デシコビ配合錠 LT

デシコビ配合錠 HT

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 起原又は発見の経緯 4
1.5.3 F/TAF の開発の根拠及び意義 4
1.5.4 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 F/TAF の特長及び有用性について 16
1.5.6 参考文献 18

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（2016 GLOBAL STATISTICS）では，全世界の HIV 陽性者は 3,670 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 3 月 27 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 7 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 ＋ INSTI 1 剤，NRTI 2 剤 ＋PI 1 剤（低用量リトナビル（RTV）併用）又は NRTI 2 剤 ＋NNRTI 1 剤のいずれかの組み合わせの選択を提唱している（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
EVG/COBI/TDF/FTC（AI）
EVG/COBI/TAF/FTC（AI）
DTG/ABC/3TC（AI）
DRV/r + TDF/FTC（AI）
RAL + TDF/FTC（AI）
DTG + TDF/FTC（AI）
RPV/TDF/FTC（BI）

EVG：エルビテグラビル，COBI：コビシスタット，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，TAF：テノホビル アラフェナミド，DTG：ドルテグラビル，ABC：アバカビル
3TC：ラミブジン，DRV：ダルナビル，/r：低用量リトナビル，RAL：ラルテグラビル，RPV：リルピビリン
A：強く推奨，B：中程度の推奨，I：臨床的エンドポイントおよび/または妥当性確認済みの検査評価項目を設定した無作為化臨床試験が 1 件以上

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。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 起原又は発見の経緯

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[1), 2)]，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[3)]。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て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[4)]，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[5)]。

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 に代謝されるため，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（TFV-DP）の高い標的細胞内濃度が得られる一方, TFV の全身曝露量を約 10 分の 1 に抑えることが出来る。このことから，TAF は TDF と同様に優れた抗ウイルス活性を発揮すると共に，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 F/TAF の開発の根拠及び意義

Gilead 社は, 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（FTC/TAF；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。また, 初回治療で推奨される NRTI 2 成分を含有するツルバダ配合錠（TVD；FTC/TDF, F/TDF）やエプジコム配合錠（ABC/3TC）と比較して錠剤サイズが小さく服薬し易いことから，服薬アドヒアランスが高く維持され，高い治療効果が得られることが期待される。

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。

Gilead 社は F/TAF の開発に先立ち，F/TAF とともにエルビテグラビル（EVG）及びコビシスタット（COBI）を 1 錠に含む Genvoya 配合錠（EVG/COBI/FTC/TAF；E/C/F/TAF）を開発し，米国において平成 27 年 11 月 5 日に販売承認を取得した。国内ではゲンボイヤ配合錠として，日本たばこ産業株式会社が平成 28 年 6 月 17 日に製造販売承認を取得した。F/TAF については，平成 28 年 4 月 4 日に米国において，平成 28 年 4 月 21 日に欧州において販売承認を取得した。なお，米国においては審査の過程で，GS-US-299-0102 試験の 48 週時点の成績について，本剤の有効性に対する懸念に基づき，ブーストされた PI 剤を含む全ての 3rd Agent を本剤の 200/25 mg と併用することとする用法・用量で承認されている。一方，欧州においては，GS-US-311-1089 試験の 48 週時点の成績も踏まえ，ブーストされた PI 剤と併用する場合は本剤の 200/10 mg を，それ以外の 3rd Agent と併用する場合には本剤の 200/25 mg を用いることとする用法・用量で承認された。

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，特に安全性に関して，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特長を有することから，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 F/TAF の開発の経緯

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。

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°C の保存で 24 ヵ月と設定した。F/TAF の有効期間は，長期保存試験（25°C/60%RH 及び 30°C/75%RH）の成績から，室温保存で 24 ヵ月と設定した。

1.5.4.2 非臨床に関する試験

F/TAF を構成する 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。FTC の評価結果はエムトリバカプセル 200 mg の承認申請資料中で詳述している。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，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（DDI）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）及び抗原性試験，皮膚・眼刺激性の評価並びに不純物の安全性確認試験を実施した。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 の十分な全身曝露量が得られず，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 TAF そのものを投与した試験成績は必要ないことを FDA と合意している（1.13.4.1.3.2）。

TAF の安全性薬理，遺伝毒性及び実施した生殖毒性試験において，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

F/TAF の承認申請にあたり, FDA 及び欧州各国の当局との協議で得られた助言を踏まえ, F/TAF（F/TAF 200/10 mg 及び 200/25 mg）及び E/C/F/TAF を投与した時の FTC 及び TAF の生物学的同等性を検証する 2 つの臨床試験（GS-US-311-1472 試験及び GS-US-311-1473 試験）を実施し，FTC 及び TAF の曝露量を薬物動態学的にブリッジすることに基づいた申請方針を策定した。これにより，F/TAF の忍容性，安全性及び有効性は，E/C/F/TAF で示されている HIV-1 感染症の幅広い患者集団における忍容性，安全性及び有効性データを利用して評価することが可能と判断した。

1.5.4.3.1 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得られた。全ての TAF 投与群における安全性プロファイルは，TDF 300 mg 投与群と同様であった。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，TFV の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薬物動態学的特性の点において同等であり，共に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，その後の臨床試験は，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 と EVG 150 mg，COBI 150 mg 及び FTC 200 mg を配合した製剤（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 の全身曝露量は，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。これは，TAF が P-gp の基質であるため，COBI による P-gp の阻害の影響により，TAF の曝露量が上昇したためであると考えられた。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 の全身曝露量は 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，E/C/F/TAF に含有する TAF の至適用量を 10 mg と設定し，E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg 製剤を以降の E/C/F/TAF の臨床試験に用いた。

続いて，2 つの生物学的同等性試験（GS-US-311-1472 試験及び GS-US-311-1473 試験）を実施した結果，F/TAF 200/25 mg 投与時と E/C/F/TAF 投与時，及び EVG + COBI + F/TAF 200/10 mg 投与時と E/C/F/TAF 投与時の TAF 及び FTC は, いずれも生物学的に同等であることが確認された。

さらに，F/TAF と併用するキードラッグ（3rd Agent）に応じた F/TAF の推奨用量（200/10 mg 又は 200/25 mg）を検討するため，種々の 3rd Agent との DDI 試験（GS-US-311-0101 試験，GS-US-120-0118 試験及び GS-US-120-1554 試験）を実施した。その結果，ブースター（RTV 又は COBI）を用いる 3rd Agent と F/TAF 200/10 mg を併用する場合, 及びブースターを用いない 3rd Agent と F/TAF 200/25 mg を併用する場合の TAF の曝露量がいずれも，TAF 25 mg 単剤の投与時，あるいは安全性及び有効性に関して十分にデータが得られている E/C/F/TAF 投与時の TAF の曝露量と同程度となることが確認された。また，F/TDF を含むレジメンから F/TAF を含むレジメンへの切り替え試験である第 III 相臨床試験（GS-US-311-1089 試験）において，PBMC 中の TFV-DP の濃度を評価したところ, 種々の 3rd Agent とそれらに対する上記推奨用量の F/TAF を同時投与した場合の PBMC 中の TFV-DP 濃度は，3rd Agent と F/TDF を同時投与した場合と比較して 1.7 倍～9.5 倍高いことが確認された。以上の結果から，ブースター（RTV 又は COBI）を併用する 3rd Agent とともに用いる場合は F/TAF 200/10 mg，ブースターを併用しない 3rd Agent とともに用いる場合は F/TAF 200/25 mg が推奨用量として妥当であると考えられた。

F/TAF とダルナビル（DRV, D）の併用時については，第 I 相臨床試験（GS-US-299-0101 試験）において，DRV 800 mg，COBI 150 mg，FTC 200 mg 及び TAF 10 mg を配合した製剤（D/C/F/TAF 800/150/200/10 mg）を用いた場合に，十分な抗 HIV 作用が期待できる TAF の曝露量が得られることが確認された。また，このときの TFV の全身曝露量は，TDF を含むレジメンを投与した場合よりも十分に低かった。さらに，D/C/F/TAF 800/150/200/10 mg を用いた第 II 相臨床試験（GS-US-299-0102 試験）において，忍容性及び安全性が良好であることが示された。これらの結果から，D/C/F/TAF 配合錠に含有する TAF の用量は 10 mg が適切であることが確認された。

1.5.4.3.1.2 FTC の含有量

F/TAF に含まれる FTC の用量は，TVD 及びスタリビルド配合錠（STB；E/C/F/TDF）に含有する用量と同一の 200 mg である。F/TAF 200/10 mg 又は 200/25 mg を種々の 3rd Agent と併用投与した際の FTC の曝露量は，いずれの場合も TVD 又は STB を投与した場合と同程度であった。

1.5.4.3.2 F/TAF の臨床試験

以下の臨床試験により，F/TAF の有効性及び安全性を評価した。

(1) E/C/F/TAF の第 III 相臨床試験

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成人 HIV-1 感染症患者を対象に，E/C/F/TAF の投与 96 週時点までの有効性及び安全性を検証した。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，GS-US-292-0104 試験には，国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院が参加しており，10 例の被験者が国内で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成人 HIV-1 感染症患者を対象に，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 96 週時点まで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と F/TDF+3rd Agent の継続投与群に，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（$eGFR_{CG}$（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 感染症患者を対象に，E/C/F/TAF の投与 96 週時点までの有効性及び安全性を検証した。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 感染症患者を対象に，E/C/F/TAF の投与 48 週時点までの有効性及び安全性を検証した。

(2) D/C/F/TAF の第 II 相臨床試験（GS-US-299-0102 試験）

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，D/C/F/TAF の投与 48 週時点までの有効性及び安全性を検証した。対照薬として，DRV+COBI+F/TDF を設定した。

1.5.4.3.2.1 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 E/C/F/TAF の 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が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，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 E/C/F/TAF の 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 継続投与群に対する優越性が示された（p<0.001）。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 92.8%，F/TDF+3rd Agent 継続投与群で 89.1%であり，有効率の差は 3.7%（95%CI：0.4%~7.0%）となり優越性が示され（p=0.017），投与 48 週時点と同様の結果であった。

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 E/C/F/TAF の試験（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 96 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 88.4%，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 歳未満で体重 35 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者を対象とした E/C/F/TAF の試験（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 週時点及び投与 48 週時点の Snapshot 解析）において，ウイルス学的成功率は投与 24 週時点で 90.0%，投与 48 週時点で 92.0%であり，成人 HIV-1 感染症患者と同程度であった。

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 D/C/F/TAF の第 II 相臨床試験（GS-US-299-0102 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 D/C/F/TAF 投与群で 74.8%，DRV+COBI+F/TDF 投与群で 74.0%であり，有効率の差は 3.3%（95% CI：-11.4%~18.1%）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が認められると定めた基準を満たしたことから，D/C/F/TAF は DRV+COBI+F/TDF に対して非劣性であることが確認された。また，投与 48 週時点の Snapshot 解析において，ウイルス学的成功率は，D/C/F/TAF 投与群で 76.7%，DRV+COBI+F/TDF 投与群で 84.0%であり，有効率の差は-6.2%（95% CI：-19.9%~7.4%）で，投与 24 週時点と同様の結果であった。

これら 6 試験における FAS 解析対象 2226 例のうち，33 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。その結果，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 15 例（FAS 解析対象例の 0.7%）であった。

1.5.4.3.2.2 F/TAF の安全性の評価

いずれの試験においても，Grade 3 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 3）。

表 2　E/C/F/TAF の臨床試験における有害事象の要約

発現例数	第III相臨床試験						第II/III相臨床試験
	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（96週時点）		GS-US-292-0109（96週時点）		GS-US-292-0112（96週時点）		GS-US-292-0106（48週時点）
	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=50）
有害事象	807 (93.2%)	823 (94.9%)	859 (89.6%)	420 (88.1%)	228 (94.2%)	6 (100.0%)	42 (84.0%)
副作用	367 (42.4%)	398 (45.9%)	218 (22.7%)	91 (19.1%)	72 (29.8%)	2 (33.3%)	18 (36.0%)
Grade 3又は4の副作用	13 (1.5%)	9 (1.0%)	6 (0.6%)	9 (1.9%)	3 (1.2%)	0	1 (2.0%)
重篤な有害事象	97 (11.2%)	87 (10.0%)	79 (8.2%)	39 (8.2%)	40 (16.5%)	1 (16.7%)	6 (12.0%)
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%)	1 (0.1%)	2 (0.4%)	0	0	1 (2.0%)
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

表 3　D/C/F/TAF の第 II 相臨床試験における有害事象の要約

発現例数	GS-US-299-0102（48週時点）	
	D/C/F/TAF（N=103）	DRV+COBI+F/TDF（N=50）
有害事象	95 (92.2%)	47 (94.0%)
副作用	43 (41.7%)	19 (38.0%)
Grade 3又は4の副作用	1 (1.0%)	1 (2.0%)
重篤な有害事象	5 (4.9%)	2 (4.0%)
治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象	1 (1.0%)	0
投与中止に至った有害事象	2 (1.9%)	2 (4.0%)

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，めまい，GS-US-292-0109 試験；下痢，悪心，鼓腸，頭痛，異常な夢，GS-US-292-0112 試験；めまい，下痢，頭痛，便秘，鼓腸，悪心，GS-US-292-0106 試験；悪心，腹痛，嘔吐，上部腹部痛，下痢，GS-US-299-0102 試験；下痢，鼓腸，悪心，疲労であった。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

大腿骨近位部及び腰椎の骨密度（BMD）の評価においては，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試験では，対照群である F/TDF 含有レジメン投与群と比較して F/TAF 含有レジメン投与群では，ベースラインからの BMD の減少率が有意に小さかった（表 4，表 5）。

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 E/C/F/TAF の試験においては，E/C/F/TAF 投与群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いずれも増加した（表 4，図 1）。

表 4　E/C/F/TAF の第 III 相臨床試験における大腿骨近位部及び腰椎 BMD の変化率

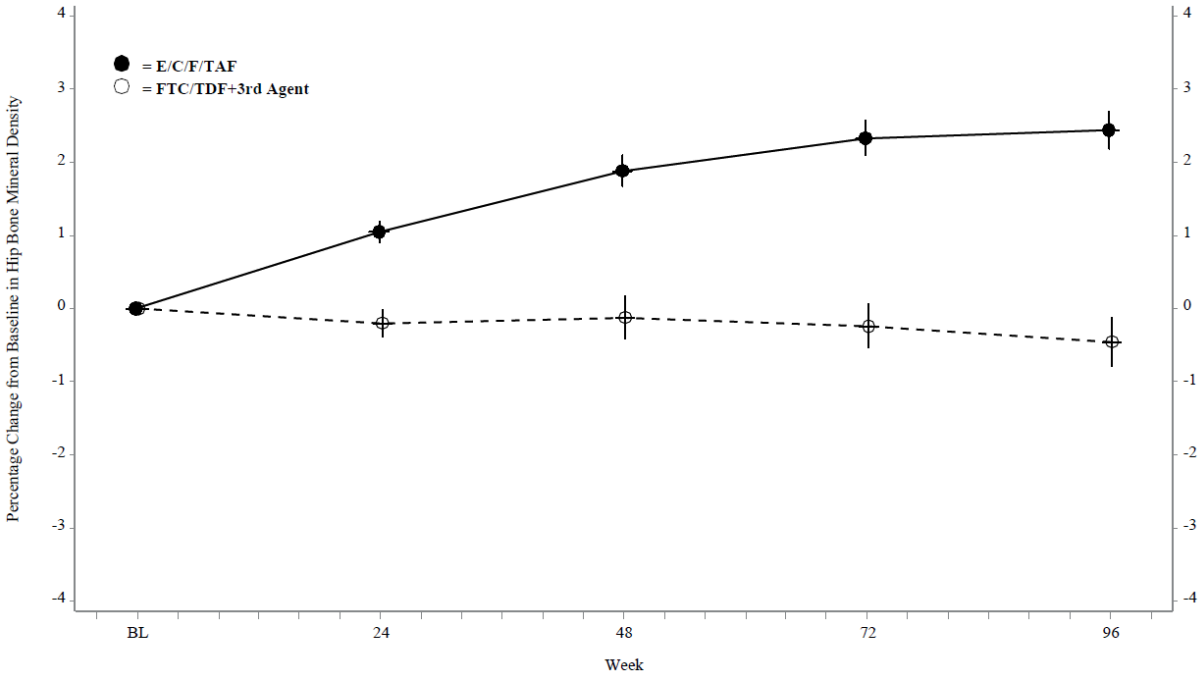
対象被験者 （試験番号）	大腿骨近位部BMD ベースラインからの変化率（%）			腰椎BMD ベースラインからの平均変化率（%）		
治療経験のない被験者 （GS-US-292-0104／ GS-US-292-0111） 96週時点	E/C/F/TAF (N=716)	STB (N=711)	p 値	E/C/F/TAF (N=722)	STB (N=714)	p 値
	-0.672 (3.8887)	-3.275 (3.9668)	<0.001	-0.960 (3.7227)	-2.792 (3.9156)	<0.001
ウイルス学的に 抑制されている被験者 （GS-US-292-0109） 96週時点	E/C/F/TAF (N=809)	F/TDF+3rd Agent (N=396)	p 値	E/C/F/TAF (N=821)	F/TDF+3rd Agent (N=401)	p 値
	2.441 (3.6347)	-0.456 (3.4172)	<0.001	2.117 (3.7684)	-0.087 (3.5114)	<0.001
腎機能障害を有する 被験者 （GS-US-292-0112） 96週時点	コホート1： ART経験あり (N=236)	コホート2： ART未経験 (N=6)	p値	コホート1： ART経験あり (N=236	コホート2： ART未経験 (N=6)	p値
	2.037 (4.2877)	-0.102 (2.6383)	-	2.261 (4.9061)	-1.822 (3.0971)	-

数値は平均値（SD）

表 5　D/C/F/TAF の第 II 相臨床試験における大腿骨近位部及び腰椎 BMD の変化率（48 週時点）

	GS-US-299-0102				
	D/C/F/TAF	N	DRV+COBI+/F/TDF	N	p 値
大腿骨近位部BMDベースラインからの変化率（%）	-0.84 (2.582)	82	-3.82 (2.651)	47	<0.001
腰椎BMDベースラインからの変化率（%）	-1.57 (3.920)	83	-3.62 (3.128)	47	0.003

数値は平均値（SD）



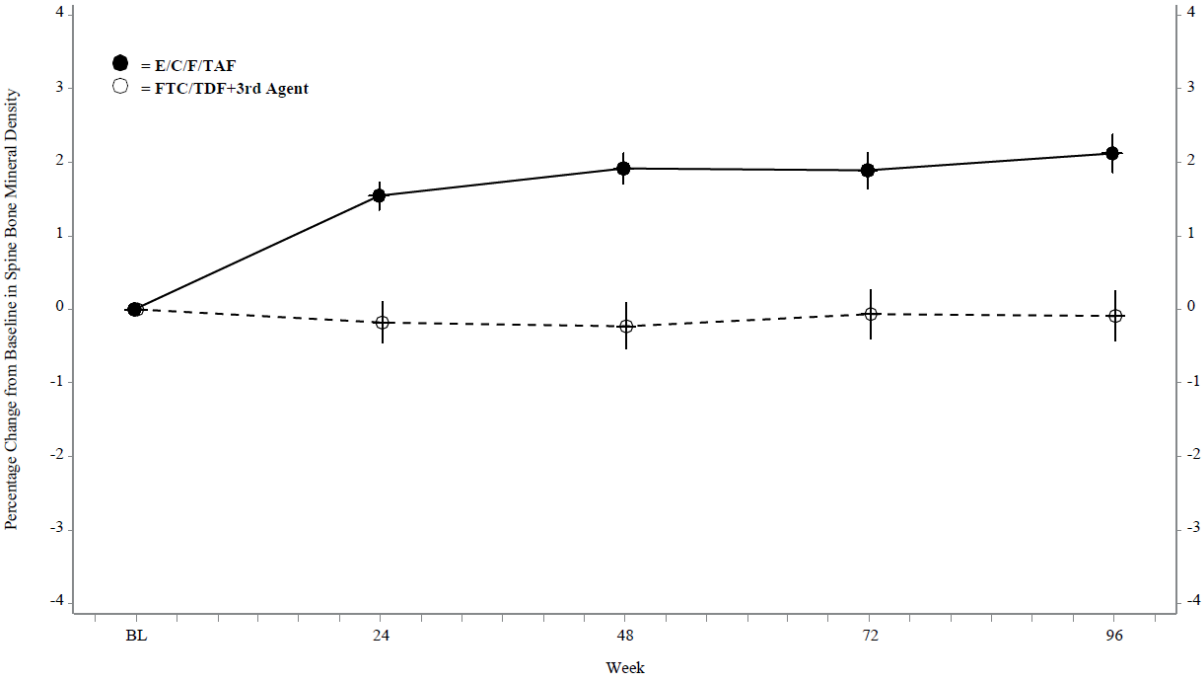


図 1　大腿骨近位部（上）及び腰椎（下）の BMD の平均変化率（平均（%）±95%信頼区間）（GS-US-292-0109 試験）

また，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た E/C/F/TAF の試験（GS-US-292-0106 試験）において，同一年齢の平均骨密度に対する評価指標である 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 48 週時点までほとんど変化しなかった（頭部以外の全身（n=45）: -0.20, 腰椎（n=47）: -0.07）。

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

TDF を含むレジメンと比較して F/TAF を含むレジメンでは，腎機能関連パラメータの評価において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 E/C/F/TAF の試験で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。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 E/C/F/TAF の試験においては，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が，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）の低下が認められ，E/C/F/TAF は近位尿細管機能への影響が小さいことが示された（表 6）。

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 D/C/F/TAF の GS-US-299-0102 試験での腎機能関連パラメータの評価では，いずれの投与群においても尿中 RBP／クレアチニン比はベースラインから上昇したが，D/C/F/TAF 投与群では DRV+COBI+F/TDF 投与群と比較して変化量が小さかった。また，尿中 β-2MG／クレアチニン比は，DRV+COBI+F/TDF 投与群でベースラインから変化がなかったのに対し，D/C/F/TAF 投与群では低下が認められた（表 7）。

表 6　腎機能関連の臨床検査パラメータ（E/C/F/TAF）

• GS-US-292-0104／GS-US-292-0111					
腎機能関連パラメータ（96週時点）	E/C/F/TAF (N=866)	N	STB (N=867)	N	p 値
血清クレアチニン [a]	0.04±0.114	771	0.07±0.127	756	<0.001
$eGFR_{CG}$ [b]	-2.0 (-12.4, 9.4)	770	-7.5 (-17.4, 2.9)	753	<0.001
UPCR [c]	-9.1 (-39.6, 36.0)	765	16.2 (-22.5, 81.5)	748	<0.001
UACR [c]	-5.2 (-35.7, 30.1)	767	4.9 (-32.7, 60.0)	743	<0.001
尿中 RBP／クレアチニン比 [c]	13.8 (-18.8, 66.1)	772	74.2 (10.4, 192.2)	745	<0.001
尿中 β-2 MG／クレアチニン比 [c]	-32.1 (-61.0, 4.2)	765	33.5 (-27.8, 230.7)	738	<0.001
• GS-US-292-0109					
腎機能関連パラメータ（96週時点）	E/C/F/TAF (N=959)	N	F/TDF+3rd Agent (N=477)	N	p 値
血清クレアチニン [a, d]	-0.04 mg/dL±0.132	667	0.00 mg/dL±0.121	321	<0.001
血清クレアチニン [a, e]	0.07 mg/dL±0.128	233	-0.03 mg/dL±0.098	109	<0.001
$eGFR_{CG}$ [b, d]	4.2 mL/min (-3.6, 13.6)	667	-0.2 mL/min (-7.8, 6.7)	321	<0.001
$eGFR_{CG}$ [b, e]	-5.2 mL/min (-15.4, 3.5)	233	3.8 mL/min (-5.9, 13.7)	109	<0.001
UPCR [c]	-25.5 % (-50.5, 9.8)	891	9.0 % (-19.5, 53.7)	431	<0.001
UACR [c]	-13.7 % (-45.6, 25.0)	872	11.1 % (-24.1, 65.6)	426	<0.001
尿中 RBP／クレアチニン比 [c, f]	-33.4 % (-63.9, 0.1)	935	18.1 % (-20.2, 80.3)	449	<0.001
尿中 β-2 MG／クレアチニン比 [c, f]	-52.3 % (-81.5, -9.5)	919	18.7 % (-31.8, 97.7)	443	<0.001
• GS-US-292-0112					
腎機能関連パラメータ（96週時点）	コホート1 ART経験あり (N=242)	N	コホート2 ART未経験 (N=6)	N	p 値
血清クレアチニン [a]	-0.03 mg/dL±0.279	217	0.12 mg/dL±0.252	6	-
$eGFR_{CG}$ [b]	0.6 mL/min (-4.6, 7.2)	217	-1.9 mL/min (-4.0, 6.0)	6	-
UPCR [c]	-37.7 % (-65.1, 7.5)	214	50.4 % (3.8, 88.6)	6	-
UACR [c]	-45.5 %(-77.3, 13.6)	210	14.3 % (-37.9, 50.6)	5	-
尿中 RBP／クレアチニン比 [c]	-64.1 % (-91.4, 9.8)	212	55.0 % (-10.5, 197.0)	6	-
尿中 β-2 MG／クレアチニン比 [c]	-83.6 % (-96.4, -31.1)	210	-45.9 % (-95.8, 195.6)	6	-
• GS-US-292-0106					
腎機能関連パラメータ（48週時点）	E/C/F/TAF (N=50)	N			
血清クレアチニン [a]	0.08 mg/dL±0.090	48			
eGFR (calculated using the Schwartz formula) [b]	-19.5 mL/min/1.73m^2 (-34.0, -2.5)	32			
UPCR [c]	-26.98 % (-55.12, 19.45)	47			
尿中 RBP／クレアチニン比 [c]	-21.57 % (-46.36, 22.21)	47			
尿中 β-2 MG／クレアチニン比 [c]	-29.4 % (-59.7, -3.5)	46			

[a] ベースラインからの平均変化量±S.D.
[b] ベースラインからの変化量の中央値（Q1，Q3）
[c] ベースラインからの変化率の中央値（Q1，Q3）
[d] 前治療がefavirenz/FTC/TDF投与例を除く
[e] 前治療が efavirenz/FTC/TDF 投与例
[f] 投与 48 週時点

表 7　腎機能関連の臨床検査パラメータ（D/C/F/TAF）

• GS-US-299-0102					
腎機能関連パラメータ（48週時点）	D/C/F/TAF (N=103)	N	DRV+COBI+/F/TDF (N=50)	N	p 値
血清クレアチニン [a]	0.06 mg/dL±0.101	87	0.09 mg/dL±0.161	46	0.053
$eGFR_{CG}$ [b]	-2.9 mL/min (-11.8, 6.2)	87	-10.6 mL/min (-22.4, -0.5)	46	0.017
UPCR [c]	-8.22 % (-35.10, 21.31)	84	-27.52 % (-48.28, 29.36)	46	0.19
UACR [c]	-13.1 % (-39.7, 28.2)	84	-22.6 % (-58.8, 25.9)	47	0.17
尿中 RBP／クレアチニン比 [c]	9 % (-22, 51)	84	54 % (5, 152)	47	0.003
尿中 β-2 MG／クレアチニン比 [c]	-42.0 % (-66.4, -11.0)	83	2.3 % (-53.5, 100.3)	47	0.002

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

1.5.4.3.3 その他の F/TAF の臨床試験

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成人 HIV-1 感染症患者を対象に，F/TDF 含有レジメン（F/TDF+3rd Agent）から F/TAF 含有レジメン（F/TAF+3rd Agent）へ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する第 III 相臨床試験（GS-US-311-1089 試験）を実施した。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 F/TAF+3rd Agent への切り替え投与群と F/TDF+3rd Agent の継続投与群に，1:1 の割合で割り付けられた。

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 F/TAF+3rd Agent 投与群で 94.3%, F/TDF+3rd Agent 継続投与群で 93.0%であり，有効率の差は 1.3%（95% CI：-2.5%~5.1%）であった。有効率の差の 95% CI の下限が-10%を下回らない場合に非劣性が認められると定めた基準を満たしたことから，F/TAF+3rd Agent への切り替えは F/TDF+3rd Agent の継続投与に対して非劣性であることが確認された。

Grade 3 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 8）。発現率の高かった副作用は，悪心，下痢であった。また，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。

表 8　F/TAF の第 III 相臨床試験における有害事象の要約（48 週時点）

	GS-US-311-1089	
発現例数	F/TAF+3rd Agent（N=333）	F/TDF+3rd Agent（N=330）
有害事象	281 (84.4%)	262 (79.4%)
副作用	31 (9.3%)	40 (12.1%)
Grade 3又は4の副作用	2 (0.6%)	1 (0.3%)
重篤な有害事象	18 (5.4%)	14 (4.2%)
治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象	0	1 (0.3%)
投与中止に至った有害事象	7 (2.1%)	3 (0.9%)

投与 48 週時点での BMD の評価においては，大腿骨近位部及び腰椎 BMD のいずれも，F/TDF+3rd Agent 継続投与群で減少したのに対し，F/TAF+3rd Agent 投与群では増加した（大腿骨近位部 BMD の平均変化率；F/TAF+3rd Agent：1.135%，F/TDF+3rd Agent：-0.152%（p<0.001），腰椎 BMD の平均変化率；F/TAF+3rd Agent：1.527%，F/TDF+3rd Agent：-0.206%（p<0.001））（表 9）。また，ベースラインから BMD が 3%以上増加した被験者の割合は大腿骨近位部及び腰椎ともに F/TAF+3rd Agent 投与群の方が高かった。

表 9　F/TAF の第 III 相臨床試験における大腿骨近位部及び腰椎 BMD の変化率（48 週時点）

	GS-US-311-1089				
	F/TAF+3rd Agent	N	F/TDF+3rd Agent	N	p 値
大腿骨近位部BMDベースラインからの変化率 (%)	1.135 (2.7526)	300	-0.152 (2.5317)	303	<0.001
腰椎BMDベースラインからの変化率 (%)	1.527 (3.1816)	300	-0.206 (3.2233)	306	<0.001

数値は平均値（SD）

腎機能関連パラメータの評価において，いずれの投与群においても血清クレアチニンのベースラインからの減少が認められたが, 投与 48 週時点におけるベースラインからの変化は, F/TDF+3rd Agent 継続投与群と比較して F/TAF + 3rd Agent 投与群で有意な減少を示した。$eGFR_{CG}$ については，F/TDF+3rd Agent 継続投与群において，投与 48 週時点の $eGFR_{CG}$ のベースラインからの変化量は限定的であったのに対し, F/TAF + 3rd Agent 投与群では F/TDF+3rd Agent 継続投与群と比較して有意に上昇した。また，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）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，F/TAF+3rd Agent 投与群では低下が認められ，TAF は TDF と比較して近位尿細管機能への影響が小さいことが示された（表 10）。

表 10　F/TAF の第 III 相臨床試験における腎機能関連の臨床検査パラメータ（48 週時点）

• GS-US-311-1089			
腎機能関連パラメータ	F/TAF+3rd Agent (N=333)	F/TDF+3rd Agent (N=330)	p 値
血清クレアチニン [a]	-0.08 mg/dL (0.238)	-0.04 mg/dL (0.126)	0.005
$eGFR_{CG}$ [b]	8.4 mL/min (0.2, 15.6)	2.8 mL/min (-5.1, 10.9)	<0.001
UPCR [c]	-14.6 % (-39.1, 17.3)	7.7 % (-21.6, 43.4)	<0.001
UACR [c]	-7.7 % (-40.2, 37.3)	12.3 % (-22.3, 53.8)	<0.001
尿中 RBP／クレアチニン比 [c]	-16.3 % (-48.7, 17.9)	18.2 % (-19.0, 87.5)	<0.001
尿中 β-2 MG／クレアチニン比 [c]	-39.6 % (-70.7, 9.2)	22.0 % (-24.9, 135.8)	<0.001

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

1.5.5 F/TAF の特長及び有用性について

E/C/F/TAF の 4 つの第 III 相臨床試験，E/C/F/TAF の 1 つの第 II/III 相臨床試験，D/C/F/TAF の 1 つの第 II 相臨床試験及び F/TAF の 1 つの第 III 相臨床試験の結果から，F/TAF は，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良好な忍容性が示された。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，F/TAF を含むレジメンは F/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 あるいは TDF 又は F/TDF を含むレジメンによる治療中は，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，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のみで使用可能

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，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，F/TAF は E/C/F/TAF の臨床試験において，eGFR が 30～69 mL/min の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，この患者層における有用な治療選択肢となることが期待できる。

さらに F/TAF は E/C/F/TAF の臨床試験において，12 歳以上 18 歳未満で体重 35 kg 以上の小児患者で有効性及び安全性が確認されたことから，この患者層における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，F/TAF は，現在の治療ガイドラインで推奨されている F/TDF よりも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新たな NRTI バックボーンの選択肢を提供する。これにより，個々の患者の病状に応じた適切な NRTI バックボーンと 3rd Agent の自由度の高い組み合わせが処方可能となり，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。

1.5.6 参考文献

1) 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
2) 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
3) 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
4) 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
5) Brown TT, Qaquish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. AIDS. 2006; 20(17):2165-74

添付資料1-1.

F/TAFの開発経緯図（非臨床試験）

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																		

添付資料1-2.

F/TAFの開発経緯図（臨床試験）

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
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																		
			GS-US-120-0118試験：Ph.1 PI/r，又はINSTIとのDDI試験／健康成人／15日間投与，TAF 10mg + FTC 200mg + ATV/r, DRV/r, LPV/r 又は DTG																		
			GS-US-120-1538試験：Ph.1 経口投与又は静脈内投与したミダゾラムとのDDI試験／健康成人／18日間投与，TAF 25mg，MDZ 2.5mg p.o. 又は1mg i.v.																		
			GS-US-120-1554試験：Ph.1 リルピビリンとのDDI試験／健康成人／28日間投与，TAF 25mg，RPV 25mg																		
			GS-US-120-0117試験：Ph.1 リルピビリンとのDDI試験／健康成人／単回投与，TAF 25mg，RPV 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-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.																		
			GS-US-311-1386試験：Ph.1 食事の影響／健康成人／単回投与，F/TAF 200/25mg 空腹時投与又は食後投与																		
		BA/BE試験	GS-US-311-1088試験：Ph.1 F/TAFとFTC + TAFのBE比較／健康成人／単回投与，F/TAF 200/25mg，TAF 25mg，FTC 200mg																		
			GS-US-311-1472試験：Ph.1 F/TAF + EVG + COBIとE/C/F/TAFとのBE比較／健康成人／単回投与，F/TAF 200/10mg，EVG 150mg，COBI 150mg，E/C/F/TAF 150/150/200/10mg																		
			GS-US-311-1473試験：Ph.1 F/TAFとE/C/F/TAFとのBE比較／健康成人／単回投与，F/TAF 200/25mg，E/C/F/TAF 150/150/200/10mg																		
	D/C/F/TAF配合錠	BA/BE試験	GS-US-299-0101試験：Ph.1 DRV/co+FTC/TDFの薬物動態，及び異なる処方のD/C/F/TAF製剤の薬物動態／健康成人／21～24日間投与																		
	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																		

EVG(E)：エルビテグラビル，COBI(C, co)：コビシスタット，FTC(F)：エムトリンタビン，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，ATR：Atripla，ATV：アタザナビル，LPV：ロピナビル，DTG：ドルテグラビル，EFV：エファビレンツ，DRV(D)：ダルナビル，TVD：ツルバダ，r：リトナビル

添付資料1-3.

F/TAFの開発経緯図（臨床試験）

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
臨床試験	E/C/F/TAF 配合錠	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.																		
	D/C/F/TAF 配合錠	有効性／安全性試験	GS-US-299-0102試験：Ph.2／治療未経験HIV-1感染者／48週間投与，D/C/F/TAF 800/150/200/10mg，DRV 800mg + COBI 150mg + FTC/TDF 200/300mg，Q.D.																		
	F/TAF	有効性／安全性試験	GS-US-311-1089試験：Ph.3／治療経験のあるHIV-1感染者／96週間投与，F/TAF + 3rd Agent，FTC/TDF + 3rd Agendt，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，ATR：Atripla，ATV：アタザナビル，LPV：ロピナビル，DTG：ドルテグラビル，EFV：エファビレンツ，DRV(D)：ダルナビル，TVD：ツルバダ，r：リトナビル

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 9 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[*1]	2015 年 4 月 7 日	2016 年 4 月 4 日
オーストラリア	2015 年 4 月 8 日	2016 年 7 月 1 日
欧州（中央承認審査）	2015 年 5 月 5 日	2016 年 4 月 21 日
カナダ	2015 年 5 月 11 日	2016 年 4 月 29 日
[redacted]	2015 年 5 月 29 日	－
[redacted]	2016 年 3 月 18 日	－
[redacted]	2016 年 5 月 18 日	－
[redacted]	2016 年 5 月 26 日	－
[redacted]	2016 年 6 月 3 日	－
[redacted]	2016 年 6 月 6 日	－
[redacted]	2016 年 7 月 29 日	－
[redacted]	2016 年 8 月 10 日	－
[redacted]	2016 年 9 月 13 日	－
[redacted]	2016 年 9 月 19 日	－
[redacted]	2016 年 9 月 22 日	－

*1：Descovy（FTC/TAF 200 mg/25 mg）のみ承認

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。

别添1

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

DESCOVY® (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)**
- **DESCOVY 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 (FTC) and/or tenofovir disoproxil fumarate (TDF), and may occur with discontinuation of DESCOVY. 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----------
DESCOVY is a two-drug combination of emtricitabine (FTC) and tenofovir alafenamide (TAF), both HIV nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), and is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in adults and pediatric patients 12 years of age and older. (1)

Limitations of Use:
DESCOVY is not indicated for use as pre-exposure prophylaxis (PrEP) to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 in adults at high risk.

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Testing: Prior to initiation of DESCOVY, patients should be tested for hepatitis B virus infection, and estimated creatinine clearance, urine glucose and urine protein should be obtained. (2.1)
- Recommended dosage: One tablet taken once daily with or without food in patients 12 years old and older with body weight at least 35 kg and a creatinine clearance greater than or equal to 30 mL per minute. (2.2)
- Renal impairment: DESCOVY is not recommended in patients with estimated creatinine clearance below 30 mL per minute. (2.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Tablets: 200 mg of FTC and 25 mg of TAF (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
None.

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Redistribution/accumulation of body fat: Observed in patients receiving antiretroviral therapy. (5.3)
- Immune reconstitution syndrome: May necessitate further evaluation and treatment. (5.4)
- New onset or worsening renal impairment: Assess creatinine clearance, urine glucose, and urine protein in all patients before initiating DESCOVY therapy and monitor during therapy. Monitor serum phosphorus in patients with chronic kidney disease. (5.5)
- 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. (5.6)

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

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
- Lactation: Women infected with HIV should be instructed not to breastfeed, due to the potential for HIV transmission. (8.2)
- Pediatrics: Not recommended for patients less than 12 years of age or weighing less than 35 kg. (8.4)

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

Revised: 04/2016

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 DESCOVY
2.2 Recommended Dosage
2.3 Not Recommended in Patients with Severe Renal Impairment
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis
5.2 Severe Acute Exacerbation of Hepatitis B in Patients Coinfected with HIV-1 and HBV
5.3 Fat Redistribution
5.4 Immune Reconstitution Syndrome
5.5 New Onset or Worsening Renal Impairment
5.6 Bone Loss and Mineralization Defects
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Potential for Other Drugs to Affect One or More Components of DESCOVY
7.2 Drugs Affecting Renal Function
7.3 Established and Other Potentially Significant Interactions
7.4 Drugs without Clinically Significant Interactions with DESCOVY
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.4 Microbiology
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

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

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

DESCOVY is not approved for the treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection, and the safety and efficacy of DESCOVY 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 (FTC) and/or tenofovir disoproxil fumarate (TDF), and may occur with discontinuation of DESCOVY.

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 DESCOVY. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

DESCOVY is indicated, in combination with other antiretroviral agents, for the treatment of HIV-1 infection in adults and pediatric patients 12 years of age and older.

Limitations of Use:

DESCOVY is not indicated for use as pre-exposure prophylaxis (PrEP) to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 in adults at high risk.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Testing Prior to Initiation of DESCOVY

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

Estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein should be assessed before initiating DESCOVY therapy and should be monitored during therapy in all patients *[see Warnings and Precautions (5.5)].*

2.2 Recommended Dosage

DESCOVY is a two-drug fixed dose combination product containing 200 mg of emtricitabine (FTC) and 25 mg of tenofovir alafenamide (TAF). The recommended

Reference ID: 3911541

dosage of DESCOVY is one tablet taken orally once daily with or without food in adults and pediatric patients 12 years of age and older with body weight at least 35 kg and creatinine clearance greater than or equal to 30 mL per minute *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

For specific dosing recommendations for coadministered third agents, refer to their respective prescribing information *[see Drug Interactions (7)]*.

2.3 Not Recommended in Patients with Severe Renal Impairment

DESCOVY is not recommended in patients with estimated creatinine clearance below 30 mL per minute *[see Warnings and Precautions (5.5) and Use in Specific Populations (8.6)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Each DESCOVY tablet contains 200 mg of emtricitabine (FTC) and 25 mg of tenofovir alafenamide (TAF) (equivalent to 28 mg of tenofovir alafenamide fumarate). The tablets are blue, rectangular-shaped, film-coated, debossed with “GSI” on one side and “225” on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

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. Since TAF and FTC are nucleos(t)ide analogs, treatment with DESCOVY should be suspended in any patient who develops clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity (which may include hepatomegaly and steatosis even in the absence of marked transaminase elevations).

5.2 Severe Acute Exacerbation of Hepatitis B in Patients Coinfected with HIV-1 and HBV

Patients with HIV-1 should be tested for the presence of chronic hepatitis B virus (HBV) before initiating antiretroviral therapy *[see Dosage and Administration (2.1)]*. DESCOVY

is not approved for the treatment of chronic HBV infection, and the safety and efficacy of DESCOVY have not been established in patients coinfected with HIV-1 and HBV.

Severe acute exacerbations of hepatitis B (e.g., liver decompensation and liver failure) have been reported in patients who are coinfected with HIV-1 and HBV and have discontinued products containing FTC and/or tenofovir disoproxil fumarate (TDF), and may occur with discontinuation of DESCOVY. Patients coinfected with HIV-1 and HBV who discontinue DESCOVY 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.

5.3 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.

5.4 Immune Reconstitution Syndrome

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

5.5 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 FTC+TAF with cobicistat (COBI) plus elvitegravir (EVG), there have been no cases of Fanconi syndrome or Proximal Renal Tubulopathy (PRT). In clinical trials of FTC+TAF with EVG+COBI in treatment-naïve subjects and in virally suppressed subjects switched to FTC+TAF with EVG+COBI 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 FTC+TAF with EVG+COBI. In a study of virally

suppressed subjects with baseline eGFRs between 30 and 69 mL per minute treated with FTC+TAF with EVG+COBI for a median duration of 43 weeks, FTC+TAF with EVG+COBI 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)]*. DESCOVY 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 DESCOVY 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 DESCOVY in patients who develop clinically significant decreases in renal function or evidence of Fanconi syndrome.

5.6 Bone Loss and Mineralization Defects

Decrease in Bone Mineral Density (BMD):

In animal toxicology studies and human clinical trials, TAF and tenofovir have been associated with decreases in BMD 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 BMD was observed in 15% of subjects treated with FTC+TAF with EVG+COBI *[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 DESCOVY 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 PRT 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 (5.5)]*. While not observed in clinical studies of DESCOVY, the risk of osteomalacia with DESCOVY is not known.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse 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 (5.4)]*.
- New Onset or Worsening Renal Impairment *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.
- Bone Loss and Mineralization Defects *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

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 (or a drug given in various combinations with other concomitant therapy) cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug (or drug given in the same or different combination therapy) and may not reflect the rates observed in practice.

<u>Adverse Reactions in Clinical Trials of FTC+TAF with EVG+COBI in Treatment-Naïve Adults with HIV-1 Infection</u>

In pooled 48-week trials of antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected adult subjects, the most common adverse reaction in subjects treated with FTC+TAF with EVG+COBI (N=866) (incidence greater than or equal to 10%, all grades) was nausea (10%). In this treatment group, 0.9% of subjects discontinued FTC+TAF with EVG+COBI due to adverse events during the 48-week treatment period *[see Clinical Studies (14)]*. The safety profile was similar in virologically-suppressed adults with HIV-1 infection who were switched to FTC+TAF with EVG+COBI (N=799). Antiretroviral treatment-naïve adult subjects treated with FTC+TAF with EVG+COBI experienced mean increases of 30 mg/dL of total cholesterol, 15 mg/dL of LDL cholesterol, 7 mg/dL of HDL cholesterol and 29 mg/dL of triglycerides after 48 weeks of use.

Renal Laboratory Tests

In two 48-week trials in antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected adults treated with FTC+TAF with EVG+COBI (N=866) with a median baseline eGFR of 115 mL per minute, mean serum creatinine increased by 0.1 mg per dL from baseline to Week 48. Median urine protein-to-creatinine ratio (UPCR) was 44 mg per gram at baseline and at Week 48. In a 48-week trial in virologically-suppressed TDF-treated adults who switched to FTC+TAF with EVG+COBI (N=959) with a mean baseline eGFR of 112 mL per minute, mean serum creatinine was similar to baseline and median UPCR was 61 mg per gram at baseline and 46 mg per gram at Week 48. In a 24-week trial in adults with renal impairment (baseline eGFR 30 to 69 mL per minute) who received FTC+TAF

Reference ID: 3911541

with EVG+COBI (N=248), 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

In the pooled analysis of two 48-week trials of antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected adult subjects, bone mineral density (BMD) from baseline to Week 48 was assessed by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Mean BMD decreased from baseline to Week 48 −1.30% with FTC+TAF with EVG+COBI at the lumbar spine and −0.66% at the total hip. BMD declines of 5% or greater at the lumbar spine were experienced by 10% of FTC+TAF with EVG+COBI subjects. BMD declines of 7% or greater at the femoral neck were experienced by 7% of FTC+TAF with EVG+COBI 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 FTC+TAF with EVG+COBI group.

In 799 virologically-suppressed TDF-treated adult subjects that switched to FTC+TAF with EVG+COBI, at Week 48 mean BMD increased (1.86% lumbar spine, 1.95% total hip). BMD declines of 5% or greater at the lumbar spine were experienced by 1% of FTC+TAF with EVG+COBI subjects. BMD declines of 7% or greater at the femoral neck were experienced by 1% of FTC+TAF with EVG+COBI subjects.

Adverse Reactions in Clinical Trials in Pediatric Subjects with HIV-1 Infection

In a 24 week, open-label trial of 23 antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected pediatric subjects aged 12 to less than 18 years old (weighing at least 35 kg) who received FTC+TAF with EVG+COBI, the safety of this combination was similar to that of adults. Among these pediatric subjects, 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 subjects had significant (greater than 4%) lumbar spine BMD loss at Week 24.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Potential for Other Drugs to Affect One or More Components of DESCOVY

TAF, a component of DESCOVY, is a substrate of P-gp, BCRP, OATP1B1, and OATP1B3. Drugs that strongly affect P-gp activity may lead to changes in TAF absorption (see Table 1). Drugs that induce P-gp activity are expected to decrease the absorption of TAF, resulting in decreased plasma concentration of TAF, which may lead to loss of therapeutic effect of DESCOVY and development of resistance. Coadministration of DESCOVY with other drugs that inhibit P-gp may increase the absorption and plasma concentration of TAF. TAF is not an inhibitor of CYP1A2,

CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or UGT1A1. TAF is a weak inhibitor of CYP3A *in vitro*. TAF is not an inhibitor or inducer of CYP3A *in vivo*.

7.2 Drugs Affecting Renal Function

Because FTC and tenofovir are primarily excreted by the kidneys by a combination of glomerular filtration and active tubular secretion, coadministration of DESCOVY with drugs that reduce renal function or compete for active tubular secretion may increase concentrations of FTC, 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 (5.5)]*.

7.3 Established and Other Potentially Significant Interactions

Table 1 provides a listing of established or potentially clinically significant drug interactions with recommended steps to prevent or manage the drug interaction (the table is not all inclusive). The drug interactions described are based on studies conducted with either DESCOVY, the components of DESCOVY (emtricitabine and tenofovir alafenamide) as individual agents, or are predicted drug interactions that may occur with DESCOVY. For magnitude of interaction, *see Clinical Pharmacology (12.3)*.

Table 1 Established and Other Potentially Significant[a] Drug Interactions

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration[b]	Clinical Comment
Antiretroviral Agents: Protease Inhibitors (PI)		
tipranavir/ritonavir	↓ TAF	Coadministration with DESCOVY is not recommended.
Other Agents		
Anticonvulsants: carbamazepine oxcarbazepine phenobarbital phenytoin	↓ TAF	Consider alternative anticonvulsant.
Antimycobacterials: rifabutin rifampin rifapentine	↓ TAF	Coadministration of DESCOVY with rifabutin, rifampin, or rifapentine is not recommended.
Herbal Products: St. John's wort *(Hypericum perforatum)*	↓ TAF	Coadministration of DESCOVY with St. John's wort is not recommended.

a. This table is not all inclusive.
b. ↓=Decrease

7.4 Drugs without Clinically Significant Interactions with DESCOVY

Based on drug interaction studies conducted with the components of DESCOVY, no clinically significant drug interactions have been either observed or are expected when DESCOVY is combined with the following antiretroviral agents: atazanavir with ritonavir or cobicistat, darunavir with ritonavir or cobicistat, dolutegravir, efavirenz, ledipasvir,

lopinavir/ritonavir, maraviroc, nevirapine, raltegravir, rilpivirine, and sofosbuvir. No clinically significant drug interactions have been either observed or are expected when DESCOVY is combined with the following drugs: buprenorphine, itraconazole, ketoconazole, lorazepam, methadone, midazolam, naloxone, norbuprenorphine, norgestimate/ethinyl estradiol, and sertraline.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to DESCOVY during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) at 1-800-258-4263.

Risk Summary

There are insufficient human data on the use of DESCOVY during pregnancy to inform a drug-associated risk of birth defects and miscarriage. Tenofovir alafenamide (TAF) use in women during pregnancy has not been evaluated; however, emtricitabine (FTC) use during pregnancy has been evaluated in a limited number of women reported to the APR. Available data from the APR show no difference in the risk of overall major birth defects for FTC (2.4%) compared with the background rate for major birth defects of 2.7% in a U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). The rate of miscarriage is not reported in the APR. The estimated background rate of miscarriage in the clinically recognized pregnancies in the U.S. general population is 15−20%. In animal studies, no adverse developmental effects were observed when the components of DESCOVY were administered separately during the period of organogenesis at exposures 60 and 108 times (mice and rabbits, respectively) the FTC exposure and at exposure equal to or 53 times (rats and rabbits, respectively) the TAF exposure at the recommended daily dose of DESCOVY *[see Data (8.1)].* Likewise, no adverse developmental effects were seen when FTC was administered to mice through lactation at exposures up to approximately 60 times the exposure at the recommended daily dose of DESCOVY. No adverse effects were observed in the offspring when TDF was administered through lactation at tenofovir exposures of approximately 14 times the exposure at the recommended daily dosage of DESCOVY.

Data

Human Data

Emtricitabine: Based on prospective reports to the APR through July 2015 of 2933 exposures to FTC-containing regimens during pregnancy (including 1984 exposed in the first trimester and 949 exposed in the second/third trimester), there was no difference between FTC and overall birth defects compared with the background birth defect rate of 2.7% in the U.S. reference population of the MACDP. The prevalence of birth defects in live births was 2.4% (95% CI: 1.7% to 3.1%) with first trimester exposure to FTC-containing regimens and 2.1% (95% CI: 1.3% to 3.2%) with the second/third trimester exposure to FTC-containing regimens.

Animal Data

Emtricitabine: FTC was administered orally to pregnant mice (250, 500, or 1000 mg/kg/day) and rabbits (100, 300, or 1000 mg/kg/day) through organogenesis (on gestation days 6 through 15, and 7 through 19, respectively). No significant toxicological effects were observed in embryo-fetal toxicity studies performed with FTC in mice at exposures (area under the curve [AUC]) approximately 60 times higher and in rabbits at approximately 108 times higher than human exposures at the recommended daily dose. In a pre/postnatal development study with FTC, mice were administered doses up to 1000 mg/kg/day; no significant adverse effects directly related to drug were observed in the offspring exposed daily from before birth (*in utero*) through sexual maturity at daily exposures (AUC) of approximately 60-fold higher than human exposures at the recommended daily dose.

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

Reference ID: 3911541

8.2 Lactation

Risk Summary

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

FTC has been shown to be present in human breast milk; it is not known if TAF is present in human breast milk *[see Data (8.2)].* Tenofovir has been shown to be present in the milk of lactating rats and rhesus monkeys after administration of TDF *[see Data (8.2)]*. It is not known if TAF can be present in animal milk. While it is not known whether TAF is present in human breast milk, FTC has been shown to be present in human breast milk *[see Data (8.2)].*

It is not known if DESCOVY affects milk production or has effects on the breastfed child. Because of the potential for: 1) HIV transmission (in HIV-negative infants); 2) developing viral resistance (in HIV-positive infants); and 3) adverse reactions in a breastfed infant similar to those seen in adults, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving DESCOVY *[see Data (8.2)]*.

Data

Human Data

Emtricitabine: Samples of breast milk obtained from five HIV-1 infected mothers show that emtricitabine is present 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.

Animal Data

Tenofovir Alafenamide: Studies in rats and monkeys have demonstrated that tenofovir is secreted in milk. Tenofovir was excreted into the milk of lactating rats following oral administration of TDF (up to 600 mg/kg/day) at up to approximately 24% of the median plasma concentration in the highest dosed animals at lactation day 11 *[see Data (8.1)].* Tenofovir was excreted into the milk of lactating monkeys following a single subcutaneous (30 mg/kg) dose of tenofovir at concentrations up to approximately 4% of plasma concentration, resulting in exposure (AUC) of approximately 20% of plasma exposure.

8.4 Pediatric Use

The efficacy and safety of DESCOVY, in combination with other antiretroviral agents, for the treatment of HIV-1 infection was established in pediatric patents aged 12 years old and older with body weight greater than or equal to 35 kg *[see Dosage and*

Administration (2.2)]. Use of DESCOVY in this age group is supported by adequate and well controlled studies of FTC+TAF with EVG+COBI in adults and by a 24-week open-label trial of 23 antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected pediatric subjects 12 to less than 18 years old (weighing at least 35 kg) treated with FTC+TAF with EVG+COBI. The safety and efficacy of FTC+TAF with EVG+COBI was similar to that of antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected adults on this regimen *[see Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14)]*.

Safety and effectiveness of DESCOVY in pediatric patients less than 12 years of age or less than 35 kg have not been established.

8.5 Geriatric Use

In clinical trials, 80 of the 97 subjects enrolled aged 65 years and over received FTC+TAF and EVG+COBI. 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

DESCOVY is not recommended in patients with severe renal impairment (estimated creatinine clearance below 30 mL per minute). No dosage adjustment of DESCOVY is recommended in patients with estimated creatinine clearance greater than or equal to 30 mL per minute *[see Dosage and Administration (2.3) and Clinical Studies (14)].*

8.7 Hepatic Impairment

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

10 OVERDOSAGE

No data are available on overdose of DESCOVY in patients. If overdose occurs, monitor the patient for evidence of toxicity. Treatment of overdose with DESCOVY consists of general supportive measures including monitoring of vital signs as well as observation of the clinical status of the patient.

Emtricitabine (FTC): Limited clinical experience is available at doses higher than the recommended dose of FTC in DESCOVY. In one clinical pharmacology study, single doses of FTC 1200 mg (6 times the FTC dose in DESCOVY) 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 FTC dose over a 3-hour dialysis period starting within 1.5 hours of FTC dosing (blood flow rate of 400 mL per minute and a dialysate flow rate of 600 mL per minute). It is not known whether FTC can be removed by peritoneal dialysis.

Reference ID: 3911541

Tenofovir alafenamide (TAF): Limited clinical experience is available at doses higher than the recommended dose of TAF. A single dose of 125 mg TAF (5 times the TAF dose in 200/25 mg DESCOVY) 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

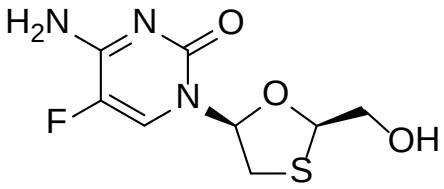
DESCOVY (emtricitabine and tenofovir alafenamide) is a fixed dose combination tablet containing emtricitabine (FTC) and tenofovir alafenamide (TAF) for oral administration.

- FTC, a synthetic nucleoside analog of cytidine, is an HIV nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor (HIV NRTI).
- TAF, an HIV NRTI, is converted *in vivo* to tenofovir, an acyclic nucleoside phosphonate (nucleotide) analog of adenosine 5′-monophosphate.

Each 200/25 mg tablet contains 200 mg of FTC and 25 mg of TAF (equivalent to 28 mg of tenofovir alafenamide fumarate) and the following inactive ingredients: croscarmellose sodium, magnesium stearate, and microcrystalline cellulose. The tablets are film-coated with a coating material containing indigo carmine aluminum lake, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, and titanium dioxide.

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

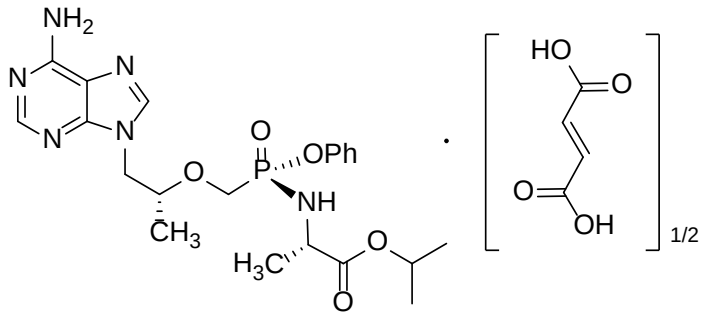
FTC has a molecular formula of $C_8H_{10}FN_3O_3S$ and a molecular weight of 247.24 and has the following structural formula:



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

Tenofovir alafenamide: 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).

Tenofovir alafenamide fumarate has an empirical formula of $C_{21}H_{29}O_5N_6P \bullet ½(C_4H_4O_4)$ and a formula weight of 534.50 and 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

DESCOVY is a fixed dose combination of antiretroviral drugs emtricitabine (FTC) and tenofovir alafenamide (TAF) *[see Microbiology (12.4)]*.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

In a thorough QT/QTc study in 48 healthy subjects, TAF at the recommended dose or at a dose approximately 5 times the recommended dose, did not affect the QT/QTc interval and did not prolong the PR interval. The effect of the other component of DESCOVY, FTC, or the combination of FTC and TAF on the QT interval is not known.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion

The pharmacokinetic (PK) properties of the components of DESCOVY are provided in Table 2. The multiple dose PK parameters of FTC and TAF and its metabolite tenofovir are provided in Table 3.

Table 2 Pharmacokinetic Properties of the Components of DESCOVY

	Emtricitabine	Tenofovir Alafenamide
Absorption		
T_{max} (h)	3	1
Effect of high fat meal (relative to fasting)[a]	AUC Ratio = 0.91 (0.89, 0.93) C_{max} Ratio = 0.74 (0.69, 0.78)	AUC Ratio = 1.75 (1.64, 1.88) C_{max} Ratio= 0.85 (0.75, 0.95)
Distribution		
% Bound to human plasma proteins	<4	~80
Source of protein binding data	*In vitro*	*Ex vivo*
Blood-to-plasma ratio	0.6	1.0
Metabolism		

Metabolism	Not significantly metabolized	Cathepsin A[b] (PBMCs) CES1 (hepatocytes) CYP3A (minimal)
Elimination		
Major route of elimination	Glomerular filtration and active tubular secretion	Metabolism (>80% of oral dose)
$t_{1/2}$ (h)[c]	10	0.51
% Of dose excreted in urine[d]	70	<1
% Of dose excreted in feces[d]	13.7	31.7

PBMCs=peripheral blood mononuclear cells; CES1=carboxylesterase 1

a. Values refer to geometric mean ratio [High-fat meal/ fasting] in PK parameters and (90% confidence interval). High-calorie/high-fat meal = ~800 kcal, 50% fat.

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: FTC (single dose administration of [^{14}C] emtricitabine after multiple dosing of emtricitabine for ten days); TAF (single dose administration of [^{14}C] tenofovir alafenamide).

Table 3 Multiple Dose PK Parameters of Emtricitabine, Tenofovir Alafenamide and its Metabolite Tenofovir Following Oral Administration with Food in HIV-Infected Adults

Parameter Mean (CV%)	Emtricitabine[a]	Tenofovir Alafenamide[b]	Tenofovir[c]
C_{max} (microgram per mL)	2.1 (20.2)	0.16 (51.1)	0.02 (26.1)
AUC_{tau} (microgram•hour per mL)	11.7 (16.6)	0.21 (71.8)	0.29 (27.4)
C_{trough} (microgram per mL)	0.10 (46.7)	NA	0.01 (28.5)

CV=Coefficient of Variation; NA=Not Applicable

a. From Intensive PK analysis in a phase 2 trial in HIV infected adults treated with FTC+TAF and EVG+COBI.

b. From Population PK analysis in two trials of treatment-naïve adults with HIV-1 infection treated with FTC+TAF with EVG+COBI (N=539).

c. From Population PK analysis in two trials of treatment-naïve adults with HIV-1 infection treated with FTC+TAF with EVG+COBI (N=841).

Specific Populations

Patients with Renal Impairment

The pharmacokinetics of FTC+TAF combined with EVG+COBI in HIV infected subjects with renal impairment (eGFR 30 to 69 mL per minute by Cockcroft-Gault method) were evaluated in a subset of virologically-suppressed subjects in an open-label trial (Table 4).

Table 4 Pharmacokinetics of the Components of DESCOVY and a Metabolite of TAF (Tenofovir) in HIV-Infected Adults with Renal Impairment Compared to Subjects with Normal Renal Function[a]

	AUC_{tau} (microgram·hour per mL) Mean (CV%)		
Creatinine Clearance	**≥90 mL per minute (N=18)[b]**	**60–89 mL per minute (N=11)[c]**	**30–59 mL per minute (N=18)**
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. Trial in HIV infected adults with renal impairment treated with FTC+TAF with EVG+COBI.
b. From a phase 2 trial in HIV-infected adults with normal renal function treated with FTC+TAF with EVG+COBI.
c. These subjects had an eGFR ranging from 60 to 69 mL per minute.

Patients with Hepatic Impairment

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

Tenofovir Alafenamide: Clinically relevant changes in tenofovir pharmacokinetics in subjects with hepatic impairment were not observed in subjects with mild to moderate (Child-Pugh Class A and B) hepatic impairment *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

Hepatitis B and/or Hepatitis C Virus Coinfection

The pharmacokinetics of FTC and TAF have not been fully evaluated in subjects coinfected with hepatitis B and/or C virus.

Pediatric Patients

Exposures of FTC and TAF in 24 pediatric subjects aged 12 to less than 18 years who received FTC+TAF and EVG+COBI were decreased (23% for AUC) compared to exposures achieved in treatment-naïve adults following administration of this dosage regimen *[see Use in Specific Populations (8.4)]*. These exposure differences are not thought to be clinically significant based on exposure-response relationships.

Geriatric Patients

Pharmacokinetics of FTC and TAF 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 FTC+TAF and EVG+COBI 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)]*.

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.

Drug Interaction Studies

The effects of coadministered drugs on the exposure of TAF are shown in Table 5 and the effects of DESCOVY or its components on the exposure of coadministered drugs are shown in Table 6 [these studies were conducted with DESCOVY or the components of DESCOVY (FTC or TAF) administered alone]. For information regarding clinical recommendations, *see Drug Interactions (7).*

Table 5 Drug Interactions: Changes in TAF Pharmacokinetic Parameters in the Presence of Coadministered Drug(s)[a]

Coadministered Drug	Coadministered Drug(s) Dosage (once daily) (mg)	Tenofovir Alafenamide Dosage (once daily) (mg)	N	Mean Ratio of TAF PK Parameters (90% CI); No effect = 1.00		
				C_{max}	AUC	C_{min}
Atazanavir	300 (+100 ritonavir)	10	10	1.77 (1.28, 2.44)	1.91 (1.55, 2.35)	NC
Cobicistat	150	8	12	2.83 (2.20, 3.65)	2.65 (2.29, 3.07)	NC
Darunavir	800 (+150 cobicistat)	25[b]	11	0.93 (0.72, 1.21)	0.98 (0.80, 1.19)	NC
Darunavir	800 (+100 ritonavir)	10	10	1.42 (0.96, 2.09)	1.06 (0.84, 1.35)	NC
Dolutegravir	50	10	10	1.24 (0.88, 1.74)	1.19 (0.96, 1.48)	NC
Efavirenz	600	40[b]	11	0.78 (0.58,1.05)	0.86 (0.72, 1.02)	NC
Lopinavir	800 (+200 ritonavir)	10	10	2.19 (1.72, 2.79)	1.47 (1.17, 1.85)	NC
Rilpivirine	25	25	17	1.01 (0.84, 1.22)	1.01 (0.94, 1.09)	NC
Sertraline	50 (dosed as a single dose)	10[c]	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 DESCOVY (FTC/TAF).

c. Study conducted with FTC+TAF with EVG+COBI.

Table 6 Drug Interactions: Changes in PK Parameters for Coadministered Drug in the Presence of DESCOVY or the Individual Components[a]

Coadministered Drug	Coadministered Drug Dosage (once daily) (mg)	Tenofovir Alafenamide Dosage (once daily) (mg)	N	Mean Ratio of Coadministered Drug PK Parameters (90% CI); No effect = 1.00		
				C_{max}	AUC	C_{min}
Atazanavir	300 +100 ritonavir	10	10	0.98 (0.89, 1.07)	0.99 (0.96, 1.01)	1.00 (0.96, 1.04)
Cobicistat	150	8	14	1.06 (1.00, 1.12)	1.09 (1.03, 1.15)	1.11 (0.98, 1.25)
Darunavir	800 +150 cobicistat	25[b]	11	1.02 (0.96, 1.09)	0.99 (0.92, 1.07)	0.97 (0.82, 1.15)
Darunavir	800 +100 ritonavir	10	10	0.99 (0.91, 1.08)	1.01 (0.96, 1.06)	1.13 (0.95, 1.34)
Dolutegravir	50 mg	10	10	1.15 (1.04, 1.27)	1.02 (0.97, 1.08)	1.05 (0.97, 1.13)
Lopinavir	800 +200 ritonavir	10	10	1.00 (0.95, 1.06)	1.00 (0.92, 1.09)	0.98 (0.85, 1.12)
Midazolam[c]	2.5 (orally)	25	18	1.02 (0.92, 1.13)	1.12 (1.03, 1.22)	NC
	1 (intravenous)			0.99 (0.89, 1.11)	1.08 (1.04, 1.14)	NC
Rilpivirine	25	25	16	0.93 (0.87, 0.99)	1.01 (0.96, 1.06)	1.13 (1.04, 1.23)
Sertraline	50 (dosed as a single dose)	10[d]	19	1.14 (0.94, 1.38)	0.93 (0.77, 1.13)	NC

NC=Not Calculated
a. All interaction studies conducted in healthy volunteers.
b. Study conducted with DESCOVY (FTC/TAF).
c. A sensitive CYP3A4 substrate.
d. Study conducted with FTC+TAF with EVG+COBI.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Emtricitabine: FTC, 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, ε, and mitochondrial DNA polymerase γ.

Tenofovir Alafenamide: 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-1 replication through incorporation into viral DNA by the HIV reverse transcriptase, which results in DNA chain-termination.

Tenofovir has activity against HIV-1. Cell culture studies have shown that both tenofovir and FTC 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

Emtricitabine: The antiviral activity of FTC 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 FTC were in the range of 0.0013–0.64 micromolar. FTC displayed antiviral activity in cell culture against HIV-1 clades A, B, C, D, E, F, and G (EC_{50} values ranged from 0.007–0.075 micromolar) and showed strain specific activity against HIV-2 (EC_{50} values ranged from 0.007–1.5 micromolar).

In a study of FTC with a broad panel of representatives from the major classes of approved anti-HIV agents (NRTIs, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors [NNRTIs], integrase strand transfer inhibitors [INSTIs], and PIs) no antagonism was observed for these combinations.

Tenofovir Alafenamide: 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).

In a study of TAF with a broad panel of representatives from the major classes of approved anti-HIV agents (NRTIs, NNRTIs, INSTIs, and PIs) no antagonism was observed for these combinations.

Resistance

In Cell Culture

Emtricitabine: HIV-1 isolates with reduced susceptibility to FTC were selected in cell culture and in subjects treated with FTC. Reduced susceptibility to FTC was associated with M184V or I substitutions in HIV-1 RT.

Tenofovir Alafenamide: HIV-1 isolates with reduced susceptibility to TAF were 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 was observed.

In Clinical Trials

The resistance profile of DESCOVY in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection is based on studies of FTC+TAF with EVG+COBI in the treatment of HIV-1 infection. In a pooled analysis of antiretroviral-naïve subjects, 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. Genotypic resistance developed in 7 of 14 evaluable subjects. The resistance-associated substitutions that emerged were M184V/I (N=7) and K65R (N=1). Three subjects had virus with emergent R, H, or E at the polymorphic Q207 residue in reverse transcriptase.

One subject was identified with emergent resistance to FTC or TAF (M184M/I) out of 4 virologic failure subjects in a clinical study of virologically-suppressed subjects who switched from a regimen containing FTC+TDF to FTC+TAF with EVG+COBI (N=799).

Cross-Resistance

Emtricitabine: FTC-resistant viruses with the M184V or I substitution were cross-resistant to lamivudine, but retained sensitivity to didanosine, stavudine, tenofovir, and zidovudine.

Viruses harboring substitutions conferring reduced susceptibility to stavudine and zidovudine-thymidine analog substitutions (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) or didanosine (L74V) remained sensitive to FTC. HIV-1 containing the K103N substitution or other substitutions associated with resistance to NNRTIs was susceptible to FTC.

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

HIV-1 with multiple thymidine analog substitutions (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 substitution complex including K65R, showed reduced susceptibility to TAF in cell culture.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Emtricitabine

In long-term carcinogenicity studies of FTC, 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 recommended dose of 200 mg per day in DESCOVY) or in rats at doses up to 600 mg per kg per day (28 times the human systemic exposure at the recommended dose in DESCOVY).

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

FTC did not affect fertility in male rats at approximately 140 times or in male and female mice at approximately 60 times higher exposures (AUC) than in humans given the recommended 200 mg daily dosage in DESCOVY. 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 times higher than human exposures at the recommended 200 mg daily dosage in DESCOVY.

Tenofovir Alafenamide

Since TAF is rapidly converted to tenofovir and a lower tenofovir exposure in rats and mice was 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 recommended dose of TDF (300 mg) for HIV-1 infection. The tenofovir exposure in these studies was approximately 167 times (mice) and 55 times (rat) those observed in humans after administration of the daily recommended dose of DESCOVY. At the high dose in female mice, liver adenomas were increased at tenofovir exposures approximately 10 times (300 mg TDF) and 167 times (DESCOVY) the exposure observed 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 62 times (25 mg TAF) 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. No eye toxicity was observed in the dog

at systemic exposures of 5 (TAF) and 15 (tenofovir) times the exposure seen in humans with the recommended daily TAF dose in DESCOVY.

14 CLINICAL STUDIES

In trials of FTC+TAF with EVG+COBI in HIV-1 infected adults as initial therapy in those with no antiretroviral treatment history (N=866) and to replace a stable antiretroviral regimen in those who were virologically-suppressed for at least 6 months with no known resistance substitutions (N=799), 92% and 96% of patients in the two populations, respectively, had HIV-1 RNA less than 50 copies per mL at Week 48.

In a trial of FTC+TAF with EVG+COBI in 23 treatment-naïve HIV-1 infected pediatric patients aged 12 to less than 18 years old and weighing greater than 35 kg, the virologic response rate (i.e., HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) was 91% at 24 weeks.

In a trial in 248 HIV-1 infected adult patients with estimated creatinine clearance greater than 30 mL per minute but less than 70 mL per minute, 95% (235/248) of the combined population of treatment-naïve subjects (N=6) began on FTC+TAF with EVG+COBI and those previously virologically-suppressed on other regimens (N=242) and switched to FTC+TAF with EVG+COBI had HIV-1 RNA less than 50 copies per mL at Week 24.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

DESCOVY 200 mg/25 mg tablets are blue, rectangular-shaped, and film-coated with “GSI” debossed on one side and “225” on the other side. Each bottle contains 30 tablets (NDC 61958-2002-1), 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.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

<u>Lactic Acidosis</u>

Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with use of drugs similar to DESCOVY. Advise patients that they should stop DESCOVY if they develop clinical symptoms suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Post-treatment Acute Exacerbation of Hepatitis B in Patients with HBV Coinfection

Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are coinfected with HBV and HIV-1 and have discontinued products containing FTC and/or TDF, and may likewise occur with discontinuation of DESCOVY *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Advise the patient to not discontinue DESCOVY without first informing their 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 (5.3)]*.

Immune Reconstitution Syndrome

Advise patients to inform their healthcare provider immediately of any symptoms of infection, as in some patients with advanced HIV infection (AIDS), signs and symptoms of inflammation from previous infections may occur soon after anti-HIV treatment is started *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

New Onset or Worsening Renal Impairment

Advise patients to avoid taking DESCOVY 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 (5.5)].*

Decrease in Bone Mineral Density

Advise patients that decreases in bone mineral density have been observed with the use of DESCOVY. 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 (5.6)]*

Missed Dosage

Inform patients that it is important to take DESCOVY on a regular dosing schedule with or without food and to avoid missing doses as it can result in development of resistance *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Pregnancy Registry

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

Lactation

Instruct women with HIV-1 infection not to breastfeed because HIV-1 can be passed to the baby in breast milk *[see Use in Specific Populations (8.2)].*

DESCOVY is a trademark of Gilead Sciences, Inc., or its related companies. All other trademarks referenced herein are the property of their respective owners.

© 2016 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved.

Patient Information
DESCOVY® (des-KOH-vee)
(emtricitabine
and tenofovir alafenamide)
tablets

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

Read this Patient Information before you start taking DESCOVY 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 DESCOVY?

DESCOVY 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 DESCOVY or similar medicines (nucleoside analogs). 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 or 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 DESCOVY. 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
   - nausea
   - pain, aching, or tenderness on the right side of your stomach area

   You may be more likely to get lactic acidosis or severe liver problems if you are female, very overweight (obese), or have been taking DESCOVY or a similar medicine containing a nucleoside analog for a long time.

3. **Worsening of Hepatitis B virus infection. DESCOVY is not for use to treat chronic hepatitis B virus (HBV) infection. If you have hepatitis B virus (HBV) infection and take DESCOVY, your HBV may get worse (flare-up) if you stop taking DESCOVY. A "flare-up" is when your HBV infection suddenly returns in a worse way than before.**

   - Do not run out of DESCOVY. Refill your prescription or talk to your healthcare provider before your DESCOVY is all gone.
   - Do not stop taking DESCOVY without first talking to your healthcare provider.
   - If you stop taking DESCOVY, 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

DESCOVY.

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

What is DESCOVY?

DESCOVY is a prescription medicine that is used together with other antiretroviral medicines to treat Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) in people 12 years of age and older.

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

DESCOVY is **not** for use to help reduce the risk of getting HIV-1 infection by sexual contact in adults at high risk.

DESCOVY contains the prescription medicines emtricitabine (EMTRIVA®) and tenofovir alafenamide.

It is not known if DESCOVY is safe and effective in children under 12 years of age or who weigh less than 77 lb.

DESCOVY when used together with other HIV-1 medicines to treat HIV-1 infection may help:

- 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).

DESCOVY does not cure HIV-1 infections or AIDS. You must keep taking HIV-1 medicines 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.

What should I tell my healthcare provider before taking DESCOVY?

Before taking DESCOVY, tell your healthcare provider if you:

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

  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 DESCOVY.
  - 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 DESCOVY can pass to your baby in your breast milk. It is not known if the other medicine in DESCOVY 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 DESCOVY. 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 DESCOVY.
- **Do not start a new medicine without telling your healthcare provider.** Your healthcare provider can tell you if it is safe to take DESCOVY with other medicines.

How should I take DESCOVY?

- Take DESCOVY exactly as your healthcare provider tells you to take it. DESCOVY must be taken together with other HIV-1 medicines to treat HIV-1 infection.
- Take DESCOVY 1 time each day with or without food.
- Do not change your dose or stop taking DESCOVY without first talking with your healthcare provider. Stay under a healthcare provider's care when taking DESCOVY.
- Do not miss a dose of DESCOVY.
- If you take too much DESCOVY, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.
- When your DESCOVY 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 DESCOVY and become harder to treat.

What are the possible side effects of DESCOVY?

DESCOVY may cause serious side effects, including:

- **See "What is the most important information I should know about DESCOVY?"**
- **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 DESCOVY. Your healthcare provider may tell you to stop taking DESCOVY if you develop new or worse kidney problems.
- **Bone problems** can happen in some people who take DESCOVY. 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 DESCOVY 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 DESCOVY. 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 DESCOVY?

- Store DESCOVY below 86 °F (30 °C).
- Keep DESCOVY in its original container.
- Keep the container tightly closed.

Keep DESCOVY and all medicines out of reach of children.

General information about the safe and effective use of DESCOVY.

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

If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about DESCOVY that is written for health professionals.

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

What are the ingredients in DESCOVY?

Active ingredients: emtricitabine and tenofovir alafenamide.

Inactive ingredients: croscarmellose sodium, magnesium stearate, and microcrystalline cellulose.

The tablets are film-coated with a coating material containing indigo carmine aluminum lake, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, and titanium dioxide.

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

DESCOVY is a trademark of Gilead Sciences, Inc., or its related companies. All other trademarks referenced herein are the property of their respective owners.

© 2016 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved.

208215-GS-000

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

Issued 04/2016

処方情報の重要事項

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

DESCOVY®（エムトリシタビン及びテノホビル 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**） • **DESCOVY** 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。**HIV-1** と **HBV** の重複感染患者では，エムトリシタビン（**FTC**）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重度の **B** 型肝炎の急性増悪が報告されており，**DESCOVY** の投与中止後にも同事象が発現するおそれがある。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 ----------

DESCOVY は，エムトリシタビン（FTC）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 2 剤からなる配合錠であり，成人及び 12 歳以上の小児患者における HIV-1 感染症治療のために他の抗レトロウイルス薬と併用して使用する。（1）

使用上の制限：

DESCOVY は，HIV-1 の性的感染リスクが高い成人におけるリスク低下を目的とした曝露前予防（PrEP）には使用しないこと。

---------- 用法及び用量----------

- 検査：DESCOVY の投与開始前には，B 型肝炎ウイルス感染の検査を実施し，クレアチニンクリアランス推定値，尿糖及び尿中タンパクの測定を実施する。（2.1）
- 推奨用法及び用量：12 歳以上で体重 35 kg 以上，クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上の患者では，1 日 1 回 1 錠を食事の有無にかかわらず内服する。（2.2）
- 腎機能障害：クレアチニンクリアランス推定値が 30 mL/min 未満の患者には推奨されない。（2.3）

----------剤形・含量 ----------

錠剤：FTC 200 mg 及び TAF 25 mg（3）

---------- 禁忌----------

なし。

Reference ID: 3911541

----------警告及び使用上の注意----------

- 体脂肪の再分布／蓄積：抗レトロウイルス療法を受けている患者に認められている。（5.3）
- 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。（5.4）
- 腎機能障害の新規発現又は悪化：DESCOVY による治療の開始前には，全ての患者でクレアチニンクリアランスの評価と尿糖及び尿中タンパクの測定を実施し，治療中を通して観察する。慢性腎疾患を有する患者では血清リン値を観察すること。（5.5）
- 骨量の減少及び石灰化障害：病的骨折の既往歴を有する患者，もしくは骨粗鬆症又は骨量の減少について他の危険因子を有する患者では BMD の観察を考慮すること。（5.6）

----------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----------

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。（7, 12.3）

---------- 特別な集団への投与 ----------

- 授乳婦：HIV が乳児に感染する可能性があるため，HIV に感染している女性には授乳しないよう指導すること。（8.2）
- 小児：12 歳未満又は体重 35 kg 未満の患者には推奨されない。（8.4）

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 4 月

Reference ID: 3911541

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 5

2 用法及び用量 5

2.1 DESCOVY の投与開始前の検査 5

2.2 推奨用法及び用量 5

2.3 重度の腎機能障害を有する患者における投与の非推奨 6

3 剤形・含量 6

4 禁忌 6

5 警告及び使用上の注意 6

5.1 乳酸アシドーシス／脂肪肝を伴う重度の肝腫大 6

5.2 HIV-1 と HBV の重複感染患者における B 型肝炎の重度の急性増悪 6

5.3 体脂肪の再分布 7

5.4 免疫再構築症候群 7

5.5 腎機能障害の新規発現又は悪化 7

5.6 骨量の減少及び石灰化障害 8

6 副作用 8

6.1 臨床試験での使用経験 8

7 薬物相互作用 10

7.1 他の薬剤が DESCOVY の 1 つ以上の成分に影響を及ぼす可能性 10

7.2 腎機能に影響を及ぼす薬剤 10

7.3 確認済みの相互作用及びその他重要と考えられる相互作用 10

7.4 DESCOVY と臨床的に重要な相互作用のない薬剤 11

8 特別な集団への投与 12

8.1 妊婦 12

8.2 授乳婦 13

8.4 小児への投与 14

8.5 高齢者への投与 14

8.6 腎機能障害 14

8.7 肝機能障害 14

10 過量投与 15

11 性状 15

12 臨床薬理 16

12.1 作用機序 16

Reference ID: 3911541

12.2 薬力学 16
12.3 薬物動態 16
12.4 ウイルス学 21
13 非臨床毒性試験 23
13.1 がん原性，変異原性，受胎能の低下 23
13.2 動物における毒性試験及び／又は薬理試験 24
14 臨床成績 24
16 供給形態／貯法及び取り扱い 25
17 患者カウンセリングに関する情報 25

*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。

Reference ID: 3911541

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］*。
DESCOVY は，B 型肝炎ウイルス（HBV）感染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 DESCOVY の安全性及び有効性は確立していない。HIV-1 と HBV の重複感染患者では，エムトリシタビン（FTC）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重度の B 型肝炎の急性増悪が報告されており，DESCOVY の投与中止後にも同事象が発現するおそれがある。
HIV-1 と HBV の重複感染患者において DESCOVY 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

DESCOVY は成人及び 12 歳以上の小児患者における HIV-1 感染症治療のために他の抗レトロウイルス薬と併用して使用する。

<u>使用上の制限：</u>

DESCOVY は，HIV-1 の性的感染リスクが高い成人におけるリスク低下を目的とした曝露前予防（PrEP）には使用しないこと。

2 用法及び用量

2.1 DESCOVY の投与開始前の検査

DESCOVY の投与開始前には，B 型肝炎ウイルス感染の検査を実施する。
［警告及び使用上の注意（5.2）参照］。
DESCOVY による治療の開始前には，全ての患者でクレアチニンクリアランス推定値の評価と尿糖及び尿中タンパクの測定を実施し，治療中を通して観察する*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*。

2.2 推奨用法及び用量

DESCOVY は，エムトリシタビン（FTC）200 mg 及びテノホビル アラフェナミド（TAF）25 mg の 2 剤からなる固定用量配合剤である。DESCOVY の推奨用法及び用量は，成人及び 12 歳以上で体重 35 kg 以上の小児患者及びクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上の患者では，1 日 1 回 1 錠を食事の有無にかかわらず内服する*［特別な集団への投与（8.6）及び臨床薬理（12.3）参照］*。

併用する第三の薬剤の具体的な推奨用法及び用量については，各々の薬剤の処方情報を参照のこと*［薬物相互作用（7）参照］*。

2.3 重度の腎機能障害を有する患者における投与の非推奨

クレアチニンクリアランス推定値が 30 mL/min 未満の患者には推奨されない。*［警告及び使用上の注意（5.5）及び特別な集団への投与（8.6）参照］*。

3 剤形・含量

DESCOVY 錠 1 錠中にエムトリシタビン（FTC）200 mg 及びテノホビル アラフェナミド（TAF）25 mg（28 mg のテノホビル アラフェナミドフマル酸塩に相当する）を含有する。本剤は青色の長方形のフィルムコーティング錠であり，片面に「GSI」，他面に「225」が刻印されている。

4 禁忌

なし。

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，TAF 及び FTC はヌクレオチド類似体及び核酸誘導体であるため，DESCOVY を中断すべきである。

5.2 HIV-1 と HBV の重複感染患者における B 型肝炎の重度の急性増悪

HIV-1 感染症患者に対し，抗レトロウイルス療法開始前に B 型肝炎ウイルス（HBV）の有無を確認する検査を行うべきである*［用法及び用量（2.1）参照］*。DESCOVY 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 DESCOVY の安全性及び有効性は確立していない。

HIV-1 と HBV の重複感染患者では，FTC 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重度の B 型肝炎の急性増悪（肝代償不全及び肝不全など）が報告されており，DESCOVY の投与中止後にも同事象が発現するおそれがある。DESCOVY 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

Reference ID: 3911541

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。

5.3 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，乳房腫大及び「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。

5.4 免疫再構築症候群

DESCOVY の 1 成分である FTC 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），又は結核など］に対する炎症反応が発現し，さらなる評価と治療を余儀なくされる場合がある。
免疫再構築を背景として自己免疫疾患（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。

5.5 腎機能障害の新規発現又は悪化

テノホビルのプロドラッグの使用に関しては，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）を含む腎機能障害の発現が動物を用いた毒性試験及び臨床試験の両方で報告されている。FTC+TAF とコビシスタット（COBI）+エルビテグラビル（EVG）を併用した臨床試験では，ファンコニー症候群及び近位尿細管疾患（PRT）のいずれも認められなかった。治療経験がない患者及びウイルス学的にコントロールされ，FTC+TAF と EVG+COBI の併用に切り替えた eGFR が 50 mL/min を超える患者を対象とした FTC+TAF と EVG+COBI の併用試験において，腎臓の重篤な有害事象が発現した患者又は腎臓の副作用により投与を中止した被験者の割合は，FTC+TAF と EVG+COBI の併用患者の 1%未満であった。ウイルス学的に抑制されている eGFR のベースライン値が 30～69 mL/min の患者に FTC+TAF 及び EVG+COBI を 43 週間（投与期間中央値）投与した試験では，eGFR のベースライン値が 30～50 mL/min の被験者 80 例のうち 2 例（3%）で腎機能の悪化により FTC+TAF と EVG+COBI の併用を完全に中止した*［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 未満の患者については，データが不十分であるため DESCOVY は推奨されない。
腎機能障害を有するテノホビルのプロドラッグ服用患者及び非ステロイド性抗炎症薬など腎毒性を有する薬剤を服用する患者は，腎臓に関連する副作用が発現するリスクが高い。
DESCOVY による治療の開始前には，全ての患者でクレアチニンクリアランス推定値の評価と尿糖及び尿中タンパクの測定を実施し，治療中を通して観察する。慢性腎疾患を有する患者は，テノホビルのプロドラッグの投与によりファンコニー症候群が発現するリスクが高いため，血

Reference ID: 3911541

清リン値を観察しなければならない。臨床的に重大な腎機能低下又はファンコニー症候群の兆候が認められた患者では DESCOVY の投与を中止すること。

5.6 骨量の減少及び石灰化障害

骨密度（BMD）の低下：

動物を用いた毒性試験及び臨床試験のいずれにおいても，TAF 及びテノホビルの投与に伴って，BMD の低下及び骨代謝回転の亢進を示唆する生化学的骨代謝マーカーの上昇が認められている。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では，FTC+TAF と EVG+COBI の併用被験者の 15%で有意な BMD 低下が観察された*［副作用（6.1）参照］*。これらの変化の長期的な臨床上の重大性は確認されていない。

成人及び小児とも，病的骨折の既往歴を有する患者，もしくは骨粗鬆症又は骨量の減少に関して他の危険因子を有する患者に DESCOVY を投与する際は，BMD の評価を考慮すべきである。カルシウム及びビタミン D の補充は全ての患者で有益と考えられる。骨異常が疑われる場合は，適切な専門家の助言を受けるべきである。

石灰化障害：

TDF 含有製剤の使用に関連して，近位腎尿細管障害による骨軟化症の症例が報告されている。これは骨痛又は四肢痛を呈し，骨折に至ることがある疾患である。腎機能障害のリスクを有する患者において，TDF 含有製剤の投与中に骨又は筋肉の症状が持続又は悪化している場合は，近位腎尿細管障害に伴う低リン酸血症及び骨軟化症を発現していることがある*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*。DESCOVY の臨床試験では報告されていないが，DESCOVY による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（5.4）参照］*。
- 腎機能障害の新規発現又は悪化*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*。
- 骨量の減少及び石灰化障害*［警告及び使用上の注意（5.6）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（すなわち，他の併用療法と様々に組み合わせる薬剤）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（すなわち，同様のもしくは異なる併用療法で使用する薬剤）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 HIV-1 感染症患者に FTC+TAF と EVG+COBI を併用した臨床試験における副作用

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 48 週間試験を併合したところ，FTC+TAF と EVG+COBI の併用群（N=866）で最も多くみられた副作用（発現率 10%以上，全グレード）は悪心であった（10%）。同投与群で 48 週間の投与期間中に有害事象により FTC+TAF と EVG+COBI の投与を中止した被験者の割合は 0.9%であった*［臨床成績（14）参照］*。この安全性プロファイルは，ウイルス学的にコントロールされ，FTC+TAF と EVG+COBI の併用に切り替えた成人 HIV-1 感染症患者（N=799）でも同様であった。抗レトロウイルス療法による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者では，48 週間の FTC+TAF と EVG+COBI の併用投与後に，平均で総コレステロールに 30 mg/dL，LDL コレステロールに 15 mg/dL，HDL コレステロールに 7 mg/dL，トリグリセリドに 29 mg/dL の上昇が認められた。

腎機能に関する臨床検査値

抗レトロウイルス療法による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者に FTC+TAF と EVG+COBI を併用した 48 週間試験 2 試験（N=866）におけるベースライン時の eGFR 中央値は 115 mL/min であり，ベースラインから 48 週時点にかけて平均血清クレアチニン値が 0.1 mg/mL 上昇した。尿中タンパク／クレアチニン比（UPCR）中央値は，ベースライン時及び 48 週時点とも 44 mg/g であった。TDF の投与によりウイルス学的にコントロールされ，FTC+TAF と EVG+COBI の併用に切り替えた，ベースライン時の平均 eGFR 値が 112 mL/min の成人患者の 48 週間試験では（N=959），平均血清クレアチニン値がベースライン時及び 48 週時点とも同様であり，UPCR 中央値はベースライン時で 61 mg/g，48 週時点で 46 mg/g であった。腎機能障害（ベースライン時の eGFR が 30～69 mL/min）を有する成人に FTC+TAF と EVG+COBI を併用投与した 24 週間試験では（N=248），平均血清クレアチニン値がベースライン時及び 24 週時点とも 1.5 mg/dL であった。UPCR 中央値はベースライン時で 161 mg/g，24 週時点で 93 mg/g であった。

骨密度への影響

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 48 週間試験 2 試験の併合解析において，ベースライン時から 48 週時点までの骨密度（BMD）を二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）により評価した。FTC+TAF と EVG+COBI の併用群では，ベースライン時から 48 週時点にかけて，平均 BMD は腰椎で−1.30%，大腿骨近位部で−0.66%の低下が認められた。FTC+TAF と EVG+COBI の併用群では，被験者の 10%で腰椎に 5%以上の BMD 低下が認められた。同併用群の被験者の 7%で，大腿骨頚部に 7%以上の BMD 低下が認められた。これらの BMD の変化の長期的な臨床上の意義については不明である。FTC+TAF と EVG+COBI の併用群の 7 例（0.8%）で骨折（手指及び足指を除く）が報告された。

TDF の投与によりウイルス学的にコントロールされ，FTC+TAF と EVG+COBI の併用に切り替えた成人患者 799 例では，48 週時点の平均 BMD が増加した（腰椎 1.86%，大腿骨近位部

1.95%）。FTC+TAF と EVG+COBI の併用群では，被験者の 1%で腰椎に 5%以上の BMD 低下が認められた。同併用群の被験者の 1%で，大腿骨頚部に 7%以上の BMD 低下が認められた。

小児 HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験における副作用

抗レトロウイルス療法による治療経験がない 12 歳以上 18 歳未満の小児 HIV-1 感染症患者（体重 35 kg 以上）23 例に FTC+TAF と EVG+COBI を併用した 24 週間非盲検試験では，この併用療法の安全性は成人と同様であった。これらの小児被験者では，ベースライン時から 24 週時点にかけて，平均 BMD が腰椎で+1.7%，頭部以外の全身で+0.8%増加した。ベースライン時から 24 週時点までの BMD Z スコアの平均変化量は，腰椎で−0.10，頭部以外の全身で−0.11 であった。24 週時点で，2 例の腰椎に有意な（4%を超える）BMD 低下が認められた。

7 薬物相互作用

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

DESCOVY の 1 成分である TAF は，P-gp，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である。P-gp 活性に強い影響を及ぼす薬剤は TAF の吸収を変化させる可能性がある（表 1 を参照）。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，TAF の血漿中濃度が低下し，DESCOVY の治療効果の減弱及び耐性発現を招く可能性がある。

P-gp を阻害する他の薬剤と DESCOVY を併用すると，TAF の吸収が増加し，血漿中濃度が上昇する可能性がある。TAF は，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 又は UGT1A1 に対する阻害作用を示さない。CYP3A に対しては，*in vitro* において弱い阻害作用を示すが，*in vivo* においては阻害作用も誘導作用も示さない。

7.2 腎機能に影響を及ぼす薬剤

FTC 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って主に腎排泄されるため，腎機能を低下させる薬剤又は能動的な尿細管分泌において競合する薬剤を DESCOVY と併用すると，FTC，テノホビル及び他の腎排泄される薬剤の濃度が上昇し，それにより副作用のリスクが高くなることがある。能動的な尿細管分泌により排泄される薬剤の例として，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，アミノグリコシド系薬（ゲンタマイシンなど）及び高用量又は複数の NSAID 服用が挙げられるが，これらに限定されない*［警告及び使用上の注意 (5.5）参照］*。

7.3 確認済みの相互作用及びその他重要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要と考えられる薬物相互作用を表 1 に示すとともに，その回避又は管理のため推奨される処置を併せて記す（本表はすべてを網羅しているわけではない）。記載した薬物相互作用は，DESCOVY 又は DESCOVY の成分（エムトリシタビン，テノホビル アラフェナミド）を個々の薬剤として実施した試験に基づいたもの，もしくは DESCOVY 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*］。

表 1　確認済みの薬物相互作用及びその他重要と考えられる [a]薬物相互作用

併用薬 薬効分類：薬剤名	濃度への影響 [b]	臨床的コメント
抗レトロウイルス薬：プロテアーゼ阻害薬（PI）		
tipranavir／リトナビル	↓TAF	DESCOVY との併用投与は推奨されない。
その他の薬剤		
抗痙攣薬： カルバマゼピン oxcarbazepine フェノバルビタール フェニトイン	↓TAF	別の抗痙攣薬を考慮する。
抗抗酸菌薬： リファブチン リファンピシン rifapentine	↓TAF	DESCOVY とリファブチン，リファンピシン又は rifapentine との併用投与は推奨されない。
ハーブ製品： セイヨウオトギリソウ（Hypericum perforatum）	↓TAF	DESCOVY とセイヨウオトギリソウとの併用投与は推奨されない。

a.　本表はすべてを網羅しているわけではない。
b.　↓低下

7.4 DESCOVY と臨床的に重要な相互作用のない薬剤

DESCOVY の成分について実施した薬物相互作用試験に基づき，DESCOVY と以下の抗レトロウイルス薬を併用投与したときに臨床的に重要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：アタザナビルとリトナビル又はコビシスタットの併用，ダルナビルとリトナビル又はコビシスタットの併用，ドルテグラビル，エファビレンツ，ledipasvir，ロピナビル／リトナビル，マラビロク，ネビラピン，ラルテグラビル，リルピビリン及び sofosbuvir。DESCOVY と以下の薬剤を併用投与したときに臨床的に重要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：ブプレノルフィン，イトラコナゾール，ケトコナゾール，ロラゼパム，メサドン，ミダゾラム，ナロキソン，norbuprenorphine，norgestimate／エチニルエストラジオール及びセルトラリン。

Reference ID: 3911541

8 特別な集団への投与

8.1 妊婦

妊婦曝露症例登録

妊娠中に DESCOVY に曝露した女性の妊娠転帰を観察するために，妊婦曝露症例登録がある。医療従事者は抗レトロウイルス薬妊娠症例登録（APR）1-800-258-4263 に電話して患者を登録することが望ましい。

リスクの概要

妊娠中の DESCOVY 使用に関するヒトのデータは不十分であるため，薬剤に関連する先天異常及び流産のリスクについてはよく知られていない。妊娠中の女性を対象としたテノホビル アラフェナミド（TAF）の評価は実施されていない。しかし，エムトリシタビン（FTC）については，少数の妊婦を対象とした評価が実施され，APR に報告されている。APR から入手したデータによれば，FTC についての主な先天異常全体のリスクは 2.4%であり，これは，Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program（MACDP）の米国参照集団における主な先天異常の背景発現率 2.7%と比べて差がない。流産の発現率は，APR には報告されていない。米国一般集団で臨床的に認識された妊娠における流産の背景発現率は推定 15～20%である。動物を用いた試験では，DESCOVY の各成分を別々に器官形成期に投与したところ，発生への有害な影響は認められなかった。このときの曝露量は，DESCOVY を 1 日推奨用量で投与した場合と比べて FTC はマウスで 60 倍及びウサギで 108 倍，TAF はラットで同程度，ウサギで 53 倍であった *［(8.1)のデータ参照］*。同様に，乳汁を介してマウスに FTC を投与したときも，DESCOVY を 1 日推奨用量で投与した場合の約 60 倍の曝露量で発育への有害な影響は認められなかった。乳汁を介して TDF を投与したときも，DESCOVY を 1 日推奨用量で投与した場合の約 14 倍のテノホビル曝露量で出生児への有害な影響は認められなかった。

データ

ヒトのデータ

エムトリシタビン：FTC を含むレジメンへの妊娠中の曝露に関して，前向き研究として APR に 2015 年 7 月までに集められた報告 2933 例（妊娠第 1 期の曝露 1984 例，妊娠第 2 期／第 3 期の曝露 949 例）によると，FTC 曝露に関連する先天異常全体の発現率には，MACDP の米国参照集団における先天異常の背景発現率 2.7%との差は認められなかった。FTC を含むレジメンに妊娠第 1 期に曝露した生存児における先天異常の有病率は 2.4%（95% CI：1.7～3.1%）であり，妊娠第 2 期／第 3 期に曝露した生存児では 2.1%（95% CI: 1.3～3.2%）であった。

動物データ

エムトリシタビン：FTC を妊娠マウス（250，500 又は 1000 mg/kg/日）及びウサギ（100，300 又は 1000 mg/kg/日）に器官形成期（それぞれ妊娠 6～15 日目及び 7～19 日目）に経口投与した。胚・胎児毒性試験における FTC の曝露量［曲線下面積（AUC）］は，ヒトに 1 日推奨用

量を投与した場合と比較してマウスで約 60 倍，ウサギで約 108 倍に達したが，有意な毒性は認められなかった。出生前及び出生後の発生に関する FTC の試験では，マウスに最高 1000 mg/kg/日を投与した。出生児は，出生前（子宮内曝露）から性成熟まで毎日，ヒトに 1 日推奨用量を投与した場合の約 60 倍の曝露量（AUC）で FTC に曝露したが，薬剤に直接関連する有意に有害な影響はみられなかった。
テノホビル アラフェナミド：TAF を妊娠ラット（25，100 又は 250 mg/kg/日）及びウサギ（10，30 又は 100 mg/kg/日）に器官形成期（それぞれ妊娠 6～17 日目及び 7～20 日目）に経口投与した。ヒトに DESCOVY を 1 日推奨用量で投与した場合と比較して，TAF の曝露量はラットで同程度であり，ウサギで約 53 倍に達したが，胚・胎児への有害な影響は認められなかった。TAF は速やかにテノホビルに変換され，ラット及びウサギにおいて観察されたテノホビル曝露量は，ヒトに 1 日推奨用量を投与した場合と比較して，ラットで 59 倍，ウサギで 93 倍であった。TAF は速やかにテノホビルに変換され，TAF 投与後のラット及びマウスにおけるテノホビルの曝露量は，テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF，別のテノホビルのプロドラッグ）の投与後と比べて低いため，ラットでの出生前及び出生後の発生に関する試験は，TDF を用いて実施したのみである。授乳期に最高 600 mg/kg/日を投与したところ，ヒトに DESCOVY を 1 日推奨用量で投与した場合と比較してテノホビルの曝露量が約 14 倍［21 倍］であった妊娠 7 日目［授乳 20 日目］の生存児［出生児］に有害な影響は認められなかった。

8.2 授乳婦

<u>リスクの概要</u>

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。
FTC はヒト母乳中に移行することが示されている。TAF がヒト母乳中に移行するかどうかは不明である*［データ（8.2）参照］*。TDF を投与した授乳期のラット及びアカゲザルでは，テノホビルの乳汁中への移行が認められている*［データ（8.2）参照］*。TAF が動物の乳汁中に移行するかどうかは不明である。TAF がヒト母乳中に移行するかどうかは不明であるが，FTC はヒト母乳中に移行することが示されている*［データ（8.2）参照］*。
DESCOVY が，母乳産生又は母乳で育てられている乳児に影響を及ぼすかどうかは不明である。DESCOVY の投与を受けている母親には，1）HIV 感染（HIV 陰性乳児），2）ウイルスの耐性発現（HIV 陽性乳児），3）母乳で育てられている乳児における成人と同様の副作用発現，の可能性があるため，授乳しないように指導すること*［データ（8.2）参照］*。

<u>データ</u>

ヒトデータ

エムトリシタビン：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移行す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。

動物データ

テノホビル アラフェナミド：ラット及びサルを用いた試験では，テノホビルが乳汁中に分泌されることが示されている。TDF（最高 600 mg/kg/日）を経口投与した授乳期のラットにおけるテノホビルの乳汁中排泄率は，授乳 11 日目の最高用量群で血漿中濃度中央値の最高約 24%であった*［データ（8.1）参照］*。授乳期のサルにテノホビルを単回皮下投与（30 mg/kg）したときのテノホビル乳汁中排泄率は，血漿中濃度の最高約 4%であり，曝露量（AUC）は血漿中曝露量の約 20%であった。

8.4 小児への投与

HIV-1 感染症の治療薬として，DESCOVY を他の抗レトロウイルス薬との併用で投与した場合の有効性及び安全性は，12 歳以上で体重 35 kg 以上の小児患者において確認されている*［用法及び用量(2.2)参照］*。この年齢層における DESCOVY の使用は，成人での FTC+TAF と EVG+COBI との併用を検討した適切かつ十分にコントロールされた試験，並びに抗レトロウイルス療法による治療経験がない 12 歳以上 18 歳未満の小児 HIV-1 感染症患者（体重 35 kg 以上）23 例に FTC+TAF と EVG+COBI を併用した 24 週間非盲検試験により支持されている。FTC+TAF と EVG+COBI の併用療法の安全性及び有効性は，抗レトロウイルス療法による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者にこのレジメンを投与したときと同様であった*［臨床薬理（12.3）及び臨床成績（14）参照］*。

12 歳未満又は体重 35 kg 未満の小児患者における DESCOVY の安全性及び有効性は確認されていない。

8.5 高齢者への投与

臨床試験に組み入れられた 65 歳以上の被験者 97 例のうち，80 例が FTC+TAF と EVG+COBI の投与を受けた。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

重度の腎機能障害を有する患者（クレアチニンクリアランス推定値が 30 mL/min 未満）については，DESCOVY は推奨されない。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，DESCOVY の用量調節は推奨されない*［用法及び用量（2.3）及び臨床成績（14）参照］*。

8.7 肝機能障害

軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者では，DESCOVY の用量調節は推奨されない。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）では DESCOVY の試験は行っていない。*［臨床薬理（12.3）参照］*。

10 過量投与

患者における DESCOVY 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する。DESCOVY 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。

*エムトリシタビン（FTC）：*DESCOVY の FTC 推奨用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，FTC 1200 mg（DESCOVY に配合されている FTC の用量の 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（FTC 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 FTC 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 FTC 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 の推奨用量を上回る用量での臨床経験は限られている。TAF 125 mg（DESCOVY 200/25 mg 錠に配合されている TAF の用量の 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

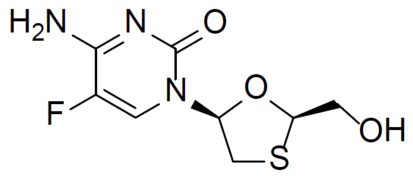
DESCOVY（エムトリシタビン，テノホビル アラフェナミド）は，エムトリシタビン（FTC）及びテノホビル アラフェナミド（TAF）を含有する経口投与用固定用量配合錠である。

- FTC はシチジンの合成核酸類似体であり，核酸系 HIV 逆転写酵素阻害薬である（HIV NRTI）。
- HIV NRTI である TAF 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。

200/25 mg 錠 1 錠中に FTC 200 mg 及び TAF 25 mg（28 mg のテノホビル アラフェナミドフマル酸塩に相当する）並びに添加物として，クロスカルメロースナトリウム，ステアリン酸マグネシウム及び結晶セルロースを含有する。本剤は，インジゴカルミンアルミニウムレーキ，ポリエチレングリコール，ポリビニルアルコール，タルク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。

*エムトリシタビン：*FTC 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。FTC 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。

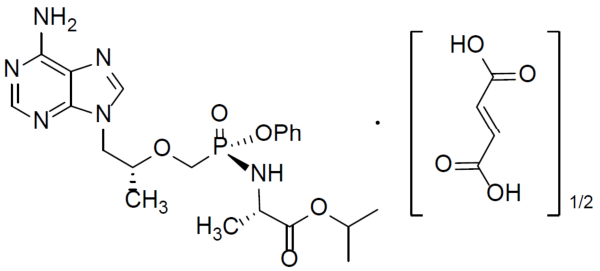
分子式は $C_8H_{10}FN_3O_3S$，分子量は 247.24 である。構造式を以下に示す：



FTC 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：*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。

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩の分子式は $C_{21}H_{29}O_5N_6P$•1/2($C_4H_4O_4$)，分子量は 534.50 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

DESCOVY は，抗レトロウイルス薬であるエムトリシタビン（FTC）及びテノホビル アラフェナミド（TAF）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

健康被験者 48 例を対象とした QT/QTc 評価試験において，推奨用量又は推奨用量の約 5 倍の用量で，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。DESCOVY のもう一つの成分である FTC 又は FTC と TAF の併用が QT 間隔に及ぼす影響は不明である。

12.3 薬物動態

吸収，分布，代謝及び排泄

DESCOVY の各成分の薬物動態（PK）特性を表 2 に示す。FTC と TAF 及びその代謝物テノホビルの反復投与時における PK パラメータを表 3 に示す。

表 2　DESCOVY の各成分の薬物動態特性

	エムトリシタビン	テノホビル アラフェナミド
吸収		
T_{max}（時間） 高脂肪食の影響（空腹時との比較）[a]	3 AUC 比=0.91 (0.89, 0.93) Cmax 比=0.74 (0.69, 0.78)	1 AUC 比=1.75 (1.64, 1.88) Cmax 比= 0.85 (0.75, 0.95)
分布		
ヒト血漿蛋白結合率	<4	約 80
蛋白結合率データの情報源	*In vitro*	*Ex vivo*
血中-血漿中濃度比	0.6	1.0
代謝		
代謝	顕著に代謝されない	カテプシン A[b]（PBMC） CES1（肝細胞） CYP3A（微量）
排泄		
主な代謝経路	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）
半減期－（時間）[c]	10	0.51
尿中排泄率[d]	70	<1
糞中排泄率[d]	13.7	31.7

PBMC=ヒト末梢血単核細胞；CES1=カルボキシルエステラーゼ-1

a. 数値は PK パラメータにおける幾何平均値の比［高脂肪食／空腹時］及び 90%信頼区間である。高カロリー／高脂肪食=約 800 kcal，50%が脂肪由来。

b. *In vivo* においては，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* 試験では，TAF は PBMC 及びマクロファージでカテプシンによって代謝され，肝細胞で CES1 によって代謝されテノホビルになることが示されている。CYP3A の中程度の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. 半減期は最終相の血漿中半減期の中央値である。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 時間であることに留意すること。

d. マスバランス試験における投与量：FTC（エムトリシタビンを 10 日間反復投与後，[^{14}C]エムトリシタビンを単回投与）；TAF（[^{14}C]テノホビル アラフェナミドを単回投与）

Reference ID: 3911541

表 3　成人 HIV 感染症患者に食事とともに経口投与したときのエムトリシタビン，テノホビル アラフェナミド及びその代謝物テノホビルの反復投与時 PK パラメータ

パラメータ 平均 (CV%)	エムトリシタビン [a]	テノホビル アラフェナミド [b]	テノホビル [c]
C_{max} (μg/mL)	2.1 (20.2)	0.16 (51.1)	0.02 (26.1)
AUC_{tau} (μg•h/mL)	11.7 (16.6)	0.21 (71.8)	0.29 (27.4)
C_{trough} (μg/mL)	0.10 (46.7)	NA	0.01 (28.5)

CV=変動係数；NA=該当なし

a. 成人 HIV 感染症患者に FTC+TAF と EVG+COBI を併用した第 II 相試験における集中的な PK 解析による。

b. 治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者に FTC+TAF と EVG+COBI を併用した 2 試験の母集団 PK 解析（N=539）による。

c. 治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者に FTC+TAF と EVG+COBI を併用した 2 試験の母集団 PK 解析（N=841）による。

特別な集団

腎機能障害を有する患者

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 感染症患者に FTC+TAF と EVG+COBI を併用投与したときの薬物動態は，非盲検試験におけるウイルス学的に抑制された被験者の一部を対象として評価した（表 4）。

表 4　腎機能障害を有する成人 HIV 感染症患者と腎機能正常被験者との間で比較した DESCOVY の各成分及び TAF の代謝物（テノホビル）の薬物動態 [a]

	AUCtau (μg•h/mL) 平均(CV%)		
クレアチニンクリアランス	≥90 mL/min (N=18)[b]	60–89 mL/min (N=11)[c]	30–59 mL/min (N=18)
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. 腎機能障害を有する成人 HIV 感染症患者に FTC+TAF と EVG+COBI を併用した試験。

b. 腎機能が正常な成人 HIV 感染症患者に FTC+TAF と EVG+COBI を併用した第 II 相試験による。

c. これらの被験者の eGFR は 60～69 mL/min であった。

Reference ID: 3911541

肝機能障害を有する患者

*エムトリシタビン：*肝機能障害を有する患者における FTC の薬物動態は検討されていない。しかしながら，FTC 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：*軽度又は中等度（Child-Pugh 分類 A 及び B）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

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 FTC 及び TAF の薬物動態は十分には検討されていない。

小児患者

12 歳以上 18 歳未満の小児被験者 24 例に FTC+TAF と EVG+COBI を併用投与したときの FTC 及び TAF の曝露量は，治療経験のない成人に同じレジメンを投与したときの曝露量と比べて低かった（AUC で 23%）*［特別な集団への投与（8.4）参照］*。この曝露量の差は，曝露量-反応関係に基づき臨床的に意義があるとは考えられていない。

高齢患者

FTC 及び TAF 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。HIV 感染症患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験において，FTC+TAF と EVG+COBI を併用投与したときの母集団薬物動態解析の結果，75 歳までの年齢では，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*［特別な集団への投与（8.5）参照］*。

人種

母集団薬物動態解析の結果に基づき，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の結果に基づき，性別に基づく用量調節は推奨されない。

<u>薬物相互作用試験</u>

併用薬が TAF の曝露量に及ぼす影響を表 5 に示す。DESCOVY 又はその成分が併用薬の曝露量に及ぼす影響を表 6 に示す［これらの試験は DESCOVY 又は DESCOVY の各成分（FTC 又は TAF）の単独投与により実施された］。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。

Reference ID: 3911541

表 5　薬物相互作用：併用薬存在下における TAF の薬物動態パラメータの変化 [a]

併用薬	併用薬の用量（1 日 1 回）（mg）	テノホビル アラフェナミドの用量（1 日 1 回）（mg）	N	テノホビル アラフェナミドの PK パラメータの平均値の比（90% CI），影響なし=1.00		
				C_{max}	AUC	C_{min}
アタザナビル	300（+100 リトナビル）	10	10	1.77 (1.28, 2.44)	1.91 (1.55, 2.35)	NC
コビシスタット	150	8	12	2.83 (2.20, 3.65)	2.65 (2.29, 3.07)	NC
ダルナビル	800（+150 コビシスタット）	25[b]	11	0.93 (0.72, 1.21)	0.98 (0.80, 1.19)	NC
ダルナビル	800（+100 リトナビル）	10	10	1.42 (0.96, 2.09)	1.06 (0.84, 1.35)	NC
ドルテグラビル	50	10	10	1.24 (0.88, 1.74)	1.19 (0.96, 1.48)	NC
エファビレンツ	600	40[b]	11	0.78 (0.58,1.05)	0.86 (0.72, 1.02)	NC
ロピナビル	800（+200 リトナビル）	10	10	2.19 (1.72, 2.79)	1.47 (1.17, 1.85)	NC
リルピビリン	25	25	17	1.01 (0.84, 1.22)	1.01 (0.94, 1.09)	NC
セルトラリン	50（単回投与）	10[c]	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. DESCOVY（FTC/TAF）について実施した試験。

c. FTC+TAF と EVG+COBI の併用について実施した試験。

表 6　薬物相互作用：**DESCOVY** 又はその各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（1 日 1 回）（mg）	テノホビル アラフェナミド の用量（1 日 1 回）（mg）	N	併用薬の PK パラメータの平均値の比（90% CI），影響なし=1.00		
				C_{max}	AUC	C_{min}
アタザナビル	300 +100 リトナビル	10	10	0.98 (0.89, 1.07)	0.99 (0.96, 1.01)	1.00 (0.96, 1.04)
コビシスタット	150	8	14	1.06 (1.00, 1.12)	1.09 (1.03, 1.15)	1.11 (0.98, 1.25)
ダルナビル	800 +150 コビシスタット	25[b]	11	1.02 (0.96, 1.09)	0.99 (0.92, 1.07)	0.97 (0.82, 1.15)
ダルナビル	800 +100 リトナビル	10	10	0.99 (0.91, 1.08)	1.01 (0.96, 1.06)	1.13 (0.95, 1.34)
ドルテグラビル	50 mg	10	10	1.15 (1.04, 1.27)	1.02 (0.97, 1.08)	1.05 (0.97, 1.13)
ロピナビル	800 +200 リトナビル	10	10	1.00 (0.95, 1.06)	1.00 (0.92, 1.09)	0.98 (0.85, 1.12)
ミダゾラム [c]	2.5（内服）	25	18	1.02 (0.92, 1.13)	1.12 (1.03, 1.22)	NC
	1（静脈内）			0.99 (0.89, 1.11)	1.08 (1.04, 1.14)	NC
リルピビリン	25	25	16	0.93 (0.87, 0.99)	1.01 (0.96, 1.06)	1.13 (1.04, 1.23)
セルトラリン	50（単回投与）	10[d]	19	1.14 (0.94, 1.38)	0.93 (0.77, 1.13)	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. DESCOVY（FTC/TAF）について実施した試験。
c. CYP3A4 の高感度基質。
d. FTC+TAF と EVG+COBI の併用について実施した試験。

12.4 ウイルス学

作用機序

*エムトリシタビン：*FTC 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。血漿に曝露されたTAFは細胞膜を透過し，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に変換される。その後テノホビルは細胞内の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-1の複製を阻害する。

テノホビルはHIV-1に対する活性を有する。細胞培養試験では，テノホビルとFTC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。

<u>培養細胞系における抗ウイルス活性</u>

*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FTC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。FTCのEC_{50}値は，0.0013～0.64 μMの範囲であった。FTC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）。

抗HIV薬の主要なクラス［NRTI，非核酸系逆転写酵素阻害薬（NNRTI），インテグラーゼ阻害薬（INSTI）及びPI］を代表する様々な既承認薬とFTCを併用する試験において，これらの併用で拮抗作用は認められなかった。

*テノホビル アラフェナミド：*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は，培養細胞系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）。

抗HIV薬の主要なクラス（NRTI，NNRTI，INSTI及びPI）を代表する様々な既承認薬とTAFを併用する試験において，これらの併用で拮抗作用は認められなかった。

<u>耐性</u>

培養細胞系

*エムトリシタビン：*培養細胞系及びFTCの投与を受けた被験者において，FTCに対する感受性が低下したHIV-1分離株を選択した。FTC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：*培養細胞系において，TAFに対する感受性が低下したHIV-1

Reference ID: 3911541

分離株を選択した。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，この変異とともに S68N 又は L429I 変異が存在することもあった。また，HIV-1 RT には K70E 変異も認められた。

臨床試験

DESCOVY を他の抗レトロウイルス薬との併用により HIV-1 感染症の治療に用いたときの耐性プロファイルは，HIV-1 感染症の治療において FTC+TAF と EVG+COBI を併用した試験に基づくものである。抗レトロウイルス療法による治療経験がない患者の併合解析において，ウイルス学的失敗の確定時点，48 週時点又は治験薬早期中止時のいずれかに 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。遺伝子型判定から，評価可能な被験者 14 例中 7 例で耐性発現が認められた。この耐性に関連する変異として認められたのは M184V/I（N=7）及び K65R（N=1）であった。3 例は，逆転写酵素において多型性を示す Q207 残基に R，H 又は E が出現したウイルスを有していた。

ウイルス学的に抑制されている患者を対象とし，FTC+TDF を含むレジメンから FTC+TAF と EVG+COBI との併用に切り替えた臨床試験（N=799）において，ウイルス学的失敗例 4 例のうち 1 例で FTC 又は TAF への耐性発現（M184M/I）が確認された。

<u>交差耐性</u>

*エムトリシタビン：*M184V/I 変異を持つ FTC 耐性ウイルスは，ラミブジンに対する交差耐性を示したが，ジダノシン，サニルブジン，テノホビル及びジドブジンに対する感受性を維持した。

サニルブジン及びジドブジン-チミジン類似体変異に対する感受性低下をもたらす変異（M41L，D67N，K70R，L210W，T215Y/F，K219Q/E）又はジダノシンに対する感受性低下をもたらす変異（L74V）を持つウイルスは，FTC に対する感受性を維持した。NNRTI 耐性に関連する K103N 変異又はその他の変異を有する HIV-1 は，FTC に対して感受性を示した。

*テノホビル アラフェナミド：*テノホビル耐性変異である K65R 及び K70E 変異株は，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す。培養細胞系において，複数のチミジン類似体関連変異（M41L，D67N，K70R，L210W，T215Y/F，K219Q/E/N/R）を持つ HIV-1，もしくは 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，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

<u>エムトリシタビン</u>

FTC 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

DESCOVY の推奨用量（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 DESCOVY の推奨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。
FTC 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及び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 DESCOVY の推奨用量（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，FTC 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 DESCOVY の推奨用量（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
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，TAF が速やかにテノホビルに変換されその曝露量が 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 の推奨用量（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曝露量は，ヒトに DESCOVY の 1 日推奨用量を投与した場合と比較してマウスで約 167 倍，ラットで約 55 倍であった。雌マウスへの高用量投与時に，テノホビルのヒト曝露量の約 10 倍（TDF 300 mg）及び 167 倍（DESCOVY）の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及び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 62 倍（TAF 25 mg）に相当する用量で，雄ラットに交尾前 28 日間にわたり投与し，雌ラットに交尾 14 日前から妊娠 7 日目まで投与したところ，受胎能，交尾行動及び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 動物における毒性試験及び／又は薬理試験

TAF を投与したイヌでは，投与後 3 ヵ月又は 9 ヵ月とも同程度の重症度で，後部ブドウ膜にごく軽微ないし軽微な単核細胞浸潤が認められたが，3 ヵ月の回復期間後には回復した。イヌでの全身曝露量は，DESCOVY によりヒトに TAF を推奨用量で投与した場合の 5 倍（TAF）及び 15 倍（テノホビル）に達したが，眼毒性は認められなかった。

14 臨床成績

抗レトロウイルス療法による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者に初回治療として FTC+TAF と EVG+COBI を併用投与した試験（N=866）及び 6 ヵ月以上ウイルス学的に抑制され既知の耐性変異が認められない患者において，安定した抗レトロウイルス療法のレジメンを切り替えた試験（N=799）では，この 2 集団の患者のそれぞれ 92%及び 96%で 48 週時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった。

Reference ID: 3911541

12 歳以上 18 歳未満で体重 35 kg 以上の治療経験がない小児 HIV-1 感染症患者 23 例に FTC+TAF と EVG+COBI を併用投与した試験では，24 週時点のウイルス学的成功率（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が 91%であった。
クレアチニンクリアランス推定値が 30 mL/min を超えるが 70 mL/min 未満の成人 HIV-1 感染症患者 248 例を対象とした試験では，治療経験がなく FTC+TAF と EVG+COBI の併用療法を開始した被験者（N=6）及び他のレジメンでウイルス学的にコントロールされており，FTC+TAF と EVG+COBI の併用療法に切り替えた被験者（N=242）を合わせた集団の 95%（235/248 例）で 24 週時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった。

16 供給形態／貯法及び取り扱い

DESCOVY 200/25 mg 錠は青色の長方形のフィルムコーティング錠で，片面に「GSI」，他面に「225」が刻印されている。1 瓶 30 錠入りで（NDC 61958-2002-1），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。

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。

<u>乳酸アシドーシス</u>

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 DESCOVY の類似薬の使用で報告されている。患者が乳酸アシドーシス又は顕著な肝毒性を示唆する臨床症状を呈した場合は，DESCOVY の投与を中止するよう助言する*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

<u>B 型肝炎重複感染患者における投与中止後の B 型肝炎の重度の急性増悪</u>

HBV と HIV-1 の重複感染患者では，FTC 及び／又は TDF を含有する製剤の投与中止後に重度の B 型肝炎の急性増悪が報告されており，同様に DESCOVY の投与中止後にも同事象が発現するおそれがある。*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。担当医師に無断で DESCOVY を中止しないよう患者に助言すること。

<u>体脂肪の再分布</u>

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説明すること*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。

<u>免疫再構築炎症反応症候群</u>

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兆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（5.4）参照］*。

<u>腎機能障害の新規発現又は悪化</u>

腎毒性を有する薬剤を使用中の患者又は最近まで使用していた患者には，DESCOVY を服用しないよう助言すること。テノホビルのプロドラッグの使用に関連して，急性腎不全の症例を含む腎機能障害が報告されている*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*。

骨密度低下

DESCOVY の使用に伴う骨密度低下が観察されていることを患者に説明すること。病的骨折の既往歴を有する患者，もしくは骨粗鬆症又は骨量の減少に関して他の危険因子を有する患者に DESCOVY を投与する際は，骨密度（BMD）の評価を考慮すべきである*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*。

飲み忘れ

飲み忘れると耐性発現を招く可能性があるため，食事の有無にかかわらず，決められた投与スケジュールに従って服用し，飲み忘れないようにすることが重要であることを患者に説明すること*［用法及び用量（2.2）参照］*。

妊娠症例登録

DESCOVY 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を行うことを患者に説明すること*［特別な集団への投与（8.1）参照］*。

授乳

HIV-1 が母乳を介して乳児に感染するおそれがあるため，HIV-1 に感染している女性は授乳しないよう指導すること*［特別な集団への投与（8.2）参照］*。

DESCOVY は Gilead Sciences, Inc.又はその関連会社の登録商標です。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。

© 2016 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved.

患者向け情報

DESCOVY®（des-KOH-vee）（エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミド）錠

重要：DESCOVY 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，「DESCOVY 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。

DESCOVY 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。

DESCOVY について知っておくべき最も重要な情報はなんですか？

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

乳酸アシドーシスは，初期症状が別の健康障害の症状に似ている場合もあるため，わかりにくいことがあります。**以下のような症状がある場合は，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兆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
- 悪心や嘔吐を伴う胃痛
- 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。**DESCOVY 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）
- 食欲不振
- 悪心
- 胃部の右側の痛み，うずき又は圧痛

女性，体重がかなり過剰な人（肥満），もしくは DESCOVY 又は核酸誘導体を含む類似薬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。DESCOVY は，慢性 B 型肝炎ウイルス（HBV）感染症の治療薬ではありません。B 型肝炎ウイルス（HBV）に感染し DESCOVY を服用している場合は，DESCOVY 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 DESCOVY を使い切ることのないようにしてください。お手持ちの DESCOVY 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 DESCOVY の服用を中止してはいけません。
- DESCOVY 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。DESCOVY 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。

Reference ID: 3911541

副作用に関するさらに詳しい情報については，「**DESCOVY** 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。

DESCOVY とは何ですか？

DESCOVY 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，成人及び 12 歳以上の小児の HIV-1 の治療に，他の抗レトロウイルス薬と一緒に用います。

HIV-1 は，AIDS（後天性免疫不全症候群）の原因となるウイルスです。

DESCOVY は，性的接触による HIV-1 感染リスクが高い成人において，そのリスクを低下させるための薬では**ありません**。

DESCOVY は，処方せん医薬品であるエムトリシタビン（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 歳未満の小児患者又は体重 77 ポンド（35 kg）未満の小児患者における DESCOVY の安全性及び有効性はわかっていません。

DESCOVY は，HIV-1 の治療に他の HIV-1 感染症治療薬と一緒に用いることで以下のような効果が得られます。

- あなたの血液中の HIV-1 の量（これを「ウイルス量」といいます）を低下させます。
- 他の感染症を撃退する働きのある，あなたの血液中の CD4 陽性 T リンパ球の数を増加させます。

ウイルス量を減少させてあなたの血液中の CD4 陽性 T リンパ球の数を増加させることは，免疫系の働きを助ける可能性があります。死亡や免疫系が弱っているときに生じる感染症（日和見感染）の発症のリスクを低下させます。

DESCOVY 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，HIV-1 治療薬を投与し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，腟分泌物，血液への性的接触の機会を減らすために，ラテックス製やポリウレタン製のコンドームを使用するようにしてください。

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

DESCOVY を服用してはいけないのはどのような人ですか？

DESCOVY 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？

- 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。DESCOVY 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。DESCOVY 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。DESCOVY 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。
- DESCOVY 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担当医師にお伝えください。**

DESCOVY は他の医薬品と相互作用を起こすことがあります。服用している薬のリストを作り，新しい薬をもらうときは担当医師や薬剤師にそのリストをみせてください。

- DESCOVY と相互作用する薬のリストは，担当医師や薬剤師からもらうことができます。
- **担当医師に相談せずに新しい薬の服用を始めないでください。**DESCOVY と他の薬を一緒に服用して安全かどうかは，担当医師にお尋ねください。

DESCOVY 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 DESCOVY を服用してください。DESCOVY は他の HIV-1 感染症治療薬と一緒に服用する HIV-1 感染症の治療薬です。
- DESCOVY は食事の有無にかかわらず，毎日 1 回服用します。
- 担当医師に相談せずに，DESCOVY 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。DESCOVY は担当医師の管理下で服用してください。
- DESCOVY を飲み忘れないでください。
- DESCOVY 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。
- DESCOVY が残り少なくなってきたら，担当医師又は薬局から DESCOVY 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 DESCOVY に対して耐性になり，治療しにくくなってしまうこともあります。

DESCOVY では，どのような副作用が起こる可能性がありますか？

DESCOVY 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：

- 「DESCOVY 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 感染症治療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（免疫再構築炎症反応症候群）が HIV-1 感染症治療薬の服用開始時に起こることがあります。あなたの免疫系が強くなって，長期間体内に潜んでいた感染症と闘い始める

Reference ID: 3911541

ことがあります。HIV-1 感染症治療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。

- **新たな腎臓障害又はその悪化（腎不全を含む）。**DESCOVY の服用を開始する前と服用中は，腎臓の状態を確認するため，担当医師は血液検査と尿検査を行わなければなりません。腎臓に新たな障害が生じた場合や，腎臓障害が悪化した場合，DESCOVY の服用を中止するよう，担当医師からお願いすることがあります。
- **骨の障害**が DESCOVY の服用中に生じることがあります。骨の障害が起こると，骨が痛んだり，軟化したり，やせ細ったりします（そのため骨折します）。担当医師は，骨の状態を確認するための検査を行わなけばならない場合があります。

DESCOVY 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 DESCOVY 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。

DESCOVY はどのように保管する必要がありますか？

- DESCOVY は 30°C（86°F）以下で保管してください。
- DESCOVY 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。

DESCOVY 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。

DESCOVY の安全性及び効果的な使用法に関する全般的情報

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。
DESCOVY は，処方された目的とは異なる症状のために使用しないでください。他の人には，たとえその人の症状があなたと同じであったとしても DESCOVY 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。
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 DESCOVY 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.DESCOVY.com をご覧ください。

DESCOVY の成分はなんですか？

有効成分：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，ステアリン酸マグネシウム及び結晶セルロース。本剤は，インジゴカルミンアルミニウムレーキ，ポリエチレングリコール，ポリビニルアルコール，タルク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
DESCOVY は Gilead Sciences, Inc 又はその関連会社の登録商標です。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。
© 2016 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved.
208215-GS-000

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 4 月

Reference ID: 3911541

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

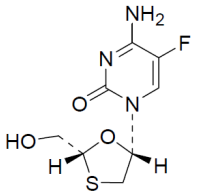
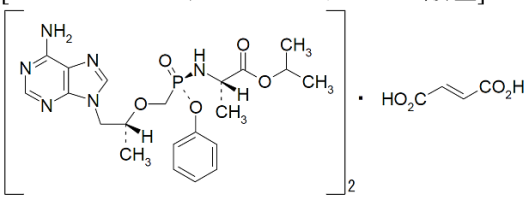
1.7 同種同効品一覧表 3

1.7 同種同効品一覧表

デシコビ®配合錠 LT，同配合錠 HT は，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ツルバダ®配合錠を表 2に, エプジコム®配合錠を表 3に, コンビビル®配合錠を表 4に示す。

最新の添付文書を参照すること

表 1　デシコビ®配合錠 LT，同配合錠 HT

一般的名称	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	デシコビ®配合錠 LT，同配合錠 HT
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	[デシコビ®配合錠 LT] 1 錠中にエムトリシタビン 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 [デシコビ®配合錠 HT] 1 錠中にエムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩 28 mg（テノホビル アラフェナミドとして 25 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] 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，以下の用法・用量で経口投与する。投与に際しては，必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。 1. リトナビル又はコビシスタットと併用する場合は，デシコビ配合錠 LT（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 1 錠経口投与する。 2. リトナビル又はコビシスタットと併用しない場合は，デシコビ配合錠 HT（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 25 mg を含有）を 1 日 1 回 1 錠経口投与する。 [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 2 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。 3. 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) テラプレビルを投与中の患者（「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）** 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) 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。 (3) 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。 (4) 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。 (5) 非臨床試験及び臨床試験において，骨密度の低下と骨代謝の生化学マーカーの上昇が認められ，骨代謝の亢進が示唆された。また，抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者に対し，テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含有する製剤が投与された臨床試験において，骨密度が低下した症例が認められた。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。 (6) 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。また，ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む抗 HIV 療法においてウイルス学的効果が得られず，HIV-1 逆転写酵素遺伝子の M184V/I 変異が認められた場合，ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を本剤に変更することのみで効果の改善は期待できない。 (7) アジア系人種におけるエムトリシタビンの薬物動態は十分に検討されていないが，少数例の健康成人及び B 型慢性肝炎のアジア系人種において，C_{max} の上昇を示唆する成績が得られているので，HBV 感染症合併患者を含め，

副作用の発現に注意すること。

(8) 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。

(9) 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

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
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
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 リファブチン 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	これらの薬剤と併用することにより，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 P-gp 誘導作用によるため。
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。

4. 副作用

本剤投与時：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，333 例中 31 例（9.3%）に副作用が認められた。主な副作用は，悪心 4 例（1.2%），下痢 4 例（1.2%）等であった。（承認時）

ゲンボイヤ配合錠投与時：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有効成分を含むゲンボイヤ配合錠（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 を含有する抗 HIV 薬）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ゲンボイヤ配合錠の海外臨床試験（投与後 96 週時）において，959 例中 218 例（22.7%）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢 25 例（2.6%），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現れ

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現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

下記の副作用が現れることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合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，高コレステロール血症
精神障害		異常な夢，不眠症
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	嘔吐，腹部膨満，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，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。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

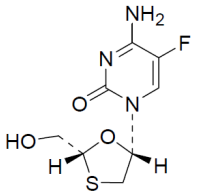
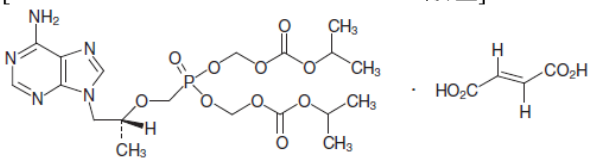
低出生体重児，新生児，乳児，幼児，12 歳未満又は体重 35 kg 未満の小児に対する安全性は確立していない。

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。

承認条件	
参照した添付文書	
備考	

表 2　ツルバダ®配合錠

一般的名称	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	ツルバダ®配合錠
会社名	日本たばこ産業株式会社
承認年月日	2005 年 3 月 23 日
規制区分	劇薬，処方箋医薬品
化学構造式	[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
用法・用量	[用法・用量] 通常，成人には 1 回 1 錠（エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として 300 mg を含有）を 1 日 1 回経口投与する。なお，投与に際しては必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。 [用法・用量に関連する使用上の注意] 1. 本剤はエムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の固定用量を含有する配合剤であるので，エムトリシタビン又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の個別の用法・用量の調節が必要な患者には，個別のエムトリシタビン製剤（エムトリバ®カプセル 200 mg）又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤（ビリアード®錠 300 mg，以下「テノホビル製剤」と略す）を用いること。なお，エムトリシタビン製剤及びテノホビル製剤の使用にあたっては，それぞれの製品添付文書を熟読すること。 2. 本剤に加えてエムトリシタビン製剤又はテノホビル製剤を併用投与しないこと。 3. 腎機能障害のある患者では，エムトリシタビン製剤及びテノホビル製剤の薬物動態試験においてエムトリシタビンとテノホビルの血中濃度が上昇したとの報告があるので，腎機能の低下に応じて，次の投与方法を目安とする（外国人における薬物動態試験成績による）。 クレアチニンクリアランス（CLcr）／投与方法 50 mL/min 以上／本剤 1 錠を 1 日 1 回投与 30～49 mL/min／本剤 1 錠を 2 日間に 1 回投与 30 mL/min 未満又は血液透析患者／本剤は投与せず，エムトリシタビン製剤及びテノホビル製剤により，個別に用法・用量の調節を行う
警告	[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）] 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** **腎障害**のある患者［中等度及び重篤な腎機能障害のある患者では，エムト

	リシタビン及びテノホビルの血中濃度が上昇する（「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」及び「薬物動態」＜外国人における成績＞の「3．腎不全患者」の項参照）。］ **2.　重要な基本的注意** (1)　本剤の使用に際しては，患者又はそれに代わる適切な者に次の事項について**よく説明し同意を得た後，使用する**こと。 1) 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから，日和見感染症を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるので，本剤投与開始後の**身体状況の変化については全て担当医に報告する**こと。 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。 (2)　本剤を含む核酸系逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により，重篤な乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が，女性に多く報告されているので，**乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常（アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等）が認められた場合には，本剤の投与を一時中止する**こと。特に肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。 (3)　本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で，**免疫再構築症候群**が報告されている。投与開始後，免疫機能が回復し，**症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス，サイトメガロウイルス，ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現する**ことがある。また，免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症，多発性筋炎，ギラン・バレー症候群，ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので，これらの症状を評価し，**必要時には適切な治療を考慮する**こと。 (4)　腎障害の既往，合併又はリスクを有する患者に本剤を投与する場合には，**血中クレアチニン，血中リン酸塩の変動を注意深く観察し**，投与法を調節する等の適切な処置を行うこと。また，腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。 (5)　テノホビル製剤の試験において，144週間の投与により腰椎と大腿骨頚部の骨密度の減少が見られている。骨密度の減少した患者の大部分は，投与開始後24～48週目にかけて発現し，以降は144週目まで安定していた。臨床的意義は不明であるが，**病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患を有する患者では，観察を十分に行い**，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)　核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI）3成分のみを用いる一部の治療は，NRTI 2成分に非核酸系逆転写酵素阻害薬又はHIV-1プロテアーゼ阻害薬を併用する併用療法と比べて，概して効果が低いことが報告されているので，本剤と他のNRTI 1成分のみによる治療で効果が認められない場合には他の組み合わせを考慮すること。 (7)　本剤の有効成分であるエムトリシタビンの薬剤耐性を含むウイルス学的特性はラミブジンと類似しているので，**本剤とラミブジンを含む製剤を併用しない**こと。また，ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む抗HIV療法においてウイルス学的効果が得られず，HIV-1逆転写酵素遺伝子のM184V/I変異が認められた場合，ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を本剤に変更することのみで効果の改善は期待できない。 (8)　アジア系人種におけるエムトリシタビン製剤の薬物動態は十分検討されていないが，少数例の健康成人及びB型慢性肝炎のアジア系人種において，C_{max}の上昇を示唆する成績が得られているので，HBV感染症合併患者を含め，副作用の発現に注意すること。

(9) 抗 HIV 薬の使用により，**体脂肪の再分布/蓄積**があらわれることがあるので，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
(10) エムトリシタビン製剤の試験において**皮膚変色**が発現し，その発現頻度は有色人種に高いことが示唆されている。その原因は現在のところ不明であり，外国の規制当局からの指示により，発現機序等について検討中である。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序･危険因子
ジダノシン	ジダノシンによる有害事象を増強するおそれがあるので，ジダノシンの減量を考慮すること。	テノホビル製剤とジダノシン製剤の併用により，ジダノシンの AUC 及び C_{max} が上昇する。
アタザナビル硫酸塩	アタザナビルの治療効果が減弱するおそれがあるので，本剤とアタザナビル硫酸塩を併用する場合には，本剤とアタザナビル 300 mg をリトナビル 100 mg とともに投与することが望ましい。また，本剤による有害事象を増強するおそれがある。	テノホビル製剤とアタザナビル硫酸塩製剤の併用により，アタザナビルの AUC が 25%，C_{max} が 21%，C_{min} が 40%低下し，テノホビルビルの AUC が 24%，C_{max} が 14%，C_{min} が 22%上昇する。
ロピナビル/リトナビル	本剤による有害事象を増強するおそれがある。	テノホビル製剤とロピナビル/リトナビル製剤の併用により，テノホビルの AUC が 32%, C_{min} が 51%上昇する。
アシクロビル, バラシクロビル, ガンシクロビル, バルガンシクロビル等	これらの薬剤又は本剤による有害事象を増強するおそれがある。	尿細管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合，排泄経路の競合により排泄が遅延し，これらの薬剤，エムトリシタビン又はテノホビルの血中濃度が上昇するおそれがある。

4. 副作用

外国における抗レトロウイルス薬による未治療患者を対象としたエムトリシタビン製剤とテノホビル製剤の併用による比較試験において，257 例中 84 例（32.7%）に副作用が認められた。主な副作用は，悪心，下痢，疲労等であった。臨床検査値異常では，血中アミラーゼ増加，CK（CPK）増加，血中トリグリセリド増加等が多かった。

(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3)]

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3)]

乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので，このような場合には，**投与を中止するなど適切な処置を行う**こと。

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認

められた場合は適切な処置を行うこと。

種類＼頻度	2%以上	2%未満	頻度不明[注3)]
胃腸障害	悪心（10.9%），下痢（7.0%）	嘔吐，鼓腸，腹部膨満，口内乾燥，腹痛，上腹部痛	消化不良，便秘，胃炎，胃腸障害，口臭，アフタ性口内炎，おくび
全身障害及び投与局所様態	疲労（3.1%）	発熱，ほてり	無力症，疼痛，倦怠感，悪寒，胸痛，末梢性浮腫
神経系障害	頭痛（2.7%）	浮動性めまい，不眠症，傾眠	錯感覚，異常な夢，ニューロパチー，末梢性ニューロパチー，前庭障害，思考異常，味覚異常，振戦
精神障害			うつ病，神経過敏，不安，リビドー減退，睡眠障害，感情不安定
皮膚及び皮下組織障害	皮膚色素過剰（2.3%）	発疹	そう痒症，皮膚変色，多汗症，皮膚乾燥，脱毛症，湿疹，ざ瘡，脂漏，帯状疱疹，単純ヘルペス，皮膚良性新生物
代謝及び栄養障害		食欲不振，食欲亢進，食欲減退	高脂血症，後天性リポジストロフィー，体重減少，高コレステロール血症，高血糖，低リン酸血症，低カリウム血症
肝胆道系障害			脂肪肝，肝炎，肝機能異常
筋骨格系及び結合組織障害			筋痛，関節痛，骨障害，背部痛，側腹部痛，筋痙攣，骨軟化症，ミオパチー
呼吸器，胸郭及び縦隔障害			気管支炎，鼻炎，呼吸困難，咽頭炎
臨床検査[注4)]	血中アミラーゼ増加（7.5%），CK（CPK）増加（7.1%），血中トリグリセリド増加（4.3%），AST（GOT）増加（2.8%），好中球数減少（2.8%），ALT（GPT）増加（2.0%），血尿（2.0%）	Al-P 増加，血中ブドウ糖増加，尿糖	リパーゼ増加，血中ビリルビン増加，血中リン減少，血小板数減少，蛋白尿，血中クレアチニン増加，γ-GTP 増加
その他			白血球減少症，血管拡張，感染，頻尿，インフルエンザ症候群，視覚異常，多尿，アレルギー反応

注 3）　エムトリシタビン製剤又はテノホビル製剤の臨床試験，市販後の調査及び自発報告等で報告された副作用を示した。

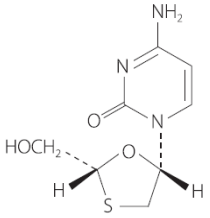
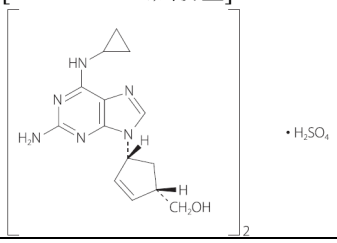
注 4）　エムトリシタビン製剤とテノホビル製剤の併用による比較試験で発現したグレード 3 及び 4（NIAID 分類）の臨床検査値異常を示した。

5.　高齢者への投与

本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。本剤の投与に際して

	は，患者の肝，腎及び心機能の低下，合併症，併用薬等を十分考慮すること。 **6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。］ (2) 本剤服用中は**授乳を中止させる**こと。［エムトリシタビン及びテノホビルのヒト乳汁への移行が報告されており，テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を用いた動物実験（ラット）で，テノホビルの乳汁中への移行が報告されている。また，HIV 感染女性患者は，乳児の HIV 感染を避けるため，乳児に母乳を与えないことが望ましい。］ **7. 小児等への投与** 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（18 歳未満の患者に対する使用経験がない）。 **8. 過量投与** 本剤を過量投与した症例は報告されておらず，過量投与時に特有の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（「薬物動態」＜外国人における成績＞の「3. 腎不全患者」の項参照）。 **9. その他の注意** テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩のマウスを用いたがん原性試験（2 年間）において，臨床用量におけるヒトの全身曝露量の 16 倍で雌に肝細胞腺腫が高頻度に発現したとの報告がある。
承認条件	1. 本剤については，現在，国内外において臨床試験を実施中であることから，使用に当たっては，患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し，インフォームドコンセントを得るよう，医師に要請すること。 2. 我が国における薬物動態試験については，進捗状況を定期的に報告するとともに，終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。また，海外において現在実施中又は計画中の臨床試験についても，終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。 3. 再審査期間が終了するまでの間，原則として国内の全投与症例を対象とした市販後調査を実施し，本剤の使用実態に関する情報（患者背景，有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに，調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること。
参照した添付文書	2016 年 1 月（第 8 版）
備考	

表 3　エプジコム®配合錠

一般的名称	ラミブジン・アバカビル硫酸塩
販売名	エプジコム®配合錠
会社名	ヴィーブヘルスケア株式会社
承認年月日	2004 年 12 月 24 日
規制区分	劇薬，処方箋医薬品
化学構造式	[ラミブジン]  [アバカビル硫酸塩] 
剤形・含量	1 錠中にラミブジン 300 mg，アバカビル硫酸塩 702 mg（アバカビルとして 600 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) 本剤はラミブジン及びアバカビルの固定用量を含有する配合剤であるので，ラミブジン又はアバカビルの用量調節が必要な次の患者には個別のラミブジン製剤（エピビル錠）又はアバカビル製剤（ザイアジェン錠）を用いること。なお，ラミブジン製剤及びアバカビル製剤の使用にあたっては，それぞれの製品添付文書を熟読すること。 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) 肝障害患者（ただし，重度の肝障害患者には投与禁忌である）［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）。］ 3) 12 歳未満の小児患者 4) 体重 40 kg 未満の患者 5) アバカビル又はラミブジンのいずれかによる副作用が疑われ，本剤の投与を中止した患者 (2) 本剤はラミブジン及びアバカビルの固定用量を含有する配合剤であるので，本剤に加えてラミブジン含有製剤（エピビル錠，コンビビル配合錠，トリーメク配合錠，ゼフィックス錠）又はアバカビル含有製剤（ザイアジェン錠，トリーメク配合錠）を併用投与しないこと。 (3) 無症候性 HIV 感染症に関する治療開始については，CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量が指標とされている。よって，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 量を確認するとともに，最新のガイドラインを確認すること。 (4) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）は感染初期から多種多様な変異株を生じ，薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので，本剤は他の抗 HIV 薬と併用すること。
用法・用量	[用法・用量] 通常，成人には1回1錠（ラミブジンとして300 mg及びアバカビルとして600 mg）を 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) アバカビルによる過敏症の徴候又は症状を発現した場合は，本剤を投与中止すること。 (2) 本剤と他の抗 HIV 薬との併用療法において，因果関係が特定されない重篤

	な副作用が発現し，治療の継続が困難であると判断された場合には，本剤若しくは併用している他の抗 HIV 薬の一部を減量又は休薬するのではなく，原則として本剤及び併用している他の抗 HIV 薬の投与をすべて一旦中止すること。
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トリーメク配合錠）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死に至る可能性がある。 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トリーメク配合錠）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トリーメク配合錠）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」の項参照）。］ (2) 肝障害患者［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（「禁忌」，「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）］ (3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

	(4) 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) 本剤の HIV-2 感染症患者に対する有効性・安全性は確認されていない。 (2) 本剤は HIV 感染症治療の経験を有する医師が投与を行うこと。 (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トリーメク配合錠）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) 本剤に関する臨床試験実施を含め，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。 2) 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**。 3) 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。 4) アバカビル含有製剤（本剤，ザイアジェン錠又はトリーメク配合錠）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トリーメク配合錠）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。 5) 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。 6) 本剤はラミブジン及びアバカビルの固定用量を含有する配合剤であるので，本剤に加えてラミブジン含有製剤（エピビル錠，コンビビル配合錠，トリーメク配合錠，ゼフィックス錠）又はアバカビル含有製剤（ザイアジェン錠，トリーメク配合錠）をさらに追加して服用しないこと。 (5) ラミブジン及びアバカビルを含むヌクレオシド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**（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。 (6) ラミブジンの薬剤耐性プロファイル等のウイルス学的特性はエムトリシタビンと類似しているので，本剤とエムトリシタビンを含む製剤を併用しな

いこと。また，エムトリシタビンを含む抗 HIV 療法においてウイルス学的効果が得られず，HIV-1 逆転写酵素遺伝子の M184V/I 変異が認められた場合，エムトリシタビンを本剤に変更するのみで効果の改善は期待できない。

(7) 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。

(8) 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。

(9) 本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。

3. 相互作用

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
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。
ザルシタビン	細胞内におけるラミブジン及びザルシタビン三リン酸化体が減少し，両剤の効果が減弱するとの報告があるので，ラミブジンとザルシタビンとの併用療法は避けることが望ましい。	ラミブジンの細胞内におけるリン酸化が競合的に阻害されることが考えられている。
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。アバカビルの安全性の観点から，臨床的に重要な相互作用とは考えられていない。	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（C_{max} が 35%減少し，t_{max} が 1 時間延長したが，AUC は変化しなかった）。	機序不明

4. 副作用

＜国内における使用成績調査＞

使用成績調査において，総症例 624 例中 202 例（32.3%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものはトリグリセリド上昇・コレステロール上昇等の脂質増加 101 例（16.2%），肝機能検査値異常 68 例（10.9%），発疹 22 例（3.5%），血中尿酸上昇 16 例（2.56%）であった（再審査終了時）。

＜海外における臨床試験＞

HIV 感染症を対象とした，ラミブジン製剤（300mg/日）及びアバカビル製剤（600mg/日）1 日 1 回併用投与を行った海外における無作為二重盲検比較試験において，384 例中 283 例（73.7%）に副作用が認められ，主な副作用はめまい 73 例（19.0%），異常な夢 62 例（16.1%），不眠 54 例（14.1%），嘔気 53 例（13.8%）であった。HIV 感染症を対象とした，本剤 1 日 1 回投与を行った海外における無作為オープン比較試験において，93 例中 45 例（48.4%）に副作用が認められ，主な副作用は嘔気 11 例（11.8%），下痢 10 例（10.8%）であった。

(1) 重大な副作用

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) 次のような症状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。

①重篤な血液障害：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
②膵炎
③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）
④横紋筋融解症
⑤精神神経系：ニューロパシー，錯乱，痙攣
⑥心不全
⑦皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%～17%未満	1%未満	頻度不明[注)]
血液			リンパ節症，平均赤血球容積（MCV）増加，リンパ球減少
消化器	嘔気	下痢，腹痛，嘔吐，胃炎，食欲不振	痔核，腹部痙直，消化不良，鼓腸放屁
全身症状		倦怠感，発熱，頭痛，体脂肪の再分布/蓄積（胸部，体幹部の脂肪増加，末梢部，	体温調節障害，疼痛，体重減少，疲労，疲労感

		顔面の脂肪減少，野牛肩，血清脂質増加，血糖増加），無力症	
肝臓	肝機能検査値異常（AST（GOT），ALT（GPT）等の上昇）		
腎臓		血清クレアチニン上昇	
筋骨格		筋肉痛	関節痛，筋痙直，骨痛
精神神経系		めまい，睡眠障害，うつ病	感情障害，不安感，末梢神経障害，嗜眠，錯感覚
代謝・内分泌系	血中尿酸上昇		脱水（症），高乳酸塩血症，アミラーゼ上昇
循環器			心筋症
呼吸器		咳，呼吸困難	肺炎，咽頭痛，気管支炎，鼻炎，副鼻腔炎，耳管炎，呼吸障害，上気道炎
過敏症			アレルギー反応
皮膚	発疹（皮膚炎，湿疹，皮疹を含む）	瘙痒	脱毛，発汗，痤瘡・毛嚢炎
その他	トリグリセリド上昇・血清コレステロール上昇	CK（CPK）上昇，血糖値上昇	重炭酸塩上昇，重炭酸塩低下，血糖値低下，総蛋白上昇，総蛋白低下，敗血症

注）自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

ラミブジン及びアバカビルの高齢者における薬物動態は検討されていない。高齢者に対し本剤を投与する場合には，患者の肝，腎，及び心機能の低下，合併症，併用薬等を十分考慮し慎重に投与すること。

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，動物実験においてラミブジン及びアバカビルに関して次のことが報告されている。

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：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（ヒト全身曝露量（AUC）の 32～35 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。

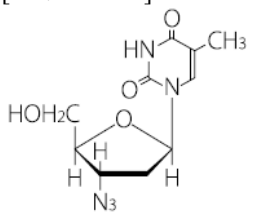
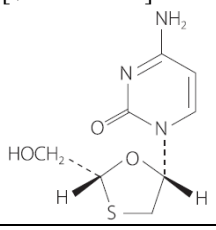
ラミブジン/アバカビル共通：ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）を子宮内曝露又は周産期曝露された新生児及び乳児において，ミトコンドリア障害によると考えられる軽微で一過性の血清乳酸値の上昇が報告されている。また，非常にまれに発育遅延，てんかん様発作，他の神経疾患も報告されている。しかしながら，これら事象と NRTI の子宮内曝露，周産期曝露との関連性は確立していない。］

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［ラミブジン：経口投与されたラミブジンはヒト乳汁中に排泄されることが報告されている

	（乳汁中濃度：< 0.5-8.2 μg/mL）。また，ラミブジンの母体血漿中濃度と乳汁中濃度の比率は 0.6～3.3 であることが報告されている。乳児の血清中のラミブジン濃度は 18～28ng/mL であったとの報告がある。 アバカビル : アバカビルの母体血漿中濃度と乳汁中濃度の比率は 0.9 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** 本剤はラミブジン及びアバカビルの固定用量を含有する配合剤であるので，ラミブジン又はアバカビルの用量調節が必要である 12 歳未満の小児患者には，個別のラミブジン製剤（エピビル錠）又はアバカビル製剤（ザイアジェン錠）を用いること。 **8.　過量投与** 徴候・症状：ラミブジン，アバカビル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：過量投与時には，患者を十分観察し，必要な対症療法を実施すること。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。］ (2)　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。 (3)　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（ヒト全身曝露量（AUC）の 24～32 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 6 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。 (4)　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（ヒト全身曝露量（AUC）の 7～24 倍の用量）。 (5)　海外で実施されたプロスペクティブ試験（n = 1956）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	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。
参照した添付文書	2016 年 6 月（第 11 版）
再審査結果	2012 年 3 月
備考	

表 4　コンビビル®配合錠

一般的名称	ジドブジン・ラミブジン
販売名	コンビビル®配合錠
会社名	ヴィーブヘルスケア株式会社
承認年月日	1999 年 6 月 11 日
規制区分	劇薬，処方せん医薬品
化学構造式	[ジドブジン]  [ラミブジン] 
剤形・含量	1 錠中にジドブジン 300 mg，ラミブジン 150 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) 本剤はジドブジン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，ジドブジン又はラミブジンの用量調節が必要な次の患者には個別のジドブジン製剤（レトロビルカプセル）又はラミブジン製剤（エピビル錠）を用いること。なお，ジドブジン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［ジドブジン及びラミブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある。］ 2) 体重 30 kg 未満の小児患者 3) 肝硬変等の重篤な肝疾患を有する患者［肝臓におけるグルクロン酸抱合低下により，高い血中濃度が持続するおそれがある。］ (2) 本剤はジドブジン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，本剤に加えてジドブジン製剤又はラミブジン製剤を併用投与しないこと。 (3) 無症候性 HIV 感染症に関する治療開始については，CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量が指標とされている。よって，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 量を確認するとともに，最新のガイドラインを確認すること。 (4) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）は感染初期から多種多様な変異株を生じ，薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので，本剤は他の抗 HIV 薬と併用すること。
用法・用量	[用法・用量] 通常，成人には 1 回 1 錠（ジドブジンとして 300 mg 及びラミブジンとして 150 mg）を 1 日 2 回経口投与する。 [用法・用量に関連する使用上の注意] (1) 本剤投与中貧血（ヘモグロビン値が 9.5 g/dL 未満）又は好中球減少（1000/mm^3 未満）が認められた場合は，本剤の投与を中止し，個別のジドブジン製剤（レトロビルカプセル）又はラミブジン製剤（エピビル錠）を用いて用量調節を行うこと。 (2) 本剤と他の抗 HIV 薬との併用療法において，因果関係が特定されない重篤な副作用が発現し，治療の継続が困難であると判断された場合には，本剤若しくは併用している他の抗 HIV 薬の一部を減量又は休薬するのではなく，原則として本剤及び併用している他の抗 HIV 薬の投与をすべて一旦中止すること。

警告	[警告] (1) 本剤の有効成分の一つであるジドブジンにより，骨髄抑制があらわれるので，頻回に血液学的検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。 (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) 好中球数 750/mm^3 未満又はヘモグロビン値が 7.5g /dL 未満に減少した患者（ただし原疾患である HIV 感染症に起因し，本剤又は他の抗 HIV 薬による治療経験が無いものを除く）（「重要な基本的注意」の項参照）［好中球数，ヘモグロビン値が更に減少することがある。］ (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (3) イブプロフェン投与中の患者［出血傾向が増強したとの報告がある（「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) 好中球数 1000/mm^3 未満又はヘモグロビン値が 9.5 g/dL 未満の患者［本剤の有効成分の一つであるジドブジンにより好中球数，ヘモグロビン値が更に減少することがある。］ (2) ビタミン B_{12} 欠乏患者［ジドブジンにより貧血が発現するおそれがある。］ (3) 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）［本剤の投与により，膵炎を再発又は発症する可能性がある。］ (4) 肝機能障害のある患者［ジドブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある。］ (5) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (6) 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) 本剤の日本人における薬物動態及び有効性・安全性は確認されておらず，外国人における成績しか得られていないこと。 2) 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**。 3) 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。 4) 本剤はジドブジン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，本剤に加えてジドブジン製剤（レトロビルカプセル）又はラミブジン製剤（エピビル錠，ゼフィックス錠，エプジコム配合錠）をさらに追加して服用しないこと。 5) 本剤の有効成分である**ジドブジンは相互作用が多く知られている**ことから，他院で処方された薬剤又は市販薬を服用中の場合は，すべて担当医に報告すること（「相互作用」の項参照）。 (2) 本剤の有効成分である**ジドブジンにより骨髄抑制があらわれる**ので，投与開始後 3 ヵ月間は少なくとも 2 週間毎に血液学的検査を行い，その後は最低 1 ヵ月毎の検査を行うこと。 (3) 本剤又は他の抗 HIV 薬による治療経験が無く，かつ，原疾患である HIV 感染症により好中球数 750/mm^3 未満又はヘモグロビン値が 7.5 g/dL 未満に減少したと判断される患者に対しては，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，本剤の投与を考慮すること。

(4) 本剤を含むヌクレオシド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**（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。

(5) ラミブジンの薬剤耐性プロファイル等のウイルス学的特性はエムトリシタビンと類似しているので，本剤とエムトリシタビンを含む製剤を併用しないこと。また，エムトリシタビンを含む抗 HIV 療法においてウイルス学的効果が得られず，HIV-1 逆転写酵素遺伝子の M184V/I 変異が認められた場合，エムトリシタビンを本剤に変更するのみで効果の改善は期待できない。

(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) 本剤の投与により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に行うこと。

(9) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）による神経機能障害に対する本剤の有効性は確認されていない。

3. 相互作用

(1) **併用禁忌**（併用しないこと）

関連する有効成分名	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序･危険因子
ジドブジン	イブプロフェン（ブルフェン等）	ジドブジンと併用投与した場合，血友病患者において出血傾向が増強することがある。	機序は不明である。

(2) **併用注意**（併用に注意すること）

関連する有効成分名	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序･危険因子
ジドブジン	ペンタミジン，ピリメタミン，スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤，フルシトシン，ガンシクロビル，インターフェロン，ビンクリスチン，ビンブラスチン，ドキソルビシン	ジドブジンの毒性作用が増強されることがある。	機序は不明であるが，ともに腎毒性又は骨髄毒性を有するためと考えられている。
	プロベネシド	ジドブジンの全身クリア	ジドブジンのグルクロ

				ランスが約 1/3 に減少し半減期が約 1.5 倍延長したとの報告があるので，投与間隔を適宜あけること。	ン酸抱合が競合的に阻害される。また，本剤のグルクロン酸抱合体の腎排泄が抑制されることが考えられている。
			フルコナゾール，ホスフルコナゾール	ジドブジンの最高血中濃度が 84%上昇するとの報告がある。	ジドブジンのグルクロン酸抱合が競合的に阻害されることが考えられている。
			リトナビル	ジドブジンの最高血中濃度が 27%減少し AUC が 25%減少するとの報告がある。	ジドブジンのグルクロン酸抱合が促進されることが考えられている。
			リファンピシン	ジドブジンの全身クリアランスが約 2.5 倍増加し，AUC が約 1/2 減少するとの報告がある。	機序は不明である。
			フェニトイン	血中フェニトイン濃度が約 1/2 に減少するとの報告がある。また，上昇するとも報告されているので，血中フェニトイン濃度を注意深く観察すること。	機序は不明である。
			サニルブジン	細胞内におけるサニルブジン三リン酸化体が減少し，サニルブジンの効果が減弱するとの報告があるので，本剤とサニルブジンとの併用療法は避けることが望ましい。	本剤が細胞内におけるサニルブジンのリン酸化を抑制することが考えられている。
			リバビリン	*in vitro* においてリバビリンとの併用により本剤の効果が減弱するとの報告があるので，本剤とリバビリンの併用療法は避けることが望ましい。	本剤の細胞内におけるリン酸化が競合的に阻害されることが考えられている。
			アトバコン	本剤の AUC が 33%上昇し，グルクロン酸抱合体の最高血中濃度が 19%低下した。ジドブジン 500 又は 600 mg/日を 3 週間投与した場合では，本剤の血中濃度の上昇により，副作用の発現頻度が上昇する可能性は低いと考えられるが，アトバコンをより長期に投与する場合には，十分注意すること。	本剤のグルクロン酸抱合が阻害されることが考えられている。
		ラミブジン	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%減少したが，スルファメトキサゾール及びトリメトプリムの薬物動態に有意な変化は見られなかったとの報	腎臓における排泄が競合すると考えられている。

		告がある。なお，腎障害のない患者では本剤の投与量を調節する必要はない。	
	ザルシタビン	細胞内におけるラミブジン及びザルシタビン三リン酸化体が減少し，両剤の効果が減弱するとの報告があるので，本剤とザルシタビンとの併用療法は避けることが望ましい。	本剤の細胞内におけるリン酸化が競合的に阻害されることが考えられている。

4.　副作用

＜国内における臨床試験＞

本剤を用いた日本人における臨床試験成績は得られていないため，参考までに，HIV 感染症を対象としたジドブジン製剤（ジドブジンとして 400 mg/日）及びラミブジン製剤（ラミブジンとして 300 mg/日）の併用投与を行った国内臨床試験の結果を示す。安全性評価対象症例 42 例中，副作用が報告されたのは 30 例（71.4%）で，主な副作用は赤血球減少等の貧血，空腹時血糖値上昇，嘔気，食欲不振であった。

＜国内における使用成績調査＞

本剤の使用成績調査 557 例中，279 例（50.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは貧血 67 例（12.0%），嘔気 59 例（10.6%），トリグリセリド上昇・コレステロール上昇等の脂質増加 57 例（10.2%），肝機能検査値異常 36 例（6.5%），下痢 32 例（5.7%）であった（再審査終了時）。

＜海外における臨床試験＞

HIV 感染症を対象としてジドブジン製剤及びラミブジン製剤の併用投与を行なった海外における 4 種類の二重盲検比較試験において，ラミブジン/ジドブジン併用群でそれぞれ, 186 例中 127 例（68.3%）, 65 例中 40 例（61.5%），168 例中 105 例（62.5%），150 例中 64 例（42.7%）に副作用が認められ，主な副作用は嘔気，頭痛，ニューロパシー，倦怠感・疲労であった。

(1)　重大な副作用

次のような症状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。

1) **重篤な血液障害：再生不良性貧血（頻度不明[注1)]），赤芽球癆（頻度不明[注1)]），汎血球減少（0.4%），貧血（12.0%），白血球減少（3.2%），好中球減少（0.2%），血小板減少（0.4%）**
2) **乳酸アシドーシス（0.2%）**及び**脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（0.2%）**
3) **膵炎（0.4%）**
4) **横紋筋融解症（頻度不明[注1)]）**
5) **精神神経系：ニューロパシー（0.4%），錯乱（頻度不明[注1)]），痙攣（頻度不明[注1)]），てんかん様発作（頻度不明[注1)]）**
6) **心不全（頻度不明[注1)]）**

(2)　その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%～11%未満	1%未満	頻度不明[注1)]
血液			平均赤血球容積（MCV）増加[注2)]，リンパ球減少[注3)]，リンパ節症[注3)]

消化器	嘔気，下痢，腹痛，嘔吐，食欲不振，胃炎，鼓腸放屁	消化不良，便秘，口内潰瘍	嚥下困難，口唇浮腫，舌浮腫，嘔気，歯肉出血，直腸出血，痔核[注3)]，腹部痙直[注3)]
全身症状	倦怠感・疲労，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），発熱	疼痛，頭痛，体重減少，無力症	胸痛，全身痛，悪寒，感冒症状，背痛，体温調節障害[注3)]，インフルエンザ様疾患
肝臓	肝機能検査値異常（AST（GOT），ALT（GPT）等の上昇）		
筋骨格		骨痛・筋痛	ミオパシー，CK（CPK）上昇を伴う筋脱力，筋痙直[注3)]，関節痛[注3)]
精神神経系	めまい	うつ病，錯感覚，不眠，末梢神経障害，傾眠，失神	痙攣等の脳症状，活動低下，手足のしびれ感，情緒不安，筋痙攣，振戦，攣縮，痛覚過敏，神経過敏症，健忘症，見当識障害，嗄声，ストレス反応，空間の広がり感，睡眠障害[注3)]，不安[注3)]，感情障害[注3)]
呼吸器			呼吸困難，肺炎，鼻出血，咽頭炎，鼻炎[注2)]，咳[注3)]，咽頭痛[注3)]，気管支炎[注3)]，副鼻腔炎[注3)]，耳管炎[注3)]，呼吸障害[注3)]，上気道炎[注3)]
皮膚	発疹	湿疹，痤瘡・毛嚢炎，瘙痒，皮膚炎，脱毛	蕁麻疹，体臭変化，爪・皮膚・口腔粘膜の色素沈着，発汗[注3)]
過敏症		アレルギー反応	
腎臓			頻尿，排尿障害，腎不全，無尿，多尿，血清クレアチニン上昇[注3)]
循環器			心筋症，血管拡張
代謝・内分泌系	トリグリセリド上昇・血清コレステロール上昇，血中尿酸上昇	CK（CPK）上昇，高乳酸塩血症	血清アミラーゼ上昇，脱水，高血糖[注2)]，重炭酸塩低下[注2)]，総蛋白低下[注3)]，重炭酸塩上昇[注3)]，総蛋白上昇[注3)]，血糖値低下[注3)]
その他		味覚倒錯，霧視	羞明，弱視，難聴，敗血症，女性化乳房

注1) 自発報告又は海外においてジドブジン製剤とラミブジン製剤の併用投与を行った4種類の二重盲検比較試験等で認められている副作用については頻度不明とした。
注2) 海外における上記4種類の二重盲検比較試験での頻度：20%以上
注3) 海外における上記4種類の二重盲検比較試験での頻度：20%未満

5. 高齢者への投与

高齢者では肝機能又は腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度

	が持続するおそれがあるので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 **6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与** (1) 妊婦（特に妊娠 3 ヵ月以内）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。 ［ジドブジン：本剤の有効成分の一つであるジドブジンはヒト胎盤を通過する。出生児の血漿中ジドブジン濃度は，分娩時の母親の血漿中濃度と同じであることが報告されている。また，ジドブジンが胎児臍帯血白血球の DNA に取り込まれたという報告がある。ラットの受胎能及び一般生殖能試験（50，150，450 mg/kg/日，1 日 2 回投与）では，中及び高用量群に胚吸収率の増加，高用量群に胎児平均体重の減少がみられた。また，サルを用いた試験で，胎児にミトコンドリア障害（心筋及び骨格筋におけるミトコンドリアミオパシー）が認められたとの報告がある。 ラミブジン：本剤の有効成分の一つである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の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。 ジドブジン/ラミブジン共通：ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（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) 本剤を投与された妊婦より出生した児に貧血があらわれることがある。定期的に検査を行うなど児の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 (3) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。 ［ジドブジン：経口投与されたジドブジン（200 mg，単回投与）は，ヒト乳汁中に排泄され，血清中の濃度と同じであることが報告されている。また，ジドブジンの母体血漿中濃度と乳汁中濃度の比率は 0.4～3.2 であることが報告されている。乳児の血清中のジドブジン濃度は 24 ng/mL であったとの報告がある。 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ることが報告されている（乳汁中濃度：< 0.5-8.2 μg/mL）。また，ラミブジンの母体血漿中濃度と乳汁中濃度の比率は 0.6～3.3 であることが報告されている。乳児の血清中のラミブジン濃度は 18～28ng/mL であったとの報告がある。］ **7. 小児等への投与** 本剤はジドブジン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，ジドブジン又はラミブジンの用量調節が必要である体重 30 kg 未満の小児患者には，個別のジドブジン製剤（レトロビルカプセル）又はラミブジン製剤（エピビル錠）を用いること。 **8. 過量投与** 徴候，症状：本剤を過量投与した症例は報告されていない。ジドブジン及びラミブジンを過量投与した症例が報告されているが，いずれも回復し，死亡例は認められていない。なお，過量投与時に特有の徴候や症状は認められていない。 処置：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。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。血液透析及び腹膜透析はジドブジンの除去には一部しか関与しないが，グルクロン酸抱合体の排泄を亢進する。 **9. 適用上の注意**

	薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。） **10. その他の注意** (1) 本剤の有効成分の一つであるジドブジンについては，*in vitro* の試験において，アスピリン，インドメタシン等のグルクロン酸抱合により代謝される薬剤が本剤のグルクロン酸抱合を阻害したとの報告がある。 (2) 本剤の有効成分の一つであるジドブジンについては，がん原性試験で試験末期に雌動物（ラット及びマウス）に膣腫瘍が発生したとの報告がある。［マウス（20，30，40 mg/kg/日，1 日 1 回経口投与）及びラット（80，220，300 mg/kg/日，1 日 1 回経口投与）におけるがん原性試験で，膣扁平上皮癌（マウス高用量群 5/60 例，ラット高用量群 2/60 例）が認められた。］ (3) 本剤の有効成分の一つであるジドブジンについては，マウスにおける経胎盤曝露によるがん原性試験で次の報告がある。 1) 最大耐量（420 mg/kg/周産期体重）を妊娠 12～18 日（妊娠中～末期）に投与された母動物からの出生児において，出生 1 年後，肺，肝及び雌性生殖器の腫瘍発生率の増加が認められた。 2) 母動物に最高 40 mg/kg を妊娠 10 日から分娩を経て離乳まで投与した。引き続き離乳後は出生児に同量を生後 24 ヵ月まで投与したところ，投与期間末期に膣扁平上皮癌が認められた。この成績は上記（2）のがん原性試験で認められた腫瘍の発生率及び発生時期と同様であった。 (4) 本剤の有効成分の一つであるジドブジンの変異原性について，次の報告がある。 1) Ames 試験では変異原性は認められなかったが，マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験において弱い変異原性を示し，*in vitro* の細胞形質転換試験において陽性を示した。 2) ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験では染色体の損傷は認められなかったが，ヒト培養リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験，ラット及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験で染色体異常誘発作用が認められた。また，11 人の AIDS 患者の末梢血リンパ球において，ジドブジン服用患者は非服用患者と比較して染色体異常頻度が高かったとの報告がある。 3) ジドブジンが成人 AIDS 患者の白血球の DNA 及びその胎児臍帯血白血球の DNA に取り込まれたとの報告がある。 (5) 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。］
承認条件	
参照した添付文書	2016 年 8 月（第 17 版）
再審査結果	2011 年 9 月
備考	

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） 16
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 16
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定理由 17
1.8.2.1 用法・用量（案） 17
1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠 17
1.8.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意（案） 26
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 26
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定理由 28
1.8.3.1 警告欄 28
1.8.3.2 禁忌欄 28
1.8.3.3 使用上の注意欄 29

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デシコビ配合錠（F/TAF）の効能・効果は，F/TAF とともにエルビテグラビル（EVG，E）及びコビシスタット（COBI，C）を配合したゲンボイヤ配合錠（GEN，E/C/F/TAF：150/150/200/10 mg）の臨床試験成績に基づき設定した。

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 GEN の第 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 GEN の第 III 相臨床試験（GS-US-292-0109 試験）並びに本剤の第 III 相臨床試験（GS-US-292-1089 試験）の成績において有効性及び安全性が示されたことから，F/TAF 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 GEN の臨床試験

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，GEN の投与 96 週時点まで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（GEN，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，GEN 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	• GEN 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 GEN 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（GEN 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（GEN，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，GEN 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	• GEN 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 GEN 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（GEN 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本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。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，GEN 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，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を評価しウイルス学的効果を検討した。

本試験において，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，GEN 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，GEN 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 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, GEN 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，投与 48 週時点と同様の結果であった。

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 に示した。

表 3　投与 48 週時点及び 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）

	48 週時点		96 週時点	
	GEN 投与群 (866 例)	STB 投与群 (867 例)	GEN 投与群 (866 例)	STB 投与群 (867 例)
ウイルス学的成功例：HIV-1 RNA 量< 50 copies/mL	800 (92.4%)	784 (90.4%)	750 (86.6%)	739 (85.2%)
投与群間差（95%信頼区間）	2.0% (-0.7%~4.7%)		1.5% (-1.8%~4.8%)	
ウイルス学的失敗例	31 (3.6%)	35 (4.0%)	39 (4.5%)	35 (4.0%)
血漿中 HIV-1 RNA 量≧50 copies/mL	20 (2.3%)	23 (2.7%)	16 (1.8%)	15 (1.7%)
無効による投与中止	2 (0.2%)	3 (0.3%)	6 (0.7%)	6 (0.7%)
他の理由による投与中止及び最終血漿中 HIV-1 RNA 量≧50 copies/mL	8 (0.9%)	8 (0.9%)	15 (1.7%)	13 (1.5%)
新たな抗 HIV 薬の追加	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
ウイルス学的データ欠測例	35 (4.0%)	48 (5.5%)	77 (8.9%)	93 (10.7%)
有害事象又は死亡による投与中止	8 (0.9%)	14 (1.6%)	11 (1.3%)	21 (2.4%)
他の理由による投与中止及び最終血漿中 HIV-1 RNA 量< 50 copies/mL	21 (2.4%)	31 (3.6%)	52 (6.0%)	64 (7.4%)
データ欠測だが，治験薬投与は継続	6 (0.7%)	3 (0.3%)	14 (1.6%)	8 (0.9%)

例数（%）

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本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。投与開始前から投与 48 週時点の CD4 陽性 T リンパ球数の変化量は，GEN 投与群で 231 cells/mm^3，STB 投与群で 210 cells/mm^3 であり，投与 96 週時点の CD4 陽性 T リンパ球数の変化量は，GEN 投与群で 280 cells/mm^3，STB 投与群で 266 cells/mm^3 であった。いずれの評価時点においても，投与群間に大きな違いは認められなかった（表 4）。

表 4　投与 48 週時点及び 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）

		GEN 投与群 (866 例)	STB 投与群 (867 例)	投与群間差	
				P 値	有効率の差 [a] (95% CI)
CD4 陽性 T リンパ球数の変化量±S.D. (cells/mm^3)	投与 48 週時点	231 ± 181.2	210 ± 171.1	0.014	21 (4, 38)
	投与 96 週時点	280 ± 194.0	266 ± 194.6	0.140	15 (-5, 34)

[a] 最小二乗平均の差（95% CI 法）

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本試験の投与 96 週時点における有害事象及び副作用の要約を表 5 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，GEN 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。

GEN 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，GEN 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 5　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）

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

例数（%）

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，GEN 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 GEN 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 GEN 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 6）。

表 6 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）

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

[a] ベースラインからの平均変化量±S.D.
[b] ベースラインからの変化量の中央値（Q1，Q3）
[c] ベースラインからの変化率の中央値（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 GEN 投与群の方が有意に小さかった。また STB 投与群と比べ，GEN 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 7）。

表 7 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）

	GEN 投与群 (866 例)	STB 投与群 (867 例)	GEN vs. STB	
			P 値	LSM の差 (95% CI)
大腿骨近位部 DXA 解析	(716 例)	(711 例)		
BMD の変化率の平均値±S.D. (%)	-0.672±3.8887	-3.275±3.9668	<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 (%) BMD の 3%を超える増加 (%)	 22.9 11.6	 56.4 5.6	—	—
腰椎 DXA 解析	(722 例)	(714 例)		
BMD の変化率の平均値±S.D. (%)	-0.960±3.7227	-2.792±3.9156	<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 (%) BMD の 3%を超える増加 (%)	 26.2 11.2	 48.0 5.9		

1.8.1.2.2 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 D/C/F/TAF の臨床試験

1.8.1.2.2.1 臨床試験の概略

Gilead 社は，DRV，COBI，FTC 及び TAF を含有する配合錠（D/C/F/TAF：800/150/200/10 mg）の開発を進めている。抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とし，DRV+COBI+F/TDF を対照とした第 II 相臨床試験（GS-US-299-0102 試験）の概要を表 8 に示した。

表 8 GS-US-299-0102 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 24 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，DRV，COBI，FTC 及び TAF を含有する配合錠（D/C/F/TAF）の有効性を DRV 単剤，COBI 単剤及び F/TDF の併用投与と比較検討する。
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，D/C/F/TAF の安全性及び有効性を DRV 単剤，COBI 単剤及び F/TDF の併用投与と比較評価する，第 II 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	• 投与群 1 (D/C/F/TAF)： D/C/F/TAF 800/150/200/10 mg（TAF フマル酸塩として 11.2 mg）を含有する配合錠と DRV 800 mg（400 mg 錠×2 錠），COBI 150 mg 及び F/TDF のプラセボを 1 日 1 回食後に経口投与（計 5 錠服用） • 投与群 2 (DRV+COBI+F/TDF)： DRV 800 mg（400 mg 錠×2 錠），COBI 150 mg 及び F/TDF 200/300 mg と D/C/F/TAF のプラセボを 1 日 1 回食後に経口投与（計 5 錠服用） 投与期間：48 週間（主要有効性評価は 24 週時点）
被験者数	FAS 解析対象例：153 例（投与群 1：103 例，投与群 2：50 例）

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 D/C/F/TAF の第 II 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。本試験における主要評価項目は「投与 24 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，D/C/F/TAF 投与群が DRV+COBI+F/TDF 投与群に対して非劣性であると定義した。

本試験において，主要評価項目として設定した投与 24 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，FAS 解析対象集団において，D/C/F/TAF 投与群で 74.8%，DRV+COBI+F/TDF 投与群で 74.0%，有効率の差は 3.3%（95% CI：-11.4%~18.1%）であり，非劣性の基準を満たした。

また，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，FAS 解析対象集団において，D/C/F/TAF 投与群で 76.7%，DRV+COBI+F/TDF 投与群で 84.0%，有効率の差は-6.2%（95% CI：-19.9%~7.4%）であり，非劣性の基準を満たさなかった。この理由としては，投与 48 週時点におけるウイルス学的に失敗した被験者のうち「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 以上」の例数に投与群間で差があったため（D/C/F/TAF：8.7%，DRV+COBI+F/TDF：4.0%）と考えられた（表 9）。

一方で，PPS 解析対象集団における投与 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，D/C/F/TAF 投与群で 92.9%，DRV+COBI+F/TDF 投与群で 91.3%，有効率の差は 2.4%（95% CI：-8.8%~13.7%）であり，非劣性の基準を満たした。

表 9　投与 48 週時点のウイルス学的効果（GS-US-299-0102 試験）

	D/C/F/TAF 投与群 (103 例)	DRV+COBI F/TDF 投与群 (50 例)
ウイルス学的成功例：血漿中 HIV-1 RNA 量<50 copies/mL	79 (76.7%)	42 (84.0%)
投与群間差（95%信頼区間）	-6.2% (-19.9~7.4%)	
ウイルス学的失敗例	16 (15.5%)	6 (12.0%)
血漿中 HIV-1 RNA 量≧50 copies/mL	7 (6.8%)	4 (8.0%)
無効による投与中止	0 (0.0%)	0 (0.0%)
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	9 (8.7%)	2 (4.0%)
新たな抗 HIV 薬の追加	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ウイルス学的データ欠測例	8 (7.8%)	2 (4.0%)
有害事象又は死亡による投与中止	1 (1.0%)	1 (2.0%)
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	7 (6.8%)	1 (2.0%)

例数（%）

1.8.1.2.3　F/TDF を含むレジメン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て F/TDF から本剤へ切り替える臨床試験

1.8.1.2.3.1　臨床試験の概略

F/TDF を含むレジメン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-311-1089 試験を実施し，本剤を含むレジメンの投与 48 週時点までの有効性及び安全性を検討した。本試験の概要を表 10 に示した。

表 10　GS-US-311-1089 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，FTC 及び TDF を含有する配合錠（F/TDF）から FTC 及び TAF を含有する配合錠（F/TAF）へ切り替えた際の有効性を F/TDF 継続投与群と比較検討する。
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，F/TDF から F/TAF へ切り替えた際の有効性，安全性及び忍容性を F/TDF の継続投与と比較評価する，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	• F/TAF+3rd Agent 投与群： F/TAF 200/25 mg 又は 200/10 mg を含有する配合錠，F/TDF のプラセボ及び 3rd Agent を 1 日 1 回経口投与 • F/TDF+3rd Agent 投与群： F/TDF 200/300 mg を含有する配合錠，F/TAF のプラセボ及び 3rd Agent を 1 日 1 回経口投与 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：663 例 （F/TAF+3rd Agent 投与群：333 例，F/TDF+3rd Agent 投与群：330 例）

1.8.1.2.3.2　有効性：ウイルス学的効果

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。本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-10%を下回らない場合に，F/TAF+3rd Agent 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。

本試験において，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，FAS 解析対象集団において，F/TAF+3rd Agent 投与群で 94.3%，F/TDF+3rd Agent 投与群で 93.0%，有効率の差は 1.3%（95% CI：-2.5%~5.1%）であり，事前に設定した非劣性の基準を満たした。

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 11 に示した。

表 11　投与 48 週時点のウイルス学的効果（GS-US-311-1089 試験）

	48 週時	
	F/TAF+3rd Agent 投与群（333 例）	F/TDF+3rd Agent 投与群（330 例）
ウイルス学的成功例：HIV-1 RNA 量< 50 copies/mL	314（94.3%）	307（93.0%）
投与間差（95%信頼区間）	1.3%（-2.5%～5.1%）	
ウイルス学的失敗例	1（0.3%）	5（1.5%）
血漿中 HIV-1 RNA 量≧50 copies/mL	0	5（1.5%）
無効による投与中止	0	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（0.3%）	0
新たな抗 HIV 薬の追加	0	0
ウイルス学的データ欠測例	18（5.4%）	18（5.5%）
有害事象又は死亡による投与中止	7（2.1%）	3（0.9%）
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	10（3.0%）	15（4.5%）
データ欠測だが，治験薬投与は継続	1（0.3%）	0

例数（%）

1.8.1.2.3.3 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本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。投与開始前から投与 48 週時点の CD4 陽性 T リンパ球数の変化量は，F/TAF+3rd Agent 投与群で 20 cells/mm^3，F/TDF+3rd Agent 投与群で 21 cells/mm^3 であり，投与群間に違いは認められなかった（表 12）。

表 12　投与 48 週時点の免疫学的効果（GS-US-311-1089 試験）

		F/TAF+3rd Agent 投与群 (333 例)	F/TDF+3rd Agent 投与群 (330 例)	投与群間差	
				P 値	有効率の差 [a] (95% CI)
CD4 陽性 T リンパ球数の変化量±S.D.（cells/mm^3）	投与 48 週時点	20±161.8	21±152.7	0.93	-1 (26, 24)

[a] 最小二乗平均の差（95% CI 法）

1.8.1.2.3.4 安全性：有害事象及び副作用

本試験での投与 48 週時点における有害事象及び副作用の要約を表 13 に示した。投与 48 週時点までの副作用発現頻度は，F/TAF+3rd Agent 投与群では 9.3%（31/333 例），F/TDF+3rd Agent 投与群では 12.1%（40/330 例）であった。重篤な副作用は F/TAF+3rd Agent 投与群で認められず，

F/TDF+3rd Agent 投与群で 1 例（腎結石症）であった。その他，有害事象，重篤な有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象の発現率は両投与群間で同程度であった。また，死亡例は本剤投与群で 1 例（リンパ腫）認められたが，因果関係は否定された。なお，F/TAF+3rd Agent 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 13　投与 48 週時点の有害事象及び副作用の要約（GS-US-311-1089 試験）

	F/TAF+3rd Agent 投与群（333例）	F/TDF+3rd Agent 投与群（330例）
有害事象	281（84.4%）	262（79.4%）
Grade 2以上の有害事象	130（39.0%）	120（36.4%）
Grade 3以上の有害事象	17　（5.1%）	12　（3.6%）
副作用	31　（9.3%）	40（12.1%）
Grade 2以上の副作用	5　（1.5%）	7　（2.1%）
Grade 3以上の副作用	2　（0.6%）	1　（0.3%）
重篤な有害事象	18　（5.4%）	14　（4.2%）
重篤な副作用	0	1　（0.3%）
治験薬の投与中止に至った有害事象	7　（2.1%）	3　（0.9%）
死亡	1　（0.3%）	0

例数（%）

1.8.1.2.3.5 安全性：腎臓に関する安全性について

本試験においても，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/TAF+3rd Agent 投与群では，F/TDF+3rd Agent 投与群と比較して，血清クレアチニンの低下及びクレアチニンクリアランスの上昇が大きかった。また，F/TAF+3rd Agent 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 14）。

表 14　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-311-1089 試験）

	F/TAF+3rd Agent投与群（333例）		F/TDF+3rd Agent投与群（330例）		P値
	例数	値	例数	値	
血清クレアチニン[a]（mg/dL）	317	-0.08±0.238	311	-0.04±0.126	0.005
クレアチニンクリアランス[b]（mL/min）	317	8.4　（0.2, 15.6）	310	2.8　（-5.1, 10.9）	<0.001
UPCR[b]（%）	312	-14.6（-39.1, 17.3）	312	7.7（-21.6, 43.4）	<0.001
UACR[b]（%）	320	-7.7（-40.2, 37.3）	318	12.3（-22.3, 53.8）	<0.001
尿中RBP／クレアチニン比[b]（%）	313	-16.3（-48.7, 17.9）	311	18.2（-19.0, 87.5）	<0.001
尿中β-2MG／クレアチニン比[b]（%）	311	-39.6（-70.7,　9.2）	306	22.0（-24.9, 135.8）	<0.001

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

1.8.1.2.3.6 安全性：骨に関する安全性について

本試験においても，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 F/TAF+3rd Agent 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，F/TAF+3rd Agent 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%以上の減少が認められた被験者が少なく，3%以上の増加が認められた被験者が多かった（表 15）。

表 15 投与 48 週時点の BMD の主な指標（GS-US-311-1089 試験）

	F/TAF+3rd Agent 投与群（333 例）	F/TDF+3rd Agent 投与群（330 例）	F/TAF+3rd Agent vs. F/TDF+3rd Agent	
			P 値	LSM の差（95% CI）
大腿骨近位部 DXA 解析	（300 例）	（303 例）		
骨密度の変化率の平均値±S.D.（%）	1.135±2.7526	-0.152±2.5317	<0.001	1.287（0.864, 1.710）
骨密度変化カテゴリー別の被験者割合：				
骨密度の 3%以上の減少（%）	4.7	13.2		
骨密度の 3%以上の増加（%）	16.7	8.6		
腰椎 DXA 解析	（300 例）	（306 例）		
骨密度の変化率の平均値±S.D.（%）	1.527±3.1816	-0.206±3.2233	<0.001	1.735（1.223, 2.246）
骨密度変化カテゴリー別の被験者割合：				
骨密度の 3%以上の減少（%）	5.7	16.7		
骨密度の 3%以上の増加（%）	30.3	13.7		

1.8.1.2.4 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 GEN の臨床試験

1.8.1.2.4.1 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，GEN の投与 96 週時点までの有効性及び安全性を検討した。本試験の概要を表 16 に示した。

表 16　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（GEN，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	• GEN 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 （GEN 投与群：959 例，F/TDF+3rd Agent 投与群：477 例）

1.8.1.2.4.2　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本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。本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，GEN 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，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を評価しウイルス学的効果を検討した。

本試験において，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，GEN 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，非劣性の基準を満たしたことから，GEN 投与群は F/TDF+3rd Agent 投与群に対し非劣性であることが示された。さらに，GEN 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）。また，副次的評価項目である投与 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, GEN 投与群で 92.8%, F/TDF+3rd Agent 投与群で 89.1%であり，有効率の差は 3.7%（95% CI：0.4%~7.0%）となり優越性が示され（p=0.017），投与 48 週時点と同様の結果であった。

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 17 に示した。

表 17　投与 48 週時点及び 96 週時点のウイルス学的効果（GS-US-292-0109 試験）

	48 週時点		96 週時点	
	GEN 投与群 (959 例)	F/TDF+3rd Agent 投与群 (477 例)	GEN 投与群 (959 例)	F/TDF+3rd Agent 投与群 (477 例)
ウイルス学的成功例：HIV-1 RNA 量< 50 copies/mL	932 (97.2%)	444 (93.1%)	890 (92.8%)	425 (89.1%)
投与群間差（95%信頼区間）	4.1% (1.6%~6.7%)		3.7% (0.4%~7.0%)	
ウイルス学的失敗例	10 (1.0%)	6 (1.3%)	23 (2.4%)	8 (1.7%)
血漿中 HIV-1 RNA 量≧50 copies/mL	6 (0.6%)	4 (0.8%)	14 (1.5%)	6 (1.3%)
無効による投与中止	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	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	5 (0.5%)	0
新たな抗 HIV 薬の追加	2 (0.2%)	2 (0.4%)	2 (0.2%)	2 (0.4%)
ウイルス学的データ欠測例	17 (1.8%)	27 (5.7%)	46 (4.8%)	44 (9.2%)
有害事象又は死亡による投与中止	10 (1.0%)	6 (1.3%)	13 (1.4%)	12 (2.5%)
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%)	26 (2.7%)	31 (6.5%)
データ欠測だが，治験薬投与は継続	0	1 (0.2%)	7 (0.7%)	1 (0.2%)

例数（%）

1.8.1.2.4.3　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本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。投与開始前から投与 48 週時点の CD4 陽性 T リンパ球数の変化量は，GEN 投与群で 35 cells/mm^3，F/TDF+3rd Agent 投与群で 24 cells/mm^3 であり，投与 96 週時点の CD4 陽性 T リンパ球数の変化量は，GEN 投与群で 60 cells/mm^3，F/TDF+3rd Agent 投与群で 42 cells/mm^3 であった。いずれの評価時点においても，投与群間に大きな違いは認められなかった（表 18）。

表 18　投与 48 週時点及び 96 週時点の免疫学的効果（GS-US-292-0109 試験）

		GEN 投与群 (959 例)	F/TDF+3rd Agent 投与群 (477 例)	投与群間差	
				P 値	有効率の差 [a] (95% CI)
CD4 陽性 T リンパ球数の変化量±S.D. (cells/mm^3)	投与 48 週時点	35±164.6	24±156.1	0.26	11 (-8, 29)
	投与 96 週時点	60 ± 181.6	42 ± 158.0	0.074	18 (-2, 38)

[a] 最小二乗平均の差（95% CI 法）

1.8.1.2.4.4　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本試験の投与 96 週時点における有害事象及び副作用の要約を表 19 に示した。本試験においては，GEN 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（GEN 投与群：22.7%，F/TDF+3rd Agent 投与群：19.1%）。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，GEN 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，GEN 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 19　投与 96 週時点の有害事象及び副作用の要約（GS-US-292-0109 試験）

	GEN投与群 (959例)	F/TDF+3rd Agent投与群 (477例)
有害事象	859 (89.6%)	420 (88.1%)
Grade 2以上の有害事象	529 (55.2%)	259 (54.3%)
Grade 3以上の有害事象	101 (10.5%)	58 (12.2%)
副作用	218 (22.7%)	91 (19.1%)
Grade 2以上の副作用	68 (7.1%)	40 (8.4%)
Grade 3以上の副作用	6 (0.6%)	9 (1.9%)
重篤な有害事象	79 (8.2%)	39 (8.2%)
重篤な副作用	1 (0.1%)	2 (0.4%)
治験薬投与の早期中止に至った有害事象	9 (0.9%)	12 (2.5%)
死亡	4 (0.4%)	0

例数（%）

1.8.1.2.4.5 安全性：腎臓に関する安全性について

本試験においても，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。血清クレアチニン及び $eGFR_{CG}$ の評価においては，COBI の影響を排除するため前治療が efavirenz/FTC/TDF であった被験者を除いて比較したところ，F/TDF+3rd Agent 投与群では血清クレアチニン及び $eGFR_{CG}$ ともにほとんど変化しなかったのに対し，GEN 投与群では血清クレアチニンが低下し，$eGFR_{CG}$ は上昇した。また GEN 投与群（全体）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（全体）では上昇した（表 20）。

表 20　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-292-0109 試験）

	GEN投与群 (959例)		F/TDF+3rd Agent投与群 (477例)		P 値
	例数	値	例数	値	
血清クレアチニン [a, b]（mg/dL）	667	-0.04±0.132	321	0.00±0.121	<0.001
血清クレアチニン [a, c]（mg/dL）	233	0.07±0.128	109	-0.03±0.098	<0.001
$eGFR_{CG}$ [b, d]（mL/min）	667	4.2 (-3.6, 13.6)	321	-0.2 (-7.8, 6.7)	<0.001
$eGFR_{CG}$ [c, d]（mL/min）	233	-5.2 (-15.4, 3.5)	109	3.8 (-5.9, 13.7)	<0.001
UPCR [e]（%）	891	-25.5 (-50.5, 9.8)	431	9.0 (-19.5, 53.7)	<0.001
UACR [e]（%）	872	-13.7 (-45.6, 25.0)	426	11.1 (-24.1, 65.6)	<0.001
尿中 RBP／クレアチニン比 [e, f]（%）	935	-33.4 (-63.9, 0.1)	449	18.1 (-20.2, 80.3)	<0.001
尿中 β-2 MG／クレアチニン比 [e, f]（%）	919	-52.3 (-81.5, -9.5)	443	18.7 (-31.8, 97.7)	<0.001

[a] ベースラインからの平均変化量±S.D.
[b] 前治療がefavirenz/FTC/TDF投与例を除く
[c] 前治療がefavirenz/FTC/TDF投与例
[d] ベースラインからの変化量の中央値（Q1，Q3）
[e] ベースラインからの変化率の中央値（Q1，Q3）
[f] 投与 48 週時点

1.8.1.2.4.6 安全性：骨に関する安全性について

本試験においても，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 GEN 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，GEN 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 21）。

表 21 投与 96 週時点の BMD の主な指標（GS-US-292-0109 試験）

	GEN投与群 (902例)	F/TDF+3rd Agent 投与群 (452例)	GEN vs F/TDF+3rd Agent	
			P値	LSMの差 (95% CI)
大腿骨近位部DXA解析	(809例)	(396例)		
BMDの変化率の平均値±S.D.(%)	2.441±3.6347	-0.456±3.4172	<0.001	2.894 (2.466, 3.322)
BMD変化カテゴリー別の被験者割合： BMDの3%を超える減少 BMDの3%を超える増加	 2.5% 35.2%	 14.6% 9.3%	－	－
腰椎DXA解析	(821例)	(401例)		
BMDの変化率の平均値±S.D.(%)	2.117±3.7684	-0.087±3.5114	<0.001	2.204 (1.763, 2.644)
BMD変化カテゴリー別の被験者割合： BMDの3%を超える減少 BMDの3%を超える増加	 6.3% 36.7%	 17.2% 17.7%	－	－

1.8.1.3 効能・効果に関連する使用上の注意（案）

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

本剤の米国添付文書，並びに本剤及び GEN の第 III 相臨床試験（GS-US-292-0104 試験，GS-US-292-0111 試験，GS-US-311-1089 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，以下の用法・用量で経口投与する。投与に際しては，必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

1. リトナビル又はコビシスタットと併用する場合は，デシコビ配合錠 LT（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 1 錠経口投与する。
2. リトナビル又はコビシスタットと併用しない場合は，デシコビ配合錠 HT（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 25 mg を含有）を 1 日 1 回 1 錠経口投与する。

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，さらに TAF は血漿中では安定であることから TFV の血漿中濃度も低く抑えることが可能となった。TAF の用量については，下記の臨床試験の成績から，リトナビル（RTV）又は COBI を併用する場合は 10 mg（TAF フマル酸塩として 11.2 mg），それ以外の場合は 25 mg（TAF フマル酸塩として 28 mg）と設定した。一方，本剤は，ツルバダ配合錠（F/TDF：200/300 mg）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 FTC の用量については，ツルバダ配合錠の承認用量を用いて 200 mg とした。

本剤の用法については，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，デシコビ配合錠 LT 又はデシコビ配合錠 HT を 1 日 1 回 1 錠経口投与することとした。

1.8.2.2.1 デシコビ配合錠 LT に配合される FTC 及び TAF の投与量について

RTV 又は COBI と併用する場合の本剤の FTC 及び TAF の投与量を検討するため，健康成人被験者を対象とした生物学的同等性試験（GS-US-311-1472 試験）を実施した。本試験では，GEN 投与時と EVG, COBI 及び F/TAF 200/10 mg 投与時の FTC 及び TAF の生物学的同等性を評価した。本試験の概要を表 22 に示した。

表 22　GS-US-311-1472 試験の概要

主要目的	健康成人被験者に対し，FTC 及び TAF を含有する配合錠（F/TAF）を EVG 単剤及び COBI 単剤と併用投与した場合，又は EVG，COBI，FTC 及び TAF を含有する配合錠（GEN，E/C/F/TAF）を投与した場合における FTC 及び TAF の生物学的同等性を評価する。
試験デザイン	健康成人被験者を対象に，FTC 及び TAF の生物学的同等性について，F/TAF を EVG 単剤及び COBI 単剤と併用投与した場合，又は GEN を投与した場合において評価する，第 I 相・無作為化・非盲検・単回・2 way・クロスオーバー試験
被験薬及び対照薬の用法用量	• 投与群 A： F/TAF 200/10 mg を含有する配合錠を EVG 150 mg 及び COBI 150 mg と食後経口投与 • 投与群 B： E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg を含有する配合錠を食後経口投与 投与期間：単回投与
被験者数	安全性解析対象例：100 例（投与群 A：99 例，投与群 B：100 例）

EVG 150 mg，COBI 150 mg 及び F/TAF 200/10 mg 投与時の TAF の AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比は，E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg 投与時に対して，それぞれ 97.96%（90% CI：94.69%~101.34%），98.34%（90% CI：94.81%~101.99%）及び 96.86%（90% CI：89.36%~104.99%）となり，これらの 90% CI は同等性の基準（80%~125%）を満たした。同様に FTC の幾何最小二乗平均値の比についても同等性の基準を満たした（表 23）。

以上の結果から，RTV 又は COBI と併用する場合のデシコビ配合錠における FTC の投与量は 200 mg，TAF の投与量は 10 mg が適切であると考えられた。

表 23　TAF 及び FTC の薬物動態パラメータ（GS-US-311-1472 試験）

	F/TAF，EVG 及び COBI 併用投与		比較製剤		幾何最小二乗平均値の比(%) (90% CI)
TAF PK パラメータ	例数	F/TAF 200/10 mg +EVG+COBI	例数	E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg	–
AUC_{last} (ng•hr/mL)	97	336.6 (33.9)	99	340.2 (33.8)	97.96 (94.69, 101.34)
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	97	351.8 (31.0)	99	354.1 (32.9)	98.34 (94.81, 101.99)
C_{max} (ng/mL)	97	301.6 (48.8)	99	310.3 (48.7)	96.86 (89.36, 104.99)
FTC PK パラメータ	例数	F/TAF 200/10 mg +EVG+COBI	例数	E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg	–
AUC_{last} (ng•hr/mL)	97	10159.2 (17.2)	99	10086.8 (15.9)	99.84 (98.41, 101.29)
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	97	10535.1 (27.0)	99	10294.4 (15.8)	100.67 (98.24, 103.16)
C_{max} (ng/mL)	97	1660.8 (20.6)	99	1662.6 (19.1)	99.57 (96.78, 102.44)

（注）各パラメータの平均値（変動係数%）を示した。

1.8.2.2.2　デシコビ配合錠 HT に配合される FTC 及び TAF の投与量について

RTV 又は COBI と併用しない場合の本剤の FTC 及び TAF の投与量を検討するため，健康成人被験者を対象とした生物学的同等性試験（GS-US-311-1473 試験）を実施した。本試験では，GEN 投与時と F/TAF 200/25 mg 投与時で，FTC 及び TAF の生物学的同等性を評価した。本試験の概要を表 24 に示した。

表 24　GS-US-311-1473 試験の概要

主要目的	健康成人被験者に対し，FTC 及び TAF を含有する配合錠（F/TAF）を投与した場合，又は EVG，COBI，FTC 及び TAF を含有する配合錠（GEN，E/C/F/TAF）を投与した場合における FTC 及び TAF の生物学的同等性を評価する。
試験デザイン	健康成人被験者を対象に，FTC 及び TAF の生物学的同等性について，F/TAF を投与した場合，又は E/C/F/TAF を投与した場合において評価する，第 I 相・無作為化・非盲検・単回・2 way・クロスオーバー試験
被験薬及び対照薬の用法用量	• 投与群 A： F/TAF 200/25 mg を含有する配合錠を食後経口投与 • 投与群 B： E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg を含有する配合錠を食後経口投与 投与期間：単回投与
被験者数	安全性解析対象例：116 例（投与群 A：116 例，投与群 B：116 例）

F/TAF 200/25 mg 投与時の TAF の AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比は，E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg 投与時に対して，それぞれ 100.32%（90% CI：96.48%~104.31%），98.54%（90% CI：94.61%~102.62%）及び 103.63%（90% CI：95.46%~112.49%）となり，これらの 90% CI は同等性の基準を満たした。同様に FTC の幾何最小二乗平均値の比についても同等性の基準を満たした（表 25）。

以上の結果から, RTV 又は COBI と併用しない場合のデシコビ配合錠における FTC の投与量は 200 mg，TAF の投与量は 25 mg が適切であると考えられた。

表 25　TAF 及び FTC の薬物動態パラメータ（GS-US-311-1473 試験）

	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	例数	F/TAF 200/25 mg	例数	E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg	—
AUC_{last} (ng•hr/mL)	116	374.0 (43.4)	116	369.3 (40.6)	100.32 (96.48, 104.31)
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	95	396.4 (42.6)	97	389.5 (39.3)	98.54 (94.61, 102.62)
C_{max} (ng/mL)	116	280.5 (62.9)	116	267.8 (59.8)	103.63 (95.46, 112.49)
FTC PK パラメータ	例数	F/TAF 200/25 mg	例数	E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg	—
AUC_{last} (ng•hr/mL)	116	9423.9 (19.3)	116	10475.3 (19.7)	90.01 (88.88, 91.16)
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	116	9654.6 (19.3)	116	10706.6 (19.6)	90.20 (89.06, 91.35)
C_{max} (ng/mL)	116	1577.4 (26.8)	116	1601.7 (19.6)	97.26 (94.57, 100.03)

（注）各パラメータの平均値（変動係数%）を示した。

1.8.2.2.3　プロテアーゼ阻害薬及びインテグラーゼ阻害薬併用時の薬物動態について

RTV でブーストされたアタザナビル硫酸塩（ATV/r），RTV でブーストされたダルナビル エタノール付和物（DRV/r），カレトラ配合錠（LPV/r）又はドルテグラビル（DTG）と F/TAF を併用投与した際の TAF 及び TFV の薬物動態を検討する臨床薬理試験（GS-US-120-0118 試験）を実施した。本試験の概要を表 26 に示した。

表 26　GS-US-120-0118 試験の概要

主要目的	• 健康成人被験者を対象に，RTV でブーストされたプロテアーゼ阻害薬，又はインテグラーゼ阻害薬が TAF の薬物動態に及ぼす影響を検討する。 • 健康成人被験者を対象に，FTC 及び TAF と併用投与した際の ATV，DRV，LPV 又は DTG の薬物動態を検討する。
試験デザイン	健康成人被験者を対象に，RTV でブーストされたプロテアーゼ阻害薬，又はインテグラーゼ阻害薬と併用した際の TAF 及び TFV の薬物動態と安全性を評価する，第 I 相・複数コホート・非盲検・反復投与試験
被験薬及び対照薬の用法用量	［コホート 1］ • Day1：F/TAF 200/10 mg を 1 日 1 回経口投与 • Day2-14：ATV/r 300/100 mg を 1 日 1 回経口投与 • Day15：F/TAF 200/10 mg 及び ATV/r 300/100 mg を 1 日 1 回経口投与 ［コホート 2］ • Day1：F/TAF 200/10 mg を 1 日 1 回経口投与 • Day2-14：DRV/r 800/100 mg を 1 日 1 回経口投与 • Day15：F/TAF 200/10 mg 及び DRV/r 800/100 mg を 1 日 1 回経口投与 ［コホート 3］ • Day1：F/TAF 200/10 mg を 1 日 1 回経口投与 • Day2-14：LPV/r 200/50 mg×4 錠を 1 日 1 回経口投与 • Day15：F/TAF 200/10 mg 及び LPV/r 200/50 mg×4 錠を 1 日 1 回経口投与 ［コホート 4］ • Day1：F/TAF 200/10 mg を 1 日 1 回経口投与 • Day2-14：DTG 50 mg を 1 日 1 回経口投与 • Day15：F/TAF 200/10 mg 及び DTG 50 mg を 1 日 1 回経口投与 投与期間：15 日間
被験者数	安全性解析対象集団：40 例（各コホート 10 例）

ATV/r 又は LPV/r と F/TAF の併用により，TAF の曝露量（AUC_{last}）は F/TAF の単独投与時と比較して，それぞれ約 91%及び 47%増加した。一方，DRV/r 又は DTG と F/TAF の併用時には，TAF の曝露量に変化は認められなかった。ATV/r 又は LPV/r と F/TAF の併用時に認められた TAF の曝露量増加は，RTV の P-gp 阻害作用によるものと考えられる。一方，DRV/r と F/TAF の併用時には，DRV の P-gp 誘導作用及び RTV の P-gp 阻害作用が相殺されたため，TAF の曝露量に変化が認められなかったと考えられた。以上の結果を表 27 に示した。なお, F/TAF と ATV/r, DRV/r, LPV/r 又は DTG の併用時において，それぞれ ATV，DRV，LPV 又は DTG の薬物濃度に対する FTC 又は TAF の影響は認められなかった。

表 27　TAF の薬物動態パラメータ（GS-US-120-0118 試験）

	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比(%) (90% CI)
	試験薬剤	比較薬剤	
TAF PK パラメータ	F/TAF 200/10 mg+ATV/r (10 例)	F/TAF 200/10 mg (10 例)	–
AUC_{inf} (ng•hr/mL) AUC_{last} (ng•hr/mL) C_{max} (ng/mL)	162.62 160.28 130.85	86.08 83.89 74.04	188.92 (155.37, 229.71) 191.06 (155.08, 235.40) 176.72 (128.19, 243.63)
TAF PK パラメータ	F/TAF 200/10 mg+DRV/r (10 例)	F/TAF 200/10 mg (10 例)	–
AUC_{inf} (ng•hr/mL) AUC_{last} (ng•hr/mL) C_{max} (ng/mL)	76.73 74.76 91.16	73.54 70.35 64.29	104.34 (84.14, 129.39) 106.27 (83.59, 135.10) 141.80 (96.11, 209.22)
TAF PK パラメータ	F/TAF 200/10 mg+LPV/r (10 例)	F/TAF 200/10 mg (10 例)	–
AUC_{inf} (ng•hr/mL) AUC_{last} (ng•hr/mL) C_{max} (ng/mL)	113.27 111.07 145.42	78.25 75.70 66.41	144.75 (114.15, 183.55) 146.73 (116.60, 184.65) 218.97 (171.88, 278.97)
TAF PK パラメータ	F/TAF 200/10 mg+DTG (9 例)	F/TAF 200/10 mg (10 例)	–
AUC_{inf} (ng•hr/mL) AUC_{last} (ng•hr/mL) C_{max} (ng/mL)	106.61 105.29 81.74	91.42 88.47 66.11	116.62 (93.49, 145.48) 119.02 (95.83, 147.82) 123.64 (87.79, 174.13)

さらに，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 感染症患者を対象に，F/TDF から F/TAF へ切り替えた際の有効性及び安全性を検討する第 III 相臨床試験（GS-US-311-1089 試験）において，PBMC 中のテノホビル二リン酸（tenofovir diphosphate：TFV-DP）濃度を測定した。

本試験は，F/TDF を含むレジメン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て，ブースターと併用する場合はデシコビ配合錠 LT，ブースターと併用しない場合はデシコビ配合錠 HT を使用する臨床試験である。

上記の基準で 2 種類のデシコビ配合錠を使い分けた際の PBMC 中の TFV-DP 濃度は，F/TDF 投与時に比べて約 4.2 倍高かった（表 28）。また，併用投与された 3rd Agent ごとに，PBMC 中の TFV-DP 濃度を F/TAF 投与時と F/TDF 投与時で比較した結果，その比の範囲は 1.7～9.5 倍となった（表 29）。

表 28　F/TAF 投与時と F/TDF 投与時の PBMC 中 TFV-DP の濃度比（GS-US-311-1089 試験）

	PBMC 中の TFV-DP 濃度 (pg/10^6 cells)	
	F/TAF (304 例)	F/TDF (265 例)
幾何平均値 (95% CI)	114.001 (100.899, 128.804)	27.781 (24.799, 31.122)
幾何最小二乗平均値	113.541	27.287
TAF/TDF 幾何最小二乗平均比 (90% CI)	416.100% (362.390%, 477.771%)	

表 29　3rd Agent ごとの F/TAF 投与時と F/TDF 投与時の PBMC 中 TFV-DP の濃度比（GS-US-311-1089 試験）

		PBMC 中の TFV-DP 濃度 (pg/10^6 cells)				TAF/TDF 幾何最小二乗平均比 (90% CI) (%)
		F/TAF (試験製剤)		F/TDF (比較製剤)		
		例数	幾何平均値 (95% CI)	例数	幾何平均値 (95% CI)	
デシコビ配合錠 HT 併用	DTG	24	106.571 (70.145, 161.913)	19	32.724 (20.960, 51.091)	325.664 (198.902, 533.213)
	EFV	8	54.224 (20.281, 144.976)	6	32.002 (13.222, 77.459)	169.441 (64.761, 443.327)
	MVC	1	268.000 (NA)	5	28.276 (11.792, 67.799)	947.810 (233.900, 3840.727)
	NVP	65	137.937 (102.738, 185.196)	56	31.464 (25.240, 39.223)	438.402 (323.162, 594.737)
	RAL	55	167.293 (122.471, 228.519)	57	29.920 (22.720, 39.403)	559.127 (396.255, 788.945)
	RPV	3	161.478 (1.146, 22750.113)	5	36.695 (14.161, 95.089)	440.057 (42.736, 4531.321)
デシコビ配合錠 LT 併用	ATV/r	50	126.292 (96.649, 165.027)	34	23.208 (17.062, 31.569)	544.164 (389.197, 760.833)
	DRV/r	82	78.879 (64.028, 97.115)	69	23.317 (18.927, 28.725)	338.294 (264.774, 432.228)
	LPV/r	16	96.052 (66.029, 139.725)	14	31.070 (13.040, 74.029)	309.144 (146.581, 651.992)

EFV：エファビレンツ，MVC：マラビロク，NVP：ネビラピン，RAL：ラルテグラビルカリウム，RPV：リルピビリン塩酸塩

表 30 に示した各種 DDI 試験における TAF の曝露量，並びに TAF の POC 試験，GEN の第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験，及び D/C/F/TAF の第 II 相臨床試験で収集された TAF の血漿中曝露量を指標に算出した TAF 等価用量を表 31 に示した。また，これらの臨床試験から，TAF 25 mg 又は 10 mg 投与時における，安全性及び有効性が示されており，3rd Agent を併用した際の TAF の血漿中曝露量の変化から考察すると，RTV 又は COBI と併用する場合はデシコビ配合錠 LT を，RTV 又は COBI と併用しない場合はデシコビ配合錠 HT を用いることは妥当であると考えられた。

表 30　3rd Agent 併用投与時の TAF 等価用量の算出に用いた臨床試験一覧

試験項目	試験番号	製剤	試験内容	被験者	例数
外因性要因を検討した PK 試験	GS-US-120-0118	TAF 10 mg	ATV/r, DRV/r, LPV/r 又は DTG との DDI 試験	健康成人	40
	GS-US-311-0101	F/TAF 200/25 mg F/TAF 200/40 mg	EFV 又は DRV/co との DDI 試験	健康成人	38
	GS-US-120-1554	TAF 25 mg	RPV との DDI 試験	健康成人	34
HIV-1 感染患者における臨床薬力学（PD）試験及び PK/PD 試験	GS-US-120-0104	TAF 8 mg TAF 25 mg TAF 40 mg	POC 試験：TAF 単剤療法	HIV-1 感染症患者	25
申請する適応症に関する比較対照試験	GS-US-292-0102	E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg	第 II 相臨床試験：探索試験として 24 週間及び 48 週間の有効性及び安全性を評価	HIV-1 感染症患者	113
	GS-US-292-0104	E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg	第 III 相臨床試験：検証試験として 48 週間及び 96 週間の有効性及び安全性を評価	HIV-1 感染症患者	438
	GS-US-292-0111				435
	GS-US-299-0102	D/C/F/TAF 800/150/200/10 mg	第 II 相臨床試験：探索試験として 24 週間及び 48 週間の有効性及び安全性を評価	HIV-1 感染症患者	103

表 31　3rd Agent 併用投与時の推奨 F/TAF 投与量

抗レトロウイルス薬	F/TAF の推奨用量 (mg)	TAF 等価用量 (mg)
ATV+COBI	200/10	—[b]
ATV+RTV		19
DRV+COBI		11
DRV+RTV		11
LPV/r		15
EFV	200/25	12[c]
RPV		24
DTG		17[c]/30[d]
RAL		—[e]
MVC		—[e]
NVP		—[e]

TAF 等価用量は 3rd Agent 併用時の TAF の AUC の 3rd Agent 非併用時に対する比から算出
[a]：特に記載がない限り，食後投与を想定
[b]：DDI 試験の実施なし。推奨 F/TAF 投与量は非臨床情報及び TAF と ATV/r との DDI 試験を考慮
[c]：空腹時における曝露量を想定
[d]：DTG は食事の摂取に関わらず投与される可能性があるため，空腹時及び食後投与時の両投与条件を想定
[e]：DDI 試験の実施なし。推奨 F/TAF 投与量は TAF 及び記載した抗 HIV 治療薬の非臨床情報を考慮

1.8.2.2.4　食事の影響に関する検討

本剤を投与した際の TAF 及び FTC 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／高脂肪食摂取後に F/TAF 200/25 mg を投与する第 I 相臨床試験（GS-US-311-1386 試験）を実施した。本試験の概要を表 32 に示した。

表 32　GS-US-311-1386 試験の概要

主要目的	健康成人被験者を対象として，FTC 及び TAF を含有する配合錠（F/TAF）を投与した際の，TAF 及び FTC 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，F/TAF を投与した際の，TAF 及び FTC の薬物動態に対する食事の影響を評価する，第 I 相・無作為化・非盲検・単回投与・2 投与群・二期・クロスオーバー試験
被験薬及び対照薬の用法用量	• 投与群 A：F/TAF 200/25 mg を含有する配合錠を空腹時に単回経口投与 • 投与群 B：F/TAF 200/25 mg を含有する配合錠を食後に単回経口投与
被験者数	安全性解析対象例：40 例（投与群 A：40 例，投与群 B：38 例）

F/TAF 200/25 mg を空腹時又は高カロリー／高脂肪食摂取後に投与した際の TAF 及び FTC の薬物動態パラメータ比を表 33 に示した。

食事摂取後に F/TAF 200/25 mg を投与した場合，TAF の AUC_{inf} 及び C_{max} は，空腹時投与と比較して，それぞれ 75%増加及び 15%減少した。t_{max} は空腹時で投与 0.5 時間後であったのに対して，食事摂取後で投与 1.0 時間後となり，食事による遅れが認められた。一方，FTC の AUC_{inf} 及び C_{max} は，空腹時投与と比較して，それぞれ 9%減少及び 27%減少した。t_{max} は空腹時で投与 1.0 時間後であったのに対して，食事摂取後で投与 2.0 時間後となり，食事による遅れが認められた。

食事により TAF の血漿中曝露量は増加したものの，これまでに実施され安全性及び有効性が確認された臨床試験における曝露量の範囲内であり，臨床的に意味のある変化ではなかった。以上の結果から本剤は，食事の摂取に関係なく投与可能であると判断した。

表 33　TAF 及び FTC の薬物動態パラメータ比（GS-US-311-1386 試験）

	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比 (%) (90% CI)
	食後投与	空腹時投与	
TAF PK パラメータ	F/TAF 200/25 mg (38 例)	F/TAF 200/25 mg (40 例)	–
AUC_{inf} (ng•hr/mL) AUC_{last} (ng•hr/mL) C_{max} (ng/mL)	234.86 [a] 234.02 180.00	133.91 132.53 212.94	175.38 (163.93, 187.63) 176.57 (166.19, 187.60) 84.53 (74.92, 95.37)
FTC PK パラメータ	F/TAF 200/25 mg (38 例)	F/TAF 200/25 mg (40 例)	–
AUC_{inf} (ng•hr/mL) AUC_{last} (ng•hr/mL) C_{max} (ng/mL)	9114.01 8901.52 1513.12	10002.77 9758.42 2058.61	91.11 (88.84, 93.44) 91.22 (88.90, 93.60) 73.50 (69.26, 78.00)

[a]：5 名の被験者において AUC_{inf} を算出できず

1.8.2.2.5　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 GEN の第 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 34 に示した。

表 34　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（GEN，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 歳未満かつ 35 kg 以上）を対象に，GEN 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

GEN を投与した際の TAF 及び FTC 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 35 に示した。なお，成人被験者については，GEN の 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 GEN を投与した際の，FTC の曝露量は成人被験者と同程度であった。TAF の曝露量は，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 GEN の臨床試験（GS-US-292-0104 試験）において，TDF 300 mg 投与時と同等の抗ウイルス活性が認められた TAF の曝露量の範囲と同程度であった。

以上の結果から本剤は，小児患者に対して用量調節が不要であると判断した。

表 35　TAF 及び FTC の薬物動態パラメータ比（GS-US-292-0106 試験）

	AUC_{tau}*	C_{max}	C_{trough}
TAF PK パラメータ			
小児患者 vs. 成人被験者	70.72 (56.12, 89.11)	77.71 (59.88, 100.85)	－
FTC PK パラメータ			
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)

（注）48 例，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。

1.8.2.2.6　ゲンボイヤ配合錠の検証試験

本剤では，GEN の検証試験を用いて有効性及び安全性の考察を行った。GEN の検証試験としては，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）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，GEN 投与群は STB 投与群及び F/TDF+3rd Agent 投与群に対して非劣性であることが示された。

安全性については，GEN 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 2 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。
3. 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

HIV 感染症の治療開始にあたっては，適切な治療開始時期及び適切な薬剤の組み合わせを決定する必要がある。その際にデシコビ配合錠 LT 及び同配合錠 HT の使い分けについて，誤った製剤が処方されることがないよう，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とした。

FTC 及び TAF については，本剤にこれら成分を含有しており，過量投与となるため，本剤と併用することを制限した。また，TDF については，TAF と同様に TFV のプロドラッグ体であることから，本剤と併用することを制限した。

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 GEN の第 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 36 に示した。

表 36 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（GEN，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，GEN 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 37 に示した。その結果，$eGFR_{CG}$ が 50 mL/min 以上／未満で，GEN 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，本剤についても，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 37　ベースラインからの $eGFR_{CG}$ 変化量（GS-US-292-0112 試験）

	ベースライン時の$eGFR_{CG}$が 50 mL/min未満（80例）		ベースライン時の$eGFR_{CG}$が 50 mL/min以上（162例）		合計（242例）
	例数	値	例数	値	
投与 4 週時点	79	0 (-2.5, 3.2)	161	-1.2 (-5.3, 3.8)	-0.7 (-4.2, 3.6)
投与 8 週時点	80	0 (-2.4, 3.4)	159	-1.7 (-5.3, 4.0)	-0.9 (-4.2, 3.6)
投与 12 週時点	76	-0.7 (-3.6, 2.6)	161	-1.2 (-5.9, 2.7)	-1.0 (-5.2, 2.7)
投与 24 週時点	76	1.2 (-3.9, 5.6)	157	-0.9 (-4.9, 3.6)	-0.4 (-4.8, 4.5)
投与 48 週時点	72	0.6 (-3.4, 6.9)	153	-1.4 (-6.3, 4.0)	-0.6 (-5.4, 5.4)
投与 96 週時点	70	2.1 (-1.7, 7.8)	147	-0.2 (-5.4, 6.5)	0.6 (-4.6, 7.2)

（注）ベースラインからの変化量の中央値（Q1，Q3）

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

本剤の含有成分である 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が報告されている。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 TFV の経口プロドラック体である 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) テラプレビルを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

1.8.3.2.2 禁忌（案）の設定理由

(1) 本剤の各成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合，過敏症を起こす可能性が高いことから禁忌とした。
(2) 本剤とカテプシン 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ことから禁忌とした。

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
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）。］	GEN 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。

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。
(2) 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 GEN の添付文書及び本剤の米国添付文書を参考に設定した。
(3) 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。
(4) 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 GEN 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) 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	本剤及び GEN の海外臨床試験（GS-US-292-0104 試験，

重要な基本的注意（案）	設定理由
治療経験がない HIV-1 感染症患者に対し，テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含有する製剤が投与された臨床試験において，骨密度が低下した症例が認められた。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。	GS-US-292-0111 試験及び GS-US-311-1089 試験）の結果及び本剤の米国添付文書を参考に設定した。
(6) 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。また，ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む抗 HIV 療法においてウイルス学的効果が得られず，HIV-1 逆転写酵素遺伝子の M184V/I 変異が認められた場合，ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を本剤に変更することのみで効果の改善は期待できない。	国内の GEN の添付文書及び本剤の米国添付文書を参考に設定した。
(7) 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 GEN の添付文書を参考に設定した。
(8) 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 GEN 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，GEN 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。
(9) 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 GEN 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
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 GEN 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
本剤投与時：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，333 例中 31 例（9.3%）に副作用が認められた。主な副作用は，悪心 4 例（1.2%），下痢 4 例（1.2%）等であった。（承認時） ゲンボイヤ配合錠投与時：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有効成分を含むゲンボイヤ配合錠（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 を含有する抗 HIV 薬）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ゲンボイヤ配合錠の海外臨床試験（投与後 96 週時）において，959 例中 218 例（22.7%）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢 25 例（2.6%），悪心 22 例（2.3%）等であった。（承認時）	本剤及び GEN の海外臨床試験（GS-US-292-0104 試験，GS-US-292-0111 試験，GS-US-311-1089 試験及び GS-US-292-0109 試験）の結果を基に設定した。
(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**が現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） 乳酸アシドーシスが現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。	国内の GEN 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 GEN 投与例における乳酸アシドーシスの発現頻度は，0.04%（1/2396 例）であった。
(2) **その他の副作用** 下記の副作用が現れることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。 ＜表及び脚注記載略＞	本剤及び GEN の海外臨床試験（GS-US-292-0104 試験，GS-US-292-0111 試験，GS-US-311-1089 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 V18.1 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は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，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。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 はヒト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。	GEN 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。	国内の GEN の添付文書及び本剤の米国添付文書を参考に設定した。

20xx 年 xx 月作成（第 x 版）

最新の添付文書を参照すること

別添資料 1

日本標準商品分類番号
87625

抗ウイルス化学療法剤

劇薬
処方箋医薬品[注1)]

デシコビ®配合錠 LT
デシコビ®配合錠 HT

Descovy® Combination Tablets LT and HT

（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）

	LT	HT
承認番号	xxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxx
薬価収載	20xx 年 xx 月	20xx 年 xx 月
販売開始	**20xx 年 xx 月**	**20xx 年 xx 月**
国際誕生	2016 年 4 月	2016 年 4 月

貯法等：乾燥剤を同封した気密容器，室温保存
開栓後は湿気を避けて保存すること
使用期限：2 年（外箱及びラベルに表示の使用期限を参照のこと）
注 1）注意－医師等の処方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）テラプレビルを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

	デシコビ配合錠 LT
有効成分（1 錠中）	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	クロスカルメロース Na，セルロース，ステアリン酸 Mg，ポリビニルアルコール（部分けん化物），酸化鉄，マクロゴール，酸化チタン，タルク
性状・剤形	灰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 12.7 mm，短径 約 6.5 mm，重量 約 360 mg
識別コード	GSI-210

	デシコビ配合錠 HT
有効成分（1 錠中）	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 28 mg（テノホビル アラフェナミドとして 25 mg）
添加物	クロスカルメロース Na，セルロース，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，酸化チタン，タルク
性状・剤形	青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 12.7 mm，短径 約 6.5 mm，重量 約 360 mg
識別コード	GSI-225

【効能・効果】
HIV-1 感染症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
本剤による治療にあたっては，患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。

【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，以下の用法・用量で経口投与する。投与に際しては，必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

1. リトナビル又はコビシスタットと併用する場合は，デシコビ配合錠 LT（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 1 錠経口投与する。
2. リトナビル又はコビシスタットと併用しない場合は，デシコビ配合錠 HT（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 25 mg を含有）を 1 日 1 回 1 錠経口投与する。

＜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 2 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。
3. 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）
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）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。
（3）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。

（4）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。

（5）非臨床試験及び臨床試験において，骨密度の低下と骨代謝の生化学マーカーの上昇が認められ，骨代謝の亢進が示唆された。また，抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者に対し，テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含有する製剤が投与された臨床試験において，骨密度が低下した症例が認められた。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。

（6）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。また，ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む抗 HIV 療法においてウイルス学的効果が得られず，HIV-1 逆転写酵素遺伝子の M184V/I 変異が認められた場合，ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を本剤に変更することのみで効果の改善は期待できない。

（7）アジア系人種におけるエムトリシタビンの薬物動態は十分に検討されていないが，少数例の健康成人及び B 型慢性肝炎のアジア系人種において，C_{max} の上昇を示唆する成績が得られているので，HBV 感染症合併患者を含め，副作用の発現に注意すること。

（8）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。

（9）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

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[1) 2)]。

テノホビル アラフェナミド：カテプシン A[3) 4)]，CYP3A[5)]及び P-gp[6)]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
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
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 リファブチン 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	これらの薬剤と併用することにより，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 P-gp 誘導作用によるため。
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。

4. 副作用

本剤投与時：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，333 例中 31 例（9.3%）に副作用が認められた。主な副作用は，悪心 4 例（1.2%），下痢 4 例（1.2%）等であった。（承認時）

ゲンボイヤ配合錠投与時：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有効成分を含むゲンボイヤ配合錠（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 を含有する抗 HIV 薬）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ゲンボイヤ配合錠の海外臨床試験（投与後 96 週時）において，959 例中 218 例（22.7%）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢 25 例（2.6%），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現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現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

下記の副作用が現れることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合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，高コレステロール血症
精神障害		異常な夢，不眠症
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	嘔吐，腹部膨満，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[7)]。］

（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[8)]。なお，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。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。

【薬物動態】

＜海外臨床試験における成績＞

1. 吸収

健康成人被験者に，エルビテグラビル 150 mg 及びコビシスタット 150 mg と共にデシコビ配合錠 LT を単回経口投与した時の，エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータを表 1 に示す [9]。

表 1 コビシスタット存在下におけるデシコビ配合錠 LT 単回経口投与時のエムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ

	エムトリシタビン	テノホビル アラフェナミド
t_{max} (hr)	2.0 (1.0-5.0)	1.5 (0.5-4.0)
C_{max} (μg/mL)	1.7±0.3	0.30±0.15
$t_{1/2}$ (hr)	18.1±8.5	0.41±0.16
AUC_{inf} (μg･hr/mL)	10.5±2.8	0.35±0.11

平均値±標準偏差，97 例（テノホビル アラフェナミドの $t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} のみ 80 例）
t_{max}：中央値（最小値－最大値）

健康成人被験者に，デシコビ配合錠 HT を単回経口投与した時の，エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータを表 2 に示す [10]。

表 2 デシコビ配合錠 HT 単回経口投与時のエムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ

	エムトリシタビン	テノホビル アラフェナミド
t_{max} (hr)	2.0 (1.0-5.0)	1.5 (0.5-4.0)
C_{max} (μg/mL)	1.6±0.4	0.28±0.18
$t_{1/2}$ (hr)	22.3±11.6	0.47±0.13
AUC_{inf} (μg･hr/mL)	9.7±1.9	0.40±0.17

平均値±標準偏差，116 例（テノホビル アラフェナミドの $t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} のみ 95 例）
t_{max}：中央値（最小値－最大値）

2. 食事の影響

デシコビ配合錠 HT を高脂肪食（約 800 kcal，50%が脂肪由来）摂取時に投与した場合，空腹時と比較して，エムトリシタビンの C_{max} 及び AUC_{inf} は，それぞれ 27%及び 9%低下し，テノホビル アラフェナミドの C_{max} 及び AUC_{inf} は，それぞれ 15%低下及び 75%上昇した [11]。

3. 分布

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 [12]。

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 [13]。

4. 代謝

エムトリシタビン：ヒト肝ミクロソームを用いた各種検討において，2%未満の代謝物が検出された。^{14}C-エムトリシタビンを単回投与したところ，投与量の 13%の代謝物がヒト尿中に検出された [14) 15]。

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，テノホビル二リン酸に代謝された [3) 4) 16]。CYP 分子種発現系酵素を用いた検討において，テノホビル アラフェナミドはCYP3Aでわずかに代謝され，その代謝速度は 1.9 pmol/min/pmol CYP であった [5]。

5. 排泄

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 [15]。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 [1]。

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 [17]。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。

6. 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ゲンボイヤ配合錠の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。ゲンボイヤ配合錠投与時の小児患者におけるエムトリシタビン，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 [18]。

表 3 ゲンボイヤ配合錠反復経口投与時のエムトリシタビン，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)	2.0 (0.5-5.0)	1.5 (0.3-5.0)	3.0 (0.3-5.0)
C_{max} (μg/mL)	2.3±0.5	0.17±0.11	0.02±0.00
$t_{1/2}$ (hr)	5.4±0.9	0.6±0.3	72.2±117.5
AUC_{tau} (μg･hr/mL)	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（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）

7. 腎機能障害を有する HIV-1 感染症患者

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 200 mg 単回投与時の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 [19]。

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 25 mg 単回投与時のテノホビル 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 [20]。

8. 肝機能障害を有する HIV-1 感染症患者

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 25 mg 単回投与時のテノホビル 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 25 mg 単回投与時のテノホビル 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 [21]。

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。

9. 薬物相互作用

（1）非臨床における薬物相互作用試験

エムトリシタビン：OAT3 の基質である [22]。

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 [6) 23]。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（IC_{50} 値：29.3 μM）を示した [24) 25]。

（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 4～6 に示す。

表 4 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比（90%信頼区間）		
				C_{max}	AUC	C_{min}
カルバマゼピン [26]	300 mg 1 日 2 回	25 mg 単回	26	0.43 (0.36, 0.51)	0.45 (0.40, 0.51)	NC

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比（90%信頼区間）		
				C_{max}	AUC	C_{min}
アタザナビル[27]	300 mg +リトナビル 100 mg 1日1回	10 mg 単回	10	1.77 (1.28, 2.44)	1.91 (1.55, 2.35)	NC
コビシスタット[28]	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
ダルナビル[27][28]	800 mg +コビシスタット 150 mg 1日1回	25 mg 1日1回[注3]	11	0.93 (0.72, 1.21)	0.98 (0.80, 1.19)	NC
	800 mg +リトナビル 100 mg 1日1回	10 mg 単回	10	1.42 (0.96, 2.09)	1.06 (0.84, 1.35)	NC
ドルテグラビル[27]	50 mg 1日1回	10 mg 単回	10	1.24 (0.88, 1.74)	1.19 (0.96, 1.48)	NC
エファビレンツ[28]	600 mg 1日1回	40 mg 1日1回	11	0.78 (0.58,1.05)	0.86 (0.72, 1.02)	NC
ロピナビル／リトナビル[27]	800 mg +リトナビル 200 mg 1日1回	10 mg 単回	10	2.19 (1.72, 2.79)	1.47 (1.17, 1.85)	NC
リルピビリン[29]	25 mg 1日1回	25 mg 1日1回	32	1.01 (0.84, 1.22)	1.01 (0.94, 1.10)	NC
セルトラリン[30]	50 mg 単回	10 mg 1日1回[注4]	19	1.00 (0.86,1.16)	0.96 (0.89,1.03)	NC
ソホスブビル／Velpatasvir（国内未承認）[31]	400/100 mg 1日1回	10 mg 1日1回[注4]	24	0.80 (0.68, 0.94)	0.87 (0.81, 0.94)	NC

NC：未算出

注 3) 本剤を用いた薬物動態試験

注 4) ゲンボイヤ配合錠を用いた薬物動態試験

表 5 併用薬投与時のエムトリシタビンの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量・投与方法	エムトリシタビンの用量	例数	他剤併用時／非併用時のエムトリシタビンの薬物動態パラメータ比（90%信頼区間）		
				C_{max}	AUC	C_{min}
ダルナビル[28]	800 mg +コビシスタット 150 mg 1日1回	200 mg 1日1回[注5]	11	1.13 (1.02, 1.24)	1.24 (1.17, 1.31)	1.31 (1.24, 1.38)
エファビレンツ[28]	600 mg 1日1回	200 mg 1日1回	11	0.90 (0.81, 0.99)	0.92 (0.87, 0.96)	0.92 (0.86, 0.98)
セルトラリン[30]	50 mg 単回	200 mg 1日1回[注6]	19	0.90 (0.82, 0.98)	0.84 (0.81, 0.88)	0.94 (0.90, 0.99)
ソホスブビル／Velpatasvir（国内未承認）[31]	400/100 mg 1日1回	200 mg 1日1回[注6]	24	1.02 (0.97, 1.06)	1.01 (0.98, 1.04)	1.02 (0.97, 1.07)
タクロリムス[32]	0.05 mg/kg 1日2回	200 mg 1日1回[注7]	21	0.89 (0.83, 0.95)	0.95 (0.91, 0.99)	1.03 (0.96, 1.10)
ファムシクロビル[33]	500 mg 単回	200 mg 単回	12	0.90 (0.80, 1.01)	0.93 (0.87, 0.99)	NC

NC：未算出

注 5) 本剤を用いた薬物動態試験

注 6) ゲンボイヤ配合錠を用いた薬物動態試験

注 7) 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用いた薬物動態試験

表 6 テノホビル アラフェナミドフマル酸塩製剤，ゲンボイヤ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・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／非併用時の併用薬の薬物動態パラメータ比（90%信頼区間）		
				C_{max}	AUC	C_{min}
カルバマゼピン[26]	300 mg 1日2回	25 mg 単回	26	0.70 (0.65, 0.74)	0.77 (0.74, 0.81)	NC
アタザナビル[27]	300 mg +リトナビル 100 mg 1日1回	10 mg 単回	10	0.98 (0.89, 1.07)	0.99 (0.96, 1.01)	1.00 (0.96, 1.04)
コビシスタット[28]	150 mg 1日1回	25 mg 1日1回[注8]	14	1.06 (1.00, 1.12)	1.09 (1.03, 1.15)	1.11 (0.98, 1.25)
ダルナビル[27][28]	800 mg +コビシスタット 150 mg 1日1回	25 mg 1日1回[注8]	14	1.02 (0.96, 1.09)	0.99 (0.92, 1.07)	0.97 (0.82, 1.15)
	800 mg +リトナビル 100 mg 1日1回	10 mg 単回	10	0.99 (0.91, 1.08)	1.01 (0.96, 1.06)	1.13 (0.95, 1.34)
ドルテグラビル[27]	50 mg 1日1回	10 mg 単回	10	0.87 (0.79, 0.96)	0.98 (0.93, 1.03)	0.95 (0.88, 1.03)
ロピナビル／リトナビル[27]	800 mg +リトナビル 200 mg 1日1回	10 mg 単回	10	1.00 (0.95, 1.06)	1.00 (0.92, 1.09)	0.98 (0.85, 1.12)
ミダゾラム[34]	2.5 mg 単回経口	25 mg 1日1回	18	1.02 (0.92, 1.13)	1.12 (1.03, 1.22)	NC
	1 mg 単回静脈内	25 mg 1日1回	18	0.99 (0.89, 1.11)	1.08 (1.04, 1.14)	NC
リルピビリン[29]	25 mg 1日1回	25 mg 1日1回	32	0.93 (0.87, 0.99)	1.01 (0.96, 1.06)	1.13 (1.04, 1.23)
セルトラリン[30]	50 mg 単回	10 mg 1日1回[注9]	20	1.14 (0.94, 1.38)	1.09 (0.90,1.32)	NC
Velpatasvir（国内未承認）[31]	100 mg 1日1回	10 mg 1日1回[注9]	24	1.30 (1.17, 1.45)	1.50 (1.35, 1.66)	1.60 (1.44, 1.78)
ソホスブビル[31]	400 mg 1日1回			1.23 (1.07, 1.42)	1.37 (1.24, 1.52)	NC
ソホスブビル主要代謝物[31]				1.29 (1.25, 1.33)	1.48 (1.43, 1.53)	1.58 (1.52, 1.65)

NC：未算出

注 8) 本剤を用いた薬物動態試験

注 9) ゲンボイヤ配合錠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ゲンボイヤ配合錠の臨床試験

292-0104 試験及び 292-0111 試験[35]：スタリビルド配合錠（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 を含有する抗 HIV 薬）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 7 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（ゲンボイヤ配合錠投与群 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，ゲンボイヤ配合錠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 7　292-0104 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	
	ゲンボイヤ配合錠投与群（435 例）	スタリビルド配合錠投与群（432 例）	ゲンボイヤ配合錠投与群（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 10)]	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 10)]	16（3.7%）	11（2.5%）	23（5.3%）	24（5.5%）

例数（%）

注 10) 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ない HIV-1 感染症患者を対象としたダルナビル／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（ダルナビルとして 800 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 を含有する抗 HIV 薬）の臨床試験

299-0102 試験[36]：ダルナビル 800 mg, コビシスタット 150 mg 及びエムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を対照とした無作為化二重盲検並行比較試験の結果を表 8 に示す（投与後 48 週時）。

表 8　299-0102 試験の結果（投与後 48 週時）

	ダルナビル／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投与群（103 例）	ダルナビル，コビシスタット及びエムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩投与群（50 例）
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	79（76.7%）	42（84.0%）
群間差（95%信頼区間）	-6.2%（-19.9%, 7.4%）	
ウイルス学的失敗例[注 11)]	16（15.5%）	6（12.0%）

例数（%）

注 11) 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

3. 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

311-1089 試験[37]：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を含むレジメンに切り替えた際の，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 9 に示す（投与後 48 週時）。

表 9　311-1089 試験の結果（投与後 48 週時）

	本剤を含むレジメンの投与群（333 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（330 例）
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	314（94.3%）	307（93.0%）
群間差（95%信頼区間）	1.3%（-2.5%, 5.1%）	
ウイルス学的失敗例[注 12)]	1（0.3%）	5（1.5%）

例数（%）

注 12) 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

4. 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ゲンボイヤ配合錠の臨床試験

292-0109 試験[38]：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ゲンボイヤ配合錠に切り替えた際の，ゲンボイヤ配合錠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 週時及び 96 週時）。

表 10 292-0109 試験の結果（投与後 48 週時及び 96 週時）

	ゲンボイヤ配合錠投与群（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）
48 週時		
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 13)]	10（1.0%）	6（1.3%）
96 週時		
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	890（92.8%）	425（89.1%）
群間差（95%信頼区間）	3.7%（0.4%, 7.0%）	
ウイルス学的失敗例[注 13)]	23（2.4%）	8（1.7%）

例数（%）

注 13) 投与後 48 週又は 96 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の症例，治療効果の欠如及び減弱により早期に中止した症例，有害事象，死亡，治療効果の欠如又は減弱以外の理由で中止した症例のうち，中止時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった症例

【薬効薬理】

1. 作用機序

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[39]。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。エムトリシタビン 5'-三リン酸の HIV-1 逆転写酵素に対する阻害定数（Ki 値）は 0.17 μM であるのに対し，ヒトの 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 Ki 値は，それぞれ 6.0 μM，17.0 μM，150 μM 及び 6.0 μM となり，これら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[40]。

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，細胞内酵素によりリン酸化を受け，テノホビル二リン酸となる[41]。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。テノホビル二リン酸の HIV-1 逆転写酵素に対する Ki 値は 0.21 μM であるのに対し，ヒトの 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 Ki 値は，それぞれ 5.2 μM，81.7 μM 及び 59.5 μM となり，これらに対するテノホビル二リン酸の阻害作用は弱い[42) 43) 44)]。

2. 抗ウイルス作用（*in vitro*）

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。

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[45) 46)]。

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[47)]。

3. 薬剤耐性

（1）*in vitro* 試験

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[48)]。

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[49)]。

（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：ゲンボイヤ配合錠の臨床試験（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，投与後 96 週時又は早期に試験中止となった時点の血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL を超えた被験者から分離した HIV-1 を解析し，19 例（2.2%，19/866 例）の遺伝子型及び表現型解析結果が得られた。遺伝子型解析結果から，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 1 つ以上認められたのは，10 例（1.2%，10/866 例）であった。認められた変異は，逆転写酵素領域の M184V/I（9 例），K65R/N（2 例）及び K70R（1 例），インテグラーゼ領域の T66A/I/V（2 例），E92Q（4 例），Q148R（1 例）及び N155H/S（2 例）であった。また，表現型解析結果から，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。

ダルナビル／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の臨床試験（299-0102 試験）において，ウイルス学的失敗と判定された被験者のうち，投与後 48 週時又は早期に試験中止となった時点の血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL を超えた被験者から分離した HIV-1 株を解析し，6 例（5.8%，6/103 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，エムトリシタビン又はテノホビルの主要耐性関連変異が 1 つ以上認められたのは，1 例（1.0%，1/103 例）であった。認められた変異は，逆転写酵素領域の K65K/R 及び M184M/I であった。また，表現型解析結果から，エムトリシタビン及びテノホビルに対する感受性に大きな変化はなく，エムトリシタビンに対する感受性の低下は野生株に対し 2.5 倍，テノホビルに対する感受性の低下は野生株に対し 0.73 倍であった。

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：ゲンボイヤ配合錠の臨床試験（292-0109 試験）において，投与後 96 週時で遺伝子型及び表現型解析の対象となった被験者のうち，3 例（0.3%，3/959 例）にエムトリシタビン又はエルビテグラビルの耐性変異が認められた。遺伝子型解析結果で認められた変異は，逆転写酵素領域の M184V/I（3 例）及びインテグラーゼ領域の E92Q/G（2 例）であった。また，表現型解析結果から，エムトリシタビンに対する感受性が野生株に対して 3.8 倍から 117 倍超低下した HIV-1 分離株が 3 例（0.3%，3/959 例）に，エルビテグラビルに対する感受性が野生株に対して 10 倍低下した HIV-1 分離株が 1 例（0.1%，1/959 例）に認められた。なお，テノホビルに対する感受性の低下は認められなかった。

4. 交差耐性

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[49) 50)]。

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[51) 52) 53)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

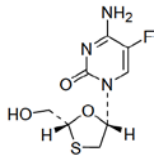
一般名：エムトリシタビン　Emtricitabine

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）

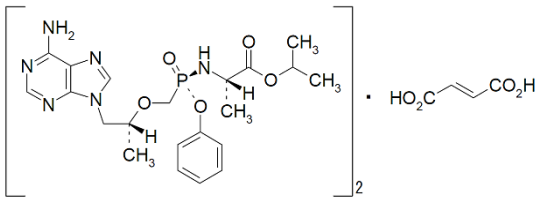
一般名：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
Tenofovir Alafenamide Fumarate

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
4. xxxxx

【包装】

デシコビ®配合錠 LT：30 錠／瓶
デシコビ®配合錠 HT：30 錠／瓶

【主要文献】

1) 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）
2) テノホビルの薬物動態に関する検討（社内資料 901/701）
3) Birkus G. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 51(2): 543-550, 2007
4) Birkus G. et al.: Mol Pharmacol. 74(1): 92-100, 2008
5) 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）
6) 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）
7) テノホビルの薬物動態に関する検討（社内資料 1278-005）

8) Benaboud S. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 55(3): 1315-1317, 2011
9) デシコビ配合錠 LT を用いた臨床薬理試験（社内資料 311-1472）
10) デシコビ配合錠 HT を用いた臨床薬理試験（社内資料 311-1473）
11) 食事の影響に関する検討（社内資料 311-1386）
12) 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）
13) テノホビルの薬物動態に関する検討（社内資料 P504-00039.1）
14) エムトリシタビンの薬物動態に関する検討（社内資料 15396）
15) 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）
16) 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）
17) 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）
18) 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）
19) 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）
20) 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）
21) 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）
22) 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）
23) 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）
24) Adrian S. R. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 50(10): 3297-3304, 2006
25) Mandíková J, et al.: Toxicology. 311(3):135-146, 2013
26) カルバマゼピンとの相互作用に関する検討（社内資料 311-1387）
27) アタザナビル，ダルナビル，ドルテグラビル及びロピナビル／リトナビルとの相互作用に関する検討（社内資料 120-0118）
28) コビシスタット，ダルナビル及びエファビレンツとの相互作用の検討（社内資料 311-0101）
29) リルピビリンとの相互作用に関する検討（社内資料 120-1554）
30) セルトラリンとの相互作用に関する検討（社内資料 292-1316）
31) ソホスブビル／Velpatasvir との相互作用に関する検討（社内資料 342-1167）
32) タクロリムスとの相互作用に関する検討（社内資料 174-0105）
33) ファムシクロビルとの相互作用に関する検討（社内資料 FTC-108）
34) ミダゾラムとの相互作用に関する検討（社内資料 120-1538）
35) Wohl D. et al.: J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 72(1): 58-64, 2016
36) Mills A. et al.: J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 69(4): 439-445, 2015
37) Joel E.G. et al.: Lancet HIV. 3(4): e158-e165, 2016
38) Mills A. et al.: Lancet Infect Dis. 16(1): 43-52, 2016
39) Paff M.T. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 38(6): 1230-1238, 1994
40) George R.P. et al.: Drugs Future. 20(8):761-765, 1995
41) Robbins B.L. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 42(3): 612-617, 1998
42) Cihlar T. et al.: Antivir. Chem. Chemother. 8(3): 187-195, 1997
43) Kirsten L.W. et al.: Antivir.Ther. 11: 155-163, 2006
44) Cherrington J.M. et al.: Antivir. Chem. Chemother. 6(4): 217-221, 1995
45) Jeong L.S. et al.: J. Med. Chem. 36(2): 181-195, 1993
46) Schinazi R.F. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 36(11): 2423-2431, 1992
47) 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）
48) Tisdale M. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 90(12): 5653-5656, 1993
49) 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）
50) Schinazi R.F. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 37(4): 875-881, 1993
51) テノホビルの薬剤耐性に関する検討（社内資料 15883）
52) Kagan R.M. et al.: Antiviral Res. 75(3): 210-218, 2007
53) 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 エムトリシタビン 3
1.9.2 テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩 4

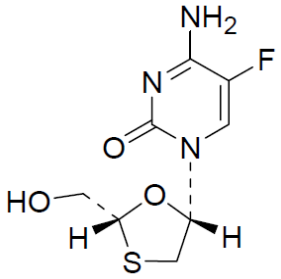
1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 エムトリシタビン

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 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）

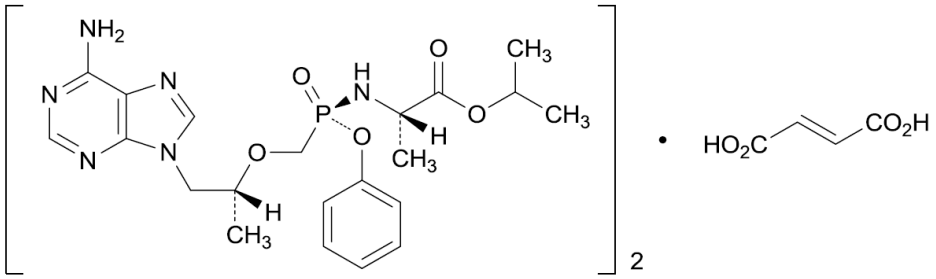
国際一般名は WHO Drug Information, Vol. 13, No.3, 1999，List 42 により，emtricitabine として r-INN に収載された。

1.9.2 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 2 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

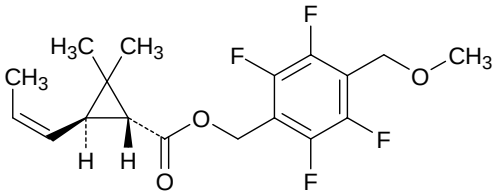
医薬品の一般的名称について（通知）

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。

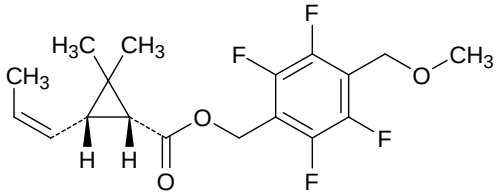
別表１は、医薬品名称調査会においてＪＡＮが決定されましたが、まだＩＮＮとの整合が図られる可能性のある物質について、別表２は、本体若しくは遊離体についてｒ－ＩＮＮが決定しているもの又はＩＳＯ規格として採択されたもので、届出内容について医薬品名称調査会において検討し、ＪＡＮに収載された物質についてまとめたものです。

（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

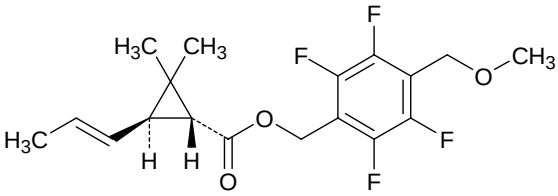


,

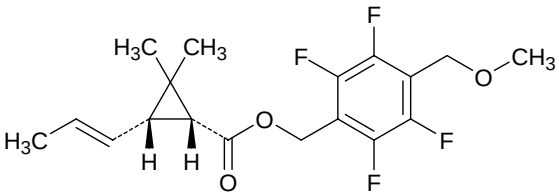


及び鏡像異性体

及び鏡像異性体



,



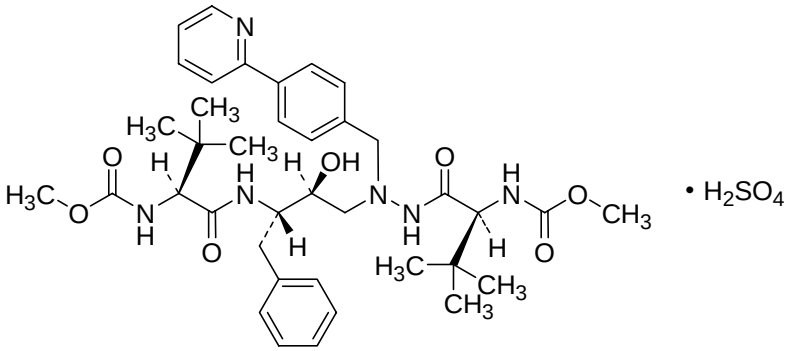
及び鏡像異性体

及び鏡像異性体

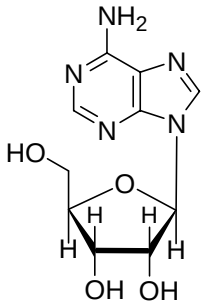
登録番号 ： 15-1-A1
ＪＡＮ（日本名） ：ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）
ＪＡＮ（英名） ：Gemtuzumab Ozogamicin (Genetical Recombination)

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

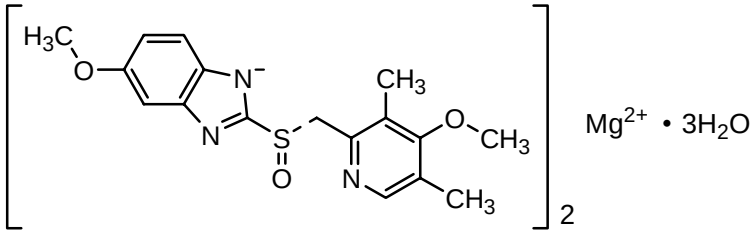


登録番号 ： 15-3-A1
ＪＡＮ（日本名） ：アデノシン
ＪＡＮ（英名） ：Adenosine

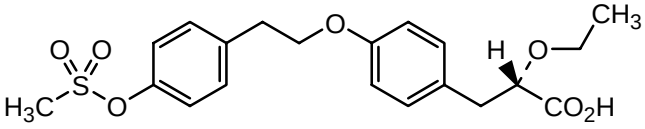


（別表２）

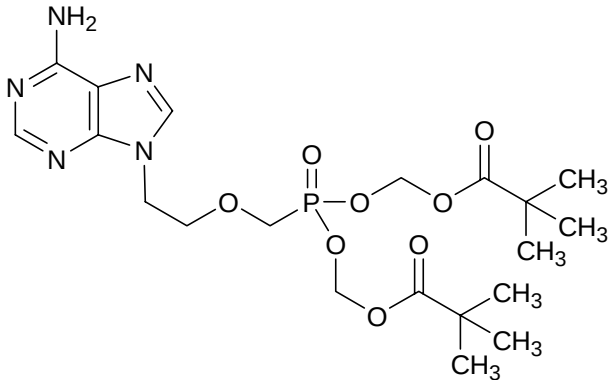
登録番号 ： 15-1-B1
ＪＡＮ（日本名） ： エソメプラゾールマグネシウム水和物
ＪＡＮ（英名） ： Esomeprazole Magnesium Hydrate



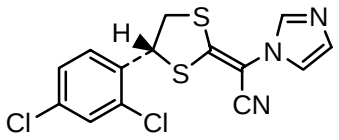
登録番号 ： 15-1-B2
ＪＡＮ（日本名） ： テサグリタザル
ＪＡＮ（英名） ： Tesaglitazar



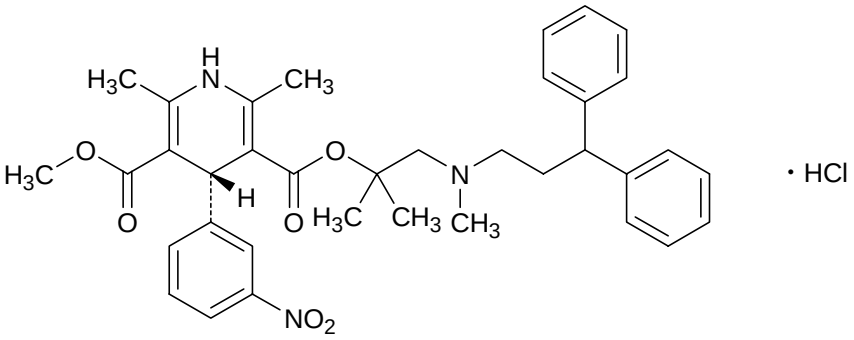
登録番号 ： 15-1-B3
ＪＡＮ（日本名） ： アデホビルピボキシル
ＪＡＮ（英名） ： Adefovir Pivoxil



登録番号 ： 15-1-B4
ＪＡＮ（日本名） ： ルリコナゾール
ＪＡＮ（英名） ： Luliconazole

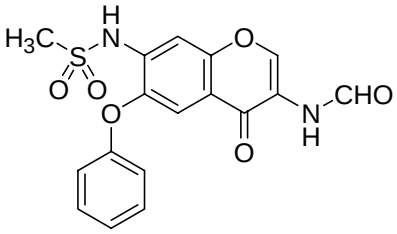


登録番号 ： 15-1-B5
ＪＡＮ（日本名） ：塩酸レルカニジピン
ＪＡＮ（英名） ： Lercanidipine Hydrochloride

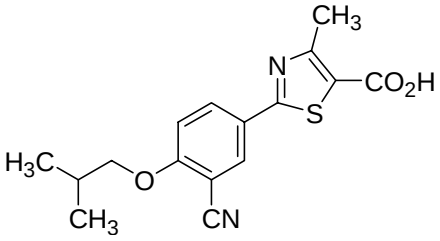


及び鏡像異性体

登録番号 ： 15-1-B6
ＪＡＮ（日本名） ：イグラチモド
ＪＡＮ（英名） ： Iguratimod



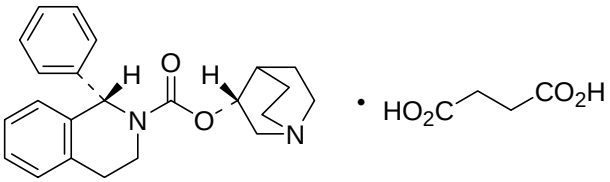
登録番号 ： 15-2-B1
ＪＡＮ（日本名） ：フェブキソスタット
ＪＡＮ（英名） ： Febuxostat



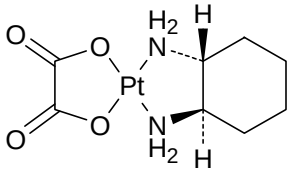
登録番号 ： 15-2-B2
ＪＡＮ（日本名） ：インターフェロン　ベータ-1a（遺伝子組換え）
ＪＡＮ（英名） ： Interferon Beta-1a (Genetical Recombination)

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



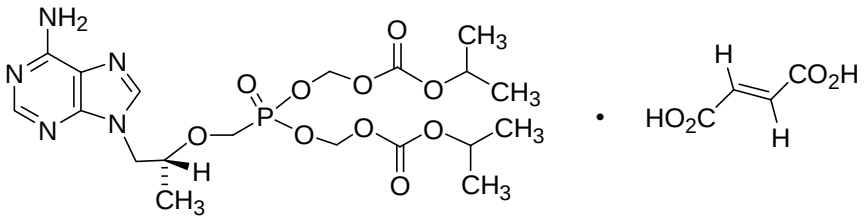
登録番号 ： 15-2-B5
ＪＡＮ（日本名） ：インスリン　デテミル（遺伝子組換え）
ＪＡＮ（英名） ： Insulin Detemir (Genetical Recombination)

構造式なし

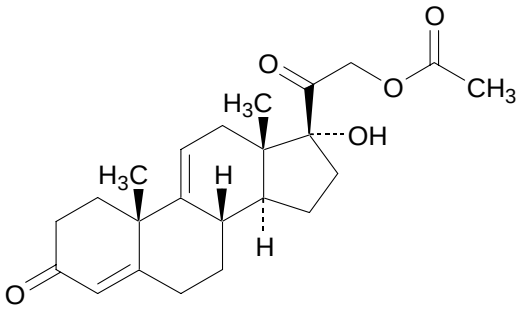
登録番号 ： 15-3-B1
ＪＡＮ（日本名） ： オマリズマブ（遺伝子組換え）
ＪＡＮ（英名） ： Omalizumab (Genetical Recombination)

構造式なし

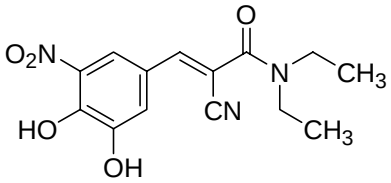
登録番号 ： 15-3-B2
ＪＡＮ（日本名） ： フマル酸テノホビル　ジソプロキシル
ＪＡＮ（英名） ： ：Tenofovir Disoproxil Fumarate



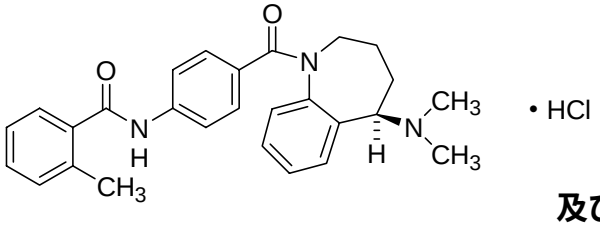
登録番号 ： 15-3-B3
ＪＡＮ（日本名） ：酢酸アネコルタブ
ＪＡＮ（英名） ： Anecortave Acetate



登録番号 ： 15-3-B4
ＪＡＮ（日本名） ： エンタカポン
ＪＡＮ（英名） ： ：Entacapone

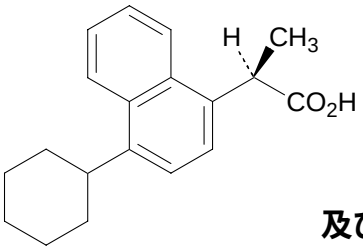


登録番号 ： 15-3-B5
ＪＡＮ（日本名） ：塩酸モザバプタン
ＪＡＮ（英名） ： Mozavaptan Hydrochloride



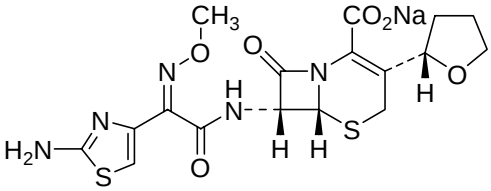
及び鏡像異性体

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

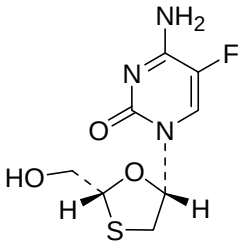
登録番号 ： 15-3-B7
ＪＡＮ（日本名） ：セフォベシンナトリウム
ＪＡＮ（英名） ： Cefovecin Sodium



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

別添2

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
```

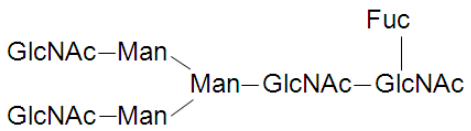
H鎖

```
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
```

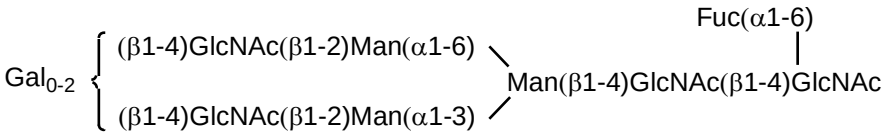
H 鎖

```
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　$C_{1028}H_{1607}N_{287}O_{333}S_{5}$

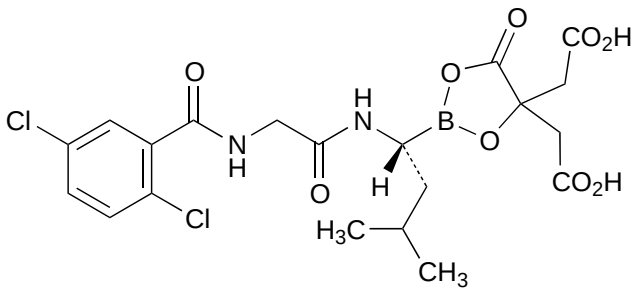
タバルマブは，ヒト B 細胞活性化因子（BAFF）に対する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり，H 鎖 231 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている．タバルマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．タバルマブは，450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

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



$C_{20}H_{23}BCl_2N_2O_9$

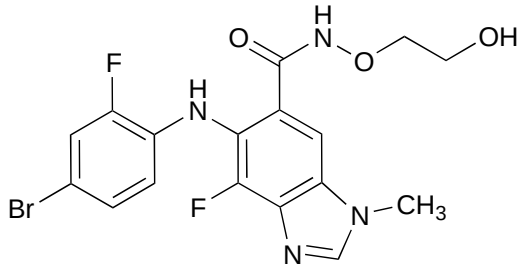
2,2'-{2-[(1*R*)-1-({[(2,5-ジクロロベンゾイル)アミノ]アセチル}アミノ)-3-メチルブチル]-5-オキソ-1,3,2-ジオキサボロラン-4,4-ジイル}二酢酸

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



$C_{17}H_{15}BrF_2N_4O_3$

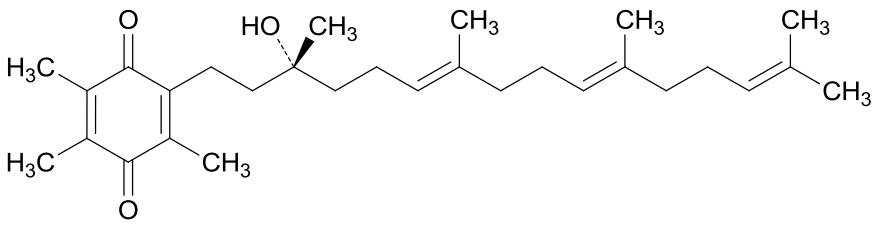
5-[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アミノ]-4-フルオロ-*N*-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1*H*-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミド

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



$C_{29}H_{44}O_3$

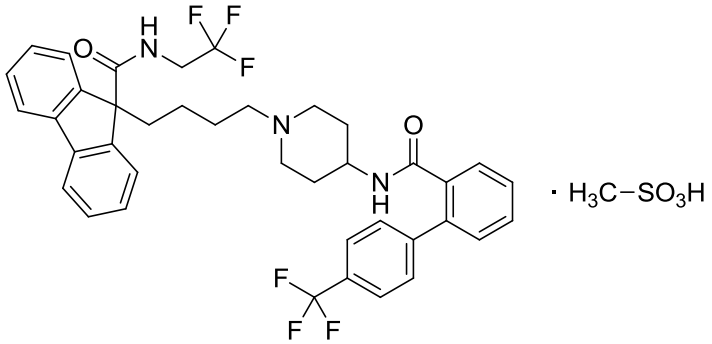
2-[(3*R*,6*E*,10*E*)-3-ヒドロキシ-3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-6,10,14-トリエン-1-イル]-3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン

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



$C_{39}H_{37}F_6N_3O_2 \cdot CH_4O_3S$

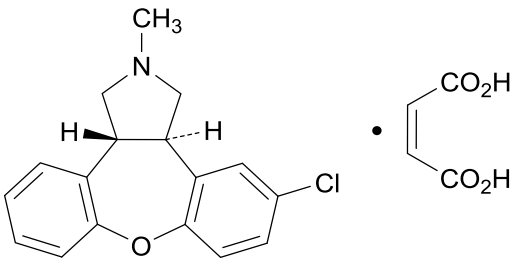
N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9-[4-({4-[4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]カルボキサミド}ピペリジン-1-イル)ブチル]-9*H*-フルオレン-9-カルボキサミド　一メタンスルホン酸塩

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

$C_{17}H_{16}ClNO \cdot C_4H_4O_4$

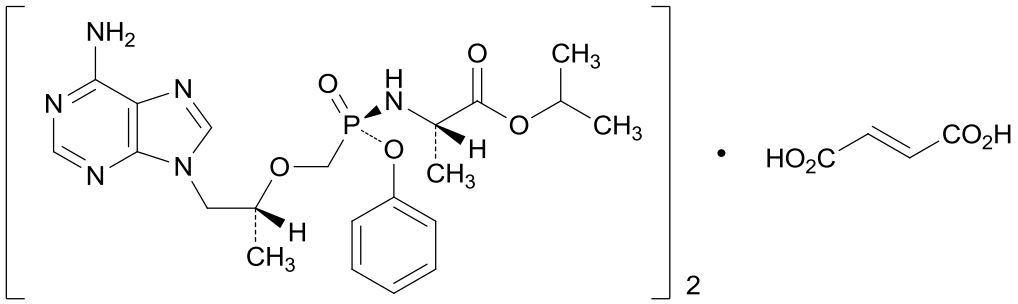
(3a*RS*,12b*RS*)-5-クロロ-2-メチル-2,3,3a,12b-テトラヒドロ-1*H*-ジベンゾ[2,3:6,7]オキセピノ[4,5-c]ピロール　一マレイン酸塩

(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
```

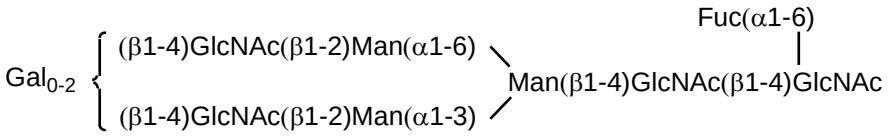
H鎖

```
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 $C_{1051}H_{1630}N_{280}O_{337}S_{5}$

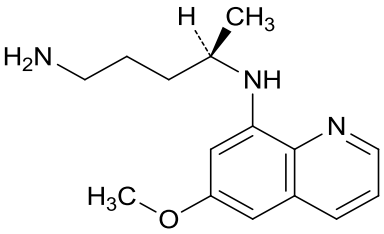
ペムブロリズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒト PD-1 抗体の相補性決定部，並びにヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり，H 鎖 228 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている．ペムブロリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ペムブロリズマブは，447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

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

$C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$

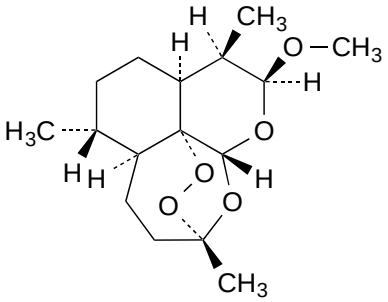
(4*RS*)-*N*4-(6-メトキシキノリン-8-イル)ペンタン-1,4-ジアミン　二リン酸塩

(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



$C_{16}H_{26}O_5$

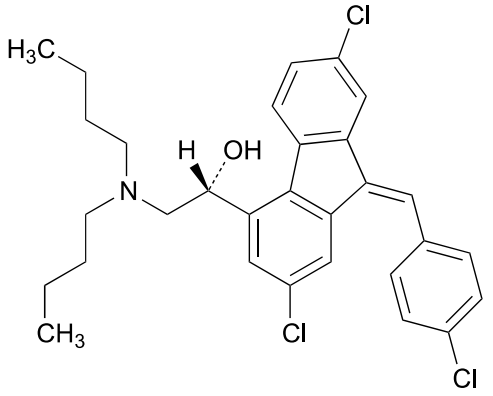
(3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*S*,12*R*,12a*R*)-10-メトキシ-3,6,9-トリメチルデカヒドロ-1*H*-3,12-エポキシ[1,2]ジオキセピノ[4,3-*i*]イソクロメン

(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

$C_{30}H_{32}Cl_3NO$

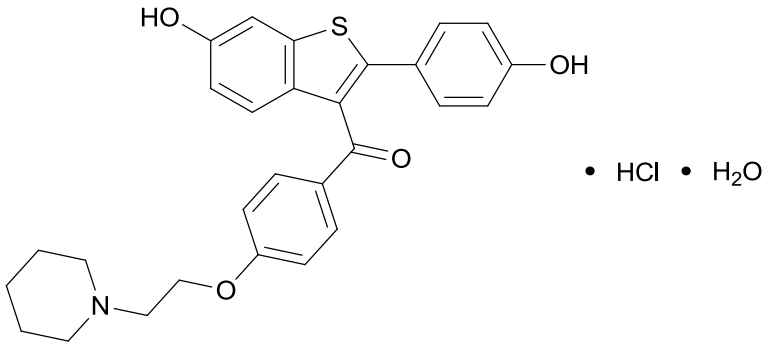
(1*RS*)-2-ジブチルアミノ-1-[(*Z*)-2,7-ジクロロ-9-(4-クロロベンジリデン)-9*H*-フルオレン-4-イル]エタノール

(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



$C_{28}H_{27}NO_4S$・HCl・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

デシコビ®配合錠 LT，同配合錠 HT は既に劇薬に指定されている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含む新医療用配合剤である。

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>HIV-1 感染症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常，成人及び 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児には，以下の用法・用量で経口投与する。投与に際しては，必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。
1. リトナビル又はコビシスタットと併用する場合は，デシコビ配合錠 LT（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 1 錠経口投与する。
2. リトナビル又はコビシスタットと併用しない場合は，デシコビ配合錠 HT（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 25 mg を含有）を 1 日 1 回 1 錠経口投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>製剤：デシコビ®配合錠 LT（1 錠中，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），同配合錠 HT（1 錠中，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 28 mg（テノホビル アラフェナミドとして 25 mg）を含有）</td></tr>
<tr><td>毒 性</td><td>【エムトリシタビン】
単回投与（急性）
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量
(mg/kg)</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>>4,000</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>経口</td><td>>4,000</td></tr>
</table>
反復投与（亜急性及び慢性）
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量
(mg/kg/日)</th><th>無毒性量
(mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>4 週</td><td>経口</td><td>120/600/3,000</td><td>600</td><td>3,000 mg/kg で赤血球数低下，MCH，MCV 及び赤血球分布幅増加，脾，心，下垂体，卵巣重量増加，精巣及び胸腺重量低下</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>6 ヵ月</td><td>経口</td><td>120/600/3,000</td><td>600</td><td>3,000 mg/kg（♀）で赤血球数低下，MCH，MCV 及び赤血球分布幅増加，尿量増加，甲状腺重量増加</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>3 ヵ月</td><td>経口</td><td>120/600/3,000</td><td>600</td><td>3,000 mg/kg で軽度貧血，下垂体及び甲状腺重量の低値</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>4 週</td><td>経口</td><td>80/400/2,000</td><td>>2,000</td><td>2,000 mg/kg（♀）で軟便</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>3 ヵ月</td><td>経口</td><td>40/200/1,000</td><td>>1,000</td><td>毒性所見なし</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>1 年</td><td>経口</td><td>50/200/500</td><td>500</td><td>500 mg/kg（♀）で軽度赤血球数低下，MCH 増加</td></tr>
</table>
【テノホビル アラフェナミドフマル酸】
単回投与（急性）
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量
(mg/kg)</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>>1,000</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>経口</td><td>>270</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

毒　性

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（♂♀）
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。

副作用	本剤海外臨床試験 : GS-US-311-1089 試験，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　616/2158 = 28.54% 副作用の種類　発現率 悪心　5.38% 下痢　4.26% 頭痛　3.29% 疲労　2.64% 放屁　2.04% 骨減少症　1.99%　等 * : 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）とともにエルビテグラビル 150 mg 及びコビシスタット 150 mg を含有する配合錠
会　社	製造販売：日本たばこ産業株式会社　製剤：輸入

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（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			

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（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			
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.3.1-1	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
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

資料番号	表 題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
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
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

資料番号	表 題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
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-253-00 (1.0)] [redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1-3	[GSPEC-254-00 (2.0)] [redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2　試験方法（分析方法）				
3.2.P.4.2-1	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション				
3.2.P.4.3-1	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価

資料番号	表 題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.P.4.4　規格及び試験方法の妥当性				
3.2.P.4.4-1	Justification of Specifications	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5　ヒト又は動物起源の添加剤				
3.2.P.4.5-1	Excipients of Human or Animal Origin	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5-2	[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-248-01 (1.0)] Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Tablets, 200/10 mg	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.1-3	[GSPEC-249-01 (2.0)] Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Tablets, 200/25 mg	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	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.5.2-3	[TM-237 (3.0)] Identification, Assay and Degradation Products of F/TAF Tablets by UPLC	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-4	[TM-238 (1.0)] Identification and Content Uniformity of F/TAF Tablets	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-5	[TM-239 (2.0)] Dissolution of F/TAF Tablets	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-6	[PDM-2026 (1.0)] Development and Rationale for the F/TAF 200/10 mg Tablet and F/TAF 200/25 mg 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-1530R] Method Validation Report for the Determination of Water Content of 200 mg/10 mg and 200 mg/25 mg F/TAF Combination Tablets by Karl Fischer Titration	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	[QAVAL-2060R] Validation of TM-238 (STM-2137): Identification and Content Uniformity of F/TAF Tablets	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-4	[QAVAL-2061R] Validation of TM-239 (STM-2138): Dissolution of F/TAF Tablets	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-5	[QAVAL-2069R (2.0)] Validation of TM-237 (STM-2136): Identification, Assay and Degradation Products of F/TAF Tablets by UPLC	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

資料番号	表 題	国内／海外	掲載誌	評価／参考
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
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	TAF System Suitability Standard (Lot No.: 7340-03-AZS-467-1649-43)	海外	社内資料	評価
3.2.P.6-4	Tenofovir Alafenamide Fumarate (GS-7340-03) Reference Standard (Lot No.: RS-C-7340-03-1)	海外	社内資料	評価
3.2.P.6-5	Emtricitabine Reference Standard (Lot No.: RS-C-9019-5)	海外	社内資料	評価
3.2.P.6-6	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-032-00.03] Cap, Child-Resistant, Polypropylene, [redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-3	[GSPEC-033-00.02] Cap, Child-Resistant, Polypropylene, [redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-4	[GSPEC-034-00 (5.0)] Cap, Child-Resistant, Polypropylene, [redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-5	[GSPEC-039-00.06] Desiccant, [redacted] Silica Gel ([redacted])	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-6	[GSPEC-043-00.02] Desiccant, [redacted] Silica Gel, Printed ([redacted])	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-7	[GSPEC-047-00.07] Polyester Fiber (Coil), [redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-8	[GSPEC-065-00.05] 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-161-00.02] Bottle, HDPE, [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	200/10 mg [redacted] 30°C/75%RH Statistics	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	200/10 mg [redacted] 30°C/75%RH Statistics	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-4	200/10 mg [redacted] 30°C/75%RH Statistics	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-5	200/10 mg TAF Strength 30°C/75%RH Statistics	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-6	200/10 mg Total TAF Deg 30°C/75%RH Statistics	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-7	200/25 mg [redacted] 30°C/75%RH Statistics	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-8	200/25 mg [redacted] 30°C/75%RH Statistics	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-9	200/25 mg [redacted] 30°C/75%RH Statistics	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-10	200/25 mg TAF Strength 30°C/75%RH Statistics	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	200/25 mg Total TAF Deg 30°C/75%RH Statistics	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-12	CR[redacted]05B1 -20°C stress	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-13	CR[redacted]05B1 -20°C stress bulk	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-14	CR[redacted]05B1 25°C/60%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-15	CR[redacted]05B1 30°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-16	CR[redacted]05B1 40°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-17	CR[redacted]05B1 50°C stress	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-18	CR[redacted]05B1 50°C stress bulk	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-19	CR[redacted]05B1 60°C stress	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-20	CR[redacted]05B1 60°C stress bulk	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-21	CR[redacted]06B1 25°C/60%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-22	CR[redacted]06B1 30°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-23	CR[redacted]06B1 40°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-24	CR[redacted]07B1 25°C/60%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-25	CR[redacted]07B1 30°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.8.3-26	CR[redacted]07B1 40°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-27	CR[redacted]07B1 photostability	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-28	CR[redacted]08B1 -20°C stress	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-29	CR[redacted]08B1 -20°C stress bulk	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-30	CR[redacted]08B1 25°C/60%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-31	CR[redacted]08B1 30°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-32	CR[redacted]08B1 40°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-33	CR[redacted]08B1 50°C stress	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-34	CR[redacted]08B1 50°C stress bulk	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-35	CR[redacted]08B1 60°C stress	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-36	CR[redacted]08B1 60°C stress bulk	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-37	CR[redacted]08B1 photostability	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-38	CR[redacted]09B1 25°C/60%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-39	CR[redacted]09B1 30°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-40	CR[redacted]09B1 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.8.3-41	CR[redacted]10B1 25°C/60%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-42	CR[redacted]10B1 30°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-43	CR[redacted]10B1 40°C/75%RH	海外	社内資料	評価
3.2.A　その他				
3.2.A.1　製造施設及び設備				
3.2.A.1	該当資料なし			
3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価				
3.2.A.2	該当資料なし			
3.2.A.3　添加剤				
3.2.A.3	該当資料なし			
3.2.R　各極の要求資料				
3.2.R	該当資料なし			
3.3　参考文献				
3.3	該当資料なし			

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.1　第4部（モジュール4）目次							
4.1	該当資料なし						
4.2　試験報告書							
4.2.1　薬理試験							
4.2.1.1　効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	[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	参考
4.2.1.1-2	[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	参考
4.2.1.1-3	[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	参考
4.2.1.1-4	[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	参考
4.2.1.1-5	[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	参考
4.2.1.1-6	[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	参考
4.2.1.1-7	[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	参考
4.2.1.1-8	[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	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
4.2.1.1-9	[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	参考
4.2.1.1-10	[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	参考
4.2.1.1-11	[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	参考
4.2.1.1-12	[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	参考
4.2.1.1-13	[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	参考
4.2.1.2　副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	[PC-120-2021] Antiviral Activity and Cytotoxicity of TAF Metabolites	[redacted], et al.	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.2-2	[PC-120-2006] *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	参考
4.2.1.2-3	[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	参考
4.2.1.2-4	[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	参考
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	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
4.2.1.3-2	[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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	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
4.2.2.1-9	[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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	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
4.2.2.2-5	[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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	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
4.2.2.3-3	[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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	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
4.2.2.4-7	[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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	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
4.2.2.6-9	[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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	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
4.2.3.7　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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	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
4.3-2	Differential Antiherpesvirus and Antiretrovirus Effects of the (*S*) and (*R*) Enantiomers of Acyclic Nucleoside Phosphonates: Potent and Selective *In Vitro* and *In Vivo* Antiretrovirus Activities of (*R*)-9-(2-Phosphonomethoxypropyl)-2, 6-Diaminopurine	Balzarini J, et al.	Antimicrob Agents Chemother 1993;37 (2):332-8	参考
4.3-3	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
4.3-4	Activation of GS-7340 and Other Tenofovir Phosphonoamidate Prodrugs by Human Proteases	Birkus G, et al.	Antiviral Res 2007;74:A57	参考
4.3-5	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
4.3-6	Intracellular Activation Pathways for GS-7340 and the Effect of Antiviral Protease Inhibitors [Poster J-115]	Birkus G, et al.	19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2012 March 5-8; Seattle, WA	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 (CROI); 1997 Jan 22-26; Washington, DC. Alexandria	参考
4.3-8	Adverse Effects of Reverse Transcriptase Inhibitors: Mitochondrial Toxicity as Common Pathway	Brinkman K, et al.	AIDS 1998;12 (14):1735-44	参考
4.3-9	Kinetic Interaction of the Diphosphates of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine and Other Anti-HIV Active Purine Congeners with HIV Reverse Transcriptase and Human DNA Polymerases α, β, and γ	Cherrington JM, et al.	Antivir Chem Chemother 1995;6 (4):217-21	参考
4.3-10	Human Renal Organic Anion Transporter 1 (hOAT1) and Its Role in the Nephrotoxicity of Antiviral Nucleotide Analogs	Cihlar T, et al.	Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2001;20 (4-7):641-8	参考
4.3-11	Tenofovir Exhibits Low Cytotoxicity in Various Human Cell Types: Comparison with Other Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors	Cihlar T, et al.	Antiviral Res 2002;54 (1):37-45	参考

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価／参考
4.3-12	Antiviral Acyclic Nucleotide Analogs Tenofovir and Adefovir are Substrates for Human Kidney Organic Anion, but not Cation Transporters: Implications for Potential Renal Drug Interactions [poster A-443]	Cihlar T, et al.	44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 2004 October 30-November 2; Washington, DC	参考
4.3-13	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
4.3-14	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
4.3-15	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
4.3-16	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
4.3-17	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
4.3-18	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
4.3-19	Functional Involvement of Multidrug Resistance-Associated Protein 4 (MRP4/ABCC4) in the Renal Elimination of the Antiviral Drugs Adefovir and Tenofovir	Imaoka T, et al.	Mol Pharmacol 2007;71 (2):619-27	参考
4.3-20	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
4.3-21	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
4.3-22	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

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価／参考
4.3-23	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
4.3-24	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
4.3-25	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
4.3-26	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
4.3-27	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
4.3-28	The Utility of *in vitro* Cytochrome P450 Inhibition Data in the Prediction of Drug-Drug Interactions	Obach RS, et al.	J Pharmacol Exp Ther 2006;316 (1):336-48	参考
4.3-29	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
4.3-30	524W91. Anti-HIV, Anti-Hepatitis B Virus	Painter G, et al.	Drugs of the Future 1995;20 (8):761-5	参考
4.3-31	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
4.3-32	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

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価／参考
4.3-33	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
4.3-34	Tenofovir Alafenamide Vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate in Single Tablet Regimens for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study.	Sax PE, et al.	J Acquir Immune Defic Syndr 2014;67 (1):52-8	参考
4.3-35	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
4.3-36	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
4.3-37	Thyroid Hormones and Cardiac Arrhythmias	Tribulova N, et al.	Vascul Pharmacol. 2010;52 (3-4):102-12	参考
4.3-38	Prevention of SIV Infection in Macaques by (*R*)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine	Tsai CC, et al.	Science 1995;270 (5239):1197-9	参考
4.3-39	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
4.3-40	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
4.3-41	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
4.3-42	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
4.3-43	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
4.3-44	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
4.3-45	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

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価／参考
4.3-46	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
4.3-47	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
4.3-48	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
4.3-49	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
4.3-50	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-299-0101] A Phase 1, Adaptive-Design, Multiple-Dose Study Evaluating the Bioavailability of Three Formulations of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen (STR) Relative to the Administration of Individual Components Cobicistat-Boosted Darunavir, 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
5.3.1.2-2	[GS-US-311-1088] A Phase 1, Randomized, Open Label, Single Dose, Two-way Cross-Over Study to Evaluate the Bioequivalence of Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Fixed Dose Combination Tablet	[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
5.3.1.2-3	[GS-US-311-1472] A Phase 1, Randomized, Open-Label, Single-Dose, Two-Way Cross-Over Study to Evaluate the Bioequivalence of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide between Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (200/10 mg) and Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide (150/150/200/10 mg) Fixed-Dose Combination Tablets	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-4	[GS-US-311-1473] A Phase 1, Randomized, Open-Label, Single-Dose, Two-Way Cross-Over Study to Evaluate the Bioequivalence of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide between Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (200/25 mg) and Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide (150/150/200/10 mg) Fixed-Dose Combination Tablets	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-5	[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	参考
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	[6332-138] Validation of a Method for the Determination of FK506 in Human Whole Blood using High-Performance Liquid Chromatography with tandem Mass Spectrometric Detection	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-2	[6332-138 Amendment 1] Validation of a Method for the Determination of FK506 in Human Whole Blood using High-Performance Liquid Chromatography with tandem Mass Spectrometric Detection	[redacted]	～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
5.3.1.4-3	[42-0624 Addendum 3] Determination of Midazolam, 1'-Hydroxymidazolam (1'-OH Midazolam), and 4-Hydroxymidazolam (4-OH Midazolam) in Human Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-4	[42-0831 Amendment 3] 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
5.3.1.4-5	[42-0831 Amendment 4] 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
5.3.1.4-6	[42-0902 Amendment 1] Validation of a Method for the Determination of Darunavir in Human Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-7	[42-1359 Amendment 1] Validation of a Method for the Determination of Lopinavir and Ritonavir in Human Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-8	[42-1369 Amendment 2] Validation of a Method for the Determination of Dolutegravir 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	[42-1408] Validation of a Method for the Determination of Rilpivirine 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	[60-0949 Amendment 2] 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
5.3.1.4-11	[60-1115] 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
5.3.1.4-12	[60-1115 Amendment 2] 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

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	[60-1115 Amendment 5] 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
5.3.1.4-14	[60-1116] 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
5.3.1.4-15	[60-1116 Amendment 2] 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	[60-1323 Amendment 2] 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
5.3.1.4-17	[60-1368 Amendment 1] 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
5.3.1.4-18	[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	参考
5.3.1.4-19	[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	参考
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	参考
5.3.1.4-21	[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	参考
5.3.1.4-22	[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	参考

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.1.4-23	[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	参考
5.3.1.4-24	[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	参考
5.3.1.4-25	[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	参考
5.3.1.4-26	[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	参考
5.3.1.4-27	[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	参考
5.3.1.4-28	[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	参考
5.3.1.4-29	[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	参考
5.3.1.4-30	[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	参考
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書							
5.3.2.1-1	[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	参考

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.2.2 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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.2.2-14	[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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.3.1-3	[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	参考
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2-1	[GS-US-311-1089 PK Report] Assessment of Tenofovir-Diphosphate Concentrations in Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs) from Subjects in Study GS-US-311-1089	Gilead Sciences, Inc.	～2015年2月12日	-	海外	社内資料	評価
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	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	参考
5.3.3.3-3	[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	[redacted]	2014年2月25日～2015年6月26日	Southwest CARE Center他	海外	社内資料	参考
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-120-0118] A Pharmacokinetic Study Evaluating the Drug Interaction Potential of Tenofovir Alafenamide with a Boosted Protease Inhibitor or Unboosted Integrase Inhibitor 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-120-1538] A Fixed-Sequence, Open-Label, Study Evaluating the Pharmacokinetics and Drug Interaction Potential between Tenofovir Alafenamide and Midazolam (Oral and Intravenous) 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

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
5.3.3.4-3	[GS-US-120-1554] A Fixed-Sequence, Randomized, Open-Label, 2-Cohort, 2-Period, Multiple-Dose Study Evaluating the Pharmacokinetics and Drug Interaction Potential between Tenofovir Alafenamide and Rilpivirine 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-311-1386] A Phase 1, Randomized, Open-Label Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide When Administered as Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Fixed-Dose Combination Tablet 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
5.3.3.4-5	[GS-US-120-0117] A Phase 1 Single-Dose Study Evaluating the Pharmacokinetic Drug Interaction Potential between Rilpivirine and Tenofovir Alafenamide	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.3.4-6	[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	参考
5.3.3.4-7	[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	参考
5.3.3.4-8	[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	参考
5.3.3.4-9	[GS-US-174-0105] An Open-label, Randomized, Three-way Crossover Study to Evaluate the Potential for and Extent of Pharmacokinetic Interactions Between the Combination of Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate and Tacrolimus When Administered Alone and Together 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

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
5.3.3.4-10	[GS-US-311-1388] A Fixed-Sequence, Open-Label, 3-Period Cross-Over Pharmacokinetic Study Evaluating the Drug Interaction Potential between Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Fixed Dose Combination Tablet and Atazanavir Boosted by Cobicistat 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
5.3.3.5　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	参考
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.1-1	[GS-US-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	参考
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	参考
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	参考

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.5 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-299-0102] A Phase 2, Randomized, Double-Blinded Study of the Safety and Efficacy of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Cobicistat-boosted Darunavir plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Fixed Dose Combination in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults	[redacted]	2012年4月16日～2014年2月19日	Anthony Mills MD, INC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	参考
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	参考
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	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	参考

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.5.1-6	[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	Southern California Men's Medical Group他	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-7	[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 (Week 96 CSR)	[redacted]	2013年3月27日～2016年1月25日	Southern California Men's Medical Group他	海外	社内資料	参考
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 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	参考
5.3.5.1-9	[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	Clinical and Translational Research Center at UNC Hospitals 他	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-10	[GS-US-311-1089] A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Subjects who are Virologically Suppressed on Regimens Containing FTC/TDF (Interim Week 48 CSR)	[redacted]	2014年5月6日～2015年8月21日	Southwest CARE Center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　非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	[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	University of Cape Town他	海外	社内資料	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 (Second Interim CSR)	[redacted]	2013年5月6日～2015年8月10日	University of Cape Town他	海外	社内資料	参考
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	参考
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	参考
5.3.5.2-5	[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 96 CSR)	[redacted]	2013年3月27日～2015年11月13日	Gordon E Crofoot, MD, PA他	海外	社内資料	参考

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	Integrated Adhoc PK Analysis	Gilead Sciences, Inc.	-	-	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-2	Integrated Summary of Efficacy	Gilead Sciences, Inc.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	-	海外	社内資料	評価
5.3.5.3-3	Integrated Summary of Safety	Gilead Sciences, Inc.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	-	海外	社内資料	評価
5.3.5.3-4	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	参考
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	参考
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	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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.5.4-9	[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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	参考
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	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	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
5.4-2	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
5.4-3	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
5.4-4	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
5.4-5	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
5.4-6	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
5.4-7	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
5.4-8	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
5.4-9	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
5.4-10	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
5.4-11	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

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価／参考
5.4-12	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
5.4-13	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
5.4-14	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
5.4-15	Demographics of HIV and Aging	Costagliola D	Curr Opin HIV AIDS 2014;9 (4):294-301	参考
5.4-16	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
5.4-17	Guidance for Industry. Antiretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements - Clinical Considerations for Accelerated and Traditional Approval. October, 2002	FDA	-	参考
5.4-18	Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. November 13, 2014	Department of Health and Human Services (DHHS)	-	参考
5.4-19	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
5.4-20	European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 7.1. November 2014	European AIDS Clinical Society (EACS)	-	参考
5.4-21	European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 7.02. June 2014	European AIDS Clinical Society (EACS)	-	参考
5.4-22	Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection. Revision 3. DRAFT GUIDANCE. September 19, 2013	EMA	-	参考
5.4-23	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

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価／参考
5.4-24	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
5.4-25	Guidance for Industry. Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment. DRAFT GUIDANCE. June, 2013	FDA	-	参考
5.4-26	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
5.4-27	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
5.4-28	Viread 245 mg film-coated tablets: Summary of Product Characteristics. December 2014	Gilead Sciences International Limited	-	参考
5.4-29	Continuous Antiretroviral Therapy Decreases Bone Mineral Density	Grund B, et al.	AIDS 2009;23 (12):1519-29	参考
5.4-30	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
5.4-31	Intracellular Pharmacokinetics of Tenofovir Diphosphate, Carbovir Triphosphate, and Lamivudine Triphosphate in Patients Receiving Triple-Nucleoside Regimens	Hawkins T, et al.	J Acquir Immune Defic Syndr 2005;39 (4):406-11	参考
5.4-32	Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel	Huldrych F, et al.	JAMA 2014;312 (4):410-25	参考
5.4-33	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
5.4-34	Clinical Implications of Fixed-Dose Coformulations of Antiretrovirals on the Outcome of HIV-1 Therapy	Llibre JM, et al.	AIDS 2011;25 (14):1683-90	参考
5.4-35	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
5.4-36	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
5.4-37	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

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価／参考
5.4-38	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
5.4-39	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
5.4-40	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
5.4-41	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
5.4-42	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
5.4-43	Measurement of Intracellular Didanosine and Tenofovir Phosphorylated Metabolites and Possible Interaction of the Two Drugs in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients	Pruvost A, et al.	Antimicrob Agents Chemother 2005;49 (5):1907-14	参考
5.4-44	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
5.4-45	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
5.4-46	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
5.4-47	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

資料番号	表 題	著者	掲載誌	評価／参考
5.4-48	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
5.4-49	Association of Tenofovir Exposure with Kidney Disease Risk in HIV Infection	Scherzer R, et al.	AIDS 2012;26 (7):867–75	参考
5.4-50	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
5.4-51	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
5.4-52	Predictors of Proteinuria and Renal Failure among Women with HIV Infection	Szczech LA, et al.	Kidney Int 2002;61 (1):195-202	参考
5.4-53	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
5.4-54	UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2013	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)	-	参考
5.4-55	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
5.4-56	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
5.4-57	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
5.4-58	The Fallback Procedure for Evaluating a Single Family of Hypotheses	Wiens BL, et al.	J Biopharm Stat 2005;15 (6):929-42	参考
5.4-59	Clinical Significance of Esterases in Man	Williams FM	Clin Pharmacokinet 1985;10 (5):392-403	参考
5.4-60	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