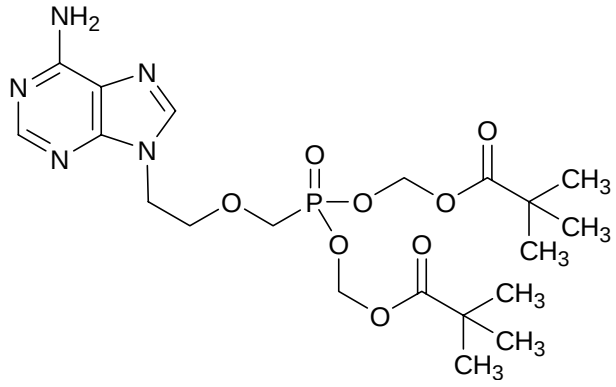
登録番号 ： 15-1-B1
ＪＡＮ（日本名） ： エソメプラゾールマグネシウム水和物
ＪＡＮ（英名） ： Esomeprazole Magnesium Hydrate



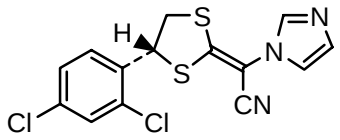
登録番号 ： 15-1-B2
ＪＡＮ（日本名） ： テサグリタザル
ＪＡＮ（英名） ： Tesaglitazar



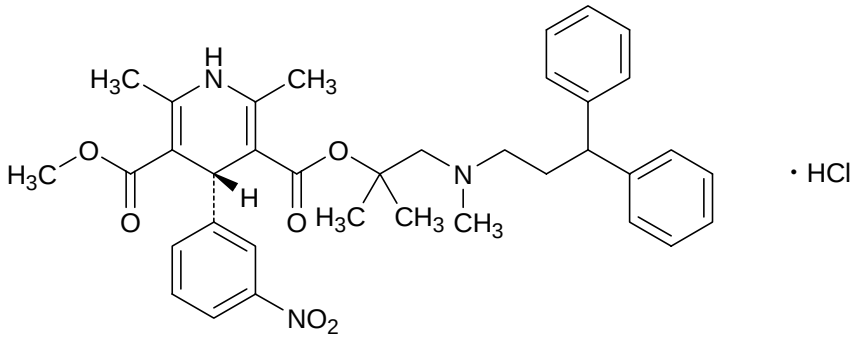
登録番号 ： 15-1-B3
ＪＡＮ（日本名） ： アデホビルピボキシル
ＪＡＮ（英名） ： Adefovir Pivoxil



登録番号 ： 15-1-B4
ＪＡＮ（日本名） ： ルリコナゾール
ＪＡＮ（英名） ： Luliconazole

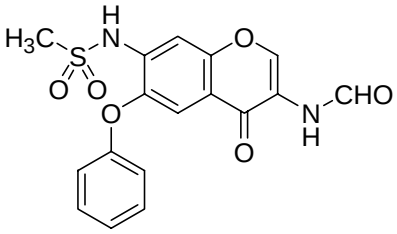


登録番号 ： 15-1-B5
ＪＡＮ（日本名） ：塩酸レルカニジピン
ＪＡＮ（英名） ： Lercanidipine Hydrochloride

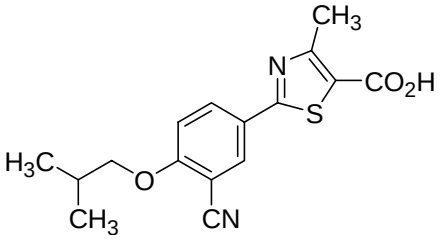


及び鏡像異性体

登録番号 ： 15-1-B6
ＪＡＮ（日本名） ：イグラチモド
ＪＡＮ（英名） ： Iguratimod



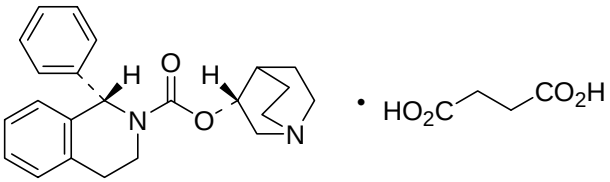
登録番号 ： 15-2-B1
ＪＡＮ（日本名） ：フェブキソスタット
ＪＡＮ（英名） ： Febuxostat



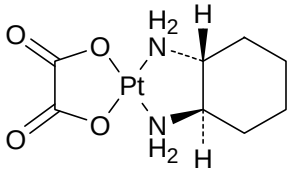
登録番号 ： 15-2-B2
ＪＡＮ（日本名） ：インターフェロン　ベータ-1a（遺伝子組換え）
ＪＡＮ（英名） ： Interferon Beta-1a (Genetical Recombination)

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



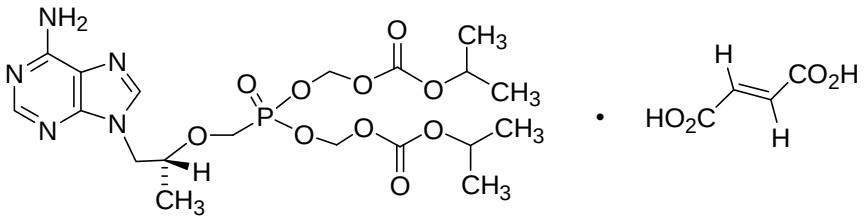
登録番号 ： 15-2-B5
ＪＡＮ（日本名） ：インスリン　デテミル（遺伝子組換え）
ＪＡＮ（英名） ： Insulin Detemir (Genetical Recombination)

構造式なし

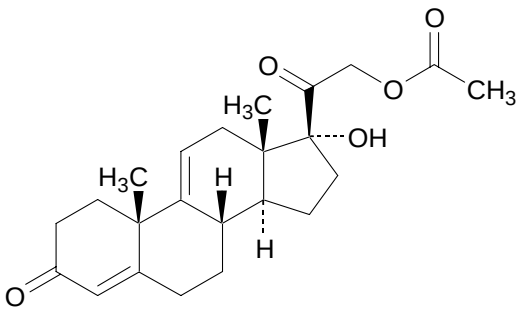
登録番号 ： 15-3-B1
ＪＡＮ（日本名） ： オマリズマブ（遺伝子組換え）
ＪＡＮ（英名） ： Omalizumab (Genetical Recombination)

構造式なし

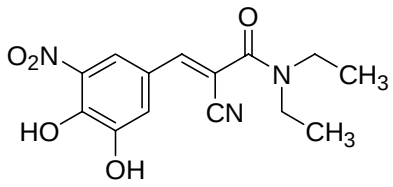
登録番号 ： 15-3-B2
ＪＡＮ（日本名） ： フマル酸テノホビル　ジソプロキシル
ＪＡＮ（英名） ： ：Tenofovir Disoproxil Fumarate



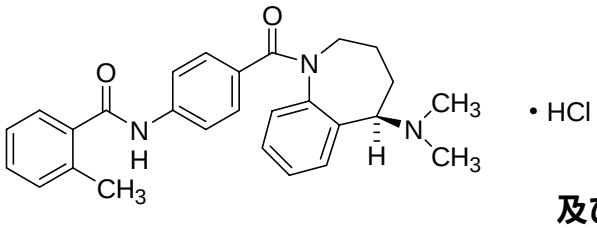
登録番号 ： 15-3-B3
ＪＡＮ（日本名） ：酢酸アネコルタブ
ＪＡＮ（英名） ： Anecortave Acetate



登録番号 ： 15-3-B4
ＪＡＮ（日本名） ： エンタカポン
ＪＡＮ（英名） ： ：Entacapone

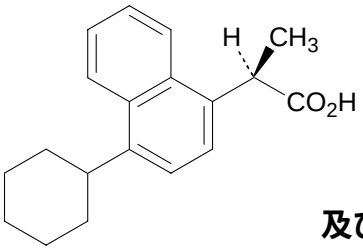


登録番号 ： 15-3-B5
ＪＡＮ（日本名） ：塩酸モザバプタン
ＪＡＮ（英名） ： Mozavaptan Hydrochloride



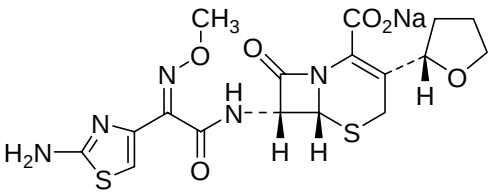
及び鏡像異性体

登録番号 ： 15-3-B6
ＪＡＮ（日本名） ：ベダプロフェン
ＪＡＮ（英名） ： Vedaprofen



及び鏡像異性体

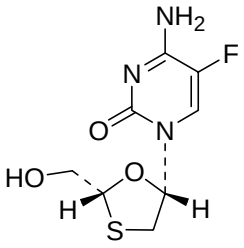
登録番号 ： 15-3-B7
ＪＡＮ（日本名） ：セフォベシンナトリウム
ＪＡＮ（英名） ： Cefovecin Sodium



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

薬食審査発 0518 第 5 号
平 成 27 年 5 月 18 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
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、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。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

（別表）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　25-1-B20

JAN（日本名）：エロツズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Elotuzumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

```
DIQMTQSPSS  LSASVGDRVT  ITCKASQDVG  IAVAWYQQKP  GKVPKLLIYW
                        └──────────┘
ASTRHTGVPD  RFSGSGSGTD  FTLTISSLQP  EDVATYYCQQ  YSSYPYTFGQ

GTKVEIKRTV  AAPSVFIFPP  SDEQLKSGTA  SVVCLLNNFY  PREAKVQWKV
                                    └──────────┘
DNALQSGNSQ  ESVTEQDSKD  STYSLSSTLT  LSKADYEKHK  VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN  RGEC
```

H鎖

```
EVQLVESGGG  LVQPGGSLRL  SCAASGFDFS  RYWMSWVRQA  PGKGLEWIGE
                        └──────────────────────┘
INPDSSTINY  APSLKDKFII  SRDNAKNSLY  LQMNSLRAED  TAVYYCARPD

GNYWYFDVWG  QGTLVTVSSA  STKGPSVFPL  APSSKSTSGG  TAALGCLVKD
┌──────────────────────────────────────────────────┘
YFPEPVTVSW  NSGALTSGVH  TFPAVLQSSG  LYSLSSVVTV  PSSSLGTQTY
└─┐
ICNVNHKPSN  TKVDKKVEPK  SCDKTHTCPP  CPAPELLGGP  SVFLFPPKPK

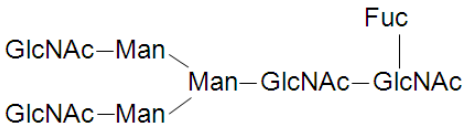
DTLMISRTPE  VTCVVVDVSH  EDPEVKFNWY  VDGVEVHNAK  TKPREEQYNS
            └──────────┘
TYRVVSVLTV  LHQDWLNGKE  YKCKVSNKAL  PAPIEKTISK  AKGQPREPQV

YTLPPSRDEL  TKNQVSLTCL  VKGFYPSDIA  VEWESNGQPE  NNYKTTPPVL
                        └──────────┘
DSDGSFFLYS  KLTVDKSRWQ  QGNVFSCSVM  HEALHNHYTQ  KSLSLSPGK
```

H鎖N299：糖鎖結合；H鎖K449：部分的プロセシング

L 鎖 C214 – H 鎖 C222，H 鎖 C228 – H 鎖 C228，H 鎖 C231 – H 鎖 C231：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6476}H_{9982}N_{1714}O_{2016}S_{42}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2205}H_{3396}N_{582}O_{673}S_{15}$

L 鎖　$C_{1033}H_{1599}N_{275}O_{335}S_{6}$

エロツズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒト SLAM ファミリーメンバー7 （SLAMF7） 抗体の相補性決定部，並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる．エロツズマブは，マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される．エロツズマブは，449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である．

Elotuzumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human SLAM family member 7 (SLAMF7) monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Elotuzumab is produced in mouse myeloma (NS0) cell line. Elotuzumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号　25-2-B3

JAN（日本名）：タバルマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Tabalumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

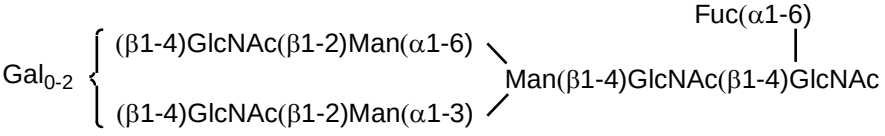
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS RYLAWYQQKP GQAPRLLIYD
ASNRATGIPA RFSGSGSGTD STLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPRTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSNTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H 鎖

QVQLQQWGAG LLKPSETLSL TCAVYGGSFS GYYWSWIRQP PGKGLEWIGE
INHSGSTNYN PSLKSRVTIS VDTSKNQFSL KLSSVTAADT AVYYCARGYY
DILTGYYYYF DYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
TKTYTCNVDH KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSQEE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV
LDSDGSFFLY SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGK

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N300：糖鎖結合；H 鎖 K450：部分的プロセシング
L 鎖 C214－H 鎖 C137，H 鎖 C229－H 鎖 C229，H 鎖 C232－H 鎖 C232：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6518}H_{10008}N_{1724}O_{2032}S_{38}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2231}H_{3401}N_{575}O_{683}S_{14}$

L 鎖　$C_{1028}H_{1607}N_{287}O_{333}S_{5}$

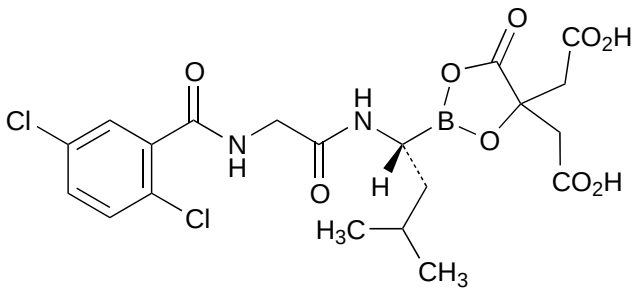
タバルマブは，ヒト B 細胞活性化因子（BAFF）に対する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり，H 鎖 231 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている．タバルマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．タバルマブは，450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

Tabalumab is a recombinant human IgG4 monoclonal antibody against the human B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family (BAFF), whose amino acid residue at position 231 in the H-chain is substituted by Pro. Tabalumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Tabalumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 450 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号　26-1-B4

JAN（日本名）：イキサゾミブクエン酸エステル

JAN（英　名）：Ixazomib Citrate



$C_{20}H_{23}BCl_2N_2O_9$

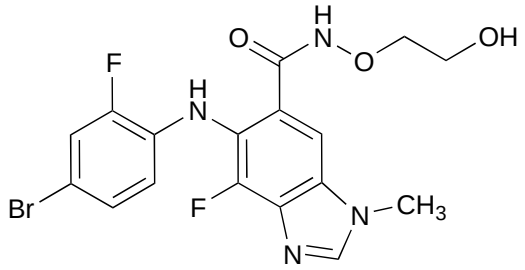
2,2'-{2-[(1*R*)-1-({[(2,5-ジクロロベンゾイル)アミノ]アセチル}アミノ)-3-メチルブチル]-5-オキソ-1,3,2-ジオキサボロラン-4,4-ジイル}二酢酸

2,2'-{2-[(1*R*)-1-({[(2,5-Dichlorobenzoyl)amino]acetyl}amino)-3-methylbutyl]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolane-4,4-diyl}diacetic acid

登録番号　26-1-B5

JAN（日本名）：ビニメチニブ

JAN（英　名）：Binimetinib



$C_{17}H_{15}BrF_2N_4O_3$

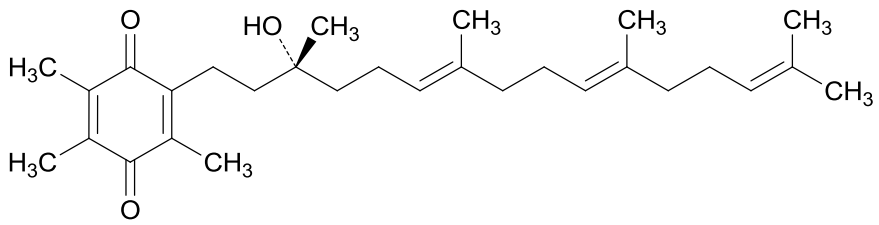
5-[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アミノ]-4-フルオロ-*N*-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1*H*-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミド

5-[(4-Bromo-2-fluorophenyl)amino]-4-fluoro-*N*-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

登録番号　26-1-B6

JAN（日本名）：バチキノン

JAN（英　名）：Vatiquinone



$C_{29}H_{44}O_3$

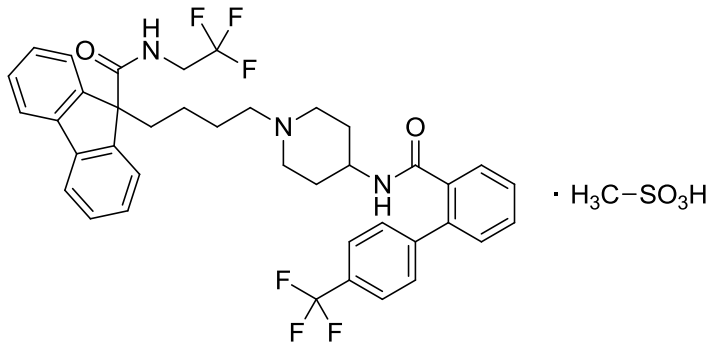
2-[(3*R*,6*E*,10*E*)-3-ヒドロキシ-3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-6,10,14-トリエン-1-イル]-3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン

2-[(3*R*,6*E*,10*E*)-3-Hydroxy-3,7,11,15-tetramethylhexadeca-6,10,14-trien-1-yl]-3,5,6-trimethylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione

登録番号　26-1-B10

JAN（日本名）：ロミタピドメシル酸塩

JAN（英　名）：Lomitapide Mesilate



$C_{39}H_{37}F_6N_3O_2 \cdot CH_4O_3S$

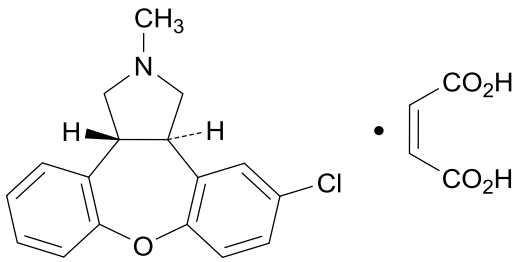
N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9-[4-({4-[4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]カルボキサミド}ピペリジン-1-イル)ブチル]-9*H*-フルオレン-9-カルボキサミド　一メタンスルホン酸塩

N-(2,2,2-Trifluoroethyl)-9-[4-({4-[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]carboxamido}piperidin-1-yl)butyl]-9*H*-fluorene-9-carboxamide monomethanesulfonate

登録番号　26-1-B18

JAN（日本名）：アセナピンマレイン酸塩

JAN（英　名）：Asenapine Maleate



及び鏡像異性体

$C_{17}H_{16}ClNO \cdot C_4H_4O_4$

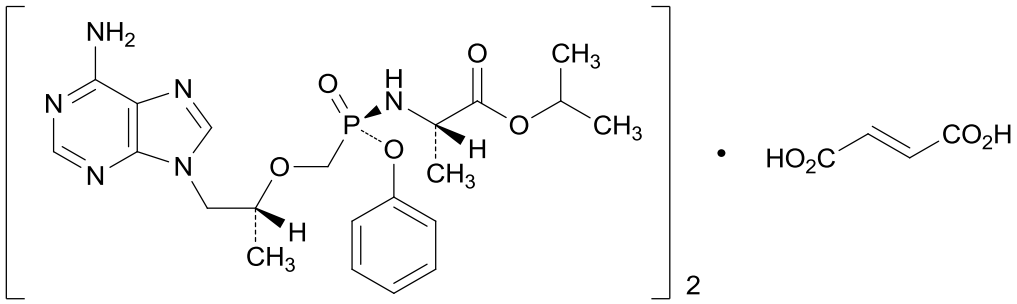
(3a*RS*,12b*RS*)-5-クロロ-2-メチル-2,3,3a,12b-テトラヒドロ-1*H*-ジベンゾ[2,3:6,7]オキセピノ[4,5-c]ピロール　一マレイン酸塩

(3a*RS*,12b*RS*)-5-Chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1*H*-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrole monomaleate

登録番号　26-1-B21

JAN（日本名）：テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩

JAN（英　名）：Tenofovir Alafenamide Fumarate



$(C_{21}H_{29}N_6O_5P)_2 \cdot C_4H_4O_4$

N-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-アミノ-9*H*-プリン-9-イル)-1-メチルエトキシ]メチル}フェノキシホスフィノイル]-L-アラニン 1-メチルエチル　ヘミフマル酸塩

1-Methylethyl *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate hemifumarate

登録番号　26-2-B5

JAN（日本名）：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Pembrolizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASKGVS TSGYSYLHWY QQKPGQAPRL
LIYLASYLES GVPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQHSRDLPL
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV
THQGLSSPVT KSFNRGEC

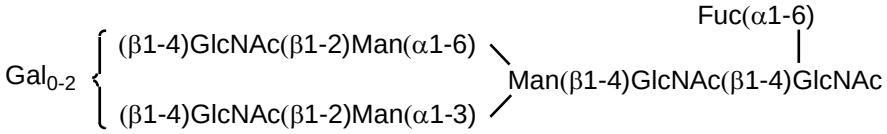
H鎖

QVQLVQSGVE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYYMYWVRQA PGQGLEWMGG
INPSNGGTNF NEKFKNRVTL TTDSSTTTAY MELKSLQFDD TAVYYCARRD
YRFDMGFDYW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT
YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT
LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT
LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS
DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK

H鎖Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖N297：糖鎖結合；H鎖K447：部分的プロセシング

L鎖C218–H鎖C134，H鎖C226–H鎖C226，H鎖C229–H鎖C229：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6504}H_{10004}N_{1716}O_{2036}S_{46}$（タンパク質部分，4本鎖）

H鎖　$C_{2201}H_{3376}N_{578}O_{681}S_{18}$

L鎖　$C_{1051}H_{1630}N_{280}O_{337}S_{5}$

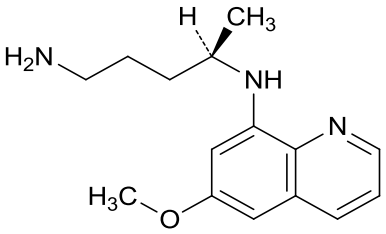
ペムブロリズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒト PD-1 抗体の相補性決定部，並びにヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり，H 鎖 228 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている．ペムブロリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ペムブロリズマブは，447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

Pembrolizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human PD-1 monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG4, whose amino acid residue at position 228 in the H-chain is substituted by Pro. Pembrolizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Pembrolizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 218 amino acid residues each.

登録番号　26-3-B4

JAN（日本名）：プリマキンリン酸塩

JAN（英　名）：Primaquine Phosphate



• $2H_3PO_4$

及び鏡像異性体

$C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$

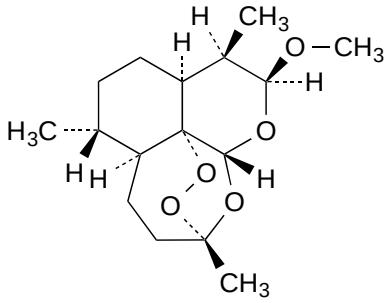
(4*RS*)-*N*⁴-(6-メトキシキノリン-8-イル)ペンタン-1,4-ジアミン　二リン酸塩

(4*RS*)-*N*⁴-(6-Methoxyquinolin-8-yl)pentane-1,4-diamine diphosphate

登録番号　26-4-B1

JAN（日本名）：アルテメテル

JAN（英　名）：Artemether



$C_{16}H_{26}O_5$

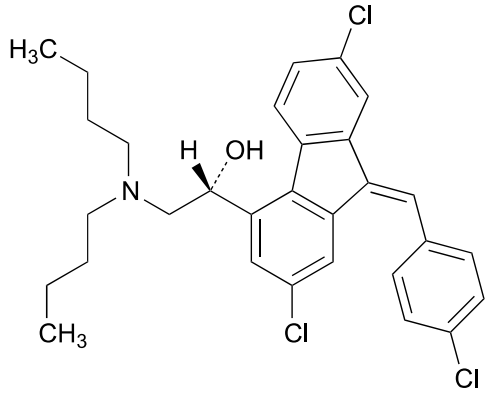
(3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*S*,12*R*,12a*R*)-10-メトキシ-3,6,9-トリメチルデカヒドロ-1*H*-3,12-エポキシ[1,2]ジオキセピノ[4,3-*i*]イソクロメン

(3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*S*,12*R*,12a*R*)-10-Methoxy-3,6,9-trimethyldecahydro-1*H*-3,12-epoxy[1,2]dioxepino[4,3-*i*]isochromene

登録番号　26-4-B2

JAN（日本名）：ルメファントリン

JAN（英　名）：Lumefantrine



及び鏡像異性体

$C_{30}H_{32}Cl_3NO$

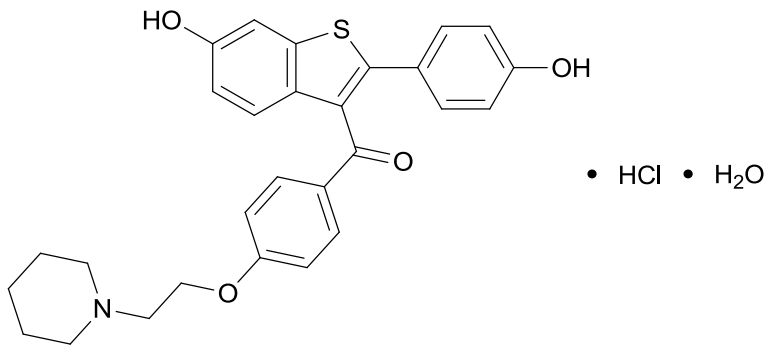
(1*RS*)-2-ジブチルアミノ-1-[(*Z*)-2,7-ジクロロ-9-(4-クロロベンジリデン)-9*H*-フルオレン-4-イル]エタノール

(1*RS*)-2-Dibutylamino-1-[(*Z*)-2,7-dichloro-9-(4-chlorobenzylidene)-9*H*-fluoren-4-yl]ethanol

登録番号　26-5-B2

JAN（日本名）：ラロキシフェン塩酸塩水和物

JAN（英　名）：Raloxifene Hydrochloride Hydrate



$C_{28}H_{27}NO_4S \cdot HCl \cdot H_2O$

[6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゾ[*b*]チエン-3-イル][4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]メタノン　一塩酸塩一水和物

[6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[*b*]thien-3-yl][4-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]methanone monohydrochloride monohydrate

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

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

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

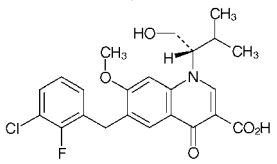
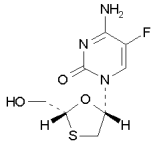
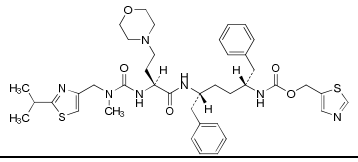
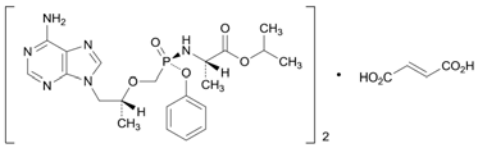
日本たばこ産業株式会社

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

ゲンボイヤ®配合錠に含まれるエルビテグラビル，コビシスタット，エムトリシタビン，テノホビル アラフェナミドフマル酸塩の 4 成分のうち，テノホビル アラフェナミドフマル酸塩は新有効成分含有医薬品に該当する。エルビテグラビル，コビシスタット及びエムトリシタビンの 3 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-[(2*S*)-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 {(2*R*,5*R*)-5-[(2*S*)-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（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-[(2*R*,5*S*)-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(1*H*)-オン（別名エムトリシタビン），その塩類及びそれらの製剤 *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-アミノ-9*H*-プリン-9-イル)-1-メチルエトキシ]メチル}フェノキシホスフィノイル]-L-アラニン 1-メチルエチル（別名テノホビル アラフェナミド），その塩類及びそれらの製剤
構造式	エルビテグラビル  エムトリシタビン  コビシスタット  テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 
効能・効果	HIV-1 感染症
用法・用量	通常，成人及び 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児には，1 回 1 錠（エルビテグラビルとして 150 mg, コビシスタットとして 150 mg, エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドとして 10 mg を含有）を 1 日 1 回食後に経口投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	製剤：ゲンボイヤ®配合錠（1 錠中，エルビテグラビルとして 150 mg，コビシスタットとして 150 mg，エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩として 11.2 mg（テノホビル アラフェナミドとして 10 mg）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 ヵ月	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 ヵ月	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 ヵ月	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 ヵ月	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 ヵ月	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

【コビシスタット】

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 ヵ月	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）

毒　性

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）
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，体重減少と削痩のため投与 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。

毒　性

【エムトリシタビン】

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	>4,000
マウス	経口	>4,000

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	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 ヵ月	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 ヵ月	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 ヵ月	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

【テノホビル アラフェナミドフマル酸】

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	>1,000
イヌ	経口	>270*

*: 急性毒性兆候なし

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
ラット	28 日	経口	1.5/6.25/25/100/400	6.25	400 mg/kg で体重増加抑制（♂），摂餌量減少（♂♀），BUN 及び尿中カルシウムの増加（♂♀），骨塩含量，骨断面積及び骨膜周囲長の減少，大腿骨の海綿骨萎縮（♂♀），胸腺の萎縮に伴う胸腺重量の減少（♂♀），腎臓重量の変動（♂♀），尿細管上皮細胞の巨核化/好塩基性変化（♂♀） 100 mg/kg で尿細管上皮細胞の硝子滴（♂） 25 mg/kg 以上で一過性の体重増加抑制（♂♀） 25 mg/kg 以上（♂）及び 400 mg/kg（♀）で白血球数の減少 6.25 mg/kg 以上で 1,25-ビタミン D_3 の減少（♂♀）
イヌ	28 日	経口	0.1/0.3/1/3/10	1	10 mg/kg で軽微な AST 上昇（♀）， 3 mg/kg 以上で軽微な尿細管上皮細胞の巨核化及び/あるいは好塩基性変化（♂♀）
サル	28 日	経口	3/30	≥30	被験物質に起因した所見なし
マウス	13 週	経口	10/30/100	<10	10 mg/kg 以上で軽微～軽度の鼻甲介の気道・嗅粘膜の好中球浸潤，軽微～中等度の嗅上皮の変性（♂♀） 100 mg/kg で軽微な直腸粘膜上皮のアポトーシスの増加（♂♀）

（次ページに続く）

毒　性

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	5/25/100	25	100 mg/kg で軽微な尿細管上皮細胞の巨核化（♂♀），骨密度の変化（♂♀），軽微～軽度の脛骨海綿骨萎縮（♀） 25 mg/kg 以上で骨代謝マーカーの変化（♂♀）
イヌ	9 ヵ月	経口	2/6/18 (18→12*)	2	18/12 mg/kg で骨代謝マーカーの変化，体重減少による二次的な骨成長の変化，全身状態の悪化に起因したと思われる眼球（脈絡膜・毛様体）・肺・脾臓の組織球浸潤：いずれの所見も 3 ヵ月間の休薬により消失あるいは軽減 6 mg/kg 以上で体重減少（♂），軽度な PR 間隔及び QT 間隔の延長（血清中 T3 濃度の顕著な減少に関連する可能性あり）（♂♀），用量依存的な血液学的及び血液生化学的パラメータの変化（♂♀），尿細管上皮細胞の変性/好塩基性変化及び巨核化（♂♀）

*：18 mg/kg 群は重篤な全身状態の悪化により，雄は投与 45 日目及び雌は 51 日目に用量を 12 mg/kg に変更し投与を継続した。
**：3 ヵ月反復投与後の中間解剖時の結果

副作用

ゲンボイヤ®配合錠　海外臨床試験：GS-US-292-0104 試験，GS-US-292-0111 試験及び GS-US-292-0109 試験

副作用発現率　571/1825 = 31.3%

副作用の種類	発現率
悪心	6.1%
下痢	4.8%
頭痛	3.8%
疲労	3.0%
放屁	2.0%
浮動性めまい	2.0%

等

会　社

製造販売：日本たばこ産業株式会社　　製剤：輸入

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

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（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	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			

資料番号	表 題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
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
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			

資料番号	表 題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
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.7.1-1	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	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（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	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.7.1-1	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	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（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
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.7.1-1	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	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　アラフェナミドフマル酸塩）				
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			

資料番号	表 題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
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.3.1-1	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	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.4.1-2	[GSPEC-232-01 (1.0)] Tenofovir Alafenamide (TAF) Fumarate 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	[TM-004.01] Appearance Test	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-3	[TM-007.01] Clarity of Solution	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-4	[TM-227.00] Identification, Assay, and Impurity Content of Tenofovir Alafenamide Fumarate 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.4.2-5	[TM-228.00] Residual Solvents and [redacted] Content in Tenofovir Alafenamide Fumarate Drug Substance by Headspace Gas Chromatography	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-6	[TM-229.00] Determination of Identity and Fumaric Acid Content in Tenofovir Alafenamide Fumarate Drug Substance by HPLC	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-7	[TM-230.00] Elemental Impurity Analysis of Tenofovir Alafenamide Fumarate Drug Substance by ICP-MS	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-8	[TM-236.00] [redacted] Content of Tenofovir Alafenamide Fumarate Drug Substance by HPLC-MS	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-9	[TM-262 (1.0)] Particle Size Analysis of TAF Fumarate by Laser Light Scattering	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	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.5-1	Reference Standards or Materials	海外	社内資料	評価
3.2.S.5-2	[redacted] Authentic Substance (Lot No.: 6948-AZS-169-1214-155)	海外	社内資料	評価
3.2.S.5-3	[redacted] Authentic Substance (Lot No.: 6948-AZS-202-1344-39)	海外	社内資料	評価
3.2.S.5-4	TAF System Suitability Standard (Lot No.: 7340-03-AZS-467-1649-43)	海外	社内資料	評価
3.2.S.5-5	[redacted] Authentic Substance (Lot No.: GILD-20[redacted]-8381P1-0502)	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.5-6	[redacted] Authentic Substance (Lot No.: GILD-20[redacted]-8381P2-0502)	海外	社内資料	評価
3.2.S.5-7	[redacted] Authentic Substance (Lot No.: GILD-20[redacted]-8382P1-0502)	海外	社内資料	評価
3.2.S.5-8	[redacted] Authentic Substance (Lot No.: GILD-20[redacted]-8382P2-0502)	海外	社内資料	評価
3.2.S.5-9	GS-7339-01 Internal Reference Standard (Lot No.: IRS-A-7339-01-4)	海外	社内資料	評価
3.2.S.5-10	[redacted] Reference Standard (Lot No.: IRS-B-6948-2)	海外	社内資料	評価
3.2.S.5-11	[redacted] Reference Standard (Lot No.: IRS-C-6949-01-1)	海外	社内資料	評価
3.2.S.5-12	GS-7340-03 Reference Standard (Lot No.: RS-B-7340-03-2)	海外	社内資料	評価
3.2.S.5-13	[redacted] Authentic Substance (Lot No.: TC-011-110)	海外	社内資料	評価
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	Manufacturers	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	[GSPEC-247-00.00] [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
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

資料番号	表 題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
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	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5-3	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5-4	[redacted]	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	[GSPEC-233-01 (1.0)] Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) 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	[TM-004.01] Appearance Test（3.2.S.4.2-2（テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩）参照）	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-3	[TM-231 (2.0)] Identification, Assay, and Degradation Products of E/C/F/TAF Tablets by UPLC	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-4	[TM-232.00] Identification, and Content Uniformity of E/C/F/TAF Tablets by HPLC	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-5	[TM-233.00] Dissolution of E/C/F/TAF 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.5.2-6	[TM-234.00] Determination of Specific FTC and TAF Degradation Products in E/C/F/TAF Tablets by UPLC	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-7	[PDM-1895 (1.0)] Development and Rationale for the E/C/F/TAF Tablet Dissolution Method	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	[QAVAL-1659R.02] Validation of TM-234 (STM-2897): Determination of Specific FTC and TAF Degradation Products in E/C/F/TAF Tablets by UPLC	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	[QAVAL-1660R.03] Validation of TM-231 (STM-2273): Identification, Assay and Degradation Products of E/C/F/TAF Tablets by UPLC	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-4	[QAVAL-1664R.01] Validation of TM-233 (STM-2275): Dissolution of E/C/F/TAF Tablets	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-5	[QAVAL-1742R.01] Method Verification Report for Water Content Determination of E/C/F/TAF Tablets by Volumetric Karl Fischer Titration (STM-3159.00)	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-6	[QAVAL-1864R.00] Validation of TM-232 (STM-2274): Identification, Strength, and Content Uniformity of E/C/F/TAF Tablets and Powder Blend by HPLC	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
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 Specification	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	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.6-2	[redacted] Identity Standard (Lot No.: 2983-CLL-118-OP#8)	海外	社内資料	評価
3.2.P.6-3	Cobicistat Related Degradation Product ID Mixture (Lot No.: CM-4629-166)	海外	社内資料	評価
3.2.P.6-4	Elvitegravir System Suitability Standard (or Elvitegravir Resolution Standard) (Lot No.: JC-4809-44)	海外	社内資料	評価
3.2.P.6-5	Elvitegravir (GS-9137) Reference Standard (Lot No.: RS-B-9137-4)	海外	社内資料	評価
3.2.P.6-6	Emtricitabine Reference Standard (Lot No.: RS-C-9019-5)	海外	社内資料	評価
3.2.P.6-7	Cobicistat (GS-9350) Reference Standard (Lot No.: RS-D-9350-7)	海外	社内資料	評価
3.2.P.6-8	Emtricitabine Related Substance ID Mixture Authentic Substance (Lot No.: SJ-3182-72)	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
3.2.P.7-2	[GSPEC-036-00.02] Cap, Child-Resistant, Polypropylene, [redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-3	[GSPEC-037-00.04] Cap, Child-Resistant, Polypropylene, [redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-4	[GSPEC-039-00.06] Desiccant, [redacted] Silica Gel ([redacted])	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-5	[GSPEC-043-00.02] Desiccant, [redacted] Silica Gel, [redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-6	[GSPEC-047-00.06] Polyester Fiber (Coil), [redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-7	[GSPEC-088-00.07] Bottle, HDPE, [redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-8	[GSPEC-163-00.02] Bottle, HDPE, [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.P.7-9	[GSPEC-184-00.03] Cap, Child-Resistant, Polypropylene, [redacted]	海外	社内資料	評価
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.8.2　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 Stability 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	CP[redacted]04B1 25°C/60%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	CP[redacted]04B1 30°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-4	CP[redacted]04B1 40°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-5	CP[redacted]09B1 25°C/60%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-6	CP[redacted]09B1 30°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-7	CP[redacted]09B1 40°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-8	CP[redacted]03B2 25°C/60%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-9	CP[redacted]03B2 30°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-10	CP[redacted]03B2 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.8.3-11	CP[redacted]05B1 25°C/60%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-12	CP[redacted]05B1 30°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-13	CP[redacted]05B1 40°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-14	CP[redacted]07B1 25°C/60%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-15	CP[redacted]07B1 30°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-16	CP[redacted]07B1 40°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-17	CP[redacted]08B1 25°C/60%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-18	CP[redacted]08B1 30°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-19	CP[redacted]08B1 40°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-20	CP[redacted]01B1 -20°C stress bulk	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-21	CP[redacted]01B1 -20°C stress packaged	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-22	CP[redacted]01B1 25°C/60%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-23	CP[redacted]01B1 30°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-24	CP[redacted]01B1 40°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-25	CP[redacted]01B1 50°C stress bulk	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.8.3-26	CP[redacted]01B1 50°C stress packaged	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-27	CP[redacted]01B1 60°C stress bulk	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-28	CP[redacted]01B1 60°C stress packaged	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-29	CP[redacted]01B1 photostability	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-30	[redacted]30°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-31	[redacted] 30°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-32	[redacted] 30°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-33	[redacted] 30°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-34	TAF Strength 30°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-35	Total TAF Degs 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			

資料番号	表 題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
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	[PC-120-2001] Effects of Inhibitors of HIV, HCV and Host Cell Proteases on Cathepsin A-mediated Activation and Antiretroviral Activity of Tenofovir Alafenamide （5.3.5.4-1参照）	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	[PC-120-2002] Tenofovir Alafenamide Antiviral Activity in Combination with Antiretroviral Agents （5.3.5.4-2参照）	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-3	[PC-120-2003] Antiviral Activity of Tenofovir Alafenamide (GS-7340) and Tenofovir against a Panel of Animal Viruses （5.3.5.4-3参照）	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-4	[PC-120-2004] Profiling of Tenofovir Alafenamide (GS-7340) Antiviral Activity against HIV-1 and HIV-2 Clinical Isolates in Primary Cells （5.3.5.4-4参照）	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-5	[PC-120-2007] Cytotoxicity Profile of Tenofovir Alafenamide (GS-7340) （5.3.5.4-5参照）	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-6	[PC-120-2008] Lack of TAF Cytotoxic Effect on Primary Osteoblasts at Clinically Relevant Drug Concentrations	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-7	[PC-120-2009] Cytotoxicity of Tenofovir Alafenamide (GS-7340) in Resting and Dividing Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs) （5.3.5.4-6参照）	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-8	[PC-120-2011] Tenofovir Alafenamide In Vitro Resistance Studies with Wild-Type HIV-1 （5.3.5.4-8参照）	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	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
4.2.1.1-9	[PC-120-2012] TAF *in vitro* Resistance Selection Studies with TDF-Resistant HIV-1 Isolates （5.3.5.4-9参照）	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-10	[PC-120-2013] *In vitro* Evaluation of TAF Resistance Barrier （5.3.5.4-10参照）	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-11	[PC-120-2014] *In vitro* Resistance Profile of TAF against Patient-Derived Recombinant HIV-1 Isolates （5.3.5.4-11参照）	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-12	[PC-120-2015] Tenofovir Alafenamide Resistance Profile in Multi-Cycle MT-2 *in vitro* Assay （5.3.5.4-12参照）	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-13	[PC-120-2017] Metabolism and Antiretroviral Activity of Tenofovir Alafenamide in CD4+ T Cells and Macrophages from Demographically Diverse Donors （5.3.5.4-13参照）	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-14	[PC-120-2019] Development of an HIV-1 Integrase Genotyping Assay for HIV-1 Subtype AE Infected Patients （5.3.5.4-14参照）	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.2　副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	[PC-120-2006] *In vitro* Evaluation of GS-7340 Effects on Mitochondrial DNA Content	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.2-2	[PC-120-2016] Evaluation of Tenofovir Alafenamide (GS-7340) Effects on Human Myeloid and Erythroid Progenitors	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.2-3	[PC-120-2018] Tenofovir Alafenamide is Not a Substrate for Renal Organic Anion Transporters (OATs) and Does Not Exhibit OAT-Dependent Cytotoxicity	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.3　安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	[D2000006] A Cardiovascular Profile Study Following a Single Oral Administration of GS-7340-02 in the Unrestrained Conscious Beagle Dog	[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
4.2.1.3-2	[PC-120-2005] Effects of GS-7340-03 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
4.2.1.3-3	[R990187] A Pharmacological Assessment of the Effect of GS-7340-02 on Gastrointestinal Motility in the Rat	[redacted]	19[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	[R990188] A Pharmacological Safety Assessment of the Effect of GS-7340-02 on the Central Nervous System of the Rat	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted].	海外	社内資料	評価
4.2.1.4　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	[001092/NGE] The Determination of GS-1278 (R-PMPA) in Rat Plasma (heparin) Using High Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-2	[010520/PDW] The Determination of GS-1278 (R-PMPA) in Rhesus Monkey Plasma (EDTA) Using a High Performance Liquid Chromatographic Mass Spectrometric Method	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-3	[010521/PHZ] The Determination of GS-7340 in Rhesus Monkey Plasma (EDTA) Using a High Performance Liquid Chromatographic Mass Spectrometric Method	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-4	[993680/MYS] The Determination of GS-1278 (R-PMPA) in Dog Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) Using High Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-5	[AA01240-RQZ] A High Performance Liquid Chromatographic Mass Spectrometric Method for the Determination of Total GS-1278 (R-PMPA) in Monky PBMC	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted].	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-6	[BA-120-2003] Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GS-7340 and R-PMPA 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
4.2.2.1-7	[BA-120-2004] Validation of a Method for the Determination of GS-7340 and R-PMPA 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-120-2005] Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GS-7340 and R-PMPA in Rabbit 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
4.2.2.1-9	[BA-120-2010] The Determination of GS-7340 in Rhesus Monkey Plasma Using High Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-10	[BA-120-2011] The Determination of Tenofovir in Rhesus Monkey Plasma Using High Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-11	[BA-120-2012] The Determination of GS-1278 (R-PMPA) in Rhesus Monkey Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) Using High Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-12	[BA-120-2013] A High Performance Liquid Chromatographic Mass Spectrometric Method for the Determination of Total GS-1278 (R-PMPA) in Monkey PBMC in PBS	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-13	[TOX-120-001] A High Performance Liquid Chromatgraphic Mass Spectrometric Method for the Determination of GS-1278 (R-PMPA) in Rat Plasma Specific to Gilead Sciences	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2　吸収							
4.2.2.2-1	[99-DDM-1278-001-PK] Analysis of Data from SRI Oral Bioavailability Study M059-98 of GS-7340 in Dogs	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-2	[AD-120-2014] Collection of Samples for Determination of the Pharmacokinetics of GS-7340-02 and GS-7340-03 After a Single Oral Dose to 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
4.2.2.2-3	[AD-120-2015] Collection of Samples for Determination of the Pharmacokinetics of GS-7340-02 and GS-7340-03 After a Single Oral Dose to 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
4.2.2.2-4	[AD-120-2016] Collection of Samples for Determination of the Pharmacokinetics of GS-7340-03 After 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

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
4.2.2.2-5	[AD-120-2033] Plasma and Liver Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide (GS-7340) Following 7-Day Oral Administration in Male Beagle Dogs	[redacted], et al.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-6	[AD-120-2034] Plasma and Liver Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide (TAF) Following Single Oral Administration in Male Beagle Dogs	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-7	[AD-120-2037] Concentration Dependent Permeability of Tenofovir Alafenamide through Caco-2 Cell Monolayers（5.3.2.2-17参照）	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-8	[D990175-PK] Toxicokinetics of a 28-Day Oral Gavage Toxicity Study of GS-7340-02 in the Beagle Dog	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-9	[P2000087] A Single Dose Pharmacokinetic and Oral Bioavailability Study of GS-7340-02 in Rhesus Monkeys	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-10	[P2000114-PK] Toxicokinetics from a 28 Day Toxicity Study of GS-7340-02 and Tenofovir (GS-1278) Administered Orally to Rhesus Monkeys	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-11	[R990130] Tenofovir (GS-1278) Plasma Pharmacokinetics Following a Single Oral Dose of GS-7340-02 in the Male Albino Rat	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-12	[R2000065] Comparison of Plasma Pharmacokinetics in Rats of Tenofovir Following Oral Administration of GS-7340-02 or Tenofovir DF as Either a Suspension in CMC or a Solution in Citric Acid	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.3　分布							
4.2.2.3-1	[AD-120-2009] Absorption and Distribution of ^{14}C-GS-7340 Following Single and Multiple Oral Doses to Dogs	[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
4.2.2.3-2	[AD-120-2011] Pharmacokinetics, Absorption, Distribution, and Excretion of ^{14}C-GS-7340 Following Oral Administration to Mice	[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
4.2.2.3-3	[AD-120-2020] Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-GS-7340 Following Single Oral Administration to Rats	[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
4.2.2.3-4	[AD-120-2026] Plasma Protein Binding of GS-7340 （5.3.2.1-1参照）	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-5	[D990173-BP] Analysis of Data from Oread BioSafety Study G545 "Tissue Distribution of ^{14}C-GS-7340 in Beagle Dogs Following Oral Administration"	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	[AD-120-2008] Profiling and Identification of Metabolites in Selected Plasma, Urine, Bile, Feces, Bone, and Liver Samples from Dogs after Oral Administration of ^{14}C-GS-7340	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-2	[AD-120-2012] Profiling and Identification of Metabolites in Selected Plasma, Urine, Feces, Kidney, Liver, and Nasal Turbinate Samples from Mice after Oral Administration of ^{14}C-GS-7340 and Stability of ^{14}C-GS-7340 *in vitro* using CD-1 Mouse Hepatic Microsomes and Plasma	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-3	[AD-120-2017] *In vitro* Activation of GS-1278, GS-4331 and GS-7340 in Primary Human Hepatocytes （5.3.2.2-6参照）	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-4	[AD-120-2021] Profiling and Identification of Metabolites in Selected Plasma, Urine, Bile, and Feces Samples from Rats after Oral Administration of ^{14}C-GS-7340	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-5	[AD-120-2023] *In vitro* Metabolism of GS-7340 in Hepatic Subcellular Fractions from Dog and Human （5.3.2.2-10参照）	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-6	[AD-120-2024] *In vitro* Metabolism of GS-7340 in Intestinal Subcellular Fractions from Dog and Human （5.3.2.2-11参照）	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	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
4.2.2.4-7	[AD-120-2025] *In vitro* Metabolism of GS-7340 in Plasma from Dog and Human （5.3.2.2-12参照）	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5-1	[AD-120-2007] Pharmacokinetics, Absorption, and Excretion of ^{14}C-GS-7340 Following Oral Administration to Intact and Bile Duct-Cannulated Dogs	[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
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
4.2.2.6-1	[AD-120-2003] *In vitro* Assessment of Human Liver Cytochrome P450 Inhibition Potential of GS-7340 （5.3.2.2-1参照）	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-2	[AD-120-2004] Cytochrome P450 Metabolic Reaction Phenotyping of GS-7340 （5.3.2.2-2参照）	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-3	[AD-120-2005] *In vitro* Assessment of Induction Potential of GS-7340 in Humans （5.3.2.2-3参照）	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-4	[AD-120-2006] *In vitro* Assessment of Human UGT1A1 Inhibition Potential of GS-7340 （5.3.2.2-4参照）	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-5	[AD-120-2013] Effect of GS-9350 on the Bi-Directional Permeability of GS-7340 through Caco 2 Cells （5.3.2.2-5参照）	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-6	[AD-120-2018] Bi-Directional Permeability of GS-7340 Through Monolayers of P-glycoprotein and BCRP Over-expressing Cells （5.3.2.2-7参照）	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-7	[AD-120-2019] *In vitro* Assessment of GS-7340 Inhibition of Human OATP1B1, OATP1B3, Pgp and BCRP （5.3.2.2-8参照）	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-8	[AD-120-2022] *In vitro* Assessment of GS-7340 as a Substrate for Human OATP1B1 and OATP1B3 （5.3.2.2-9参照）	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	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
4.2.2.6-9	[AD-120-2027] Effects of HIV Protease Inhibitors and Pharmacokinetic Enhancers on the *in vitro* Metabolism of GS-7340 in Human Intestinal Subcellular Fraction （5.3.2.2-13参照）	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-10	[AD-120-2031] Effect of Inhibitors of Cathepsin A, Carboxylesterase1, and CYP3A4 on Metabolism of Tenofovir Alafenamide Fumarate (GS-7340) in Primary Human Hepatocytes （5.3.2.2-14参照）	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-11	[AD-120-2032] Evaluation of Induction Potential of GS-7340 in Cultured Human Hepatocytes （5.3.2.2-15参照）	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-12	[AD-120-2035] Effect of Cyclosporin A Pretreatment on Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide in Dogs	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-13	[AD-120-2036] Studies to Determine if Tenofovir Alafenamide (GS-7340) is an Inhibitor of OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, and BSEP or a Substrate for OCT1 （5.3.2.2-16参照）	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-14	[AD-120-2040] *In vitro* Assessment of Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Mechanism-Based Inhibition Potential of GS-7340 （5.3.2.2-18参照）	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-15	[AD-216-2112] *In vitro* Assessment of Cobicistat as a Substrate for Human OCT2 Transporter （5.3.2.2-19参照）	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	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	[D990181] An Acute Oral Gavage Toxicity Study of GS-7340-02 in the Beagle Dog	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-2	[R990133] An Acute Oral Toxicity Study of GS-7340-02 in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-3	[R990185] An Acute Oral Toxicity Study of GS-7340-02 in the Albino Rat	[redacted]	19[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	[D990175] A 28-Day Oral Gavage Toxicity Study of GS-7340-02 in the Beagle Dog	[redacted]	19[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	[P2000114] A 28-Day Toxicity Study of GS-7340-02 and Tenofovir (GS-1278) Administered Orally to Rhesus Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-3	[R990139] A 7-Day Repeat Dose Oral Toxicity Study of GS-7340-02 in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-4	[R990182] A 28-Day Oral Toxicity Study of GS-7340-02 in the Albino Rat	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-5	[TOX-120-001] A 26-Week Oral Gavage Toxicity Study of GS-7340-02 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
4.2.3.2-6	[TOX-120-002] A 9 Month Oral Gavage Toxicity Study of GS-7340-02 in the Beagle Dog with a 3 Month Recovery Period for Selected Animals	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-7	[TX-120-2003] A Tolerability Study of GS-7340-02 by Oral Gavage in the Non-pregnant Rabbit	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-8	[TX-120-2006] 2-Week Non-GLP Oral Gavage Dose Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study of GS-7340-02 in CD-1 Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]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
4.2.3.2-9	[TX-120-2007] 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-7340-02 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
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験							
4.2.3.3.1-1	[V990212] *Salmonella - Escherichia coli* /Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay with GS-7340-02	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	[V990213] L5178Y $TK^{+/-}$ Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay with a Confirmatory Assay with GS-7340-02	[redacted]	19[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 *In Vivo* 試験							
4.2.3.3.2-1	[M2000113] *In vivo* Mouse Micronucleus Assay with GS-7340-02	[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	[M990205] An Oral Carcinogenicity Study of Tenofovir Disoproxil Fumarate (Tenofovir DF) 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	参考
4.2.3.4.1-2	[R990204] An Oral Carcinogenicity Study of Tenofovir Disoproxil Fumarate (Tenofovir DF) 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	参考
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						

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 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	[TX-120-2012] Oral Gavage Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation with GS-7340-03 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
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	[TX-120-2001] An Oral Range-finding Teratology Study in the 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
4.2.3.5.2-2	[TX-120-2002] An Embryo-fetal Development Study of GS-7340-02 by Oral Gavage 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
4.2.3.5.2-3	[TX-120-2004] A Dosage Range-finding Embryo-fetal Development Study of GS-7340-02 by Oral Gavage in Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-4	[TX-120-2005] An Embryo-fetal Development Study of GS-7340-02 by Oral Gavage in Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3 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	[R990202] Oral (Gavage) Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of GS-4331-05 (bis-POC PMPA) in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
4.2.3.5.4	該当資料なし						
4.2.3.6 局所刺激性試験							
4.2.3.6-1	[TX-120-2011] Primary Dermal Irritation/Corrosion Study with GS-7340 in Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.6-2	[TX-120-2013] The Bovine Corneal Opacity and Permeability Assay (BCOP)	[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
4.2.3.7 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-120-2014] Assessment of Skin Sensitization Potential using the Local Lymph Node Assay in the Mouse (Individual animal approach)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
4.2.3.7.2	該当資料なし						
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
4.2.3.7.3-1	[D990142] Five-Day Oral Toxicity Study of GS-7340-02 and GS-7503 in Beagle Dogs	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.3-2	[R990177] 7-Day Repeat Dose Toxicity Study of GS-7304-02 and GS-7503 in Male Sprague-Dawley Rats	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.3-3	[R990186] A Pharmacological Assessment of the Effect of GS-7340-02 on the Renal System of the Rat	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.3-4	[R2000044] A 6-Day Repeat Dose Oral Exploratory Study of GS-7340-02 in Male Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.4 依存性試験							
4.2.3.7.4	該当資料なし						
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
4.2.3.7.5	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
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
4.2.3.7.6-1	[TX-120-2008] 2-Week Oral Gavage Qualification Toxicity and Toxicokinetic Study of GS-7340 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
4.2.3.7.6-2	[TX-120-2021] 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Bridging Study with GS-7340-03 in 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
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7	該当資料なし						

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®) European Public Assessment Report (EPAR): Scientific Discussion	EMEA	-	参考
4.3-2	Mechanism for Effective Lymphoid Cell and Tissue Loading Following Oral Administration of Nucleotide Prodrug GS-7340	Babusis D, et al.	Mol Pharm 2013;10 (2):459-66	参考
4.3-3	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
4.3-4	Cathepsin A Is the Major Hydrolase Catalyzing the Intracellular Hydrolysis of the Antiretroviral Nucleotide Phosphonoamidate Prodrugs GS-7340 and GS-9131	Birkus G, et al.	Antimicrob Agents Chemother 2007;51 (2):543-50	参考
4.3-5	Activation of GS-7340 and Other Tenofovir Phosphonoamidate Prodrugs by Human Proteases	Birkus G, et al.	Antiviral Res 2007;74:A57	参考
4.3-6	Activation of 9-[(*R*)-2-[[(*S*)-[[(*S*)-1-(Isopropoxycarbonyl)ethyl]amino] phenoxyphosphinyl]-methoxy]propyl]adenine (GS-7340) and Other Tenofovir Phosphonoamidate Prodrugs by Human Proteases	Birkus G, et al.	Mol Pharmacol 2008;74 (1):92-100	参考
4.3-7	Bis(POC)PMPA, an Orally Bioavailable Prodrug of the Antiretroviral Agent PMPA	Bischofberger N, et al.	4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 1997 Jan 22-26; Washington, DC. Alexandria	参考
4.3-8	Selection and Interpretation of Clinical Pathology Indicators of Hepatic Injury in Preclinical Studies	Boone L, et al.	Vet Clin Pathol. 2005 Sep;34(3):182-8	参考
4.3-9	Adverse Effects of Reverse Transcriptase Inhibitors: Mitochondrial Toxicity as Common Pathway	Brinkman K, et al.	AIDS 1998;12 (14):1735-44	参考
4.3-10	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
4.3-11	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
4.3-12	Overview of Structural and Functional Lesions in Endocrine Organs of Animals	Capen CC	Toxicol Pathol 2001;29 (1):8-33	参考

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価／参考
4.3-13	A Syndrome of Peripheral Lipodystrophy, Hyperlipidaemia and Insulin Resistance in Patients Receiving HIV Protease Inhibitors	Carr A, et al.	AIDS 1998;12 (7):F51-8	参考
4.3-14	Clinical Pharmacology/Toxicology Review (Darunavir)	FDA	-	参考
4.3-15	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 α, β, and γ	Cherrington JM, et al.	Antivir Chem Chemother 1995;6 (4):217-21	参考
4.3-16	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
4.3-17	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
4.3-18	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 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2004 October 30-November 2; Washington, DC	参考
4.3-19	Evaluating the Human Relevance of Chemically Induced Animal Tumors	Cohen SM, et al.	Toxicol Sci 2004;78 (2):181-6	参考
4.3-20	Two Patterns of Ion Channelopathy in the Myocardium: Perspectives for Development of Anti-Arrhythmic Agents	Dai DZ	Curr Opin Investig Drugs 2005;6 (3):289-97	参考
4.3-21	HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents Recommends a Fixed-Dose Combination Product of Elvitegravir/Cobicistat/Tenofovir/Emtricitabine as an Alternative Regimen in Antiretroviral Treatment-Naive Individuals with HIV-1 Infection. 2012:1-2	Department of Health and Human Services (DHHS)	-	参考
4.3-22	Cytochrome P450 Enzymes and Transporters Induced by Anti-Human Immunodeficiency Virus Protease Inhibitors in Human Hepatocytes: Implications for Predicting Clinical Drug Interactions	Dixit V, et al.	Drug Metab Dispos 2007;35 (10):1853-9	参考
4.3-23	Edurant (rilpivirine) Tablets米国添付文書（2011年5月改訂）	Tibotec, Inc.	-	参考
4.3-24	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
4.3-25	Induction Effects of Ritonavir: Implications for Drug Interactions	Foisy MM, et al.	Ann Pharmacother 2008;42 (7):1048-59	参考

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価／参考
4.3-26	Pharmacokinetics, Oral Bioavailability, and Metabolic Disposition in Rats of (-)-*cis*-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
4.3-27	Pharmacokinetics, Oral Bioavailability, and Metabolism in Mice and Cynomolgus Monkeys of (2'*R*,5'*S*-)-*cis*-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
4.3-28	The Anti-Hepatitis B Virus Activities, Cytotoxicities, and Anabolic Profiles of the (-) and (+) Enantiomers of *cis*-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
4.3-29	Intermittent Antiretroviral Prophylaxis with Tenofovir and Emtricitabine Protects Macaques Against Repeated Rectal SHIV Exposures [abstract 85]	Garcia-Lerma JG, et al.	16th International HIV Drug Resistance Workshop; 2007 June 12-16; Bridgetown, Barbados	参考
4.3-30	Extended Histopathology in Immunotoxicity Testing: Interlaboratory Validation Studies	Germolec DR, et al.	Toxicol Sci 2004;78 (1):107-15	参考
4.3-31	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
4.3-32	Preclinical Cardiovascular Risk Assessment in Modern Drug Development	Guth BD	Toxicol Sci 2007;97 (1):4-20	参考
4.3-33	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 408	参考
4.3-34	Lopinavir/Ritonavir Reduces Bupropion Plasma Concentrations in Healthy Subjects	Hogeland GW, et al.	Clin Pharmacol Ther 2007;81 (1):69-75	参考
4.3-35	Efficacy of 9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine for Therapy of Acute Feline Immunodeficiency Virus Infection [abstract 60]	Hoover EA, et al.	11th International Conference on Antiviral Research; 1998 April 5-10; San Diego, CA	参考
4.3-36	Prediction of Fluoroquinolone-Induced Elevation in Serum Creatinine Levels: a Case of Drug-Endogenous Substance Interaction Involving the Inhibition of Renal Secretion	Imamura Y, et al.	Clin Pharmacol Ther 2011;89 (1):81-8	参考
4.3-37	Asymmetric Synthesis and Biological Evaluation of β-L-(2*R*,5*S*)- and α-L-(2*R*,5*R*)-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

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価／参考
4.3-38	Toxicity of Antiviral Nucleoside Analogs and the Human Mitochondrial DNA Polymerase	Johnson AA, et al.	J Biol Chem 2001;276 (44):40847-57	参考
4.3-39	Effects of Thyroid Hormone and Thyroid Dysfunction on the Cardiovascular System	Kienle RD, et al.	Vet Clin North Am Small Anim Pract 1994;24 (3):495-507	参考
4.3-40	Potential Interaction Involving Warfarin and Ritonavir	Knoell KR, et al.	Ann Pharmacother 1998;32 (12):1299-302	参考
4.3-41	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), Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of Czech Republic, Prague, Czech Republic 1996;1:188-91	参考
4.3-42	Handbook of Toxicologic Pathology, Second Edition	Kuper CF, et al.	Academic Press 2002. p. 585-646	参考
4.3-43	Selective Intracellular Activation of a Novel Prodrug of the Human Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase Inhibitor Tenofovir Leads to Preferential Distribution and Accumulation in Lymphatic Tissue	Lee WA, et al.	Antimicrob Agents Chemother 2005;49 (5):1898-906	参考
4.3-44	Contribution of the Organic Anion Transporter OAT2 to the Renal Active Tubular Secretion of Creatinine and Mechanism for Serum Creatinine Elevations Caused by Cobicistat	Lepist EI, et al.	Kidney Int. 2014 Aug;86(2):350-7	参考
4.3-45	Steady-State Pharmacokinetic and Safety Profiles of Voriconazole and Ritonavir in Healthy Male Subjects	Liu P, et al.	Antimicrob Agents Chemother 2007;51 (10):3617-26	参考
4.3-46	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
4.3-47	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
4.3-48	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
4.3-49	Effect of HIV Integrase Inhibitors on the RAG1/2 Recombinase	Melek M, et al.	Proc Natl Acad Sci USA 2002;99 (1):134-7	参考

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価／参考
4.3-50	Use of Topical PMPA to Prevent Vaginal Transmission of SIV [Oral]	Miller C, et al.	9th International Conference on Antiviral Research; 1996 May 19-24; Urabandai, Fukushima, Japan	参考
4.3-51	Human Immunodeficiency Virus Type 1 Expressing the Lamivudine-Associated M184V Mutation in Reverse Transcriptase Shows Increased Susceptibility to Adefovir and Decreased Replication Capability *in vitro*	Miller MD, et al.	J Infect Dis 1999;179 (1):92-100	参考
4.3-52	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 TUPE238]	Min S, et al.	6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 2011 July 17-20; Rome, Italy	参考
4.3-53	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
4.3-54	Effects of Moderate-Dose Versus High-Dose Trimethoprim on Serum Creatinine and Creatinine Clearance and Adverse Reactions	Naderer O, et al.	Antimicrob Agents Chemother 1997;41 (11):2466-70	参考
4.3-55	Antiretroviral Efficacy and Pharmacokinetics of Oral bis(isopropyloxycarbonyloxymethyl)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine in Mice	Naesens L, et al.	Antimicrob Agents Chemother 1998;42 (7):1568-73	参考
4.3-56	Pyrimethamine Inhibits Renal Secretion of Creatinine	Opravil M, et al.	Antimicrob Agents Chemother 1993;37 (5):1056-60	参考
4.3-57	Effect of Ritonavir on the Pharmacokinetics of Ethinyl Oestradiol in Healthy Female Volunteers	Ouellet D, et al.	Br J Clin Pharmacol 1998;46 (2):111-6	参考
4.3-58	Intracellular Metabolism of (-)- and (+)-*cis* -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
4.3-59	524W91. Anti-HIV, Anti-Hepatitis B Virus	Painter G, et al.	Drugs of the Future 1995;20 (8):761-5	参考
4.3-60	Purine Nucleoside Antimetabolites in Development for the Treatment of Cancer	Parker WB, et al.	Curr Opin Investig Drugs 2004;5 (6):592-6	参考
4.3-61	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
4.3-62	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

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価／参考
4.3-63	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
4.3-64	RANEXA® (ranolazine) extended-release tablets 米国添付文書（2011年7月改訂）	Gilead Sciences, Inc.	-	参考
4.3-65	Efflux of Tenofovir by the Multidrug Resistance-Associated Protein 4 (MRP4) is not Affected by HIV Protease Inhibitors [Poster 91]	Ray AS, et al.	7th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV; 2005 November 13-16; Dublin, Ireland	参考
4.3-66	Inhibition of HeLa DNA Polymerases α, β, γ, and ε, and HIV-1 Reverse Transcriptase by the Triphosphates of ddC (16Y82), (+)FTC (523W91), (-)FTC (524W91), (+)3TC (1960U90), and (-)3TC (1961U90)	Reardon J	Burroughs Wellcome Co. Report No. TEZZ/93/0007. April 19, 1993	参考
4.3-67	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
4.3-68	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
4.3-69	Discharging a Theoretical Risk of Integrase Inhibitor-Induced Immunotoxicity in Juvenile Rats [Poster 612]	Rhodes M, et al.	Society of Toxicology Annual Meeting; 2011 March; Washington D.C.	参考
4.3-70	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
4.3-71	Anti-Human Immunodeficiency Virus Activity and Cellular Metabolism of a Potential Prodrug of the Acyclic Nucleoside Phosphonate 9-*R*-(2-phosphonomethoxypropyl)adenine (PMPA), Bis(isopropyloxymethylcarbonyl) PMPA	Robbins BL, et al.	Antimicrob Agents Chemother 1998;42 (3):612-7	参考
4.3-72	QT PRODACT: Inter-Facility Variability in Electrocardiographic and Hemodynamic Parameters in Conscious Dogs and Monkeys	Sasaki H, et al.	J Pharmacol Sci 2005;99 (5):513-22	参考
4.3-73	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
4.3-74	Selective Inhibition of Human Immunodeficiency Viruses by Racemates and Enantiomers of *cis*-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

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価／参考
4.3-75	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
4.3-76	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
4.3-77	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
4.3-78	One-Month Oral Toxicity Study of the New Quinolone Antibacterial Agent (*S*)-10-[(*S*)-(8-amino-6-azaspiro[3,4]octan-6-yl)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7*H*-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
4.3-79	Substrate Specificity of MATE1 and MATE2-K, Human Multidrug and Toxin Extrusions/H^+-Organic Cation Antiporters	Tanihara Y, et al.	Biochem Pharmacol 2007;74 (2):359-71	参考
4.3-80	Administration of 9-[2-(*R*)-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (PMPA) to Gravid and Infant Rhesus Macaques (Macaca Mulatta): Safety and Efficacy Studies	Tarantal A, et al.	J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1999;20 (4):323-33	参考
4.3-81	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
4.3-82	Thyroid Hormones and Cardiac Arrhythmias	Tribulova N, et al.	Vascul Pharmacol. 2010;52 (3-4):102-12	参考
4.3-83	Prevention of SIV Infection in Macaques by (*R*)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine	Tsai CC, et al.	Science 1995;270 (5239):1197-9	参考
4.3-84	Effects of (*R*)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine Monotherapy on Chronic SIV Infection in Macaques	Tsai CC, et al.	AIDS Res Hum Retroviruses 1997;13 (8):707-12	参考
4.3-85	Effect of Dronedarone on Renal Function in Healthy Subjects	Tschuppert Y, et al.	Br J Clin Pharmacol 2007;64 (6):785-91	参考
4.3-86	Creatinine Transport by Basolateral Organic Cation Transporter hOCT2 in the Human Kidney	Urakami Y, et al.	Pharm Res 2004;21 (6):976-81	参考
4.3-87	Guidance for Industry. S8 Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals. April, 2006	FDA	-	参考
4.3-88	Creatinine Clearance during Cimetidine Administration for Measurement of Glomerular Filtration Rate	van Acker BA, et al.	Lancet 1992;340 (8831):1326-9	参考

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価／参考
4.3-89	Lopinavir/Ritonavir Reduces Lamotrigine Plasma Concentrations in Healthy Subjects	van der Lee MJ, et al.	Clin Pharmacol Ther 2006;80 (2):159-68	参考
4.3-90	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
4.3-91	9-[2-(Phosphonomethoxy)Propyl]Adenine Therapy of Established Simian Immunodeficiency Virus Infection in Infant Rhesus Macaques	Van Rompay KK, et al.	Antimicrob Agents Chemother 1996;40 (11):2586-91	参考
4.3-92	Topical Administration of Low-Dose Tenofovir Disoproxil Fumarate to Protect Infant Macaques against Multiple Oral Exposures of Low Doses of Simian Immunodeficiency Virus	Van Rompay KK, et al.	J Infect Dis 2002;186 (10):1508-13	参考
4.3-93	Biological Effects of Short-Term or Prolonged Administration of 9-[2-(phosphonomethoxy) propyl]adenine (Tenofovir) to Newborn and Infant Rhesus Macaques	Van Rompay KK, et al.	Antimicrob Agents Chemother 2004;48 (5):1469-87	参考
4.3-94	The Clinical Benefits of Tenofovir for Simian Immunodeficiency Virus-Infected Macaques are Larger than Predicted by its Effects on Standard Viral and Immunologic Parameters	Van Rompay KK, et al.	J Acquir Immune Defic Syndr 2004;36 (4):900-14	参考
4.3-95	Evaluation of Oral Tenofovir Disoproxil Fumarate and Topical Tenofovir GS-7340 to Protect Infant Macaques against Repeated Oral Challenges with Virulent Simian Immunodeficiency Virus	Van Rompay KK, et al.	J Acquir Immune Defic Syndr 2006;43 (1):6-14	参考
4.3-96	Sequential Emergence and Clinical Implications of Viral Mutants with K70E and K65R Mutation in Reverse Transcriptase during Prolonged Tenofovir Monotherapy in Rhesus Macaques with Chronic RT-SHIV Infection	Van Rompay KK, et al.	Retrovirology 2007;4:25	参考
4.3-97	Chronic Administration of Tenofovir to Rhesus Macaques from Infancy Through Adulthood and Pregnancy: Summary of Pharmacokinetics and Biological and Virological Effects	Van Rompay KK, et al.	Antimicrob Agents Chemother 2008;52 (9):3144-60	参考
4.3-98	VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarate) Tablets and Powder for oral use 米国添付文書（2012年8月改訂）	Gilead Sciences, Inc.	-	参考
4.3-99	Caveats Regarding the Use of the Laboratory Rat as a Model for Acute Toxicological Studies: Modulation of the Toxic Response via Physiological and Behavioral Mechanisms	Watkinson WP, et al.	Toxicology 1993;81 (1):15-31	参考
4.3-100	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
4.3-101	The 5'-triphosphates of the (-) and (+) enantiomers of *cis* -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
4.3-102	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
4.3-103	Lopinavir/Ritonavir Induces the Hepatic Activity of Cytochrome P450 Enzymes CYP2C9, CYP2C19, and CYP1A2 but Inhibits the Hepatic and Intestinal Activity of CYP3A as Measured by a Phenotyping Drug Cocktail in Healthy Volunteers	Yeh RF, et al.	J Acquir Immune Defic Syndr 2006;42 (1):52-60	参考
4.3-104	Inhibitory Effects of Acyclic Nucleoside Phosphonate Analogues on Hepatitis B Virus DNA Synthesis in HB611 Cells	Yokota T, et al.	Antivir Chem Chemother 1994;5 (2):57-63	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 （2.7.6参照）	Gilead Sciences, Inc.	-	-	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	該当資料なし						
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
5.3.1.2-1	[GS-US-292-0103] A Phase 1, Multiple Dose Study Evaluating the Relative Bioavailability of Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ GS-7340 STR Relative to the Administration of Individual Components Cobicistat-Boosted Elvitegravir, Emtricitabine, and GS-7340	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.3　*In Vitro -In Vivo* の関連を検討した試験報告書							
5.3.1.3	該当資料なし						
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	[V-GS-9137-16447V2] Validation of Bioanalytical Method Nos. M-GS-9137-16407 (Version Nos. 1-4) "Determination of GS-9137 in Human Plasma by LC/MS/MS" and M-GS-9137-16443 (Version No. 1-5) "Determination of GS-9137 in Human and Rabbit Plasma by LC/MS/MS"	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	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
5.3.1.4-2	[2100-775] 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
5.3.1.4-3	[2100-775 Addendum 7] 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
5.3.1.4-4	[42-0217 Amendment 1] LC/MS/MS Assay Validation of Buprenorphine and Norbuprenorphine in K_2EDTA Human Plasma	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-5	[42-0319 Amendment 4] LC/MS/MS Assay Validation of Desipramine and Imipramine in Human Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-6	[42-0510 Addendum 1] LC/MS/MS Assay Validation of Omeprazole in Human Plasma	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-7	[42-0719] Determination of Ketoconazole 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
5.3.1.4-8	[42-0827 Amendment 3] Validation of a Method for the Determination of Efavirenz 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
5.3.1.4-9	[42-0831 Amendment 5] 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
5.3.1.4-10	[42-1105 Amendment 2] Validation of a Method for the Determination of (*R*)-(+)-Methadone and (*S*)-(-)-Methadone 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
5.3.1.4-11	[42-1371] Validation of a Method for the Determination of Carbamazepine and Carbamazepine-10,11-epoxide 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	[42-1402] Validation of a Method for the Determination of Sertraline 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

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
5.3.1.4-13	[60-0949 Amendment 5] Validation of a Method for the Determination of GS-9137 and GS-9350 in K_2EDTA 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	[60-1115 Amendment 4] Validation of a Method for the Determination of GS-7340 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
5.3.1.4-15	[60-1116 Amendment 3] Validation of a Method for the Determination of 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
5.3.1.4-16	[60-1220 Amendment 1] Validation of a Method for the Determination of GS-7340 and Tenofovir in Human Urine 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	[60-1270 Amendment 2] Validation of a Method for the Determination of Tenofovir in Human Urine 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	[60-1323 Amendment 1] Validation of a Method for the Determination of GS-7977, GS-566500, and GS-331007 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
5.3.1.4-19	[60-1325 Amendment 1] Long-term Storage Stability and Freeze/Thaw Stability of Combination Drugs [Emtricitabine (FTC) + Tenofovir (TFV) + GS-7340 + GS-9137 (EVG) + GS-9350 (COBI) + Darunavir (DRV) + Atazanavir (ATZ) + Rilpivirine (RPV) + Efavirenz (EFV)] in Human Plasma by LC-MS/MS	[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
5.3.1.4-20	[60-1343 Amendment 1] Partial Validation of a Method for the Determination of GS-9137 and GS-9350 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
5.3.1.4-21	[60-1352] Validation of a Method for the Determination of 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
5.3.1.4-22	[60-1368] Partial Validation of a Method for the Determination of 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

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
5.3.1.4-23	[60-1378] Validation of a Method for the Determination of GS-9137, GS-9200, and GS-9202 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	[TSLR12-103TRA2 Amendment 2] Validation of a Method for the Quantitative Determination of GS-7977, GS-566500 and GS-331007 in K_2EDTA 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	[TSLR12-159H-TRA1 Amendment 1] Determination of GS-7977, GS-566500 and GS-331007 in Human Plasma by LC-MS/MS Supporting GS-US-344-0102	[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	[TSLS12-164] Validation of a Method for the Quantitative Determination of Telaprevir in K_2EDTA 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
5.3.2　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	[AD-120-2026] Plasma Protein Binding of GS-7340	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	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-120-2003] *In vitro* Assessment of Human Liver Cytochrome P450 Inhibition Potential of GS-7340	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-2	[AD-120-2004] Cytochrome P450 Metabolic Reaction Phenotyping of GS-7340	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-3	[AD-120-2005] *In vitro* Assessment of Induction Potential of GS-7340 in Humans	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-4	[AD-120-2006] *In vitro* Assessment of Human UGT1A1 Inhibition Potential of GS-7340	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-5	[AD-120-2013] Effect of GS-9350 on the Bi-Directional Permeability of GS-7340 through Caco 2 Cells	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-6	[AD-120-2017] *In vitro* Activation of GS-1278, GS-4331 and GS-7340 in Primary Human Hepatocytes	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	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
5.3.2.2-7	[AD-120-2018] Bi-Directional Permeability of GS-7340 Through Monolayers of P-glycoprotein and BCRP Over-expressing Cells	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-8	[AD-120-2019] *In vitro* Assessment of GS-7340 Inhibition of Human OATP1B1, OATP1B3, Pgp and BCRP	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-9	[AD-120-2022] *In vitro* Assessment of GS-7340 as a Substrate for Human OATP1B1 and OATP1B3	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-10	[AD-120-2023] *In vitro* Metabolism of GS-7340 in Hepatic Subcellular Fractions from Dog and Human	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-11	[AD-120-2024] *In vitro* Metabolism of GS-7340 in Intestinal Subcellular Fractions from Dog and Human	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-12	[AD-120-2025] *In vitro* Metabolism of GS-7340 in Plasma from Dog and Human	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-13	[AD-120-2027] Effects of HIV Protease Inhibitors and Pharmacokinetic Enhancers on the *in vitro* Metabolism of GS-7340 in Human Intestinal Subcellular Fraction	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-14	[AD-120-2031] Effect of Inhibitors of Cathepsin A, Carboxylesterase1, and CYP3A4 on Metabolism of Tenofovir Alafenamide Fumarate (GS-7340) in Primary Human Hepatocytes	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-15	[AD-120-2032] Evaluation of Induction Potential of GS-7340 in Cultured Human Hepatocytes	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-16	[AD-120-2036] Studies to Determine if Tenofovir Alafenamide (GS-7340) is an Inhibitor of OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, and BSEP or a Substrate for OCT1	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-17	[AD-120-2037] Concentration Dependent Permeability of Tenofovir Alafenamide through Caco-2 Cell Monolayers	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-18	[AD-120-2040] *In vitro* Assessment of Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Mechanism-Based Inhibition Potential of GS-7340	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	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
5.3.2.2-19	[AD-216-2112] *In vitro* Assessment of Cobicistat as a Substrate for Human OCT2 Transporter	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	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	該当資料なし						
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1-1	[GS-US-120-0109] A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Metabolism and Excretion of GS-7340	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.3.1-2	[GS-US-292-0101] A Phase 1, Multiple-Dose Study Evaluating the Relative Bioavailability of Two Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ GS-7340 Single Tablet Regimen Formulations vs Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen and GS-7340	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.3.1-3	[GS-US-292-0108] A Phase 1 Single and Multiple Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Single Tablet Regimen (STR) in Healthy Japanese and Caucasian Subjects	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.3.1-4	[SBX5-1] EVG/COBI/FTC/TAF配合錠　第I相臨床試験－薬物動態に及ぼす食事の影響－	[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	該当資料なし						
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-120-0108] A Phase 1, Open-Label, Parallel-Design Study to Evaluate the Pharmacokinetics of GS-7340 in Subjects with Severe Renal Impairment	[redacted]	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
5.3.3.3-2	[GS-US-120-0114] A Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide in Subjects with Normal and Impaired Hepatic Function	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]他	海外	社内資料	評価
5.3.3.3-3	[GS-US-183-1004] A Phase 1, Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Cobicistat-Boosted Elvitegravir in Subjects with Decreased UGT1A1 Activity	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.3.3-4	[GS-US-292-1249] A Phase 3b Open-label Study of the Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1/Hepatitis B Co-Infected Adults (Interim Week 48 CSR)	[redacted]	2014年2月25日～2015年6月26日	Southwest CARE Center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-216-0137] A Phase 1, Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Drug Interaction Potential Between Carbamazepine and Cobicistat-Boosted Elvitegravir in Healthy Subjects	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.3.4-2	[GS-US-292-0110] A Phase 1, Randomized, Open-Label Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide When Administered as a Single Tablet Regimen Containing Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide in Healthy Volunteers	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.3.4-3	[GS-US-292-1316] A Phase 1, Open-Label, Fixed Sequence Study Evaluating the Pharmacokinetics and Drug Interaction Potential Between Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Single-Table Regimen and Sertraline in Healthy Subjects	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.3.4-4	[GS-US-311-0101] A Phase 1 Study Evaluating the Drug Interaction Potential Between Once-Daily FTC/GS-7340 Fixed Dose Combination and Efavirenz or Cobicistat-Boosted Darunavir	[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
5.3.3.4-5	[GS-US-344-0102] A Phase 1, Open-Label, Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Study Between GS-5885 and Antiretrovirals Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF), a Boosted Protease Inhibitor, Darunavir plus Ritonavir (DRV/r), a Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, Rilpivirine (RPV), an Integrase Inhibitor, Raltegravir (RAL), and Between Sofosbuvir/GS-5885 FDC and a Boosted Integrase Inhibitor Elvitegravir plus Cobicistat (EVG+COBI) or a Boosted Protease Inhibitor, Atazanavir plus Ritonavir (ATV+RTV)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	Population Pharmacokinetic Analysis of Tenofovir Alafenamide and Tenofovir following Administration of Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Single Tablet Regimen	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
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-120-0107] A Phase 1, Partially-Blinded, Randomized, Placebo- and Positive-Controlled Study to Evaluate the Effect of GS-7340 on the QT/QTc Interval in Healthy Subjects	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.2-1	[GS-120-1101] A Phase 1/2 Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Dose Escalation Study of the Safety, Tolerance, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-7340-02 in Antiretroviral-Naïve Patients Who Are Chronically Infected with HIV-1	[redacted]	2002年4月2日～2003年2月25日	Chicago Center for Clinical Research他	海外	社内資料	評価
5.3.4.2-2	[GS-US-120-0104] A Phase I Randomized, Partially-Blinded, Active and Placebo-Controlled Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-7340 Monotherapy in Subjects with HIV-1	[redacted]	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
5.3.4.2-3	[E/C/F/TAF Integrated PK/PD] PK-PD Tables, Figures and Listings	Gilead Sciences, Inc.	-	-	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-216-0114] A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9350-boosted Atazanavir Versus Ritonavir-boosted Atazanavir Each Administered with Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults (Interim Week 144 CSR)	[redacted]	2010年4月26日～2013年10月9日	Southwest CARE Center他	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-2	[GS-US-292-0102] A Phase 2, Randomized, Double-Blinded Study of the Safety and Efficacy of Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir alafenamide Single Tablet Regimen Versus Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults (Interim Week 96 CSR)	[redacted]	2011年12月28日～2014年3月7日	Brigham and Women’s Hospital他	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-3	[GS-US-292-0104] A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment- Naive Adults (Interim Week 48 CSR)	[redacted]	2012年12月26日～2014年8月26日	Brigham and Women’s Hospital他	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-4	[GS-US-292-0104] A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment- Naive Adults (Interim Week 96 CSR)	[redacted]	2012年12月26日～2015年7月31日	Brigham and Women’s Hospital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
5.3.5.1-5	[GS-US-292-0109] A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects (Interim Week 48 CSR)	[redacted]	2013年3月27日～2014年8月28日	Community Research Initiative of New England他	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-6	[GS-US-292-0109] A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects (Final Week 48 (All Subjects) CSR)	[redacted]	2013年3月27日～2015年3月16日	[redacted]他	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-7	[GS-US-292-0111] A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults (Interim Week 48 CSR)	[redacted]	2013年3月12日～2014年9月19日	Orlando Immunology Center他	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-8	[GS-US-292-0111] A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults (Interim Week 96 CSR)	[redacted]	2013年3月12日～2015年8月3日	[redacted]他	海外	社内資料	評価
5.3.5.2　非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	[GS-US-236-0112] A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents (Interim Week 24 CSR)	[redacted]	2012年12月6日～2014年7月24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
5.3.5.2-2	[GS-US-292-0106] A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents (Interim Week 24 CSR)	[redacted]	2013年5月6日～2014年8月22日	[redacted]他	海外	社内資料	評価
5.3.5.2-3	[GS-US-292-0112] A Phase 3 Open-label Safety Study of Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients with Mild to Moderate Renal Impairment (Interim Week 24 CSR)	[redacted]	2013年3月27日～2014年9月9日	Gordon E Crofoot, MD, PA他	海外	社内資料	評価
5.3.5.2-4	[GS-US-292-0112] A Phase 3 Open-label Safety Study of Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients with Mild to Moderate Renal Impairment (Interim Week 72 CSR)	[redacted]	2013年3月27日～2015年9月10日	Gordon E Crofoot, MD, PA他	海外	社内資料	評価
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 Efficacy	Gilead Sciences, Inc.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	-	海外	社内資料	評価
5.3.5.3-2	Integrated Summary of Safety	Gilead Sciences, Inc.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	-	海外	社内資料	評価
5.3.5.3-3	Safety Update	Gilead Sciences, Inc.	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	[PC-120-2001] Effects of Inhibitors of HIV, HCV and Host Cell Proteases on Cathepsin A-mediated Activation and Antiretroviral Activity of Tenofovir Alafenamide	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-2	[PC-120-2002] Tenofovir Alafenamide Antiviral Activity in Combination with Antiretroviral Agents	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-3	[PC-120-2003] Antiviral Activity of Tenofovir Alafenamide (GS-7340) and Tenofovir against a Panel of Animal Viruses	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	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
5.3.5.4-4	[PC-120-2004] Profiling of Tenofovir Alafenamide (GS-7340) Antiviral Activity against HIV-1 and HIV-2 Clinical Isolates in Primary Cells	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-5	[PC-120-2007] Cytotoxicity Profile of Tenofovir Alafenamide (GS-7340)	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-6	[PC-120-2009] Cytotoxicity of Tenofovir Alafenamide (GS-7340) in Resting and Dividing Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs)	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-7	[PC-120-2010] Virology Analysis Plan for the E/C/F/TAF Clinical Studies	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-8	[PC-120-2011] Tenofovir Alafenamide *in vitro* Resistance Studies with Wild-Type HIV-1	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-9	[PC-120-2012] TAF *in vitro* Resistance Selection Studies with TDF-Resistant HIV-1 Isolates	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-10	[PC-120-2013] *In vitro* Evaluation of TAF Resistance Barrier	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-11	[PC-120-2014] *In vitro* Resistance Profile of TAF against Patient-Derived Recombinant HIV-1 Isolates	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-12	[PC-120-2015] Tenofovir Alafenamide Resistance Profile in Multi-Cycle MT-2 *in vitro* Assay	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-13	[PC-120-2017] Metabolism and Antiretroviral Activity of Tenofovir Alafenamide in CD4+ T Cells and Macrophages from Demographically Diverse Donors	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-14	[PC-120-2019] Development of an HIV-1 Integrase Genotyping Assay for HIV-1 Subtype AE Infected Patients	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.4-15	[PC-120-2020] Integrated Virology Study Report for Phase 2 and Phase 3 Clinical Studies Evaluating E/C/F/TAF for the Treatment of HIV-1 Infection	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	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
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6	該当資料なし						
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	Single-Tablet Regimens in HIV: Does It Really Make Adifference?	Aldir I, et al.	Curr Med Res Opin 2014;30 (1):89-97	参考
5.4-2	BMD Is Reduced in HIV-Infected Men Irrespective of Treatment	Amiel C, et al.	J Bone Miner Res 2004;19 (3):402-9	参考
5.4-3	Association of Serum Lipid Levels with HIV Serostatus, Specific Antiretroviral Agents, and Treatment Regimens	Anastos K, et al.	J Acquir Immune Defic Syndr 2007;45 (1):34-42	参考
5.4-4	Tenofovir Disoproxil Fumarate, Emtricitabine, and Efavirenz Compared with Zidovudine/Lamivudine and Efavirenz in Treatment-Naive Patients: 144-Week Analysis	Arribas JR, et al.	J Acquir Immune Defic Syndr 2008;47 (1):74-8	参考
5.4-5	Mechanism for Effective Lymphoid Cell and Tissue Loading Following Oral Administration of Nucleotide Prodrug GS-7340	Babusis D, et al.	Mol Pharm 2013;10 (2):459-66	参考
5.4-6	Switching from Kivexa [ABC/3TC]+Kaletra [LPV/r] to Truvada [TDF/FTC]+Kaletra [LPV/r] Reduces High Cholesterol: Results of a 12 Week Randomized, Controlled Study (ROCKET II) [Poster WEPE0110]	Behrens G, et al.	XVIII International AIDS Conference; 2010 July 18-23; Vienna, Austria	参考
5.4-7	Switching to Tenofovir/Emtricitabine from Abacavir/Lamivudine in HIV-Infected Adults with Raised Cholesterol: Effect on Lipid Profiles	Behrens G, et al.	Antivir Ther 2012;17 (6):1011-20	参考
5.4-8	Bone Mineral Density (BMD) 96 Weeks after Antiretroviral Therapy (ART) Initiation: A Randomized Trial Comparing Efavirenz (EFV)-Based Therapy to a Lopinavir/ritonavir (LPV/r)-Containing Regimen with Simplification to LPV/r Monotherapy [Poster 966]	Brown TT, et al.	15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2008 February 3-6; Boston, Mass	参考
5.4-9	Dolutegravir Versus Raltegravir in Antiretroviral-Experienced, Integrase-Inhibitor-Naive Adults with HIV: Week 48 Results from the Randomised, Double-Blind, non-Inferiority SAILING Study	Cahn P, et al.	Lancet 2013;382 (9893):700-8	参考
5.4-10	Tenofovir-Induced Renal Toxicity in 324 HIV-Infected, Antiretroviral-Naïve Patients	Calza L, et al.	Scand J Infect Dis 2011;43 (8):656-60	参考
5.4-11	SWIFT Study: Switching from Lamivudine/Abacavir (3TC/ABC) to Emtricitabine/Tenofovir DF (FTC/TDF) Based Regimen Improves Lipid Parameters While Maintaining Virologic Suppression [Poster H2-786]	Campo R, et al.	51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 2011 September 17-20; Chicago, IL	参考

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価／参考
5.4-12	SWIFT: Prospective 48-Week Study to Evaluate Efficacy and Safety of Switching to Emtricitabine/Tenofovir from Lamivudine/Abacavir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Patients on a Boosted Protease Inhibitor Containing Antiretroviral Regimen	Campo R, et al.	Clin Infect Dis 2013;56 (11):1637-45	参考
5.4-13	Premature Aging and Premature Age-Related Comorbidities in HIV-Infected Patients: Facts and Hypotheses	Capeau J	Clin Infect Dis 2011;53 (11):1127-9	参考
5.4-14	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 α, β, and γ	Cherrington JM, et al.	Antivir Chem Chemother 1995;6 (4):217-21	参考
5.4-15	Once-Daily Dolutegravir Versus Darunavir Plus Ritonavir in Antiretroviral-Naïve Adults with HIV-1 Infection (FLAMINGO): 48 Week Results from the Randomised Open-Label Phase 3b Study	Clotet B, et al.	Lancet. 2014;383(9936):2222-31	参考
5.4-16	Rilpivirine Versus Efavirenz with Two Background Nucleoside or Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors in Treatment-Naive Adults Infected with HIV-1 (THRIVE): a Phase 3, Randomised, Non-Inferiority Trial	Cohen CJ, et al.	Lancet 2011;378(9787):229-37	参考
5.4-17	Demographics of HIV and Aging	Costagliola D	Curr Opin HIV AIDS 2014;9 (4):294-301	参考
5.4-18	Co-Formulated Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Co-Formulated Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate for Initial Treatment of HIV-1 Infection: a Randomised, Double-Blind, Phase 3, Non-Inferiority Trial	DeJesus E, et al.	Lancet 2012;379 (9835):2429-38	参考
5.4-19	Guidance for Industry. Antiretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements - Clinical Considerations for Accelerated and Traditional Approval. October, 2002	FDA	-	参考
5.4-20	Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. March 27, 2012	Department of Health and Human Services (DHHS)	-	参考
5.4-21	Recommendation on Integrase Inhibitor Use in Antiretroviral Treatment-Naive HIVInfected Individuals from the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. October 30, 2013	Department of Health and Human Services (DHHS)	-	参考
5.4-22	Guidance for Industry. Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment. DRAFT GUIDANCE. June, 2013	FDA	-	参考
5.4-23	Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. May 1, 2014	Department of Health and Human Services (DHHS)	-	参考

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価／参考
5.4-24	Greater Decrease in Bone Mineral Density with Protease Inhibitor Regimens Compared with Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Regimens in HIV-1 Infected Naive Patients	Duvivier C, et al.	AIDS 2009;23 (7):817-24	参考
5.4-25	European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 7.02. June, 2014	European AIDS Clinical Society (EACS)	-	参考
5.4-26	Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection. Revision 2. November 20, 2008	EMEA	-	参考
5.4-27	Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection. Revision 3. DRAFT GUIDANCE. September 19, 2013	EMA	-	参考
5.4-28	EMTRIVA® (emtricitabine) Capsule for Oral Use. EMTRIVA® (Emtricitabine) Oral Solution 米国添付文書（2012年11月改訂）	Gilead Sciences, Inc.	-	参考
5.4-29	Raltegravir Once Daily or Twice Daily in Previously Untreated Patients with HIV-1: a Randomised, Active-Controlled, Phase 3 Non-Inferiority Trial	Eron JJ, Jr., et al.	Lancet Infect Dis 2011;11 (12):907-15	参考
5.4-30	Cobicistat Versus Ritonavir as a Pharmacoenhancer of Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-Naive HIV Type 1-Infected Patients: Week 48 Results	Gallant JE, et al.	J Infect Dis 2013;208 (1):32-9	参考
5.4-31	Development of Proteinuria or Elevated Serum Creatinine and Mortality in HIV-Infected Women	Gardner LI, et al.	J Acquir Immune Defic Syndr 2003;32 (2):203-9	参考
5.4-32	Continuous Antiretroviral Therapy Decreases Bone Mineral Density	Grund B, et al.	AIDS 2009;23 (12):1519-29	参考
5.4-33	Prevalence of Proteinuria and the Development of Chronic Kidney Disease in HIV-Infected Patients	Gupta SK, et al.	Clin Nephrol. 2004;61 (1):1-6	参考
5.4-34	Comparative Study of Human Intestinal and Hepatic Esterases as Related to Enzymatic Properties and Hydrolizing Activity for Ester-Type Drugs	Inoue M, et al.	Jpn J Pharmacol. 1980;30 (4):529-35	参考
5.4-35	Asymmetric Synthesis and Biological Evaluation of β-L-(2*R*,5*S*)- and α-L-(2*R*,5*R*)-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
5.4-36	European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 7.0 October 2013	European AIDS Clinical Society (EACS)	-	参考
5.4-37	The 10-Year Safety and Efficacy of Tenofovir DF (TDF)-Containing HAART in Antiretroviral Naïve Patients [Poster P086]	Madruga JV, et al.	10th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; 2010 November 7-11; Glasgow, UK	参考

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価／参考
5.4-38	Bone Mineral Density in HIV Participants Randomized to Raltegravir and Lopinavir/Ritonavir Compared with Standard Second Line Therapy	Martin A, et al.	AIDS 2013;27 (15):2403-11	参考
5.4-39	Bone Disease in HIV Infection: a Practical Review and Recommendations for HIV Care Providers	McComsey GA, et al.	Clin Infect Dis 2010;51 (8):937-46	参考
5.4-40	Bone Mineral Density and Fractures in Antiretroviral-Naive Persons Randomized to Receive Abacavir-Lamivudine or Tenofovir Disoproxil Fumarate-Emtricitabine Along With Efavirenz or Atazanavir-Ritonavir: AIDS Clinical Trials Group A5224s, a Substudy of ACTG A5202	McComsey GA, et al.	J Infect Dis. 2011;203(12):1791-801	参考
5.4-41	Rilpivirine Versus Efavirenz with Tenofovir and Emtricitabine in Treatment-Naïve Adults Infected with HIV-1 (ECHO): a Phase 3 Randomised Double-Blind Active-Controlled Trial	Molina JM, et al.	Lancet 2011;378 (9787):238-46	参考
5.4-42	Comparison of Bone and Renal Toxicities in the ASSERT Study: Final 96 Week Results from a Prospective Randomized Safety Trial [Abstract O23]	Moyle GJ, et al.	12th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Co-Morbidities in HIV; 2010 November 4-6; London, UK. p. A19	参考
5.4-43	96-Week Results of Abacavir/Lamivudine Versus Tenofovir/Emtricitabine, Plus Efavirenz, in Antiretroviral-Naive, HIV-1-Infected Adults: ASSERT Study	Moyle GJ, et al.	Antivir Ther 2013;18 (7):905-13	参考
5.4-44	524W91. Anti-HIV, Anti-Hepatitis B Virus	Painter GR, et al.	Drugs of the Future 1995;20 (8):761-5	参考
5.4-45	Randomized Comparison of Renal Effects, Efficacy, and Safety with Once-Daily Abacavir/Lamivudine Versus Tenofovir/Emtricitabine, Administered with Efavirenz, in Antiretroviral-Naive, HIV-1-Infected Adults: 48-Week Results from the ASSERT Study	Post FA, et al.	J Acquir Immune Defic Syndr 2010；55(1):49-57	参考
5.4-46	Bone Mineral Density (BMD) Analysis in Antiretroviral (ART)-Naïve Subjects Taking Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) Combined with Raltegravir (RAL) or Tenofovir/Emtricitabine (TDF/FTC) for 96 Weeks in the PROGRESS Study [Abstract O09]	Qaqish RB, et al.	13th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Co-Morbidities in HIV; 2011 July 14-16; Rome, Italy. Antivir Ther 2011;16 (Suppl. 2):A8	参考
5.4-47	Once-Daily Dolutegravir Versus Raltegravir in Antiretroviral-Naive Adults with HIV-1 Infection: 48 Week Results from the Randomised, Double-Blind, Non-Inferiority SPRING-2 Study	Raffi F, et al.	Lancet 2013;381 (9868):735-43	参考
5.4-48	Anti-Human Immunodeficiency Virus Activity and Cellular Metabolism of a Potential Prodrug of the Acyclic Nucleoside Phosphonate 9-*R*-(2-phosphonomethoxypropyl)adenine (PMPA), Bis(isopropyloxymethylcarbonyl) PMPA	Robbins BL, et al.	Antimicrob Agents Chemother 1998;42 (3):612-7	参考

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価／参考
5.4-49	Abacavir-Lamivudine Versus Tenofovir-Emtricitabine for Initial HIV-1 Therapy	Sax PE, et al.	N Engl J Med. 2009;361(23):2230-40	参考
5.4-50	Co-Formulated Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir Versus Co-Formulated Efavirenz, Emtricitabine, and Tenofovir for Initial Treatment of HIV-1 Infection: a Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial, Analysis of Results after 48 Weeks	Sax PE, et al.	Lancet 2012;379 (9835):2439-48	参考
5.4-51	Association of Tenofovir Exposure with Kidney Disease Risk in HIV Infection	Scherzer R, et al.	AIDS 2012;26 (7):867–75	参考
5.4-52	Selective Inhibition of Human Immunodeficiency Viruses by Racemates and Enantiomers of *cis* -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
5.4-53	Comparison of Changes in Bone Density and Turnover with Abacavir-Lamivudine Versus Tenofovir-Emtricitabine in HIV-Infected Adults: 48-Week Results from the ASSERT Study	Stellbrink HJ, et al.	Clin Infect Dis 2010;51 (8):963-72	参考
5.4-54	Dolutegravir in Antiretroviral-Naive Adults with HIV-1: 96-Week Results from a Randomized Dose-Ranging Study	Stellbrink HJ, et al.	AIDS 2013;27 (11):1771-8	参考
5.4-55	Self-Reported Adherence Supports Patient Preference for the Single Tablet Regimen (STR) in the Current cART era	Sterrantino G, et al.	Patient Prefer Adherence. 2012;6:427-33	参考
5.4-56	Predictors of Proteinuria and Renal Failure among Women with HIV Infection	Szczech LA, et al.	Kidney Int 2002;61 (1):195-202	参考
5.4-57	Association between Renal Disease and Outcomes among HIV-Infected Women Receiving or Not Receiving Antiretroviral Therapy	Szczech LA, et al.	Clin Infect Dis 2004;39 (8):1199-206	参考
5.4-58	A Pilot Study to Determine the Impact on Dyslipidemia of Adding Tenofovir to Stable Background Antiretroviral Therapy: ACTG5206	Tungsiripat M, et al.	AIDS 2010;24 (11):1781-4	参考
5.4-59	UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2013	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)	-	参考
5.4-60	Effect of Tenofovir in Combination with Other Anti-HIV NRTIs on Intracellular Nucleotide Pools [poster H-1901]	Vela JE, et al.	45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2005 December 16-19; Washington, DC	参考
5.4-61	VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarate) Tablets, for Oral use VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarate) Powder, for Oral Use米国添付文書（2013年10月改訂）	Gilead Sciences Inc.	-	参考

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価／参考
5.4-62	Dolutegravir plus Abacavir-Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection	Walmsley SL, et al.	N Engl J Med 2013;369 (19):1807-18	参考
5.4-63	The Fallback Procedure for Evaluating a Single Family of Hypotheses	Wiens BL, et al.	J Biopharm Stat 2005;15 (6):929-42	参考
5.4-64	Clinical Significance of Esterases in Man	Williams FM	Clin Pharmacokinet 1985;10 (5):392-403	参考
5.4-65	British HIV Association Guidelines for the Treatment of HIV-1-Positive Adults with Antiretroviral Therapy 2012 (Updated November 2013)	Williams I, et al.	HIV Med 2014;15 Suppl 1:1-85	参考