ビクタルビ® 配合錠
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ギリアド・サイエンシズ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ギリアド・サイエンシズ株式会社

ビクタルビ配合錠

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁
略号一覧表 3
1 はじめに 5
2 開発の経緯 6
2.1 品質に関する試験 7
2.2 非臨床試験 7
2.3 臨床試験 8
2.3.1 海外における臨床開発 8
2.3.2 国内における臨床開発 9
3 本剤の臨床的位置付け 12
4 参考文献 13

略号一覧表

略号	英語	日本語
3TC or LAM	lamivudine	ラミブジン
ABC	abacavir	アバカビル
AE	adverse event	有害事象
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
ART	antiretroviral therapy	抗レトロウイルス療法
ARV	antiretroviral	抗レトロウイルス
ATV	atazanavir	アタザナビル
AUC_{inf}	area under the plasma concentration versus time curve extrapolated to infinite time	0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the last quantifiable concentration	0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
B/F/TAF	bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (coformulated)	ビクテグラビル／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド（配合錠）
BIC; B	bictegravir (previously referred to as GS-9883)	ビクテグラビル（GS-9883）
BMD	bone mineral density	骨密度
CD4	cluster determinant 4	表面抗原分類 4
CHB	chronic hepatitis B	B 型慢性肝炎
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum observed concentration of drug	最高濃度
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
COBI; C	cobicistat (GS-9350; Tybost®)	コビシスタット（Tybost®）
DRV	darunavir	ダルナビル
DTG	dolutegravir	ドルテグラビル
ECG	electrocardiogram	心電図
F/TAF	emtricitabine/tenofovir alafenamide (coformulated; Descovy®)	エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド（デシコビ®配合錠）
FDA	The United State Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FDC	fixed-dose combination	固定用量配合錠
FTC; F	emtricitabine (Emtriva®)	エムトリシタビン（エムトリバ®）
GS-9883	bictegravir	ビクテグラビル
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス

略号	英語	日本語
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV, HIV-1	human immunodeficiency virus, type 1	ヒト免疫不全ウイルス 1 型
INSTI	integrase strand-transfer inhibitor	インテグラーゼ阻害薬
NDA	new drug application	新薬承認申請
NNRTI	nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor	非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬
NRTI	nucleoside reverse transcriptase inhibitor	ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬
NtRTI	nucleotide reverse transcriptase inhibitor	ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬
PI	protease inhibitor	プロテアーゼ阻害薬
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SBR	stay on baseline regimen	ベースラインレジメンの継続投与
SD	standard deviation	標準偏差
TAF	tenofovir alafenamide (Vemlidy®)	テノホビル アラフェナミド（ベムリディ®）
TDF	tenofovir disoproxil fumarate (Viread®)	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（ビリアード®）
TFV	tenofovir	テノホビル

1　はじめに

HIV-1 感染症は、生命を脅かす重篤な疾患であり、公衆衛生上の深刻な問題となっている。全世界の感染者数は全世界で約 3700 万人と推定されている{Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) 2016}。本邦における HIV 感染症患者数及び AIDS 患者数の累計は約 2.8 万人であり、新規の HIV 感染症患者数及び AIDS 患者数が毎年 1400 人程度報告されている{厚生労働省エイズ動向委員会報告（2018 年 3 月 16 日）}。

HIV-1 感染症の標準治療は多剤併用抗レトロウイルス療法（ART）であり、ウイルス複製を検出限界未満まで抑制することにより、CD4 細胞数の増加をもたらし、病勢の進行を停止させる。最新の治療ガイドラインによると、ART 未治療の HIV 感染患者に対する一次治療として、ヌクレオシ（チ）ド系逆転写酵素阻害薬［N(t)RTI］2 剤に、インテグラーゼ阻害薬（INSTI）、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NNRTI）のリルピビリン又はブーストしたプロテアーゼ阻害薬（PI）のダルナビル（DRV）のいずれかを患者の臨床的な状況に応じて組み合わせることが推奨されている{抗 HIV 治療ガイドライン（2018 年 3 月版：平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業補助金エイズ対策政策研究事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班」）, European AIDS Clinical Society (EACS) 2017, Gunthard 2016, Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents 2016}。ウイルス学的抑制状態にある HIV 感染患者は、安全性若しくは忍容性の問題、又はレジメンの単純化のために治療法の切替えを行うことがある。HIV 感染患者の一次治療及び切替えの際の治療選択肢として、固定用量配合錠（FDC）による 1 日 1 回投与の治療レジメンは、服薬遵守率を向上させ、臨床的及びウイルス学的転帰の改善に寄与することが示されており{Aldir 2014, Sterrantino 2012}、全ての患者集団にとって有益であると考えられる。

また、強力かつ忍容性の高い ART の開発に伴い、HIV 感染集団における死亡率は非 AIDS 関連合併症に左右される傾向が強まりつつある。臨床現場では ART の忍容性、長期安全性及び服薬遵守の最適化が重視されはじめており{Costagliola 2014}、HIV 感染患者の高齢化、多くの非 AIDS 関連合併症、薬剤耐性及びレジメンの単純化を考慮した有効かつ安全な治療法に対し、依然として高い医療ニーズが存在する。

2　開発の経緯

ビクテグラビル（BIC, B）は新規の化学物質であり、かつ強力な INSTI である。BIC は現在、HIV 1 感染症の治療薬として評価が進められており{Gallant 2016}、ブースト剤を使用しない 1 日 1 回投与に適した終末相半減期が確認されている。ART 未治療の HIV 感染被験者を対象とした第 2 相試験では、BIC とガイドラインで推奨される INSTI のドルテグラビル（DTG）が比較検討された{Sax 2017}。ガイドラインで推奨される N(t)RTI のエムトリシタビン（FTC, F）及びテノホビルアラフェナミド（TAF）をバックボーンとして併用したとき、両 INSTI は高い ARV 活性を示し、耐性に起因するウイルス学的治療不成功は認められなかった。いずれの治療も安全であり、忍容性は良好であった。この結果に基づき、米国ギリアド・サイエンシズ社は BIC を FTC 及び TAF と配合し、固定用量配合錠（FDC）である B/F/TAF 配合錠として製剤化した。

FTC 及び TAF は、ART 未治療の HIV 感染患者の治療においてガイドラインで推奨される N(t)RTI バックボーンとなる{European AIDS Clinical Society (EACS) 2017, Gunthard 2016, Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents 2016}。HIV 感染患者を対象とした臨床試験では、FTC 及び TAF は強力かつ持続的な有効性を示すとともに、忍容性は非常に良好であり、長期毒性はほとんど認められなかった。

本邦では、FTC は HIV-1 感染症を適応とし 200mg を 1 日 1 回投与する治療レジメンで 2005 年に承認されている。また、TAF は HIV-1 感染症を適用とし 10mg を 1 日 1 回投与する治療レジメンで、「ゲンボイヤ配合錠」の有効成分の一つとして 2016 年 6 月に承認されている。さらに、TAF の 25mg を 1 日 1 回投与する治療レジメンが、抗 HIV 治療薬「デシコビ配合錠 HT」の有効成分の一つとして 2016 年 12 月に承認されている。なお、ゲンボイヤ配合錠及びデシコビ配合錠 HT には、TAF に加えて FTC が有効成分として配合されている。

TAF は、B 型慢性肝炎を適応とし単剤としても 2016 年 12 月に承認されている。

B/F/TAF 配合錠は HIV 感染患者に対する長期投与の治療薬として、強力な活性を有し、かつ、簡便性、忍容性、実用性に優れたレジメンである。FDC としての小型化された錠剤サイズも利点となり得ると考えられ、錠剤の服用しにくさが服薬不遵守に帰結し得る高齢者等の患者集団に対しては特に有益であると期待される。B/F/TAF 配合錠の臨床データより、以下の結果が確認されている。

- ART 未治療被験者及び治療切替え例を対象とした臨床試験において、B/F/TAF 配合錠は高いウイルス学的抑制率を達成した。
- 第 2 相又は第 3 相試験において、B/F/TAF 配合錠のいずれの成分に対し試験治療下での耐性が新たに出現した被験者は認められなかった。
- HIV 感染被験者において、B/F/TAF 配合錠の安全性及び忍容性はおおむね良好であった。

- B/F/TAF 配合錠の骨及び腎臓の安全性プロファイルは、アバカビル（ABC）/DTG/ラミブジン（3TC）と同様であった。

なお、米国では HIV-1 感染症の治療を適用として「Biktarvy」の販売名で 2018 年 2 月に食品医薬品局（FDA）から承認を得ており、欧州では同様の適用及び販売名にて 2018 年 6 月に欧州委員会から承認を得ている。

2.1 品質に関する試験

原薬及び製剤に対する物理的化学的性質、規格及び試験方法に関する開発は、米国ギリアド・サイエンシズ社により開始された。また、原薬及び製剤の安定性試験はすべて外国で実施した。原薬については長期保存試験､加速試験及び苛酷試験を実施した｡製剤については長期保存試験、加速試験、光安定性試験及び苛酷試験を実施した。これまでに得られている安定性試験結果に基づいて、本剤の有効期間は室温で 24 ヵ月と設定した。なお、原薬及び製剤の長期保存試験は共に現在継続中である。

B/F/TAF 配合錠の品質に関する試験の開発の経緯を表 1 に示す。試験の詳細は、CTD モジュール 2.3 項に示す。

表 1　B/F/TAF 配合錠の品質に関する試験の開発の経緯

試験項目	対象試験	実施時期
製剤開発／規格及び試験方法	製剤	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月
安定性	製剤	20[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted]

2.2 非臨床試験

BIC 及び/又は B/F/TAF 配合錠 を用いた薬理試験（効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験)、薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄、薬物動態学的薬物相互作用試験）及び毒性試験（単回及び反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、抗原性試験、免疫毒性試験、不純物に関する毒性試験）を、非臨床試験として実施した。なお、BIC、FTC 及び TAF の毒性プロファイルは実質的に異なっており、臨床的に意味のある類似した毒性も認められていないことから、併用毒性試験は実施していない。

BIC に関する重要な非臨床試験を表 2 に示す。試験の詳細は、CTD モジュール 2.4 項に示す。

表 2　ビクテグラビル（BIC）に関する重要な非臨床試験

試験報告書番号	試験の種類	試験名	報告書作成日
AD-141-2290	代謝	Cytochrome P450 Metabolic Reaction Phenotyping of GS-9883	20[redacted]年[redacted]月
AD-141-2291	代謝	UDP-Glucuronosyl Transferase Phenotyping of GS-9883	20[redacted]年[redacted]月
AD-141-2285	薬物相互作用	In Vitro Assessment of GS-9883 Inhibition of Human OCT2 and MATE1	20[redacted]年[redacted]月
AD-141-2293	薬物相互作用	In Vitro Assessment of Human Cytochrome P450 Inhibition Potential of GS‑9883	20[redacted]年[redacted]月
AD-141-2294	薬物相互作用	In Vitro Assessment of Human UGT1A1 Inhibition Potential of GS-9883	20[redacted]年[redacted]月
TX-141-2031	反復投与毒性	26-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-9883-01 in Han Wistar Rats with a 4-Week Recovery Phase	20[redacted]年[redacted]月
TX-141-2032	反復投与毒性	39-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-9883-01 in Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Interim Sacrifice and a 4-Week Recovery Phase	20[redacted]年[redacted]月
TX-141-2004	がん原性	104-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with GS-9883-01 in Han Wistar Rats	20[redacted]年[redacted]月

2.3　臨床試験

2.3.1　海外における臨床開発

非臨床及び臨床試験の包括的プログラムにより、B/F/TAF 配合錠及び個々の成分の抗ウイルス活性を検討した。非臨床ウイルス学的試験では、生化学的及び細胞ベースの *in vitro* 試験系を用いて、BIC、FTC、TAF それぞれの活性及び併用時の活性を評価した。BIC、FTC、TAF、B/F/TAF の非臨床及び臨床ウイルス学的解析の結果は、それぞれ CTD モジュール 2.7.2 項、4.1 項及び 4.2 項に示した。

B/F/TAF 配合錠の有効性及び安全性を裏付ける主要試験として、ART 未治療の成人 HIV 感染被験者を対象とした 2 つの第 3 相試験（GS-US 380-1489 及び GS US 380 1490）、並びにウイルス学的抑制状態にある成人 HIV 感染被験者を対象とした 2 つの第 3 相試験（GS US 380 1844 及び GS US 380-1878）が実施された。これらの試験の概要を表 3 に示す。また、GS-US 380-1489 試験及び

GS US 380 1490 試験における 48 週時点の治療成績を表 4 に、GS US 380 1844 試験及び GS US 380-1878 試験の治療成績を表 5 に示す。試験の詳細は、CTD モジュール 2.5 項に示した。

2.3.2 国内における臨床開発

日本人及び白人健康被験者を対象として B/F/TAF 配合錠の薬物動態（PK）、安全性及び忍容性を検討する第 1 相単回投与試験（GS-US 380-1991）が実施された。計 50 例（日本人被験者 25 例、白人被験者 25 例）の被験者が組み入れられ、B/F/TAF 配合錠（50/200/25mg）を単回経口投与した。BIC、FTC、TAF 及び TAF の代謝物であるテノホビル（TDF）の薬物動態は日本人及び白人健康被験者間で同等であり、日本人の HIV 感染症患者に対する B/F/TAF 配合錠（50/200/25mg）の使用が支持された。また、日本人及び白人健康被験者における忍容性は良好であり、試験中に認められた有害事象の重症度は大部分が Grade1 であった。臨床検査値、バイタルサイン又は ECG において臨床的に重要な傾向は認められなかった。GS-US 380-1991 試験の概要を表 3 に示す。試験の詳細は、CTD モジュール 2.7.2 項に示した。

表 3　B/F/TAF 配合錠の主要試験

試験番号	試験名	試験期間
ART未治療の成人HIV感染被験者を対象とした第3相試験		
GS-US-380-1489	B/F/TAF と ABC/DTG/3TC の安全性及び有効性を比較評価する第 3 相、無作為化、二重盲検試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
GS-US-380-1490	B/F/TAFとDTG+F/TAFとの安全性及び有効性を比較評価する第3相、無作為化、二重盲検試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
ウイルス学的抑制状態にある成人HIV感染被験者を対象とした第3相試験		
GS-US-380-1844	DTG+ABC/3TC又はABC/DTG/3TCの固定用量配合錠（FDC）からB/F/TAFのFDCに切り替えた場合の安全性及び有効性を評価する第3相、無作為化、二重盲検試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
GS-US-380-1878	ブーストしたATV又はDRVと、FTC/TDF又はABC/3TCの併用投与のいずれかから、B/F/TAFに切り替えた場合の安全性及び有効性を評価する第3相、無作為化、非盲検試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
日本人及び白人の健康被験者を対象とした薬物動態試験		
GS-US-380-1991	日本人及び白人の健康被験者を対象とした B/F/TAFの固定用量配合錠（FDC）の薬物動態（PK）、安全性及び忍容性を検討する第1相単回投与試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 4　ART 未治療患者を対象とした
1489 試験及び試験 1490 における 48 週時のウイルス学的成績 [a]

	B/F/TAF (N = 634) [b]	**ABC/DTG/3TC (N = 315) [c]**	**DTG + FTC/TAF (N = 325) [d]**
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	91%	93%	93%
治療間の差（95%CI） B/F/TAF 群と対照群の差	-	-2.1% (-5.9%～1.6%)	-1.9% (-5.6%～1.8%)
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 [e]	3%	3%	1%
48 週時評価許容期間中のウイルス学的データなし	6%	4%	6%
有害事象又は死亡による治験薬投与中止 [f]	<1%	1%	1%
その他の理由による治験薬投与中止で、最後に測定した HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 [g]	4%	3%	4%
評価期間中のデータはないが、治験薬の投与を継続	2%	<1%	1%

a　48 週時評価の許容期間は Day 295 から Day 378 までとした。

b　試験 1489（N＝314）と試験 1490（N＝320）の併合

c　試験 1489

d　試験 1490

e　48 週時評価の許容期間中のウイルス量が 50 copies/mL 以上であった患者、有効性の欠如又は消失により投与を中止した患者、有害事象、死亡又は有効性の欠如／消失以外の理由により投与を中止し、投与中止時のウイルス量が 50 copies/mL 以上であった患者が含まれる。

f　Day 1 から評価許容期間を通して、いずれかの時点で有害事象又は死亡により投与を中止したため、この規定期間中のウイルス学的データが得られなかった患者が含まれる。

g　有害事象、死亡、又は有効性の欠如若しくは消失以外の理由（例：同意撤回、追跡不能など）により投与を中止した患者が含まれる。

表 5　ウイルス学的抑制状態にある HIV 感染被験者を対象とした 1844 及び試験 1878 における 48 週時のウイルス学的成績 [a]

	試験 1844		試験 1878	
	B/F/TAF（N＝282）	**ABC/DTG/3TC（N＝281）**	**B/F/TAF（N＝290）**	**ATV 又は DRV を含むレジメン（N＝287）**
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	94%	95%	92%	89%
治療間の差（95%CI）	-1.4%（-5.5%～2.6%）		3.2%（-1.6%～8.2%）	
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 [b]	1%	<1%	2%	2%
治療間の差（95%CI）	0.7%（-1.0%～2.8%）		0.0%（-2.5%～2.5%）	
48 週時評価許容期間中のウイルス学的データなし	5%	5%	6%	9%
有害事象又は中止による治験薬投与中止で、最後に測定した HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	2%	1%	1%	1%
その他の理由による治験薬投与中止で、最後に測定した HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 [c]	2%	3%	3%	7%
評価期間中のデータはないが、治験薬の投与を継続	2%	1%	2%	2%

a　48 週時評価許容期間は Day 295 から Day 378 までとした。

b　48 週時評価の許容期間中のウイルス量が 50 copies/mL 以上であった患者、有効性の欠如又は消失により投与を中止した患者、有効性の欠如／消失以外の理由により投与を中止し、投与中止時のウイルス量が 50 copies/mL 以上であった患者が含まれる。

c　有害事象、死亡又は有効性の欠如若しくは消失以外の理由（例：同意撤回、追跡不能など）により投与を中止した患者が含まれる。

3　本剤の臨床的位置付け

B/F/TAF は、強力な抗ウイルス活性を有し、既存の治療法に比べ安全性プロファイルが大きく改善されている。耐性発現に対する障壁が高く、骨／腎毒性を示すエビデンスや過敏反応に対するリスクは認められていない。HBV 又は HCV と HIV 1 の重複感染患者において忍容性のある安全性プロファイルが認められており、DDI を引き起こす可能性は低い。また、食事に関係なく投与可能であり、錠剤はより小型化されている。

B/F/TAF は、強力な抗ウイルス活性と良好な安全性／忍容性プロファイルを兼ね備え、ガイドラインで推奨される既存の ARV レジメンに優る様々なベネフィットにより、HIV 治療におけるアンメット・メディカルニーズを充足できると考えられる。B/F/TAF により、個々の成分に対する既知の耐性関連変異が認められない成人の HIV-1 感染症の治療に対し、1 日 1 回投与の新たな望ましい治療選択肢が提供されることとなる。

4 参考文献

抗 HIV 治療ガイドライン（2018 年 3 月版：平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業補助金エイズ対策政策研究事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班」）
Available at: http://www.haart-support.jp/pdf/guideline2018.pdf

厚生労働省エイズ動向委員会報告（2018 年 3 月 16 日）
Available at: http://api-net.jfap.or.jp/status/2018/1803/20180316.xlsx

Aldir I, Horta A, Serrado M. Single-tablet regimens in HIV: does it really make a difference? Curr Med Res Opin 2014;30 (1):89-97.

Costagliola D. Demographics of HIV and aging. Curr Opin HIV AIDS 2014;9 (4):294-301.

European AIDS Clinical Society (EACS). European AIDS Clinical Society (EACS) uidelines Version 8.2 January, 2017.

Gunthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2016:191-210. Vol 316).

Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Fact Sheet 2016. Available at: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf. 2016.

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)
Available at: http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf.
Last Updated 14 July. 2016.

Sax PE, DeJesus E, Crofoot G, Ward D, Benson P, Dretler R, et al. Bictegravir versus dolutegravir, each with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. The lancet. HIV 2017.

Sterrantino G, Santoro L, Bartolozzi D, Trotta M, Zaccarelli M. Self-reported adherence upports patient preference for the single tablet regimen (STR) in the current cART era.
Patient preference and adherence 2012;6:427-33.

ビクタルビ配合錠

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁
略号一覧表 3
1 外国における使用状況 5
2 外国における添付文書 6

略号一覧表

略号	英語	日本語
3TC or LAM	lamivudine	ラミブジン
ABC	abacavir	アバカビル
AE	adverse event	有害事象
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
ART	antiretroviral therapy	抗レトロウイルス療法
ARV	antiretroviral	抗レトロウイルス
ATV	atazanavir	アタザナビル
AUC_{inf}	area under the plasma concentration versus time curve extrapolated to infinite time	0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the last quantifiable concentration	0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
B/F/TAF	bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (coformulated)	ビクテグラビル／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド（配合錠）
BIC; B	bictegravir (previously referred to as GS-9883)	ビクテグラビル（GS-9883）
BMD	bone mineral density	骨密度
CD4	cluster determinant 4	表面抗原分類 4
CHB	chronic hepatitis B	B 型慢性肝炎
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum observed concentration of drug	最高濃度
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
COBI; C	cobicistat (GS-9350; Tybost®)	コビシスタット（Tybost®）
DRV	darunavir	ダルナビル
DTG	dolutegravir	ドルテグラビル
ECG	electrocardiogram	心電図
F/TAF	emtricitabine/tenofovir alafenamide (coformulated; Descovy®)	エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド（デシコビ®配合錠）
FDA	The United State Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FDC	fixed-dose combination	固定用量配合錠
FTC; F	emtricitabine (Emtriva®)	エムトリシタビン（エムトリバ®）
GS-9883	bictegravir	ビクテグラビル
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス

略号	英語	日本語
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV, HIV-1	human immunodeficiency virus, type 1	ヒト免疫不全ウイルス 1 型
INSTI	integrase strand-transfer inhibitor	インテグラーゼ阻害薬
NDA	new drug application	新薬承認申請
NNRTI	nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor	非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬
NRTI	nucleoside reverse transcriptase inhibitor	ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬
NtRTI	nucleotide reverse transcriptase inhibitor	ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬
PI	protease inhibitor	プロテアーゼ阻害薬
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SBR	stay on baseline regimen	ベースラインレジメンの継続投与
SD	standard deviation	標準偏差
TAF	tenofovir alafenamide (Vemlidy®)	テノホビル アラフェナミド（ベムリディ®）
TDF	tenofovir disoproxil fumarate (Viread®)	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（ビリアード®）
TFV	tenofovir	テノホビル

1　外国における使用状況

本剤は、米国で HIV-1 感染症の治療を適用として 2018 年 2 月に食品医薬品局（FDA）から承認を得ており、欧州では同様の適用及び販売名にて 2018 年 6 月に欧州委員会から承認を得ている。

2　　外国における添付文書

B/F/TAF の企業中核データシート（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日第[redacted] 版原文）を以下に添付する。また、米国添付文書（2018 年 2 月改訂）、欧州製品概要（2018 年 6 月 22 日版）及びそれらの日本語訳を以下に添付する。

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

BIKTARVY® (bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2018

WARNING: POST TREATMENT ACUTE EXACERBATION OF HEPATITIS B
See full prescribing information for complete boxed warning.

- **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 BIKTARVY. Closely monitor hepatic function in these patients. If appropriate, anti-hepatitis B therapy may be warranted. (5.1)**

----------INDICATIONS AND USAGE----------
BIKTARVY is a three-drug combination of bictegravir (BIC), a human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) integrase strand transfer inhibitor (INSTI), and emtricitabine (FTC) and tenofovir alafenamide (TAF), both HIV-1 nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), and is indicated as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in adults who have no antiretroviral treatment history or to replace the current antiretroviral regimen in those who are virologically suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) on a stable antiretroviral regimen for at least 3 months with no history of treatment failure and no known substitutions associated with resistance to the individual components of BIKTARVY. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Testing: Prior to or when initiating BIKTARVY test for hepatitis B virus infection. Prior to or when initiating BIKTARVY, and during treatment, assess serum creatinine, estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein in all patients as clinically appropriate. In patients with chronic kidney disease, also assess serum phosphorus. (2.1)
- Recommended dosage: One tablet taken once daily with or without food. (2.2)
- Renal impairment: BIKTARVY is not recommended in patients with estimated creatinine clearance below 30 mL per minute. (2.3)
- Hepatic impairment: BIKTARVY is not recommended in patients with severe hepatic impairment. (2.4)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Tablets: 50 mg of bictegravir (equivalent to 52.5 mg of bictegravir sodium), 200 mg of emtricitabine, and 25 mg of tenofovir alafenamide (equivalent to 28 mg of tenofovir alafenamide fumarate). (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
BIKTARVY is contraindicated to be co-administered with:
- dofetilide. (4)
- rifampin. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Immune reconstitution syndrome: May necessitate further evaluation and treatment. (5.3)
- New onset or worsening renal impairment: Assess serum creatinine, estimated creatinine clearance, urine glucose and urine protein when initiating BIKTARVY and during therapy as clinically appropriate in all patients. Also assess serum phosphorus in patients with chronic kidney disease. (5.4)
- Lactic acidosis/severe hepatomegaly with steatosis: Discontinue treatment in patients who develop symptoms or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity. (5.5)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reactions (incidence greater than or equal to 5%, all grades) are diarrhea, nausea, and headache. (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----------
- Because BIKTARVY is a complete regimen, coadministration with other antiretroviral medications for the treatment of HIV-1 infection is not recommended. (7.1)
- Consult the Full Prescribing Information prior to and during treatment for important drug interactions. (4, 5.2, 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)

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

Revised: 02/2018

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: POST TREATMENT ACUTE EXACERBATION OF HEPATITIS B
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Testing When Initiating and During Treatment with BIKTARVY
2.2 Recommended Dosage
2.3 Not Recommended in Patients with Severe Renal Impairment
2.4 Not Recommended in Patients with Severe Hepatic Impairment
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Severe Acute Exacerbation of Hepatitis B in Patients Coinfected with HIV-1 and HBV
5.2 Risk of Adverse Reactions or Loss of Virologic Response Due to Drug Interactions
5.3 Immune Reconstitution Syndrome
5.4 New Onset or Worsening Renal Impairment
5.5 Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Other Antiretroviral Medications
7.2 Potential for BIKTARVY to Affect Other Drugs
7.3 Potential Effect of Other Drugs on One or More Components of BIKTARVY
7.4 Drugs Affecting Renal Function
7.5 Established and Potentially Significant Drug Interactions
7.6 Drugs without Clinically Significant Interactions with BIKTARVY
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
14.1 Description of Clinical Trials
14.2 Clinical Trial Results in HIV-1 Subjects with No Antiretroviral Treatment History
14.3 Clinical Trial Results in HIV-1 Virologically-Suppressed Subjects Who Switched to BIKTARVY
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: POST TREATMENT ACUTE EXACERBATION OF HEPATITIS B

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 BIKTARVY.

Closely monitor hepatic function with both clinical and laboratory follow-up for at least several months in patients who are coinfected with HIV-1 and HBV and discontinue BIKTARVY. If appropriate, anti-hepatitis B therapy may be warranted *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

BIKTARVY is indicated as a complete regimen for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults who have no antiretroviral treatment history or to replace the current antiretroviral regimen in those who are virologically-suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) on a stable antiretroviral regimen for at least 3 months with no history of treatment failure and no known substitutions associated with resistance to the individual components of BIKTARVY.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Testing When Initiating and During Treatment with BIKTARVY

Prior to or when initiating BIKTARVY, test patients for hepatitis B virus infection *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Prior to or when initiating BIKTARVY, and during treatment with BIKTARVY, assess serum creatinine, estimated creatinine clearance, urine glucose and urine protein in all patients as clinically appropriate. In patients with chronic kidney disease, also assess serum phosphorus *[see Warnings and Precautions (5.4)].*

2.2 Recommended Dosage

BIKTARVY is a three-drug fixed dose combination product containing 50 mg of bictegravir (BIC), 200 mg of emtricitabine (FTC), and 25 mg of tenofovir alafenamide (TAF). The recommended dosage of BIKTARVY is one tablet taken orally once daily with or without food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.3 Not Recommended in Patients with Severe Renal Impairment

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

2.4 Not Recommended in Patients with Severe Hepatic Impairment

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

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Each BIKTARVY tablet contains 50 mg of bictegravir (BIC) (equivalent to 52.5 mg of bictegravir sodium), 200 mg of emtricitabine (FTC), and 25 mg of tenofovir alafenamide (TAF) (equivalent to 28 mg of tenofovir alafenamide fumarate). The tablets are purplish brown, capsule-shaped, film-coated, and debossed with “GSI” on one side and “9883” on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

BIKTARVY is contraindicated to be co-administered with:

- dofetilide due to the potential for increased dofetilide plasma concentrations and associated serious and/or life-threatening events *[see Drug Interactions (7.5)]*.
- rifampin due to decreased BIC plasma concentrations, which may result in the loss of therapeutic effect and development of resistance to BIKTARVY *[see Drug Interactions (7.5)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 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) infection before or when initiating antiretroviral therapy *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

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 BIKTARVY. Patients coinfected with HIV-1 and HBV who discontinue BIKTARVY should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months after stopping treatment. If appropriate, 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.

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

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

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

See Table 3 for steps to prevent or manage these possible and known significant drug interactions, including dosing recommendations. Consider the potential for drug interactions prior to and during BIKTARVY therapy; review concomitant medications during BIKTARVY therapy; and monitor for the adverse reactions associated with the concomitant drugs.

5.3 Immune Reconstitution Syndrome

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

Autoimmune disorders (such as Graves' disease, polymyositis, 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.

5.4 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 BIKTARVY, there have been no cases of Fanconi syndrome or Proximal Renal Tubulopathy (PRT). In clinical trials of BIKTARVY in subjects with no antiretroviral treatment history with eGFRs greater than 30 mL per minute, and in virologically suppressed subjects switched to BIKTARVY with eGFRs greater than 50 mL per minute, renal serious adverse events were encountered in less than 1% of subjects treated with BIKTARVY through Week 48 *[see Adverse Reactions (6.1)].* BIKTARVY is not recommended in patients with estimated creatinine clearance below 30 mL per minute.

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.

Prior to or when initiating BIKTARVY, and during treatment with BIKTARVY, assess serum creatinine, estimated creatinine clearance, urine glucose and urine protein in all patients as clinically appropriate. In patients with chronic kidney disease, also assess serum phosphorus. Discontinue BIKTARVY in patients who develop clinically significant decreases in renal function or evidence of Fanconi syndrome.

5.5 Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis

Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogs, including emtricitabine, a component of BIKTARVY, and tenofovir DF, another prodrug of tenofovir, alone or in combination with other antiretrovirals. Treatment with BIKTARVY 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).

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Severe Acute Exacerbations of Hepatitis B *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Immune Reconstitution Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- New Onset or Worsening Renal Impairment *[see Warnings and Precautions (5.4)].*
- Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis *[see Warnings and Precautions (5.5)].*

6.1 Clinical Trials Experience

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

Clinical Trials in Adults with No Antiretroviral Treatment History

The primary safety assessment of BIKTARVY was based on Week 48 data from two randomized, double-blind, active-controlled trials, Trial 1489 and Trial 1490, that enrolled 1274 HIV-1 infected adult subjects with no antiretroviral treatment history. A total of 634 subjects received one tablet of BIKTARVY once daily *[see Clinical Studies (14.2)]*.

The most common adverse reactions (all Grades) reported in at least 5% of subjects in the BIKTARVY group in either Trial 1489 or Trial 1490 were diarrhea, nausea, and headache. The proportion of subjects who discontinued treatment with BIKTARVY, abacavir [ABC]/dolutegravir [DTG]/ lamivudine [3TC]), or DTG + FTC/TAF, due to adverse events, regardless of severity, was 1%, 1%, and <1%, respectively. Table 1

displays the frequency of adverse reactions (all Grades) greater than or equal to 2% in the BIKTARVY group.

Table 1 Adverse Reactions[a] (All Grades) Reported in ≥ 2% of HIV-1 Infected Adults with No Antiretroviral Treatment History Receiving BIKTARVY in Trials 1489 or 1490 (Week 48 analysis)

	Trial 1489		Trial 1490	
Adverse Reactions	**BIKTARVY** N=314	**ABC/DTG/3TC** N=315	**BIKTARVY** N=320	**DTG + FTC/TAF** N=325
Diarrhea	6%	4%	3%	3%
Nausea	5%	17%	3%	5%
Headache	5%	5%	4%	3%
Fatigue	3%	3%	2%	2%
Abnormal dreams	3%	3%	<1%	1%
Dizziness	2%	3%	2%	1%
Insomnia	2%	3%	2%	<1%

a. Frequencies of adverse reactions are based on all adverse events attributed to trial drugs by the investigator. No adverse reactions of Grade 2 or higher occurred in ≥ 1% of subjects treated with BIKTARVY.

Additional adverse reactions (all Grades) occurring in less than 2% of subjects administered BIKTARVY in Trials 1489 and 1490 included vomiting, flatulence, dyspepsia, abdominal pain, rash, and depression.

Suicidal ideation, suicide attempt, and depression suicidal occurred in <1% of subjects administered BIKTARVY; all events were serious and primarily occurred in subjects with a preexisting history of depression, prior suicide attempt or psychiatric illness.

The majority (87%) of adverse events associated with BIKTARVY were Grade 1.

Clinical Trials in Virologically Suppressed Adults

The safety of BIKTARVY in virologically-suppressed adults was based on Week 48 data from 282 subjects in a randomized, double-blind, active-controlled trial (Trial 1844) in which virologically-suppressed subjects were switched from either DTG + ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to BIKTARVY; and Week 48 data from 290 subjects in an open-label, active-controlled trial in which virologically-suppressed subjects were switched from a regimen containing atazanavir (ATV) (given with cobicistat or ritonavir) or darunavir (DRV) (given with cobicistat or ritonavir) plus either FTC/TDF or ABC/3TC, to BIKTARVY (Trial 1878). Overall, the safety profile in virologically suppressed adult subjects in Trials 1844 and 1878 was similar to that in subjects with no antiretroviral treatment history *[see Clinical Studies (14.3)]*.

Laboratory Abnormalities

The frequency of laboratory abnormalities (Grades 3–4) occurring in at least 2% of subjects receiving BIKTARVY in Trials 1489 and 1490 are presented in Table 2.

Table 2 Laboratory Abnormalities (Grades 3–4) Reported in ≥ 2% of Subjects Receiving BIKTARVY in Trials 1489 or 1490 (Week 48 analysis)

	Trial 1489		Trial 1490	
Laboratory Parameter Abnormality[a]	**BIKTARVY** N=314	**ABC/DTG/3TC** N=315	**BIKTARVY** N=320	**DTG + FTC/TAF** N=325
Amylase (>2.0 x ULN)	2%	2%	2%	2%
ALT (>5.0 × ULN)	1%	1%	2%	1%
AST (>5.0 × ULN)	2%	1%	1%	3%
Creatine Kinase (≥10.0 × ULN)	4%	3%	4%	2%
Neutrophils (<750 mm^3)	2%	3%	2%	1%
LDL-cholesterol (fasted) (>190 mg/dL)	2%	3%	3%	3%

ULN = Upper limit of normal

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

Changes in Serum Creatinine: BIC has been shown to increase serum creatinine due to inhibition of tubular secretion of creatinine without affecting renal glomerular function *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*. Increases in serum creatinine occurred by Week 4 of treatment and remained stable through Week 48. In Trials 1489 and 1490, median (Q1, Q3) serum creatinine increased by 0.10 (0.03, 0.17) mg per dL from baseline to Week 48 in the BIKTARVY group and was similar to the comparator groups who received ABC/DTG/3TC, or DTG + FTC/TAF. There were no discontinuations due to renal adverse events through Week 48 in BIKTARVY clinical trials.

Changes in Bilirubin: In Trials 1489 and 1490, total bilirubin increases were observed in 12% of subjects administered BIKTARVY through Week 48. Increases were primarily Grade 1 (1.0 to 1.5 x ULN) (9%) and Grade 2 (1.5 to 2.5 x ULN) (3%). Graded bilirubin increases in the ABC/DTG/3TC, and DTG + FTC/TAF groups, were 4% and 6%, respectively. Increases were primarily Grade 1 (3% ABC/DTG/3TC and 5% DTG + FTC/TAF) or Grade 2 (1% ABC/DTG/3TC and 1% DTG + FTC/TAF). There were no discontinuations due to hepatic adverse events through Week 48 in BIKTARVY clinical studies.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Other Antiretroviral Medications

Because BIKTARVY is a complete regimen, coadministration with other antiretroviral medications for the treatment of HIV-1 infection is not recommended *[see Indications and Usage (1)]*. Comprehensive information regarding potential drug-drug interactions

with other antiretroviral medications is not provided because the safety and efficacy of concomitant HIV-1 antiretroviral therapy is unknown.

7.2 Potential for BIKTARVY to Affect Other Drugs

BIC inhibits organic cation transporter 2 (OCT2) and multidrug and toxin extrusion transporter 1 (MATE1) *in vitro*. Coadministration of BIKTARVY with drugs that are substrates of OCT2 and MATE1 (e.g., dofetilide) may increase their plasma concentrations (see Table 3).

7.3 Potential Effect of Other Drugs on One or More Components of BIKTARVY

BIC is a substrate of CYP3A and UGT1A1. A drug that is a strong inducer of CYP3A and also an inducer of UGT1A1 can substantially decrease the plasma concentrations of BIC which may lead to loss of therapeutic effect of BIKTARVY and development of resistance *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

The use of BIKTARVY with a drug that is a strong inhibitor of CYP3A and also an inhibitor of UGT1A1 may significantly increase the plasma concentrations of BIC (see Table 3).

TAF is a substrate of P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP). Co-administration of drugs that inhibit P-gp and BCRP may increase the absorption and plasma concentrations of TAF *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Co-administration of 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 BIKTARVY and development of resistance (see Table 3).

7.4 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 BIKTARVY 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 (5.4)]*.

7.5 Established and Potentially Significant Drug Interactions

Table 3 provides a listing of established or potentially clinically significant drug interactions with recommended prevention or management strategies. The drug interactions described are based on studies conducted with either BIKTARVY, the components of BIKTARVY (BIC, FTC, and TAF) as individual agents, or are drug interactions that may occur with BIKTARVY *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.2), and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Table 3 Established and Potentially Significant[a] Drug Interactions: Alteration in Regimen May be Recommended

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration[b]	Clinical Comment
Antiarrhythmics: dofetilide	↑ Dofetilide	Coadministration is contraindicated due to the potential for serious and/or life-threatening events associated with dofetilide therapy *[see Contraindications (4)]*.
Anticonvulsants: carbamazepine[c] oxcarbazepine phenobarbital phenytoin	↓ BIC ↓ TAF	Coadministration with alternative anticonvulsants should be considered.
Antimycobacterials: rifabutin[c] rifampin[c,d] rifapentine	↓ BIC ↓ TAF	Coadministration with rifampin is contraindicated due to the effect of rifampin on the BIC component of BIKTARVY *[see Contraindications (4)]*. Coadministration with rifabutin or rifapentine is not recommended.
Herbal Products: St. John's wort[e]	↓ BIC ↓ TAF	Coadministration with St. John's wort is not recommended.
Medications or oral supplements containing polyvalent cations (e.g., Mg, Al, Ca, Fe): Calcium or iron supplements[c] Cation-containing antacids or laxatives[c] Sucralfate Buffered medications	↓ BIC	Antacids containing Al/Mg or Calcium: BIKTARVY can be taken under fasting conditions 2 hours before antacids containing Al/Mg or calcium. Routine administration of BIKTARVY simultaneously with, or 2 hours after, antacids containing Al/Mg or calcium is not recommended. Supplements containing Calcium or Iron: BIKTARVY and supplements containing calcium or iron can be taken together with food. Routine administration of BIKTARVY under fasting conditions simultaneously with, or 2 hours after, supplements containing calcium or iron is not recommended.
Metformin	↑ Metformin	Refer to the prescribing information of metformin for assessing the benefit and risk of concomitant use of BIKTARVY and metformin.

a. Table is not all inclusive.
b. ↑ = Increase, ↓ = Decrease.
c. Drug-drug interaction study was conducted with either BIKTARVY or its components as individual agents.
d. Strong inducer of CYP3Aand P-gp, and inducer of UGT1A1.
e. The induction potency of St. John's wort may vary widely based on preparation.

7.6 Drugs without Clinically Significant Interactions with BIKTARVY

Based on drug interaction studies conducted with BIKTARVY or the components of BIKTARVY, no clinically significant drug interactions have been observed when BIKTARVY is combined with the following drugs: ethinyl estradiol, ledipasvir/sofosbuvir,

midazolam, norgestimate, sertraline, sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir, and sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

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 BIKTARVY 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 BIKTARVY during pregnancy to inform a drug-associated risk of birth defects and miscarriage. Bictegravir (BIC) and 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 overall risk of major birth defects for FTC 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) *(see Data)*. 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%. Methodological limitations of the APR include the use of MACDP as the external comparator group. The MACDP population is not disease-specific, evaluates women and infants from a limited geographic area, and does not include outcomes for births that occurred at less than 20 weeks gestation.

In animal reproduction studies, no evidence of adverse developmental outcomes was observed with the components of BIKTARVY at exposures that were either not maternally toxic (rabbits) or greater than (rats and mice) those in humans at the recommended human dose (RHD) (*see Data*). During organogenesis, systemic exposures (AUC) to BIC were approximately 36 (rats) and 0.6 times (rabbits), to FTC were approximately 60 (mice) and 108 times (rabbits), and to TAF were approximately 2 (rats) and 78 times (rabbits) the exposure at the RHD of BIKTARVY. In rat pre/postnatal development studies, maternal systemic exposures (AUC) were 30 times (BIC), 60 times (FTC), and 19 times (TDF) the exposures of each component in humans at the RHD.

Data

Human Data

Emtricitabine: Based on prospective reports to the APR of 3,406 exposures to FTC-containing regimens during pregnancy resulting in live births (including 2,326 exposed in the first trimester and 1,080 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 2.3% (95% CI: 1.7% to 3.0%) with first trimester exposure to FTC-containing regimens and 2.0% (95% CI: 1.3% to 3.1%) with the second/third trimester exposure to FTC-containing regimens.

Animal Data

Bictegravir: BIC was administered orally to pregnant rats (5, 30, or 300 mg/kg/day) and rabbits (100, 300, or 1000 mg/kg/day) on gestation days 7 through 17, and 7 through 19, respectively. No adverse embryo-fetal effects were observed in rats and rabbits at BIC exposures (AUC) of up to approximately 36 (rats) and 0.6 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD of BIKTARVY. Spontaneous abortion, increased clinical signs [fecal changes, thin body, and cold-to-touch], and decreased body weight were observed at a maternally toxic dose in rabbits (1000 mg/kg/day; approximately 1.4 times higher than human exposure at the RHD).

In a pre/postnatal development study, BIC was administered orally to pregnant rats (up to 300 mg/kg/day) from gestation days 6 to lactation/post-partum day 24. No significant adverse effects were observed in the offspring exposed daily from before birth (*in utero*) through lactation at maternal and pup exposures (AUC) of approximately 30 and 11 times higher, respectively, than human exposures at the RHD.

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 emtricitabine in mice at exposures approximately 60 times higher and in rabbits at approximately 108 times higher than human exposures at the RHD.

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 times higher than human exposures at the RHD.

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 of approximately 2 (rats) and 78 (rabbits) times higher than the exposure in humans at the recommended daily dose of BIKTARVY. TAF is rapidly converted to tenofovir; the observed tenofovir exposure in rats and rabbits were 55 (rats) and 86 (rabbits) times higher than human tenofovir exposures at the RHD. Since TAF is rapidly converted to tenofovir and lower tenofovir exposures in rats and mice were observed after TAF administration compared to TDF administration, a pre/postnatal development study in rats was conducted only with TDF. Doses up to 600 mg/kg/day were administered through lactation; no adverse effects were observed in the offspring on gestation day

7 [and lactation day 20] at tenofovir exposures of approximately 12 [19] times higher than the exposures in humans at the RHD of BIKTARVY.

8.2 Lactation

Risk Summary

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

It is not known whether BIKTARVY or all of the components of BIKTARVY are present in human breast milk, affects human milk production, or has effects on the breastfed infant. Based on published data, FTC has been shown to be present in human breast milk. BIC was detected in the plasma of nursing rat pups likely due to the presence of BIC in milk, and tenofovir has been shown to be present in the milk of lactating rats and rhesus monkeys after administration of TDF *(see Data)*. It is unknown if TAF is present in animal milk.

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 BIKTARVY.

Data

Animal Data

Bictegravir: BIC was detected in the plasma of nursing rat pups in the pre/postnatal development study (post-natal day 10), likely due to the presence of BIC in milk.

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. 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

Safety and effectiveness of BIKTARVY in pediatric patients less than 18 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of BIKTARVY did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and

over to determine whether they respond differently from younger subjects.

8.6 Renal Impairment

BIKTARVY is not recommended in patients with severe renal impairment (estimated creatinine clearance (CL_{cr}) below 30 mL per minute, estimated by Cockcroft-Gault (C-G). No dosage adjustment of BIKTARVY is recommended in patients with CL_{cr} greater than or equal to 30 mL per minute *[see Dosage and Administration (2.3)].*

8.7 Hepatic Impairment

No dosage adjustment of BIKTARVY is recommended in patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment. BIKTARVY has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C). Therefore, BIKTARVY is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment *[see Dosage and Administration (2.4) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

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

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.

Tenofovir is efficiently removed by hemodialysis with an extraction coefficient of approximately 54%.

11 DESCRIPTION

BIKTARVY (bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide) is a fixed dose combination tablet containing bictegravir (BIC), emtricitabine (FTC), and tenofovir alafenamide (TAF) for oral administration.

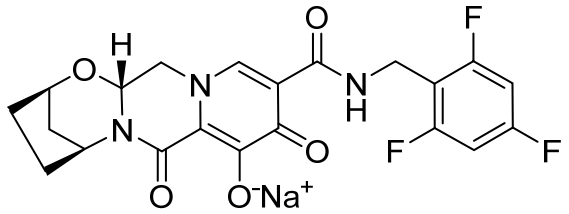
- BIC is an integrase strand transfer inhibitor (INSTI).
- FTC, a synthetic nucleoside analog of cytidine, is an HIV nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor (HIV NRTI).
- TAF, an HIV NRTI, is converted *in vivo* to tenofovir, an acyclic nucleoside phosphonate (nucleotide) analog of adenosine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

Each tablet contains 50 mg of BIC (equivalent to 52.5 mg of bictegravir sodium), 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 iron oxide black, iron oxide red, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, and titanium dioxide.

Bictegravir: The chemical name of bictegravir sodium is 2,5-Methanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazepine-10-carboxamide, 2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-8-hydroxy-7,9-dioxo-*N*-[(2,4,6-trifluorophenyl)methyl]-, sodium salt (1:1), (2*R*,5*S*,13a*R*)-.

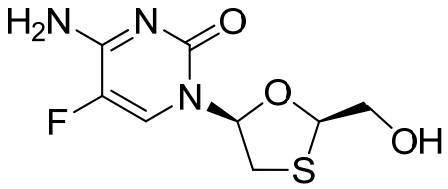
Bictegravir sodium has a molecular formula of $C_{21}H_{17}F_3N_3NaO_5$ and a molecular weight of 471.4 and has the following structural formula:



Bictegravir sodium is an off-white to yellow solid with a solubility of 0.1 mg per mL in water at 20 °C.

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.

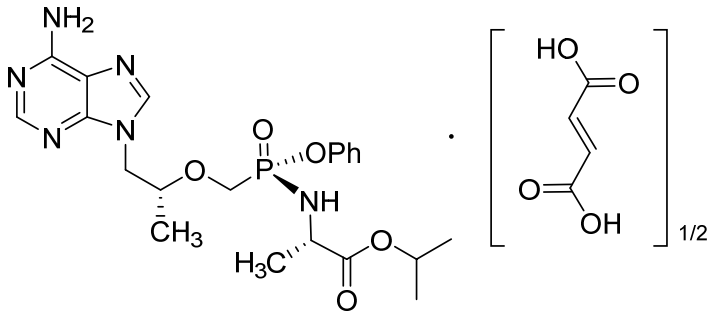
FTC has a molecular formula of $C_8H_{10}FN_3O_3S$ and a molecular weight of 247.2 and has the following structural formula:



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 $C_{21}H_{29}O_5N_6P \cdot ½(C_4H_4O_4)$ and a formula weight of 534.5 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

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

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

In a thorough QT/QTc trial in 48 healthy subjects, BIC at doses 1.5 and 6 times the recommended dose did not affect the QT/QTc interval and did not prolong the PR interval. In a thorough QT/QTc trial in 48 healthy subjects, TAF at the recommended dose or at a dose 5 times the recommended dose, did not affect the QT/QTc interval and did not prolong the PR interval. The effect of FTC on the QT interval is not known.

Effects on Serum Creatinine

Mean change from baseline in serum creatinine in healthy subjects who received BIC 75 mg (1.5 times the approved recommended dosage) once daily with food for 14 days was 0.1 mg per dL on Days 7 and 14 compared to placebo. BIC did not have a significant effect on the estimated creatinine clearance or on the actual glomerular filtration rate (determined by the clearance of probe drug, iohexol).

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetic (PK) properties of BIKTARVY components are provided in Table 4. The multiple dose PK parameters of BIKTARVY components (based on population pharmacokinetic analysis) are provided in Table 5.

Table 4 Pharmacokinetic Properties of the Components of BIKTARVY

		Bictegravir (BIC)	Emtricitabine (FTC)	Tenofovir Alafenamide (TAF)
Absorption				
T_{max} (h)[a]		2.0–4.0	1.5–2.0	0.5–2.0
Effect of high-fat meal (relative to fasting)[b]	AUC ratio	1.24 (1.16, 1.33)	0.96 (0.93, 0.99)	1.63 (1.43, 1.85)
	C_{max} ratio	1.13 (1.06, 1.20)	0.86 (0.78, 0.93)	0.92 (0.73, 1.14)
Distribution				
% bound to human plasma proteins		>99	<4	~80
Blood-to-plasma ratio		0.64	0.6	1.0
Elimination				
$t_{1/2}$ (h)[c]		17.3 (14.8, 20.7)	10.4 (9.0, 12.0)	0.51 (0.45, 0.62)[c]
Metabolism				
Metabolic pathway(s)		CYP3A UGT1A1	Not significantly metabolized	Cathepsin A[d] (PBMCs) CES1 (hepatocytes)
Excretion				
Major route of elimination		Metabolism	Glomerular filtration and active tubular secretion	Metabolism
% of dose excreted in urine[e]		35	70	<1
% of dose excreted in feces[e]		60.3	13.7	31.7

PBMCs=peripheral blood mononuclear cells; CES1=carboxylesterase 1

a. Values reflect administration of BIKTARVY with or without food.

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

c. $t_{1/2}$ values refer to median (Q1, Q3) terminal plasma half-life. Note that the active metabolite of TAF, tenofovir diphosphate, has a half-life of 150-180 hours within PBMCs.

d. *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.

e. Dosing in mass balance studies: single dose administration of [^{14}C] BIC; single dose administration of [^{14}C] FTC after multiple dosing of FTC for ten days; single dose administration of [^{14}C] TAF.

Table 5 Multiple Dose PK Parameters of BIC, FTC, and TAF Following Oral Administration of BIKTARVY in HIV-Infected Adults

Parameter Mean (CV%)	Bictegravir	Emtricitabine	Tenofovir Alafenamide
C_{max} (microgram per mL)	6.15 (22.9)	2.13 (34.7)	0.121 (15.4)
AUC_{tau} (microgram•h per mL)	102 (26.9)	12.3 (29.2)	0.142 (17.3)
C_{trough} (microgram per mL)	2.61 (35.2)	0.096 (37.4)	NA

CV=Coefficient of Variation; NA=Not Applicable

Specific Populations

Patients with Renal Impairment

No clinically relevant differences in the pharmacokinetics of BIC, TAF, or its metabolite tenofovir were observed between subjects with severe renal impairment (CLcr 15 to 29 mL per minute estimated by Cockcroft-Gault method) and healthy subjects.

Patients with Hepatic Impairment

Bictegravir: Clinically relevant changes in the pharmacokinetics of BIC were not observed in subjects with moderate (Child-Pugh Class B) 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 the pharmacokinetics of TAF or its metabolite tenofovir were not observed in subjects with mild or 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 BIC, FTC, and TAF have not been evaluated in subjects coinfected with hepatitis B and/or C virus.

Geriatric Patients

The pharmacokinetics of BIC, 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 3 trials of BIKTARVY showed that age did not have a clinically relevant effect on exposures of BIC and TAF up to 74 years of age *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

Race and Gender

No clinically relevant changes in the pharmacokinetics of BIC, FTC, and TAF were observed based on gender or race.

Drug Interaction Studies

As BIKTARVY is a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection, comprehensive information regarding potential drug-drug interactions with other antiretroviral agents is not provided.

BIC is a substrate of CYP3A and UGT1A1.

BIC is an inhibitor of OCT2 and MATE1. At clinically relevant concentrations, BIC is not an inhibitor of hepatic transporters OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BSEP, renal transporters OAT1 and OAT3, or CYP (including CYP3A) or UGT1A1 enzymes.

TAF is a substrate of P-gp and BCRP.

At clinically relevant concentrations, TAF is not an inhibitor of drug transporters P-gp, BCRP, hepatic transporters OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BSEP, renal transporters OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, or CYP (including CYP3A) or UGT1A1 enzymes.

Drug interaction studies were conducted with BIKTARVY or its components. Tables 6 and 7 summarize the pharmacokinetic effects of other drugs on BIC and TAF, respectively. Table 8 summarizes the pharmacokinetic effects of BIKTARVY or its components on other drugs.

Effect of Other Drugs on BIKTARVY Components

Table 6 Effect of Other Drugs on BIC[a]

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	BIC (mg)	Mean Ratio of BIC Pharmacokinetic Parameters (90% CI); No effect = 1.00		
			C_{max}	AUC	C_{min}
Ledipasvir/ Sofosbuvir (fed)	90/400 once daily	75 once daily	0.98 (0.94, 1.03)	1.00 (0.97, 1.03)	1.04 (0.99, 1.09)
Rifabutin (fasted)	300 once daily	75 once daily	0.80 (0.67, 0.97)	0.62 (0.53, 0.72)	0.44 (0.37, 0.52)
Rifampin (fed)	600 once daily	75 single dose	0.72 (0.67, 0.78)	0.25 (0.22, 0.27)	NA
Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir (fed)	400/100/100+100 voxilaprevir[b] once daily	50 once daily	0.98 (0.94, 1.01)	1.07 (1.03, 1.10)	1.10 (1.05, 1.17)
Voriconazole (fasted)	300 twice daily	75 single dose	1.09 (0.96, 1.23)	1.61 (1.41, 1.84)	NA

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	BIC (mg)	Mean Ratio of BIC Pharmacokinetic Parameters (90% CI); No effect = 1.00		
			C_{max}	AUC	C_{min}
Maximum strength antacid (simultaneous administration, fasted)	20 mL[c] single dose (oral)	50 single dose	0.20 (0.16, 0.24)	0.21 (0.18, 0.26)	NA
Maximum strength antacid (2 h after BIKTARVY fasted)	20 mL[c] single dose (oral)	50 single dose	0.93 (0.88, 1.00)	0.87 (0.81, 0.93)	NA
Maximum strength antacid (2 h before BIKTARVY fasted)	20 mL[c] single dose (oral)	50 single dose	0.42 (0.33, 0.52)	0.48 (0.38, 0.59)	NA
Maximum strength antacid (simultaneous administration, fed[d])	20 mL[c] single dose (oral)	50 single dose	0.51 (0.43, 0.62)	0.53 (0.44, 0.64)	NA
Calcium carbonate (simultaneous administration, fasted)	1200 single dose	50 single dose	0.58 (0.51, 0.67)	0.67 (0.57, 0.78)	NA
Calcium carbonate (simultaneous administration, fed[d])	1200 single dose	50 single dose	0.90 (0.78, 1.03)	1.03 (0.89, 1.20)	NA
Ferrous fumarate (simultaneous administration, fasted)	324 single dose	50 single dose	0.29 (0.26, 0.33)	0.37 (0.33, 0.42)	NA
Ferrous fumarate (simultaneous administration, fed[d])	324 single dose	50 single dose	0.75 (0.65, 0.87)	0.84 (0.74, 0.95)	NA

NA= Not Applicable

a. All interaction studies conducted in healthy volunteers.

b. Study conducted with additional voxilaprevir 100 mg to achieve voxilaprevir exposures expected in HCV-infected patients.

c. Maximum strength antacid contained 80 mg aluminum hydroxide, 80 mg magnesium hydroxide, and 8 mg simethicone, per mL.

d. Reference treatment administered under fasted conditions.

Table 7 Effect of Other Drugs on TAF[a]

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	Tenofovir Alafenamide (mg)	Mean Ratio of Tenofovir Alafenamide Pharmacokinetic Parameters (90% CI); No effect = 1.00		
			C_{max}	AUC	C_{min}
Carbamazepine	300 twice daily	25 single dose[b]	0.43 (0.36, 0.51)	0.46 (0.40, 0.54)	NA
Ledipasvir/sofosbuvir	90/400 once daily	25 once daily	1.17 (1.00, 1.38)	1.27 (1.19, 1.34)	NA
Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir	400/100/100 +100 voxilaprevir[c] once daily	25 once daily	1.28 (1.09, 1.51)	1.57 (1.44, 1.71)	NA

NA= Not Applicable

a. All interaction studies conducted in healthy volunteers.

b. Study conducted with emtricitabine/tenofovir alafenamide.

c. Study conducted with additional voxilaprevir 100 mg to achieve voxilaprevir exposures expected in HCV-infected patients.

Effect of BIKTARVY Components on Other Drugs

Table 8 Effect of Components of BIKTARVY on Other Drugs[a]

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	BIC (mg)	TAF (mg)	Mean Ratio of Coadministered Drug Pharmacokinetic Parameters (90% CI); No effect = 1.00		
				C_{max}	AUC	C_{min}
Ledipasvir	90/400 once daily	75 once daily	25 once daily	0.85 (0.81, 0.90)	0.87 (0.83, 0.92)	0.90 (0.84, 0.96)
Sofosbuvir				1.11 (1.00, 1.24)	1.07 (1.01, 1.13)	NA
GS-331007[b]				1.10 (1.07, 1.13)	1.11 (1.08, 1.14)	1.02 (0.99, 1.06)
Metformin	500 twice daily	50 once daily	25 once daily	1.28 (1.21, 1.36)	1.39 (1.31, 1.48)	1.36 (1.21, 1.53)
Midazolam	2 single dose	50 once daily	25 once daily	1.03 (0.87, 1.23)	1.15 (1.00, 1.31)	NA
Norelgestromin	norgestimate 0.180/0.215/0.250 once daily / ethinyl estradiol 0.025 once daily	75 once daily	-	1.23 (1.14, 1.32)	1.08 (1.05, 1.10)	1.10 (1.05, 1.15)
Norgestrel				1.15 (1.10, 1.21)	1.13 (1.07, 1.19)	1.14 (1.06, 1.22)
Ethinyl estradiol				1.15 (1.03, 1.27)	1.04 (0.99, 1.10)	1.05 (0.95, 1.14)

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	BIC (mg)	TAF (mg)	Mean Ratio of Coadministered Drug Pharmacokinetic Parameters (90% CI); No effect = 1.00		
				C_{max}	AUC	C_{min}
Norelgestromin	norgestimate 0.180/0.215/0.250 once daily / ethinyl estradiol 0.025 once daily	-	25 once daily[c]	1.17 (1.07,1.26)	1.12 (1.07,1.17)	1.16 (1.08, 1.24)
Norgestrel				1.10 (1.02, 1.18)	1.09 (1.01, 1.18)	1.11 (1.03, 1.20)
Ethinyl estradiol				1.22 (1.15, 1.29)	1.11 (1.07, 1.16)	1.02 (0.92, 1.12)
Sertraline	50 single dose	-	10 once daily[d]	1.14 (0.94, 1.38)	0.93 (0.77, 1.13)	NA
Sofosbuvir	400/100/100+ 100[e] once daily	50 once daily	25 once daily	1.14 (1.04,1.25)	1.09 (1.02, 1.15)	NA
GS-331007[b]				1.03 (0.99,1.06)	1.03 (1.00,1.06)	1.01 (0.98, 1.05)
Velpatasvir				0.96 (0.91,1.01)	0.96 (0.90, 1.02)	0.94 (0.88, 1.01)
Voxilaprevir				0.90 (0.76, 1.06)	0.91 (0.80, 1.03)	0.97 (0.88, 1.06)

NA= Not Applicable

a. All interaction studies conducted in healthy volunteers.
b. The predominant circulating nucleoside metabolite of sofosbuvir.
c. Study conducted with emtricitabine/tenofovir alafenamide.
d. Study conducted with elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide.
e. Study conducted with additional voxilaprevir 100 mg to achieve voxilaprevir exposures expected in HCV-infected patients.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Bictegravir: BIC inhibits the strand transfer activity of HIV-1 integrase (integrase strand transfer inhibitor; INSTI), an HIV-1 encoded enzyme that is required for viral replication. Inhibition of integrase prevents the integration of linear HIV-1 DNA into host genomic DNA, blocking the formation of the HIV-1 provirus and propagation of the virus.

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, Ɛ, and mitochondrial DNA polymerase γ.

Tenofovir Alafenamide: TAF is a phosphonamidate 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 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

The triple combination of BIC, FTC, and TAF was not antagonistic with respect to antiviral activity in cell culture.

Bictegravir: The antiviral activity of BIC against laboratory and clinical isolates of HIV-1 was assessed in lymphoblastoid cell lines, PBMCs, primary monocyte/macrophage cells, and CD4+ T-lymphocytes. In MT-4 cells (human lymphoblastoid T-cell line) acutely infected with HIV-1 IIIB, the mean 50% effective concentration (EC_{50}) was 2.4±0.4 nM, and the protein-adjusted EC_{95} value was 361 nM (0.162 micrograms per mL). BIC displayed antiviral activity in activated PBMCs against clinical isolates of HIV-1 representing groups M, N, and O, including subtypes A, B, C, D, E, F, and G, with a median EC_{50} value of 0.55 nM (range <0.05 to 1.71 nM). The EC_{50} value against a single HIV-2 isolate was 1.1 nM.

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 PBMCs. In PBMCs acutely infected with HIV-1 subtypes A, B, C, D, E, F, and G, the median EC_{50} value for FTC was 9.5 nM (range 1 to 30 nM) and against HIV-2 was 7 nM.

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 subtypes A, B, C, D, E, F, and G (EC_{50} values ranged from 0.1 to 12 nM) and strain specific activity against HIV-2 (EC_{50} values ranged from 0.9 to 2.6 nM).

Resistance

In Cell Culture

Bictegravir: HIV-1 isolates with reduced susceptibility to BIC have been selected in cell culture. In one selection with BIC, a virus pool emerged expressing amino acid substitutions M50I and R263K in the HIV-1 integrase. M50I, R263K, and M50I+R263K substitutions, when introduced into a wild-type virus by site-directed mutagenesis, conferred 1.3-, 2.2-, and 2.9-fold reduced susceptibility to BIC, respectively. In a second selection, emergence of amino acid substitutions T66I and

S153F was detected, and 0.4-, 1.9-, and 0.5-fold reductions in BIC susceptibility were observed with T66I, S153F, and T66I+S153F, respectively. In addition, S24G and E157K substitutions emerged during the selection process.

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

In Subjects with No Antiretroviral Treatment History: Pooled genotypic resistance analyses were performed on paired baseline and on-treatment HIV-1 isolates from subjects receiving BIKTARVY through Week 48 in Trials 1489 and 1490 *[see Clinical Studies (14)]* who had HIV-1 RNA greater than or equal to 200 copies/mL at the time of confirmed virologic failure, Week 48, or early study drug discontinuation. No specific amino acid substitutions emerged consistently in the 8 treatment failure subjects with evaluable genotypic resistance data and failed to establish an association with genotypic BIC resistance. There were no treatment-emergent NRTI resistance-associated substitutions detected in the 8 evaluated treatment failure isolates. Phenotypic resistance analyses of failure isolates found fold-changes in drug susceptibility below the biological or clinical cutoffs for BIC, FTC, and TFV, compared to wild-type reference HIV-1.

In Virologically Suppressed Subjects: In 2 switch trials, Trials 1844 and 1878 *[see Clinical Studies (14)]*, of virologically suppressed HIV-1 infected subjects (n=572), only one subject with virologic rebound in the resistance analysis population had IN genotypic and phenotypic data, and 2 rebounders had RT genotypic and phenotypic data. No subjects had HIV-1 with treatment-emergent genotypic or phenotypic resistance to BIC, FTC, or TAF.

Cross-Resistance

Bictegravir: Cross-resistance has been observed among INSTIs. The susceptibility of BIC was tested against 64 clinical isolates expressing known INSTI resistance-associated substitutions listed by IAS-USA (20 with single substitutions and 44 with 2 or more substitutions). Isolates with a single INSTI-resistance substitution including E92Q, T97A, Y143C/R, Q148R, and N155H showed less than 2-fold reduced susceptibility to BIC. All isolates (n=14) with more than 2.5-fold reduced susceptibility to BIC (above the biological cutoff for BIC) contained G140A/C/S and Q148H/R/K substitutions; the majority (64.3%, 9/14) had a complex INSTI resistance pattern with an additional INSTI-resistance substitution L74M, T97A, or E138A/K. Of those evaluated isolates containing G140A/C/S and Q148H/R/K substitutions in the absence of additional INSTI-resistance substitutions, 38.5% (5/13) showed more than 2.5-fold reduction. In addition, site-directed mutant viruses with G118R

(dolutegravir and raltegravir treatment-emergent substitution) and G118R+T97A had 3.4- and 2.8-fold reduced susceptibility to BIC, respectively.

BIC demonstrated equivalent antiviral activity with less than 2-fold reductions in susceptibility against HIV-1 variants expressing substitutions associated with resistance to NNRTIs, NRTIs, and PIs, compared with the wild-type virus.

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

Tenofovir Alafenamide: Cross-resistance has been observed among NRTIs. 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

Bictegravir

BIC was not carcinogenic in a 6-month rasH2 transgenic mouse study at doses of up to 100 mg/kg/day in males and 300 mg/kg/day in females. A carcinogenicity study in rats is ongoing.

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

BIC did not affect fertility, reproductive performance or embryonic viability in male and female rats at 29 times higher exposures (AUC) than in humans at the recommended dose of 50 mg BIC in BIKTARVY.

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 (25 times the human systemic exposure at the recommended dose of 200 mg per day in BIKTARVY) or in rats at doses up to 600 mg per kg per day (30 times the human systemic exposure at the recommended dose in BIKTARVY).

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 dose in BIKTARVY. 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 dose in BIKTARVY.

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 151 times (mice) and 51 times (rat) those observed in humans after administration of the daily recommended dose of BIKTARVY. At the high dose in female mice, liver adenomas were increased at tenofovir exposures approximately 10 times (300 mg TDF) and 151 times (BIKTARVY) 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 155 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 7 (TAF) and 14 (tenofovir) times the exposure seen in humans with the recommended daily TAF dose in BIKTARVY.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Description of Clinical Trials

The efficacy and safety of BIKTARVY were evaluated in the trials summarized in Table 9.

Table 9 Trials Conducted with BIKTARVY in Subjects with HIV-1 Infection

Trial	Population	Trial Arms (N)	Timepoint (Week)
Trial1489[a] (NCT 02607930)	Adults with no antiretroviral treatment history	BIKTARVY (314) ABC/DTG/3TC (315)	48
Trial 1490[a] (NCT 02607956)		BIKTARVY (320) DTG + FTC/TAF(325)	48
Trial 1844[a] (NCT 02603120)	Virologically-suppressed[c] adults	BIKTARVY (282) ABC/DTG/3TC (281)	48
Trial 1878[b] (NCT 02603107)		BIKTARVY (290) ATV or DRV (with cobicistat or ritonavir) plus either FTC/TDF or ABC/3TC (287)	48

a. Randomized, double blind, active controlled trial.
b. Randomized, open label, active controlled trial.
c. HIV-1 RNA less than 50 copies per mL at baseline.

14.2 Clinical Trial Results in HIV-1 Subjects with No Antiretroviral Treatment History

In Trial 1489, subjects were randomized in a 1:1 ratio to receive either BIKTARVY (N=314) or ABC/DTG/3TC (600 mg/50 mg/300 mg) (N=315) once daily. In Trial 1490, subjects were randomized in a 1:1 ratio to receive either BIKTARVY (N=320) or DTG + FTC/TAF (50 mg + 200 mg/25 mg) (N=325) once daily.

In Trial 1489, the mean age was 34 years (range 18–71), 90% were male, 57% were White, 36% were Black, and 3% were Asian. 22% percent of patients identified as Hispanic/Latino. The mean baseline plasma HIV-1 RNA was 4.4 $\log_{10}$ copies/mL (range 1.3–6.5). The mean baseline CD4+ cell count was 464 cells per mm^3 (range 0–1424) and 11% had CD4+ cell counts less than 200 cells per mm^3. 16% of subjects had baseline viral loads greater than 100,000 copies per mL.

In Trial 1490, the mean age was 37 years (range 18–77), 88% were male, 59% were White, 31% were Black, and 3% were Asian. 25% percent of patients identified as Hispanic/Latino. The mean baseline plasma HIV-1 RNA was 4.4 $\log_{10}$ copies/mL (range 2.3–6.6). The mean baseline CD4+ cell count was 456 cells per mm^3 (range 2–1636) and 12% had CD4+ cell counts less than 200 cells per mm^3. 19% of subjects had baseline viral loads greater than 100,000 copies per mL.

In both trials, subjects were stratified by baseline HIV-1 RNA (less than or equal to 100,000 copies per mL, greater than 100,000 copies per mL to less than or equal to 400,000 copies per mL, or greater than 400,000 copies per mL), by CD4 count (less than 50 cells per mm^3, 50-199 cells per mm^3, or greater than or equal to 200 cells per mm^3), and by region (US or ex-US).

Treatment outcomes of Trials 1489 and 1490 through Week 48 are presented in Table 10.

Table 10 Virologic Outcomes of Randomized Treatment in Trials 1489 and 1490 at Week 48[a] in Subjects with No Antiretroviral Treatment History

	Trial 1489		Trial 1490	
	BIKTARVY (N=314)	**ABC/DTG/3TC** (N=315)	**BIKTARVY** (N=320)	**DTG + FTC/TAF** (N=325)
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	92%	93%	89%	93%
Treatment Difference (95% CI) BIKTARVY vs. Comparator	-0.6% (-4.8% to 3.6%)		-3.5% (-7.9% to 1.0%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL[b]	1%	3%	4%	1%
No Virologic Data at Week 48 Window	7%	4%	6%	6%
Discontinued Study Drug Due to AE or Death[c]	0	1%	1%	1%
Discontinued Study Drug Due to Other Reasons and Last Available HIV-1 RNA <50 copies/mL[d]	5%	3%	3%	4%
Missing Data During Window but on Study Drug	2%	<1%	2%	1%

a. Week 48 window was between Day 295 and 378 (inclusive).

b. Includes subjects who had ≥ 50 copies/mL in the Week 48 window; subjects who discontinued early due to lack or loss of efficacy; subjects who discontinued for reasons other than an adverse event (AE), death or lack or loss of efficacy and at the time of discontinuation had a viral value of ≥ 50 copies/mL.

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

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

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

In Trials 1489 and 1490, the mean increase from baseline in CD4+ count at Week 48 was 233 and 229 cells per mm^3 in the BIKTARVY and ABC/DTG/3TC groups, respectively, and 180 and 201 cells per mm^3 in the BIKTARVY and DTG + FTC/TAF groups, respectively.

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

In Trial 1844, the efficacy and safety of switching from a regimen of DTG + ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to BIKTARVY were evaluated in a randomized, double-blind trial of virologically-suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) HIV-1 infected adults (N=563, randomized and dosed). Subjects must have been stably suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) on their baseline regimen for at least 3 months prior to trial entry and had no history of treatment failure. Subjects were randomized in a 1:1

ratio to either switch to BIKTARVY at baseline (N=282), or stay on their baseline antiretroviral regimen (N=281). Subjects had a mean age of 45 years (range 20–71), 89% were male, 73% were White, and 22% were Black. 17% of subjects identified as Hispanic/Latino. The mean baseline CD4+ cell count was 723 cells per mm^3 (range 124–2444).

In Trial 1878, the efficacy and safety of switching from either ABC/3TC or FTC/TDF (200/300 mg) plus ATV or DRV (given with either cobicistat or ritonavir) to BIKTARVY were evaluated in a randomized, open-label study of virologically-suppressed HIV-1 infected adults (N=577, randomized and dosed). Subjects must have been stably suppressed on their baseline regimen for at least 6 months, must not have been previously treated with any INSTI, and had no history of treatment failure. Subjects were randomized in a 1:1 ratio to either switch to BIKTARVY (N=290) or stay on their baseline antiretroviral regimen (N=287). Subjects had a mean age of 46 years (range 20–79), 83% were male, 66% were White, and 26% were Black. 19% of subjects identified as Hispanic/Latino. The mean baseline CD4+ cell count was 663 cells per mm^3 (range 62–2582). Subjects were stratified by prior treatment regimen. At screening, 15% of subjects were receiving ABC/3TC plus ATV or DRV (given with either cobicistat or ritonavir) and 85% of subjects were receiving FTC/TDF plus ATV or DRV (given with either cobicistat or ritonavir).

Treatment outcomes of Trials 1844 and 1878 through Week 48 are presented in Table 11.

Table 11 Virologic Outcomes of Trials 1844 and 1878 at Week 48[a] in Virologically-Suppressed Subjects who Switched to BIKTARVY

	Trial 1844		Trial 1878	
	BIKTARVY (N=282)	**ABC/DTG/3TC** (N=281)	**BIKTARVY** (N=290)	**ATV- or DRV-based regimen[b]** (N=287)
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL[c]	1%	<1%	2%	2%
Treatment Difference (95% CI)	0.7% (-1.0% to 2.8%)		0.0% (-2.5% to 2.5%)	
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	94%	95%	92%	89%
No Virologic Data at Week 48 Window	5%	5%	6%	9%
Discontinued Study Drug Due to AE or Death and Last Available HIV-1 RNA < 50 copies/mL	2%	1%	1%	1%
Discontinued Study Drug Due to Other Reasons and Last Available HIV-1 RNA < 50 copies/mL[d]	2%	3%	3%	7%
Missing Data During Window but on Study Drug	2%	1%	2%	2%

a. Week 48 window was between Day 295 and 378 (inclusive).
b. ATV given with cobicistat or ritonavir or DRV given with cobicistat or ritonavir plus either FTC/TDF or ABC/3TC.
c. Includes subjects who had ≥ 50 copies/mL in the Week 48 window; subjects who discontinued early due to lack or loss of efficacy; subjects who discontinued for reasons other than lack or loss of efficacy and at the time of discontinuation had a viral value of ≥ 50 copies/mL.
d. Includes subjects who discontinued for reasons other than an AE, death, or lack or loss of efficacy, e.g., withdrew consent, loss to follow-up, etc.

In Trial 1844, treatment outcomes between treatment groups were similar across subgroups by age, sex, race, and region. The mean change from baseline in CD4+ count at Week 48 was -31 cells per mm^3 in subjects who switched to BIKTARVY and 4 cells per mm^3 in subjects who stayed on ABC/DTG/3TC.

In Trial 1878, treatment outcomes between treatment groups were similar across subgroups by age, sex, race, and region. The mean change from baseline in CD4+ count at Week 48 was 25 cells per mm^3 in patients who switched to BIKTARVY and 0 cells per mm^3 in patients who stayed on their baseline regimen.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

BIKTARVY tablets are purplish brown, capsule-shaped, and film-coated with “GSI” debossed on one side and “9883” on the other side. Each bottle contains 30 tablets (NDC 61958-2501-1), a silica gel desiccant, polyester coil, and is closed with a child-resistant closure. Each BIKTARVY tablet contains 50 mg of bictegravir (BIC), 200 mg of emtricitabine (FTC), and 25 mg of tenofovir alafenamide (TAF).

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).

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 BIKTARVY *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Advise the patient to not discontinue BIKTARVY without first informing their healthcare provider.

Drug Interactions

BIKTARVY may interact with certain drugs; therefore, advise patients to report to their healthcare provider the use of any other prescription or non-prescription medication or herbal products including St. John’s wort *[see Contraindications (4) and Drug Interactions (7)]*.

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 (5.2)]*.

Renal Impairment

Advise patients to avoid taking BIKTARVY 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 (5.4)].*

Lactic Acidosis and Severe Hepatomegaly

Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with use of drugs similar to BIKTARVY. Advise patients that they

should stop BIKTARVY if they develop clinical symptoms suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Missed Dosage

Inform patients that it is important to take BIKTARVY 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 BIKTARVY *[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)].*

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

© 2018 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved.

Patient Information
BIKTARVY® (bik-TAR-vee)
(bictegravir, emtricitabine,
and tenofovir alafenamide)
tablets

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

What is the most important information I should know about BIKTARVY?

BIKTARVY can cause serious side effects, including:

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

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

What is BIKTARVY?

BIKTARVY is a prescription medicine that is used without other anti-HIV-1 medicines to treat Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) in adults:

- who have not received anti-HIV-1 medicines in the past, **or**
- to replace their current anti-HIV-1 medicines for people whose healthcare provider determines that they meet certain requirements.

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

BIKTARVY contains the medicines bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide.

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

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

- dofetilide
- rifampin

What should I tell my healthcare provider before taking BIKTARVY?

Before taking BIKTARVY, tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:

- have liver problems, including hepatitis B virus infection
- have kidney problems
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if BIKTARVY can harm your unborn baby. Tell your healthcare provider if you become pregnant during treatment with BIKTARVY.

  Pregnancy Registry: There is a pregnancy registry for women who take BIKTARVY 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 BIKTARVY.
  - 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 BIKTARVY can pass to your baby in your breast milk. It is not known if the other medicines in BIKTARVY 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, antacids, laxatives, vitamins, and herbal supplements.

Some medicines may interact with BIKTARVY. 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 BIKTARVY.
- **Do not start a new medicine without telling your healthcare provider.** Your healthcare provider can tell you if it is safe to take BIKTARVY with other medicines.

How should I take BIKTARVY?

- Take BIKTARVY exactly as your healthcare provider tells you to take it. BIKTARVY is taken by itself (not with other HIV-1 medicines) to treat HIV-1 infection.
- Take BIKTARVY 1 time each day with or without food.
- Do not change your dose or stop taking BIKTARVY without first talking with your healthcare provider. Stay under a healthcare provider's care during treatment with BIKTARVY.
- If you take antacids that contain aluminum, magnesium, or calcium, take BIKTARVY on an empty stomach 2 hours before you take these antacids.
- If you take supplements that contain iron or calcium, take these supplements with food at the same time that you take BIKTARVY.
- Do not miss a dose of BIKTARVY.
- If you take too much BIKTARVY, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.
- When your BIKTARVY 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 BIKTARVY and become harder to treat.

What are the possible side effects of BIKTARVY?

BIKTARVY may cause serious side effects, including:

- **See "What is the most important information I should know about BIKTARVY?"**
- **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 when starting and during treatment with BIKTARVY. Your healthcare provider may tell you to stop taking BIKTARVY if you develop new or worse kidney problems.
- **Too much lactic acid in your blood (lactic acidosis).** Too much lactic acid is a serious but rare medical emergency that can lead to death. **Tell your healthcare provider right away if you get these symptoms:** weakness or being more tired than usual, unusual muscle pain, being short of breath or fast breathing, stomach pain with nausea and vomiting, cold or blue hands and feet, feel dizzy or lightheaded, or a fast or abnormal heartbeat.
- **Severe liver problems.** In rare cases, severe liver problems can happen that can lead to death. **Tell your healthcare provider right away if you get these symptoms:** skin or the white part of your eyes turns yellow, dark "tea-colored" urine, light-colored stools, loss of appetite for several days or longer, nausea, or stomach-area pain.

The most common side effects of BIKTARVY are diarrhea, nausea, and headache.
These are not all the possible side effects of BIKTARVY.
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 BIKTARVY?

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

Keep BIKTARVY and all medicines out of reach of children.

General information about the safe and effective use of BIKTARVY.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use BIKTARVY for a condition for which it was not prescribed. Do not give BIKTARVY 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 BIKTARVY that is written for health professionals.

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

What are the ingredients in BIKTARVY?

Active ingredients: bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide.
Inactive ingredients: croscarmellose sodium, magnesium stearate, and microcrystalline cellulose.
The tablets are film-coated with a coating material containing iron oxide black, iron oxide red, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, and titanium dioxide.

Manufactured and distributed by: Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA 94404
BIKTARVY is a trademark of Gilead Sciences, Inc., or its related companies. All other trademarks referenced herein are the property of their respective owners.
© 2018 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved. 210251-GS-000

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Issued: 02/2018

添付文書ハイライト情報
ここに挙げているハイライト情報は、BIKTARVY を安全かつ効果的に使用するための情報をすべて網羅したものではない。
BIKTARVY の添付文書を参照すること。

BIKTARVY®（ビクテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミド）錠、経口剤
米国における承認：2018 年

警告：投与中止後の B 型肝炎の急性増悪
添付文書の枠組み警告を参照すること。

- **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 B 型肝炎の重度の急性増悪が報告されており、BIKTARVY の投与中止後にも同事象が発現するおそれがある。このような患者では肝機能を綿密に観察すること。適切と考えられる場合には、抗 B 型肝炎治療を行ってもよい。（5.1）**

効能・効果

BIKTARVY は、ビクテグラビル（BIC）［ヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）インテグラーゼ阻害薬（INSTI）］、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（ヌクレオシド誘導体）HIV-1 逆転写酵素阻害薬（NRTI）］の 3 つの有効成分を含有する配合錠であり、抗レトロウイルス療法による治療経験がない成人患者における HIV-1 感染症の治療に用いる、又は抗レトロウイルス療法を安定して 3 ヵ月以上継続しウイルス学的に抑制（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満）されており、治療失敗歴がなく、BIKTARVY の個々の成分に対する既知の耐性関連変異が検出されなかった成人患者が、継続中の抗レトロウイルス療法からの切替えに用いる 1 剤で投与の完結する治療レジメン（コンプリートレジメン）である（1）。

用法・用量

- 検査：BIKTARVY の投与開始前又は投与開始時に B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認する検査を行う。BIKTARVY の投与開始前又は投与開始時、及び BIKTARVY の投与中に、すべての患者で、臨床上の必要に応じて血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス推定値、尿中グルコース及び尿中タンパクを評価する。慢性腎疾患患者の場合は血清リンも評価する（2.1）。
- 推奨用法・用量： 1 日 1 回 1 錠を空腹時又は食後に経口投与する（2.2）。
- 腎機能障害患者：クレアチニンクリアランス推定値が 30 mL/min 未満の患者への BIKTARVY の投与は推奨されない（2.3）。
- 肝機能障害患者：重度の肝機能障害を有する患者への BIKTARVY の投与は推奨されない（2.4）。

剤形・含量

錠剤：BIC 50 mg（ビクテグラビルナトリウムとして 52.5 mg）、FTC 200 mg 及び TAF 25 mg（テノホビル アラフェナミドフマル酸塩として 28 mg）（3）

禁忌

下記薬剤との併用は禁忌である。

- ドフェチリド（4）
- リファンピシン（4）

警告及び使用上の注意

- 免疫再構築症候群：さらなる評価や治療が必要となる可能性がある（5.3）。
- 腎機能障害の新規発症又は悪化：BIKTARVY の投与開始時及び投与中に、すべての患者で、臨床上の必要に応じて血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス推定値、尿中グルコース及び尿中タンパクを評価すること。慢性腎疾患患者の場合は血清リンも評価すること（5.4）。
- 乳酸アシドーシス／脂肪肝を伴う重度の肝腫大：乳酸アシドーシス又は明らかな肝毒性を疑わせる症状又は臨床検査所見が認められる場合は、投与を中止すること（5.5）。

副作用

最もよくみられた副作用（発現率 5%以上、全グレード）は下痢、悪心及び頭痛であった（6.1）。

薬剤との関連が疑われる副作用が発現した場合は、Gilead Sciences, Inc.（1-800-GILEAD-5）又は米国食品医薬品局（FDA）（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

薬物相互作用

- BIKTARVY はコンプリートレジメンであるため、HIV-1 感染症の治療のため、他の抗レトロウイルス薬との併用は推奨されない。（7.1）
- 投与開始前及び投与中に、重要な薬物相互作用について添付文書を参照すること（4、5.2、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）。

患者カウンセリング情報及び FDA が承認した患者用説明文書については 17 項参照のこと。

2018 年 2 月改訂

添付文書：目次*
警告：投与中止後の B 型肝炎の急性増悪

1 効能・効果

2 用法・用量

2.1 BIKTARVY 投与開始時及び投与中の検査
2.2 推奨用法・用量
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
2.4 重度の肝機能障害を有する患者における投与の非推奨

3 剤形・含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

5.1 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
5.2 薬物相互作用による副作用又はウイルス学的効果減弱のリスク
5.3 免疫再構築症候群
5.4 腎機能障害の新規発症又は悪化
5.5 乳酸アシドーシス／脂肪肝を伴う重度の肝腫大

6 副作用

6.1 臨床試験で発現した副作用

7 薬物相互作用

7.1 他の抗レトロウイルス薬
7.2 BIKTARVY が他の薬剤に影響を及ぼす可能性
7.3 他の薬剤が BIKTARVY の 1 つ以上又は複数の成分に影響を及ぼす可能性
7.4 腎機能に影響を及ぼす薬剤
7.5 既知及び潜在的に重要な薬物相互作用
7.6 BIKTARVY と臨床的に重要な相互作用のない薬剤

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠
8.2 授乳婦
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 腎機能障害
8.7 肝機能障害

10 過量投与

11 組成及び性状

12 臨床薬理

12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
12.4 微生物学

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性及び生殖能に対する影響
13.2 動物における毒性試験及び／又は薬理試験

14 臨床試験

14.1 臨床試験の詳細
14.2 抗レトロウイルス療法による治療経験がない HIV-1 感染被験者を対象とした臨床試験の成績
14.3 ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染被験者を対象に BIKTARVY への切替えを検討した臨床試験の成績

16 包装／保管方法及び取扱い

17 患者カウンセリング情報

* 添付文書全文から削除された項目及び小項目は記載していない。

添付文書

警告：投与中止後の B 型肝炎の急性増悪

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 B 型肝炎の重度の急性増悪が報告されており、BIKTARVY 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 の重複感染患者で BIKTARVY を中止した患者に対しては、最低でも数ヵ月間にわたり、臨床状態及び臨床検査値の経過観察を行って肝機能を綿密に観察すること。適切と考えられる場合には、抗 B 型肝炎治療を行ってもよい*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

1　効能・効果

BIKTARVY は、抗レトロウイルス療法による治療経験がない成人患者におけるヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）感染症の治療に用いる、又は抗レトロウイルス療法を安定して 3 ヵ月以上継続しウイルス学的に抑制（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満）されており、治療失敗歴がなく、BIKTARVY の個々の成分に対する既知の耐性関連変異が検出されなかった成人患者が、継続中の抗レトロウイルス療法からの切替えに用いる 1 剤で投与の完結する治療レジメン（コンプリートレジメン）である。

2　用法・用量

2.1　BIKTARVY 投与開始時及び投与中の検査

BIKTARVY の投与開始前又は投与開始時に B 型肝炎ウイルス（HBV）感染の有無を確認する検査を行う*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

BIKTARVY の投与開始前又は投与開始時及び BIKTARVY の投与中に、すべての患者で、臨床上の必要に応じて血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス推定値、尿中グルコース及び尿中タンパクを評価する。慢性腎疾患患者の場合は血清リンも評価する*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*。

2.2　推奨用法・用量

BIKTARVY は、ビクテグラビル（BIC）50 mg、エムトリシタビン（FTC）200 mg 及びテノホビル アラフェナミド（TAF）25 mg の 3 つの有効成分を含有する固定用量配合錠である。BIKTARVY の推奨用法・用量として、1 日 1 回 1 錠を空腹時又は食後に経口投与する*［臨床薬理（12.3）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 未満の患者への BIKTARVY の投与は推奨されない*［特別な集団への投与（8.6）参照］*。

2.4 重度の肝機能障害を有する患者における投与の非推奨

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

3 剤形・含量

BIKTARVY 1 錠中に BIC 50 mg（ビクテグラビルナトリウムとして 52.5 mg）、FTC 200 mg 及び TAF 25 mg（テノホビル アラフェナミドフマル酸塩として 28 mg）を含有する。本剤は紫褐色のカプセル形のフィルムコーティング錠であり、片面に「GSI」、他面に「9883」が刻印されている。

4 禁忌

下記薬剤と BIKTARVY の併用は禁忌である。

- ドフェチリド：血漿中ドフェチリド濃度上昇、並びにそれに関連する重篤及び／又は生命を脅かす事象が生じる可能性があるため*［薬物相互作用（7.5）参照］*。
- リファンピシン：血漿中 BIC 濃度が低下することにより BIKTARVY の治療効果が減弱し、BIKTARVY に対する耐性発現を招く可能性があるため*［薬物相互作用（7.5）参照］*。

5 警告及び使用上の注意

5.1 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 感染患者に対し、抗レトロウイルス療法開始前又は開始時に HBV 感染の有無を確認する検査を行うこと*［用法・用量（2.1）参照］*。

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 B 型肝炎の重度の急性増悪（例：肝代償不全及び肝不全）が報告されており、BIKTARVY の投与中止後にも同事象が発現するおそれがある。BIKTARVY による治療を中止した HIV-1 と HBV の重複感染患者は、少なくとも投与中止後数ヵ月間にわたり、臨床所見及び臨床検査値を綿密に観察すべきである。適切と考えられる場合には、特に、進行した肝疾患又は肝硬変を有する患者では、投与中止後の肝炎の増悪により肝代償不全及び肝不全を来すおそれがあるため、抗 B 型肝炎治療を行ってもよい。

5.2　薬物相互作用による副作用又はウイルス学的効果減弱のリスク

BIKTARVY と他の特定の薬剤を併用すると、既知又は潜在的に重要薬物相互作用が起こる可能性があり、以下の結果に至る可能性がある*［禁忌（4）、薬物相互作用（7.5）参照］*。

- BIKTARVY の治療効果の減弱及び耐性発現の可能性
- 併用薬の曝露量の増加に伴う臨床的に重要な副作用が発現する可能性

これら潜在的及び既知の重要な薬物相互作用の回避又は対処の手順については、推奨用法・用量を含め表 3 を参照のこと。BIKTARVY の投与開始前及び投与中は、薬物相互作用の可能性を考慮すること。BIKTARVY の投与中は、併用薬の確認を行うこと。また、併用薬による副作用を監視すること。

5.3　免疫再構築症候群

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

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

5.4　腎機能障害の新規発症又は悪化

テノホビル（TFV）のプロドラッグを使用する動物を用いた毒性試験及びヒトを対象とした試験のいずれにおいても、急性腎不全及びファンコニー症候群（重度の低リン酸血症を伴う腎尿細管障害）を含む腎機能障害が報告されている。BIKTARVY の臨床試験では、ファンコニー症候群及び腎近位尿細管疾患（PRT）は認められなかった。抗レトロウイルス療法による治療経験がなく、推算糸球体濾過量（eGFR）が 30 mL/min を上回る被験者を対象とした BIKTARVY の臨床試験、及びウイルス学的に抑制され、BIKTARVY に切り替えた eGFR が 50 mL/min を上回る被験者を対象とした BIKTARVY の臨床試験において腎臓の重篤な有害事象が認められたのは、Week 48 まで BIKTARVY を投与された被験者の 1%未満であった*［副作用（6.1）参照］*。クレアチニンクリアランス推定値が 30 mL/min 未満の患者では、BIKTARVY の投与は推奨されない。

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

BIKTARVY の投与開始前又は開始時及び BIKTARVY の投与中に、すべての患者で、臨床上の必要に応じて血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス推定値、尿中グルコース及び尿中タンパクを評価すること。慢性腎疾患患者の場合は血清リンも評価すること。臨床的に重要な腎機能低下又はファンコニー症候群の所見が認められた患者では、BIKTARVY の投与を中止すること。

5.5 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（BIKTARVY の成分である FTC 及び TFV のもう 1 つのプロドラッグである TDF を含む）の投与又は核酸誘導体と他の抗レトロウイルス薬との併用投与により、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。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、BIKTARVY の投与を中断すること。

6 副作用

以下の副作用については、添付文書内の他の項に記載した。

- B 型肝炎の重度の急性増悪*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- 免疫再構築症候群*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*
- 腎機能障害の新規発症又は悪化*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*
- 乳酸アシドーシス／脂肪肝を伴う重度の肝腫大*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*

6.1 臨床試験で発現した副作用

臨床試験は様々な状況下で実施されていることから、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用発現率を他の薬剤の臨床試験の副作用発現率と直接比較することはできず、またその発現率は実際の医療現場での発現率を反映していない可能性がある。

抗レトロウイルス療法による治療経験がない成人被験者を対象とした臨床試験

BIKTARVY の主要安全性評価は、抗レトロウイルス療法による治療経験がない HIV-1 感染症の成人被験者 1274 例を組入れた 2 つのランダム化二重盲検実薬対照試験（1489 試験及び 1490 試験）の Week 48 時点のデータに基づいている。計 634 例が BIKTARVY の 1 日 1 回 1 錠の投与を受けた*［臨床試験（14.2）参照］*。

1489 試験又は 1490 試験の BIKTARVY 群で最もよくみられた発現率 5%以上の副作用（全グレード）は下痢、悪心及び頭痛であった。有害事象（重症度を問わない）により BIKTARVY、アバカビル（ABC）／ドルテグラビル（DTG）／ラミブジン（3TC）又は DTG + FTC/TAF の投与を中止した被験者の割合は、それぞれ 1%、1%及び 1%未満であった。BIKTARVY 群の 2%以上で報告された副作用（全グレード）の頻度を表 1 に示す。

表 1　　抗レトロウイルス療法による治療経験がない HIV-1 感染症の成人被験者を対象とした 1489 試験又は 1490 試験において BIKTARVY 群の 2%以上で報告された副作用 [a]（全グレード）（Week 48 時点の解析）

	Trial 1489		Trial 1490	
Adverse Reactions	**BIKTARVY** N=314	**ABC/DTG/3TC** N=315	**BIKTARVY** N=320	**DTG + FTC/TAF** N=325
下痢	6%	4%	3%	3%
悪心	5%	17%	3%	5%
頭痛	5%	5%	4%	3%
疲労	3%	3%	2%	2%
異常な夢	3%	3%	<1%	1%
浮動性めまい	2%	3%	2%	1%
不眠症	2%	3%	2%	<1%

a. Frequencies of adverse reactions are based on all adverse events attributed to trial drugs by the investigator. No adverse reactions of Grade 2 or higher occurred in ≥ 1% of subjects treated with BIKTARVY.

この他に、1489 試験及び 1490 試験の BIKTARVY 群の 2%未満の被験者に認められた副作用（全グレード）は、嘔吐、鼓腸、消化不良、腹痛、発疹及びうつ病などであった。

また、自殺念慮、自殺企図及び希死念慮を有するうつ病が BIKTARVY 群の 1%未満の被験者に認められた。いずれの事象も重篤であり、主としてうつ病、投与開始前より自殺企図又は精神病の病歴がある被験者で認められた。

BIKTARVY に関連する有害事象のほとんど（87%）がグレード 1 であった。

ウイルス学的に抑制されている成人を対象とした臨床試験

ウイルス学的に抑制されている成人患者における BIKTARVY の安全性は、ウイルス学的に抑制されている被験者を対象として DTG + ABC/3TC 又は ABC/DTG/3TC から BIKTARVY への切替えを行ったランダム化二重盲検実薬対照試験（1844 試験）の 282 例から得た Week 48 時点のデータ、及びウイルス学的に抑制されている被験者を対象としてアタザナビル（ATV）（コビシスタット又はリトナビルと併用）又はダルナビル（DRV）（コビシスタット又はリトナビルと併用）と FTC/TDF 又は ABC/3TC との併用レジメンから BIKTARVY への切替えを行った非盲検実薬対照試験（1878 試験）の 290 例から得た Week 48 時点のデータに基づいている。全体として、1844 試験及び 1878 試験のウイルス学的に抑制されている成人被験者における安全性プロファイルは、抗レトロウイルス療法による治療経験がない被験者と同様であった*［臨床試験（14.3）参照］*。

臨床検査値異常

1489 試験及び 1490 試験において、BIKTARVY 投与例の 2%以上で報告された臨床検査値異常（グレード 3～4）の発現頻度を表 2 に示す。

表 2　　1489 試験又は 1490 試験において BIKTARVY 投与例の 2%以上で報告された臨床検査値異常（グレード 3～4）（Week 48 時点の解析）

	Trial 1489		Trial 1490	
Laboratory Parameter Abnormality[a]	**BIKTARVY** N=314	**ABC/DTG/3TC** N=315	**BIKTARVY** N=320	**DTG + FTC/TAF** N=325
Amylase (>2.0 x ULN)	2%	2%	2%	2%
ALT (>5.0 × ULN)	1%	1%	2%	1%
AST (>5.0 × ULN)	2%	1%	1%	3%
Creatine Kinase (≥10.0 × ULN)	4%	3%	4%	2%
Neutrophils (<750 mm^3)	2%	3%	2%	1%
LDL-cholesterol (fasted) (>190 mg/dL)	2%	3%	3%	3%

ULN = Upper limit of normal

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

*血清クレアチニンの変化：*BIC によるクレアチニンの尿細管分泌の阻害により、血清クレアチニンが増加することが示されたが、BIC による腎糸球体機能への影響は認められなかった*［臨床薬理（12.2）参照］*。投与開始後 Week 4 まで血清クレアチニンの増加が認められ、Week 48 まで一定で持続した。1489 試験及び 1490 試験の BIKTARVY 群では、血清クレアチニンの中央値［第一四分位（Q1）、第三四分位（Q3）］がベースラインから Week 48 までに 0.10（0.03、0.17）mg/dL 増加し、ABC/DTG/3TC 又は DTG + FTC/TAF を投与された対照群と同程度であった。BIKTARVY 臨床試験では、Week 48 までに腎関連有害事象による投与中止例は認められなかった。

*ビリルビンの変化：*1489 試験及び 1490 試験では、Week 48 まで BIKTARVY を投与された被験者の 12%で総ビリルビン増加が認められた。本事象は主としてグレード 1［基準値上限（ULN）の 1.0～1.5 倍］（9%）及びグレード 2（ULN の 1.5～2.5 倍）（3%）であった。ABC/DTG/3TC 群及び DTG + FTC/TAF 群でグレード 1 以上のビリルビン増加が認められた割合は、それぞれ 4%及び 6%であった。本事象は主としてグレード 1（ABC/DTG/3TC 群 3%、DTG + FTC/TAF 群 5%）又はグレード 2（ABC/DTG/3TC 群 1%、DTG + FTC/TAF 群 1%）であった。BIKTARVY 臨床試験では、Week 48 までに肝関連有害事象による投与中止例は認められなかった。

7　薬物相互作用

7.1　他の抗レトロウイルス薬

BIKTARVY はコンプリートレジメンであるため、HIV-1 感染症の治療のため、他の抗レトロウイルス薬との併用は推奨されない*［効能・効果（1）参照］*。HIV-1 に対する抗レトロウイルス療法併用時の安全性及び有効性は不明であり、他の抗レトロウイルス薬との薬物相互作用に関する包括的な情報は示していない。

7.2 BIKTARVY が他の薬剤に影響を及ぼす可能性

In vitro では、BIC は有機カチオントランスポーター2（OCT2）及び multidrug and toxin extrusion transporter 1（MATE1）に対し阻害作用を示す。OCT2 及び MATE1 の基質となる薬剤（ドフェチリドなど）と BIKTARVY を併用すると、併用薬の血漿中濃度が上昇する可能性がある（表 3 参照）。

7.3 他の薬剤が BIKTARVY の 1 つ以上又は複数の成分に影響を及ぼす可能性

BIC は CYP3A 及び UGT1A1 の基質である。CYP3A を強力に誘導し、かつ、UGT1A1 も誘導する薬剤を BIKTARVY と併用すると、血漿中 BIC 濃度が大幅に低下する可能性がある。これにより BIKTARVY の治療効果が減弱し、耐性発現を招く可能性がある*［臨床薬理（12.3）参照］*。

CYP3A を強力に阻害し、かつ、UGT1A1 も阻害する薬剤と BIKTARVY を併用すると、血漿中 BIC 濃度が大幅に上昇する可能性がある（表 3 参照）。

TAF は P 糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質である。P-gp 及び BCRP を阻害する薬剤を併用すると TAF の吸収及び血漿中濃度が増加する可能性がある*［臨床薬理（12.3）参照］*。P-gp 活性を誘導する薬剤を併用すると、TAF の吸収性が低下すると予想され、結果として血漿中 TAF 濃度が低下する。これにより BIKTARVY の治療効果が減弱し、耐性発現を招く可能性がある（表 3 参照）。

7.4 腎機能に影響を及ぼす薬剤

FTC 及び TFV は、糸球体濾過と能動的な尿細管分泌の組み合わせにより主に腎で排泄されるため、腎機能を低下させる薬剤や能動的な尿細管分泌に関して競合する薬剤と BIKTARVY を併用すると、FTC、TFV 及びその他の腎で排泄される薬剤の濃度が上昇し、副作用の発現リスクを上昇させるおそれがある。能動的な尿細管分泌により排泄される薬剤の例としては、アシクロビル、シドフォビル、ガンシクロビル、バラシクロビル、バルガンシクロビル、アミノグリコシド（例：ゲンタマイシン）及び高用量非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）又は複数の NSAID などがあるが、これらに限るものではない*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*。

7.5 既知及び潜在的に重要な薬物相互作用

表 3 に、既知又は潜在的に臨床上重要な薬物相互作用を、その回避又は管理のため推奨される処置と併せて記す。記載した薬物相互作用は、BIKTARVY 又は BIKTARVY の成分（BIC、FTC 及び TAF）の個々の薬剤として実施した試験に基づいたもの、又は BIKTARVY と併用した場合に起こる可能性のある薬物相互作用である*［禁忌（4）、警告及び使用上の注意（5.2）、臨床薬理（12.3）参照］*。

表 3　　既知及び潜在的に重要な[a]薬物相互作用：レジメンの変更が推奨される

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration[b]	Clinical Comment
Antiarrhythmics: dofetilide	↑ Dofetilide	Coadministration is contraindicated due to the potential for serious and/or life-threatening events associated with dofetilide therapy *[see Contraindications (4)]*.
Anticonvulsants: carbamazepine[c] oxcarbazepine phenobarbital phenytoin	↓ BIC ↓ TAF	Coadministration with alternative anticonvulsants should be considered.
Antimycobacterials: rifabutin[c] rifampin[c,d] rifapentine	↓ BIC ↓ TAF	Coadministration with rifampin is contraindicated due to the effect of rifampin on the BIC component of BIKTARVY *[see Contraindications (4)]*. Coadministration with rifabutin or rifapentine is not recommended.
Herbal Products: St. John's wort[e]	↓ BIC ↓ TAF	Coadministration with St. John's wort is not recommended.
Medications or oral supplements containing polyvalent cations (e.g., Mg, Al, Ca, Fe): Calcium or iron supplements[c] Cation-containing antacids or laxatives[c] Sucralfate Buffered medications	↓ BIC	Antacids containing Al/Mg or Calcium: BIKTARVY can be taken under fasting conditions 2 hours before antacids containing Al/Mg or calcium. Routine administration of BIKTARVY simultaneously with, or 2 hours after, antacids containing Al/Mg or calcium is not recommended. Supplements containing Calcium or Iron: BIKTARVY and supplements containing calcium or iron can be taken together with food. Routine administration of BIKTARVY under fasting conditions simultaneously with, or 2 hours after, supplements containing calcium or iron is not recommended.
Metformin	↑ Metformin	Refer to the prescribing information of metformin for assessing the benefit and risk of concomitant use of BIKTARVY and metformin.

a. Table is not all inclusive.
b. ↑ = Increase, ↓ = Decrease.
c. Drug-drug interaction study was conducted with either BIKTARVY or its components as individual agents.
d. Strong inducer of CYP3Aand P-gp, and inducer of UGT1A1.
e. The induction potency of St. John's wort may vary widely based on preparation.

7.6　BIKTARVY と臨床的に重要な相互作用のない薬剤

BIKTARVY 又は BIKTARVY の成分を用いて実施された薬物相互作用試験に基づき、BIKTARVY と次の薬剤との併用投与では、臨床的に重要な薬物相互作用は認められなかった：エチニルエストラジオール、レジパスビル／ソホスブビル、ミダゾラム、ノルゲスチメート、セルトラリン、ソホスブビル、ソホスブビル／ベルパタスビル及びソホスブビル／ベルパタスビル／voxilaprevir。

8　特別な集団への投与

8.1　妊娠

妊婦曝露症例レジストリ

妊娠中に BIKTARVY に曝露された女性の妊娠転帰を観察するために、妊婦曝露症例レジストリが設置されている。医療従事者は抗レトロウイルス薬妊娠症例登録（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 BIKTARVY 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 BIC 及び TAF の評価は実施されていない。しかし、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、Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program（MACDP）の米国参照集団における主な先天異常のバックグラウンドにおける発現率 2.7%と比べて差がない（*データ参照*）。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バックグラウンドにおける発現率は推定で 15～20%である。APR の方法論的限界として、MACDP が外部対照群として用いられている点が挙げられる。MACDP 集団は疾患特異的な集団ではなく、限定された地域の女性及び乳児を評価するものであり、妊娠 20 週未満での出生については転帰が記録されていない。

動物を用いた生殖発生毒性試験では、BIKTARVY の成分のいずれも、母体毒性を示さない曝露量（ウサギ）又は臨床推奨用量（RHD）におけるヒト曝露量を上回る曝露量（ラット及びマウス）で、発達に対する有害な影響は示されなかった（*データ参照*）。器官形成期における BIC の全身曝露量（AUC）は、BIKTARVY の RHD におけるヒト曝露量の約 36 倍（ラット）及び約 0.6 倍（ウサギ）、FTC は約 60 倍（マウス）及び約 108 倍（ウサギ）、並びに TAF は約 2 倍（ラット）及び約 78 倍（ウサギ）であった。ラットの出生前及び出生後の発達に関する試験では、母体全身曝露量（AUC）は、RHD における各成分のヒト曝露量の 30 倍（BIC）、60 倍（FTC）及び 19 倍（TDF）であった。

データ

ヒトデータ

*エムトリシタビン：*前向き研究として APR に集積された、妊娠中に FTC 含有レジメンに曝露され生児出生に至った症例に関する報告 3406 例（妊娠第 1 期の曝露 2326 例、妊娠第 2 期／第 3 期の曝露 1080 例）によると、FTC 曝露に関連する先天異常全体の発現率に関し、MACDP の米国参照集団における先天異常のバックグラウンドにおける発現率 2.7%との差は認められなかった。妊娠第 1 期に FTC 含有レジメンに曝露された生存児の先天異常の有病率は 2.3%［95%信頼区間（CI）：1.7～3.0%］であり、妊娠第 2 期／第 3 期に曝露された生存児では 2.0%（95% CI：1.3～3.1%）であった。

動物データ

*ビクテグラビル：*BIC を妊娠ラット（5、30 又は 300 mg/kg/日）及び妊娠ウサギ（100、300 又は 1000 mg/kg/日）のそれぞれ妊娠 7～17 日目及び妊娠 7～19 日目に経口投与した。ヒトに BIKTARVY を RHD で投与した場合と比較して、BIC の曝露量（AUC）はラットで最高約 36 倍、ウサギで最高約 0.6 倍まで、胚・胎児への有害な影響は認められなかった。母体毒性量を投与したウサギ（1000 mg/kg/日、RHD におけるヒト曝露量の約 1.4 倍）で、自然流産、臨床徴候増加（糞便の変化、削痩及び冷感）、並びに体重減少が認められた。

出生前及び出生後の発達に関する試験では、BIC を妊娠ラット（最高 300 mg/kg/日）に妊娠 6 日目から授乳／生後 24 日目まで経口投与した。出生児は、出生前（子宮内曝露）から授乳期まで毎日曝露され、母動物及び児動物での BIC 曝露量（AUC）は、ヒトに RHD で投与した場合のそれぞれ約 30 倍及び約 11 倍であったが、重要な有害所見は認められなかった。

*エムトリシタビン：*FTC を妊娠マウス（250、500 又は 1000 mg/kg/日）及び妊娠ウサギ（100、300 又は 1000 mg/kg/日）の器官形成期（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 の曝露量は、ヒトに RHD 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 倍であったが、重要な毒性所見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曝露され、FTC 曝露量（AUC）はヒトに RHD を投与した場合の約 60 倍であったが、薬剤に直接関連する重要な有害所見はみられなかった。

*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）及び妊娠ウサギ（10、30 又は 100 mg/kg/日）の器官形成期（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 BIKTARVY 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約 2 倍、ウサギで約 78 倍であったが、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 TFV に変換され、ラット及びウサギで観察された TFV 曝露量は、ヒトに RHD を投与した場合と比較して、ラットで 55 倍、ウサギで 86 倍であった。TAF が速やかに TFV に変換されること、また、TAF 投与後のラット及びマウスにおける TFV の曝露量は TDF の投与後よりも低かったことから、ラットでの出生前及び出生後の発生に関する試験は、TDF でのみ実施した。授乳期に最高 600 mg/kg/日を投与したところ、妊娠 7 日目（授乳 20 日目）の TFV の曝露量は、ヒトに BIKTARVY を RHD で投与した場合と比較して約 12 倍（19 倍）であったが、生存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、米国内の HIV-1 感染症の母親に対し、HIV-1 感染リスクを避けるため、乳児に授乳しないよう推奨している。

BIKTARVY 又は BIKTARVY のすべての成分のヒト乳汁中への移行、乳汁産生への影響、また授乳された乳児への影響は不明である。公表されたデータによると、FTC はヒト母乳中に移行することが示されている。哺乳期ラットの血漿中に BIC が検出されたことから、乳汁中に移行した可能性がある。TDF を投与した授乳期のラット及びアカゲザルでは、TFV の乳汁中への移行が認められている（*データ参照*）。TAF が動物の乳汁中に移行するかどうかは不明である。

BIKTARVY 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。

<u>データ</u>

動物データ

*ビクテグラビル：*出生前及び出生後の発生に関する試験で、哺乳期ラットの血漿中に BIC が検出された（生後 10 日）ことから、乳汁中に移行した可能性がある。

*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、TFV 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 TFV 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。授乳期のサルに TFV を単回皮下投与（30 mg/kg）したときの TFV 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

18 歳未満の小児患者における BIKTARVY の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

BIKTARVY の臨床試験では、65 歳以上の被験者数が十分ではなく、高齢被験者が若年被験者と異なる反応を示すかどうかを判定することはできなかった。

8.6 腎機能障害

重度の腎機能障害を有する患者［Cockcroft-Gault（C-G）式によるクレアチニンクリアランス（CL_{cr}）推定値が 30 mL/min 未満］については、BIKTARVY は推奨されない。CL_{cr} が 30 mL/min 以上の患者では、BIKTARVY の用量調節は不要である*［用法・用量（2.3）参照］*。

8.7 肝機能障害

軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者では、BIKTARVY の用量調節は不要である。重度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類 C）を対象とした BIKTARVY の試験は行っていない。したがって、重度の肝機能障害を有する患者への BIKTARVY の投与は推奨されない*［用法・用量（2.4）、臨床薬理（12.3）参照］*。

10　過量投与

患者における BIKTARVY の過量投与に関するデータは得られていない。過量投与が生じた場合は、毒性の徴候について患者を観察する。BIKTARVY 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。

血液透析を FTC の投与後 1.5 時間以内に開始して、3 時間行うことにより、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 が除去できるかどうかは不明である。

TFV 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　組成及び性状

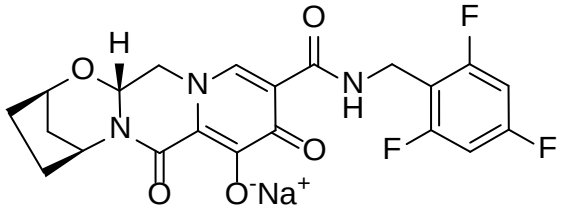
BIKTARVY（BIC、FTC 及び TAF）は、BIC、FTC 及び TAF を含有する経口投与用固定用量配合錠である。

- BIC はインテグラーゼ阻害薬（INSTI）である。
- FTC はシチジンの合成ヌクレオシド誘導体であり、核酸系 HIV 逆転写酵素阻害薬（HIV NRTI）である。
- 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 TFV に変換される。

1 錠中に BIC 50 mg（ビクテグラビルナトリウムとして 52.5 mg）、FTC 200 mg 及び TAF 25 mg（テノホビル アラフェナミドフマル酸塩として 28 mg）、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、黒色酸化鉄、赤色酸化鉄、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、タルク及び二酸化チタンを含有するコーティング剤でフィルムコーティングされている。

*ビクテグラビル：*ビクテグラビルナトリウムの化学名は、
2,5-Methanopyrido[1’,2’:4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazepine-10-carboxamide, 2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-8-hydroxy-7,9-dioxo-*N*-[(2,4,6-trifluorophenyl)methyl]-, sodium salt (1:1), (2*R*,5*S*,13a*R*)-である。

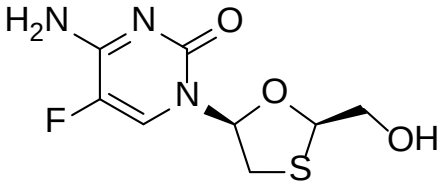
分子式は $C_{21}H_{17}F_3N_3NaO_5$、分子量は 471.4 である。構造式を以下に示す。



ビクテグラビルナトリウムは、灰白色～黄色の固体であり、水への溶解度は 20°C で 0.1 mg/mL である。

*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。

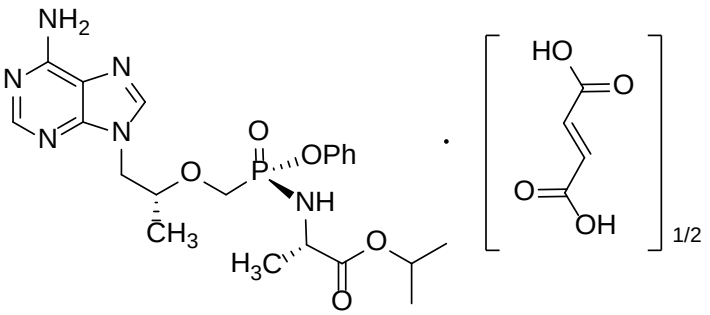
分子式は $C_8H_{10}FN_3O_3S$、分子量は 247.2 である。構造式を以下に示す。



FTC は、白色～灰白色の粉末であり、水への溶解度は 25°C で約 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 $C_{21}H_{29}O_5N_6P•½(C_4H_4O_4)$、分子量は 534.5 である。構造式を以下に示す。



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

12 臨床薬理

12.1 作用機序

BIKTARVY は、抗レトロウイルス薬である BIC、FTC 及び TAF の固定用量配合錠である*［微生物学（12.4）参照］*。

12.2 薬力学

心臓生理学的検査

健康被験者 48 例を対象とした thorough QT/QTc 試験において、推奨用量の 1.5 及び 6 倍の用量で、BIC 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。また、健康被験者 48 例を対象とした thorough QT/QTc 試験において、推奨用量又は推奨用量の 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。FTC が QT 間隔に及ぼす影響は不明である。

血清クレアチニンへの影響

健康被験者に BIC 75 mg（承認推奨用量の 1.5 倍）を 14 日間にわたり 1 日 1 回食後に投与し、プラセボ投与群と比較したとき、血清クレアチニンのベースラインから Day 7 及び Day 14 までの平均変化量は 0.1 mg/dL であった。BIC はクレアチニンクリアランス推定値又は糸球体濾過量の実測値（プローブ薬イオヘキソールのクリアランスにより測定）に有意な影響を及ぼさなかった。

12.3 薬物動態

BIKTARVY の各成分の薬物動態（PK）特性を表 4 に示す。BIKTARVY の各成分の反復投与時における PK パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく）を表 5 に示す。

表 4 BIKTARVY の各成分の薬物動態特性

		Bictegravir (BIC)	Emtricitabine (FTC)	Tenofovir Alafenamide (TAF)
Absorption				
T_{max} (h)[a]		2.0–4.0	1.5–2.0	0.5–2.0
Effect of high-fat meal (relative to fasting)[b]	AUC ratio	1.24 (1.16, 1.33)	0.96 (0.93, 0.99)	1.63 (1.43, 1.85)
	C_{max} ratio	1.13 (1.06, 1.20)	0.86 (0.78, 0.93)	0.92 (0.73, 1.14)
Distribution				
% bound to human plasma proteins		>99	<4	~80
Blood-to-plasma ratio		0.64	0.6	1.0
Elimination				
$t_{1/2}$ (h)[c]		17.3 (14.8, 20.7)	10.4 (9.0, 12.0)	0.51 (0.45, 0.62)[c]
Metabolism				
Metabolic pathway(s)		CYP3A UGT1A1	Not significantly metabolized	Cathepsin A[d] (PBMCs) CES1 (hepatocytes)
Excretion				
Major route of elimination		Metabolism	Glomerular filtration and active tubular secretion	Metabolism
% of dose excreted in urine[e]		35	70	<1
% of dose excreted in feces[e]		60.3	13.7	31.7

PBMCs=peripheral blood mononuclear cells; CES1=carboxylesterase 1

a. Values reflect administration of BIKTARVY with or without food.

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

c. $t_{1/2}$ values refer to median (Q1, Q3) terminal plasma half-life. Note that the active metabolite of TAF, tenofovir diphosphate, has a half-life of 150-180 hours within PBMCs.

d. *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.

e. Dosing in mass balance studies: single dose administration of [^{14}C] BIC; single dose administration of [^{14}C] FTC after multiple dosing of FTC for ten days; single dose administration of [^{14}C] TAF.

表 5　　HIV 感染症の成人被験者に BIKTARVY を反復経口投与したときの BIC、FTC 及び TAF の PK パラメータ

Parameter Mean (CV%)	Bictegravir	Emtricitabine	Tenofovir Alafenamide
C_{max} (microgram per mL)	6.15 (22.9)	2.13 (34.7)	0.121 (15.4)
AUC_{tau} (microgram•h per mL)	102 (26.9)	12.3 (29.2)	0.142 (17.3)
C_{trough} (microgram per mL)	2.61 (35.2)	0.096 (37.4)	NA

CV=Coefficient of Variation; NA=Not Applicable

特別な集団

腎機能障害を有する患者

重度の腎機能障害（Cockcroft-Gault 法により推定した CL_{cr} が 15～29 mL/min）を有する被験者と健康被験者で、BIC、TAF 及びその代謝物 TFV の薬物動態に臨床的に意義のある差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者

*ビクテグラビル：*中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する被験者では、BIC 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。

*エムトリシタビン：*肝機能障害を有する被験者における FTC の薬物動態は検討されていない。しかし、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被験者では、TAF 及びその代謝物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被験者における BIC、FTC 及び TAF の薬物動態は検討されていない。

高齢患者

BIC、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。BIKTARVY の第 3 相試験において HIV 感染被験者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、74 歳までの年齢では、BIC 及び 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］*。

人種及び性別

BIC、FTC 及び TAF の薬物動態に性別又は人種に基づく臨床的に意義のある変化は認められなかった。

薬物相互作用試験

BIKTARVY は HIV-1 感染症治療のためのコンプリートレジメンであるため、他の抗レトロウイルス薬との潜在的な薬物相互作用に関する包括的な情報は示していない。

BIC は CYP3A 及び UGT1A1 の基質である。

BIC は OCT2 及び MATE1 の阻害薬である。BIC は臨床的に意義のある濃度で、肝トランスポーターである有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、OCT1 及び胆汁酸トランスポーター（BSEP）、腎トランスポーターである有機アニオントランスポーター（OAT）1 及び OAT3、又は CYP（CYP3A を含む）若しくは UGT1A1 酵素を阻害しなかった。

TAF は P-gp 及び BCRP の基質である。

TAF は臨床的に意義のある濃度で、薬物トランスポーターである P-gp、BCRP、肝トランスポーターである OATP1B1、OATP1B3、OCT1、BSEP、腎トランスポーターである OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、又は CYP（CYP3A を含む）若しくは UGT1A1 酵素を阻害しなかった。

BIKTARVY 又はその成分の薬物相互作用試験を実施した。表 6 及び表 7 にそれぞれ他剤が BIC 及び TAF の薬物動態に及ぼす影響を示す。また、表 8 に BIKTARVY 又はその成分が他剤の薬物動態に及ぼす影響を示す。

他剤が BIKTARVY の成分に及ぼす影響

表 6　　他剤が BIC に及ぼす影響 [a]

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	BIC (mg)	Mean Ratio of BIC Pharmacokinetic Parameters (90% CI); No effect = 1.00		
			C_{max}	AUC	C_{min}
Ledipasvir/ Sofosbuvir (fed)	90/400 once daily	75 once daily	0.98 (0.94, 1.03)	1.00 (0.97, 1.03)	1.04 (0.99, 1.09)
Rifabutin (fasted)	300 once daily	75 once daily	0.80 (0.67, 0.97)	0.62 (0.53, 0.72)	0.44 (0.37, 0.52)
Rifampin (fed)	600 once daily	75 single dose	0.72 (0.67, 0.78)	0.25 (0.22, 0.27)	NA
Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir (fed)	400/100/100+100 voxilaprevir[b] once daily	50 once daily	0.98 (0.94, 1.01)	1.07 (1.03, 1.10)	1.10 (1.05, 1.17)
Voriconazole (fasted)	300 twice daily	75 single dose	1.09 (0.96, 1.23)	1.61 (1.41, 1.84)	NA
Maximum strength antacid (simultaneous administration, fasted)	20 mL[c] single dose (oral)	50 single dose	0.20 (0.16, 0.24)	0.21 (0.18, 0.26)	NA
Maximum strength antacid (2 h after BIKTARVY fasted)	20 mL[c] single dose (oral)	50 single dose	0.93 (0.88, 1.00)	0.87 (0.81, 0.93)	NA
Maximum strength antacid (2 h before BIKTARVY fasted)	20 mL[c] single dose (oral)	50 single dose	0.42 (0.33, 0.52)	0.48 (0.38, 0.59)	NA
Maximum strength antacid (simultaneous administration, fed[d])	20 mL[c] single dose (oral)	50 single dose	0.51 (0.43, 0.62)	0.53 (0.44, 0.64)	NA
Calcium carbonate (simultaneous administration, fasted)	1200 single dose	50 single dose	0.58 (0.51, 0.67)	0.67 (0.57, 0.78)	NA
Calcium carbonate (simultaneous administration, fed[d])	1200 single dose	50 single dose	0.90 (0.78, 1.03)	1.03 (0.89, 1.20)	NA
Ferrous fumarate (simultaneous administration, fasted)	324 single dose	50 single dose	0.29 (0.26, 0.33)	0.37 (0.33, 0.42)	NA

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	BIC (mg)	Mean Ratio of BIC Pharmacokinetic Parameters (90% CI); No effect = 1.00		
			C_{max}	AUC	C_{min}
Ferrous fumarate (simultaneous administration, fed[d])	324 single dose	50 single dose	0.75 (0.65, 0.87)	0.84 (0.74, 0.95)	NA

NA= Not Applicable

a. All interaction studies conducted in healthy volunteers.

b. Study conducted with additional voxilaprevir 100 mg to achieve voxilaprevir exposures expected in HCV-infected patients.

c. Maximum strength antacid contained 80 mg aluminum hydroxide, 80 mg magnesium hydroxide, and 8 mg simethicone, per mL.

d. Reference treatment administered under fasted conditions.

表 7　　他剤が TAF に及ぼす影響 [a]

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	Tenofovir Alafenamide (mg)	Mean Ratio of Tenofovir Alafenamide Pharmacokinetic Parameters (90% CI); No effect = 1.00		
			C_{max}	AUC	C_{min}
Carbamazepine	300 twice daily	25 single dose[b]	0.43 (0.36, 0.51)	0.46 (0.40, 0.54)	NA
Ledipasvir/sofosbuvir	90/400 once daily	25 once daily	1.17 (1.00, 1.38)	1.27 (1.19, 1.34)	NA
Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir	400/100/100 +100 voxilaprevir[c] once daily	25 once daily	1.28 (1.09, 1.51)	1.57 (1.44, 1.71)	NA

NA= Not Applicable

a. All interaction studies conducted in healthy volunteers.

b. Study conducted with emtricitabine/tenofovir alafenamide.

c. Study conducted with additional voxilaprevir 100 mg to achieve voxilaprevir exposures expected in HCV-infected patients.

BIKTARVY の成分が他剤に及ぼす影響

表 8　　BIKTARVY の成分が他剤に及ぼす影響 [a]

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	BIC (mg)	TAF (mg)	Mean Ratio of Coadministered Drug Pharmacokinetic Parameters (90% CI); No effect = 1.00		
				C_{max}	AUC	C_{min}
Ledipasvir	90/400 once daily	75 once daily	25 once daily	0.85 (0.81, 0.90)	0.87 (0.83, 0.92)	0.90 (0.84, 0.96)
Sofosbuvir				1.11 (1.00, 1.24)	1.07 (1.01, 1.13)	NA
GS-331007[b]				1.10 (1.07, 1.13)	1.11 (1.08, 1.14)	1.02 (0.99, 1.06)
Metformin	500 twice daily	50 once daily	25 once daily	1.28 (1.21, 1.36)	1.39 (1.31, 1.48)	1.36 (1.21, 1.53)
Midazolam	2 single dose	50 once daily	25 once daily	1.03 (0.87, 1.23)	1.15 (1.00, 1.31)	NA
Norelgestromin	norgestimate 0.180/0.215/0.250 once daily / ethinyl estradiol 0.025 once daily	75 once daily	-	1.23 (1.14, 1.32)	1.08 (1.05, 1.10)	1.10 (1.05, 1.15)
Norgestrel				1.15 (1.10, 1.21)	1.13 (1.07, 1.19)	1.14 (1.06, 1.22)
Ethinyl estradiol				1.15 (1.03, 1.27)	1.04 (0.99, 1.10)	1.05 (0.95, 1.14)
Norelgestromin	norgestimate 0.180/0.215/0.250 once daily / ethinyl estradiol 0.025 once daily	-	25 once daily[c]	1.17 (1.07,1.26)	1.12 (1.07,1.17)	1.16 (1.08, 1.24)
Norgestrel				1.10 (1.02, 1.18)	1.09 (1.01, 1.18)	1.11 (1.03, 1.20)
Ethinyl estradiol				1.22 (1.15, 1.29)	1.11 (1.07, 1.16)	1.02 (0.92, 1.12)
Sertraline	50 single dose	-	10 once daily[d]	1.14 (0.94, 1.38)	0.93 (0.77, 1.13)	NA
Sofosbuvir	400/100/100+ 100[e] once daily	50 once daily	25 once daily	1.14 (1.04,1.25)	1.09 (1.02, 1.15)	NA
GS-331007[b]				1.03 (0.99,1.06)	1.03 (1.00,1.06)	1.01 (0.98, 1.05)
Velpatasvir				0.96 (0.91,1.01)	0.96 (0.90, 1.02)	0.94 (0.88, 1.01)
Voxilaprevir				0.90 (0.76, 1.06)	0.91 (0.80, 1.03)	0.97 (0.88, 1.06)

NA= Not Applicable

a. All interaction studies conducted in healthy volunteers.
b. The predominant circulating nucleoside metabolite of sofosbuvir.
c. Study conducted with emtricitabine/tenofovir alafenamide.
d. Study conducted with elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide.
e. Study conducted with additional voxilaprevir 100 mg to achieve voxilaprevir exposures expected in HCV-infected patients.

12.4 微生物学

作用機序

*ビクテグラビル：*BIC は、HIV-1 にコードされるウイルス複製に必須の酵素の 1 つである HIV-1 インテグラーゼのストランドトランスファー活性を阻害する（インテグラーゼストランドトランスファー阻害薬：INSTI）。インテグラーゼの阻害により、直鎖状 HIV-1 DNA の宿主ゲノム DNA への組込みを阻害し、HIV-1 プロウイルスの形成及びウイルスの伝播を阻止する。

*エムトリシタビン：*FTC は、シチジンの合成ヌクレオシド誘導体であり、細胞内酵素によりリン酸化されエムトリシタビン 5'-三リン酸となる。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'-三リン酸と競合し、また新生ウイルス 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、TFV のホスホンアミデートプロドラッグ（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 TFV に変換される。その後 TFV 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。哺乳類の DNA ポリメラーゼ（ミトコンドリア DNA ポリメラーゼγを含む）に対するテノホビル-二リン酸の阻害作用は弱く、培養細胞系でミトコンドリア毒性は認められていない。

培養細胞系における抗ウイルス活性

培養細胞系において、BIC、FTC 及び TAF を併用したとき、抗ウイルス活性に対する拮抗作用は認められなかった。

*ビクテグラビル：*HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対する BIC の抗ウイルス活性をリンパ芽球様細胞株、末梢血単核球（PBMC）、初代培養単球／マクロファージ細胞及び CD4 陽性 T リンパ球において評価した。HIV-1 IIIB に急性感染させた MT-4 細胞（ヒト T リンパ芽球様細胞株）で、平均 50%効果濃度（EC_{50}）は 2.4 ± 0.4 nM、タンパク調整 95%効果濃度（EC_{95}）は 361 nM（0.162 μg/mL）であった。BIC は、活性化 PBMC においてサブタイプ A、B、C、D、E、F 及び G を含むグループ M、N 及び O の HIV-1 臨床分離株に対して抗ウイルス活性を示し、EC_{50} の中央値は 0.55 nM（範囲：< 0.05～1.71 nM）であった。単一の HIV-2 分離株に対する EC_{50} 値は 1.1 nM であった。

*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 PBMC において評価した。HIV-1 サブタイプ A、B、C、D、E、F 及び G に急性感染させた PBMC において、FTC の EC_{50} の中央値は 9.5 nM（範囲：1～30 nM）であった。HIV-2 に対する EC_{50} の中央値は 7 nM であった。

*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：0.1～12 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：0.9～2.6 nM）。

<u>耐性</u>

培養細胞系

*ビクテグラビル：*培養細胞系において、BIC に対する感受性の低下を示した HIV-1 分離株を選択した。BIC による選択で、HIV-1 インテグラーゼのアミノ酸変異 M50I 及び R263K を有するウイルスプールが出現した。M50I、R263K 及び M50I + R263K 変異を、部位特異的変異誘発により野生型ウイルスに個別に導入した結果、BIC に対し、それぞれ 1.3、2.2 及び 2.9 倍の感受性低下を示した。2 回目の選択で、アミノ酸変異 T66I 及び S153F が検出され、T66I、S153F 及び T66I + S153F による BIC への感受性低下はそれぞれ 0.4、1.9 及び 0.5 倍であった。また、選択過程で、S24G 及び E157K 変異も認められた。

*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 に対する感受性の低下を示した HIV-1 分離株を選択した。FTC に対する感受性の低下は、HIV-1 逆転写酵素（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 に対する感受性の低下を示した HIV-1 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 の K65R 変異を有しており、その他 S68N 又は L429I 変異を伴う株が確認された。また、HIV-1 RT の K70E 変異が認められた。

臨床試験

*抗レトロウイルス療法による治療経験がない被験者：*1489 試験及び 1490 試験*［臨床試験（14）参照］*で Week 48 まで BIKTARVY を投与された被験者のうち、ウイルス学的失敗の確定時点、Week 48 時点又は治験薬投与の早期中止時に HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 以上であった被験者から得たベースラインと投与中の HIV-1 分離株の両方を用いて、遺伝子型耐性の併合解析を実施した。評価可能な遺伝子型耐性データが得られた 8 例の治療失敗例において、一貫して認められた特定のアミノ酸変異はなく、BIC 遺伝子型耐性との関連性を立証できなかった。評価の対象となった治療失敗例の 8 個の分離株から、試験治療下で新たに出現した NRTI 耐性関連変異は認められなかった。治療失敗例からの分離株を用いた表現型耐性解析で、野生型 HIV-1 対照株と比較した BIC、FTC 及び TFV に対する感受性の倍率変化は、生物学的又は臨床カットオフ値未満であった。

*ウイルス学的に抑制されている被験者：*ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染被験者（n = 572）を対象とする 1844 試験及び 1878 試験の 2 つの切替え試験*［臨床試験（14）参照］*で、耐性解析対象集団のうち、ウイルス学的リバウンドに至った 1 例のみから IN の遺伝子

型及び表現型のデータを入手し、ウイルス学的リバウンドに至った 2 例から RT の遺伝子型及び表現型のデータを入手した。試験治療下で、BIC、FTC 又は TAF に対する遺伝子型又は表現型耐性が新たに出現した被験者はいなかった。

交差耐性

*ビクテグラビル：*INSTI 間で交差耐性が認められている。International Antiviral Society（IAS）-USA が作成したリストに記載されている既知の INSTI 耐性関連変異を発現する 64 種の臨床分離株（単一変異 20 株、多重変異 44 株）を用いて、BIC に対する感受性を検討した。単一の INSTI 耐性変異（E92Q、T97A、Y143C/R、Q148R 及び N155H など）を有する分離株では、BIC に対する 2 倍未満の感受性低下を示した。BIC に対する感受性低下が 2.5 倍を超えた（BIC の生物学的カットオフ値を上回った）分離株（n = 14）はすべて G140A/C/S 及び Q148H/R/K 変異を有していた。大半の分離株（64.3%、9/14）は複雑な INSTI 耐性パターンを有し、前述の変異に加えて L74M、T97A 又は E138A/K の INSTI 耐性変異を有していた。G140A/C/S 及び Q148H/R/K 以外には INSTI 耐性変異が検出されなかった評価対象分離株のうち、2.5 倍を超える感受性低下を示した割合は 38.5%（5/13）であった。また、G118R（ドルテグラビル及びラルテグラビルによる治療下で出現する変異）、並びに G118R + T97A を有する部位特異的変異株は、BIC に対しそれぞれ 3.4 及び 2.8 倍の感受性低下を示した。

BIC は、非核酸系逆転写酵素阻害薬（NNRTI）、NRTI 及びプロテアーゼ阻害薬（PI）への耐性に関連する変異を発現する HIV-1 変異株に対し野生型と同等の抗ウイルス活性（2 倍未満の感受性低下）を示した。

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

*テノホビル アラフェナミド：*NRTI 間で交差耐性が認められている。TFV 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、FTC、ラミブジン及び TFV に対する感受性の低下を示す。培養細胞系において、複数のチミジン誘導体関連変異（M41L、D67N、K70R、L210W、T215F/Y、K219Q/E/N/R）を有する HIV-1、又は T69S 二重挿入変異若しくは Q151M 複合変異（K65R を含む）を有し、核酸系薬剤への多剤耐性を示す HIV-1 は、TAF に対する感受性の低下を示した。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性及び生殖能に対する影響

ビクテグラビル

BIC は、マウスを用いた 6 ヵ月間の rasH2 遺伝子導入試験（雄で最大 100 mg/kg/日、雌で最大 300 mg/kg/日）で発がん性を示さなかった。ラットを用いたがん原性試験が進行中である。

BIC 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。

ヒトにおける BIKTARVY の推奨用量（BIC 50 mg）を投与したときの曝露量と比較して 29 倍の曝露量（AUC）では、BIC による雌雄ラットの受胎能、生殖能又は胚生存率への影響は認められなかった。

エムトリシタビン

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 BIKTARVY での推奨用量（200 mg/日）による全身曝露量の 25 倍］又は最大 600 mg/kg/日を投与したラット（ヒトにおける BIKTARVY での推奨用量による全身曝露量の 30 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 BIKTARVY での推奨用量（200 mg/日）を投与したときの曝露量と比較して雄ラットでは約 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 BIKTARVY での推奨用量（200 mg/日）による曝露量の約 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出生児の受胎能は正常であった。

テノホビル アラフェナミド

TAF が速やかに TFV に変換されること、また、TAF 投与後のラット及びマウスにおける TFV の曝露量は TDF の投与後よりも低かったことから、がん原性試験は TDF についてのみ実施した。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 TFV 曝露量は、ヒトに BIKTARVY での 1 日推奨用量を投与した場合と比較してマウスで約 151 倍、ラットで約 51 倍であった。雌マウスへの高用量投与時に、TFV のヒト曝露量の約 10 倍（TDF 300 mg）及び 151 倍（BIKTARVY）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 155 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 3 ヵ月間及び 9 ヵ月間投与したイヌでは、後部ブドウ膜に軽微ないし軽度の単核細胞浸潤が同程度の重症度で認められたが、3 ヵ月の回復期間後には回復し、可逆性を認めた。イヌで

の全身曝露量は、ヒトに BIKTARVY での TAF 推奨用量を投与したときの TAF で 7 倍及び TFV で 14 倍であったが、眼毒性は認められなかった。

14 臨床試験

14.1 臨床試験の詳細

表 9 に示した試験で、BIKTARVY の有効性及び安全性を評価した。

表 9 HIV-1 感染被験者を対象とした BIKTARVY の臨床試験

Trial	Population	Trial Arms (N)	Timepoint (Week)
Trial1489[a] (NCT 02607930)	Adults with no antiretroviral treatment history	BIKTARVY (314) ABC/DTG/3TC (315)	48
Trial 1490[a] (NCT 02607956)		BIKTARVY (320) DTG + FTC/TAF(325)	48
Trial 1844[a] (NCT 02603120)	Virologically-suppressed[c] adults	BIKTARVY (282) ABC/DTG/3TC (281)	48
Trial 1878[b] (NCT 02603107)		BIKTARVY (290) ATV or DRV (with cobicistat or ritonavir) plus either FTC/TDF or ABC/3TC (287)	48

a. Randomized, double blind, active controlled trial.
b. Randomized, open label, active controlled trial.
c. HIV-1 RNA less than 50 copies per mL at baseline.

14.2 抗レトロウイルス療法による治療経験がない HIV-1 感染被験者を対象とした臨床試験の成績

1489 試験では、被験者は 1:1 の比率で BIKTARVY（N = 314）1 日 1 回投与又は ABC/DTG/3TC（600 mg/50 mg/300 mg、N = 315）1 日 1 回投与のいずれかにランダム割付けされた。1490 試験では、被験者は 1:1 の比率で BIKTARVY（N = 320）1 日 1 回投与又は DTG + FTC/TAF（50 mg + 200 mg/25 mg、N = 325）1 日 1 回投与のいずれかにランダム割付けされた。

1489 試験では、平均年齢は 34 歳（範囲：18～71）であり、90%が男性で、57%が白人、36%が黒人、3%がアジア人であった。被験者の 22%がヒスパニック／ラテン系であった。ベースライン時の平均血漿中 HIV-1 RNA 量は 4.4 $\log_{10}$ copies/mL（範囲：1.3～6.5）であった。ベースライン時の平均 CD4 陽性細胞数は 464 cells/mm^3（範囲：0～1424）であり、被験者の 11%で CD4 陽性細胞数が 200 cells/mm^3 未満であった。被験者の 16%でベースライン時のウイルス量が 100,000 copies/mL を超えていた。

1490 試験では、平均年齢は 37 歳（範囲：18～77）であり、88%が男性で、59%が白人、31%が黒人、3%がアジア人であった。被験者の 25%がヒスパニック／ラテン系であった。ベースライン時の平均血漿中 HIV-1 RNA 量は 4.4 $\log_{10}$ copies/mL（範囲：2.3～6.6）であった。ベースライン時の平均 CD4 陽性細胞数は 456 cells/mm^3（範囲：2～1636）であり、被験者の 12%で CD4 陽性細胞数が 200 cells/mm^{3}未満であった。被験者の 19%でベースライン時のウイルス量が 100,000 copies/mL を超えていた。

両試験とも、ベースライン時の HIV-1 RNA 量（100,000 copies/mL 以下、100,000 copies/mL 超 400,000 copies/mL 以下、400,000 copies/mL 超）、CD4 陽性細胞数（50 cells/mm^3 未満、50 cells/mm^3 以上 199 cells/mm^3 以下、200 cells/mm^3 以上）及び地域（米国、米国以外）で被験者を層別化した

1489 試験及び 1490 試験の Week 48 時点までの治療成績を表 10 に示す。

表 10　　抗レトロウイルス療法による治療経験がない被験者を対象とした 1489 試験及び 1490 試験における Week 48 時点 [a] の割付け治療別ウイルス学的成績

	Trial 1489		**Trial 1490**	
	BIKTARVY (N=314)	**ABC/DTG/3TC** (N=315)	**BIKTARVY** (N=320)	**DTG + FTC/TAF** (N=325)
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	92%	93%	89%	93%
Treatment Difference (95% CI) BIKTARVY vs. Comparator	-0.6% (-4.8% to 3.6%)		-3.5% (-7.9% to 1.0%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL [b]	1%	3%	4%	1%
No Virologic Data at Week 48 Window	7%	4%	6%	6%
Discontinued Study Drug Due to AE or Death [c]	0	1%	1%	1%
Discontinued Study Drug Due to Other Reasons and Last Available HIV-1 RNA <50 copies/mL [d]	5%	3%	3%	4%
Missing Data During Window but on Study Drug	2%	<1%	2%	1%

a. Week 48 window was between Day 295 and 378 (inclusive).
b. Includes subjects who had ≥ 50 copies/mL in the Week 48 window; subjects who discontinued early due to lack or loss of efficacy; subjects who discontinued for reasons other than an adverse event (AE), death or lack or loss of efficacy and at the time of discontinuation had a viral value of ≥ 50 copies/mL.
c. Includes subjects who discontinued due to AE or death at any time point from Day 1 through the time window if this resulted in no virologic data on treatment during the specified window.
d. Includes subjects who discontinued for reasons other than an AE, death, or lack or loss of efficacy, e.g., withdrew consent, loss to follow-up, etc.

治療成績は、年齢、性別、人種、ベースライン時のウイルス量及びベースライン時の CD4 陽性細胞数による各サブグループを通じて同様であった。

ベースライン時から Week 48 時点までの CD4 陽性細胞数の平均増加量は、1489 試験の BIKTARVY 群及び ABC/DTG/3TC 群でそれぞれ 233 及び 229 cells/mm^3、1490 試験の BIKTARVY 群及び DTG + FTC/TAF 群でそれぞれ 180 及び 201 cells/mm^{3}であった。

14.3 ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染被験者を対象に BIKTARVY への切替えを検討した臨床試験の成績

1844 試験は、ウイルス学的に抑制されている（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満）HIV-1 感染症の成人被験者（N = 563、ランダム化され、投与を受けた被験者）を対象とするランダム化二重盲検試験で、DTG + ABC/3TC 又は ABC/DTG/3TC から BIKTARVY に切り替えたときの有効性及び安全性が検討された。適格被験者は、試験登録前の少なくとも 3 ヵ月間ベースライン時のレジメンでウイルスが安定して抑制されており（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満）、治療失敗歴がないこととした。被験者はベースライン時点において、1:1 の比率で BIKTARVY に切り替える群（N = 282）又はベースライン時の抗レトロウイルス療法を継続する群（N = 281）のいずれかにランダム割付けされた。被験者は、平均年齢が 45 歳（範囲：20～71）で、89%が男性、73%が白人、22%が黒人であった。被験者の 17%がヒスパニック／ラテン系であった。ベースライン時の平均 CD4 陽性細胞数は 723 cells/mm^3（範囲：124～2444）であった。

1878 試験は、ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症の成人被験者（N = 577、ランダム化され、投与を受けた被験者）を対象とするランダム化非盲検試験で、ABC/3TC 又は FTC/TDF（200/300 mg）と ATV 又は DRV（コビシスタット又はリトナビルによるブースト）との併用レジメンから BIKTARVY に切り替えたときの有効性及び安全性が検討された。適格被験者は、ベースライン時のレジメンで少なくとも 6 ヵ月間ウイルスが安定して抑制されており、INSTI による治療経験がなく、治療失敗歴がないこととした。被験者は、1:1 の比率で BIKTARVY に切り替える群（N = 290）又はベースライン時の抗レトロウイルス療法を継続する群（N = 287）のいずれかにランダム割付けされた。被験者は、平均年齢が 46 歳（範囲：20～79）で、83%が男性、66%が白人、26%が黒人であった。被験者の 19%がヒスパニック／ラテン系であった。ベースライン時の平均 CD4 陽性細胞数は 663 cells/mm^3（範囲：62～2582）であった。前治療レジメンで被験者を層別化した。スクリーニング時点では、15%が ABC/3TC + ATV 又は DRV（コビシスタット又はリトナビルによるブースト）、85%が FTC/TDF + ATV 又は DRV（コビシスタット又はリトナビルによるブースト）の投与を受けていた。

1844 試験及び 1878 試験の Week 48 時点までの治療成績を表 11 に示す。

表 11　　ウイルス学的に抑制されている被験者を対象として BIKTARVY への切替えを検討した 1844 試験及び 1878 試験における Week 48 時点 [a] のウイルス学的成績

	Trial 1844		Trial 1878	
	BIKTARVY (N=282)	**ABC/DTG/3TC** (N=281)	**BIKTARVY** (N=290)	**ATV- or DRV-based regimen[b]** (N=287)
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL[c]	1%	<1%	2%	2%
Treatment Difference (95% CI)	0.7% (-1.0% to 2.8%)		0.0% (-2.5% to 2.5%)	
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	94%	95%	92%	89%
No Virologic Data at Week 48 Window	5%	5%	6%	9%
Discontinued Study Drug Due to AE or Death and Last Available HIV-1 RNA < 50 copies/mL	2%	1%	1%	1%
Discontinued Study Drug Due to Other Reasons and Last Available HIV-1 RNA < 50 copies/mL[d]	2%	3%	3%	7%
Missing Data During Window but on Study Drug	2%	1%	2%	2%

a. Week 48 window was between Day 295 and 378 (inclusive).
b. ATV given with cobicistat or ritonavir or DRV given with cobicistat or ritonavir plus either FTC/TDF or ABC/3TC.
c. Includes subjects who had ≥ 50 copies/mL in the Week 48 window; subjects who discontinued early due to lack or loss of efficacy; subjects who discontinued for reasons other than lack or loss of efficacy and at the time of discontinuation had a viral value of ≥ 50 copies/mL.
d. Includes subjects who discontinued for reasons other than an AE, death, or lack or loss of efficacy, e.g., withdrew consent, loss to follow-up, etc.

1844 試験では、投与群間の治療成績は、年齢、性別、人種及び地域による各サブグループを通じて同様であった。Week 48 時点の CD4 陽性細胞数のベースラインからの平均変化量は、BIKTARVY への切替え群で-31 cells/mm^3、ABC/DTG/3TC 継続群で 4 cells/mm^3 であった。

1878 試験では、投与群間の治療成績は、年齢、性別、人種及び地域による各サブグループを通じて同様であった。Week 48 時点の CD4 陽性細胞数のベースラインからの平均変化量は、BIKTARVY への切替え群で 25 cells/mm^3、ベースラインレジメン継続群で 0 cells/mm^3 であった。

16　包装／保管方法及び取扱い

BIKTARVY は紫褐色のカプセル形のフィルムコーティング錠であり、片面に「GSI」、他面に「9883」が刻印されている。1 瓶 30 錠入りで（NDC 61958-2501-1）、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。BIKTARVY 1 錠中に BIC 50 mg、FTC 200 mg 及び TAF 25 mg を含有する。

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情報

患者には、FDA が承認した患者向け文書（患者向け情報）を読むよう指導すること。

HBV 重複感染患者における投与中止後の B 型肝炎の急性増悪

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 B 型肝炎の重度の急性増悪が報告されていることから BIKTARVY 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（5.1）参照］*。担当医師に無断で BIKTARVY を中止しないよう患者に指導すること。

薬物相互作用

BIKTARVY は特定の薬剤と相互作用する可能性があることから、医療用医薬品や一般用医薬品又はハーブ製品（セイヨウオトギリソウなど）など、他に使用しているすべての薬剤について、担当医師に報告するよう患者に指導すること*［禁忌（4）、薬物相互作用（7）参照］*。

免疫再構築症候群

一部の進行した HIV 感染（AIDS）患者では、抗 HIV 治療を開始直後に過去の感染症を原因とする炎症の徴候や症状が現れることがあるため、何らかの感染症の症状を認めた場合は、直ちに担当医師に報告するよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

腎機能障害

腎毒性のある薬剤を使用中又は最近使用した患者に対しては、BIKTARVY の使用を避けるよう指導すること。TFV のプロドラッグの使用と関連した急性腎不全の症例を含め腎機能障害が報告されている*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*。

乳酸アシドーシス及び重度の肝腫大

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 BIKTARVY の類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明らかな肝毒性を示唆する臨床症状を呈

した場合は、BIKTARVY の投与を中止するよう指導すること*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。

飲み忘れ

飲み忘れにより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、BIKTARVY を一定の投与スケジュールに従って服用し、飲み忘れを起こさないようにすることの重要性を患者に説明すること*［用法・用量（2.2）参照］*。

妊娠症例登録

BIKTARVY に曝露された妊婦の胎児に関する転帰を記録する抗レトロウイルス薬妊娠症例登録制度の存在について患者に説明すること*［特別な集団への投与（8.1）参照］*。

授乳

HIV-1 が母乳を介して乳児に感染するおそれがあるため、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］*。

BIKTARVY は Gilead Sciences, Inc.又はその関連会社の登録商標である。本文書中のその他すべての登録商標は、それぞれの権利者に帰属する。

© 2018 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved.

患者向け情報
BIKTARVY®（bik-TAR-vee）
（ビクテグラビル、エムトリシタビン
及びテノホビル アラフェナミド）
錠

重要：BIKTARVY 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、「BIKTARVY の服用を開始する前に担当医師にどのようなことを伝えておかないといけないでしょうか？」の項をご参照ください。

BIKTARVY について知っておくべき最も重要な情報はなんですか？

BIKTARVY は、以下のような重篤な副作用を起こすことがあります。

- **B型肝炎ウイルス感染症の悪化。B型肝炎ウイルス（HBV）に感染しBIKTARVYを服用している場合、BIKTARVY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 BIKTARVY を使い切ることのないようにしてください。お手持ちの BIKTARVY 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 BIKTARVY の服用を中止しないでください。
    BIKTARVY 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 感染症の状態を確認する必要があります。BIKTARVY の服用中止後に、何か新たな症状や異常な症状に気づいた場合は、担当医師に知らせてください。

副作用に関するさらに詳しい情報については、「BIKTARVY で起こり得る副作用は？」の項をご参照ください。

BIKTARVY とは？

BIKTARVY は、ヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）感染症治療用の処方せん医薬品で、以下の条件の成人患者の HIV-1 感染症の治療に、他の HIV-1 感染症治療薬を併用せずに用います。

- HIV-1 感染症治療薬を過去に服用したことがない患者、**又は**
- 現在使用中の HIV-1 感染症治療薬を切り替える場合は、特定の条件を満たしていることを担当医師が判断した患者

HIV-1 は、AIDS（後天性免疫不全症候群）の原因ウイルスです。

BIKTARVY は、医薬品であるビクテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドを含有しています。

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

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

- ドフェチリド
- リファンピシン

BIKTARVY の服用を開始する前に担当医師にどのようなことを伝えておかないといけないでしょうか？

BIKTARVY の服用を開始する前に担当医師に対して、以下のような、あなたの医学的状態をすべて話してください。

- B型肝炎ウイルス感染症など、肝臓の障害
- 腎臓の障害
- 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。BIKTARVY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。BIKTARVY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 BIKTARVY を服用する女性を対象とした妊娠登録制度があります。この登録制度の目的は、あなたと赤ちゃんの健康状態について情報を収集することです。この登録制度に参加する方法については、担当医師に相談してください。
- 現在授乳している場合や、これから授乳する予定のある場合。BIKTARVY服用中は授乳をしないでください。
  - HIV-1に感染している場合、授乳により赤ちゃんにHIV-1が感染する危険性があるため、授乳すべきではありません。
  - BIKTARVY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、制酸薬、緩下薬、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。**

BIKTARVY は他の医薬品と相互作用を起こすことがあります。服用中の薬に関するリストを携帯し、新しい薬をもらうときは担当医師や薬剤師にそのリストを見せてください。

- BIKTARVYとの相互作用がある薬のリストは、担当医師や薬剤師からもらうことができます。
- **担当医師に相談せずに新しい薬の服用を始めないでください。**BIKTARVY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。

BIKTARVY はどのように服用しますか？

- BIKTARVYは担当医師の指示どおりに服用してください。BIKTARVYはそれだけで服用する（他のHIV-1感染症治療薬を一緒に服用しない）HIV-1感染症の治療薬です。
- BIKTARVYは1日1回空腹時又は食後に服用します。

- 担当医師に相談せずに、BIKTARVYの服用量を変更したり、服用を中止したりしないでください。BIKTARVYは担当医師の管理下で服用してください。
- アルミニウム、マグネシウム又はカルシウムを含有する制酸薬を服用する場合は、これらの制酸薬を服用する2時間前の空腹時にBIKTARVYを服用してください。
- 鉄又はカルシウムを含有するサプリメントを服用する場合は、これらのサプリメントをBIKTARVYと同時に食後に服用してください。
- BIKTARVYを飲み忘れないでください。
- BIKTARVYを多く服用しすぎた場合は、ただちに担当医師に電話するか、最寄りの救急外来を受診してください。
- BIKTARVYが残り少なくなってきたら、担当医師又は薬局からBIKTARVY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。このような場合、ウイルスがBIKTARVYに対して耐性を獲得し、治療しにくくなってしまう可能性があります。

BIKTARVY で起こり得る副作用は？

BIKTARVY 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。

- **「BIKTARVY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。**
- **免疫系の変化（免疫再構築症候群）**がHIV-1感染症治療薬の服用開始時に起こることがあります。あなたの免疫系が強くなって、長期間体内に潜んでいた感染と闘い始めることがあります。HIV-1感染症治療薬の服用開始後に新たな症状が現れ始めた場合は、ただち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）。**BIKTARVYの服用開始時及び服用中は、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、BIKTARVY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。
- **血液中の乳酸の過剰な増加（乳酸アシドーシス）。**乳酸の過剰な増加は、まれにしか生じませんが、重篤であり、死亡に至ることもある医学的緊急事態です。**次のような症状があらわれた場合は、すぐに担当医師に知らせてください。**脱力感若しくは普段よりも疲れがひどい、ひどい筋肉痛、息切れ若しくは呼吸が速い、悪心と嘔吐を伴う胃痛、手足が冷たい若しくは青白い、めまい若しくはふらつき、又は心拍が速い若しくは異常。
- **重度の肝障害。**まれに、重度の肝障害が生じ、死亡に至ることがあります。**次のような症状があらわれた場合は、すぐに担当医師に知らせてください：**皮膚や白目の部分が黄色くなる、濃い「紅茶色」の尿、薄い色の大便、数日以上持続する食欲不振、悪心又は胃部の痛み。

BIKTARVY の服用によって特によくみられる副作用は下痢、悪心及び頭痛です。
これらは BIKTARVY で起こり得る副作用のすべてではありません。
副作用に関する医学的助言が必要な場合は担当医師にお伝えください。副作用についてあなた自身から米国食品医薬品局（FDA）（1-800-FDA-1088）に報告することも可能です。

BIKTARVY はどのように保管しますか？

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

BIKTARVY 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。

BIKTARVY の安全かつ有効な使用方法に関する一般的情報

薬はときに患者向け情報の冊子に記載されている以外の目的で処方されることがあります。BIKTARVY は、処方された目的と異なる症状のために使用しないでください。他の人には、たとえその人の症状があなたと同じであったとしても BIKTARVY を譲ることはやめてください。相手の害を及ぼす可能性があります。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 BIKTARVY 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。

詳細については、1-800-445-3235 にお電話いただくか、www.BIKTARVY.com をご覧ください。

BIKTARVY の成分は？

有効成分：ビクテグラビル、エムトリシタビン、及びテノホビル アラフェナミド
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、黒色酸化鉄、赤色酸化鉄、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、タルク及び二酸化チタンを含有するコーティング剤でフィルムコーティングされています。

製造販売元：Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA 94404
BIKTARVY は Gilead Sciences, Inc.又はその関連会社の登録商標です。本文書中のその他すべての登録商標は、それぞれの権利者に帰属します。
© 2018 Gilead Sciences, Inc. All rights reserved. 210251-GS-000

この患者向け情報は米国食品医薬品局により承認されています。　　発行日：2018 年 2 月

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains bictegravir sodium equivalent to 50 mg of bictegravir, 200 mg of emtricitabine, and tenofovir alafenamide fumarate equivalent to 25 mg of tenofovir alafenamide.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Purplish-brown, capsule-shaped, film-coated tablet debossed with "GSI" on one side and "9883" on the other side of the tablet. Each tablet is approximately 15 mm × 8 mm.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Biktarvy is indicated for the treatment of adults infected with human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) without present or past evidence of viral resistance to the integrase inhibitor class, emtricitabine or tenofovir (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

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

Posology

One tablet to be taken once daily.

Missed doses
If the patient misses a dose of Biktarvy within 18 hours of the time it is usually taken, the patient should take Biktarvy as soon as possible and resume the normal dosing schedule. If a patient misses a dose of Biktarvy by more than 18 hours, the patient should not take the missed dose and simply resume the usual dosing schedule.

If the patient vomits within 1 hour of taking Biktarvy another tablet should be taken. If a patient vomits more than 1 hour after taking Biktarvy they do not need to take another dose of Biktarvy until the next regularly scheduled dose.

Elderly
There are limited data on the use of Biktarvy in patients aged 65 years and over. No dose adjustment of Biktarvy is required in elderly patients (see sections 5.1 and 5.2).

Renal impairment
No dose adjustment of Biktarvy is required in patients with estimated creatinine clearance (CrCl) ≥ 30 mL/min.

Initiation of Biktarvy is not recommended in patients with estimated CrCl below 30 mL/min, as there are insufficient data available regarding the use of Biktarvy in this population (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment of Biktarvy is required in patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment. Biktarvy has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C), therefore Biktarvy is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of Biktarvy in children under the age of 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Oral use
Biktarvy can be taken with or without food (see section 5.2).
The film-coated tablets should not be chewed, crushed or split.

4.3 Contraindications

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

Co-administration with rifampicin and St John's Wort (*Hypericum perforatum*) (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

While effective viral suppression with antiretroviral therapy has been proven to substantially reduce the risk of sexual transmission, a residual risk cannot be excluded. Precautions to prevent transmission should be taken in accordance with national guidelines.

Patients co-infected with HIV and hepatitis B or C virus

Patients with chronic hepatitis B or C treated with antiretroviral therapy are at an increased risk for severe and potentially fatal hepatic adverse reactions.

There are limited safety and efficacy data for Biktarvy in patients co-infected with HIV-1 and hepatitis C virus (HCV).

Biktarvy contains tenofovir alafenamide, which is active against hepatitis B virus (HBV).

Discontinuation of Biktarvy therapy in patients co-infected with HIV and HBV may be associated with severe acute exacerbations of hepatitis. Patients co-infected with HIV and HBV who discontinue Biktarvy should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months after stopping treatment.

Liver disease

The safety and efficacy of Biktarvy in patients with significant underlying liver disorders have not been established.

Patients with pre-existing liver dysfunction, including chronic active hepatitis, have an increased frequency of liver function abnormalities during combination antiretroviral therapy (CART) and should be monitored according to standard practice. If there is evidence of worsening liver disease in such patients, interruption or discontinuation of treatment must be considered.

Weight and metabolic parameters

An increase in weight and in levels of blood lipids and glucose may occur during antiretroviral therapy. Such changes may in part be linked to disease control and life style. For lipids, there is in some cases evidence for a treatment effect, while for weight gain there is no strong evidence relating this to any particular treatment. For monitoring of blood lipids and glucose reference is made to established HIV treatment guidelines. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate.

Mitochondrial dysfunction following exposure *in utero*

Nucleos(t)ide analogues may impact mitochondrial function to a variable degree, which is most pronounced with stavudine, didanosine and zidovudine. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV negative infants exposed *in utero* and/or postnatally to nucleoside analogues; these have predominantly concerned treatment with regimens containing zidovudine. The main adverse reactions reported are haematological disorders (anaemia, neutropenia) and metabolic disorders (hyperlactatemia, hyperlipasemia). These events have often been transitory. Late onset neurological disorders have been reported rarely (hypertonia, convulsion, abnormal behaviour). Whether such neurological disorders are transient or permanent is currently unknown. These findings should be considered for any child exposed *in utero* to nucleos(t)ide analogues, who present with severe clinical findings of unknown etiology, particularly neurologic findings. These findings do not affect current national recommendations to use antiretroviral therapy in pregnant women to prevent vertical transmission of HIV.

Immune Reactivation Syndrome

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of institution of CART, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions have been observed within the first few weeks or months of initiation of CART. Relevant examples include cytomegalovirus retinitis, generalised and/or focal mycobacterial infections, and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary.

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

Opportunistic infections

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

Osteonecrosis

Although the aetiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index), cases of osteonecrosis have been reported particularly in patients with advanced HIV disease and/or long-term exposure to CART. Patients should be advised to seek medical advice if they experience joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

Nephrotoxicity

A potential risk of nephrotoxicity resulting from chronic exposure to low levels of tenofovir due to dosing with tenofovir alafenamide cannot be excluded (see section 5.3).

Co-administration of other medicinal products

Biktarvy should not be co-administered simultaneously with magnesium/aluminium-containing antacids or iron supplements under fasted conditions. Biktarvy should be administered at least 2 hours before, or with food 2 hours after antacids containing magnesium and/or aluminium. Biktarvy should be administered at least 2 hours before iron supplements, or taken together with food (see section 4.5).

Some medicinal products are not recommended for co-administration with Biktarvy: atazanavir, boceprevir, carbamazepine, ciclosporin (IV or oral use), oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifapentine, or sucralfate.

Biktarvy should not be co-administered with other antiretroviral medicinal products.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been performed in adults.

Biktarvy should not be administered concomitantly with medicinal products containing tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil, lamivudine or adefovir dipivoxil used for the treatment of HBV infection.

Bictegravir

Bictegravir is a substrate of CYP3A and UGT1A1. Co-administration of bictegravir and medicinal products that potently induce both CYP3A and UGT1A1, such as rifampicin or St. John's wort, may significantly decrease plasma concentrations of bictegravir, which may result in a loss of therapeutic effect of Biktarvy and development of resistance, therefore co-administration is contraindicated (see section 4.3). Co-administration of bictegravir with medicinal products that potently inhibit both CYP3A and UGT1A1, such as atazanavir, may significantly increase plasma concentrations of bictegravir, therefore co-administration is not recommended.

Bictegravir is both a P-gp and a BCRP substrate. The clinical relevance of this feature is not established. Therefore, caution is recommended when bictegravir is combined with medicinal products known to inhibit P-gp and/or BCRP (e.g. macrolides, ciclosporin, verapamil, dronedarone, glecaprevir/pibrentasvir) (see also table below).

Bictegravir inhibits organic cation transporter 2 (OCT2) and multidrug and toxin extrusion transporter 1 (MATE1) *in vitro*. Co-administration of Biktarvy with the OCT2 and MATE1 substrate metformin did not result in a clinically significant increase in metformin exposure. Biktarvy may be co-administered with substrates of OCT2 and MATE1.

Bictegravir is not an inhibitor or inducer of CYP *in vivo*.

Emtricitabine

In vitro and clinical pharmacokinetic drug-drug interaction studies have shown that the potential for CYP-mediated interactions involving emtricitabine with other medicinal products is low. Co-administration of emtricitabine with medicinal products that are eliminated by active tubular secretion may increase concentrations of emtricitabine, and/or the co-administered medicinal product. Medicinal products that decrease renal function may increase concentrations of emtricitabine.

Tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide is transported by P-glycoprotein (P –gp) and breast cancer resistance protein (BCRP). Co-administration of Biktarvy with medicinal products that strongly affect P-gp and BCRP activity may lead to changes in tenofovir alafenamide absorption. Medicinal products that induce P-gp activity (e.g. rifabutin, carbamazepine, phenobarbital) are expected to decrease the absorption of tenofovir alafenamide, resulting in decreased plasma concentration of tenofovir alafenamide, which may lead to loss of therapeutic effect of Biktarvy and development of resistance. Co-administration of Biktarvy with other medicinal products that inhibit P-gp and BCRP may increase the absorption and plasma concentration of tenofovir alafenamide.

Tenofovir alafenamide is not an inhibitor or inducer of CYP3A *in vivo*.

Other interactions

Interactions between Biktarvy or its individual component(s) and co-administered medicinal products are listed in Table 1 below (increase is indicated as "↑", decrease as "↓" and no change as "↔"; all No Effect Boundaries are 70%-143%).

Table 1: Interactions between Biktarvy or its individual component(s) and other medicinal products

Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction	**Effects on medicinal product levels. Mean percent change in AUC, C_{max}, C_{min}**	**Recommendation concerning co-administration with Biktarvy**
HERBAL PRODUCTS		
St. John's wort (*Hypericum perforatum*) (Induction of CYP3A, UGT1A1, and P-gp)	Interaction not studied with any of the components of Biktarvy. Co-administration may decrease bictegravir and tenofovir alafenamide plasma concentrations.	Co-administration with St John's wort is contraindicated, due to the effect of St John's wort on the bictegravir component of Biktarvy.
ANTI-INFECTIVES		
Antimycobacterials		
Rifampicin (600 mg once daily), Bictegravir[1] (Induction of CYP3A, UGT1A1, and P-gp)	Bictegravir: AUC: ↓ 75% C_{max}: ↓ 28% Interaction not studied with tenofovir alafenamide. Co-administration of rifampicin may decrease tenofovir alafenamide plasma concentrations.	Co-administration is contraindicated due to the effect of rifampicin on the bictegravir component of Biktarvy.
Rifabutin (300 mg once daily), Bictegravir[1] (Induction of CYP3A and P-gp)	Bictegravir: AUC: ↓ 38% C_{min}: ↓ 56% C_{max}: ↓ 20% Interaction not studied with tenofovir alafenamide. Co-administration of rifabutin may decrease tenofovir alafenamide plasma concentrations.	Co-administration is not recommended due to the expected decrease of tenofovir alafenamide.
Rifapentine (Induction of CYP3A and P-gp)	Interaction not studied with any of the components of Biktarvy. Co-administration of rifapentine may decrease bictegravir and tenofovir alafenamide plasma concentrations.	Co-administration is not recommended.

Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction	Effects on medicinal product levels. Mean percent change in AUC, C_{max}, C_{min}	Recommendation concerning co-administration with Biktarvy
HIV-1 Antiviral Agents		
Atazanavir (300 mg once daily), Cobicistat (150 mg once daily), Bictegravir[1] (Inhibition of CYP3A, UGT1A1, and P-gp/BCRP)	Bictegravir: AUC: ↑ 306% C_{max}: ↔	Co-administration is not recommended.
Atazanavir (400 mg once daily), Bictegravir[1] (Inhibition of CYP3A and UGT1A1)	Bictegravir: AUC: ↑ 315% C_{max}: ↔	
Hepatitis C Virus Antiviral Agents		
Boceprevir	Interaction not studied with any of the components of Biktarvy. Co-administration with boceprevir has the potential to adversely affect the intracellular activation and clinical antiviral efficacy of tenofovir alafenamide based on *in vitro* data.	Co-administration is not recommended.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg once daily), Bictegravir/Emtricitabine/ Tenofovir alafenamide[2]	Bictegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvir metabolite GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	No dose adjustment is required upon co-administration.

Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction	Effects on medicinal product levels. Mean percent change in AUC, C_{max}, C_{min}	Recommendation concerning co-administration with Biktarvy
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400/100/100+100 mg[3] once daily), Bictegravir/Emtricitabine/ Tenofovir alafenamide (Inhibition of P-gp/BCRP)	Bictegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 57% C_{max}: ↑ 28% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvir metabolite GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	No dose adjustment is required upon co-administration.
Antifungals		
Voriconazole (300 mg twice daily), Bictegravir[1] (Inhibition of CYP3A)	Bictegravir: AUC: ↑ 61% C_{max}: ↔	No dose adjustment is required upon co-administration.
Itraconazole Posaconazole (Inhibition of P-gp/BCRP)	Interaction not studied with any of the components of Biktarvy. Co-administration of itraconazole or posaconazole may increase bictegravir plasma concentrations.	
Macrolides		
Azithromycin Clarithromycin (Inhibition of P-gp)	Not studied. Interaction not studied. Co-administration of azithromycin or clarithromycin may increase bictegravir plasma concentrations.	Caution is recommended due to the potential effect of these agents on the bictegravir component of Biktarvy.

Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction	Effects on medicinal product levels. Mean percent change in AUC, C_{max}, C_{min}	Recommendation concerning co-administration with Biktarvy
ANTICONVULSANTS		
Carbamazepine (titrated from 100 mg to 300 mg twice a day), Emtricitabine/Tenofovir alafenamide[4] (Induction of CYP3A, UGT1A1, and P-gp)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 57% Interaction not studied with bictegravir. Co-administration of carbamazepine may decrease bictegravir plasma concentrations.	Co-administration is not recommended.
Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin (Induction of CYP3A, UGT1A1, and P-gp)	Interaction not studied with any of the components of Biktarvy. Co-administration of oxcarbazepine, phenobarbital, or phenytoin may decrease bictegravir and tenofovir alafenamide plasma concentrations.	Co-administration is not recommended.
ANTACIDS, SUPPLEMENTS AND BUFFERED MEDICINES		
Magnesium/aluminium-containing antacid suspension (20 mL single dose[5]), Bictegravir (Chelation with polyvalent cations)	Bictegravir (antacid suspension 2 hours prior, fasted): AUC: ↓ 52% C_{max}: ↓ 58% Bictegravir (antacid suspension after 2 hours, fasted): AUC: ↔ C_{max}: ↔ Bictegravir (simultaneous administration, fasted): AUC: ↓ 79% C_{max}: ↓ 80% Bictegravir (simultaneous administration with food): AUC: ↓ 47% C_{max}: ↓ 49%	Biktarvy should not be taken simultaneously with supplements containing magnesium and/or aluminium due to the expected substantial decrease of bictegravir exposure (see section 4.4). Biktarvy should be administered at least 2 hours before, or with food 2 hours after antacids containing magnesium and/or aluminium.
Ferrous fumarate (324 mg single dose), Bictegravir (Chelation with polyvalent cations)	Bictegravir (simultaneous administration, fasted): AUC: ↓ 63% C_{max}: ↓ 71% Bictegravir (simultaneous administration with food): AUC: ↔ C_{max}: ↓ 25%	Biktarvy should be administered at least 2 hours before iron supplements, or taken together with food.

Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction	Effects on medicinal product levels. Mean percent change in AUC, C_{max}, C_{min}	Recommendation concerning co-administration with Biktarvy
Calcium carbonate (1200 mg single dose), Bictegravir (Chelation with polyvalent cations)	Bictegravir (simultaneous administration, fasted): AUC: ↓ 33% C_{max}: ↓ 42% Bictegravir (simultaneous administration with food): AUC: ↔ C_{max}: ↔	Biktarvy and calcium-containing supplements can be taken together, without regard to food.
Sucralfate (Chelation with polyvalent cations)	Interaction not studied with any of the components of Biktarvy. Co-administration may decrease bictegravir plasma concentrations.	Co-administration not recommended.
ANTIDEPRESSANTS		
Sertraline (50 mg single dose), Tenofovir alafenamide[6]	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sertraline: AUC: ↔ C_{max}: ↔ No interaction is expected with bictegravir and emtricitabine	No dose adjustment is required upon co-administration.
IMMUNOSUPPRESSANTS		
Ciclosporin (IV or oral use) (P-gp inhibition)	Interaction not studied with any of the components of Biktarvy. Co-administration of ciclosporin (IV or oral use) is expected to increase plasma concentrations of both bictegravir and tenofovir alafenamide.	Co-administration of ciclosporin (IV or oral use) is not recommended. If the combination is needed, clinical and biological monitoring, notably renal function, is recommended.
OPIOIDS		
Methadone	Not studied. (Inhibition of CYP1A2, 2B6, 2D6 by a bictegravir metabolite cannot be excluded).	Caution is recommended.
ORAL ANTI-DIABETICS		
Metformin (500 mg twice daily), Bictegravir/Emtricitabine/ Tenofovir alafenamide (Inhibition of OCT2/MATE1)	Metformin: AUC: ↑ 39% C_{min}: ↑ 36% C_{max}: ↔	No dose adjustment is required upon co-administration in patients with normal renal function. In patients with moderate renal impairment, close monitoring should be considered when starting coadministration of bictegravir with metformin, due to the increased risk for lactic acidosis in these patients. A dose adjustment of metformin should be considered if required.

Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction	Effects on medicinal product levels. Mean percent change in AUC, C_{max}, C_{min}	Recommendation concerning co-administration with Biktarvy
ORAL CONTRACEPTIVES		
Norgestimate (0.180/0.215/0.250 mg once daily)/ Ethinylestradiol (0.025 mg once daily), Bictegravir[1]	Norelgestromin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	No dose adjustment is required upon co-administration.
Norgestimate (0.180/0.215/0.250 mg once daily), Ethinylestradiol (0.025 mg once daily), Emtricitabine/Tenofovir alafenamide[4]	Norgestrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	
SEDATIVES/HYPNOTICS		
Midazolam (2 mg, oral syrup, single dose), Bictegravir/Emtricitabine/ Tenofovir alafenamide	Midazolam: AUC: ↔ C_{max}: ↔	No dose adjustment is required upon co-administration.

1 This study was conducted using bictegravir 75 mg single dose
2 This study was conducted using bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide 75/200/25 mg once daily
3 Study conducted with additional voxilaprevir 100 mg to achieve voxilaprevir exposures expected in HCV-infected patients
4 This study was conducted using emtricitabine/tenofovir alafenamide 200/25 mg once daily
5 Maximum strength antacid contained 80 mg aluminium hydroxide, 80 mg magnesium hydroxide, and 8 mg simethicone per mL
6 This study was conducted using elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide 150/150/200/10 mg once daily

Based on drug interaction studies conducted with Biktarvy or the components of Biktarvy, no clinically significant drug interactions are expected with: amlodipine, atorvastatin, buprenorphine, drospirenone, famciclovir, famotidine, fluticasone, naloxone, norbuprenorphin, omeprazole or rosuvastatin.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of bictegravir or tenofovir alafenamide in pregnant women. A large amount of data on pregnant women (more than 1,000 exposed outcomes) indicate no malformative nor foetal/neonatal toxicity associated with emtricitabine.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects of emtricitabine with respect to fertility parameters, pregnancy, foetal development, parturition or postnatal development. Studies of bictegravir and tenofovir alafenamide, administered separately, in animals have shown no evidence of harmful effects on fertility parameters, pregnancy, or foetal development (see section 5.3).

Biktarvy should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus.

Breast-feeding

It is not known whether bictegravir or tenofovir alafenamide is excreted in human milk. Emtricitabine is excreted in human milk. In animal studies, bictegravir was detected in the plasma of nursing rat

pups likely due to the presence of bictegravir in milk, without effects on nursing pups. In animal studies it has been shown that tenofovir is excreted in milk.

There is insufficient information on the effects of all the components of Biktarvy in newborns/infants, therefore Biktarvy should not be used during breast-feeding.

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

Fertility

No human data on the effect of Biktarvy on fertility are available. Animal studies indicate no effects of bictegravir, emtricitabine or tenofovir alafenamide on mating or fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Patients should be informed that dizziness has been reported during treatment with the components of Biktarvy (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The assessment of adverse reactions is based on safety data from across all Phase 2 and 3 studies with Biktarvy. In clinical studies of treatment-naive patients receiving Biktarvy through 48 weeks, the most frequently reported adverse reactions were headache (5%), diarrhoea (5%) and nausea (4%).

Tabulated summary of adverse reactions

The adverse reactions in Table 2 are listed by system organ class and frequency. Frequencies are defined as follows: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10) and uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100).

Table 2: Tabulated list of adverse reactions[1]

Frequency	**Adverse reaction**
Blood and lymphatic system disorders	
Uncommon:	anaemia[2]
Psychiatric disorders	
Common:	depression, abnormal dreams
Uncommon:	suicidal behaviour, anxiety, sleep disorders
Nervous system disorders	
Common:	headache, dizziness
Gastrointestinal disorders	
Common:	diarrhoea, nausea
Uncommon:	vomiting, abdominal pain, dyspepsia, flatulence
Hepatobiliary disorders	
Uncommon:	hyperbilirubinaemia
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Uncommon:	angioedema[2,3], rash, pruritus
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Uncommon:	arthralgia[3]
General disorders and administration site conditions	
Common:	fatigue

[1] With the exception of angioedema and anaemia (see footnote 2), all adverse reactions were identified from clinical studies of emtricitabine+tenofovir alafenamide containing products. The frequencies were derived from Phase 3 Biktarvy clinical studies in treatment-naïve patients through 48 weeks (GS-US-380-1489 and GS-US-380-1490)

[2] This adverse reaction was not observed in the clinical studies of emtricitabine+tenofovir alafenamide containing products but identified from clinical studies or post-marketing experience for emtricitabine when used with other antiretrovirals.

[3] This adverse reaction was identified through post-marketing surveillance for emtricitabine but was not observed in randomised controlled clinical studies in adults or paediatric HIV clinical studies of emtricitabine. The frequency category of uncommon was estimated from a statistical calculation based on the total number of patients exposed to emtricitabine in these clinical studies (n=1563).

Description of selected adverse reactions

Metabolic parameters
Weight and levels of blood lipids and glucose may increase during antiretroviral therapy (see section 4.4).

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

Osteonecrosis
Cases of osteonecrosis have been reported, particularly in patients with generally acknowledged risk factors, advanced HIV disease or long-term exposure to CART. The frequency of this is unknown (see section 4.4).

Changes in serum creatinine
Bictegravir has been shown to increase serum creatinine due to inhibition of tubular secretion of creatinine, however these changes are not considered to be clinically relevant since they do not reflect a change in glomerular filtration rate. Increases in serum creatinine occurred by Week 4 of treatment and remained stable through Week 48. In Studies GS-US-380-1489 and GS-US-380-1490, median (Q1, Q3) serum creatinine increased by 0.10 (0.03, 0.17) mg/dL, 0.11 (0.03, 0.18) mg/dL, and 0.11 (0.04, 0.19) mg/dL from baseline to Week 48 in the Biktarvy, abacavir/dolutegravir/lamivudine, and dolutegravir+emtricitabine/tenofovir alafenamide groups, respectively. There were no discontinuations due to renal adverse events through Week 48 in Biktarvy clinical studies.

Changes in bilirubin
In Studies GS-US-380-1489 and GS-US-380-1490, total bilirubin increases were observed in 12% of treatment-naïve patients administered Biktarvy through Week 48. Increases were primarily Grade 1 (9%) and Grade 2 (3%) (1.0 to 2.5 x Upper Limit of Normal [ULN]), and were not associated with hepatic adverse reactions or other liver related laboratory abnormalities. There were no discontinuations due to hepatic adverse events through Week 48 in Biktarvy clinical studies.

Other special populations

Patients co-infected with hepatitis B
In 16 HIV/HBV co-infected adults administered Biktarvy (8 HIV/HBV treatment-naïve adults in Study GS-US-380-1490; 8 HIV/HBV suppressed adults in Study GS-US-380-1878), the safety profile of Biktarvy was similar to that in patients with HIV-1 monoinfection (see section 5.1).

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

If overdose occurs the patient must be monitored for evidence of toxicity (see section 4.8). Treatment of overdose with Biktarvy consists of general supportive measures including monitoring of vital signs as well as observation of the clinical status of the patient.

There is no specific antidote for overdose with Biktarvy. As bictegravir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by hemodialysis or peritoneal dialysis. Emtricitabine can be removed by hemodialysis, which removes approximately 30% of the emtricitabine dose over a 3 hour dialysis period starting within 1.5 hours of emtricitabine dosing. Tenofovir is efficiently removed by hemodialysis with an extraction coefficient of approximately 54%. It is not known whether emtricitabine or tenofovir can be removed by peritoneal dialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antiviral for systemic use; antivirals for treatment of HIV infections, combinations, ATC code: J05AR20

Mechanism of action and pharmacodynamic effects

Bictegravir is an integrase strand transfer inhibitor (INSTI) that binds to the integrase active site and blocks the strand transfer step of retroviral deoxyribonucleic acid (DNA) integration which is essential for the HIV replication cycle. Bictegravir has activity against HIV-1 and HIV-2.

Emtricitabine is a nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) and analogue of 2'-deoxycytidine. Emtricitabine is phosphorylated by cellular enzymes to form emtricitabine triphosphate. Emtricitabine triphosphate inhibits HIV replication through incorporation into viral DNA by the HIV reverse transcriptase (RT), which results in DNA chain-termination. Emtricitabine has activity against HIV-1, HIV-2 and HBV.

Tenofovir alafenamide is a nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NtRTI) and phosphonamidate prodrug of tenofovir (2'-deoxyadenosine monophosphate analogue). Tenofovir alafenamide is permeable into cells and due to increased plasma stability and intracellular activation through hydrolysis by cathepsin A, tenofovir alafenamide is more efficient than tenofovir disoproxil fumarate in loading tenofovir into peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) (including lymphocytes and other HIV target cells) and macrophages. Intracellular tenofovir is subsequently phosphorylated to the pharmacologically active metabolite tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate inhibits HIV replication through incorporation into viral DNA by the HIV RT, which results in DNA chain-termination. Tenofovir has activity against HIV-1, HIV-2 and HBV.

Antiviral activity *in vitro*

The antiviral activity of bictegravir against laboratory and clinical isolates of HIV-1 was assessed in lymphoblastoid cell lines, PBMCs, primary monocyte/macrophage cells, and CD4+ T-lymphocytes The 50% effective concentration (EC_{50}) values for bictegravir were in the range of < 0.05 to 6.6 nM. The protein-adjusted EC_{95} of bictegravir was 361 nM (0.162 micrograms/mL) for wild type HIV-1 virus. Bictegravir displayed antiviral activity in cell culture against HIV-1 group (M, N, O), including subtypes A, B, C, D, E, F, and G (EC_{50} values ranged from < 0.05 and 1.71 nM), and activity against HIV-2 (EC_{50} = 1.1 nM).

The antiviral activity of emtricitabine against laboratory and clinical isolates of HIV-1 was assessed in lymphoblastoid cell lines, the MAGI CCR5 cell line, and PBMCs. The EC_{50} values for emtricitabine were in the range of 0.0013 to 0.64 μM. Emtricitabine displayed antiviral activity in cell culture against HIV-1 clades A, B, C, D, E, F, and G (EC_{50} values ranged from 0.007 to 0.075 μM) and showed activity against HIV-2 (EC_{50} values ranged from 0.007 to 1.5 μM).

The antiviral activity of tenofovir alafenamide 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 tenofovir alafenamide were in the range of 2.0 to

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

Resistance

In vitro
HIV-1 isolates with reduced susceptibility to bictegravir have been selected in cell culture. In one selection, amino acid substitutions M50I and R263K emerged and phenotypic susceptibility to bictegravir was reduced 1.3-, 2.2-, and 2.9-fold for M50I, R263K, and M50I+R263K, respectively. In a second selection, amino acid substitutions T66I and S153F emerged and phenotypic susceptibility to bictegravir was shifted 0.4-, 1.9-, and 0.5-fold for T66I, S153F, and T66I+S153F, respectively.

HIV-1 isolates with reduced susceptibility to emtricitabine have been selected in cell culture and had M184V/I mutations in HIV-1 RT.

HIV-1 isolates with reduced susceptibility to tenofovir alafenamide have been selected in cell culture and had the K65R mutation in HIV-1 RT; in addition, a K70E mutation in HIV-1 RT has been transiently observed. HIV-1 isolates with the K65R mutation have low level reduced susceptibility to abacavir, emtricitabine, tenofovir, and lamivudine. *In vitro* drug resistance selection studies with tenofovir alafenamide have shown no development of high-level resistance after extended culture.

In treatment-naïve (Studies GS-US-380-1489 and GS-US-380-1490) and virologically-suppressed patients (Studies GS-US-380-1844 and GS-US-380-1878), no patient receiving Biktarvy had HIV-1 with treatment emergent genotypic or phenotypic resistance to bictegravir, emtricitabine, or tenofovir alafenamide in the resistance analysis population (n=13 with HIV-1 RNA ≥ 200 copies/mL at the time of confirmed virologic failure, Week 48, or early study drug discontinuation). At the time of study entry, six treatment-naïve patients and one virologically-suppressed patient receiving Biktarvy had pre-existing INSTI resistance-associated mutations (6 subjects with T97A and one treatment-naïve subject with Q148H + G140S); all had HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Week 48.

Cross-resistance
The susceptibility of bictegravir was tested against 64 INSTI-resistant clinical isolates (20 with single substitutions and 44 with 2 or more substitutions). Of these, all single and double mutant isolates lacking Q148H/K/R and 10 of 24 isolates with Q148H/K/R with additional INSTI resistance associated substitutions had ≤ 2.5-fold reduced susceptibility to bictegravir; > 2.5-fold reduced susceptibility to bictegravir was found for 14 of the 24 isolates that contained G140A/C/S and Q148H/R/K substitutions in integrase. Of those, 9 of the 14 isolates had additional mutations at L74M, T97A, or E138A/K. In addition, site-directed mutants with G118R and T97A+G118R had 3.4- and 2.8-fold reduced susceptibility to bictegravir, respectively. The relevance of these in vitro cross-resistance data remains to be established in clinical practice.

Bictegravir demonstrated equivalent antiviral activity against 5 NNRTI-resistant, 3 NRTI-resistant, and 4 PI-resistant HIV-1 mutant clones compared with the wild-type strain.

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

The K65R and K70E mutations result in reduced susceptibility to abacavir, didanosine, lamivudine, emtricitabine, and tenofovir, but retain sensitivity to zidovudine. Multinucleoside resistant HIV-1 with a T69S double insertion mutation or with a Q151M mutation complex including K65R showed reduced susceptibility to tenofovir alafenamide.

Clinical data

The efficacy and safety of Biktarvy in HIV-1 infected, treatment-naïve adults are based on 48-week data from two randomized, double-blind, active-controlled studies, GS-US-380-1489 (n=629) and GS-US-380-1490 (n=645).

The efficacy and safety of Biktarvy in virologically-suppressed HIV-1 infected adults are based on 48-week data from a randomized, double-blind, active-controlled study, GS-US-380-1844 (n=563); and a randomized, open label, active-controlled study, GS-US-380-1878 (n=577).

HIV-1 infected, treatment-naïve patients
In Study GS-US-380-1489, patients were randomized in a 1:1 ratio to receive either B/F/TAF (n=314) or abacavir/dolutegravir/lamivudine (600/50/300 mg) (n=315) once daily. In Study GS-US-380-1490, patients were randomized in a 1:1 ratio to receive either B/F/TAF (n=320) or dolutegravir + emtricitabine/tenofovir alafenamide (50+200/25 mg) (n=325) once daily.

In Studies GS-US-380-1489 and GS-US-380-1490, the mean age was 35 years (range 18-77), 89% were male, 58% were White, 33% were Black, and 3% were Asian. 24% percent of patients identified as Hispanic/Latino. The prevalence of different subtypes was comparable across all three treatment groups, with subtype B predominant in both groups; 11% were non-B subtypes. The mean baseline plasma HIV-1 RNA was 4.4 $\log_{10}$ copies/mL (range 1.3-6.6). The mean baseline CD4+ cell count was 460 cells/mm^3 (range 0-1636) and 11% had CD4+ cell counts less than 200 cells/mm^3. Eighteen percent of patients had baseline viral loads greater than 100,000 copies/mL. In both studies, patients were stratified by baseline HIV-1 RNA (less than or equal to 100,000 copies/mL, greater than 100,000 copies/mL to less than or equal to 400,000 copies/mL, or greater than 400,000 copies/mL), by CD4 count (less than 50 cells/µL, 50-199 cells/µL, or greater than or equal to 200 cells/µL), and by region (US or ex-US).

Treatment outcomes of Studies GS-US-380-1489 and GS-US-380-1490 through Week 48 are presented in Table 3.

Table 3: Pooled Virologic Outcomes of Studies GS-US-380-1489 and GS-US-380-1490 at Week 48 in Treatment-Naïve Patients[a]

	B/F/TAF (n=634)[b]	**ABC/DTG/3TC (n=315)[c]**	**DTG + F/TAF (n=325)[d]**
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	91%	93%	93%
Treatment Difference (95% CI) B/F/TAF vs. Comparator	-	-2.1% (-5.9% to 1.6%)	-1.9% (-5.6% to 1.8%)
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL[e]	3%	3%	1%
No Virologic Data at Week 48 Window	6%	4%	6%
Discontinued Study Drug Due to AE or Death[f]	<1%	1%	1%
Discontinued Study Drug Due to Other Reasons and Last Available HIV-1 RNA < 50 copies/mL[g]	4%	3%	4%
Missing Data During Window but on Study Drug	2%	<1%	1%
Proportion (%) of Patients with HIV-1 RNA < 50 copies/mL by Subgroup[h]			

	B/F/TAF (n=634)[b]	ABC/DTG/3TC (n=315)[c]	DTG + F/TAF (n=325)[d]
By Baseline Viral Load			
≤ 100,000 copies/mL	92%	94%	93%
> 100,000 copies/mL	87%	90%	94%
By Baseline CD4+ Cell Count			
< 200 cells/mm^3	90%	81%	100%
≥ 200 cells/mm^3	91%	94%	92%
HIV-1 RNA < 20 copies/mL	85%	87%	87%

ABC=abacavir DTG=dolutegravir 3TC=lamivudine F/TAF=emtricitabine/tenofovir alafenamide

a Week 48 window was between Day 295 and 378 (inclusive).

b Pooled from Study GS-US-380-1489 (n=314) and Study GS-US-380-1490 (n=320).

c Study GS-US-380-1489

d Study GS-US-380-1490

e Includes patients who had ≥ 50 copies/mL in the Week 48 window; patients who discontinued early due to lack or loss of efficacy; patients who discontinued for reasons other than an adverse event (AE), death or lack or loss of efficacy and at the time of discontinuation had a viral value of ≥ 50 copies/mL.

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

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

h Patients who had ≥ 50 copies/mL in the Week 48 window included patients who discontinued early due to lack or loss of efficacy (n=0), and patients who discontinued for reasons other than an AE, death or lack or loss of efficacy (B/F/TAF n=12; ABC/DTG/3TC n=2; DTG+F/TAF n=3), and at the time of discontinuation had a viral value of ≥ 50 copies/mL.

B/F/TAF was non-inferior in achieving HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Week 48 when compared to abacavir/dolutegravir/lamivudine and dolutegravir+emtricitabine/tenofovir alafenamide, respectively. Treatment outcomes were similar across subgroups by age, sex, race, baseline viral load, baseline CD4+ cell count, and region.

In Studies GS-US-380-1489 and GS-US-380-1490, the mean increase from baseline in CD4+ count at Week 48 was 207, 229, and 201 cells/mm^3 in the pooled B/F/TAF, abacavir/dolutegravir/lamivudine, and dolutegravir+emtricitabine/tenofovir alafenamide groups, respectively.

HIV-1 infected, virologically suppressed patients

In Study GS-US-380-1844, the efficacy and safety of switching from a regimen of dolutegravir+abacavir/lamivudine or abacavir/dolutegravir/lamivudine to B/F/TAF were evaluated in a randomized, double-blind study of virologically-suppressed (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) HIV-1 infected adults (n=563). Patients must have been stably suppressed (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) on their baseline regimen for at least 3 months prior to study entry. Patients were randomized in a 1:1 ratio to either switch to B/F/TAF at baseline (n=282), or stay on their baseline antiretroviral regimen (n=281). Patients had a mean age of 45 years (range 20-71), 89% were male, 73% were White, and 22% were Black. 17% of patients identified as Hispanic/Latino. The prevalence of different HIV-1 subtypes was comparable between treatment groups, with subtype B predominant in both groups; 5% were non-B subtypes. The mean baseline CD4+ cell count was 723 cells/mm^3 (range 124-2444).

In Study GS-US-380-1878, the efficacy and safety of switching from either abacavir/lamivudine or emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg) plus atazanavir or darunavir (boosted by either cobicistat or ritonavir) to B/F/TAF were evaluated in a randomized, open-label study of virologically-suppressed HIV-1 infected adults (n=577). Patients must have been stably suppressed on their baseline regimen for at least 6 months and must not have been previously treated with any INSTI. Patients were randomized in a 1:1 ratio to either switch to B/F/TAF (n=290), or stay on their baseline antiretroviral regimen (n=287). Patients had a mean age of 46 years (range 20-79), 83% were male, 66% were White, and 26% were Black. 19% of patients identified as Hispanic/Latino. The mean baseline CD4+ cell count was 663 cells/mm^3 (range 62-2582). The prevalence of different subtypes was comparable across treatment groups, with subtype B predominant in both groups; 11% were non-B subtypes. Patients were stratified by prior treatment regimen. At screening, 15% of patients were receiving abacavir/lamivudine plus atazanavir or darunavir (boosted by either cobicistat or ritonavir) and 85% of patients were receiving emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate plus atazanavir or darunavir (boosted by either cobicistat or ritonavir).

Treatment outcomes of Studies GS-US-380-1844 and GS-US-380-1878 through Week 48 are presented in Table 4.

Table 4: Virologic Outcomes of Studies GS-US-380-1844 and GS-US-380-1878 at Week 48[a]

	Study GS-US-380-1844		Study GS-US-380-1878	
	B/F/TAF(n=282)	**ABC/DTG/3TC (n=281)**	**B/F/TAF (n=290)**	**Baseline ATV- or DRV-based regimen (n=287)**
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	94%	95%	92%	89%
Treatment Difference (95% CI)	-1.4% (-5.5% to 2.6%)		3.2% (-1.6% to 8.2%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL[b]	1%	<1%	2%	2%
Treatment Difference (95% CI)	0.7% (-1.0% to 2.8%)		0.0% (-2.5% to 2.5%)	
No Virologic Data at Week 48 Window	5%	5%	6%	9%
Discontinued Study Drug Due to AE or Death and Last Available HIV-1 RNA < 50 copies/mL	2%	1%	1%	1%
Discontinued Study Drug Due to Other Reasons and Last Available HIV-1 RNA < 50 copies/mL[c]	2%	3%	3%	7%
Missing Data During Window but on Study Drug	2%	1%	2%	2%

ABC= abacavir ATV=atazanavir DRV=darunavir DTG=dolutegravir 3TC=lamivudine

a Week 48 window was between Day 295 and 378 (inclusive).

b Includes patients who had ≥ 50 copies/mL in the Week 48 window; patients who discontinued early due to lack or loss of efficacy; patients who discontinued for reasons other than lack or loss of efficacy and at the time of discontinuation had a viral value of ≥ 50 copies/mL.

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

B/F/TAF was non-inferior to the control regimen in both studies. Treatment outcomes between treatment groups were similar across subgroups by age, sex, race, and region.

In GS-US-380-1844, the mean change from baseline in CD4+ count at Week 48 was -31 cells/mm^3 in patients who switched to B/F/TAF and 4 cells/mm^3 in patients who stayed on abacavir/dolutegravir/lamivudine. In GS-US-380-1878, the mean change from baseline in CD4+ count at Week 48 was 25 cells/mm^3 in patients who switched to B/F/TAF and 0 cells/mm^3 in patients who stayed on their baseline regimen.

Patients co-infected with HIV and HBV

The number of patients co-infected with HIV and HBV treated with B/F/TAF is limited. In Study GS-US-380-1490, 7 of 8 patients with HIV/HBV co-infection at baseline who were randomized to receive B/F/TAF were HBV suppressed (HBV DNA < 29 IU/mL) and had HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Week 48. One patient had missing HBV DNA data at Week 48.

In Study GS-US-380-1878, at Week 48, 100% (8/8) of the patients co-infected with HIV/HBV at baseline in the B/F/TAF arm maintained HBV DNA < 29 IU/mL (missing = excluded analysis) and HIV RNA < 50 copies/mL.

Paediatric population

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

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Bictegravir is absorbed following oral administration with peak plasma concentrations occurring at 2.0-4.0 hours after administration of B/F/TAF. Relative to fasting conditions, the administration of B/F/TAF with either a moderate fat (~600 kcal, 27% fat) or high fat meal (~800 kcal, 50% fat) resulted in an increase in bictegravir AUC (24%). This modest change is not considered clinically meaningful and B/F/TAF can be administered with or without food.

Following oral administration of B/F/TAF with or without food in HIV-1 infected adults, the multiple dose mean (CV%) pharmacokinetic parameters of bictegravir were C_{max} = 6.15 mcg/mL (22.9%), AUC_{tau} = 102 mcg•h/mL (26.9%), and C_{trough} = 2.61 mcg/mL (35.2%).

Emtricitabine is rapidly and extensively absorbed following oral administration with peak plasma concentrations occurring at 1.5-2.0 hours after administration of B/F/TAF. The mean absolute bioavailability of emtricitabine from 200 mg hard capsules was 93%. Emtricitabine systemic exposure was unaffected when emtricitabine was administered with food and B/F/TAF can be administered with or without food.

Following oral administration of B/F/TAF with or without food in HIV-1 infected adults, the multiple dose mean (CV%) pharmacokinetic parameters of emtricitabine were C_{max} = 2.13 mcg/mL (34.7%), AUC_{tau} = 12.3 mcg•h/mL (29.2%), and C_{trough} = 0.096 mcg/mL (37.4%).

Tenofovir alafenamide is rapidly absorbed following oral administration with peak plasma concentrations occurring at 0.5-2.0 hours after administration of B/F/TAF. Relative to fasting conditions, the administration of tenofovir alafenamide with a moderate fat meal (~600 kcal, 27% fat) and a high fat meal (~800 kcal, 50% fat) resulted in an increase in AUC_{last} by 48% and 63%, respectively. These modest changes are not considered clinically meaningful and B/F/TAF can be administered with or without food.

Following oral administration of B/F/TAF with or without food in HIV-1 infected adults, the multiple dose mean (CV%) pharmacokinetic parameters of tenofovir alafenamide were C_{max} = 0.121 mcg/mL (15.4%), and AUC_{tau} = 0.142 mcg•h/mL (17.3%).

Distribution

In vitro binding of bictegravir to human plasma proteins was > 99% (free fraction ~0.25%). The *in vitro* human blood to plasma bictegravir concentration ratio was 0.64.

In vitro binding of emtricitabine to human plasma proteins was < 4% and independent of concentration over the range of 0.02 to 200 mcg/mL. At peak plasma concentration, the mean plasma to blood drug concentration ratio was ~1.0 and the mean semen to plasma drug concentration ratio was ~4.0.

In vitro binding of tenofovir to human plasma proteins is less than 0.7% and is independent of concentration over the range of 0.01-25 mcg/mL. *Ex-vivo* binding of tenofovir alafenamide to human plasma proteins in samples collected during clinical studies was approximately 80%.

Biotransformation

Metabolism is the major clearance pathway for bictegravir in humans. *In vitro* phenotyping studies showed that bictegravir is primarily metabolized by CYP3A and UGT1A1. Following a single dose oral administration of [^{14}C]-bictegravir, ~60% of the dose from faeces included unchanged parent, desfluoro-hydroxy- BIC-cysteine-conjugate, and other minor oxidative metabolites. Thirty five percent of the dose was recovered from urine and consisted primarily of the glucuronide of bictegravir

and other minor oxidative metabolites and their phase II conjugates. Renal clearance of the unchanged parent was minimal.

Following administration of [^{14}C]-emtricitabine, complete recovery of the emtricitabine dose was achieved in urine (~86%) and faeces (~14%). Thirteen percent of the dose was recovered in the urine as three putative metabolites. The biotransformation of emtricitabine includes oxidation of the thiol moiety to form the 3' sulfoxide diastereomers (~9% of dose) and conjugation with glucuronic acid to form 2' O glucuronide (~4% of dose). No other metabolites were identifiable.

Metabolism is a major elimination pathway for tenofovir alafenamide in humans, accounting for > 80% of an oral dose. *In vitro* studies have shown that tenofovir alafenamide is metabolised to tenofovir (major metabolite) by cathepsin A in PBMCs (including lymphocytes and other HIV target cells) and macrophages; and by carboxylesterase-1 in hepatocytes. *In vivo*, tenofovir alafenamide is hydrolysed within cells to form tenofovir (major metabolite), which is phosphorylated to the active metabolite, tenofovir diphosphate. In human clinical studies, a 25 mg oral dose of tenofovir alafenamide resulted in tenofovir diphosphate concentrations > 4-fold higher in PBMCs and > 90% lower concentrations of tenofovir in plasma as compared to a 300 mg oral dose of tenofovir disoproxil fumarate.

Elimination

Bictegravir is primarily eliminated by hepatic metabolism. Renal excretion of intact bictegravir is a minor pathway (~1% of dose). The plasma bictegravir half-life was 17.3 hours.

Emtricitabine is primarily excreted by the kidneys by both glomerular filtration and active tubular secretion. The plasma emtricitabine half-life was approximately 10 hours.

Tenofovir alafenamide is eliminated following metabolism to tenofovir. Tenofovir alafenamide and tenofovir have a median plasma half-life of 0.51 and 32.37 hours, respectively. Tenofovir is eliminated by the kidneys by both glomerular filtration and active tubular secretion. Renal excretion of intact tenofovir alafenamide is a minor pathway with less than 1% of the dose eliminated in urine.

Linearity

The multiple dose pharmacokinetics of bictegravir are dose proportional over the dose range of 25 to 100 mg. The multiple dose pharmacokinetics of emtricitabine are dose proportional over the dose range of 25 to 200 mg. Tenofovir alafenamide exposures are dose proportional over the dose range of 8 mg to 125 mg.

Other special populations

Renal impairment
No clinically relevant differences in bictegravir, tenofovir alafenamide, or tenofovir pharmacokinetics were observed between healthy subjects and subjects with severe renal impairment (estimated CrCl < 30 mL/min). There are no pharmacokinetic data on bictegravir or tenofovir alafenamide in patients with creatinine clearance less than 15 mL/min. Mean systemic emtricitabine exposure was higher in patients with severe renal impairment (CrCl < 30 mL/min) (33.7 μg•h/mL) than in subjects with normal renal function (11.8 μg•h/mL).

Hepatic impairment
Clinically relevant changes in the pharmacokinetics of bictegravir were not observed in subjects with moderate hepatic impairment. The pharmacokinetics of emtricitabine have not been studied in subjects with hepatic impairment; however, emtricitabine is not significantly metabolised by liver enzymes, so the impact of liver impairment should be limited. Clinically relevant changes in the pharmacokinetics of tenofovir alafenamide or its metabolite tenofovir were not observed in patients with mild, moderate, or severe hepatic impairment.

Age, gender and race
Pharmacokinetics of bictegravir, emtricitabine, and tenofovir have not been fully evaluated in the elderly (≥ 65 years of age). Population analyses using pooled pharmacokinetic data from adult trials did not identify any clinically relevant differences due to age, gender or race on the exposures of bictegravir, emtricitabine, or tenofovir alafenamide.

5.3 Preclinical safety data

Bictegravir was not mutagenic or clastogenic in conventional genotoxicity assays.

Bictegravir was not carcinogenic in a 6-month rasH2 transgenic mouse study (at doses of up to 100 mg/kg/day in males and 300 mg/kg/day in females, which resulted in exposures of approximately 15 and 23 times, in males and females, respectively, the exposure in humans at the recommended human dose) nor in a 2-year rat study (at doses of up to 300 mg/kg/day, which resulted in exposures of approximately 31 times the exposure in humans).

Studies of bictegravir in monkeys revealed the liver as the primary target organ of toxicity. Hepatobiliary toxicity was described in a 39-week study at a dosage of 1000 mg/kg/day, which resulted in exposures of approximately 16 times the exposure in humans at the recommended human dose, and was partially reversible after a 4-week recovery period.

Studies in animals with bictegravir have shown no evidence of teratogenicity or an effect on reproductive function. In offspring from rat and rabbit dams treated with bictegravir during pregnancy, there were no toxicologically significant effects on developmental endpoints.

Non-clinical data on emtricitabine reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development. Emtricitabine has demonstrated low carcinogenic potential in mice and rats.

Non-clinical studies of tenofovir alafenamide in rats and dogs revealed bone and kidney as the primary target organs of toxicity. Bone toxicity was observed as reduced bone mineral density in rats and dogs at tenofovir exposures at least 43-times greater than those expected after administration of B/F/TAF. A minimal infiltration of histiocytes was present in the eye in dogs at tenofovir alafenamide and tenofovir exposures of approximately 14- and 43-times greater, respectively, than those expected after administration of B/F/TAF.

Tenofovir alafenamide was not mutagenic or clastogenic in conventional genotoxicity assays. Because there is a lower tenofovir exposure in rats and mice after the administration of tenofovir alafenamide compared to tenofovir disoproxil fumarate, carcinogenicity studies and a rat peri-postnatal study were conducted only with tenofovir disoproxil fumarate. No special hazard for humans was revealed in conventional studies of carcinogenic potential and toxicity to reproduction and development. Reproductive toxicity studies in rats and rabbits showed no effects on mating, fertility, pregnancy or foetal parameters. However, tenofovir disoproxil fumarate reduced the viability index and weight of pups in a peri-postnatal toxicity study at maternally toxic doses.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Film-coating
Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc
Iron oxide red (E172)
Iron oxide black (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from moisture. Keep the bottle tightly closed. Do not use if seal over bottle opening is broken or missing.

6.5 Nature and contents of container

White, high density polyethylene (HDPE) bottle with a polypropylene continuous-thread, child-resistant cap, lined with an induction activated aluminium foil liner containing 30 film-coated tablets. Each bottle contains silica gel desiccant and polyester coil.

The following pack sizes are available: outer cartons containing 1 bottle of 30 film-coated tablets and outer cartons containing 90 (3 bottles of 30) film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1289/001
EU/1/18/1289/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

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

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

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

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING AND THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE AND CARTON LABELLING

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg film-coated tablets
bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains bictegravir sodium equivalent to 50 mg of bictegravir, 200 mg of emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate equivalent to 25 mg of tenofovir alafenamide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 film-coated tablets

90 (3 bottles of 30) film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from moisture. **Keep the bottle tightly closed.**

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Gilead Sciences Intl Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1289/001 30 film-coated tablets
EU/1/18/1289/002 90 (3 bottles of 30) film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Biktarvy [Outer packaging only]

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

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

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC: {number}
SN: {number}
NN: {number}
[Outer packaging only]

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg film-coated tablets
bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

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

1. What Biktarvy is and what it is used for

Biktarvy contains three active substances:
- **bictegravir**, an antiretroviral medicine known as an integrase strand transfer inhibitor (INSTI)
- **emtricitabine**, an antiretroviral medicine of a type known as a nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)
- **tenofovir alafenamide**, an antiretroviral medicine of a type known as a nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NtRTI)

Biktarvy is a single tablet for the treatment of human immunodeficiency virus 1 (HIV-1) infection in adults.

Biktarvy reduces the amount of HIV in your body. This will improve your immune system and reduce the risk of developing illnesses linked to HIV infection.

2. What you need to know before you take Biktarvy

Do not take Biktarvy:

- **If you are allergic to bictegravir, emtricitabine, tenofovir alafenamide** or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

- **If you are currently taking any of the following medicines:**
  - **rifampicin** used to treat some bacterial infections such as tuberculosis
  - **St John's wort** (*Hypericum perforatum)*, a herbal remedy used for depression and anxiety, or products that contain it.

→ If any of these apply to you, **do not take Biktarvy and tell your doctor immediately.**

Warnings and precautions

Talk to your doctor before taking Biktarvy:

- **If you have liver problems or a history of liver disease, including hepatitis.** Patients with liver disease including chronic hepatitis B or C, who are treated with antiretrovirals, have a higher risk of severe and potentially fatal liver complications. If you have hepatitis B infection, your doctor will carefully consider the best treatment regimen for you.

- **If you have hepatitis B infection.** Liver problems may become worse after you stop taking Biktarvy.

→ Do not stop taking Biktarvy if you have hepatitis B. Talk to your doctor first. For more details, see section 3, *Do not stop taking Biktarvy.*

While you are taking Biktarvy

Once you start taking Biktarvy, look out for:

- **Signs of inflammation or infection**
- **Joint pain, stiffness** or **bone problems**

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

It is possible that in the future, long-term users of Biktarvy may get kidney problems.

You can still pass on HIV when taking this medicine, although the risk is lowered by effective antiretroviral therapy. Discuss with your doctor the precautions needed to avoid infecting other people. This medicine is not a cure for HIV infection. While taking Biktarvy you may still develop infections or other illnesses associated with HIV infection.

Children and adolescents

Do not give this medicine to children and adolescents under 18 years of age. The use of Biktarvy in children and adolescents under 18 years of age has not yet been studied.

Other medicines and Biktarvy

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. Biktarvy may interact with other medicines. As a result, the amounts of Biktarvy or other medicines in your blood may change. This may stop your medicines from working properly, or may make any side effects worse. In some cases, your doctor may need to adjust your dose or check your blood levels.

Medicines that must never be taken with Biktarvy:

- **rifampicin** used to treat some bacterial infections such as tuberculosis
- **St John's wort** (*Hypericum perforatum)*, a herbal remedy used for depression and anxiety, or products that contain it.

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

Talk to your doctor if you are taking:

- **medicines used for treating HIV and/or hepatitis B**, containing:
  - adefovir dipivoxil, atazanavir, bictegravir, emtricitabine, lamivudine, tenofovir alafenamide, or tenofovir disoproxil
- **antibiotics used to treat bacterial infections,** containing:
  - azithromycin, clarithromycin, rifabutin or rifapentine
- **antiviral medicines used to treat hepatitis C**, containing boceprevir
- **anticonvulsants** used to treat epilepsy, containing:
  - carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital and phenytoin
- **immunosuppressants** used to control your body's immune response after a transplant, containing ciclosporin
- **ulcer-healing medicines** containing sucralfate
- **medicines to treat opioid addiction,** containing methadone.

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

Get advice from a doctor or pharmacist if you are taking:

- **antacids** to treat stomach ulcers, heartburn, or acid reflux, containing aluminium and/or magnesium hydroxide
- **mineral supplements** or **vitamins** containing magnesium or iron

→ **Get advice from your doctor or pharmacist before taking Biktarvy** if you are taking any of these medicines.
Antacids and magnesium supplements: you will need to take Biktarvy at least 2 hours **before** antacids or supplements containing aluminium and/or magnesium. Or you can take Biktarvy with food at least 2 hours **after**.
Iron supplements: you will need to take Biktarvy at least 2 hours **before** iron supplements, or you can take them together with food.

Pregnancy and breast-feeding

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

Ask your doctor or pharmacist for advice before taking any medicine when pregnant.

If you have taken Biktarvy during your pregnancy, your doctor may request regular blood tests and other diagnostic tests to monitor the development of your child. In children whose mothers took nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) during pregnancy, the benefit from the protection against HIV outweighed the risk of side effects.

Do not breast-feed during treatment with Biktarvy. This is because some of the active substances in this medicine pass into human breast milk. It is also recommended that you do not breast-feed to avoid passing the virus to the baby in breast milk. If you really want to breastfeed, talk to your doctor first.

Driving and using machines

Biktarvy can cause dizziness. If you feel dizzy when taking Biktarvy, do not drive and do not use any tools or machines.

3. How to take Biktarvy

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

The recommended dose is:

Adults: one tablet each day with or without food

Do not chew, crush or split the tablet.

→Get advice from a doctor or pharmacist if you are taking:
- **antacids** to treat stomach ulcers, heartburn, or acid reflux, containing aluminium and/or magnesium hydroxide
- **mineral supplements** or **vitamins** containing magnesium or iron

→See section 2 for more information on taking these medicines with Biktarvy.

If you take more Biktarvy than you should

If you take more than the recommended dose of Biktarvy you may be at higher risk of side effects of this medicine (see section 4, *Possible side effects*).

Contact your doctor or nearest emergency department immediately for advice. Keep or take the tablet bottle with you so that you can easily describe what you have taken.

If you forget to take Biktarvy

It is important not to miss a dose of Biktarvy.

If you do miss a dose:
- **If you notice within 18 hours** of the time you usually take Biktarvy, you must take the tablet as soon as possible. Then take the next dose as usual.
- **If you notice 18 hours or more** after the time you usually take Biktarvy, then do not take the missed dose. Wait and take the next dose at your usual time.

If you vomit less than 1 hour after taking Biktarvy, take another tablet. If you vomit more than 1 hour after taking Biktarvy you do not need to take another tablet until your next regularly scheduled tablet.

Do not stop taking Biktarvy

Do not stop taking Biktarvy without talking to your doctor. Stopping Biktarvy can seriously affect how future treatment works. If Biktarvy is stopped for any reason, speak to your doctor before you restart taking Biktarvy tablets.

When your supply of Biktarvy starts to run low, get more from your doctor or pharmacist. This is very important because the amount of virus may start to increase if the medicine is stopped for even a short time. The disease may then become harder to treat.

If you have both HIV infection and hepatitis B, it is especially important not to stop your Biktarvy treatment without talking to your doctor first. You may require blood tests for several months after stopping treatment. In some patients with advanced liver disease or cirrhosis, stopping treatment is not recommended as this may lead to worsening of your hepatitis, which may be life-threatening.

→ **Tell your doctor immediately** about new or unusual symptoms after you stop treatment, particularly symptoms you associate with hepatitis B infection.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

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

Possible side effects: tell a doctor immediately

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

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

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

Common side effects
(may affect up to 1 in 10 people)
- depression
- abnormal dreams
- headache
- dizziness
- diarrhoea
- feeling sick (*nausea*)
- tiredness (*fatigue*)

Uncommon side effects
(*may affect up to 1 in 100 people*)
- anaemia
- vomiting
- stomach pain
- problems with digestion resulting in discomfort after meals (*dyspepsia*)
- wind (*flatulence*)
- swelling of the face, lips, tongue or throat (*angioedema*)
- itching (*pruritus*)
- rash
- joint pain (*arthralgia*)
- suicidal behaviour
- anxiety
- sleep disorders

Blood tests may also show:
- higher levels of substances called bilirubin and/or serum creatinine in the blood

→ If any of the side effects get serious, tell your doctor.

Other effects that may be seen during HIV treatment

The frequency of the following side effects is not known (frequency cannot be estimated from the available data).

- **Bone problems.** Some patients taking combination antiretroviral medicines such as Biktarvy may develop a bone disease called *osteonecrosis* (death of bone tissue caused by loss of blood supply to the bone). Taking this type of medicine for a long time, taking corticosteroids, drinking alcohol, having a very weak immune system, and being overweight, may be some of the many risk factors for developing this disease. Signs of osteonecrosis are:
  - joint stiffness
  - joint aches and pains (especially of the hip, knee and shoulder)
  - difficulty with movement

→ If you notice any of these symptoms tell your doctor.

During HIV therapy there may be an increase in weight and in levels of blood lipids and glucose. This is partly linked to restored health and life style, and in the case of blood lipids sometimes to the HIV medicines themselves. Your doctor will test for these changes.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Biktarvy

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

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

Store in the original package in order to protect from moisture. Keep the bottle tightly closed. Do not use if the seal over the bottle opening is broken or missing.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Biktarvy contains

The active substances are bictegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide. Each Biktarvy tablet contains bictegravir sodium equivalent to 50 mg of bictegravir, 200 mg of emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate equivalent to 25 mg of tenofovir alafenamide.

The other ingredients are

Tablet core
Microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate

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

What Biktarvy looks like and contents of the pack

Biktarvy film-coated tablets are purplish-brown, capsule-shaped, film-coated tablets debossed on one side with "GSI" and "9883" on the other side. Biktarvy comes in bottles of 30 tablets and in packs made up of 3 bottles, each containing 30 tablets. Each bottle contains a silica gel desiccant that must be kept in the bottle to help protect your tablets. The silica gel desiccant is contained in a separate sachet or canister and should not be swallowed.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
United Kingdom

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

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

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

България
Gilead Sciences International Ltd.
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Česká republika
Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 (0) 910 871 986

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

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

Eesti
Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 262 8702

Ελλάδα
Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

Lietuva
Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 262 8702

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

Magyarország
Gilead Sciences International Ltd.
Tel.: + 44 (0) 20 7136 8820

Malta
Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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

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

Österreich
Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 260 830

España
Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 (0) 91 378 98 30

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

Hrvatska
Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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

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

Italia
Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 (0) 02 439201

Κύπρος
Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

Latvija
Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 262 8702

Polska
Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 262 8702

Portugal
Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 (0) 21 7928790

România
Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija
Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika
Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0) 232 121 210

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

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

United Kingdom
Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

This leaflet was last revised in .

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

付録 I

製品概要

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

1. 販売名

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg フィルムコーティング錠

2. 成分及び含量

フィルムコーティング錠 1 錠中にビクテグラビルナトリウム（ビクテグラビルとして 50 mg）、エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩（テノホビル アラフェナミドとして 25 mg）を含有する。

添加物の一覧は 6.1 項参照。

3. 剤型

フィルムコーティング錠（錠剤）

Biktarvy は紫褐色のカプセル形のフィルムコーティング錠であり、片面に「GSI」、他面に「9883」が刻印されている。各錠剤の大きさは約 15 mm×8 mm である。

4. 臨床に関する項目

4.1 効能・効果

Biktarvy は、成人のヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）感染症の治療に使用され、インテグラーゼ阻害薬、エムトリシタビン又はテノホビルに対するウイルス耐性の病歴がないこととする（5.1 項参照）。

4.2 用法・用量

Biktarvy による治療は、HIV 感染症の治療に十分な知識・経験を有する医師のもとで開始すること。

用量

1 回 1 錠を 1 日 1 回経口投与する。

飲み忘れ

Biktarvy の通常の服用時刻から 18 時間以内に飲み忘れに気が付いた場合は、できるだけ早く服用し、その後通常の投与スケジュールを再開すること。18 時間以上経過した場合は、飲み忘れ分は飛ばして、その後通常の投与スケジュールで服薬を再開すること。

Biktarvy 服用後 1 時間以内に嘔吐した場合は、新たに 1 錠を服用すること。Biktarvy 服用後 1 時間以上経過してから嘔吐した場合は、通常の次回服用時まで新たに服用する必要はない。

高齢者

65 歳以上の患者における Biktarvy の使用に関するデータは限られている。高齢者において Biktarvy の用量調節は不要である（5.1 項及び 5.2 項参照）。

腎機能障害

推定クレアチニンクリアランス（CrCl）が 30 mL/min 以上の患者では Biktarvy の用量調節は不要である。

推定 CrCl が 30 mL/min 未満の患者における Biktarvy の使用に関しては十分なデータが得られていないため、これらの患者に対する Biktarvy による治療開始は推奨されない（5.2 項参照）。

肝機能障害

軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者では、Biktarvy の用量調節は不要である。これまでに重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者を対象とした Biktarvy の試験は実施されていない。したがって、重度の肝機能障害を有する患者への Biktarvy の投与は推奨されない（4.4 項及び 5.2 項参照）。

小児

18 歳未満の小児患者における Biktarvy の安全性及び有効性は確立されていない。データが得られていない。

<u>投与方法</u>

経口投与

Biktarvy は空腹時又は食後を問わず服用することができる（5.2 項参照）。

本フィルムコーティング錠は噛んだり、砕いたり、分割したりしないこと。

4.3　禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に記載する添加物に対する過敏症のある患者。

リファンピシン及びセント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）との併用（4.5 項参照）。

4.4　警告及び使用上の注意

抗レトロウイルス療法による十分なウイルス抑制は、性行為による感染リスクを大幅に低減させることが確認されているが、残存リスクを否定することはできない。各国のガイドラインに従って感染防止策を講じること。

HIV と B 型又は C 型肝炎ウイルスとの重複感染患者

抗レトロウイルス療法を受けている B 型又は C 型慢性肝炎患者では、重度及び死に至る可能性のある肝臓関連の副作用の発現リスクが増加する。

HIV-1 と C 型肝炎ウイルス（HCV）との重複感染患者における Biktarvy の安全性及び有効性データは限られている。

Biktarvy は、B 型肝炎ウイルス（HBV）に対し活性を有するテノホビル アラフェナミドを含有する。

HIV と HBV との重複感染患者において Biktarvy の投与中止により肝炎の重度の急性増悪が起きる可能性がある。Biktarvy による治療を中止する HIV-1/HBV 重複感染患者では、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十分に観察すること。

肝疾患

重大な肝障害を有する患者における Biktarvy の安全性及び有効性は確立されていない。

治療開始前より活動性の慢性肝炎を含む肝機能障害が併存している患者では、抗レトロウイルス併用療法（CART）中に肝機能異常の発現頻度が高くなるため、標準診療に従って観察を行うこと。これらの患者において肝疾患の悪化が認められた場合は、治療の中断又は中止を考慮すること。

体重及び代謝パラメータ

抗レトロウイルス療法中には体重、血中脂質濃度及び血糖値の増加が生じることがある。このような変化は、疾患制御や生活様式が一因となっていることがある。脂質については、治療による影響が確認されている症例も一部認められるが、体重増加については特定の治療の関与を示す強いエビデンスは存在しない。血中脂質濃度及び血糖値の観察については、確立された HIV 治療ガイドラインを参照すること。脂質障害は臨床上の必要性に応じて管理すること。

子宮内曝露後のミトコンドリア機能障害

ヌクレオシド／ヌクレオチド誘導体は、ミトコンドリア機能に影響を及ぼす可能性がある。その程度は様々であるが、最も強い影響を示すのはスタブジン、ジダノシン及びジドブジンである。子宮内及び／又は出生後にヌクレオシド誘導体に曝露された HIV 陰性乳児においてミトコンドリア機能障害が報告されており、ジドブジンを含むレジメンによる投与例で主に認められている。報告されている主な副作用は血液学的障害（貧血、好中球減少症）及び代謝障害（高乳酸塩血症、高リパーゼ血症）であるが、多くの場合これらの事象は一過性である。遅発性の神経学的障害がまれに報告されている（筋緊張亢進、痙攣、異常行動）。このような神経学的障害が一過性であるのか永続性であるのかは現在のところ不明である。子宮内でヌクレオシド／ヌクレオチド誘導体に曝露された小児において、原因不明の重度の臨床所見、特に神経学的所見が認められた場合はこれらの所見を考慮すること。現在、各国のガイドラインでは HIV 垂直感染を防ぐため、妊婦に対する抗レトロウイルス療法の使用が推奨されているが、これらの所見はこの推奨事項に影響を与えるものではない。

免疫再活性化症候群

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

免疫再活性化を背景とした自己免疫疾患（グレーブス病など）の発現も報告されているが、発現までの期間の変動が大きく、投与開始から何ヵ月も後に生じる場合もある。

日和見感染

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

骨壊死

様々な要因が関与していると考えられているが（ステロイドの使用、飲酒、重度の免疫抑制、体格指数高値など）、特に進行 HIV 感染症患者及び／又は CART 長期投与例において骨壊死が報告されている。関節痛や関節硬直、運動困難があらわれた場合は医師に相談するよう患者に指導すること。

腎毒性

テノホビル アラフェナミド投与による低用量テノホビルの長期曝露に起因し、腎毒性が生じるリスクは否定できない（5.3 項参照）。

他の薬剤との併用

Biktarvy は、空腹時にマグネシウム／アルミニウムを含有する制酸剤又は鉄補給剤と同時併用しないこと。マグネシウム／アルミニウムを含有する制酸剤を併用する場合は、制酸剤を服用する少なくとも 2 時間前に投与するか、制酸剤服用から 2 時間後の食後に投与すること。鉄補給剤を併用する場合は、鉄補給剤を服用する少なくとも 2 時間前に投与するか、食後に同時に服用すること（4.5 項参照）。

Biktarvy と以下の薬剤との併用は推奨されない：アタザナビル、ボセプレビル、カルバマゼピン、シクロスポリン（静注又は経口投与）、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファブチン、リファペンチン、スクラルファート。

Biktarvy は他の抗レトロウイルス薬と併用しないこと。

4.5　他剤との相互作用及びその他の相互作用

相互作用試験は、成人を対象とした試験のみが実施されている。

Biktarvy を、HBV 感染症治療薬として使用されるテノホビル アラフェナミド、テノホビル ジソプロキシル、ラミブジン又はアデホビル ジピボキシルを含有する製剤と併用しないこと。

ビクテグラビル

ビクテグラビルは CYP3A 及び UGT1A1 の基質である。ビクテグラビルをリファンピシンやセント・ジョーンズ・ワートなどの CYP3A 及び UGT1A1 の双方を強力に誘導する薬剤と併用すると、ビクテグラビルの血漿中濃度が大幅に低下して Biktarvy の治療効果が減弱し、耐性発現を招く可能性がある。したがって、これらの薬剤との併用は禁忌である（4.3 項参照）。ビクテグラビルをアタザナビルなどの CYP3A 及び UGT1A1 の双方を強力に阻害する薬剤と併用すると、ビクテグラビルの血漿中濃度が大幅に上昇する可能性がある。したがって、これらの薬剤との併用は推奨されない。

ビクテグラビルは P 糖蛋白（P–gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）双方の基質である。この臨床的意義は明らかになっていない。したがって、ビクテグラビルを既知の P-gp 及び／又は BCRP 阻害剤（マクロライド系薬剤、シクロスポリン、ベラパミル、ドロネダロン、グレカプレビル／ピブレンタスビルなど）と併用する際は慎重に行うことが望ましい（下表も参照のこと）。

ビクテグラビルは、*in vitro* において有機カチオントランスポーター2（OCT2）及び multidrug and toxin extrusion transporter 1（MATE1）に対し阻害作用を示す。Biktarvy を OCT2 及び MATE1 の基質であるメトホルミンと併用したとき、メトホルミンの曝露量に臨床的に重要な増加は認められなかった。Biktarvy は OCT2 及び MATE1 の基質薬剤と併用できる可能性がある。

ビクテグラビルは *in vivo* において CYP に対する阻害及び誘導作用は示さない。

エムトリシタビン

In vitro 試験及び臨床薬物動態学的薬物相互作用試験において、エムトリシタビンと他の薬剤との CYP を介する相互作用の可能性は低いことが示された。エムトリシタビンを能動的な尿細管分泌により排泄される薬剤と併用すると、エムトリシタビン及び／又は併用薬の濃度が上昇する可能性がある。腎機能を低下させる薬剤と併用すると、エムトリシタビンの濃度が上昇する可能性がある。

テノホビル アラフェナミド

テノホビル アラフェナミドは P–gp 及び BCRP によって輸送される。Biktarvy を P-gp 及び BCRP の活性に強力な影響を及ぼす薬剤と併用すると、テノホビル アラフェナミドの吸収に変化が生じる可能性がある。P-gp 活性を誘導する薬剤（リファブチン、カルバマゼピン、フェノバルビタールなど）を併用すると、テノホビル アラフェナミドの吸収量が低下すると予想され、結果として血漿中テノホビル アラフェナミド濃度が低下する。これにより Biktarvy の治療効果が減弱し、耐性発現を招く可能性がある。Biktarvy を P-gp 及び BCRP を阻害する他の薬剤と併用すると、テノホビル アラフェナミドの吸収量及び血漿中濃度が上昇する可能性がある。

テノホビル アラフェナミドは、*in vivo* において CYP3A に対する阻害及び誘導作用は示さない。

その他の相互作用

Biktarvy 又はその各成分と他の薬剤との相互作用を表 1 に示す（「↑」は上昇、「↓」は低下、「↔」は変化なしを示す。いずれも 70%～143%を影響なしの範囲とした）。

表 1：Biktarvy 又はその各成分と他の薬剤との相互作用

薬効分類別薬剤／ 推定相互作用機序	**薬物濃度への影響 AUC、C_{max}、C_{min} の平均変化率**	**Biktarvy との併用に関する 推奨事項**
生薬製剤		
セント・ジョーンズ・ワート（*セイヨウオトギリソウ*） （CYP3A、UGT1A1 及び P-gp の誘導）	Biktarvy のいずれの成分についても相互作用試験は実施されていない。併用により、ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下する可能性がある。	Biktarvy の成分ビクテグラビルに影響を及ぼすため、セント・ジョーンズ・ワートとの併用は禁忌である。

薬効分類別薬剤／ 推定相互作用機序	薬物濃度への影響 **AUC、C_{max}、C_{min} の平均変化率**	**Biktarvy** との併用に関する 推奨事項
抗感染症薬		
抗抗酸菌薬		
リファンピシン（600 mg 1 日 1 回） ビクテグラビル [1] （CYP3A、UGT1A1 及び P-gp の誘導）	ビクテグラビル： AUC：↓75% C_{max}：↓28% テノホビル アラフェナミドとの相互作用試験は実施されていない。 リファンピシンとの併用により、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下する可能性がある。	Biktarvy の成分ビクテグラビルに影響を及ぼすため、リファンピシンとの併用は禁忌である。
リファブチン（300 mg 1 日 1 回） ビクテグラビル [1] （CYP3A 及び P-gp の誘導）	ビクテグラビル： AUC：↓38% C_{min}：↓56% C_{max}：↓20% テノホビル アラフェナミドとの相互作用試験は実施されていない。 リファブチンとの併用により、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下する可能性がある。	テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下することが予想されるため、併用は推奨されない。
リファペンチン （CYP3A 及び P-gp の誘導）	Biktarvy のいずれの成分についても相互作用試験は実施されていない。 リファペンチンとの併用により、ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下する可能性がある。	併用は推奨されない。

薬効分類別薬剤／ 推定相互作用機序	薬物濃度への影響 **AUC、C_{max}、C_{min} の平均変化率**	**Biktarvy** との併用に関する 推奨事項
抗 HIV-1 ウイルス薬		
アタザナビル（300 mg 1 日 1 回） コビシスタット（150 mg 1 日 1 回） ビクテグラビル [1] （CYP3A、UGT1A1 及び P-gp/BCRP の阻害）	ビクテグラビル： AUC：↑306% C_{max}：↔	併用は推奨されない。
アタザナビル（400 mg 1 日 1 回） ビクテグラビル [1] （CYP3A 及び UGT1A1 の阻害）	ビクテグラビル： AUC：↑315% C_{max}：↔	
抗 C 型肝炎ウイルス薬		
ボセプレビル	Biktarvy のいずれの成分についても相互作用試験は実施されていない。 *In vitro* データによると、ボセプレビルの併用により、テノホビル アラフェナミドの細胞内活性化及び臨床的な抗ウイルス効果に悪影響を及ぼす可能性がある。	併用は推奨されない。
レジパスビル／ソホスブビル（90 mg/400 mg 1 日 1 回） ビクテグラビル／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド [2]	ビクテグラビル： AUC：↔ C_{min}：↔ C_{max}：↔ エムトリシタビン： AUC：↔ C_{min}：↔ C_{max}：↔ テノホビル アラフェナミド： AUC：↔ C_{max}：↔ レジパスビル： AUC：↔ C_{min}：↔ C_{max}：↔ ソホスブビル： AUC：↔ C_{max}：↔ ソホスブビル代謝物 GS-331007： AUC：↔ C_{min}：↔ C_{max}：↔	併用時の用量調節は不要である。

薬効分類別薬剤／ 推定相互作用機序	薬物濃度への影響 **AUC、C_{max}、C_{min}の平均変化率**	**Biktarvy**との併用に関する 推奨事項
ソホスブビル／ベルパタスビル／Voxilaprevir（400/100/100+100 mg[3] 1日1回） ビクテグラビル／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド （P-gp/BCRPの阻害）	ビクテグラビル： AUC：↔ C_{min}：↔ C_{max}：↔ エムトリシタビン： AUC：↔ C_{min}：↔ C_{max}：↔ テノホビル アラフェナミド： AUC：↑57% C_{max}：↑28% ソホスブビル： AUC：↔ C_{max}：↔ ソホスブビル代謝物 GS-331007： AUC：↔ C_{min}：↔ C_{max}：↔ ベルパタスビル： AUC：↔ C_{min}：↔ C_{max}：↔ Voxilaprevir： AUC：↔ C_{min}：↔ C_{max}：↔	併用時の用量調節は不要である。
抗真菌薬		
ボリコナゾール（300 mg 1日2回）、ビクテグラビル[1] （CYP3Aの阻害）	ビクテグラビル： AUC：↑61% C_{max}：↔	併用時の用量調節は不要である。
イトラコナゾール ポサコナゾール （P-gp/BCRPの阻害）	Biktarvyのいずれの成分についても相互作用試験は実施されていない。 イトラコナゾール又はポサコナゾールの併用によりビクテグラビルの血漿中濃度が上昇する可能性がある。	
マクロライド系薬剤		
アジスロマイシン クラリスロマイシン （P-gpの阻害）	試験は実施されていない。 相互作用試験は実施されていない。アジスロマイシン又はクラリスロマイシンの併用によりビクテグラビルの血漿中濃度が上昇する可能性がある。	Biktarvyの成分ビクテグラビルに影響を及ぼす可能性があるため、併用する際は慎重に行うことが望ましい。

薬効分類別薬剤／ 推定相互作用機序	薬物濃度への影響 **AUC、C_{max}、C_{min} の平均変化率**	**Biktarvy** との併用に関する 推奨事項
抗痙攣薬		
カルバマゼピン（100 mg から 300 mg 1 日 2 回まで増量） エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド[4] （CYP3A、UGT1A1 及び P-gp の誘導）	テノホビル アラフェナミド： AUC：↓54% C_{max}：↓57% ビクテグラビルとの相互作用試験は実施されていない。 カルバマゼピンの併用によりビクテグラビルの血漿中濃度が低下する可能性がある。	併用は推奨されない。
オクスカルバゼピン フェノバルビタール フェニトイン （CYP3A、UGT1A1 及び P-gp の誘導）	Biktarvy のいずれの成分についても相互作用試験は実施されていない。 オクスカルバゼピン、フェノバルビタール又はフェニトインの併用によりビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下する可能性がある。	併用は推奨されない。
制酸剤、サプリメント及び緩衝化剤		
マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤懸濁液（20 mL 単回投与[5]） ビクテグラビル （多価カチオンとのキレート化）	ビクテグラビル（制酸剤懸濁液 2 時間前、空腹時）： AUC：↓52% C_{max}：↓58% ビクテグラビル（制酸剤懸濁液 2 時間後、空腹時）： AUC：↔ C_{max}：↔ ビクテグラビル（同時投与、空腹時）： AUC：↓79% C_{max}：↓80% ビクテグラビル（同時投与、食後）： AUC：↓47% C_{max}：↓49%	ビクテグラビル の曝露量が大幅に低下することが予想されるため、Biktarvy をマグネシウム及び／又はアルミニウムを含有するサプリメントと同時に服用しないこと（4.4 項参照）。 Biktarvy はマグネシウム及び／又はアルミニウムを含有する制酸剤を服用する少なくとも 2 時間前に投与するか、制酸剤服用から 2 時間後の食後に投与すること。
フマル酸第一鉄（324 mg 単回投与） ビクテグラビル （多価カチオンとのキレート化）	ビクテグラビル（同時投与、空腹時）： AUC：↓63% C_{max}：↓71% ビクテグラビル（同時投与、食後）： AUC：↔ C_{max}：↓25%	Biktarvy は鉄補給剤を服用する少なくとも 2 時間前に投与するか、食後に同時に服用すること。

薬効分類別薬剤／ 推定相互作用機序	薬物濃度への影響 **AUC、C_{max}、C_{min} の平均変化率**	**Biktarvy** との併用に関する 推奨事項
炭酸カルシウム（1200 mg 単回投与） ビクテグラビル （多価カチオンとのキレート化）	ビクテグラビル（同時投与、空腹時）： AUC：↓33% C_{max}：↓42% ビクテグラビル（同時投与、食後）： AUC：↔ C_{max}：↔	Biktarvy とカルシウム含有サプリメントは、食事に関係なく同時に投与可能である。
スクラルファート （多価カチオンとのキレート化）	Biktarvy のいずれの成分についても相互作用試験は実施されていない。 併用によりビクテグラビルの血漿中濃度が低下する可能性がある。	併用は推奨されない。
抗うつ薬		
セルトラリン（50 mg 単回投与） テノホビル アラフェナミド[6]	テノホビル アラフェナミド： AUC：↔ C_{max}：↔ セルトラリン： AUC：↔ C_{max}：↔ ビクテグラビル及びエムトリシタビンとの相互作用はないと予測される。	併用時の用量調節は不要である。
免疫抑制剤		
シクロスポリン（静注又は経口投与） （P-gp の阻害）	Biktarvy のいずれの成分についても相互作用試験は実施されていない。 シクロスポリン（静注又は経口投与）の併用によりビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミド双方の血漿中濃度が上昇すると予測される。	シクロスポリン（静注又は経口投与）の併用は推奨されない。併用が必要な場合は、臨床的及び生物学的観察、特に腎機能の観察を行うことが望ましい。
オピオイド		
メサドン	試験は実施されていない。 （ビクテグラビル代謝物による CYP1A2、2B6、2D6 の阻害は否定できない）。	併用する際は慎重に行うことが望ましい。

薬効分類別薬剤／ 推定相互作用機序	薬物濃度への影響 **AUC、C_{max}、C_{min}の平均変化率**	**Biktarvy**との併用に関する 推奨事項
経口抗糖尿病薬		
メトホルミン（500 mg 1 日 2 回） ビクテグラビル／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド （OCT2/MATE1 の阻害）	メトホルミン： AUC：↑39% C_{min}：↑36% C_{max}：↔	腎機能が正常な患者においては、併用時の用量調節は不要である。 中等度の腎機能障害を有する患者では、乳酸アシドーシスのリスクが高まるため、ビクテグラビルとメトホルミンの併用開始時には十分な観察を考慮すること。必要に応じメトホルミンの用量調節を考慮すること。
経口避妊薬		
ノルゲスチメート（0.180/0.215/0.250 mg 1 日 1 回）／エチニルエストラジオール（0.025 mg 1 日 1 回） ビクテグラビル [1]	ノルエルゲストロミン： AUC：↔ C_{min}：↔ C_{max}：↔ ノルゲストレル： AUC：↔ C_{min}：↔ C_{max}：↔ エチニルエストラジオール： AUC：↔ C_{min}：↔ C_{max}：↔	併用時の用量調節は不要である。
ノルゲスチメート（0.180/0.215/0.250 mg 1 日 1 回）、エチニルエストラジオール（0.025 mg 1 日 1 回） エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド [4]		
鎮静薬／催眠薬		
ミダゾラム（2 mg、経口シロップ剤、単回投与） ビクテグラビル／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド	ミダゾラム： AUC：↔ C_{max}：↔	併用時の用量調節は不要である。

1 試験はビクテグラビル（75 mg 単回投与）を用いて実施した。
2 試験はビクテグラビル／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド（75/200/25 mg 1 日 1 回）を用いて実施した。
3 HCV 感染患者で予測される voxilaprevir 曝露量を達成するため、voxilaprevir 100 mg を追加増量して試験を実施した。
4 試験はエムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド（200/25 mg 1 日 1 回）を用いて実施した。
5 高用量制酸剤は、1 mL 中に水酸化アルミニウム 80 mg、水酸化マグネシウム 80 mg 及びシメチコン 8 mg を含有する。
6 試験はエルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド（150/150/200/10 mg 1 日 1 回）を用いて実施した。

Biktarvy 又はその成分の薬物相互作用試験の結果より、以下の薬剤との間に臨床的に重要な相互作用はないと予測される：アムロジピン、アトルバスタチン、ブプレノルフィン、ドロスピノレン、ファムシクロビル、ファモチジン、フルチカゾン、ナロキソン、ノルブプレノルフィン、オメプラゾール、ロスバスタチン。

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊娠中のビクテグラビル又はテノホビル アラフェナミドの使用に関するデータは得られていないか、限られたデータしか得られていない（妊娠転帰症例数 300 例未満）。妊娠中のエムトリシタビンの使用に関する大規模データ（曝露した妊娠転帰症例数 1,000 例超）では、エムトリシタビンに関連する奇形及び胎児／新生児毒性は認められていない。

動物試験において、エムトリシタビンによる受胎能パラメータ、妊娠経過、胎仔発育、周産期及び出生後発育への直接的又は間接的な有害な影響は認められなかった。動物にビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドを別々に投与した試験では、受胎能パラメータ、妊娠経過及び胎仔発育に有害な影響は認められなかった（5.3 項参照）。

Biktarvy の妊娠中の投与は、治療上の有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ行うこと。

授乳

ビクテグラビル又はテノホビル アラフェナミドのヒト乳汁への移行は不明である。エムトリシタビンはヒト乳汁中に移行する。動物試験において、哺乳期ラットの血漿中にビクテグラビルが検出されたことから、乳汁中に移行した可能性があるが、哺乳期ラットへの影響は認められなかった。動物試験においてテノホビルは乳汁中に移行することが示されている。

Biktarvy のいずれの成分についても、新生児／乳児に対する影響に関しては十分な情報が得られていない。したがって、Biktarvy を授乳中に投与しないこと。

乳児への HIV 感染を避けるため、HIV 感染症を有する女性はいかなる場合にも授乳しないことが望ましい。

受胎能

ヒトの受胎能に Biktarvy が及ぼす影響についてはデータが得られていない。動物試験では、ビクテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドによる交尾及び受胎能への影響は認められていない（5.3 項参照）。

4.7　自動車の運転等の機械の操作能力に対する影響

Biktarvy の成分による治療中に浮動性めまいが報告されていることを患者に説明すること（4.8 項参照）。

4.8　望ましくない作用

安全性プロファイルの要約

副作用の評価は、Biktarvy を用いて実施したすべての第 2 相及び第 3 相試験の安全性データに基づき行った。未治療患者に Biktarvy を 48 週間投与した臨床試験において最も多く報告された副作用は頭痛（5%）、下痢（5%）及び悪心（4%）であった。

副作用一覧

副作用を器官別大分類及び発現頻度別に一覧として表 2 に示す。発現頻度は、極めて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）又は低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）と定義した。

表 2：副作用一覧 [1]

頻度	**副作用**
血液およびリンパ系障害	
低頻度：	貧血 [2]
精神障害	
高頻度：	うつ病、異常な夢
低頻度：	自殺行為、不安、睡眠障害
神経系障害	
高頻度：	頭痛、浮動性めまい
胃腸障害	
高頻度：	下痢、悪心
低頻度：	嘔吐、腹痛、消化不良、鼓腸
肝胆道系障害	
低頻度：	高ビリルビン血症
皮膚および皮下組織障害	
低頻度：	血管浮腫 [2,3]、発疹、そう痒症
筋骨格系および結合組織障害	
低頻度：	関節痛 [3]
一般・全身障害および投与部位の状態	
高頻度：	疲労

[1] 血管浮腫及び貧血（脚注 2 参照）を除き、副作用はすべて、エムトリシタビン+テノホビル アラフェナミド含有製剤を用いた臨床試験より特定した。発現頻度は未治療患者を対象に Biktarvy を 48 週間投与した第 3 相試験（GS-US-380-1489 試験及び GS-US-380-1490 試験）に基づき算出した。

[2] この副作用はエムトリシタビン+テノホビル アラフェナミド含有製剤を用いた臨床試験では認められていないが、エムトリシタビンを他の抗レトロウイルス薬と併用した臨床試験又は市販後の使用経験より特定した。

[3] この副作用はエムトリシタビンの市販後調査より特定したものであるが、エムトリシタビンの成人を対象としたランダム化比較対照試験及び小児 HIV 感染症患者を対象とした試験では認められていない。これら臨床試験においてエムトリシタビンを投与された被験者の総数（n＝1563）に基づく統計的計算により、発現頻度を低頻度と推測した。

特定の副作用に関する記述

代謝パラメータ

抗レトロウイルス療法中には、体重、血中脂質濃度及び血糖値が増加することがある（4.4 項参照）。

免疫再活性化症候群

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

骨壊死

特に、一般的に認められているリスクファクターを有する患者や、進行 HIV 感染症患者、CART 長期投与例において、骨壊死が報告されている。発現頻度は不明である（4.4 項参照）。

血清クレアチニンの変化

ビクテグラビルによるクレアチニンの尿細管分泌の阻害により、血清クレアチニンが増加することが示されているが、糸球体濾過量の変化を反映していないことから臨床的に重要ではないと考えられる。血清クレアチニンの増加は投与開始後 Week 4 までに認められ、その後 Week 48 まで一定して持続した。GS-US-380-1489 試験及び GS-US-380-1490 試験におけるベースラインから Week 48 までの血清クレアチニン値の変化量の中央値（Q1、Q3）は、Biktarvy 群、アバカビル／ドルテグラビル／ラミブジン群及びドルテグラビル＋エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド群でそれぞれ 0.10（0.03、0.17） mg/dL、0.11（0.03、0.18） mg/dL 及び 0.11（0.04、0.19） mg/dL であった。Biktarvy の臨床試験において、Week 48 まで腎関連有害事象による中止例は認められなかった。

ビリルビンの変化

GS-US-380-1489 試験及び GS-US-380-1490 試験では、Week 48 まで Biktarvy を投与された未治療患者の 12%で総ビリルビンの増加が認められた。本事象は主にグレード 1（9%）及びグレード 2（3%）［基準値上限（ULN）の 1.0～2.5 倍］であり、それに伴う肝関連副作用やその他の肝関連臨床検査値異常は認められなかった。Biktarvy の臨床試験において、Week 48 まで肝関連有害事象による中止例は認められなかった。

<u>その他の特別な集団</u>

B 型肝炎との重複感染

Biktarvy を投与された成人の HIV/HBV 重複感染患者 16 例（GS-US-380-1490 試験における HIV/HBV 重複感染を有する未治療の成人患者 8 例、GS-US-380-1878 試験における HIV/HBV 重複感染を有するウイルス学的に抑制されている成人患者 8 例）における Biktarvy の安全性プロファイルは、HIV-1 単独感染患者と同様であった（5.1 項参照）。

副作用が疑われる症例の報告

ベネフィット・リスクバランスを継続的に監視するため、本剤承認後に副作用が疑われる症例が認められた場合は報告することが重要である。医療従事者は、副作用が疑われる症例が認められた場合は別紙Vに示す各国の報告システムにより報告すること。

4.9 過量投与

過量投与が生じた場合は、毒性の徴候について患者を観察する（4.8 項参照）。Biktarvy 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。

Biktarvy 過量投与時の特異的な解毒剤はない。ビクテグラビルは血漿蛋白結合率が高いため、血液透析又は腹膜透析によって十分に除去される可能性は低い。エムトリシタビンは血液透析により除去可能である。エムトリシタビンの投与後 1.5 時間以内に血液透析を開始し、3 時間にわたって透析することにより、投与したエムトリシタビンの約 30%が除去される。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。腹膜透析によりエムトリシタビン及びテノホビルが除去できるかどうかは不明である。

5. 薬効薬理

5.1 薬力学的性質

薬効分類：全身投与用抗ウイルス剤。HIV 感染症治療用抗ウイルス剤、併用、ATC コード：J05AR20

作用機序及び薬力学的作用

ビクテグラビルは、インテグラーゼの活性部位と結合し、HIV の複製サイクルに必要なレトロウイルスデオキシリボ核酸（DNA）の組込み過程における DNA 鎖のトランスファーを阻害するインテグラーゼ阻害薬（INSTI）である。ビクテグラビルは HIV-1 及び HIV-2 に対し活性を示す。

エムトリシタビンは、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）であり、2’-デオキシシチジン誘導体である。エムトリシタビンは細胞内酵素によりリン酸化されエムトリシタビン三リン酸となる。エムトリシタビン三リン酸は HIV 逆転写酵素（RT）によりウイルス DNA へ取り込まれ HIV 複製を阻害し、DNA 鎖の伸長を停止させる。エムトリシタビンは HIV-1、HIV-2 及び HBV に対し活性を示す。

テノホビル アラフェナミドは、ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬（NtRTI）であり、テノホビルのホスホンアミデートプロドラッグ（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 アラフェナミドは細胞内透過性を有し、血漿中の安定性が増加しており、カテプシン A によ

り加水分解を受けて細胞内で活性化されるため、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩よりも効率よく末梢血単核球（PBMC）（リンパ球及びその他の HIV の標的細胞を含む）及びマクロファージ中にテノホビルを送達する。細胞内に取り込まれたテノホビルは、リン酸化を受け、薬理活性代謝物のテノホビル二リン酸へと変換される。テノホビル二リン酸は、HIV 逆転写酵素によりウイルス DNA へと取り込まれ、HIV 複製を阻害し、DNA 鎖の伸長を停止させる。テノホビルは HIV-1、HIV-2 及び HBV に対し活性を示す。

In vitro における抗ウイルス活性

HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対するビクテグラビル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。ビクテグラビルの 50%効果濃度（EC_{50}）は 0.05 未満～6.6 nM の範囲であった。野生型 HIV-1 ウイルスに対するビクテグラビルのタンパク調整 EC_{95} 値は 361 nM（0.162 μg/mL）であった。ビクテグラビルは、サブタイプ A、B、C、D、E、F 及び G を含むグループ M、N 及び O の HIV-1 培養細胞に対して抗ウイルス活性を示し（EC_{50} 値：0.05 未満～1.71 nM）、HIV-2 に対しても活性を示した（EC_{50} 値：1.1 nM）。

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リンパ芽球様細胞株、MAGI CCR5 細胞株及び PBMC において評価した。エムトリシタビンの EC_{50} 値は 0.0013～0.64 μM の範囲であった。エムトリシタビンは、サブタイプ A、B、C、D、E、F 及び G の HIV-1 培養細胞に対して抗ウイルス活性を示し（EC_{50} 値：0.007～0.075 μM）、HIV-2 に対しても活性を示した（EC_{50} 値：0.007～1.5 μM）。

サブタイプ B の 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。テノホビル アラフェナミドの EC_{50} 値は 2.0～14.7 nM の範囲であった テノホビル アラフェナミドは、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）の HIV-1 培養細胞に対して抗ウイルス活性を示し（EC_{50} 値：0.10～12.0 nM）、HIV-2 に対しても活性を示した（EC_{50} 値：0.91～2.63 nM）。

耐性

In vitro

培養細胞系において、ビクテグラビルに対する感受性が低下した HIV-1 分離株を選択した。1 回目の選択では、アミノ酸置換 M50I 及び R263K が出現し、M50I、R263K 及び M50I＋R263K 変異を有する株のビクテグラビルに対する表現型感受性は、それぞれ 1.3、2.2 及び 2.9 倍低下した。2 回目の選択では、アミノ酸置換 T66I 及び S153F が出現し、T66I、S153F 及び T66I＋S153F 変異を有する株のビクテグラビルに対する表現型感受性は、それぞれ 0.4、1.9 及び 0.5 倍低下した。

培養細胞系において、エムトリシタビンに対する感受性が低下した HIV-1 分離株を選択した。HIV-1 逆転写酵素に M184V/I 変異が認められた。

培養細胞系において、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 分離株を選択した。HIV-1 逆転写酵素に K65R 変異が認められた。さらに K70E 変異も一過性に認められた。K65R 変異を有する HIV-1 分離株は、アバカビル、エムトリシタビン、テノホビル及びラミブジンに対して軽度の感受性低下を示した。テノホビル アラフェナミドの *in vitro* 耐性発現試験では、培養期間を延長した結果、高度耐性の出現は認められなかった。

Biktarvy を投与された未治療患者（GS-US-380-1489 試験、GS-US-380-1490 試験）及びウイルス学的に抑制されている患者（GS-US-380-1844 試験、GS-US-380-1878 試験）の耐性解析対象集団（ウイルス学的治療不成功の確定時点、Week 48 時点又は治験薬投与の早期中止時に HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 以上であった 13 例）において、ビクテグラビル、エムトリシタビン又はテノホビル アラフェナミドに対する遺伝子型又は表現型耐性を示す患者は認められなかった。Biktarvy が投与された未治療患者 6 例及びウイルス学的に抑制されている患者 1 例では、治療開始前より INSTI 耐性関連変異［T97A 変異 6 例、Q148H + G140S 変異 1 例（未治療患者）］が認められていたが、いずれの患者も Week 48 時点の HIV-1 RNA 量は 50 copies/mL 未満であった。

交差耐性

INSTI 耐性を示す 64 種の臨床分離株（単一変異 20 株、多重変異 44 株）を用いて、ビクテグラビルに対する感受性を検討した。このうち、Q148H/K/R 以外の単一変異分離株及び二重変異分離株のすべて並びに Q148H/K/R に加えて他の INSTI 耐性関連変異も有する分離株 24 株中 10 株は、ビクテグラビルに対する 2.5 倍以下の感受性低下を示した。インテグラーゼの G140A/C/S 及び Q148H/R/K 変異を有する分離株 24 株中 14 株では、ビクテグラビルに対して 2.5 倍を超える感受性低下を示した。これら 14 株の分離株のうち 9 株では、さらに L74M、T97A 又は E138A/K の変異が検出された。また、G118R 及び T97A＋G118R を保有する部位特異的変異体では、ビクテグラビルに対しそれぞれ 3.4 倍及び 2.8 倍の感受性低下を示した。実臨床においてこれらの *in vitro* における交差耐性データの意義は確立されていない。

ビクテグラビルは、5 種の NNRTI 耐性、3 種の NRTI 耐性及び 4 種の PI 耐性 HIV-1 変異クローンに対して、野生型株との比較で同等の抗ウイルス活性を示した。

M184V/I 変異を有するエムトリシタビン耐性ウイルスは、ラミブジンに対する交差耐性を示したが、ジダノシン、スタブジン、テノホビル及びジドブジンに対する感受性は保持していた。

K65R 及び K70E 変異は、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もたらしたが、ジドブジンに対する感受性は保持していた。T69S 二重挿入変異又は Q151M 複合変異（K65R を含む）があり、核酸系薬剤に多剤耐性を示す HIV-1 は、テノホビル アラフェナミドに対する感受性の低下を示した。

臨床データ

未治療の成人 HIV-1 感染患者における Biktarvy の有効性及び安全性は、ランダム化、二重盲検、実薬対照試験 2 試験［GS-US-380-1489 試験（n＝629）及び GS-US-380-1490 試験（n＝645）］の 48 週時のデータに基づいて評価した。

ウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染患者における Biktarvy の有効性及び安全性は、ランダム化、二重盲検、実薬対照試験 1 試験［GS-US-380-1844 試験（n＝563）］及びランダム化、非盲検、実薬対照試験 1 試験［GS-US-380-1878 試験（n＝577）］の 48 週時のデータに基づいて評価した。

未治療の HIV-1 感染患者

GS-US-380-1489 試験では、被験者は 1:1 の比率で B/F/TAF（n＝314）1 日 1 回投与又はアバカビル／ドルテグラビル／ラミブジン（600/50/300 mg）（n＝315）1 日 1 回投与のいずれかにランダム割付けされた。GS-US-380-1490 試験では、被験者は 1:1 の比率で B/F/TAF（n＝320）1 日 1 回投与又はドルテグラビル＋エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド（50 + 200/25 mg）（n＝325）1 日 1 回投与のいずれかにランダム割付けされた。

GS-US-380-1489 試験及び GS-US-380-1490 試験では、平均年齢は 35 歳（範囲：18～77）、89%が男性で、58%が白人、33%が黒人、3%がアジア人であった。被験者の 24%はヒスパニック／ラテン系であった。HIV-1 サブタイプの割合は 3 投与群間で同程度であり、いずれの群もサブタイプ B が最も多く、サブタイプ B 以外は 11%であった。ベースライン時の平均血漿中 HIV-1 RNA 量は 4.4 $\log_{10}$ copies/mL（範囲：1.3～6.6）であった。ベースライン時の平均 CD4 陽性細胞数は 460 cells/mm^3（範囲：0～1636）であり、被験者の 11%で CD4 陽性細胞数が 200 cells/mm^3未満であった。被験者の 18%でベースライン時のウイルス量が 100,000 copies/mL を超えていた。両試験ともに、ベースライン時の HIV-1 RNA 量（100,000 copies/mL 以下、100,000 copies/mL 超 400,000 copies/mL 以下、400,000 copies/mL 超）、CD4 陽性細胞数（50 cells/μL 未満、50 cells/μL 以上 199 cells/μL 以下、200 cells/μL 以上）及び地域（米国、米国以外）で被験者を層別化した。

GS-US-380-1489 試験及び GS-US-380-1490 試験の Week 48 時点までの治療成績を表 3 に示す。

表 3：未治療患者を対象とした GS-US-380-1489 試験及び GS-US-380-1490 試験における Week 48 時点[a]のウイルス学的成績の併合結果

	B/F/TAF（n＝634）[b]	**ABC/DTG/3TC（n＝315）[c]**	**DTG + F/TAF（n＝325）[d]**
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	91%	93%	93%
治療間の差（95% CI） B/F/TAF 群 vs. 対照群	-	-2.1% （-5.9% ～ 1.6%）	-1.9% （-5.6% ～ 1.8%）
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上[e]	3%	3%	1%
Week 48 時評価許容期間中のウイルス学的データなし	6%	4%	6%
有害事象又は死亡による治験薬投与中止[f]	<1%	1%	1%
その他の理由による治験薬投与中止で、最後に測定した HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満[g]	4%	3%	4%
評価期間中のデータはないが、治験薬の投与を継続	2%	<1%	1%
サブグループ別の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満達成率[h]			
ベースライン時のウイルス量別			
100,000 copies/mL 以下	92%	94%	93%
100,000 copies/mL 超	87%	90%	94%
ベースライン時の CD4 陽性細胞数別			
200 cells/mm^3 未満	90%	81%	100%
200 cells/mm^3 以上	91%	94%	92%
HIV-1 RNA 量が 20 copies/mL 未満	85%	87%	87%

ABC＝アバカビル、DTG＝ドルテグラビル、3TC＝ラミブジン、F/TAF＝エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド

a Week 48 時評価の許容期間は Day 295 から Day 378 までとした。

b GS-US-380-1489 試験（n＝314）及び GS-US-380-1490（n＝320）試験の併合

c GS-US-380-1489 試験

d GS-US-380-1490 試験

e Week 48 時評価の許容期間中のウイルス量が 50 copies/mL 以上であった患者、有効性の欠如又は消失により投与を中止した患者、有害事象、死亡又は有効性の欠如／消失以外の理由により投与を中止し、投与中止時のウイルス量が 50 copies/mL 以上であった患者が含まれる。

f Day 1 から評価許容期間を通して、いずれかの時点で有害事象又は死亡により投与を中止したため、この規定期間中のウイルス学的データが得られなかった患者が含まれる。

g 有害事象、死亡又は有効性の欠如／消失以外の理由（例：同意撤回、追跡不能など）により投与を中止した患者が含まれる。

h Week 48 時評価の許容期間中に 50 copies/mL 以上であった患者には、有効性の欠如又は消失により投与を中止した患者（n＝0）及び有害事象、死亡又は有効性の欠如／消失以外の理由により投与を中止し（B/F/TAF 群 n＝12、ABC/DTG/3TC 群 n＝2、DTG+F/TAF 群 n＝3）、中止時のウイルス量が 50 copies/mL 以上であった患者が含まれる。

Week 48 時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満を達成した患者の割合において、B/F/TAF は、アバカビル／ドルテグラビル／ラミブジンとドルテグラビル＋エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドそれぞれとの比較で非劣性を示した。治療成績は、年齢、性別、人種、ベースライン時のウイルス量、ベースライン時の CD4 陽性細胞数及び地域による各サブグループで同様であった。

GS-US-380-1489 試験及び GS-US-380-1490 試験の併合データにおいて、Week 48 時の CD4 陽性細胞数のベースラインからの平均増加量は、併合 B/F/TAF 群、アバカビル／ドルテグラビル／ラミ

ブジン群及びドルテグラビル＋エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド群でそれぞれ 207、229 及び 201 cells/mm^3 であった。

ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染患者

ウイルス学的に抑制されている（HIV-1 RNA 量：50 copies/mL 未満）成人 HIV-1 感染患者（n＝563）を対象とするランダム化二重盲検試験（GS-US-380-1844 試験）において、ドルテグラビル＋アバカビル／ラミブジン又はアバカビル／ドルテグラビル／ラミブジンのレジメンから B/F/TAF に切り替えたときの有効性及び安全性が検討された。被験者はベースライン時のレジメンで治験参加前の少なくとも 3 ヵ月間ウイルスが安定して抑制されている（HIV-1 RNA 量：50 copies/mL 未満）ことを条件とした。被験者はベースライン時点において、1:1 の比率で B/F/TAF への切替え群（n＝282）又はベースライン時の抗レトロウイルス療法継続群（n＝281）のいずれかにランダム割付けされた。被験者は、平均年齢が 45 歳（範囲：20～71）で、89%が男性、73%が白人、22%が黒人であった。被験者の 17%がヒスパニック／ラテン系であった。HIV-1 サブタイプの割合は投与群間で同程度であり、両群ともにサブタイプ B が最も多く、サブタイプ B 以外は 5%であった。ベースライン時の平均 CD4 陽性細胞数は 723 cells/mm^3（範囲：124～2444）であった。

ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染患者（n＝577）を対象とするランダム化非盲検試験（GS-US-380-1878 試験）において、アバカビル／ラミブジン又はエムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（200/300 mg）とアタザナビル又はダルナビル（コビシスタット又はリトナビルによるブースト）との併用レジメンから B/F/TAF に切り替えたときの有効性及び安全性が検討された。被験者はベースライン時のレジメンで少なくとも 6 ヵ月間ウイルスが安定して抑制されており、INSTI による治療経験がないことを条件とした。被験者は、1:1 の比率で B/F/TAF への切替え群（n＝290）又はベースライン時の抗レトロウイルス療法継続群（n＝287）のいずれかにランダム割付けされた。被験者は、平均年齢が 46 歳（範囲：20～79）で、83%が男性、66%が白人、26%が黒人であった。被験者の 19%がヒスパニック／ラテン系であった。ベースライン時の平均 CD4 陽性細胞数は 663 cells/mm^3（範囲：62～2582）であった。HIV-1 サブタイプの割合は投与群間で同程度であり、両群ともにサブタイプ B が最も多く、サブタイプ B 以外は 11%であった。前治療レジメンで被験者を層別化した。スクリーニング時点では、15%がアバカビル／ラミブジンとアタザナビル又はダルナビル（コビシスタット又はリトナビルによるブースト）との併用レジメン、85%がエムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩とアタザナビル又はダルナビル（コビシスタット又はリトナビルによるブースト）との併用レジメンによる投与を受けていた。

GS-US-380-1844 試験及び GS-US-380-1878 試験の Week 48 までの治療成績を表 4 に示す。

表 4：GS-US-380-1844 試験及び GS-US-380-1878 における Week 48 時点[a]のウイルス学的成績

	GS-US-380-1844 試験		GS-US-380-1878 試験	
	B/F/TAF（n＝282）	**ABC/DTG/3TC（n＝281）**	**B/F/TAF（n＝290）**	**ATV 又は DRV を含む前治療（n＝287）**
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	94%	95%	92%	89%
治療間の差（95% CI）	-1.4%（-5.5% ～ 2.6%）		3.2%（-1.6% ～ 8.2%）	
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上[b]	1%	<1%	2%	2%
治療間の差（95% CI）	0.7%（-1.0%～ 2.8%）		0.0%（-2.5% ～ 2.5%）	
Week 48 時評価許容期間中のウイルス学的データなし	5%	5%	6%	9%
有害事象又は死亡による治験薬投与中止で、最後に測定した HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	2%	1%	1%	1%
その他の理由による治験薬投与中止で、最後に測定した HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満[c]	2%	3%	3%	7%
評価期間中のデータはないが、治験薬の投与を継続	2%	1%	2%	2%

ABC＝アバカビル、ATV＝アタザナビル、DRV＝ダルナビル、DTG＝ドルテグラビル、3TC＝ラミブジン

a Week 48 評価の許容期間は Day 295 から Day 378 までとした。

b Week 48 時評価の許容期間中のウイルス量が 50 copies/mL 以上であった患者、有効性の欠如又は消失により投与を中止した患者、有効性の欠如／消失以外の理由により投与を中止し、投与中止時のウイルス量が 50 copies/mL 以上であった患者が含まれる。

c 有害事象、死亡又は有効性の欠如／消失以外の理由（例：同意撤回、追跡不能など）により投与を中止した患者が含まれる。

両試験において B/F/TAF は対照レジメンに対し非劣性を示した。投与群間の治療成績は、年齢、性別、人種及び地域による各サブグループで同様であった。

GS-US-380-1844 試験では、Week 48 時点の CD4 陽性細胞数のベースラインからの平均変化量は、B/F/TAF への切替え群で-31 cells/mm^3、アバカビル／ドルテグラビル／ラミブジン継続群で 4 cells/mm^3 であった。GS-US-380-1878 試験では、Week 48 時点の CD4 陽性細胞数のベースラインからの平均変化量は、B/F/TAF への切替え群で 25 cells/mm^3、ベースラインレジメン継続群で 0 cells/mm^3 であった。

HIV と HBV の重複感染患者

B/F/TAF を投与された HIV/HBV 重複感染患者数は限られている。GS-US-380-1490 試験では B/F/TAF 群にランダム割付けされた HIV/HBV 重複感染患者 8 例中 7 例が Week 48 時点で HBV 抑制（HBV DNA 量 29 IU/mL 未満）及び HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成した。1 例は Week 48 時点の HBV DNA 量データが欠測であった。

GS-US-380-1878 試験では、B/F/TAF 群でベースライン時に HIV/HBV に重複感染していた患者の 100%（8/8 例）が Week 48 時点で HBV DNA 量 29 IU/mL 未満（欠測の場合は解析除外）及び HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を維持していた。

小児

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

5.2 薬物動態

吸収

B/F/TAF 経口投与後、ビクテグラビルは吸収され、投与後 2.0～4.0 時間で最高血漿中濃度に達した。中脂肪食（約 600 kcal、脂肪含量 27%）又は高脂肪食（約 800 kcal、脂肪含量 50%）後に B/F/TAF を投与したときのビクテグラビルの AUC は、空腹時投与に比べて増加した（24%）。このわずかな変化に臨床的意味はないと判断されたことから、B/F/TAF は食事にかかわらず投与可能である。

成人の HIV-1 感染患者に B/F/TAF を食後又は空腹時に反復経口投与したとき、ビクテグラビルの平均（CV%）薬物動態パラメータは C_{max}＝6.15 μg/mL（22.9%）、AUC_{tau}＝102 μg•h/mL（26.9%）及び C_{trough}＝2.61 μg/mL（35.2%）であった。

B/F/TAF 経口投与後、エムトリシタビンは速やかに、かつ、広範に吸収され、投与後 1.5～2 時間で最高血漿中濃度に達した。200 mg ハードカプセル投与後のエムトリシタビンの絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 93%であった。エムトリシタビンの全身曝露量に食事の影響は認められなかったことから、B/F/TAF は食事にかかわらず投与可能である。

成人の HIV-1 感染患者に B/F/TAF を食後又は空腹時に反復経口投与したとき、エムトリシタビンの平均（CV%）薬物動態パラメータは C_{max}＝2.13 μg/mL（34.7%）、AUC_{tau}＝12.3 μg•h/mL（29.2%）及び C_{trough}＝0.096 μg/mL（37.4%）であった。

B/F/TAF 経口投与後、テノホビル アラフェナミドは速やかに吸収され、投与後 0.5～2.0 時間で最高血漿中濃度に達した。中脂肪食（約 600 kcal、脂肪含量 27%）及び高脂肪食（約 800 kcal、脂肪含量 50%）後にテノホビル アラフェナミドを投与したときの AUC_{last} は、空腹時投与と比較してそれぞれ 48%及び 63%増加した。このわずかな変化に臨床的意味はないと判断されたことから、B/F/TAF は食事にかかわらず投与可能である。

成人の HIV-1 感染患者に B/F/TAF を食後又は空腹時に反復経口投与したとき、テノホビル アラフェナミドの平均（CV%）薬物動態パラメータは、C_{max}＝0.121 μg/mL（15.4%）及び AUC_{tau}＝0.142 μg•h/mL（17.3%）であった。

分布

In vitro におけるビクテグラビルのヒト血漿蛋白結合率は 99%を上回っていた（遊離型は約 0.25%）。*In vitro* におけるビクテグラビルのヒト全血／血漿中濃度比は 0.64 であった。

In vitro におけるエムトリシタビンのヒト血漿蛋白結合率は 4%未満であり、0.02～200 μg/mL の範囲で血漿中濃度の影響を受けなかった。最高血漿中濃度における血漿／血液中濃度比の平均値は約 1.0 であり、精液／血漿中濃度比の平均値は約 4.0 であった。

In vitro におけるテノホビルのヒト血漿蛋白結合率は 0.7%未満であり、0.01～25 μg/mL の範囲で血漿中濃度の影響を受けなかった。臨床試験期で採取した検体を用いた *ex vivo* におけるテノホビル アラフェナミドのヒト血漿蛋白結合率は約 80%であった。

生体内変化

ヒトにおけるビクテグラビルの主な消失経路は代謝であり、*In vitro* 代謝酵素同定試験により、ビクテグラビルは主に CYP3A 及び UGT1A1 により代謝されることが示された。[^{14}C] ビクテグラビルを単回経口投与したとき、投与量の約 60%が未変化体、デスフルオロ-ヒドロキシ-BIC-システイン抱合体及びその他微量の酸化代謝物として糞中から回収された。尿中回収率は 35%であり、主な代謝物はビクテグラビルのグルクロン酸抱合体及びその他微量の酸化代謝物、並びに第 2 相抱合体であった。未変化体の腎排泄率はわずかであった。

[^{14}C]-エムトリシタビンを投与したときの尿中（約 86%）及び糞中（約 14%）からの総回収率は 100%であった。投与量の 13%が 3 種の推定代謝物として尿中に回収された。エムトリシタビンの生体内変化には、チオール基の酸化による 3’-スルホキシドジアステレオマーの生成（投与量の約 9%）とグルクロン酸抱合による 2’-O-グルクロニドの生成（投与量の約 4%）が含まれる。その他の代謝物は確認されなかった。

テノホビル アラフェナミドのヒトにおける主な消失経路は代謝であり、経口投与量の 80%超が代謝される。*In vitro* 試験において、テノホビル アラフェナミドは PBMC（リンパ球及びその他の HIV の標的細胞を含む）及びマクロファージのカテプシン A 並びに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（主要代謝物）に代謝された。*In vivo* では、テノホビル アラフェナミドは細胞内においてテノホビル（主要代謝物）に加水分解された後、活性代謝物であるテノホビル二リン酸へとリン酸化された。ヒト臨床試験においてテノホビル アラフェナミド 25 mg を経口投与したとき、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300 mg 経口投与時と比較して、PBMC 中のテノホビル二リン酸濃度は 4 倍超高く、血漿中テノホビル濃度は 90%超低かった。

排泄

ビクテグラビル は、主に肝代謝により消失する。ビクテグラビル未変化体の腎排泄は主要な経路ではない（投与量の約 1%）。ビクテグラビルの血漿中半減期は 17.3 時間であった。

エムトリシタビンは糸球体濾過と能動的な尿細管分泌により主に腎排泄される。エムトリシタビンの血漿中半減期は約 10 時間であった。

テノホビル アラフェナミドは、テノホビルへ代謝された後排泄される。テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの血漿中半減期の中央値はそれぞれ 0.51 時間及び 32.37 時間であった。テノホビルは糸球体濾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 アラフェナミド未変化体の腎排泄は主要な経路ではなく、尿中排泄率は投与量の 1%未満であった。

線形性

ビクテグラビルを反復投与したときの薬物動態は 25～100 mg の用量範囲で用量比例性を示した。エムトリシタビンを反復投与したときの薬物動態は 25～200 mg の用量範囲で用量比例性を示した。テノホビル アラフェナミドの曝露量は、8～125 mg の用量範囲で用量比例性を示した。

その他の特別な集団

腎機能障害
健康被験者と重度腎機能障害（推定 CrCl が 30 mL/min 未満）を有する被験者との間で、ビクテグラビル、テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態に臨床的に意義のある差は認められなかった。これまでにクレアチニンクリアランスが 15 mL/min 未満の患者におけるビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態データは得られていない。重度腎機能障害（CrCl が 30 mL/min 未満）を有する被験者におけるエムトリシタビンの平均全身曝露量（33.7 µg•h/mL）は、正常腎機能の被験者（11.8 µg•h/mL）に比べ高かった。

肝機能障害
中等度の肝機能障害を有する被験者におけるビクテグラ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。これまでに肝機能障害を有する被験者におけるエムトリシタビンの薬物動態は検討されていない。しかし、エムトリシタビンは肝酵素によって顕著に代謝されないため、肝機能障害の影響は限られていると考えられる。軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者において、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。

年齢、性別及び人種
ビクテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビルの高齢者（65 歳以上）における薬物動態は十分に検討されていない。成人を対象とした試験の薬物動態データを併合して実施した母集団解

析では、ビクテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの曝露量に年齢、性別又は人種による臨床的に意義のある差は認められなかった。

5.3　前臨床安全性データ

ビクテグラビルは、従来の遺伝毒性試験法において、変異原性及び染色体異常誘発性を示さなかった。
ビクテグラビルは、rasH2 トランスジェニックマウスを用いた 6 ヵ月間の試験（雄に最大 100 mg/kg/日、雌に最大 300 mg/kg/日を投与。曝露量として、臨床推奨用量におけるヒト曝露量のそれぞれ約 15 倍（雄）及び約 23 倍（雌）に相当）及びラットを用いた 2 年間の試験（最大 300 mg/kg/day を投与。曝露量としてヒト曝露量の約 31 倍に相当）において発がん性を示さなかった。

サルを用いたビクテグラビルの試験において確認された毒性の主な標的臓器は肝臓であった。肝胆道系毒性は、1000 mg/kg/day（曝露量として臨床推奨用量におけるヒト曝露量の約 16 倍に相当）を投与した 39 週間の試験で確認されており、4 週間の回復期間後に部分的な回復が認められた。

ビクテグラビルの動物試験において催奇形性及び生殖機能に対する影響は認められなかった。妊娠中にビクテグラビルを投与された母動物（ラット及びウサギ）の出生仔では、発生に関する評価項目において毒性学的に重要な影響は認められなかった。

従来の安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験を実施して得られたエムトリシタビンの非臨床データより、ヒトに対する特別な危険性は確認されなかった。マウス及びラットを用いたがん原性試験においてエムトリシタビンは低い発がん性を示した。

ラット及びイヌを用いたテノホビル アラフェナミドの非臨床試験で確認された毒性の主な標的臓器は骨及び腎臓であった。ラット及びイヌでは、B/F/TAF 投与後のテノホビル曝露量の少なくとも 43 倍に相当すると予想される曝露量において、骨毒性として骨密度の低下が認められた。B/F/TAF 投与後のテノホビル アラフェナミド及びテノホビル曝露量のそれぞれ約 14 倍及び 43 倍に相当すると予想される曝露量において、イヌの眼にわずかな組織球浸潤が認められた。

テノホビル アラフェナミドは従来の遺伝毒性試験法において、変異原性及び染色体異常誘発性を示さなかった。ラット及びマウスにおけるテノホビル アラフェナミド投与時の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投与時と比較して低いことから、がん原性試験及びラット周産期／出生後毒性試験はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩のみを用いて実施した。従来のがん原性試験及び生殖発生毒性試験においてヒトに対する特別な危険性は確認されなかった。ラット及びウサギを用いた生殖毒性試験では、交尾、受胎能、妊娠経過及び胎仔パラメータに対する影響は認められなかった。しかし、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の

周産期／出生後毒性試験において母動物に対する毒性量を投与したとき、出生仔の生存率及び体重の低下が認められた。

6. 製剤に関する項目

6.1 添加物一覧

素錠部
結晶セルロース
クロスカルメロースナトリウム
ステアリン酸マグネシウム

フィルムコーティング層
ポリビニルアルコール
二酸化チタン（E171）
マクロゴール
タルク
赤色酸化鉄（E172）
黒色酸化鉄（E172）

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 使用期限

2 年間

6.4 保管上の特別な注意

湿気を避けるため元の包装に入れて保存すること。蓋をしっかり閉めておくこと。瓶口のシールが破損している場合又はシールがない場合は使用しないこと。

6.5 容器の性質及び内容

フィルムコーティング錠 30 錠を白色の高密度ポリエチレン（HDPE）瓶にアルミニウム製熱圧着シールで封入し、ポリプロピレン製チャイルドレジスタンス機能付きスクリューキャップで施栓して供給される。各瓶にシリカゲル乾燥剤及びポリエステル製緩衝材を装填する。

包装単位：フィルムコーティング錠 30 錠入り瓶 1 瓶／箱、及びフィルムコーティング錠 90 錠（30 錠入り瓶 3 瓶）／箱

全ての包装単位が販売されていない場合もあり得る。

6.6　廃棄時の特別な注意

未使用薬又は廃棄物は全て各国／地域の規制要件に従って廃棄すること。

7.　製造販売元

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
United Kingdom

8.　製造販売承認番号

EU/1/18/1289/001
EU/1/18/1289/002

9.　初回承認日／承認更新日

初回承認日：

10.　改訂日

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

BIKTARVY
(BICTEGRAVIR/EMTRICITABINE/TENOFOVIR ALAFENAMIDE)

COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

ビクタルビ配合錠

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

ギリアド・サイエンシズ株式会社

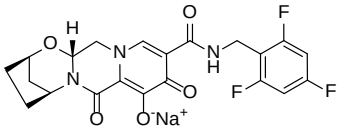
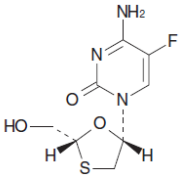
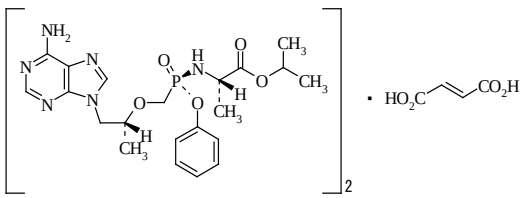
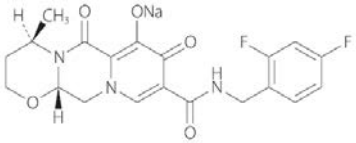
目次

頁
1　同種同効品一覧表 3

1　　同種同効品一覧表

同種同効品として、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（デシコビ配合錠 LT／HT）、ドルテグラビルナトリウム錠（テビケイ錠 50mg）及びドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／ラミブジン配合錠（トリーメク配合錠）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意を表 1 に示した。

表 1　ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠の同種同効品一覧表

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／ テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	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	ドルテグラビルナトリウム
販売名	ビクタルビ配合錠	デシコビ配合錠 LT／HT	テビケイ錠 50mg
会社名	ギリアド・サイエンシズ株式会社	日本たばこ産業株式会社	ヴィーブヘルスケア株式会社
承認年月日	－	2016 年 12 月 9 日	2014 年 3 月 24 日
規制区分	－	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	ビクテグラビルナトリウム：  エムトリシタビン：  テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 	エムトリシタビン： （ビクタルビ配合錠と同じ） テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 （ビクタルビ配合錠と同じ）	ドルテグラビルナトリウム： 

1.7 同種同効品一覧表
ビクタルビ配合錠

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	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	ドルテグラビルナトリウム
剤形･含量	フィルムコーティング錠 1 錠中ビクテグラビルナトリウム 52.5mg（ビクテグラビルとして 50mg）、エムトリシタビン 200mg、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 28mg（テノホビル アラフェナミドとして 25mg）	フィルムコーティング錠 LT エムトリシタビン 200mg、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 11.2mg（テノホビル アラフェナミドとして 10mg） フィルムコーティング錠 HT エムトリシタビン 200mg、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 28mg（テノホビル アラフェナミドとして 25mg）	フィルムコート錠 ドルテグラビルナトリウム 52.6mg（ドルテグラビルとして 50mg）
効能･効果	HIV-1 感染症	HIV-1 感染症	HIV-1 感染症
（効能･効果に関連する使用上の注意）	1. 以下のいずれかの HIV-1 感染症患者に使用すること。 (1) 抗 HIV 薬による治療経験がない患者 (2) 切り替え前 3 ヵ月間以上においてウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満）が得られており、ビクテグラビル、エムトリシタビン又はテノホビルに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗 HIV 薬既治療患者 2. 本剤による治療に当たっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。	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. 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。

1.7 同種同効品一覧表
ビクタルビ配合錠

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	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	ドルテグラビルナトリウム
用法･用量	通常、成人には1回1錠（ビクテグラビルとして50mg、エムトリシタビンとして200mg及びテノホビル アラフェナミドとして25mg）を1日1回経口投与する。	通常，成人及び12歳以上かつ体重35kg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200mg及びテノホビル アラフェナミドとして10mg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200mg及びテノホビルアラフェナミドとして25mgを含有）を1日1回1錠経口投与する。	通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。 1. 未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗HIV薬による治療経験のある患者 ドルテグラビルとして50mgを1日1回経口投与する。 2. インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者 ドルテグラビルとして50mgを1日2回経口投与する。 なお、12歳以上及び体重40kg以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗HIV薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして50mgを1日1回経口投与できる。
（用法･用量に関連する使用上の注意）	1. 本剤はビクテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩の3成分を含有した配合錠である。これらの成分を含む製剤と併用しないこと。また、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤についても併用しないこと。 2. 投与開始前に、クレアチニン・クリアランス	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	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。

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	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	ドルテグラビルナトリウム
	が 30mL/分以上であることを確認すること。本剤投与後、クレアチニン・クリアランスが 30mL/分未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること。	が 30mL/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 30mL/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【警告】	B 型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B 型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。	B 型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B 型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。	
【禁忌】	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、フェノバルビタール、フェニトイン、セイヨウオトギリソウ（セント･ジョーンズ･ワート）含有食品（「相互作用」の項参照）	(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）	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
慎重投与	(1) 重度の腎機能障害のある患者［エムトリシタビンの血中濃度が上昇する（「薬物動態」の項参照）。］ (2) 重度の肝機能障害のある患者［重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。］	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）。］	B 型又は C 型肝炎ウイルス感染患者[肝機能の悪化（トランスアミナーゼ上昇又は増悪）のおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）
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	(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	(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

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	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	ドルテグラビルナトリウム
	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。	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。	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、日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるので、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。 2） 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること。［「相互作用」の項参照］また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合には、事前に担当医に報告すること。 3） 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。 4） 本剤が、性的接触又は血液汚染等による他者への感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。 5） 担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。［「相互作用」の項参照］

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	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	ドルテグラビルナトリウム
	(2) 本剤はHIV-1感染症に対して1剤で治療を行うものであるため、他の抗HIV薬と併用しないこと。また、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。		
	(3) 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。	(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。	
	(4) 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。	(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	(2) 本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築炎症反応症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染症（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	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	ドルテグラビルナトリウム
	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。 (5) 本剤投与前は、クレアチニンクリアランス等の腎機能検査を実施し、腎機能障害の有無を確認すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により、患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者にはクレアチニンクリアランス及び血清リンの検査を実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。 (6) テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含有する製剤の非臨床試験及び臨床試験において、骨密度の低下と骨代謝の生化学マーカーの上昇が認められ、骨代謝の亢進が示唆された。また、抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染患者に対し、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	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	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。 (3) 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。なお、臨床試験において、B 型及び C 型肝炎ウイルス重複感染患者では、トランスアミナーゼ上昇又は増悪の発現頻度が非重複感染患者より高かった。

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	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	ドルテグラビルナトリウム
	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。	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、Cmax の上昇を示唆する成績が得られているので、HBV 感染症合併患者を含め、副作用の発現に注意すること。	(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，Cmax の上昇を示唆する成績が得られているので、HBV 感染症合併患者を含め，副作用の発現に注意すること。	
	(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。	(8) 抗 HIV 薬の使用により，体脂肪の再分布／蓄積が現れるとがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／
テノホビル アラフェナミドフマル酸塩</th><th>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</th><th>ドルテグラビルナトリウム</th></tr>
<tr><td></td><td>(9) 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。</td><td>(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。</td><td></td></tr>
<tr><td>相互作用</td><td>ビクテグラビル：In vitro で OCT2 及び MATE1 を阻害した。CYP3A 及び UGT1A1 の基質である。
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：P-gp 及び BCRP の基質である。
(1) 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>リファンピシン（リファジン）</td><td>ビクテグラビルの血漿中濃度が低下するため、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性があることから、併用しないこと。また、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度も低下する可能性がある。</td><td>ビクテグラビルへの影響は、リファンピシンの CYP3A の強力な誘導作用及び UGT1A1 の誘導作用によるため。
また、テノホビル アラフェナミドへの影響は、リファンピシンの P-gp の誘導作用によるため。</td></tr>
<tr><td>フェノバルビタール（フェノバール）
フェニトイン（アレビアチン）
セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td><td>ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するため、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性がある。</td><td>これらの薬剤の CYP3A 及び P-gp の誘導作用によるため。</td></tr>
</table></td><td>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-gp6 の基質である。
(1) 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>テラプレビル（テラビック）</td><td>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。</td><td>テラプレビルのカテプシン A 活性阻害作用によるため。</td></tr>
</table></td><td>本剤は主に UGT1A1 の基質であり、CYP3A4 でもわずかに代謝される。また、本剤は有機カチオントランスポーター2（OCT2）及び Multidrug and Toxin Extrusion 1（MATE1）を阻害する。［「使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照］</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／
テノホビル アラフェナミドフマル酸塩</th><th>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</th><th>ドルテグラビルナトリウム</th></tr>
<tr><td></td><td>(2) 併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ピルシカイニド</td><td>ピルシカイニドの血漿中濃度が上昇するため、ピルシカイニドの重大な副作用として報告された心室性頻脈、洞停止及び心室細動等が発現又は増悪する可能性がある。</td><td>ビクテグラビルの OCT2 及び MATE1 の阻害作用により、ピルシカイニドの排出が阻害される可能性がある。
ピルシカイニドの治療域が狭いため。</td></tr><tr><td>カルバマゼピン
オクスカルバゼピン
リファブチン</td><td>ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するため、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性がある。</td><td>これらの薬剤の CYP3A 及び P-gp の誘導作用によるため。</td></tr><tr><td>アタザナビル</td><td>ビクテグラビルの血漿中濃度が上昇する。</td><td>アタザナビルの CYP3A 及び UGT1A1 の阻害作用によるため。</td></tr><tr><td>マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤</td><td>ビクテグラビルの血漿中濃度が低下するため、本剤はこれらの製剤の投与 2 時間以上前の投与が推奨される（「薬物動態」の項参照）。</td><td>ビクテグラビルが多価陽イオンと錯体（キレート）を形成し吸収が抑制されるため。</td></tr><tr><td>鉄／カルシウム含有製剤（サプリメント等）</td><td>ビクテグラビルの血漿中濃度が低下するため、これらの製剤を併用する場合は、食後に本剤を投与することが推奨される（「薬物動態」の項参照）。</td><td>ビクテグラビルが多価陽イオンと錯体（キレート）を形成し吸収が抑制されるため。</td></tr><tr><td>メトホルミン</td><td>メトホルミンの血漿中濃度が上昇する（「薬物動態」の項参照））。注意深く観察し、必要に応じてメトホルミンを減量する等慎重に投与すること。</td><td>OCT2 及び MATE1 の阻害によるため。</td></tr><tr><td>アシクロビル
バラシクロビル塩酸塩
バルガンシクロビル塩酸塩</td><td>これらの薬剤、テノホビル又はエムトリシタビンの血中濃度が上昇し、これらの薬剤又は本剤による有害事象を増強する可能性がある。</td><td>排泄経路の競合によるため。</td></tr></table></td><td>(2) 併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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</td><td>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。</td><td>これら薬剤の P-gp 誘導作用によるため。</td></tr><tr><td>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</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ピルシカイニド</td><td>ピルシカイニドの血漿中濃度を増加させる可能性がある。併用により、ピルシカイニドで重大な副作用として報告されている心室頻拍、洞停止及び心室細動等の発現及び重篤化があらわれるおそれがあるので、併用中は注意深く観察すること。</td><td>本剤の OCT2 及び MATE1 の阻害作用により、ピルシカイニドの排出が阻害される可能性がある。</td></tr><tr><td>エトラビリン</td><td>本剤の血漿中濃度を Cmax で 52%、C$_\tau$ で 88%低下させたとの報告があるので、以下の点に注意すること。未治療患者及び HIV インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者に本剤と併用する場合には、本剤 50mg を 1 日 2 回に増量する、又はアタザナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル、ロピナビル/リトナビルのいずれかを併用投与すること。また、HIV インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者に本剤と併用する場合には、アタザナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル、ロピナビル/リトナビルのいずれかを併用投与すること。</td><td>これらの薬剤が CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。</td></tr><tr><td>エファビレンツ</td><td>本剤の血漿中濃度を Cmax で 39%、C$_\tau$ で 75%低下させたとの報告がある。未治療患者及び HIV インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者では、本剤 50mg を 1 日 2 回に増量すること。なお、HIV インテグラーゼ阻害薬</td><td></td></tr></table></td></tr>
</table>

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	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	ドルテグラビルナトリウム		
				に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	
			ネビラピン	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。未治療患者及びインテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者では、本剤 50mg を 1 日 2 回に増量すること。なお、HIV インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	
			ホスアンプレナビル/リトナビル	本剤の血漿中濃度を Cmax で 24%、Cτで 49%低下させたとの報告があるため、HIV インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	ホスアンプレナビルが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
			カルバマゼピン	本剤の血漿中濃度を Cmax で 33 %、Cτで 73 % 低下させたとの報告がある。本剤 50mg を 1 日 2 回に増量すること。HIV インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	カルバマゼピンが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより、ドルテグラビルの代謝が促進される。
			フェニトインフェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St.John’s Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。	これらの薬剤並びにセイヨウオトギリソウが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
			リファンピシン	本剤の血漿中濃度を Cmax で 43%、Cτで 72%低下させたとの報告がある。未治療患者及びインテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者では、本剤 50mg を 1 日 2 回に増量すること。なお、HIV イン	リファンピシンが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	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	ドルテグラビルナトリウム
			テグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。 多価カチオン（Mg, Al 等）含有製剤：本剤の血漿中濃度を Cmax で 72%、C_{24} で 74%低下させる。本剤は多価カチオン含有制酸剤の投与 2 時間前又は 6 時間後の投与が推奨される。：これらの多価カチオンと錯体を形成することにより、本剤の吸収が阻害される。 鉄剤、カルシウム含有製剤（サプリメント等）：本剤の血漿中濃度を Cmax で 35%、C_{24} で 32 % 低下させる。食事と同時に摂取する場合を除き、本剤は鉄剤、カルシウム含有製剤の投与 2 時間前又は 6 時間後の投与が推奨される。：鉄、カルシウムと錯体を形成することにより、本剤の吸収が阻害される。 メトホルミン：メトホルミンの血漿中濃度をドルテグラビル 50mg 1 日 1 回投与時及び 1 日 2 回投与時で Cmax でそれぞれ 66%及び 111%上昇させる。注意深く観察し、必要に応じてメトホルミンを減量する等慎重に投与すること。：本剤の OCT2 及び MATE1 の阻害作用により、メトホルミンの排出が阻害される可能性がある。
副作用	抗 HIV 薬による治療経験がない HIV 感染症患者を対象とした 2 つの海外臨床試験（投与後 48 週時）において、本剤を投与された 634 例中 139 例（21.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 29 例（4.6%）、下痢 29 例（4.6%）、悪心 26 例（4.1%）等であった（承認時）。 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 感染症患者を対象とした 2 つ	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 （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	＜本剤 1 日 1 回投与を検討した試験＞ 海外の臨床試験（ING111762、ING112276、ING112961、ING113086、ING114467）において、抗 HIV 薬による治療経験のない患者と治療経験がある患者を対象として、本剤 50mg を 1 日 1 回投与した場合の副作用は 33%（1,364 例中 452 例）に認められ、主な副作用は悪心（8%）、下痢（6%）及び頭痛（4%）であった。（承認時） ＜本剤 1 日 2 回投与を検討した試験＞ 海外の臨床試験（ING112574、ING112961）において、抗 HIV

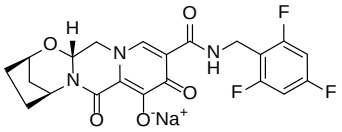
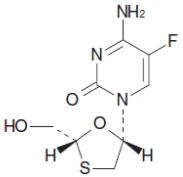
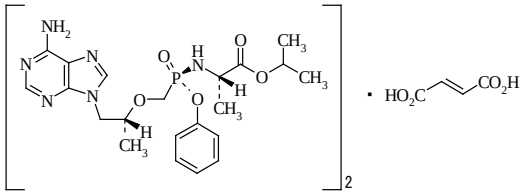
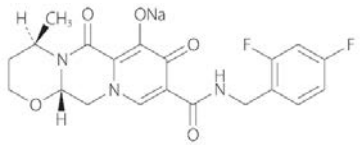
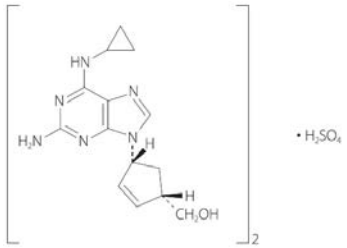
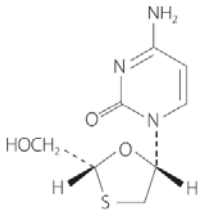
一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	ドルテグラビルナトリウム
	の海外臨床試験（投与後 48 週時）において、本剤への切り替えを行った 572 例中 77 例（13.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 21 例（3.7%）、下痢 8 例（1.4%）等であった（承認時）。	有効成分を含むゲンボイヤ配合錠（エルビテグラビルとして 150mg、コビシスタットとして 150mg、エムトリシタビンとして 200mg 及びテノホビル アラフェナミドとして 10mg 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）	薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者を対象として、本剤 50mg を 1 日 2 回投与した場合の副作用は 27%（207 例中 56 例）に認められ、主な副作用は悪心（5%）、下痢（5%）及び頭痛（5%）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（頻度不明）[注)] 腎機能不全、腎不全、急性腎障害、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、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	(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、急性腎障害、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害が現れることがあるので、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	(1) 重大な副作用 1) 薬剤性過敏症症候群（1%未満）：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、好酸球増多等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意するこ

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／
テノホビル アラフェナミドフマル酸塩</th><th>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</th><th>ドルテグラビルナトリウム</th></tr>
<tr><td></td><td>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) 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（頻度不明）注)
乳酸アシドーシス及び脂肪の沈着による重度の肝腫大が現れることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注）エムトリシタビン又はテノホビル ジソプロキシフマル酸塩を含有した医薬品の臨床試験、製造販売後調査及び自発報告等で報告された副作用
(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。
<table><tr><th>器官分類</th><th>2%以上</th><th>0.3%以上2%未満</th></tr><tr><td>心臓障害</td><td></td><td>動悸</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>頭痛、浮動性めまい</td><td>傾眠</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>悪心、下痢</td><td>便秘、腹部膨満、嘔吐、腹痛、鼓腸、消化不良、腹部不快感、軟便</td></tr><tr><td>腎及び尿路障害</td><td></td><td>頻尿</td></tr><tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td>寝汗、脱毛症、そう痒症、発疹</td></tr></table></td><td>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。
(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。
<table><tr><th>器官分類
種類</th><th>2%以上</th><th>2%未満</th></tr><tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>食欲減退､高コレステロール血症</td></tr><tr><td>精神障害</td><td></td><td>異常な夢、不眠症</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい、傾眠</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>悪心、下痢、放屁</td><td>嘔吐､腹部膨満､腹痛、上腹部痛、便秘、消化不良</td></tr></table></td><td>と。
2) 肝機能障害（1%未満）、黄疸（1%未満）：AST、ALT、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
(2) その他の副作用
<table><tr><th></th><th>2%以上</th><th>1～2%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>免疫系</td><td></td><td></td><td>免疫再構築炎症反応症候群</td><td></td></tr><tr><td>精神・神経系</td><td>頭痛、不眠症、めまい、異常な夢</td><td></td><td>うつ病、不安</td><td>自殺念慮、自殺企図</td></tr><tr><td>消火器</td><td>悪心、下痢、嘔吐</td><td>上腹部痛、鼓腸</td><td>腹部不快感、腹痛</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td></td><td>肝炎</td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹、そう痒</td><td></td><td></td></tr><tr><td>全身症状</td><td>疲労</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>骨格筋</td><td></td><td></td><td>関節痛、筋肉痛</td><td></td></tr><tr><td>臨床検査値</td><td></td><td></td><td>ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、体重増加</td><td>CPK上昇</td></tr></table></td></tr>
</table>

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	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	ドルテグラビルナトリウム
	筋骨格系及び結合組織障害 / 関節痛 代謝及び栄養障害 / 食欲減退 血管障害 / ほてり 一般・全身障害及び投与部位の状態 / 疲労 / 倦怠感 免疫系障害 / 免疫再構築炎症反応症候群 精神障害 / 不眠症、異常な夢、 睡眠障害、抑うつ気分、悪夢、リビドー減退 臨床検査 / 腎クレアチニン･クリアランス減少	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	
高齢者への投与	一般に高齢者では生理機能が低下しており、合併症や他の薬剤の併用が多いことから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	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薬物動態は検討されていない。一般に高齢者では生理機能（肝機能、腎機能、心機能等）が低下しており、合併症を有している又は他の薬剤を併用している場合が多いので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。
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。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。動物試験ではビクテグラビル、エムトリシタビン又はテノホビル アラフェナミドによる催奇形性（ラット及びウサギ）又は生殖機能に対する影響（ラット）は認められなかった。] (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物試	(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。] 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	(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が、妊娠初期は投与しないことが望ましい。妊娠可能な女性には、本剤投与開始前に妊娠検査や問診などにより妊娠していないことを確認すること。また、本剤投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。海外で進行中の観察研究において、無脳症や二分脊椎などの神経管閉鎖障害が、受胎前からドルテグラビル含有製剤を服用していた妊婦から生まれた児 426 例中 4 例（0.94%）に報告されており、ドルテグラビ

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	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	ドルテグラビルナトリウム
	験（ラット）でビクテグラビルは乳汁中に分泌され、胎児に移行することが報告されている。動物試験でテノホビルの乳汁への移行が報告されている。ビクテグラビル又はテノホビル アラフェナミドのヒト乳汁への移行の有無については不明である。テノホビル及びエムトリシタビンはヒト乳汁への移行が認められた。なお、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。］	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。］	ルを含まない抗 HIV 薬を服用していた妊婦から生まれた児 11300 例中 14 例（0.12%）に報告されている。動物試験（ラット）で胎盤移行が認められている。］ 本剤投与中は授乳を中止させること。［ヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。動物試験（ラット）に基づくと、ヒトにおいても乳汁中に移行することが予想される。また、一般に乳児への HIV 感染を防ぐため、あらゆる状況下において HIV に感染した女性は授乳すべきでない。］
小児への投与	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	低出生体重児、新生児、乳児、幼児、12 歳未満又は体重 35kg 未満の小児に対する安全性は確立していない。	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満又は体重 40kg 未満の小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
過量投与	本剤の過量投与時には、毒性の徴候について観察し、バイタルサインのモニタリングや臨床状態の観察等の一般的な支持療法を考慮すること。 ビクテグラビルは血漿蛋白との結合率が高いため、血液透析及び腹膜透析により除去される可能性は低い。エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの代謝物であるテノホビルは、血液透析により一部除去される。	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。	徴候・症状：過量投与によるデータは限られている。臨床試験において本剤 1 回 250mg まで健康成人に投与されたが、予測できない副作用は報告されていない。 処置：本剤の過量投与に対して特別な治療法はない。過量投与の場合には、注意深く観察し、必要に応じて適切な支持療法を行うこと。本剤は高い蛋白結合率を有するため、血液透析により除去できる可能性は低い。
備考	申請製剤	2018 年（平成 30 年）11 月改訂（第 6 版）	2018 年（平成 30 年）10 月改訂（第 7 版）

1.7 同種同効品一覧表
ビクタルビ配合錠

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／ テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	ドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／ ラミブジン
販売名	ビクタルビ配合錠	トリーメク配合錠
会社名	ギリアド・サイエンシズ株式会社	ヴィーブヘルスケア株式会社
承認年月日	―	2015 年 3 月 16 日
規制区分	―	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	ビクテグラビルナトリウム：  エムトリシタビン：  テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 	ドルテグラビルナトリウム：  アバカビル硫酸塩  ラミブジン 

1.7 同種同効品一覧表
ビクタルビ配合錠

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	ドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／ラミブジン
剤形･含量	フィルムコーティング錠 1 錠中ビクテグラビルナトリウム 52.5mg（ビクテグラビルとして 50mg）、エムトリシタビン 200mg、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 28mg（テノホビル アラフェナミドとして 25mg）	フィルムコート錠 ドルテグラビルナトリウム 52.6mg（ドルテグラビルとして 50mg）、アバカビル硫酸塩 702mg（アバカビルとして 600mg）、ラミブジン 300mg
効能･効果	HIV-1 感染症	HIV-1 感染症
（効能･効果に関連する使用上の注意）	1. 以下のいずれかの HIV-1 感染症患者に使用すること。 (1) 抗 HIV 薬による治療経験がない患者 (2) 切り替え前 3 ヵ月間以上においてウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満）が得られており、ビクテグラビル、エムトリシタビン又はテノホビルに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗 HIV 薬既治療患者 2. 本剤による治療に当たっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。	(1) 以下のいずれかの HIV 感染症患者に使用すること。 1）抗 HIV 薬による治療経験のない患者 2）インテグラーゼ阻害剤以外の抗 HIV 薬による治療でウイルス学的抑制が得られていない患者 3）ウイルス学的抑制が得られている以下のいずれかの患者 ①ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンの組み合わせにより治療中の患者 ② ①以外の患者で、ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前 6 ヵ月間以上においてウイルス学的抑制が得られており、本剤の有効成分に対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗 HIV 薬既治療患者 (2) インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者に対して、本剤の使用は推奨されない（ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンの 3 成分で治療された経験はない）。 (3) 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	ドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／ラミブジン
		析）を参考にすること（ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤による治療経験がある場合には、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に対する耐性変異を有している可能性がある）。
用法･用量	通常、成人には1回1錠（ビクテグラビルとして50mg、エムトリシタビンとして200mg及びテノホビル アラフェナミドとして25mg）を1日1回経口投与する。	通常、成人には1回1錠（ドルテグラビルとして50mg、アバカビルとして600mg及びラミブジンとして300mgを含有）を食事の有無にかかわらず1日1回経口投与する。
（用法･用量に関連する使用上の注意）	1. 本剤はビクテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩の3成分を含有した配合錠である。これらの成分を含む製剤と併用しないこと。また、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤についても併用しないこと。 2. 投与開始前に、クレアチニン・クリアランスが30mL/分以上であることを確認すること。本剤投与後、クレアチニン・クリアランスが30mL/分未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること。	(1) 本剤による治療は、抗HIV療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。 (2) 本剤はドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、本剤に加えてドルテグラビル製剤（テビケイ錠）、アバカビル含有製剤（ザイアジェン錠、エプジコム配合錠）、又はラミブジン含有製剤（エピビル錠、コンビビル配合錠、エプジコム配合錠、ゼフィックス錠）を併用投与しないこと。ただし、本剤とエトラビリン（リトナビルでブーストしたプロテアーゼ阻害剤と併用投与しない場合）、エファビレンツ、ネビラピン、カルバマゼピン又はリファンピシンを併用する場合には、ドルテグラビルとして50mgを1日2回投与する必要があるので、ドルテグラビル製剤を本剤投与の約12時間後に投与すること。

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	ドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／ラミブジン
使用上の注意【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) 過敏症： 1) 海外の臨床試験において、アバカビル投与患者の約 5%に過敏症の発現を認めており、まれに致死的となることが示されている。アバカビルによる過敏症は、通常、アバカビル製剤による治療開始 6 週以内（中央値 11 日）に発現するが、その後も継続して観察を十分に行うこと。 2) アバカビルによる過敏症では以下の症状が多臓器及び全身に発現する。 ・皮疹 ・発熱 ・胃腸症状（嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等） ・疲労感、倦怠感 ・呼吸器症状（呼吸困難、咽頭痛、咳等）等 このような症状が発現した場合は、直ちに担当医に報告させ、アバカビルによる過敏症が疑われたときは本剤の投与を直ちに中止すること。 3) アバカビルによる過敏症が発現した場合には、決してアバカビル含有製剤（本剤、ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠）を再投与しないこと。本製剤の再投与により数時間以内にさらに重篤な症状が発現し、重篤な血圧低下が発現する可能性及び生命を脅かす可能性がある。 4) 呼吸器疾患（肺炎、気管支炎、咽頭炎）、インフルエンザ様症候群、胃腸炎、又は併用薬剤による副作用と考えら

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	ドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／ラミブジン
		れる症状が発現した場合あるいは胸部 X 線像異常（主に浸潤影を呈し、限局する場合もある）が認められた場合でも、アバカビルによる過敏症の可能性を考慮し、過敏症が否定できない場合は本剤の投与を直ちに中止し、決して再投与しないこと。 5) 患者に過敏症について必ず説明し、過敏症を注意するカードを常に携帯するよう指示すること。また、過敏症を発現した患者には、アバカビル含有製剤（本剤、ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠）を二度と服用しないよう十分指導すること（「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照）。 (2) B 型慢性肝炎を合併している患者では、ラミブジンの投与中止により、B 型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。
【禁忌】	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、フェノバルビタール、フェニトイン、セイヨウオトギリソウ（セント･ジョーンズ･ワート）含有食品（「相互作用」の項参照）	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［特に、本剤の投与に際しては、アバカビル含有製剤（本剤、ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠）の服用経験を必ず確認し、アバカビルによる過敏症の既往歴がある場合は、決して本剤を投与しないこと（「警告」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照）。］ (2) 重度の肝障害患者［アバカビルの血中濃度が上昇するこ

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	ドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／ラミブジン
		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）。］
慎重投与	(1) 重度の腎機能障害のある患者［エムトリシタビンの血中濃度が上昇する（「薬物動態」の項参照）。］ (2) 重度の肝機能障害のある患者［重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。］	(1) 膵炎を発症する可能性のある患者（膵炎の既往歴のある患者、膵炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている患者）［膵炎を再発又は発症する可能性がある（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）。］ (2) 軽度又は中等度の肝障害患者［アバカビルの血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある（「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）。］ (3) B 型又は C 型肝炎ウイルス感染患者［肝機能の悪化（トランスアミナーゼ上昇又は増悪）のおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。］ (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
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	(1) 本剤はドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、アバカビル又はラミブジンの用量調節が必要な以下の患者には個別のドルテグラビル製剤（テビケイ錠）、アバカビル製剤（ザイアジェン錠）又はラミブジン製剤（エピビル錠）を用いること。なお、ドルテグラビル製剤、アバカビル製剤及びラミブジン製剤の使用にあたっては、それぞれの製品添

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	ドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／ラミブジン
	況の変化についてはすべて担当医に報告すること。 2) 本剤の長期投与による影響については現在のところ不明であること。 3) 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者への HIV 感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。 4) 担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。 5) 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること（「相互作用」の項参照）。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。 (2) 本剤は HIV-1 感染症に対して 1 剤で治療を行うものであるため、他の抗 HIV 薬と併用しないこと。また、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。 (3) 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	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 50mL/分未満）を有する患者［ラミブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。］ 2) 軽度又は中等度の肝障害患者［アバカビルの血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。］ (2) 本剤の使用にあたっては、患者の CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量を確認すること。 (3) 本剤の再投与を考慮する際は、次のことに注意すること。 ・アバカビルによる過敏症に関連する症状は、再投与により初回より重篤な再発が認められる。重篤な血圧低下をきたし死に至る可能性があるので、アバカビルによる過敏症が疑われた患者には、決して再投与しないこと。 ・アバカビル含有製剤（本剤、ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠）を中止した理由を再度検討し、アバカビルと過敏症との関連性が否定できない場合は再投与しないこと。 ・投与中止前に過敏症の主な症状（皮疹、発熱、胃腸症状等）の 1 つのみが発現していた患者には、本剤の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、必要に応じて入院のもとで投与を行うこと。 ・過敏症の症状又は徴候が認められていなかった患者に対

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	ドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／ラミブジン
	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。 (4) 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。 (5) 本剤投与前は、クレアチニンクリアランス等の腎機能検査を実施し、腎機能障害の有無を確認すること。また、本剤投与後も定期的な	しても、直ちに医療施設に連絡できることを確認した上で投与を行うこと。 (4) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。 1） 本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるので、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。 2） 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること（「相互作用」の項参照）。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合には、事前に担当医に報告すること。 3） 担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと（「相互作用」の項参照）。 4） アバカビルの投与後過敏症が発現し、まれに致死的となることが報告されている。過敏症を注意するカードに記載されている徴候又は症状である発熱、皮疹、疲労感、倦怠感、胃腸症状（嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等）及び呼吸器症状（呼吸困難、咽頭痛、咳等）等が発現した場合は、直ちに担当医に報告し、本剤の服用を中止すべきか否か指示を受けること。また、過敏症を注意するカードは常に携帯すること。

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	ドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／ラミブジン
	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クレアチニンクリアランス及び血清リンの検査を実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。 (6) テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含有する製剤の非臨床試験及び臨床試験において、骨密度の低下と骨代謝の生化学マーカーの上昇が認められ、骨代謝の亢進が示唆された。また、抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染患者に対し、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。 (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、Cmax の上昇を示唆する成績が得られているので、HBV 感染症合併患者を含め、副作用の発現に注意すること。	5) アバカビル含有製剤（本剤、ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠）の再投与により重症又は致死的な過敏症が数時間以内に発現する可能性がある。したがって、本剤の服用を中断した後に再びアバカビル含有製剤（本剤、ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠）を服用する際には、必ず担当医に相談すること。担当医又は医療施設を変わる場合には本剤の服用歴がある旨を新しい担当医に伝えること。 6) 本剤を含む現在の抗 HIV 療法が、性的接触又は血液汚染を介した他者への HIV 感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていない。 7) 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。 (5) アバカビル及びラミブジンを含むヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤の単独投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳酸アシドーシス（全身倦怠、食欲不振、急な体重減少、胃腸障害、呼吸困難、頻呼吸等）、肝毒性（脂肪沈着による重度の肝腫大、脂肪肝を含む）が、女性に多く報告されているので、上記の乳酸アシドーシス又は肝毒性が疑われる臨床症状や検査値異常が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に、肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること（「重大な副作用」の項参照）。

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	ドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／ラミブジン
	(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。	(6) 抗 HIV 薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 (7) 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築炎症反応症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。 (8) ラミブジン製剤の投与によりまれに膵炎があらわれることがある。膵炎を発症する可能性のある患者（膵炎の既往歴のある患者、膵炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている患者）では、本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の認められる治療法がない場合にのみ十分注意して行うこと。本剤投与中に膵炎を疑わせる重度の腹痛、悪心・嘔吐等又は血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の上昇があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止し、画像診断等による観察を十分行うこと（「慎重投与」及び「重大な副

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／
テノホビル アラフェナミドフマル酸塩</th><th>ドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／
ラミブジン</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>作用」の項参照）。
(9) 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。なお、臨床試験において、B 型及び C 型肝炎ウイルス重複感染患者では、ドルテグラビルの投与によりトランスアミナーゼ上昇又は増悪の発現頻度が非重複感染患者より高かった。</td></tr>
<tr><td>相互作用</td><td>ビクテグラビル：In vitro で OCT2 及び MATE1 を阻害した。CYP3A 及び UGT1A1 の基質である。
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:P-gp 及び BCRP の基質である。
(3) 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>リファンピシン
（リファジン）</td><td>ビクテグラビルの血漿中濃度が低下するため、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性があることから、併用しないこと。また、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度も低下する可能性がある。</td><td>ビクテグラビルへの影響は、リファンピシンの CYP3A の強力な誘導作用及び UGT1A1 の誘導作用によるため。
また、テノホビル アラフェナミドへの影響は、リファンピシンの P-gp の誘導作用によるため。</td></tr>
<tr><td>フェノバルビタール
（フェノバール）
フェニトイン
（アレビアチン）
セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワー</td><td>ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するため、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性がある。</td><td>これらの薬剤の CYP3A 及び P-gp の誘導作用によるため。</td></tr>
</table></td><td>ドルテグラビルは主に UGT1A1 の基質であり、CYP3A4 でもわずかに代謝される。また、ドルテグラビルは有機カチオントランスポーター2（OCT2）及び Multidrug and Toxin Extrusion 1（MATE1）を阻害する。アバカビルは主にアルコールデヒドロゲナーゼ及び UGT2B7 で代謝される。ラミブジンは OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質である（「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）</td></tr>
</table>

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	ドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／ラミブジン

ト）含有食品

(4) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピルシカイニド	ピルシカイニドの血漿中濃度が上昇するため、ピルシカイニドの重大な副作用として報告された心室性頻脈、洞停止及び心室細動等が発現又は増悪する可能性がある。	ビクテグラビルの OCT2 及び MATE1 の阻害作用により、ピルシカイニドの排出が阻害される可能性がある。 ピルシカイニドの治療域が狭いため。
カルバマゼピン オクスカルバゼピン リファブチン	ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するため、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性がある。	これらの薬剤の CYP3A 及び P-gp の誘導作用によるため。
アタザナビル	ビクテグラビルの血漿中濃度が上昇する。	アタザナビルの CYP3A 及び UGT1A1 の阻害作用によるため。
マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤	ビクテグラビルの血漿中濃度が低下するため、本剤はこれらの製剤の投与 2 時間以上前の投与が推奨される（「薬物動態」の項参照）。	ビクテグラビルが多価陽イオンと錯体（キレート）を形成し吸収が抑制されるため。
鉄／カルシウム含有製剤（サプリメント等）	ビクテグラビルの血漿中濃度が低下するため、これらの製剤を併用する場合は、食後に本剤を投与することが推奨される（「薬物動態」の項参照）。	ビクテグラビルが多価陽イオンと錯体（キレート）を形成し吸収が抑制されるため。
メトホルミン	メトホルミンの血漿中濃度が上昇する（「薬物動態」の項参照））。注意深く観察し、必要に応じてメトホルミンを減量する等慎重に投与すること。	OCT2 及び MATE1 の阻害によるため。
アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 バルガンシクロビ	これらの薬剤、テノホビル又はエムトリシタビンの血中濃度が上昇し、これらの薬剤又は	排泄経路の競合によるため。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピルシカイニド	ピルシカイニドの血漿中濃度を上昇させる可能性がある。併用により、ピルシカイニドで重大な副作用として報告されている心室頻拍、洞停止及び心室細動等の発現及び重篤化があらわれるおそれがあるので、併用中は注意深く観察すること。	ドルテグラビルの OCT2 及び MATE1 の阻害作用により、ピルシカイニドの排出が阻害される可能性がある。
エトラビリン	ドルテグラビルの血漿中濃度を Cmax で 52%、C_τ で 88%低下させたとの報告があるので 1)、以下の点に注意すること。 ・本剤と併用する場合には、アタザナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル、ロピナビル/リトナビルのいずれかを併用投与すること。 ・リトナビルでブーストしたプロテアーゼ阻害剤と併用投与しない場合は、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回に増量する必要があるので、ドルテグラビル製剤を本剤投与の約 12 時間後に投与すること。	これらの薬剤が CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより、ドルテグラビルの代謝が促進される。
エファビレンツ	ドルテグラビルの血漿中濃度を Cmax で 39%、C_τ で 75%低下させたとの報告がある。ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回に増量する必要があるので、ドルテグラビル製剤を本剤投与の約 12 時間後に投与すること。	
ネビラピン	ドルテグラビルの血漿中濃度を低下させる可能性がある。ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回に増量する必要があるので、ドルテグラビル製剤を本剤投与の約 12 時間後に投与すること。	
ホスアンプレナビル/リトナビル	ドルテグラビルの血漿中濃度を Cmax で 24%、C_τ で 49%低下させたとの報告があるが、HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない患者に対しては、用量調節の必要はない。	ホスアンプレナビルが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより、ドルテグラビルの代謝が促進される。
カルバマゼピン	ドルテグラビルの血漿中濃度を Cmax で 33%、C_τ で 73%低下させたとの	カルバマゼピンが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することに

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩			ドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／ラミブジン		
	ル塩酸塩	本剤による有害事象を増強する可能性がある。			報告がある。ドルテグラビルとして50mg を 1 日 2 回に増量する必要があるので、ドルテグラビル製剤を本剤投与の約 12 時間後に投与すること。	より、ドルテグラビルの代謝が促進される。
				フェニトインフェノバルビタールセイヨウオトギリソウ（St.John’s Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	ドルテグラビルの血漿中濃度を低下させる可能性がある。	これらの薬剤並びにセイヨウオトギリソウが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより、ドルテグラビルの代謝が促進される。
				リファンピシン	ドルテグラビルの血漿中濃度を Cmax で 43%、C_τ で 72%低下させたとの報告がある。ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回に増量する必要があるので、ドルテグラビル製剤を本剤投与の約 12 時間後に投与すること。	リファンピシンが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより、ドルテグラビルの代謝が促進される。
				多価カチオン（Mg, Al 等）含有製剤	ドルテグラビルの血漿中濃度を Cmax で 72%、C_{24} で 74%低下させる。本剤は多価カチオン含有製剤の投与 2 時間前又は 6 時間後の投与が推奨される。	これらの多価カチオンと錯体を形成することにより、ドルテグラビルの吸収が阻害される。
				鉄剤、カルシウム含有製剤（サプリメント等）	ドルテグラビルの血漿中濃度を Cmax で 35%、C_{24} で 32%低下させる 6)。食事と同時に摂取する場合を除き、本剤は鉄剤、カルシウム含有製剤の投与 2 時間前又は 6 時間後の投与が推奨される。	鉄、カルシウムと錯体を形成することにより、ドルテグラビルの吸収が阻害される。
				メトホルミン	メトホルミンの血漿中濃度をドルテグラビル 50mg1 日 1 回投与時及び 1 日 2 回投与時で Cmax でそれぞれ 66%及び 111%上昇させる 7)。注意深く観察し、必要に応じてメトホルミンを減量する等慎重に投与すること。	ドルテグラビルの OCT2 及び MATE1 の阻害作用により、メトホルミンの排出が阻害される可能性がある。
				エタノール	アバカビルの代謝はエタノールによる影響を受ける。アバカビルの AUC が約 41%増加したが、エタノールの代謝は影響を受けなかったとの報告がある。	アバカビルがアルコールデヒドロゲナーゼの代謝基質として競合すると考えられている。
				メサドン	メサドンのクリアランスが 22%増加したことから、併用する際にはメサドンの増量が必要となる場合があると考えられる。なお、アバカビルの血中動態は臨床的意義のある影響を受けなかった（Cmax が 35%減少し、tmax が 1 時間延長したが、AUC は変化しなかったとの報告がある）。	機序不明

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／
テノホビル アラフェナミドフマル酸塩</td><td>ドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／
ラミブジン</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td><table>
<tr><td>スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>ソルビトール</td><td>経口ソルビトール溶液（ソルビトールとして 3.2g、10.2g、13.4g）とラミブジンの併用により、ラミブジンの AUC が減少した(それぞれ 18%､36%、42%減少）との報告がある。</td><td>ソルビトールによりラミブジンの吸収が抑制されると考えられている。</td></tr>
<tr><td>エムトリシタビン</td><td>細胞内におけるエムトリシタビン三リン酸化体が減少し、ラミブジン及びエムトリシタビンの効果が減弱するとの報告がある。</td><td>エムトリシタビンにより選択される HIV-1 逆転写酵素遺伝子の耐性変異はラミブジンと同様に M184V/I が主であり、ラミブジンとエムトリシタビンの薬剤耐性を含むウイルス学的特性は類似している。</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>抗 HIV 薬による治療経験がない HIV 感染症患者を対象とした 2 つの海外臨床試験（投与後 48 週時）において、本剤を投与された 634 例中 139 例（21.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 29 例（4.6%）、下痢 29 例（4.6%）、悪心 26 例（4.1%）等であった（承認時)。
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 感染症患者を対象とした 2 つの海外臨床試験（投与後 48 週時）において、本剤への切り替えを行った 572 例中 77 例（13.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 21 例（3.7%）、下痢 8 例（1.4%）等であった（承認時)。</td><td>海外の臨床試験（ING114467、ING113086、ING114915、ING112276）において、抗 HIV 薬による治療経験のない患者を対象として、ドルテグラビル 50mg 及びアバカビル/ラミブジン（600/300mg）を併用投与した場合の副作用は 40%（679 例中 274 例）に認められ、主な副作用は悪心（12%）、不眠症（7%）、頭痛（6%）及び浮動性めまい（6%）であった（承認時)。
海外の臨床試験（201147）において、抗 HIV 薬による治療でウイルス学的抑制が得られている患者を対象として、本剤に切り替え投与をした場合の副作用は、22%（262 例中 57 例）に認められ、主な副作用は悪心 (8%)、疲労 (3%)、下痢 (3%)、頭痛（3%）であった(投与後 48 週時)。</td></tr>
</table>

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	ドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／ラミブジン
	(1) 重大な副作用 1) 腎不全又は重度の腎機能障害（頻度不明）注) 腎機能不全、腎不全、急性腎障害、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、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) 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（頻度不明）注) 乳酸アシドーシス及び脂肪の沈着による重度の肝腫大が現れることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注）エムトリシタビン又はテノホビル ジソプロキシフマル酸塩を含有した医薬品の臨床試験、製造販売後調査及び自発報告等で報告された副作用	(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

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	ドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／ラミブジン
		2) 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）：薬剤性過敏症症候群があらわれることがある。初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、好酸球増多等を伴う遅延性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。 3) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。 4) 重篤な血液障害（1%未満）：赤芽球癆、汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	ドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／ラミブジン
		5) 膵炎（頻度不明）：膵炎があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 6) 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（頻度不明）：乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 7) 横紋筋融解症（頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 8) ニューロパチー（頻度不明）、錯乱状態（1%未満）、痙攣（頻度不明）：ニューロパチー、錯乱状態、痙攣があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 9) 心不全（1%未満）：心不全があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 10) 肝機能障害（1%未満）、黄疸（頻度不明）：AST、ALT、

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／
テノホビル アラフェナミドフマル酸塩</td><td>ドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／
ラミブジン</td></tr>
<tr><td></td><td>(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。
<table><tr><th>器官分類</th><th>2%以上</th><th>0.3%以上2%未満</th></tr><tr><td>心臓障害</td><td></td><td>動悸</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>頭痛、浮動性めまい</td><td>傾眠</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>悪心、下痢</td><td>便秘、腹部膨満、嘔吐、腹痛、鼓腸、消化不良、腹部不快感、軟便</td></tr><tr><td>腎及び尿路障害</td><td></td><td>頻尿</td></tr><tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td>寝汗、脱毛症、そう痒症、発疹</td></tr><tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td></td><td>関節痛</td></tr><tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>食欲減退</td></tr><tr><td>血管障害</td><td></td><td>ほてり</td></tr><tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td>疲労</td><td>倦怠感</td></tr><tr><td>免疫系障害</td><td></td><td>免疫再構築炎症反応症候群</td></tr><tr><td>精神障害</td><td></td><td>不眠症、異常な夢、 睡眠障害、抑うつ気分、悪夢、リビドー減退</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td>腎クレアチニン･クリアランス減少</td></tr></table></td><td>ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
(2) その他の副作用
<table><tr><th></th><th>1%以上</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>免疫系</td><td></td><td>免疫再構築炎症反応症候群</td><td></td></tr><tr><td>精神・神経系</td><td>不眠症、頭痛、浮動性めまい、異常な夢、うつ病、傾眠、睡眠障害</td><td>錯感覚、不安、嗜眠、自殺企図</td><td>末梢性ニューロパチー、感情障害、自殺念慮</td></tr><tr><td>消火器</td><td>悪心、下痢、嘔吐、鼓腸、腹部膨満、消化不良、腹部不快感、胃食道逆流性疾患</td><td>上腹部痛、腹痛、胃炎</td><td>痔核、腹部硬直</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>肝炎</td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td>そう痒症、脱毛症</td><td>発疹、ざ瘡、多汗症、皮膚炎</td><td>湿疹、毛包炎</td></tr><tr><td>全身症状</td><td>疲労、無力症</td><td>異常感、熱感、インフルエンザ様疾患、酩酊感、易刺激性、乳頭炎</td><td>発熱、体温調節障害、疼痛、倦怠感</td></tr><tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>食欲減退</td><td>体脂肪の再分布/蓄積（胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部、顔面の脂肪減少、野牛肩、血清脂質増加、血糖増加）、アミラーゼ増加、高乳酸血症、脱水</td></tr><tr><td>耳及び迷路障害</td><td></td><td></td><td>耳管炎</td></tr><tr><td>骨格筋</td><td></td><td>関節痛、筋肉痛、筋痙直</td><td>筋障害、骨痛</td></tr><tr><td>感染症</td><td></td><td>鼻炎</td><td>敗血症</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>咳嗽</td><td>呼吸困難、口腔咽頭痛、肺炎、気管支炎、副鼻腔炎、呼吸障害、上気道の炎症</td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>リンパ球減少症、リンパ節症</td></tr><tr><td>心臓</td><td></td><td></td><td>心筋症</td></tr><tr><td>臨床検査値</td><td></td><td>ALT増加、AST増加、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、肝機能検査異常、血中</td><td>体重減少、血中ブドウ糖減少、総蛋白増加、総蛋白減少、血中重炭酸塩増加、血中重炭酸</td></tr></table></td></tr>
</table>

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	ドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／ラミブジン
		<table><tr><td></td><td></td><td>ブドウ糖増加、体重増加</td><td>塩減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中トリグリセリド増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、平均赤血球容積増加</td></tr></table> 注) 副作用の頻度については、成人 HIV 感染症患者を対象とした海外臨床試験成績（ING114467、ING113086、ING114915、ING112276）に基づき記載した。
高齢者への投与	一般に高齢者では生理機能が低下しており、合併症や他の薬剤の併用が多いことから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	ドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの高齢者における薬物動態は検討されていない。一般に高齢者では生理機能（肝機能、腎機能、心機能等）が低下しており、合併症を有している又は他の薬剤を併用している場合が多いので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。
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。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。動物試験ではビクテグラビル、エムトリシタビン又はテノホビル アラフェナミドによる催奇形性（ラット及びウサギ）又は生殖機能に対する影響（ラット）は認められなかった。] (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物試	(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が、妊娠初期は投与しないことが望ましい。妊娠可能な女性には、本剤投与開始前に妊娠検査や問診などにより妊娠していないことを確認すること。また、本剤投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。海外で進行中の観察研究において、無脳症や二分脊椎などの神経管閉鎖障害が、受胎前からドルテグラビル含有製剤を服用していた妊婦から生まれた児 426 例中 4 例（0.94%）に報告されており、ドルテグラビ

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	ドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／ラミブジン
	験（ラット）でビクテグラビルは乳汁中に分泌され、胎児に移行することが報告されている。動物試験でテノホビルの乳汁への移行が報告されている。ビクテグラビル又はテノホビル アラフェナミドのヒト乳汁への移行の有無については不明である。テノホビル及びエムトリシタビンはヒト乳汁への移行が認められた。なお、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。］	ルを含まない抗 HIV 薬を服用していた妊婦から生まれた児 11300 例中 14 例（0.12%）に報告されている。また、動物実験においてドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンに関して次のことが報告されている。 ドルテグラビル：ラットで胎盤移行が認められている。 アバカビル：動物において、アバカビル又はその代謝物は胎盤通過性であることが示されている。また、動物（ラットのみ）において、アバカビルの 500mg/kg/日又はそれ以上の投与量［臨床用量におけるヒト全身曝露量（AUC）の約 28 倍］で、胚又は胎児に対する毒性（胎児の浮腫、変異及び奇形、吸収胚、体重減少、死産の増加）が認められたとの報告がある。 ラミブジン：ラミブジンはヒト胎盤を通過する。出生児の血清中ラミブジン濃度は、分娩時の母親の血清中及び臍帯血中濃度と同じであることが報告されている。なお、動物実験（ウサギ）で胎児毒性（早期の胚死亡数の増加）が報告されている。 アバカビル/ラミブジン共通：ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NRTI）を子宮内曝露又は周産期曝露された新生児及び乳児において、ミトコンドリア障害によると考えられる軽微で一過性の血清乳酸値の上昇が報告されている。また、非常にまれに発育遅延、てんかん様発作、他の神経疾患も報告されている。しかしながら、これら事

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	ドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／ラミブジン
		象と NRTI の子宮内曝露、周産期曝露との関連性は確立していない。］ (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。［ドルテグラビル：ラットにおいてドルテグラビルが乳汁中に移行することが報告されており、ヒトにおいても乳汁中に移行することが予想される。アバカビル：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。 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）12)。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。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。
小児への投与	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）
過量投与	本剤の過量投与時には、毒性の徴候について観察し、バイタルサインのモニタリングや臨床状態の観察等の一般的な支持療法を考慮すること。 ビクテグラビルは血漿蛋白との結合率が高いため、血液透析及び腹膜透析により除去される可能	徴候・症状：ドルテグラビルの過量投与によるデータは限られている。臨床試験においてドルテグラビル 1 回 250mg まで健康成人に投与されたが、予測できない副作用は報告されていない。なお、アバカビル、ラミブジン共に急性過量投与による特有の徴候、症状は認められていない。

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	ドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／ラミブジン
	性は低い。エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの代謝物であるテノホビルは、血液透析により一部除去される。	処置：本剤の過量投与に対して特別な治療法はない。過量投与の場合には、注意深く観察し、必要に応じて適切な支持療法を行うこと。ドルテグラビルは高い蛋白結合率を有するため、血液透析により除去できる可能性は低い。具体的なデータは示されていないが、ラミブジンは透析可能であることから、必要に応じ血液透析を行うことを考慮すること。なお、アバカビルが腹膜透析や血液透析により除去されるかどうかは明らかでない。
その他の注意		(1) 本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、細菌を用いた試験では変異原性を認めなかったが、ヒトリンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験及び in vivo 小核試験では陽性を認めた。これらの結果は、in vivo 及び in vitro において、本剤の高濃度を用いた場合に弱い染色体異常誘発作用を有することを示している。 (2) 本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、マウス及びラットにおける長期がん原性試験において、包皮腺、陰核腺、肝臓、膀胱、リンパ節、皮下組織等に悪性腫瘍がみられたとの報告がある［臨床用量におけるヒト全身曝露量（AUC）の 21～28 倍。ただし包皮腺（ヒトにおいて該当する器官は存在しない）の腫瘍については約 5 倍。］ので、ヒトに対する潜在的危険性と治療上の有益性を十分に検討すること。

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	ドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／ラミブジン
		(3) 本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、アバカビルを2年間投与したマウス及びラットにおいて、軽度心筋変性が認められた［臨床用量におけるヒト全身曝露量（AUC）の7～21倍の用量］。 (4) 本剤の有効成分の一つであるラミブジンについては、遺伝毒性試験において弱い染色体異常誘発作用を示したとの報告がある。また、長期のがん原性試験において発がん性を認めなかったとの報告がある。［ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では300μg/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2000μg/mL以上で陽性を示した。マウス及びラットを用いた長期のがん原性試験では、臨床用量におけるヒト全身曝露量（AUC）の10倍（マウス）及び58倍（ラット）までの曝露量において、発がん性は認められなかった。］ (5) 海外で実施されたプロスペクティブ試験（1956例）において、アバカビルの投与開始前にHLA-B＊5701のスクリーニングを実施しない群と、スクリーニングを実施しHLA-B＊5701保有者を除外した群における臨床症状から疑われる過敏症の発現頻度が、それぞれ7.8%（66/847）、3.4%（27/803）、皮膚パッチテストにより確認された過敏症の発現頻度が、それぞれ2.7%（23/842）、0.0%（0/802）であり、HLA-B＊5701のスクリーニングの実施により過敏症の発現頻度が統計学的に有意に低下

一般的名称	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	ドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／ラミブジン
		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。
備考	申請製剤	2018年（平成30年）10月改訂（第7版）

（同種同効品の記載内容は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在）

ビクタルビ配合錠

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁

略号一覧表 3
1 添付文書（案） 5
2 効能・効果及びその設定根拠 15
2.1 効能・効果 15
2.2 効能・効果の設定根拠 15
3 用法・用量及びその設定根拠 21
3.1 用法・用量 21
3.2 用法・用量の設定根拠 21
4 使用上の注意及びその設定根拠 22

略号一覧表

略号	英語	日本語
3TC or LAM	lamivudine	ラミブジン
ABC	abacavir	アバカビル
AE	adverse event	有害事象
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
ART	antiretroviral therapy	抗レトロウイルス療法
ARV	antiretroviral	抗レトロウイルス
ATV	atazanavir	アタザナビル
AUC_{inf}	area under the plasma concentration versus time curve extrapolated to infinite time	0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the last quantifiable concentration	0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
B/F/TAF	bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (coformulated)	ビクテグラビル／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド（配合錠）
BIC; B	bictegravir (previously referred to as GS-9883)	ビクテグラビル（GS-9883）
BMD	bone mineral density	骨密度
CD4	cluster determinant 4	表面抗原分類 4
CHB	chronic hepatitis B	B 型慢性肝炎
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum observed concentration of drug	最高濃度
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
COBI; C	cobicistat (GS-9350; Tybost®)	コビシスタット（Tybost®）
DRV	darunavir	ダルナビル
DTG	dolutegravir	ドルテグラビル
ECG	electrocardiogram	心電図
EMA	The European Medicines Agency	欧州医薬品庁
F/TAF	emtricitabine/tenofovir alafenamide	エムトリシタビン／テノホビル ア

略号	英語	日本語
	(coformulated; Descovy®)	ラフェナミド（デシコビ®配合錠）
FDA	The United State Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FDC	fixed-dose combination	固定用量配合錠
FTC; F	emtricitabine (Emtriva®)	エムトリシタビン（エムトリバ®）
GS-9883	bictegravir	ビクテグラビル
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV, HIV-1	human immunodeficiency virus, type 1	ヒト免疫不全ウイルス 1 型
INSTI	integrase strand-transfer inhibitor	インテグラーゼ阻害薬
NDA	new drug application	新薬承認申請
NNRTI	nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor	非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬
NRTI	nucleoside reverse transcriptase inhibitor	ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬
NtRTI	nucleotide reverse transcriptase inhibitor	ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬
PI	protease inhibitor	プロテアーゼ阻害薬
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SBR	stay on baseline regimen	ベースラインレジメンの継続投与
SD	standard deviation	標準偏差
TAF	tenofovir alafenamide (Vemlidy®)	テノホビル アラフェナミド（ベムリディ®）
TDF	tenofovir disoproxil fumarate (Viread®)	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（ビリアード®）
TFV	tenofovir	テノホビル

1　　添付文書（案）

以下に、ビクタルビ配合錠の添付文書（案）を示す。

最新の添付文書を参照すること

20xx 年 xx 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87625

規制区分	劇薬 処方箋医薬品[注]
貯法等	乾燥剤を同封した気密容器、室温保存 開封後は容器を密閉し、湿気を避けて保存すること
使用期限	外箱に使用期限を表示

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生日	2018 年 2 月

抗ウイルス化学療法剤

ビクタルビ® 配合錠

BIKTARVY® Combination Tablets

（ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、フェノバルビタール、フェニトイン、セイヨウオトギリソウ（セント･ジョーンズ･ワート）含有食品（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

販売名	ビクタルビ® 配合錠
有効成分･含量（1 錠中）	ビクテグラビルナトリウム 52.5mg（ビクテグラビルとして 50mg）、エムトリシタビン 200mg 及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩 28mg（テノホビル アラフェナミドとして 25mg）
添加物	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、黒酸化鉄、三二酸化鉄、マクロゴール 4000、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、酸化チタン
性状･剤型	紫褐色のフィルムコーティング錠
外形	 上面　下面　側面
大きさ	長径約 15mm、短径約 8mm、重量約 721mg
識別コード	GSI・9883

【効能・効果】
HIV-1感染症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
1. 以下のいずれかのHIV-1感染症患者に使用すること。
(1) 抗HIV薬による治療経験がない患者
(2) 切り替え前3ヵ月間以上においてウイルス学的抑制（HIV-1 RNA量が50copies/mL未満）が得られており、ビクテグラビル、エムトリシタビン又はテノホビルに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗HIV薬既治療患者
2. 本剤による治療に当たっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。

【用法・用量】
通常、成人には1回1錠（ビクテグラビルとして50mg、エムトリシタビンとして200mg及びテノホビル アラフェナミドとして25mg）を1日1回経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
1. 本剤はビクテグラビル ナトリウム、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩の3成分を含有した配合錠である。これらの成分を含む製剤と併用しないこと。また、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤についても併用しないこと。
2. 投与開始時に、クレアチニン・クリアランスが30mL/分以上であることを確認すること。本剤投与後、クレアチニン・クリアランスが30mL/分未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること。

【使用上の注意】
1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**
(1) 重度の腎機能障害のある患者［エムトリシタビンの血中濃度が上昇する（「薬物動態」の項参照）。］
(2) 重度の肝機能障害のある患者［重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。］

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に次の事項について**よく説明し同意を得た後、使用**すること。
 1) 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるので、本剤投与開始後の**身体状況の変化についてはすべて担当医に報告**すること。
 2) 本剤の長期投与による影響については現在のところ不明であること。
 3) 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。
 4) 担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
 5) 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること（「相互作用」の項参照）。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。

(2) 本剤はHIV-1感染症に対して1剤で治療を行うものであるため、他の抗HIV薬と併用しないこと。また、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。

(3) 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。

(4) 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。

(5) 本剤投与前は、クレアチニンクリアランス等の腎機能検査を実施し、腎機能障害の有無を確認すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により、患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者にはクレアチニンクリアランス及び血清リンの検査を実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。

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

(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。

3. 相互作用

ビクテグラビル[1-3]：*In vitro*でOCT2及びMATE1を阻害した。CYP3A及びUGT1A1の基質である。
エムトリシタビン[4]：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[5]：P-gp及びBCRP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
リファンピシン（リファジン）	ビクテグラビルの血漿中濃度が低下するため、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性があることから、併用しないこと。また、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度も低下する可能性がある。	ビクテグラビルへの影響は、リファンピシンのCYP3A の強力な誘導作用及び UGT1A1 の誘導作用によるため。 また、テノホビル アラフェナミドへの影響は、リファンピシンの P-gp の誘導作用によるため。
フェノバルビタール（フェノバール） フェニトイン（アレビアチン） セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するため、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性がある。	これらの薬剤の CYP3A 及び P-gp の誘導作用によるため。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピルシカイニド	ピルシカイニドの血漿中濃度が上昇するため、ピルシカイニドの重大な副作用として報告された心室性頻脈、洞停止及び心室細動等が発現又は増悪する可能性がある。	ビクテグラビルの OCT2 及び MATE1 の阻害作用により、ピルシカイニドの排出が阻害される可能性がある。 ピルシカイニドの治療域が狭いため。
カルバマゼピン オクスカルバゼピン リファブチン	ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するため、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性がある。	これらの薬剤の CYP3A 及び P-gp の誘導作用によるため。
アタザナビル	ビクテグラビルの血漿中濃度が上昇する。	アタザナビルの CYP3A 及び UGT1A1 の阻害作用によるため。
マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤	ビクテグラビルの血漿中濃度が低下するため、本剤はこれらの製剤の投与 2 時間以上前の投与が推奨される（「薬物動態」の項参照）。	ビクテグラビルが多価陽イオンと錯体（キレート）を形成し吸収が抑制されるため。
鉄／カルシウム含有製剤（サプリメント等）	ビクテグラビルの血漿中濃度が低下するため、これらの製剤を併用する場合は、食後に本剤を投与することが推奨される（「薬物動態」の項参照）。	ビクテグラビルが多価陽イオンと錯体（キレート）を形成し吸収が抑制されるため。

メトホルミン	メトホルミンの血漿中濃度が上昇する（「薬物動態」の項参照））。注意深く観察し、必要に応じてメトホルミンを減量する等慎重に投与すること。	OCT2及びMATE1の阻害によるため。
アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 バルガンシクロビル塩酸塩	これらの薬剤、テノホビル又はエムトリシタビンの血中濃度が上昇し、これらの薬剤又は本剤による有害事象を増強する可能性がある。	排泄経路の競合によるため。

4. 副作用

抗HIV薬による治療経験がないHIV感染症患者を対象とした2つの海外臨床試験（投与後48週時）において、本剤を投与された634例中139例（21.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、頭痛29例（4.6%）、下痢29例（4.6%）、悪心26例（4.1%）等であった（承認時）。

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感染症患者を対象とした2つの海外臨床試験（投与後48週時）において、本剤への切り替えを行った572例中77例（13.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、頭痛21例（3.7%）、下痢8例（1.4%）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（頻度不明）注）

腎機能不全、腎不全、急性腎障害、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、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) 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（頻度不明）注）

乳酸アシドーシス及び脂肪の沈着による重度の肝腫大が現れることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注）エムトリシタビン又はテノホビル ジソプロキシフマル酸塩を含有した医薬品の臨床試験、製造販売後調査及び自発報告等で報告された副作用

(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。

器官分類	2%以上	0.3%以上2%未満
心臓障害		動悸
神経系障害	頭痛、浮動性めまい	傾眠
胃腸障害	悪心、下痢	便秘、腹部膨満、嘔吐、腹痛、鼓腸、消化不良、腹部不快感、軟便
腎及び尿路障害		頻尿
皮膚及び皮下組織障害		寝汗、脱毛症、そう痒症、発疹
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛
代謝及び栄養障害		食欲減退
血管障害		ほてり
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	倦怠感
免疫系障害		免疫再構築炎症反応症候群
精神障害		不眠症、異常な夢、睡眠障害、抑うつ気分、悪夢、リビドー減退
臨床検査		腎クレアチニン・クリアランス減少

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、合併症や他の薬剤の併用が多いことから、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。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。動物試験ではビクテグラビル、エムトリシタビン又はテノホビル アラフェナミドによる催奇形性（ラット及びウサギ）又は生殖機能に対する影響（ラット）は認められなかった。]

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物試験（ラット）でビクテグラビルは乳汁中に分泌され、胎児に移行することが報告されている。動物試験でテノホビルの乳汁への移行が報告されている。ビクテグラビル又はテノホビル アラフェナミドのヒト乳汁への移行の有無については不明である。テノホビル及びエムトリシタビンはヒト乳汁への移行が認められた[6]。なお、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. 小児への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

本剤の過量投与時には、毒性の徴候について観察し、バイタルサインのモニタリングや臨床状態の観察等の一般的な支持療法を考慮すること。

ビクテグラビルは血漿蛋白との結合率が高いため、血液透析及び腹膜透析により除去される可能性は低い。エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの代謝物であるテノホビルは、血液透析により一部除去される。

【薬物動態】

＜日本人における成績＞

1. 吸収

健康成人に本剤を空腹時に単回経口投与した時の、ビクテグラビル、エムトリシタビン、テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータを表 1 に示す[7]。

表 1 ビクタルビ配合錠単回経口投与時のビクテグラビル、エムトリシタビン、テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータ

	ビクテグラビル	エムトリシタビン	テノホビル アラフェナミド	テノホビル
C_{max} (μg/mL)	6.56 (17.9)	2.68 (39.9)	0.30 (58.3)	0.01 (30.3)
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	115 (21.2)	11.2 (18.2)	0.17 (51.6)	0.33 (24.0)
$t_{1/2}$ (hr)	17.0 (11.8, 23.4)	18.0 (10.7, 39.1)	0.35 (0.25, 1.15)	46.2 (36.1, 106)

C_{max}及びAUC_{inf}：平均値（CV%）
$t_{1/2}$：中央値（最小値、最大値）
被験者数：25 例（テノホビル アラフェナミドの$t_{1/2}$及びAUC_{inf}は 24 例）

＜海外臨床試験における成績＞

1. 吸収

成人HIV感染症患者に本剤を反復経口投与した時の、ビクテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータを表 2 に示す[8-10]。

表 2 ビクタルビ配合錠反復経口投与時のビクテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ [a)]

	ビクテグラビル	エムトリシタビン	テノホビル アラフェナミド
C_{max} (μg/mL)	6.80 (30.1)	2.13 (34.7)	0.277 (62.4)
AUC_{tau} (μg·hr/mL)	94.2 (34.7)	12.3 (29.2)	0.229 (63.0)
C_{trough} (μg/mL)	2.26 (47.3)[b)]	0.096 (37.4)	NA
$t_{1/2}$ (hr)	16.11 (6.76, 28.32)	6.82 (2.33, 9.40)	0.39 (0.17, 1.14)

C_{max}、AUC_{tau}及びC_{trough}：平均値（CV%）
$t_{1/2}$：反復投与時の血漿中半減期の中央値（最小値、最大値）
NA：該当なし
a) GS-US-380-1489、1490、1844及び1878試験で得られた77例のデータを用いた薬物動態解析（ビクテグラビルのC_{max}を除く）
b) GS-US-380-1489、1490、1844及び1878試験で得られた75例のデータを用いた薬物動態解析

2. 食事の影響

ビクテグラビルを高脂肪食摂取時に投与した場合、空腹時と比べて、AUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ約24%及び約13%上昇した。同様に、中脂肪食摂取時のビクテグラビルのAUC_{inf}及びC_{max}は、空腹時と比べて上昇した。

食事はエムトリシタビンのAUC_{inf}に影響を及ぼさなかったが、高脂肪食摂取時に投与した場合、C_{max}は空腹時に比べて14%減少した。

テノホビル アラフェナミドを高脂肪食摂取時に投与した場合のAUC_{inf}は、空腹時と比べて約63%上昇した。中脂肪食摂取時のAUC_{last}は空腹時と比べて約48%上昇したが、C_{max}は影響を受けなかった[11]。

3. 分布

ビクテグラビル[12), 13)]**：***In vitro*試験において、ヒト血漿蛋白に対する結合率は99%を超えていた（遊離型の割合は約0.25%）。*In vitro*ヒト血液／血漿中濃度比は0.64であった。

エムトリシタビン[14)]**：***In vitro*試験において、ヒト血漿蛋白に対する結合率は4%未満であり、0.02～200μg/mLの範囲で濃度の影響を受けなかった。

テノホビル アラフェナミド[15)]**：**臨床試験で採取した検体における*ex vivo*でのヒト血漿蛋白に対する結合率は約80%であった。

テノホビル[16)]**：***In vitro*試験において、ヒト血漿蛋白に対する結合率は0.7%未満であり、0.01～25μg/mLの範囲で濃度の影響を受けなかった。

4. 代謝

ビクテグラビル[2), 3)]**：**ヒトでは、代謝が主な消失経路であり、経口投与されたビクテグラビルの90%超が代謝により消失した。*In vitro*代謝酵素同定試験において、ビクテグラビルは主にCYP3A及びUGT1A1により代謝されることが示された。

エムトリシタビン[4)]**：**エムトリシタビンの代謝は、3'-スルホキシドジアステレオマーを生成（投与量の約9%）するチオール部分の酸化と、2'-O-グルクロニドを生成（投与量の約4%）するグルクロン酸抱合から成る。

テノホビル アラフェナミド[15), 17-19)]**：**ヒトでは、代謝が主な消失経路であり、経口投与されたテノホビルアラフェナミドの80%超が代謝により消失した。*In vitro*試験において、PBMC（リンパ球及びその他のHIVの標的細胞を含む）及びマクロファージのカテプシンA及び肝細胞のカルボキシルエステラーゼ1によりテノホビルに代謝された。*In vivo*試験において、細胞内でテノホビル（主要代謝物）に加水分解された後、活性代謝物であるテノホビル二リン酸へとリン酸化された。

5. 排泄

ビクテグラビル[20)]**：**主に肝代謝により消失し、腎臓からの未変化体のわずかな排泄（投与量の約 1%）は主要な経路ではない。^{14}C 標識ビクテグラビルを単回経口投与したとき、投与量の約 60%が未変化体、デスフルオロ-ヒドロキシ-ビクテグラビル-システイン抱合体及びその他の微量の酸化代謝物として糞中から回収された。尿中回収率は 35%であり、主な代謝物はビクテグラビルのグルクロン酸抱合体及びその他の微量の酸化代謝物、並びにそれらの第 2 相反応の抱合体であった。

エムトリシタビン[4)]**：**腎クリアランスが推定クレアチニン・クリアランスを上回ったことから、糸球体ろ過と尿細管への能動輸送の両方による排泄が示唆された。^{14}C 標識エムトリシタビンを投与したときの尿中（約 86%）及び糞中（約 14%）からの総回収率は 100%であった。投与量の 13%が 3 種の推定代謝物として尿中に回収された。

テノホビル アラフェナミド[21)]**：**テノホビルに代謝された後、排泄される。腎臓からの未変化体のわずかな排泄（投与量の約 1%）は主要な経路ではない。テノホビルは腎臓での糸球体ろ過と尿細管への能動輸送の両方により排泄された。健康被験者に ^{14}C 標識テノホビル アラフェナミド25mg を単回投与したとき、投与量の 47.2%が糞中に、36.2%が尿中に排泄された。その主要代謝物はテノホビルであり、糞中の 99%、尿中の 86%を占めた。また、投与量の 1.4%がテノホビル アラフェナミドとして尿中に排泄された。

6. 肝機能障害患者

ビクテグラビル[22)]**：**中等度の肝機能障害を有する被験者の AUC_{inf} 及び C_{max} は、肝機能正常被験者と比べてそれぞれ 41.3%及び 36.5%低下した。しかし、中等度肝機能障害被験者のビクテグラビルの血漿蛋白非結合型分率は、肝機能正常被験者と比べて高いため、遊離型ビクテグラビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は両群で同程度であった（最小二乗幾何平均値の比は 77～83%）。重度の肝機能障害を有する被験者における薬物動態は検討していない。

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

テノホビル アラフェナミド[23, 24)]**：**肝機能正常被験者と比べて、テノホビル アラフェナミドの AUC_{inf} 及び C_{max} は、軽度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 7.5%及び 11.0%低下し、中等度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 12.7%及び 18.7%上昇した。テノホビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は、軽度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 10.8%及び 3.0%低下し、中等度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 2.8%及び 12.4%低下した。重度の肝機能障害を有する被験者では、テノホビル アラフェナミドの結合型及び非結合型の総 AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 46.0%及び 54.9%低下し、テノホビルの AUC_{inf}

及び C_{max} はそれぞれ 36.9%及び 10.1%低下した。蛋白結合率（重度の肝機能障害を有する被験者で 37.8%、肝機能正常被験者で 20.4%）で補正したとき、重度の肝機能障害を有する被験者における遊離型（非結合型）テノホビル アラフェナミドの AUC_{inf} 及び C_{max} は、肝機能正常被験者と比べてそれぞれ 5.6%及び 17.8%低下した。

7. 腎機能障害患者

ビクテグラビル [25]**：**重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス：15mL/分以上 30mL/分未満）を有する被験者の血漿中ビクテグラビルの結合型及び非結合型の総 AUC_{inf} 及び C_{max} は、腎機能正常被験者と比べてそれぞれ 27%及び 20%低下した。重度の腎機能障害を有する被験者のビクテグラビルの血漿蛋白非結合型分率は、腎機能正常被験者と比べて高いため、遊離型ビクテグラビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は両群間で同程度であった。

エムトリシタビン [26]**：**重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス：30mL/分未満）を有する被験者の AUC 及び C_{max} は、クレアチニン・クリアランスが 80mL/分超の被験者と比べて、それぞれ約 200%及び約 30%上昇した。

テノホビル アラフェナミド [27, 28]**：**腎機能正常被験者と比べて、重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス：15mL/分以上 30mL/分未満）を有する被験者では、テノホビル アラフェナミドの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 1.9 倍及び 1.8 倍上昇し、テノホビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は、それぞれ 5.7 倍及び 2.8 倍上昇した。

8. 薬物相互作用

(1) 非臨床における薬物相互作用試験

ビクテグラビル[1-3, 29]**：**ビクテグラビルはCYP3A及びUGT1A1の基質であり、OCT2及びMATE1に対する阻害作用を示したが、CYPに対する誘導作用は示さなかった。ビクテグラビルは臨床的に意義のある濃度で、肝トランスポーターであるOATP1B1、OATP1B3、OCT1及びBSEP、腎トランスポーターであるOAT1及びOAT3、又はCYP（CYP3Aを含む）若しくはUGT1A1酵素に対する阻害作用を示さなかった。

エムトリシタビン[30]**：***In vitro*ではOAT3の基質である。

テノホビル アラフェナミド[5, 31-34]**：**テノホビル アラフェナミドは、P-gp及びBCRPの基質である。テノホビル アラフェナミドは臨床的に意義のある濃度で、薬物トランスポーターであるP-gp、BCRP、肝トランスポーターであるOATP1B1、OATP1B3、OCT1、BSEP、腎トランスポーターであるOAT1、OAT3、OCT2、MATE1、又はCYP（CYP3Aを含む）若しくはUGT1A1酵素に対する阻害作用を示さなかった。

(2) 臨床における薬物相互作用試験

薬物相互作用試験の結果を、表3から表7に示す。

表 3 併用薬投与時のビクテグラビルの薬物動態パラメータ比 [a]

併用薬	併用薬の用量	ビクテグラビル	例数	他剤併用時/非併用時のビクテグラビルの薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)[b]		
				C_{max}	AUC	C_{min}
アタザナビル（食後）[35]	300mg+コビシスタット 150mg 1日1回	75mg 単回	15	1.31 (1.23, 1.40)	4.06 (3.76, 4.37)	NA
アタザナビル（食後）[35]	400mg 1日1回	75 mg 単回	15	1.28 (1.23, 1.33)	4.15 (3.81, 4.51)	NA
ダルナビル（食後）[35]	800mg+コビシスタット 150mg 1日1回	75 mg 1日1回	13	1.52 (1.40, 1.64)	1.74 (1.62, 1.87)	2.11 (1.95, 2.29)
レジパスビル/ソホスブビル（食後）[36]	90/400mg 1日1回	75 mg 1日1回[c]	30	0.98 (0.94, 1.03)	1.00 (0.97, 1.03)	1.04 (0.99, 1.09)
リファブチン（空腹時）[35]	300mg 1日1回	75 mg 1日1回	13	0.80 (0.67, 0.97)	0.62 (0.53, 0.72)	0.44 (0.37, 0.52)
リファンピシン（食後）[35]	600mg 1日1回	75 mg 単回	15	0.72 (0.67, 0.78)	0.25 (0.22, 0.27)	NA
ソホスブビル/ベルパタスビル/voxilaprevir（食後）[37]	400mg/100mg/100mg+100mg voxilaprevir[d] 1日1回	50 mg 1日1回[c]	30	0.98 (0.94, 1.01)	1.07 (1.03, 1.10)	1.10 (1.05, 1.17)
ボリコナゾール（空腹時）[35]	300mg 1日2回	75 mg 単回	15	1.09 (0.96, 1.23)	1.61 (1.41, 1.84)	NA
高用量制酸剤（本剤と同時投与/空腹時）[38]	20mL[e] 単回（経口）	50 mg 単回[c]	14	0.20 (0.16, 0.24)	0.21 (0.18, 0.26)	NA
高用量制酸剤（本剤投与の2時間後/空腹時）[38]	20mL[e] 単回（経口）	50 mg 単回[c]	13	0.93 (0.88, 1.00)	0.87 (0.81, 0.93)	NA
高用量制酸剤（本剤投与の2時間前/空腹時）[38]	20mL[e] 単回（経口）	50 mg 単回[c]	13	0.42 (0.33, 0.52)	0.48 (0.38, 0.59)	NA
高用量制酸剤（本剤と同時投与/食後[f]）[38]	20mL[e] 単回（経口）	50 mg 単回[c]	14	0.51 (0.43, 0.62)	0.53 (0.44, 0.64)	NA
炭酸カルシウム（本剤と同時投与/空腹時）[38]	1200mg 単回	50 mg 単回[c]	14	0.58 (0.51, 0.67)	0.67 (0.57, 0.78)	NA
炭酸カルシウム（本剤と同時投与/食後[f]）[38]	1200 mg 単回	50 mg 単回[c]	14	0.90 (0.78, 1.03)	1.03 (0.89, 1.20)	NA
フマル酸第一鉄（本剤と同時投与/空腹時）[38]	324 mg 単回	50 mg 単回[c]	14	0.29 (0.26, 0.33)	0.37 (0.33, 0.42)	NA
フマル酸第一鉄（本剤と同時投与/食後[f]）[38]	324 mg 単回	50 mg 単回[c]	14	0.75 (0.65, 0.87)	0.84 (0.74, 0.95)	NA

NA=該当なし

a. いずれの相互作用試験も健康被験者を対象として実施した。

b. いずれも 70～143%を影響なしの範囲とした。

c. B/F/TAF（ビクテグラビル／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）を用いて試験を実施した。

d. HCV 感染患者で予測される voxilaprevir の曝露量を達成するため、voxilaprevir 100 mg を追加増量して試験を実施した。

e. 高用量制酸剤は、1 mL 中に水酸化アルミニウム 80 mg、水酸化マグネシウム 80 mg 及びシメチコン 8 mg を含有する。

f. 比較対照の投与は空腹時に行った。

表 4 併用薬投与時のエムトリシタビンの薬物動態パラメータ比 [a]

併用薬	併用薬の用量	エムトリシタビン	例数	他剤併用時/非併用時のエムトリシタビンの薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)[b]		
				C_{max}	AUC	C_{min}
レジパスビル/ソホスブビル（食後）[36]	90mg/400mg 1日1回	200 mg 1日1回[c]	30	0.99 (0.94,1.05)	0.99 (0.95, 1.02)	1.03 (0.99, 1.07)
ソホスブビル/ベルパタスビル/voxilaprevir（食後）[37]	400mg/100mg/100mg+100mg voxilaprevir[d] 1日1回	200 mg 1日1回[c]	30	0.89 (0.83, 0.94)	0.95 (0.93, 0.97)	1.10 (1.05, 1.16)

a. いずれの相互作用試験も健康被験者を対象として実施した。

b. いずれも 70～143%を影響なしの範囲とした。

c. B/F/TAF（ビクテグラビル／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）を用いて試験を実施した。

d. HCV 感染患者で予測される voxilaprevir の曝露量を達成するため、voxilaprevir 100 mg を追加増量して試験を実施した。

表 5　併用薬投与時のテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ比 [a]

併用薬	併用薬の用量	テノホビル アラフェナミド	例数	他剤併用時/非併用時のテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)[b]		
				C_{max}	AUC	C_{min}
カルバマゼピン [39]	3000mg 1 日 2 回	25 mg 単回 [c]	22	0.43 (0.36, 0.51)	0.46 (0.40, 0.54)	NA
レジパスビル/ソホスブビル（食後）[36]	90mg/400mg 1 日 1 回	25 mg 1 日 1 回 [d]	30	1.17 (1.00, 1.38)	1.27 (1.19, 1.34)	NA
ソホスブビル/ベルパタスビル/voxilaprevir（食後）[37]	400mg/100mg/100mg+100mg voxilaprevir [e] 1 日 1 回	25 mg 1 日 1 回 [d]	30	1.28 (1.09, 1.51)	1.57 (1.44, 1.71)	NA

NA = 該当なし
a. いずれの相互作用試験も健康被験者を対象として実施した。
b. いずれも 70～143%を影響なしの範囲とした。
c. デシコビ（エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）を用いて試験を実施した。
d. B/F/TAF（ビクテグラビル／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）を用いて試験を実施した。
e. HCV感染患者で予測されるvoxilaprevirの曝露量を達成するため、voxilaprevir 100 mgを追加増量して試験を実施した。

表 6　併用薬投与時のテノホビルの薬物動態パラメータ比 [a]

併用薬	併用薬の用量	テノホビル アラフェナミド	例数	他剤併用時/非併用時のテノホビルの薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)[b]		
				C_{max}	AUC	C_{min}
カルバマゼピン [39]	3000mg 1 日 2 回	25 mg 単回 [c]	22	0.70 (0.65, 0.74)	0.77 (0.74, 0.81)	NA
レジパスビル/ソホスブビル（食後）[36]	90mg/400mg 1 日 1 回	25 mg 1 日 1 回 [d]	30	1.43 (1.37, 1.50)	1.67 (1.60, 1.74)	1.81 (1.73, 1.90)
ソホスブビル/ベルパタスビル/voxilaprevir（食後）[37]	400mg/100mg/100mg+100mg voxilaprevir [e] 1 日 1 回	25 mg 1 日 1 回 [d]	30	1.51 (1.45,1.58)	1.67 (1.62,1.73)	1.74 (1.68, 1.80)

NA = 該当なし
a. いずれの相互作用試験も健康被験者を対象として実施した。
b. いずれも 70～143%を影響なしの範囲とした。
c. デシコビ（エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）を用いて試験を実施した。
d. B/F/TAF（ビクテグラビル／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）を用いて試験を実施した。
e. HCV感染患者で予測されるvoxilaprevirの曝露量を達成するため、voxilaprevir 100 mgを追加増量して試験を実施した。

表 7　本剤の成分を投与時の併用薬の薬物動態パラメータ比 [a]

併用薬	併用薬の用量	ビクテグラビル	テノホビル アラフェナミド	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間 CI)[b]		
					C_{max}	AUC	C_{min}
レジパスビル [36]	90mg/400mg 1 日 1 回	75mg 1 日 1 回 [d]	25mg 1 日 1 回 [d]	30	0.85 (0.81, 0.90)	0.87 (0.83, 0.92)	0.90 (0.84, 0.96)
ソホスブビル [36]					1.11 (1.00, 1.24)	1.07 (1.01, 1.13)	NA
GS-331007 [c, 36]					1.10 (1.07, 1.13)	1.11 (1.08, 1.14)	1.02 (0.99, 1.06)
メトホルミン [40]	500 mg 1 日 2 回	50mg 1 日 1 回 [d]	25mg 1 日 1 回 [d]	30	1.28 (1.21, 1.36)	1.39 (1.31, 1.48)	1.36 (1.21, 1.53)
ミダゾラム [41]	2 mg 単回	50mg 1 日 1 回 [d]	25mg 1 日 1 回 [d]	14	1.03 (0.87, 1.23)	1.15 (1.00, 1.31)	NA
Norelgestromin [42]	norgestimate 0.180mg/0.215mg/0.250mg 1 日 1 回 エチニルエストラジオール 0.025mg 1 日 1 回	75mg 1 日 1 回	-	15	1.23 (1.14, 1.32)	1.08 (1.05, 1.10)	1.10 (1.05, 1.15)
ノルゲストレル [42]					1.15 (1.10, 1.21)	1.13 (1.07, 1.19)	1.14 (1.06, 1.22
エチニルエストラジオール [42]					1.15 (1.03, 1.27)	1.04 (0.99, 1.10)	1.05 (0.95, 1.14)
Norelgestromin [42]	norgestimate 0.180mg/0.215mg/0.250mg 1 日 1 回 エチニルエストラジオール 0.025mg 1 日 1 回	-	25mg 1 日 1 回 [e]	14	1.17 (1.07,1.26)	1.12 (1.07,1.17)	1.16 (1.08, 1.24)
ノルゲストレル [42]					1.10 (1.02, 1.18)	1.09 (1.01, 1.18)	1.11 (1.03, 1.20)
エチニルエストラジオール [42]					1.22 (1.15, 1.29)	1.11 (1.07, 1.16)	1.02 (0.92, 1.12)
セルトラリン [43]	50 mg 単回	-	10mg 1 日 1 回 [f]	19	1.14 (0.94, 1.38)	0.93 (0.77, 1.13)	NA
ソホスブビル [38]	400mg/100mg/100mg +100mg [g] 1 日 1 回	50mg 1 日 1 回	25mg 1 日 1 回	30	1.14 (1.04, 1.25)	1.09 (1.02, 1.15)	NA
GS-331007 [c, 38]					1.03 (0.99, 1.06)	1.03 (1.00, 1.06)	1.01 (0.98, 1.05)
ベルパタスビル [38]					0.96 (0.91, 1.01)	0.96 (0.90, 1.02	0.94 (0.88, 1.01)
Voxilaprevir [38]					0.90 (0.76, 1.06)	0.91 (0.80, 1.03)	0.97 (0.88, 1.06)

NA = 該当なし
a. いずれの相互作用試験も健康被験者を対象として実施した。
b. いずれも 70～143%を影響なしの範囲とした。
c. 循環血液中のソホスブビルの主要ヌクレオシド代謝物
d. B/F/TAF（ビクテグラビル／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）を用いて試験を実施した。
e. デシコビ（エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）を用いて試験を実施した。
f. ゲンボイヤ（エルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）を用いて試験を実施した。
g. HCV感染患者で予測されるvoxilaprevirの曝露量を達成するため、voxilaprevir 100 mgを追加増量して試験を実施した。

9. 心電図に対する影響

ビクテグラビル [44]：健康被験者 48 例を対象として心電図に対する影響を評価し、推奨治療用量の 1.5 倍及び 6 倍の用量でビクテグラビルを投与したところ、QT/QTc 間隔に影響を与えず、PR 間隔を延長させなかった。

エムトリシタビン：エムトリシタビンが QT/QTc 間隔に与える影響は不明である。

テノホビル アラフェナミド [45]：健康被験者 48 例を対象として心電図に対する影響を評価し、推奨治療用量及びその 5 倍の用量でテノホビル アラフェナミドを投与したところ、QT/QTc 間隔に影響を与えず、PR 間隔を延長させなかった。

【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ビクタルビ配合錠の臨床試験

二つの無作為化二重盲検並行比較試験GS-US-380-1489（1489試験）[46]及びGS-US-380-1490（1490試験）[47]の投与後48週時の結果を表8に示す。

表 8　1489 試験及び 1490 試験の結果（投与後 48 週時）[a]

	ビクタルビ群 (634例)[b]	**ABC/DTG/3TC群 (315例)[c]**	**DTG+FTC/TAF群 (325例)[d]**
HIV-1 RNA量50 copies/mL未満	91%	93%	93%
群間差 (95% 信頼区間) ビクタルビ群と対照群の差	-	-2.1% (-5.9% to 1.6%)	-1.9% (-5.6% to 1.8%)
HIV-1 RNA量50 copies/mL以上 [e]	3%	3%	1%
48週時のウイルス学的データなし	6%	4%	6%
有害事象又は死亡による治験薬投与中止[f]	<1%	1%	1%
その他の理由による治験薬投与中止で、最後に測定したHIV-1 RNA量が50 copies/mL未満[g]	4%	3%	4%
評価期間中のデータはないが、治験薬の投与を継続	2%	<1%	1%

ABC =アバカビル、DTG =ドルテグラビル、3TC = ラミブジン、
FTC =エムトリシタビン、TAF = テノホビル アレフェナミド
a. 48週時評価の許容期間はDay 295～Day 378までとした。
b. 1489試験（314例）と1490試験（320例）の併合
c. 1489試験の対照群
d. 1490試験の対照群
e. 以下の患者が含まれる；
- 48週時の評価期間中のウイルス量が50 copies/mL以上であった患者
- 有効性の欠如又は消失により投与を中止した患者
- 有害事象、死亡又は有効性の欠如／消失以外の理由により投与を中止し（併合ビクタルビ群12例、ABC/DTG/3TC群2例、DTG+FTC/TAF群3例）、投与中止時のウイルス量が50 copies/mL以上であった患者

f. Day 1以降のいずれかの時点で有害事象又は死亡により投与を中止し、

当該時点の評価期間中のウイルス学的データが得られなかった患者が含まれる。
g. 有害事象、死亡、又は有効性の欠如／消失以外の理由（例：同意撤回、追跡不能など）により投与を中止した患者が含まれる。

CD4陽性細胞数の投与48週時におけるベースラインからの平均増加量は、併合ビクタルビ群、ABC/DTG/3TC群及びDTG+FTC/TAF群それぞれで207、229及び201 cells/mm^{3}であった。年齢、性別、人種、ベースライン時のウイルス量及びベースライン時のCD4陽性細胞数による各部分集団において同様の治療成績が認められた。

2. 抗HIV薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されているHIV-1感染症患者を対象として、既存治療からビクタルビ配合錠への切り替えを検討した臨床試験

無作為化二重盲検並行比較試験GS-US-380-1844（1844試験）[48]及び無作為化非盲検並行比較試験GS-US-380-1878（1878試験）[49]の本剤投与後48週時の結果を表9に示す。

表9　1844試験及び1878試験の結果（投与後48週時）[a]

	1844試験		1878試験	
	ビクタルビ群 (282例)	ABC/DTG/3TCレジメンの継続投与群 (281例)	ビクタルビ群 (290例)	ATV又はDRVを含むレジメンの継続投与群 (287例)
HIV-1 RNA量50 copies/mL未満	94%	95%	92%	89%
群間差 (95% 信頼区間)	-1.4% (-5.5% to 2.6%)		3.2% (-1.6% to 8.2%)	
HIV-1 RNA量50 copies/mL以上[b]	1%	<1%	2%	2%
群間差 (95% 信頼区間)	0.7% (-1.0% to 2.8%)		0.0% (-2.5% to 2.5%)	
48週時のウイルス学的データなし	5%	5%	6%	9%
有害事象又は死亡による治験薬投与中止で、最後に測定したHIV-1 RNA量が50 copies/mL未満	2%	1%	1%	1%
その他の理由による治験薬投与中止で、最後に測定したHIV-1 RNA量が50 copies/mL未満[c]	2%	3%	3%	7%
評価期間中のデータはないが、治験薬の投与を継続	2%	1%	2%	2%

ABC =アバカビル、DTG =ドルテグラビル、3TC = ラミブジン、ATV =アタザナビル、DRV = ダルナビル
a. 48週時評価の許容期間はDay 295～Day 378までとした。
b. 以下の患者が含まれる；
- 48週時の評価期間中のウイルス量が50 copies/mL以上であった患者
- 有効性の欠如又は消失により投与を中止した患者
- 有効性の欠如／消失以外の理由により投与を中止し、投与中止時のウイルス量が50 copies/mL以上であった患者

c. 有害事象、死亡、又は有効性の欠如／消失以外の理由（例：同意撤回、追跡不能など）により投与を中止した患者が含まれる。

年齢、性別、人種及び地域による各部分集団において同様の治療成績が認められた。

【薬効薬理】

1. 作用機序

ビクテグラビル[50-53]**：**ビクテグラビルはインテグラーゼ阻害剤であり、インテグラーゼの活性部位と結合し、HIVの複製サイクルに必要なレトロウイルスDNAの組込み過程におけるDNA鎖のトランスファーを阻害する。

エムトリシタビン[54-56]**：**エムトリシタビンは、核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）であり、細胞内酵素によりリン酸化されエムトリシタビン5’-三リン酸となる。エムトリシタビン5’-三リン酸は、HIV逆転写酵素によるウイルスDNAへの取込みを介してHIV複製を阻害し、DNA鎖の伸長を停止させる。

テノホビル アラフェナミド[19-21, 57-60]**：**テノホビル アラフェナミドは、NRTIであり、テノホビルのプロドラッグである。テノホビル アラフェナミドは、PBMC及びマクロファージ中のカテプシンAにより加水分解を受けて細胞内にテノホビルを送達する。その後、細胞内でリン酸化を受け、テノホビル二リン酸となり、HIV逆転写酵素によるウイルスDNAへの取込みを介してHIV複製を阻害し、DNA鎖の伸長を停止させる。

2. 抗ウイルス活性

ビクテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドを細胞培養系で評価した結果、相乗的な抗ウイルス活性が認められた。

ビクテグラビル[50),51),61),62)]**：**ヒトTリンパ芽球様細胞株、PBMC、単球／マクロファージ初代培養細胞及びCD4陽性Tリンパ球を用いて、HIV-1の実験室株及び臨床分離株に対するビクテグラビルの抗ウイルス活性を評価した。ビクテグラビルの50%効果濃度（EC_{50}値）は0.05～6.6 nmol/Lの範囲であった。野生型HIV-1に対するビクテグラビルのタンパク質補正EC_{95}値は361 nmol/L（0.162 µg/mL）であった。HIV-1グループM、N及びO（サブタイプA～Gを含む）に対するビクテグラビルのEC_{50}値は0.05 nmol/L未満～1.71 nmol/Lの範囲であった。HIV-2に対するEC_{50}値は1.1 nmol/Lであった。

エムトリシタビン[63-65]**：**ヒトTリンパ芽球様細胞株、MAGI-CCR5細胞株及びPBMCを用いて、HIV-1の実験室株及び臨床分離株に対するエムトリシタビンの抗ウイルス活性を評価した。エムトリシタビンのEC_{50}値は0.0013～0.64 µmol/Lの範囲であった。HIV-1サブタイプA～Gに対するエムトリシタビンのEC_{50}値は0.007～0.075 µmol/Lの範囲であった。HIV-2に対するEC50値は0.007～1.5 µmol/Lの範囲であった。

テノホビル アラフェナミド[66]**：**ヒトTリンパ芽球様細胞株、PBMC、単球／マクロファージ初代培養細胞及びCD4陽性Tリンパ球を用いて、HIV-1の実験室株及び臨床分離株に対するテノホビル アラフェナミドの抗ウイルス活性を評価した。テノホビル アラフェナミドのEC_{50}値は2.0～14.7 nmol/Lの範囲であった。HIV-1グループM、N及びO（サブタイプA～Gを含む）に対するテノホビル アラフェナミドのEC_{50}値は0.10～12.0 nmol/Lの範囲であった。HIV-2に対するEC_{50}値は0.91～2.63 nmol/Lの範囲であった。

3. 薬剤耐性

(1) *In vitro*試験

ビクテグラビル[67),68)]**：**ビクテグラビルに対する感受性が低下したHIV-1株では、M50I、R263K及びS153F変異が認められた。

エムトリシタビン[69)]**：**エムトリシタビンに対する感受性の低下は、HIV-1逆転写酵素のM184V/I変異と関連が認められた。

テノホビル アラフェナミド[70)]**：**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。

(2) 臨床試験

抗HIV薬による治療経験のないHIV-1感染症患者：
1489試験及び1490試験の併合解析では、ウイルス学

的失敗と判定された時点、投与48週後又は早期に試験中止となった時点のHIV-1 RNA量が200 copies/mL以上であった8例の遺伝子型及び表現型解析において、新たな耐性変異の発現は認められなかった。
抗HIV薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されているHIV-1感染症患者：1878試験では、ウイルス学的失敗と判定された時点、投与48週後又は早期に試験中止となった時点のHIV-1 RNA量が200 copies/mL以上であった1例の遺伝子型及び表現型解析において、新たな耐性変異の発現は認められなかった。

4. 交差耐性

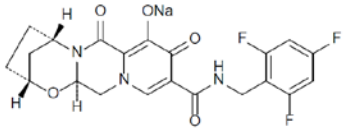
ビクテグラビル[71),72)]**：**G140A/C/S及びQ148H/R/Kの両変異を有するHIV-1株（14株）は、ビクテグラビルに対する感受性が2.5倍に低下した。これら14株のうち9株では、さらにL74M、T97A又はE138A/Kの変異が認められた。また、G118R及びT97A+G118Rの部位特異的変異を導入したHIV-1株では、ビクテグラビルに対する感受性がそれぞれ3.4倍及び2.8倍に低下した。INSTI耐性関連変異（E92Q、T97A、Y143C/R、Q148R、N155H等）を有するHIV-1株では、ビクテグラビルに対する感受性が2倍未満に低下した。

エムトリシタビン[73),74)]**：**M184V/I変異を有するエムトリシタビン耐性株はラミブジンに対する交差耐性を示した。また、アバカビル、ジダノシン及びテノホビルの投与により出現したK65R変異を有するHIV-1株は、エムトリシタビンに対する感受性の低下を示した。

テノホビル アラフェナミド[75),76)]**：**K65R及びK70E変異を持つHIV-1株は、アバカビル、ジダノシン、ラミブジン、エムトリシタビン及びテノホビルに対する感受性の低下を示したが、ジドブジンに対する感受性を維持した。T69S二重挿入変異又はK65Rを含むQ151M複合変異を持ち、NRTIに多剤耐性を示すHIV-1は、テノホビル アラフェナミドに対する感受性の低下を示した。

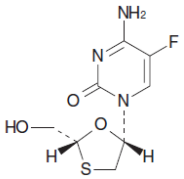
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ビクテグラビルナトリウム
Bictegravir sodium (JAN)
化学名：Monosodium (2*R*,5*S*,13a*R*)-7,9-dioxo-10-{[(2,4,6-trifluorophenyl)methyl]carbamoyl}-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-methanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazepin-8-olate
分子式：$C_{21}H_{17}F_3N_3NaO_5$
分子量：471.36
構造式：



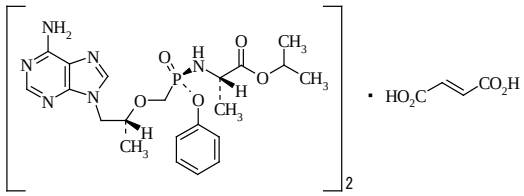
性　状：微黄白色～黄色の個体
溶解性：酢酸に溶けやすく、*N*-メチルピロリジノンにやや溶けやすく、ジメチルスルホキシド溶けにくく、水（pH 8.8）又はメタノールに極めて溶けにくく、水（pH 1.8-7.8）、エタノール又はジクロロメタンにほとんど溶けない。
融　点：約 330°C（分解）
分配係数：Log P = 1.45（1-オクタノール/pH 6.0 の緩衝液）

一般名：エムトリシタビン
Emtricitabine (JAN)
化学名：4-Amino-5-fluoro-1-[(2*R* ,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1H)-one
分子式：$C_8H_{10}FN_3O_3S$
分子量：247.25
構造式：



性　状：白色～帯黄白色の粉末
溶解性：水、メタノールに溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、酢酸イソプロピルに極めて溶けにくい。
融　点：約 155°C
分配係数：Log P = -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 (JAN)
化学名：1-Methylethyl *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate hemifumarate
分子式：$(C_{21}H_{29}N_6O_5P)_2 \cdot C_4H_4O_4$
分子量：1069.00
構造式：



性　状：白色～灰白色又は白色～くすんだ黄赤色の粉末
溶解性：メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水又は 2-プロパノールにやや溶けにくく、アセトニトリル又はアセトンに溶けにくく、トルエンに極めて溶けにくい。
融　点：約 132°C
分配係数：Log P = 1.6（1-オクタノール/pH 7 のリン酸塩緩衝液）

【承認条件】

xxx

【包装】

ビクタルビ® 配合錠：30錠瓶

【主要文献及び文献請求先】

主要文献：

1) BIC-in vitro transporters inhibition: AD-141-2285
2) BIC-in vitro metabolism by CYP: AD-141-2290
3) BIC-in vitro metabolism by UGT: AD-141-2291
4) FTC- Mass balance study: FTC-106
5) In vitro DDI study with transporters: AD-120-2018
6) Bonaboud S, et al. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55 (3): 1315-7.
7) Japanese ethnic sensitivity study: GS-US-380-1991
8) BIC-Population PK analysis
9) FTC-PK analysis
10) TAF-Population PK analysis

11) Food effect: GS-US-141-1233
12) BIC-In vitro protein binding: AD-141-2287
13) BIC-Blood to plasma ratio: AD-141-2312
14) FTC-In vitro protein binding: TBZZ/93/0025
15) TAF-Examination of pharmacokinetics: GS-US-120-0108/0114
16) In vitro human plasma protein binding: P0504-00039.1
17) Birkus G et al. Antimicrob Agents Chemother 2007;51 (2):543-50.
18) Birkus G et al. Mol Pharmaco 2008;74 (1):92-100.
19) Eisenberg EJ et al. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2001;20 (4-7):1091-8.
20) BIC-Mass balance study: GS-US-141-1481
21) TAF-Mass balance study: GS-US-120-0109
22) BIC-Hepatic impairment: GS-US-141-1478
23) TAF-Hepatic impairment: GS-US-120-0114
24) TAF-Hepatic impairment: GS-US-320-1615
25) BIC-Renal impairment: GS-US-141-1479
26) FTC-Renal impairment: FTC-107
27) TAF-Renal impairment: GS-US-120-0108
28) TAF-Population PK in patients with dialysis and ESRD: QP 2015-1004 TAF ESRD
29) BIC-In vitro transporters inhibition: AD-141-2310
30) FTC-In vitro interaction study: AD-236-2010
31) TAF-In vitro transporters inhibition: AD-120-2019
32) TAF-In vitro transporters inhibition: AD-120-2036
33) TAF-In vitro P450 inhibition: AD-120-2040
34) TAF-In vitro UGT1A1 inhibition: AD-120-2006
35) BIC DDI study: GS-US-141-1485
36) BIC/F/TAF-DDI study: GS-US-380-1761
37) BIC/F/TAF-DDI study: GS-US-380-1999
38) BIC/F/TAF-DDI study: GS-US-380-3909
39) DESCOVY-DDI study: GS-US-311-1387
40) BIC/F/TAF-DDI study: GS-US-380-3908
41) BIC-Drug interaction potential: GS-US-380-4270
42) F/TAF-DDI study: GS-US-311-1790
43) GENVOYA-DDI study: GS-US-292-1316
44) QT/QTc interval study: GS-US-141-1480
45) QT/QTc interval study: GS-US-120-0107
46) Phase 3 study: GS-US-380-1489
47) Phase 3 study: GS-US-380-1490
48) Phase 3 study: GS-US-380-1844
49) Phase 3 study: GS-US-380-1878
50) BIC-In vitro antiviral activity: PC-141-2032
51) BIC-In vitro antiviral activity: PC-141-2034
52) BIC-In vitro antiviral activity: PC-141-2036
53) BIC-In vitro antiviral activity: PC-141-2043
54) Paff MT, et al. Antimicrob Agents Chemother 1994;38 (6):1230-8.
55) George RP, et al. Drugs Future 1995;20(8): 761-5.
56) Feng JY et al. FASEB J. 1999;13 (12):1511-17.
57) Robbins BL et al. Pharmacotherapy 2003;23 (6):695-701.
58) Anti-virus activity against human and animal virus: PC-120-2003
59) Robbins BL et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1998;42 (3):612-17.
60) Cihlar T et al. Antivir. Chem. Chemother. 1997;8 (3):187-95.
61) BIC-In vitro antiviral activity: PC-141-2057
62) BIC-In vitro antiviral activity: PC-141-2035
63) Schinazi RF, ei al. Antimicrob Agents Chemother 1992;36 (11):2423-31.
64) Painter G, et al. Anti-HIV, Anti-Hepatitis B Virus. Drugs of the Future 1995;20 (8):761-5.
65) Jeong LS, et al. J Med Chem 1993;36 (2):181-95.
66) TAF-In vitro antiviral activity: PC-120-2003/2004/2007/2017
67) BIC- In vitro antiviral activity: PC-141-2052
68) BIC- In vitro antiviral activity: PC-141-2056
69) Ntemgwa M, et al. Antimicrob Agents Chemother 2009;53 (2):708-15.
70) Kagan RM, et al. Antiviral Res 2007;75 (3):210-8.
71) BIC-In vitro antiviral activity: PC-141-2055
72) BIC-In vitro antiviral activity: PC-141-2040
73) Schinazi RF, et al. Antimicrob Agents Chemother 1993;37 (4):875-81.
74) TAF-In vitro antiviral activity: PC-120-2011
75) Margot NA. et al. Antimicrob Agents Chemother 2006;50 (12):4087-95.
76) TAF-In vitro antiviral activity: PC-120-2015

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。

ギリアド・サイエンシズ株式会社
メディカルサポートセンター
〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号
グラントウキョウサウスタワー
フリーダイアル 0120-506-295
FAX 03-5958-2959
受付時間：9：00～17：30
（土・日・祝日及び会社休日を除く）

製造販売元：
ギリアド・サイエンシズ株式会社
東京都千代田区丸の内 1-9-2
グラントウキョウサウスタワー
〒100-6616
Ⓡ：登録商標

2　効能・効果及びその設定根拠

ビクタルビ配合錠（B/F/TAF）の効能・効果及び設定根拠について以下に示す。

2.1　効能・効果

HIV-1 感染症

2.2　効能・効果の設定根拠

ビクタルビ配合錠の効能・効果は、レトロウイルス療法（ART）未治療の成人 HIV 感染被験者を対象とした 2 つの第 3 相試験（GS-US-380-1489 及び GS-US 380 1490）、並びにウイルス学的抑制状態にある成人 HIV 感染被験者を対象とした 2 つの第 3 相試験（GS-US-380-1844 及び GS-US-380-1878）に基づき設定した。

2.2.1　抗レトロウイルス療法による治療経験がないHIV-1 感染被験者を対象とした臨床試験の成績

GS-US-380-1489 試験（以下、1489 試験）では、被験者は 1:1 の比率で B/F/TAF（N = 314）1 日 1 回投与又は ABC/DTG/3TC（600 mg/50 mg/300 mg、N = 315）1 日 1 回投与のいずれかにランダム割付けされた。GS-US-380-1490 試験（以下、1490 試験）試験では、被験者は 1:1 の比率で B/F/TAF（N = 320）1 日 1 回投与又は DTG + FTC/TAF（50 mg + 200 mg/25 mg、N = 325）1 日 1 回投与のいずれかにランダム割付けされた。

1489 試験では、平均年齢は 34 歳（範囲：18～71）であり、90%が男性で、57%が白人、36%が黒人、3%がアジア人であった。被験者の 22%がヒスパニック／ラテン系であった。ベースライン時の平均血漿中 HIV-1 RNA 量は 4.4 log10 copies/mL（範囲：1.3～6.5）であった。ベースライン時の平均 CD4 陽性細胞数は 464 cells/mm^3（範囲：0～1424）であり、被験者の 11%で CD4 陽性細胞数が 200 cells/mm^3 未満であった。被験者の 16%でベースライン時のウイルス量が 100,000 copies/mL を超えていた。

1490 試験では、平均年齢は 37 歳（範囲：18～77）であり、88%が男性で、59%が白人、31%が黒人、3%がアジア人であった。被験者の 25%がヒスパニック／ラテン系であった。ベースライン時の平均血漿中 HIV-1 RNA 量は 4.4 log10 copies/mL（範囲：2.3～6.6）であった。ベースライン時の平均 CD4 陽性細胞数は 456 cells/mm^3（範囲：2～1636）であり、被験者の 12%で CD4 陽性細胞数が 200 cells/mm^3 未満であった。被験者の 19%でベースライン時のウイルス量が 100,000 copies/mL を超えていた。

両試験とも、ベースライン時の HIV-1 RNA 量（100,000 copies/mL 以下、100,000 copies/mL 超 400,000 copies/mL 以下、400,000 copies/mL 超）、CD4 陽性細胞数（50 cells/mm^3 未満、50 cells/mm^3

以上 199 cells/mm^3 以下、200 cells/mm^3 以上）及び地域（米国、米国以外）で被験者を層別化した。1489 試験及び 1490 試験の Week 48 時点までの治療成績を表 1 に示す。

表 1　ART 未治療患者を対象とした
1489 試験及び試験 1490 における 48 週時のウイルス学的成績 [a]

	B/F/TAF **（N = 634）[b]**	**ABC/DTG/3TC** **（N = 315）[c]**	**DTG + FTC/TAF** **（N = 325）[d]**
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	91%	93%	93%
治療間の差（95%CI） B/F/TAF 群と対照群の差	-	-2.1% (-5.9%～1.6%)	-1.9% (-5.6%～1.8%)
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 [e]	3%	3%	1%
48 週時評価許容期間中のウイルス学的データなし	6%	4%	6%
有害事象又は死亡による治験薬投与中止 [f]	<1%	1%	1%
その他の理由による治験薬投与中止で、最後に測定した HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 [g]	4%	3%	4%
評価期間中のデータはないが、治験薬の投与を継続	2%	<1%	1%

a　48 週時評価の許容期間は Day 295 から Day 378 までとした。
b　試験 1489（N＝314）と試験 1490（N＝320）の併合
c　試験 1489
d　試験 1490
e　48 週時評価の許容期間中のウイルス量が 50 copies/mL 以上であった患者、有効性の欠如又は消失により投与を中止した患者、有害事象、死亡又は有効性の欠如／消失以外の理由により投与を中止し、投与中止時のウイルス量が 50 copies/mL 以上であった患者が含まれる。
f　Day 1 から評価許容期間を通して、いずれかの時点で有害事象又は死亡により投与を中止したため、この規定期間中のウイルス学的データが得られなかった患者が含まれる。
g　有害事象、死亡、又は有効性の欠如若しくは消失以外の理由（例：同意撤回、追跡不能など）により投与を中止した患者が含まれる。

治療成績は、年齢、性別、人種、ベースライン時のウイルス量及びベースライン時の CD4 陽性細胞数による各サブグループを通じて同様であった。

ベースライン時から Week 48 時点までの CD4 陽性細胞数の平均増加量は、1489 試験の B/F/TAF 群及び ABC/DTG/3TC 群でそれぞれ 233 及び 229 cells/mm^3、1490 試験の B/F/TAF 群及び DTG + FTC/TAF 群でそれぞれ 180 及び 201 cells/mm^3 であった。

1489 試験又は 1490 試験の B/F/TAF 群で最もよくみられた発現率 5%以上の副作用（全グレード）は下痢、悪心及び頭痛であった。有害事象（重症度を問わない）により B/F/TAF、ABC/DTG/3TC 又は DTG + FTC/TAF の投与を中止した被験者の割合は、それぞれ 1%、1%及び 1%未満であった。

この他に、1489 試験及び 1490 試験の B/F/TAF 群の 2%未満の被験者に認められた副作用（全グレード）は、嘔吐、鼓腸、消化不良、腹痛、発疹及びうつ病などであった。

また、自殺念慮、自殺企図及び希死念慮を有するうつ病が B/F/TAF 群の 1%未満の被験者に認められた。いずれの事象も重篤であり、主としてうつ病、投与開始前より自殺企図又は精神病の病歴がある被験者で認められた。

B/F/TAF に関連する有害事象のほとんど（87%）がグレード 1 であった。

2.2.2 ウイルス学的に抑制されているHIV-1 感染被験者を対象にB/F/TAFへの切替えを検討した臨床試験の成績

GS-US-380-1844 試験（以下、1844 試験）は、ウイルス学的に抑制されている（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満）HIV-1 感染症の成人被験者（N = 563、ランダム化され、投与を受けた被験者）を対象とするランダム化二重盲検試験で、DTG + ABC/3TC 又は ABC/DTG/3TC から B/F/TAF に切り替えたときの有効性及び安全性が検討された。適格被験者は、試験登録前の少なくとも 3 ヵ月間ベースライン時のレジメンでウイルスが安定して抑制されており（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満）、治療失敗歴がないこととした。被験者はベースライン時点において、1:1 の比率で B/F/TAF に切り替える群（N = 282）又はベースライン時の抗レトロウイルス療法を継続する群（N = 281）のいずれかにランダム割付けされた。被験者は、平均年齢が 45 歳（範囲：20～71）で、89%が男性、73%が白人、22%が黒人であった。被験者の 17%がヒスパニック／ラテン系であった。ベースライン時の平均 CD4 陽性細胞数は 723 cells/mm^3（範囲：124～2444）であった。

GS-US-380-1878 試験（以下、1878 試験）は、ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症の成人被験者（N = 577、ランダム化され、投与を受けた被験者）を対象とするランダム化非盲検試験で、ABC/3TC 又は FTC/TDF（200/300 mg）と ATV 又は DRV（コビシスタット又はリトナビルによるブースト）との併用レジメンから B/F/TAF に切り替えたときの有効性及び安全性が検討された。適格被験者は、ベースライン時のレジメンで少なくとも 6 ヵ月間ウイルスが安定して抑制されており、INSTI による治療経験がなく、治療失敗歴がないこととした。被験者は、1:1 の比率で B/F/TAF に切り替える群（N = 290）又はベースライン時の抗レトロウイルス療法を継続する群（N = 287）のいずれかにランダム割付けされた。被験者は、平均年齢が 46 歳（範囲：20～79）で、83%が男性、66%が白人、26%が黒人であった。被験者の 19%がヒスパニック／ラテン系であった。ベースライン時の平均 CD4 陽性細胞数は 663 cells/mm^3（範囲：62～2582）であった。前

治療レジメンで被験者を層別化した。スクリーニング時点では、15%が ABC/3TC + ATV 又は DRV（コビシスタット又はリトナビルによるブースト）、85%が FTC/TDF + ATV 又は DRV（コビシスタット又はリトナビルによるブースト）の投与を受けていた。1844 試験及び 1878 試験の Week 48 時点までの治療成績を表 2 に示す。

表 2　ウイルス学的抑制状態にある HIV 感染被験者を対象とした 1844 及び試験 1878 における 48 週時のウイルス学的成績 [a]

	試験 1844		試験 1878	
	B/F/TAF（N＝282）	**ABC/DTG/3TC（N＝281）**	**B/F/TAF（N＝290）**	**ATV 又は DRV を含むレジメン（N＝287）**
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	94%	95%	92%	89%
治療間の差（95%CI）	-1.4%（-5.5%～2.6%）		3.2%（-1.6%～8.2%）	
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 [b]	1%	<1%	2%	2%
治療間の差（95%CI）	0.7%（-1.0%～2.8%）		0.0%（-2.5%～2.5%）	
48 週時評価許容期間中のウイルス学的データなし	5%	5%	6%	9%
有害事象又は中止による治験薬投与中止で、最後に測定した HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	2%	1%	1%	1%
その他の理由による治験薬投与中止で、最後に測定した HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 [c]	2%	3%	3%	7%
評価期間中のデータはないが、治験薬の投与を継続	2%	1%	2%	2%

a　48 週時評価許容期間は Day 295 から Day 378 までとした。

b　48 週時評価の許容期間中のウイルス量が 50 copies/mL 以上であった患者、有効性の欠如又は消失により投与を中止した患者、有効性の欠如／消失以外の理由により投与を中止し、投与中止時のウイルス量が 50 copies/mL 以上であった患者が含まれる。

c　有害事象、死亡又は有効性の欠如若しくは消失以外の理由（例：同意撤回、追跡不能など）により投与を中止した患者が含まれる。

1844 試験では、投与群間の治療成績は、年齢、性別、人種及び地域による各サブグループを通じて同様であった。Week 48 時点の CD4 陽性細胞数のベースラインからの平均変化量は、B/F/TAF への切替え群で-31 cells/mm^3、ABC/DTG/3TC 継続群で 4 cells/mm^3 であった。

1878 試験では、投与群間の治療成績は、年齢、性別、人種及び地域による各サブグループを通じて同様であった。Week 48 時点の CD4 陽性細胞数のベースラインからの平均変化量は、B/F/TAF への切替え群で 25 cells/mm^3、ベースラインレジメン継続群で 0 cells/mm^3 であった。

全体として、1844 試験及び 1878 試験における B/F/TAF の安全性プロファイルは、抗レトロウイルス療法による治療経験がない被験者と同様であった。

ビクタルビ配合錠は、強力な抗ウイルス活性を有し、既存の治療法に比べ安全性プロファイルが大きく改善されている。耐性発現に対する障壁が高く、骨／腎毒性を示すエビデンスや過敏反応に対するリスクは認められていない。HBV 又は HCV と HIV 1 の重複感染患者において忍容性のある安全性プロファイルが認められており、DDI を引き起こす可能性は低い。また、食事に関係なく投与可能であり、錠剤はより小型化されている。

ビクタルビ配合錠は、強力な抗ウイルス活性と良好な安全性／忍容性プロファイルを兼ね備え、ガイドラインで推奨される既存の ARV レジメンに優る様々なベネフィットにより、HIV 治療におけるアンメット・メディカルニーズを充足できると考えられる。

以上より、ビクタルビ配合錠の申請効能・効果は、「HIV-1 感染症」と設定した。

3　用法・用量及びその設定根拠

ビクタルビ配合錠の用法・用量及び設定根拠について以下に示す。

3.1　用法・用量

通常、成人には1回1錠（ビクテグラビルとして50mg、エムトリシタビンとして200mg及びテノホビル アラフェナミドとして25mg）を1日1回経口投与する。

3.2　用法・用量の設定根拠

ビクタルビ配合錠の用法・用量は、4つの第3相試験（1489試験、1490試験、1844試験及び1878試験）の結果より設定された。これらの試験では、ビクタルビ配合錠の用法・用量は同一であり、1回1錠（ビクテグラビルとして50mg、エムトリシタビンとして200mg及びテノホビル アラフェナミドとして25mg）を食事の有無にかかわらず1日1回経口投与した。2項に記載したとおり、4つの第3相試験では、ART未治療及び既治療のHIV感染被験者において、B/F/TAFの有効性及び安全性が確認されている。

また、これまで得られている試験成績では、ビクタルビ配合錠を食後又は空腹時に投与したときの各成分のPKに臨床的に意味のある差は認められていない。第2相及び第3相試験では、ビクタルビ配合錠は食事に関係なく投与された。安全性、有効性、PK及びPK/PDデータを総合し、ビクタルビ配合錠を食事に関係なく投与することは妥当と考えられる。

さらに、日本人及び白人健康被験者を対象としてビクタルビ配合錠の薬物動態（PK）、安全性及び忍容性を検討する第1相単回投与試験（GS-US 380-1991）が実施され、BIC、FTC、TAF及びTAFの代謝物であるテノホビル（TDF）の薬物動態は日本人及び白人健康被験者間で同等であることが確認された。

以上より、ビクタルビ配合錠の用法・用量を、「1回1錠を1日1回経口投与」と設定した。

4　　使用上の注意及びその設定根拠

使用上の注意及びその設定根拠を、表 3 に示す。

表 3　使用上の注意及びその設定根拠*

使用上の注意（案）	設定根拠
【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。	類薬の国内添付文書を参考に設定した。
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1)　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)　次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、フェノバルビタール、フェニトイン、セイヨウオトギリソウ（セント･ジョーンズ･ワート）含有食品 （「相互作用」の項参照）	本剤の企業中核データシート（CCDS）を基に設定した。
＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 1.　以下のいずれかの HIV-1 感染症患者に使用すること。 (1)　抗 HIV 薬による治療経験がない患者 (2)　切り替え前 3 ヵ月間以上においてウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満）が得られており、ビクテグラビル、エムトリシタビン又はテノホビルに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗 HIV 薬既治療患者 2.　本剤による治療に当たっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。	1：本剤の米国添付文書を基に設定した。 1、2：類薬の国内添付文書を参考に設定した。
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1.　本剤はビクテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩の 3 成分を含有した配合錠である。これらの成分を含む製剤と併用しないこと。また、テノホ	1、2：類薬の国内添付文書を参考に設定した。 2：本剤の CCDS を基に設定した。

* 新薬承認情報提供時に訂正

使用上の注意（案）	設定根拠
ビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤についても併用しないこと。 2. 投与開始前に、クレアチニン・クリアランスが 30mL/分以上であることを確認すること。本剤投与後、クレアチニン・クリアランスが 30mL/分未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること。	
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 重度の腎機能障害のある患者［エムトリシタビンの血中濃度が上昇する（「薬物動態」の項参照）。］ (2) 重度の肝機能障害のある患者［重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。］	類薬の国内添付文書を参考に設定した。
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	類薬の国内添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
る場合、事前に担当医に相談すること。 (2) 本剤は HIV-1 感染症に対して 1 剤で治療を行うものであるため、他の抗 HIV 薬と併用しないこと。また、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。 (3) 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。 (4) 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。 (5) 本剤投与前は、クレアチニンクリアランス等の腎機能検査を実施し、腎機能障害の有無を確認すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により、患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者にはクレアチニンクリアランス及び血清リンの検査を実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。 (6) テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含有する製剤の非臨床試験及び臨床試験において、骨密度の低下と骨代謝の生化学マーカーの上昇が認められ、骨代謝の亢進が示唆された。また、抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染患者に対し、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	

使用上の注意（案）	設定根拠
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。 (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、Cmax の上昇を示唆する成績が得られているので、HBV 感染症合併患者を含め、副作用の発現に注意すること。 (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。	
3. 相互作用 ビクテグラビル：*In vitro* で OCT2 及び MATE1 を阻害した。CYP3A 及び UGT1A1 の基質である。 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：P-gp 及び BCRP の基質である。	本剤の CCDS を基に設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>(1) 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>リファンピシン
（リファジン）</td><td>ビクテグラビルの血漿中濃度が低下するため、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性があることから、併用しないこと。また、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度も低下する可能性がある。</td><td>ビクテグラビルへの影響は、リファンピシンのCYP3Aの強力な誘導作用及びUGT1A1の誘導作用によるため。
また、テノホビル アラフェナミドへの影響は、リファンピシンのP-gpの誘導作用によるため。</td></tr>
<tr><td>フェノバルビタール
（フェノバール）
フェニトイン
（アレビアチン）
セイヨウオトギリソウ
（セント･ジョーンズ･ワート）含有食品</td><td>ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するため、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性がある。</td><td>これらの薬剤のCYP3A及びP-gpの誘導作用によるため。</td></tr>
</table></td><td>本剤のCCDSを基に設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>(2) 併用注意（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ピルシカイニド</td><td>ピルシカイニドの血漿中濃度が上昇するため、ピルシカイニドの重大な副作用として報告された心室性頻脈、洞停止及び心室細動等が発現又は増悪する可能性がある。</td><td>ビクテグラビルのOCT2及びMATE1の阻害作用により、ピルシカイニドの排出が阻害される可能性がある。ピルシカイニドの治療域が狭いため。</td></tr>
<tr><td>カルバマゼピン
オクスカルバゼピン
リファブチン</td><td>ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するため、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性がある。</td><td>これらの薬剤のCYP3A及びP-gpの誘導作用によるため。</td></tr>
<tr><td>アタザナビル</td><td>ビクテグラビルの血漿中濃度が上昇する。</td><td>アタザナビルのCYP3A及びUGT1A1の阻害作用によるため。</td></tr>
<tr><td>マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤</td><td>ビクテグラビルの血漿中濃度が低下するため、本剤はこれらの製剤の投与2時間以上前の投与が推奨される(「薬物動態」の項参照)。</td><td>ビクテグラビルが多価陽イオンと錯体（キレート）を形成し吸収が抑制されるため。</td></tr>
<tr><td>鉄／カルシウム含有製剤（サプリメント等）</td><td>ビクテグラビルの血漿中濃度が低下するため、これらの製剤を併用する場合は、食後に本剤を投与することが推奨される（「薬物動態」の項参照)。</td><td>ビクテグラビルが多価陽イオンと錯体（キレート）を形成し吸収が抑制されるため。</td></tr>
<tr><td>メトホルミン</td><td>メトホルミンの血漿中濃度が上昇する（「薬物動態」の項参照))。注意深く観察し、必要に応じてメトホルミンを減量する等慎重に投与すること。</td><td>OCT2及びMATE1の阻害によるため。</td></tr>
<tr><td>アシクロビル
バラシクロビル塩酸塩
バルガンシクロビル塩酸塩</td><td>これらの薬剤、テノホビル又はエムトリシタビンの血中濃度が上昇し、これらの薬剤又は本剤による有害事象を増強する可能性がある。</td><td>排泄経路の競合によるため。</td></tr>
</table></td><td>本剤のCCDSを基に設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
4. 副作用 抗 HIV 薬による治療経験がない HIV 感染症患者を対象とした 2 つの海外臨床試験（投与後 48 週時）において、本剤を投与された 634 例中 139 例（21.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 29 例（4.6%）、下痢 29 例（4.6%）、悪心 26 例（4.1%）等であった（承認時）。 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 感染症患者を対象とした 2 つの海外臨床試験（投与後 48 週時）において、本剤への切り替えを行った 572 例中 77 例（13.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 21 例（3.7%）、下痢 8 例（1.4%）等であった（承認時）。	4:第 3 相試験（GS-US-380-1489、GS-US 380 1490、GS-US-380-1844 及び GS-US-380-1878）に基づき設定した。
(1) 重大な副作用 1) 腎不全又は重度の腎機能障害（頻度不明）注) 腎機能不全、腎不全、急性腎障害、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、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。	1)：類薬の国内添付文書を参考に設定した。
2) 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（頻度不明）注) 乳酸アシドーシス及び脂肪の沈着による重度の肝腫大が現れることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	2):ベムリディ錠の国内添付文書を参考に設定した。
注) エムトリシタビン又はテノホビル ジソプロキシフマル酸塩を含有した医薬品の臨床試験、製造販売後調査及び自発報告等で報告された副作用	

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>(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。
<table>
<tr><th>器官分類</th><th>2%以上</th><th>0.3%以上2%未満</th></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>動悸</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛、浮動性めまい</td><td>傾眠</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>悪心、下痢</td><td>便秘、腹部膨満、嘔吐、腹痛、鼓腸、消化不良、腹部不快感、軟便</td></tr>
<tr><td>腎及び尿路障害</td><td></td><td>頻尿</td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td>寝汗、脱毛症、そう痒症、発疹</td></tr>
<tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td></td><td>関節痛</td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>食欲減退</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>ほてり</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td>疲労</td><td>倦怠感</td></tr>
<tr><td>免疫系障害</td><td></td><td>免疫再構築炎症反応症候群</td></tr>
<tr><td>精神障害</td><td></td><td>不眠症、異常な夢、 睡眠障害、抑うつ気分、悪夢、リビドー減退</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>腎クレアチニン･クリアランス減少</td></tr>
</table></td><td>(2)：第 3 相試験（GS-US-380-1489、GS-US 380 1490）に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しており、合併症や他の薬剤の併用が多いことから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</td><td>高齢者における一般的な注意喚起として設定した。</td></tr>
<tr><td>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。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。動物試験ではビクテグラビル、エムトリシタビン又はテノホビル アラフェナミドによる催奇形性（ラット及びウ</td><td>本剤の CCDS を基に設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
サギ）又は生殖機能に対する影響（ラット）は認められなかった。］ (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。［動物試験（ラット）でビクテグラビルは乳汁中に分泌され、胎児に移行することが報告されている。動物試験でテノホビルの乳汁への移行が報告されている。ビクテグラビル又はテノホビル アラフェナミドのヒト乳汁への移行の有無については不明である。テノホビル及びエムトリシタビンはヒト乳汁への移行が認められた。なお、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. 小児への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	本剤の CCDS を基に設定した。
8. 過量投与 本剤の過量投与時には、毒性の徴候について観察し、バイタルサインのモニタリングや臨床状態の観察等の一般的な支持療法を考慮すること。 ビクテグラビルは血漿蛋白との結合率が高いため、血液透析及び腹膜透析により除去される可能性は低い。エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの代謝物であるテノホビルは、血液透析により一部除去される。	本剤の CCDS を基に設定した。

ビクタルビ配合錠

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁
1　一般的名称（JAN）.....3
2　国際一般的名称（INN）.....5

1　　一般的名称（JAN）

ビクテグラビルナトリウムは、平成 30 年 9 月 13 日付薬生薬審発 0913 第 1 号により、以下のとおり JAN が通知された。

JAN：

（日本名）：ビクテグラビルナトリウム

（英　名）：Bictegravir Sodium

化学名：

（日本名）：(2*R*,5*S*,13a*R*)-7,9-ジオキソ-10-{[(2,4,6-トリフルオロフェニル)メチル]カルバモイル}-2,3,4,5,7,9,13,13a-オクタヒドロ-2,5-メタノピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-*b*][1,3]オキサアゼピン-8-オラート一ナトリウム

（英　名）：Monosodium (2*R*,5*S*,13a*R*)-7,9-dioxo-10-{[(2,4,6-trifluorophenyl)methyl]carbamoyl}-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-methanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazepin-8-olate

エムトリシタビンは、平成 16 年 7 月 16 日付薬食審査発第 0716001 号により、以下のとおり JAN が通知された。

JAN：

（日本名）：エムトリシタビン

（英　名）：Emtricitabine

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(1H)-オン

（英　名）：4-Amino-5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1H)-one

また、テノホビル アラフェナミドは、平成 27 年 5 月 18 日付薬食審査発 0518 第 5 号により、以下のとおり JAN が通知された。

JAN：

（日本名）：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

（英　名）：Tenofovir Alafenamide Fumarate

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

（英　名）：1-Methylethyl *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}
phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate hemifumarate

2　　国際一般的名称（INN）

bictegravir (WHO Drug Information, Vol.30, 2016: r-INN List 75)

emtricitabine (WHO Drug Information, Vol.13, 1999: r-INN List 42)

tenofovir alafenamide (WHO Drug Information, Vol.29, 2015: r-INN List 73)

薬生薬審発 0913 第 1 号
平 成 30 年 9 月 13 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

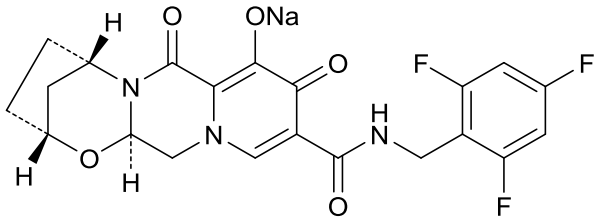
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（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。）

登録番号　30-2-B1

JAN（日本名）：ビクテグラビルナトリウム

JAN（英　名）：Bictegravir Sodium



$C_{21}H_{17}F_3N_3NaO_5$

(2*R*,5*S*,13a*R*)-7,9-ジオキソ-10-{[(2,4,6-トリフルオロフェニル)メチル]カルバモイル}-2,3,4,5,7,9,13,13a-オクタヒドロ-2,5-メタノピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-*b*][1,3]オキサアゼピン-8-オラート一ナトリウム

Monosodium (2*R*,5*S*,13a*R*)-7,9-dioxo-10-{[(2,4,6-trifluorophenyl)methyl]carbamoyl}-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-methanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazepin-8-olate

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

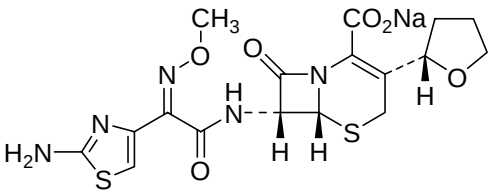
厚生労働省医薬食品局審査管理課長

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。

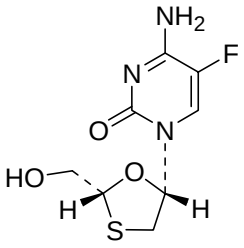
登録番号 ： 15-3-B7
ＪＡＮ（日本名） ：セフォベシンナトリウム
ＪＡＮ（英名） ： Cefovecin Sodium



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



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

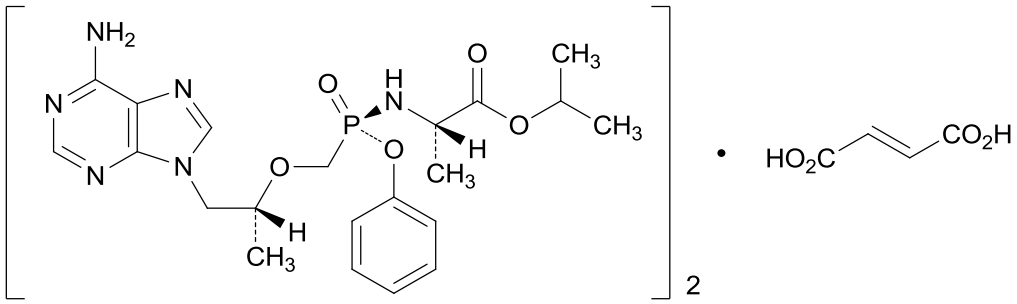
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（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。）

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

ビクタルビ配合錠

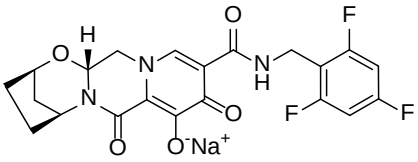
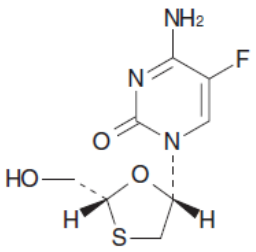
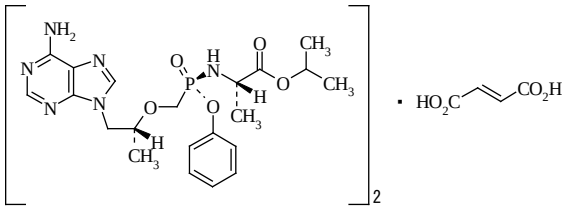
第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ギリアド・サイエンシズ株式会社

1　　毒薬･劇薬の指定審査資料のまとめ

ビクタルビ配合錠に含まれるビクテグラビルナトリウム､エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩の 3 成分のうち､ビクテグラビルナトリウムは新有効成分含有医薬品に該当する｡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の 2 成分はいずれも既に劇薬に指定されている。

化学名･別名	【ビクテグラビルナトリウム】 (2*R*,5*S*,13a*R*)-8-ヒドロキシ-7,9-ジオキソ-*N*-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5,7,9,13,13a-オクタヒドロ-2,5-メタノピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-*b*][1,3]オキサゼピン-10-カルボキサミド　一ナトリウム （注）ビクテグラビルナトリウムは、医薬品一般的名称届書を提出済みであるが、一般的名称は通知されていない。 【エムトリシタビン】 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 【テノホビル アラフェナミドフマル酸塩】 *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
構造式	【ビクテグラビルナトリウム】  【エムトリシタビン】  【テノホビル アラフェナミドフマル酸塩】 

<table>
<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、成人には 1 回 1 錠（ビクテグラビルとして 50mg、エムトリシタビンとして 200mg 及びテノホビル アラフェナミドとして 25mg）を 1 日 1 回経口投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分･分量</td><td>製剤：BIKTARVY 配合錠（仮）
1 錠中にビクテグラビルナトリウム 52.5mg（ビクテグラビルとして 50mg）、エムトリシタビン 200mg 及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩 28mg（テノホビル アラフェナミドとして 25mg）を含有する。</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>【ビクテグラビルナトリウム】
単回投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量
(mg f.b.e/kg)</th></tr>
<tr><td>マウス ♂♀</td><td>経口</td><td>>1,500</td></tr>
<tr><td>ラット ♂</td><td>経口</td><td>>1,000</td></tr>
<tr><td>サル ♂</td><td>経口</td><td>>1,000</td></tr>
</table>
f.b.e：遊離塩基換算

反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量
(mg f.b.e
/kg/日)</th><th>無毒性量
(mg f.b.e
/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>4 週間</td><td>経口</td><td>30、100
及び 1,000</td><td>1,000</td><td>毒性所見なし</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>2 週間</td><td>経口</td><td>10、30、100
及び 300</td><td>300</td><td>毒性所見なし</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>26 週間</td><td>経口</td><td>5、30
及び 300</td><td>300</td><td>毒性所見なし</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>2 週間</td><td>経口</td><td>30、100
及び 1,000</td><td>1,000</td><td>毒性所見なし</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>39 週間</td><td>経口</td><td>30、200
及び 1,000</td><td>200*</td><td>1,000 mg/kg/日：胆管過形成、肝細胞肥大、肝臓における再生性過形成及び好中球浸潤、ALT 活性の上昇</td></tr>
</table>
*: 無影響量
f.b.e：遊離塩基換算、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ</td></tr>
</table>

毒性
（つづき）

【エムトリシタビン】

単回投与毒性

動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)
マウス ♂♀	経口	>4,000
ラット ♂♀	経口	>4,000

反復投与毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	4 週間	経口	120、600及び 3,000	600	3,000 mg/kg/日：赤血球数低下、MCH、MCV及び赤血球分布幅増加、脾、心、下垂体、卵巣重量増加、精巣及び胸腺重量低下
マウス	6 ヵ月	経口	120、600及び 3,000	600	3,000 mg/kg/日：赤血球数低下、MCH、MCV、赤血球分布幅及び尿量増加 3,000 mg/kg/日（♀）：甲状腺重量増加
ラット	3 ヵ月	経口	120、600及び 3,000	600	3,000 mg/kg/日：軽度貧血、下垂体及び甲状腺重量の低値
サル	1 ヵ月	経口	80、400及び 2,000	>2,000	2,000 mg/kg/日（♀）：軟便
サル	3 ヵ月	経口	40、200及び 1,000	>1,000	毒性所見なし
サル	52 週間	経口	50、200及び 500	500	500 mg/kg/日（♀）：軽度 RBC 低下, MCH 増加

MCH：平均赤血球ヘモグロビン量、MCV：平均赤血球容積、RBC：赤血球数

毒性
（つづき）

【テノホビル アラフェナミドフマル酸塩】

単回投与毒性

動物種	投与経路	概略の致死量 (mg f.b.e/kg)
ラット ♂♀	経口	>800
イヌ ♂♀	経口	>216

f.b.e：遊離塩基換算

反復投与毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg f.b.e /kg/日)	無毒性量 (mg f.b.e /kg/日)	主な所見
マウス	13 週間	経口	8、24 及び 80	<8	8 mg/kg/日以上：鼻粘膜好中球浸潤及び嗅上皮変性 24 mg/kg/日以上 : 鼻腔内浸出液増加 80 mg/kg/日 : アポトーシス増加（直腸）
ラット	4 週間	経口	1.2、5、20、 80 及び 320	5	320 mg/kg/日：被毛の赤色化（口、鼻部）、体重増加抑制、摂餌量低下、赤血球パラメーター低値、カルシウム尿、BMD パラメーター低下、骨代謝マーカー変動、胸腺重量低値、腎皮質尿細管病変（好塩基球増加／巨大核）、胸腺萎縮及び大腿骨海綿骨萎縮 20 mg/kg/日以上 : 白血球パラメーター低値

毒性
（つづき）

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg f.b.e /kg/日)	無毒性量 (mg f.b.e /kg/日)	主な所見
ラット	26 週間	経口	4、20、及び 80	20	80 mg/kg/日 : 腎皮質尿細管巨大核、BMD パラメーター低値 80 mg/kg/日（♀）: 脛骨海綿骨萎縮 20 mg/kg/日以上 : 骨代謝関連ホルモン低値 20 mg/kg/日以上（♂）: 骨代謝マーカー高値
イヌ	4 週間	経口	0.08、0.24、0.8、2.4 及び 8	0.8	2.4 mg/kg/日以上：腎尿細管病変（好塩基球増加／巨大核）
イヌ	39 週間	経口	1.6、4.8 及び 14.4/9.6**	1.6	14.4/9.6 mg f.b.e/kg/日（♂）: 体重増加量抑制、骨代謝関連ホルモン低値 4.8 mg f.b.e/kg/日以上：PR 間隔延長、心拍数低下、QT 延長、血清 T3 低値、腎皮質尿細管変性／再生及び巨大核、肝組織マクロファージ色素沈着 14.4/9.6 mg f.b.e/kg/日：単核細胞浸潤（後眼部ブドウ膜）、肺、脾臓及び副腎の組織マクロファージ色素沈着、肝細胞細胞質の好酸性封入体、骨代謝マーカー低値
サル	4 週間	経口	2.4 及び 24	24	毒性所見なし

**: 高用量群において、重度の一般状態悪化（試験第 45 日に切迫屠殺、雄 1 匹）及び体重及び摂餌量の低値がみられたため、雄及び雌に対してそれぞれ試験第 45 及び 51 日に投与量を 14.4 mg f.b.e/kg/日から 9.6 mg f.b.e/kg/日に減量。

<table>
<tr><td></td><td>f.b.e：遊離塩基換算、BMD：骨密度、T3：トリヨードサイロニン</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>第 3 相臨床試験
＜抗 HIV 薬未治療の HIV 感染症被験者：GS-US-380-1489 試験及び 1490 試験＞
副作用発現率：21.9%（139/634 例）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>29</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>29</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>26</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>16</td></tr>
<tr><td>浮動性めまい</td><td>13</td></tr>
</table>
＜抗 HIV 薬既治療の HIV 感染症被験者：GS-US-380-1844 試験及び 1878 試験＞
副作用発現率：13.5%（77/572 例）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>21</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>8</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>7</td></tr>
<tr><td>鼓腸</td><td>7</td></tr>
<tr><td>便秘</td><td>6</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ギリアド・サイエンシズ株式会社　　製剤：輸入</td></tr>
</table>

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.1　　第3部（モジュール3）目次

該当せず

3.2.S　　原薬（Bictegravir Sodium）

3.2.S.1　　一般情報

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.1.1	-	3.2.S.1.1 Nomenclature	評価
3.2.S.1.2	-	3.2.S.1.2 Structure	評価
3.2.S.1.3	-	3.2.S.1.3 General properties	評価

3.2.S.2　　製造

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.2.1	-	3.2.S.2 Manufacturer	評価
3.2.S.2.2	-	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process and Controls	評価
3.2.S.2.3	-	3.2.S.2.3 Control of Materials	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価

3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.4	-	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermidiates	評価
3.2.S.2.4	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.4	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.4	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.4	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.4	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.4	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.2.5	-	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation	評価
3.2.S.2.6	-	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development	評価
3.2.S.2.6	[redacted]	[redacted]	評価

3.2.S.3　　特性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.3.1	-	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics	評価
3.2.S.3.2	-	3.2.S.3.2 Impurities	評価

3.2.S.4　　原薬の管理

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.4.1	-	3.2.S.4.1 Specification	評価
3.2.S.4.1	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	-	3.2.S.4.2 Analytical Procedures	評価
3.2.S.4.2	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	-	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures	評価
3.2.S.4.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	[redacted]	[redacted]	評価

3.2.S.4.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.4	-	3.2.S.4.4 Batch Analyses	評価
3.2.S.4.5	-	3.2.S.4.5 Justification of Specification	評価

3.2.S.5　　標準品及び標準物質

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.5	-	3.2.S.5 Reference Standards or Materials	評価
3.2.S.5	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価
3.2.S.5	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価
3.2.S.5	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価
3.2.S.5	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価
3.2.S.5	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価
3.2.S.5	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価
3.2.S.5	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価
3.2.S.5	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価
3.2.S.5	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価
3.2.S.5	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価
3.2.S.5	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価

3.2.S.6　　容器及び施栓系

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.6	-	3.2.S.6 Container Closure System	評価
3.2.S.6	[redacted]	[redacted]	評価

3.2.S.7　　安定性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.7.1	-	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions	評価
3.2.S.7.2	-	3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	評価
3.2.S.7.3	-	3.2.S.7.3 Stability Data	評価
3.2.S.7.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.S.7.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価

3.2.S.7.3	[redacted]C	[redacted]C	評価
3.2.S.7.3	[redacted]C	[redacted]C	評価
3.2.S.7.3	[redacted] photo	[redacted] photo	評価

3.2.S 原薬(Emtricitabine)

3.2.S.1 一般情報

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考

資料なし

3.2.S.2 製造

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.2.1	-	3.2.S.2 Manufacturer	評価

3.2.S.3 特性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考

資料なし

3.2.S.4 原薬の管理

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.4.1	-	3.2.S.4.1 Specification	評価
3.2.S.4.1	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	-	3.2.S.4.2 Analytical Procedures	評価
3.2.S.4.2	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	[redacted]	[redacted]	評価

3.2.S.5 標準品及び標準物質

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.5	-	3.2.S.5 Reference Standards or Materials	評価

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考

資料なし

3.2.S.7 安定性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考

資料なし

3.2.S 原薬(Tenofovir alafenamide fumarate)

3.2.S.1 一般情報

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考

資料なし

3.2.S.2　　製造

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.2.1	-	3.2.S.2 Manufacturer	評価

3.2.S.3　　特性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考

資料なし

3.2.S.4　　原薬の管理

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.4.1	-	3.2.S.4.1 Specification	評価
3.2.S.4.1	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	-	3.2.S.4.2 Analytical Procedures	評価
3.2.S.4.2	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	[redacted]	[redacted]	評価

3.2.S.5　　標準品及び標準物質

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.5	-	3.2.S.5 Reference Standards or Materials	評価
3.2.S.5	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価
3.2.S.5	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価
3.2.S.5	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価
3.2.S.5	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価
3.2.S.5	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価
3.2.S.5	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価
3.2.S.5	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価
3.2.S.5	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価
3.2.S.5	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価
3.2.S.5	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価
3.2.S.5	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価

3.2.S.6　　容器及び施栓系

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考

資料なし

3.2.S.7　　安定性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考

資料なし

3.2.P　製剤(B/F/TAF錠)

3.2.P.1　製剤及び処方

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.1	-	3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product	評価

3.2.P.2　製剤開発の経緯

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.2.1	-	3.2.P.2.1 Components of the Drug Product	評価
3.2.P.2.2	-	3.2.P.2.2 Drug Product	評価
3.2.P.2.3	-	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development	評価
3.2.P.2.4	-	3.2.P.2.4 Container Closure System	評価
3.2.P.2.5	-	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes	評価
3.2.P.2.6	-	3.2.P.2.6 Compatibility	評価

3.2.P.3　製造

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.3.1	-	3.2.P.3.1 Manufacturers	評価
3.2.P.3.2	-	3.2.P.3.2 Batch Formula	評価
3.2.P.3.3	-	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls	評価
3.2.P.3.4	-	3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	評価
3.2.P.3.5	-	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation	評価

3.2.P.4　添加剤の管理

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.4.1	-	3.2.P.4.1 Specifications	評価
3.2.P.4.1	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.P.4.2	-	3.2.P.4.2 Analytical Procedures	評価
3.2.P.4.3	-	3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures	評価
3.2.P.4.4	-	3.2.P.4.4 Justification of Specifications	評価
3.2.P.4.5	-	3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin	評価
3.2.P.4.5	Magnesium Stearate	Magnesium Stearate	評価
3.2.P.4.5	OPADRY II Brown [redacted]	OPADRY II Brown [redacted]	評価
3.2.P.4.6	-	3.2.P.4.6 Control of Novel Excipients	評価

3.2.P.5　製剤の管理

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.5.1	-	3.2.P.5.1 Specification	評価
3.2.P.5.1	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.P.5.2	-	3.2.P.5.2 Analytical Procedures	評価
3.2.P.5.2	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.P.5.2	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.P.5.2	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.P.5.2	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.P.5.2	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	-	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures	評価

3.2.P.5.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	[redacted]	[redacted]	評価
3.2.P.5.4	-	3.2.P.5.4 Batch Analysis	評価
3.2.P.5.5	-	3.2.P.5.5 Characterization of Impurities	評価
3.2.P.5.6	-	3.2.P.5.6 Justification of Specifications	評価
3.2.P.5.6	[redacted] Initial [redacted]	[redacted] Initial [redacted]	評価
3.2.P.5.6	[redacted] Initial [redacted]	[redacted] Initial [redacted]	評価
3.2.P.5.6	[redacted] Initial [redacted]	[redacted] Initial [redacted]	評価
3.2.P.5.6	[redacted] Initial [redacted]	[redacted] Initial [redacted]	評価

3.2.P.6 標準品及び標準物質

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.6	-	3.2.P.6 Reference Standards or Materials	評価
3.2.P.6	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価
3.2.P.6	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価
3.2.P.6	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価
3.2.P.6	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価
3.2.P.6	Lot [redacted]	Lot [redacted]	評価

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.7	-	3.2.P.7 Container Closure System	評価
3.2.P.7	[redacted]	[redacted] - Bottle, HDPE, White, 100 mL, [redacted] Minimum Wall Thickness	評価
3.2.P.7	[redacted]	[redacted] - Bottle, HDPE, White, 100 mL, [redacted] Minimum Wall Thickness	評価
3.2.P.7	[redacted]	[redacted] - Cap, Child-Resistant, Polypropylene, [redacted] Finish, White, [redacted] Innerseal (Unprinted), Pictorial	評価
3.2.P.7	[redacted]	[redacted] - Cap, Child-Resistant, Polypropylene, [redacted] Finish, White, [redacted] Innerseal, Pictorial	評価
3.2.P.7	[redacted]	[redacted] - Desiccant, 3 gram, [redacted] with Silica Gel	評価
3.2.P.7	[redacted]	[redacted] - Desiccant, 3-g, [redacted] with Silica Gel, Printed	評価
3.2.P.7	[redacted]	[redacted] - Polyester Fiber (Coil), [redacted] gram	評価

3.2.P.8 安定性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.8.1	-	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions	評価
3.2.P.8.2	-	3.2.P.8.2 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	評価
3.2.P.8.3	-	3.2.P.8.3 Stability Data	評価
3.2.P.8.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.P.8.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.P.8.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価

3.2.P.8.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.P.8.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.P.8.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.P.8.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.P.8.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.P.8.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.P.8.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.P.8.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.P.8.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.P.8.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.P.8.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.P.8.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.P.8.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.P.8.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.P.8.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.P.8.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.P.8.3	[redacted] C [redacted] RH	[redacted] C [redacted] RH	評価
3.2.P.8.3	[redacted] C stress	[redacted] C stress	評価
3.2.P.8.3	[redacted] C stress	[redacted] C stress	評価
3.2.P.8.3	[redacted] photostability	[redacted] photostability	評価
3.2.P.8.3	[redacted] in-use	[redacted] in-use	評価
3.2.P.8.3	[redacted] tablets [redacted] Assay [redacted] C [redacted] RH Statistics	[redacted] tablets [redacted] Assay [redacted] C [redacted] RH Statistics	評価
3.2.P.8.3	[redacted] tablets [redacted] C [redacted] RH Statistics	[redacted] tablets [redacted] C [redacted] RH Statistics	評価
3.2.P.8.3	[redacted] tablets [redacted] C [redacted] RH Statistics	[redacted] tablets [redacted] C [redacted] RH Statistics	評価
3.2.P.8.3	[redacted] tablets [redacted] [redacted] C [redacted] RH Statistics	[redacted] tablets [redacted] C [redacted] RH Statistics	評価
3.2.P.8.3	[redacted] tablets [redacted] C [redacted] RH Statistics	[redacted] tablets [redacted] C [redacted] RH Statistics	評価

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
	資料なし		

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
	資料なし		

3.2.A.3　添加剤

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
	資料なし		

3.2.R　各極の要求資料

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
	資料なし		

3.3　参考文献

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など	評価/参考
3.3.1	―	Antonucci V, Coleman J, Ferry JB, Johnson N, Mathe M, Scott JP, et al. Toxicological Assessment of 2-Methyltetrahydrofuran and Cyclopentyl Methyl Ether in Support of Their Use in Pharmaceutical Chemical Process Development. Org Process Res Dev 2011;15:939-41.	参考
3.3.2	―	European Chemicals Agency (ECHA). 2-methylpropan-2-ol. Available at: http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d805cf7-5096-6923-e044-00144f67d249/DISS-9d805cf7-5096-6923-e044-00144f67d249_DISS-9d805cf7-5096-6923-e044-00144f67d249.html. Accessed: 22 September 2015:	参考
3.3.3	―	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline: Assesment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk (M7). Current Step 2 version dated 09 June 2014.	参考
3.3.4	―	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline: Assesment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk (M7). Current Step 2 version dated 09 June 2014. Snodin DJ, McCrossen SD. Mutagenic impurities in pharmaceuticals: a critique of the derivation of the cancer TTC (Threshold of Toxicological Concern) and recommendations for structural-class-based limits. Regul Toxicol Pharmacol 2013;67 (2):299-316.	参考
3.3.5	―	Angelov P, Chau YK, Fryer PJ, Moloney MG, Thompson AL, Trippier PC. Biomimetic synthesis, antibacterial activity and structure-activity properties of the pyroglutamate core of oxazolomycin†. Organic & biomolecular chemistry 2012;10 (17):3472-85.	参考
3.3.6	―	Baeyer A, Villiger V. Einwirkung des Caro’schen Reagens auf Ketone. [Translation: Effect of Caro's acid on ketones] [German]. Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 1899;32:3625-33.	参考
3.3.7	―	Barrow JC, Glass KL, Selnick HG, Freidinger RM, Chang RS, O'Malley SS, et al. Preparation and Evaluation of 1,3-Diaminocyclopentane-Linked Dihydropyrimidinone Derivatives as Selective α1a -Receptor Antagonists. Bioorg Med Chem Lett 2000;10 (17):1917-20.	参考

3.3.8	—	Hase TA, Salonen K. A Non-Organometallic Method for the Synthesis of Methyl Ketones from Acyl Chlorides. Synthetic Communications 1980;10 (3):221-4.	参考
3.3.9	—	Hungate RW, Chen JL, Starbuck KE. Synthesis of Cyclic Valine Analogs. Tetrahedron Letters 1991;32 (47):6851-4.	参考
3.3.10	—	Lloyd J, Finlay HJ, Atwal K, Kover A, Prol J, Yan L, et al. Dihydropyrazolopyrimidines containing benzimidazoles as K(V)1.5 potassium channel antagonists. Bioorg Med Chem Lett 2009;19 (18):5469-73.	参考
3.3.11	—	Oikawa Y, Sugano K, Yonemitsu O. Meldrum's Acid in Organic Synthesis. 2. A General and Versatile Synthesis of β-keto Esters [Abstract]. J Org Chem 1978;43 (10):2087-8.	参考
3.3.12	—	Teasdale A, Elder D, Chang SJ, Wang S, Thompson R, Benz N, et al. Risk Assessment of Genotoxic Impurities in New Chemical Entities: Strategies To Demonstrate Control. Organic Process Research & Development 2013;17:221-30.	参考
3.3.13	—	Rowe RC, Sheskey PJ, Cook WG, Fenton ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients: Seventh Edition. Croscarmellose Sodium. American Pharmacists Association 2012a.	参考
3.3.14	—	Rowe RC, Sheskey PJ, Cook WG, Fenton ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients: Seventh Edition. Magnesium Stearate. American Pharmacists Association 2012b.	参考
3.3.15	—	Rowe RC, Sheskey PJ, Cook WG, Fenton ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients: Seventh Edition. Microcrystalline Cellulose. American Pharmacists Association 2012c.	参考

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.1 第4部（モジュール4）目次

該当せず

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
4.2.1.1.1	PC-141-2032	Antiviral Activity and Selectivity of GS-9883 in T-Cell Lines	評価
4.2.1.1.2	PC-141-2033	Effect of Human Serum and Serum Components on the Antiviral Activity of GS-9883	評価
4.2.1.1.3	PC-141-2034	Antiviral Activity and Cytotoxicity of GS-9883 in Primary CD4+ T Lymphocytes and Monocyte-Derived Macrophages	評価
4.2.1.1.4	PC-141-2035	Antiviral Activity of GS-9883 against HIV Clinical Isolates	評価
4.2.1.1.5	PC-141-2036	Inhibition of HIV-1 Integrase Strand Transfer and 3' Processing Activities by GS-9883	評価
4.2.1.1.6	PC-141-2037	Inhibition of HIV-1 Integration in MT-2 Cells by GS-9883	評価
4.2.1.1.7	PC-141-2038	*In vitro* Antiviral Activity of GS-9883 in Combination with Other Anti-retroviral Agents	評価
4.2.1.1.8	PC-141-2039	Activity of GS-9883 Against Drug-Resistant HIV-1 Mutant Variants	評価
4.2.1.1.9	PC-141-2040	Activity of GS-9883 Against INSTI-resistant Mutants of HIV-1	評価
4.2.1.1.10	PC-141-2041	Viral Resistance Selection Studies with GS-9883	評価
4.2.1.1.11	PC-141-2050	Antiviral Activity of GS-9883 against HIV-1 Clinical Isolate Clones with Integrase Strand Transfer Inhibitor Mutations	評価
4.2.1.1.12	PC-141-2051	Activity of GS-9883 Against Clinical Isolates with INSTI Resistance	評価
4.2.1.1.13	PC-141-2052	In Vitro HIV-1 Resistance Selection Studies with GS-9883	評価
4.2.1.1.14	PC-141-2054	Effects of Multiplicity of Infection (MOI) on the In Vitro Activity of GS-9883	評価
4.2.1.1.15	PC-141-2055	Antiviral activity of bictegravir (GS-9883) against site-directed integrase mutants of HIV-1 containing the T97A mutation	評価
4.2.1.1.16	PC-141-2056	HIV-1 xxLAI Resistance Selection Studies with Bictegravir	評価
4.2.1.1.17	PC-141-2057	Phenotypic Susceptibility of Bictegravir against HIV-1 Clinical Isolates of Group M, N, O and Subtypes A, B, C, D, E, F and G	評価
4.2.1.1.18	PC-141-2058	Bictegravir Has a Long Integrase-DNA Dissociation Half-Life	評価
Emtricitabine			
4.2.1.1.19	10247	DXG, FTC, and AZT: Time of Addition	参考
4.2.1.1.20	10518v2	MAGI-LU ASSAY VALIDATION 1: Inhibitory effect of FTC on HIV-1 xxLAI viral infection is independent of multiplicity of infection (MOI) of the infecting virus	参考
4.2.1.1.21	10804	In Vitro Synergy Studies with FTC and other Anti-HIV Compounds	参考

4.2.1.1.22	11773	Effect of multiplicity of infection on inhibition of HIV-1 replication by FTC	参考
4.2.1.1.23	463	Effect of Human Serum on the Anti-HIV-1 Activity of FTC, (2R-cis)-4-amino-5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-2(1H)-pyrimidinone	参考
4.2.1.1.24	470	In vitro synergy studies of FTC in combination with MKC 442, AZT, Nelfinavir (NELF), Nevirapine (NEV) against HIV	参考
4.2.1.1.25	TEIT-92-0005	Phosphates of 523W91 and 524W91: Results with dCMP Kinase	参考
4.2.1.1.26	TESF-91-0014	Phosphorylation of 523W91 and 524W91 by Calf Thymus Deoxycytidine Kinase	参考
4.2.1.1.27	TESF-92-0002	Kinetic Constants for 523W91 and 524W91 by Calf Thymus Deoxycytidine Kinase	参考
4.2.1.1.28	TEZA-92-0062	Anabolism of (-)3'-Thia-2',3'-dideoxy-5-[6-3H]fluorocytidine (524W91,(-)FTC) and (+)3'-Thia- 2',3'-dideoxy-5-[6-3H]fluorocytidine (524W91,(+)FTC) in HepG22.2.15 (P5A) Cells	参考
4.2.1.1.29	TEZA-92-0103	Anabolism of (-)3'-Thia-2',3'-dideoxy-5-[6-3H]fluorocytidine (524W91,(-)FTC) in CEM T-lymphoblast Cells	参考
4.2.1.1.30	TEZA-92-0111	Anabolism of (-)3'-Thia-2',3'-dideoxy-5-[6-3H]fluorocytidine (524W91,(-)FTC) in HepG2 (Human Hepatocellular Carcinoma) Cells	参考
4.2.1.1.31	TEZZ-93-0007	Inhibition of HeLa DNA Polymerases α, β, γ, ε, and HIV-1 Reverse Transcriptase by the Triphosphates of ddC (16Y82), (+)FTC (523W91), (-)FTC (524W91), (+)3TC (1960U90), and (-)3TC (1961U90)	参考
4.2.1.1.32	TGZZ-93-0025	Phosphorylation of the 5'-Monophosphate of 524W91 to the 5'-Di-and-5'-Triphosphate by Cellular Enzymes	参考
4.2.1.1.33	TPI 10498v2	Evaluation of the Antiviral Activity of emtricitabine against HIV-1, group M and subtype O) and HIV-2	参考
4.2.1.1.34	TPI 11148	Phenotypic Evaluation of FTC, DXG, and MCK-442 on Recombinant Clinical Isolates of HIV-1	参考
4.2.1.1.35	TPI 11419v2	Evaluation of the Antiviral Activity of Emtricitabine against HIV-1 (Group M and Subtype O) and HIV-2 using the MAGI-LU assay in cMAGI Cells.	参考
4.2.1.1.36	TPI 11985	Effect of orally administered emtricitabine [(-)-FTC] and lamivudine [3TC] in the HuPBMC-SCID mouse model of HIV-1 infection	参考
4.2.1.1.37	TPI 15883	Activity of Emtricitabine on the HIV-1 Reverse Transcriptase Mutant K65R; Biochemical and Phenotypic Analyses	参考
4.2.1.1.38	TPI 462v2	Antiviral Activity of FTC, (2R-cis)-4-amino-5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-2(1H)-pyrimidinone, against HIV-1	参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
4.2.1.1.39	PC-120-2001	Effects of Inhibitors of HIV, HCV and Host Cell Proteases on Cathepsin A-mediated Activation and Antiretroviral Activity of Tenofovir Alafenamide	評価
4.2.1.1.40	PC-120-2002	Tenofovir Alafenamide Antiviral Activity in Combination with Antiretroviral Agents	評価
4.2.1.1.41	PC-120-2003	Antiviral Activity of Tenofovir Alafenamide (GS-7340) and Tenofovir against a Panel of Animal Viruses	評価
4.2.1.1.42	PC-120-2004	Profiling of Tenofovir Alafenamide (GS-7340) Antiviral Activity against HIV-1 and HIV-2 Clinical Isolates in Primary Cells	評価
4.2.1.1.43	PC-120-2011	Tenofovir Alafenamide In Vitro Resistance Studies with Wild-Type HIV-1	評価
4.2.1.1.44	PC-120-2012	TAF In Vitro Resistance Selection Studies with TDF-Resistant HIV-1 Isolates	評価
4.2.1.1.45	PC-120-2013	In Vitro Evaluation of TAF Resistance Barrier	評価

4.2.1.1.46	PC-120-2014	In Vitro Resistance Profile of TAF against Patient-Derived Recombinant HIV-1 Isolates	評価
4.2.1.1.47	PC-120-2015	Tenofovir Alafenamide Resistance Profile in Multi-Cycle MT-2 In Vitro Assay	評価
4.2.1.1.48	PC-120-2017	Metabolism and Antiretroviral Activity of Tenofovir Alafenamide in CD4+ T Cells and Macrophages from Demographically Diverse Donors	評価
4.2.1.1.49	PC-120-2019	Development of an HIV-1 Integrase Genotyping Assay for HIV-1 Subtype AE Infected Patients	評価
4.2.1.1.50	PC-120-2021	Antiviral Activity and Cytotoxicity of TAF Metabolites	評価
4.2.1.1.51	PC-120-2022	In vitro Anti-HIV Activity of Tenofovir Alafenamide in Combination with Emtricitabine, Rilpivirine, and Efavirenz	評価
4.2.1.1.52	PC-120-2023	Tenofovir Alafenamide Loading in Primary Human CD4+ T Cell Subsets	評価
4.2.1.1.53	PC-320-2003	Tenofovir Alafenamide Demonstrates Broad Cross-Genotype Activity Against Wild-type HBV Clinical Isolates In Vitro	評価
4.2.1.1.54	PC-320-2006	CatA and CES1 Expression and Enzymatic Activation of TAF in HepG2 and HepAD38 Cells	評価
4.2.1.1.55	PC-320-2007	Antiviral Activity of TAF Against Drug-Resistant HBV Isolates	評価
Tenofovir disoproxil fumarate			
4.2.1.1.56	P2001025	Intracellular Kinetics of 14C-PMPA in Rhesus Monkeys	参考
4.2.1.1.57	P4331-00038	Activity of Tenofovir and Tenofovir Disoproxil Fumarate Against Hepatitis B Virus in Cell Culture	参考
4.2.1.1.58	PC-104-2004	Effects of the K65R Mutation on HIV-1 Replication Capacity	参考
4.2.1.1.59	PC-104-2008	In Vitro Phosphorylation of Tenofovir and Abacavir	参考
4.2.1.1.60	PC-104-2010	Effect of HIV Protease Inhibitors and Other Therapeutics on the Transport of Tenofovir by Human Renal Organic Anion Transporter Type 1 (hOAT1)	参考
4.2.1.1.61	PC-104-2011	Effect of HIV Protease Inhibitors on the Transport of Tenofovir by Human Renal Organic Anion Transporter Type 3 (hOAT3)	参考
4.2.1.1.62	PC-104-2012	In Vitro Susceptibility of HBV rtA194T Mutants to Tenofovir	参考
4.2.1.1.63	PC-174-2003	Comparative in vitro anti-HBV activity of Adefovir, Tenofovir, Entecavir, Lamivudine, Emtricitabine, and Telbivudine. Results of cross-resistance testing against clinically important HBV mutants using the recombinant HBV-baculovirus assay system	参考
4.2.1.1.64	PC-174-2004	A 48 Week Oral Dosing Study of Adefovir Dipivoxil (ADV), Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Emtricitabine (FTC), and Lamivudine (3TC), Alone and in Combination, Using the Woodchuck Model of Hepatitis B Virus Infection	参考
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate			
4.2.1.1.65	PC-164-2001	In Vitro Phosphorylation of Tenofovir and Emtricitabine	参考
4.2.1.1.66	PC-164-2005	In Vitro Resistance Selection with Tenofovir and Emtricitabine	参考

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
4.2.1.2.1	PC-141-2029	To evaluate, in LeadProfilingScreen, the activity of test compound GS-645383	評価
4.2.1.2.2	PC-141-2042	Cytotoxicity of GS-9883 in Non-Target Cell Lines and Primary Cells	評価
4.2.1.2.3	PC-141-2043	Antiviral Activity of GS-9883 against Non-HIV Viruses	評価
Emtricitabine			
4.2.1.2.4	233	Data from Clonogenic Assays CFU-GM and BFU-E and Mitochondrial Assays for TP000l and TP0004 as Compared to AZT.	参考
4.2.1.2.5	TGZZ-93-0016	Effect of Antiviral Nucleoside Analogues on Mitochondrial DNA Synthesis in Molt-4 Cells	参考
4.2.1.2.6	TGZZ-93-0023	Effect of 524W91 on Mitochondrial DNA Synthesis in Molt-4 Cells	参考
4.2.1.2.7	TPI 11963	An in vitro evaluation of the effects on cell growth and mitochondrial functions in the MT2 cell line after long term exposure to antiviral xenobiotics.	参考
4.2.1.2.8	TPI 9501	Inhibition of Human Mitochondrial DNA Polymerase by (+)FTC, (-)FTC, and DXG Triphosphates	参考
4.2.1.2.9	TPZZ-92-0055	FTC: In Vitro Autonomic Pharmacology of 524W91 and its Effects on Peripheral Autonomic Receptors	参考
4.2.1.2.10	TPZZ-93-0002	FTC: In Vitro Receptor Binding Potencies of 524W91	参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
4.2.1.2.11	PC-120-2006	In Vitro Evaluation of GS-7340 Effects on Mitochondrial DNA Content	評価
4.2.1.2.12	PC-120-2007	Cytotoxicity Profile of Tenofovir Alafenamide (GS-7340)	評価
4.2.1.2.13	PC-120-2008	Lack of TAF Cytotoxic Effect on Primary Osteoblasts at Clinically Relevant Drug Concentrations	評価
4.2.1.2.14	PC-120-2009	Cytotoxicity of Tenofovir Alafenamide (GS-7340) in Resting and Dividing Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs)	評価
4.2.1.2.15	PC-120-2016	Evaluation of Tenofovir Alafenamide (GS-7340) Effects on Human Myeloid and Erythroid Progenitors	評価
4.2.1.2.16	PC-120-2018	Tenofovir Alafenamide is Not a Substrate for Renal Organic Anion Transporters (OATs) and Does Not Exhibit OAT-Dependent Cytotoxicity	評価
Tenofovir disoproxil fumarate			
4.2.1.2.17	P1278-00042	In vitro assessment of tenofovir mitochondrial toxicity – comparison with approved NRTIs	参考
4.2.1.2.18	P4331-00037	In vitro cytotoxicity of tenofovir in various human cell types - comparison with other NRTIs	参考
4.2.1.2.19	V2000020	MDS Panlabs Spectrum ScreenTM of GS-1278 and GS-4331-05	参考
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate			
4.2.1.2.20	TX-104-2001	Mitochondrial Toxicity of Combinations of Nucleoside and Nucleotide Analogue Reverse-Transcriptase Inhibitors in	参考
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate			
4.2.1.2.21	PC-236-2012	Assessment of the Effect of Cobicistat and Other Components of STRIBILD™ on the *In Vitro* Cytotoxicity	参考
4.2.1.2.22	PC-236-2013	Assessment of the Effect of Cobicistat and Other Components of STRIBILD™ on the *in vitro* Cytotoxicity of	参考

4.2.1.3　安全性薬理試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
4.2.1.3.1	PC-141-2046	Cardiovascular Safety Pharmacology Evaluation of GS-9883 Administered by Oral Gavage to Male Telemetry-Instrumented Conscious Nonhuman Primates	評価
4.2.1.3.2	PC-141-2047	Central Nervous System Safety Pharmacology Evaluation of GS-9883 following Oral Gavage Administration to Male Wistar Han Rats	評価
4.2.1.3.3	PC-141-2048	Respiratory Safety Pharmacology Evaluation Using Head-Out Plethysmography of GS-9883 following Oral Gavage Administration to Male Wistar Han Rats	評価
4.2.1.3.4	PC-141-2049	Effect of GS-9883 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	評価
Emtricitabine			
4.2.1.3.5	477	General High Dose Pharmacology Testing Results for FTC	参考
4.2.1.3.6	TPZZ-92-0056	FTC: Effects of 524W91 on Isolated Cardiac Muscle of Rat, Guinea-Pig and Cat	参考
4.2.1.3.7	TPZZ-92-0057	FTC: Effects of 524W91 on Systolic Blood Pressure and Heart Rate of Conscious Normotensive Rats	参考
4.2.1.3.8	TPZZ-92-0076	FTC: Effects of Intravenous Injections of 524W91 on Cardiovascular, Respiratory and Autonomic Function in Anesthetized Dogs	参考
4.2.1.3.9	TPZZ-93-0001	FTC: General Pharmacology of 524W91 Over an Extended Dose Range in Mice and Rats	参考
4.2.1.3.10	TPZZ-93-0119	FTC: Effect of 524W91 on Conditioned Avoidance Responding in Rats	参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
4.2.1.3.11	D2000006	A CARDIOVASCULAR PROFILE STUDY FOLLOWING A SINGLE ORAL ADMINISTRATION OF GS-7340-02 IN THE UNRESTRAINED CONSCIOUS BEAGLE DOG	評価
4.2.1.3.12	PC-120-2005	Effects of GS-7340-03 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	評価
4.2.1.3.13	R990187	A PHARMACOLOGICAL ASSESSMENT OF THE EFFECT OF GS-7340-02 ON GASTROINTESTINAL MOTILITY IN THE RAT	評価
4.2.1.3.14	R990188	A PHARMACOLOGICAL SAFETY ASSESSMENT OF THE EFFECT OF GS-7340-02 ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF THE RAT	評価

4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
4.2.1.4.1	PC-120-2032	In Vitro Anti-HIV Activities of TAF, FTC, GS-9131, and BIC Are Not Affected by the HCV Nucleoside Inhibitor SOF	評価
4.2.1.4.2	PC-320-2001	Effect of Tenofovir Alafenamide on the Activity of HCV Inhibitors	評価
4.2.1.4.3	PC-320-2004	Effect of Protease Inhibitors on the Anti-HBV Activity of Tenofovir Alafenamide	評価

Tenofovir disoproxil fumarate			
4.2.1.4.4	PC-104-2005	Tenofovir, Abacavir and Lamivudine; Evaluation of the *In Vitro* Anti-HIV Activity of the Combination in PBMC	参考
4.2.1.4.5	PC-104-2006	Tenofovir, Didanosine and Lamivudine; Evaluation of the *In Vitro* Anti-HIV Activity of the Combination in PBMC	参考
4.2.1.4.6	PC-174-2006	Anti-HBV Activity of In Vitro Combinations of Tenofovir with Nucleoside Analogs	参考
Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide fumarate			
4.2.1.4.7	PC-380-2001	HIV-1 Triple Drug Combination Study of GS-9883, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide	評価
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate			
4.2.1.4.8	PC-164-2002	In Vitro Anti-HIV Synergy Studies of Tenofovir and Emtricitabine	参考
4.2.1.4.9	PC-183-2004	Combination Study of GS-9137 with Emtricitabine and Tenofovir	参考
Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil fumarate			
4.2.1.4.10	PC-264-2001	HIV-1 Dual Drug Combination Study of Emtricitabine, Rilpivirine, and Tenofovir	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

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
4.2.2.1.1	BA-141-2001	Validation of a Method for the Determination of GS-9883 in Wistar Han Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	評価
4.2.2.1.2	BA-141-2002	Validation of a Method for the Determination of GS-9883 in Cynomolgus Monkey Plasma by HPLC with MS/MS Detection	評価
4.2.2.1.3	BA-141-2006	Partial Validation of a Method for the Determination of GS-9883 in Rabbit Plasma by HPLC with MS/MS Detection	評価
4.2.2.1.4	BA-141-2007	Partial Validation of a Method for the Determination of GS-9883 in Sprague Dawley Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	評価
4.2.2.1.5	BA-141-2008	Validation of a Method for the Determination of GS-9883 in Mouse Plasma by HPLC with MS/MS Detection	評価
Emtricitabine			
4.2.2.1.6	6159v1	DETERMINDATION OF EMTRICITABINE IN MOUSE, MONKEY AND RABBIT PLASMA BY LC/MS/MS	参考
4.2.2.1.7	6447v5	Determination of Emtricitabine in Human, Rat, and Mouse Plasma using LC/MS/MS	参考
4.2.2.1.8	7582v1	Determination of Emtricitabine in Human or Monkey Urine by LC/MS/MS	参考
4.2.2.1.9	97-001.01	DETERMINATION OF TP-0006/96 IN HUMAN AND MONKEY PLASMA AND HUMAN URINE BY HPLC-MS (SIM)	参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
4.2.2.1.10	001092 NGE	THE DETERMINATION OF GS-1278 (R-PMPA) IN RAT PLASMA (HEPARIN) USING HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY WITH MASS SPECTROMETRIC DETECTION	評価

4.2.2.1.11	010520 PDW	THE DETERMINATION OF GS-1278 (R-PMPA) IN RHESUS MONKEY PLASMA (EDTA) USING HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC WITH MASS SPECTROMETRIC METHOD	評価
4.2.2.1.12	010521 PHZ	THE DETERMINATION OF GS-7340 IN RHESUS MONKEY PLASMA (EDTA) USING A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC WITH MASS SPECTROMETRIC METHOD	評価
4.2.2.1.13	993680 MYS	THE DETERMINATION OF GS-1278 (R-PMPA) IN DOG PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS (PBMC) USING HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY WITH MASS SPECTOMETRIC DETECTION	評価
4.2.2.1.14	AA01240-RQZ	A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC MASS SPECTOMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF TOTAL GS-1278 (R-PMPA) IN MONKEY PBMC	評価
4.2.2.1.15	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	評価
4.2.2.1.16	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	評価
4.2.2.1.17	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	評価
4.2.2.1.18	BA-120-2010	The Determination of GS-7340 in Rhesus Monkey Plasma Using High Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	評価
4.2.2.1.19	BA-120-2011	The Determination of Tenofovir in Rhesus Monkey Plasma Using High Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	評価
4.2.2.1.20	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	評価
4.2.2.1.21	BA-120-2013	A Single Dose Pharmacokinetic and Oral Bioavailability Study of GS-7340-02 in Rhesus Monkeys - A High Performance Liquid Chromatographic Mass Spectrometric Method for the Determination of Total GS-1278 (R-PMPA) in Monkey PBMC in PBS	評価
4.2.2.1.22	R-BA Tox-120-001	A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF GS-1278 (R-PMPA) IN RAT PLASMA SPECIFIC TO GILEAD SCIENCES	評価

Tenofovir disoproxil fumarate			
4.2.2.1.23	P1278-00001	VALIDATION OF AN HPLC ASSAY FOR THE QUANTITATION OF GS-1278 (PMPA) IN RAT PLASMA AND CROSS-VALIDATION IN CYNOMOLGUS MONKEY PLASMA	参考
4.2.2.1.24	P1278-00017	CROSS-VALIDATION OF AN HPLC ASSAY FOR THE QUANTIFICATION OF GS‐1278 (PMPA) IN DOG PLASMA	参考
4.2.2.1.25	P1278-00028	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Mass Spectrometric Method for the Determination of GS-1278 (R‐PMPA) in Rat Plasma (Sodium Citrate); Cross-Validation of GS-1278 (R-PMPA) in Rat Plasma (Heparin)	参考
4.2.2.1.26	P1278-00029	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF GS-1278 (R‐PMPA) IN MONKEY PLASMA (EDTA)	参考
4.2.2.1.27	P1278-00034	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF GS-1278 (R-PMPA IN RAT MILK	参考
4.2.2.1.28	P4331-0037	MINI-VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF GS-1278 (R‐PMPA) IN DOG PLASMA (EDTA)	参考
4.2.2.1.29	P4331-035-3	CROSS VALIDATION OF AN HPLC METHOD FOR THE QUANTITATION OF GS‐1278 (PMPA) IN RABBIT PLASMA AND DETERMINATION OF PMPA IN RABBIT SAMPLES	参考

4.2.2.2 吸収

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
4.2.2.2.1	AD-141-2279	Single Dose Pharmacokinetic Study of GS-9883 in Male Sprague-Dawley Rats	評価
4.2.2.2.2	AD-141-2280	Single Dose Pharmacokinetic Study of GS-9883 in Male Beagle Dogs	評価
4.2.2.2.3	AD-141-2281	Single Dose Pharmacokinetic Study of GS-9883 in Male Cynomolgus Monkeys	評価
4.2.2.2.4	AD-141-2282	Single Dose Pharmacokinetic Study of GS-9883 in Male Rhesus Monkeys	評価
4.2.2.2.5	AD-141-2284	Pharmacokinetics of GS-9883 Following Single Ascending Oral Doses in Male Cynomolgus Monkeys	評価
4.2.2.2.6	AD-141-2286	Pharmacokinetics of GS-9883 Following Single Ascending Oral Doses in Male Wistar Han Rats	評価
4.2.2.2.7	AD-141-2295	Bi-Directional Permeability of GS-9883 through Caco-2 Cell Monolayers	評価
4.2.2.2.8	AD-141-2296	Pharmacokinetics of GS-9883 (Sodium Salt) Following Single Ascending Oral Doses in Male Wistar Han Rats	評価
4.2.2.2.9	AD-141-2297	Pharmacokinetics of GS-9883 (Sodium Salt) Following Single Ascending Oral Doses in Male Cynomolgus Monkeys	評価
4.2.2.2.10	AD-141-2300	Pharmacokinetics of GS-9883 Following Single Ascending Oral Doses of GS-9883 to Female New Zealand White Rabbits	評価
4.2.2.2.11	AD-141-2306	Pharmacokinetics of GS-9883 Following Single Ascending Oral Doses of GS-9883 in Solution to Male Wistar Han Rats	評価

4.2.2.2.12	AD-141-2307	Pharmacokinetics of GS-9883 Following Single Ascending Oral Doses of GS-9883 to Male and Female Transgenic Mice	評価
Emtricitabine			
4.2.2.2.13	IUW00101	Pharmacokinetic Study in Male Mice Following Single Oral and Intravenous Administration of L-(-)-2',3'-Dideoxy-5-Fluoro-3'-Thiacytidine	参考
4.2.2.2.14	IUW00301	Pharmacokinetic Study in Male Cynomolgus Monkeys Following Single Oral and Intravenous Adminstration of L-(-)-2',3'-Dideoxy-5-Fluoro-3'-Thiacytidine	参考
4.2.2.2.15	TEIN-93-0003	FTC: Pharmacokinetics of 524W91 in Male CD-1 Mice Following Oral and Intravenous Administration	参考
4.2.2.2.16	TEIN-93-0004	FTC: EXT012: Pharmacokinetics of 100 mg/kg Oral and Intravenous 524W91 in Male CD-1 Mice	参考
4.2.2.2.17	TEZZ-93-0019	FTC: A Pharmacokinetic Study of 524W91 in Cynomolgus Monkeys following Oral and Intravenous Administration	参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
4.2.2.2.18	99-DDM-1278-001-PK	Analysis of Data from SRI Oral Bioavailability Study M059-98 of GS-7340 in Dogs	評価
4.2.2.2.19	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	評価
4.2.2.2.20	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	評価
4.2.2.2.21	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	評価
4.2.2.2.22	AD-120-2033	Plasma and Liver Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide (GS-7340) Following 7-Day Oral Administration in Male Beagle Dogs	評価
4.2.2.2.23	AD-120-2034	Plasma and Liver Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide (TAF) Following Single Oral Administration in Male Beagle Dogs	評価
4.2.2.2.24	AD-120-2037	Concentration Dependent Permeability of Tenofovir Alafenamide through the Caco-2 Cell Monolayers	評価
4.2.2.2.25	D990175-PK	Toxicokinetics of a 28-Day Oral Gavage Toxicity Study of GS‑7340-02 in the Beagle Dog	評価
4.2.2.2.26	P2000087	A Single Dose Pharmacokinetic and Oral Bioavailability Study of GS-7340-02 in Rhesus Monkeys	評価
4.2.2.2.27	P2000114-PK	Toxicokinetics from a 28 Day Toxicity Study of GS-7340-02 and Tenofovir (GS-1278) Administered Orally to Rhesus Monkeys	評価
4.2.2.2.28	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	評価
4.2.2.2.29	R990130	Tenofovir (GS-1278) Plasma Pharmacokinetics Following a Single Oral Dose of GS-7340-02 in the Male Albino Rat	評価

Tenofovir disoproxil fumarate			
4.2.2.2.30	P2000031	A Single Dose Oral Bioavailability Study of Tenofovir DF in Rhesus Monkeys	参考

4.2.2.3 分布

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
4.2.2.3.1	AD-141-2276	Pharmacokinetics, Absorption, Distribution, and Excretion of 14C-GS-9883 Following a Single Oral Administration to Rats	評価
4.2.2.3.2	AD-141-2287	In Vitro Protein Binding Determination of GS-9883 by Equilibrium Dialysis	評価
4.2.2.3.3	AD-141-2311	Human Hepatic Microsomal Binding of Bictegravir	評価
4.2.2.3.4	AD-141-2312	In Vitro Assessment of Blood Distribution of Bictegravir	評価
4.2.2.3.5	AD-141-2320	In Vitro Protein Binding Determination of GS-943389 by Equilibrium Dialysis	評価
Emtricitabine			
4.2.2.3.6	TBZZ-93-0025	Protein Binding of 524W91 in Human, Monkey, Mouse and Rabbit Plasma	参考
4.2.2.3.7	TOX092	[14C]TP-0006: A Tissue Distribution and Excretion Study in Rats	参考
4.2.2.3.8	TOX103	FTC: Toxicokinetic Study to Determine Fetal Exposures in CD-1 Mice Given TP-0006 Orally	参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
4.2.2.3.9	AD-120-2009	Absorption and Distribution of 14C-GS-7340 Following Single and Multiple Oral Doses to Dogs	評価
4.2.2.3.10	AD-120-2011	Pharmacokinetics, Absoprtion, Distribution, and Excretion of 14C-GS-7340 Following Oral Administration to Mice	評価
4.2.2.3.11	AD-120-2020	Pharmacokinetics, Absoprtion, Distribution, and Excretion of 14C-GS-7340 Following Singel Oral Administration to Rats	評価
4.2.2.3.12	AD-120-2026	Plasma Protein Binding of GS-7340	評価
4.2.2.3.13	AD-120-2044	Tenofovir Alafenamide Penetration into Cerebrospinal Fluid Following a Single Oral Dose of TAF Alone or in Combination of Cobicistat in Cynomolgus Monkeys	評価
4.2.2.3.14	D990173-BP	Analysis of Data from Oread BioSafety Study G545 "Tissue Distribution of 14C-GS-7340 in Beagle Dogs Following Oral Administration"	評価
Tenofovir disoproxil fumarate			
4.2.2.3.15	95-DDM-1278-002	Determination of Distribution of [14C]PMPA (GS-1278) in Male Rats Following Single Administration Using Whole Body Autoradiography	参考
4.2.2.3.16	96-DDM-1278-005	Placental Transfer and Pharmacokinetics of PMPA (GS-1278) in Infant Rhesus Monkeys	参考
4.2.2.3.17	97-DDM-4331-001	Tissue Distribution of [14C] GS-4331 in Beagle Dogs Following Oral Administration	参考
4.2.2.3.18	P0504-00039-1	Protein Binding of Cidofovir, Cyclic HPMPC, PMEA and PMPA in Human Plasma and Serum	参考
4.2.2.3.19	P2000116	Pharmacokinetics of Tenofovir in Healthy Adult Female Lactating Rhesus Monkeys Following a Single 30 mg/kg Subcutaneous Dose of Tenofovir	参考

4.2.2.4 代謝

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
4.2.2.4.1	AD-141-2277	Profiling and Identification of Metabolites in Selected Plasma, Urine, Bile, and Feces Samples from Rats After Oral Administration of 14C-GS-9883	評価
4.2.2.4.2	AD-141-2288	*In Vitro* Metabolism of [14C]GS-9883 in Cryopreserved Hepatocytes from Han-Wister Rats, Beagle Dogs, Cynomolgus Monkeys and Humans	評価
4.2.2.4.3	AD-141-2289	In Vitro Metabolism of GS-9883 in Hepatic Microsomal Fractions	評価
4.2.2.4.4	AD-141-2290	Cytochrome P450 Metabolic Reaction Phenotyping of GS-9883	評価
4.2.2.4.5	AD-141-2291	UDP-Glucuronosyl Transferase Phenotyping of GS-9883	評価
4.2.2.4.6	AD-141-2299	Profiling and Identification of Metabolites in Selected Plasma, Urine, Bile, and Feces Samples from Monkeys After Oral Administration of 14C-GS-9883	評価
4.2.2.4.7	AD-141-2304	Profiling and Identification of Metabolites in Selected Plasma, Urine, and Feces Samples from Transgenic Mice After Oral Administration of 14C-GS-9883	評価
Emtricitabine			
4.2.2.4.8	15247	In Vitro Evaluation of Emtricitabine (FTC) as an Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes and 5'-Uridine Diphosphate Glucuronosyl Transferase (UGT)	参考
4.2.2.4.9	15396 V1	Identification of the Principal Human Cytochrome P450 Isoenzyme(s) and Potential Glucuronidation Responsible for the Metabolism of Emtricitabine (FTC) using Human Liver Microsomes and Bactosomes Containing cDNA-Expressed Human Cytochrome P450 Isoenzymes	参考
4.2.2.4.10	TEIN-93-0015	FTC: Metabolic Disposition and Balance Studies in Male CD-1 Mice Following Oral Administration of 120 mg/kg [6-3H]524W91 (EXT020)	参考
4.2.2.4.11	TEIN-93-0016	FTC: Metabolic Disposition of 80 mg/kg Orally Administered [6‑3H]524W91 Cynomolgus Monkeys (EXT021)	参考
4.2.2.4.12	TOX063	Metabolism and Excretion of [14C]TP-0006 Following Oral Administration to Male Cynomolgus Monkeys	参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
4.2.2.4.13	AD-120-2008	Profiling and Identification of Metabolites in Selected Plasma, Urine, Bile, Feces, Bone and Liver Samples from Dogs after Oral Adminsitration of 14C-GS-7340	評価
4.2.2.4.14	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 14C-GS-7340 in vitro using CD-1 Mouse Hepatic Microsomes and Plasma	評価
4.2.2.4.15	AD-120-2017	In Vitro Activation of GS-1278, GS-4331 and GS-7340 in Primary Human Hepatocytes	評価
4.2.2.4.16	AD-120-2021	Profiling and Identification of Metabolites in Selected Plasma, Urine, Bile, and Feces Samples from Rats after Oral Administration of 14C-GS-7340	評価
4.2.2.4.17	AD-120-2023	In Vitro Metabolism of GS-7340 in Hepatic Subcellular Fractions from Dog and Human	評価
4.2.2.4.18	AD-120-2024	In Vitro Metabolism of GS-7340 in Intestinal Subcellular Fractions from Dog and Human	評価
4.2.2.4.19	AD-120-2025	In Vitro Metabolism of GS-7340 in Plasma from Dog and Human	評価

Tenofovir disoproxil fumarate			
4.2.2.4.20	96-DDM-1278-003	In Vitro Metabolism of 14C-PMPA in Human and Animal Tissues	参考
4.2.2.4.21	AD-104-2016	In Vitro Assessment of Tenofovir Disoproxil Fumarate Inhibition of Human BCRP Transporter	参考

4.2.2.5 排泄

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
4.2.2.5.1	AD-141-2283	Pharmacokinetics of GS-9883 following IV Infusion to Male Bile-Duct Cannulated Rats	評価
4.2.2.5.2	AD-141-2298	Pharmacokinetics, Absorption, and Excretion of 14C-GS-9883 Following Oral Administration to Intact and Bile Duct-Cannulated Monkeys	評価
4.2.2.5.3	AD-141-2303	Pharmacokinetics, Absorption, and Excretion of 14C-GS-9883 Following a Single Oral Administration to Transgenic Mice	評価
Tenofovir alafenamide fumarate			
4.2.2.5.4	AD-120-2007	Pharmacokinetics, Absorption, and Excretion of 14C-GS-7340 Following Oral Administration to Intact and Bile	評価
Tenofovir disoproxil fumarate			
4.2.2.5.5	96-DDM-1278-001	Effect of Dose on Recovery of 14C-PMPA Following Intravenous Administration to Sprague-Dawley Rats	参考
4.2.2.5.6	96-DDM-1278-002	A PILOT STUDY OF BILIARY EXCRETION OF [14C]-PMPA IN THE BEAGLE DOG	参考

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
4.2.2.6.1	AD-141-2273	*In Vitro* Inhibition Assessment of GS-9883 with Human Pgp and BCRP	評価
4.2.2.6.2	AD-141-2274	*In Vitro* Assessment of GS-9883 Inhibition of Human OATP1B1 and OATP1B3	評価
4.2.2.6.3	AD-141-2275	In Vitro Assessment of GS-9883 as a Substrate for Human OATP1B1 and OATP1B3	評価
4.2.2.6.4	AD-141-2278	Bi-Directional Permeability of GS-9883 Through Monolayers of P-glycoprotein and BCRP Over-expressing Cells	評価
4.2.2.6.5	AD-141-2285	In Vitro Assessment of GS-9883 Inhibition of Human OCT2 and MATE1	評価
4.2.2.6.6	AD-141-2292	Induction Potential of GS-9883 Assessed in Vitro	評価
4.2.2.6.7	AD-141-2293	In Vitro Assessment of Human Cytochrome P450 Inhibition Potential of GS‑9883	評価
4.2.2.6.8	AD-141-2294	In Vitro Assessment of Human UGT1A1 Inhibition Potential of GS-9883	評価
4.2.2.6.9	AD-141-2305	Induction Potential of Bictegravir Assessed in Human Hepatocytes	評価
4.2.2.6.10	AD-141-2308	In Vitro Assessment of Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Mechanism-Based Inhibition Potential of GS-9883	評価
4.2.2.6.11	AD-141-2310	*In Vitro* Inhibition Study of GS-9883 with the human OAT1, OAT3, OCT1 and BSEP Transporters	評価
4.2.2.6.12	AD-141-2313	Drug-Drug Interaction Liability Assessment for Bictegravir	評価
4.2.2.6.13	AD-141-2316	*In Vitro* Assessment of Human OATP Inhibition Potential of BIC, M15, M20 and M23	評価
4.2.2.6.14	AD-141-2317	*In Vitro* Assessment of Human MRP2 Inhibition Potential of BIC, M15, M20 and M23	評価

4.2.2.6.15	AD-141-2318	*In Vitro* Assessment of Inhibition Potential of Bictegravir and its Metabolites for Human Hepatic Microsomal Bilirubin Glucuronidation	評価
Emtricitabine			
4.2.2.6.16	AD-162-2005	In Vitro Assessment of Induction Potential of GS-9019 in Humans	参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
4.2.2.6.17	AD-120-2003	In Vitro Assessment of Human Liver Cytochrome P450 Inhibition Potential of GS-7340	評価
4.2.2.6.18	AD-120-2004	Cytochrome P450 Metabolic Reaction Phenotyping of GS-7340	評価
4.2.2.6.19	AD-120-2005	In Vitro Assessment of Induction Potential of GS-7340 in Humans	評価
4.2.2.6.20	AD-120-2006	In Vitro Assessment of Human UGT1A1 Inhibition Potential of GS-7340	評価
4.2.2.6.21	AD-120-2013	Effect of GS-9350 on the Bi-Directional Permeability of GS-7340 through Caco 2 Cells	評価
4.2.2.6.22	AD-120-2018	Bi-Directional Permeability of GS-7340 Through Monolayers of P glycoprotein and BCRP Over-expressing Cells	評価
4.2.2.6.23	AD-120-2019	In Vitro Assessment of GS-7340 Inhibition of Human OATP1B1, OATP1B3, Pgp and BCRP	評価
4.2.2.6.24	AD-120-2022	In Vitro Assessment of GS-7340 as a Substrate for Human OATP1B1 and OATP1B3	評価
4.2.2.6.25	AD-120-2027	Effects of HIV Protease Inhibitors and Pharmacokinetic Enhancers on the In Vitro Metabolism of GS-7340 in Human Intestinal Subcellular Fraction	評価
4.2.2.6.26	AD-120-2031	Effect of Inhibitors of Cathepsin A, Carboxylesterase1, and CYP3A4 on Metabolism of Tenofovir Alafenamide Fumarate (GS-7340) in Primary Human Hepatocytes	評価
4.2.2.6.27	AD-120-2032	Evaulation of Induction Potential of GS-7340 in Cultured Human Hepatocytes	評価
4.2.2.6.28	AD-120-2035	Effect of Cyclosporin A Pretreatment on Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide in Dogs	評価
4.2.2.6.29	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	評価
4.2.2.6.30	AD-120-2040	In Vitro Assessment of Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Mechanism-Based Inhibition Potential of GS-7340	評価
4.2.2.6.31	AD-120-2042	Effect of an OATP Inhibitor on Uptake of TAF into Primary Human Hepatocytes	評価
Tenofovir disoproxil fumarate			
4.2.2.6.32	AD-104-2001	Effect of HIV Protease Inhibitors on the Transport of Tenofovir by the Multidrug Resistance Related Proteins 2 and 4	参考
4.2.2.6.33	AD-104-2002	Lack of a Contribution from P-glycoprotein (Pgp) in the Active Tubular Secretion of Tenofovir	参考
4.2.2.6.34	AD-104-2012	In Vitro Inhibition Studies of Tenofovir with Human OCT2 and MATE1 Transporters	参考
4.2.2.6.35	PC-103-2001	In vitro interactions of acyclic nucleoside phosphonate analogs with human organic cation and anion transporters	参考
4.2.2.6.36	PC-104-2014	Lack of a Contribution from MRP1 in Tubular Re-absorption of Tenofovir	参考
4.2.2.6.37	V990172-104	The Effect of Tenofovir and Tenofovir DF on the Activities of the Cytochrome P-450 Isoforms in Human Hepatic Microsomes	参考

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate			
4.2.2.6.38	AD-236-2001	In Vitro Inhibition Studies of Elvitegravir, Emtricitabine, Tenofovir, and Cobicistat (Quad) with Human OCT2 and MATE1 Transporters	参考
4.2.2.6.39	AD-236-2003	In Vitro Inhibition of Human Pgp and BCRP by Elvitegravir, Emtricitabine and Tenofovir	参考
4.2.2.6.40	AD-236-2004	Bi-Directional Permeability of Elvitegravir, Emtricitabine, Tenofovir, and Cobicistat (Quad) through Monolayers of P-glycoprotein Over-expressing Cells	参考
4.2.2.6.41	AD-236-2005	Bi-Directional Permeability of Elvitegravir, Emtricitabine, Tenofovir, and Cobicistat (Quad) through Monolayers of BCRP Over-expressing Cells	参考
4.2.2.6.42	AD-236-2006	In Vitro Inhibition of Human OATP1B1 and OATP1B3 by Emtricitabine and Tenofovir	参考
4.2.2.6.43	AD-236-2007	In Vitro Inhibition Studies of Quad Components with Human OAT1, OAT3 and MRP4 Transporters	参考
4.2.2.6.44	AD-236-2008	In Vitro Inhibition Studies of Stribild Components with Human OCT1 and BSEP Transporters	参考
4.2.2.6.45	AD-236-2010	In vitro Interaction Study of Emtricitabine with the Human OAT1 and OAT3 Uptake Transporters	参考
4.2.2.6.46	AD-236-2011	In vitro Interaction Study of Emtricitabine and Tenofovir with the Human OCT2 Uptake Transporter	参考
4.2.2.6.47	AD-236-2012	In Vitro Inhibition of Human MRP2 ABC (Efflux) Transporter by Stribild Components Elvitegravir and Emtricitabine	参考
4.2.2.6.48	AD-236-2013	In Vitro Interaction Study of Emtricitabine with the Human MRP2 ABC (Efflux) Transporter	参考

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

提出資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Emtricitabine			
4.2.3.1.1	TTEP-93-0020	FTC: An Acute Oral Toxicity Study in the Mouse with 524W91	参考
4.2.3.1.2	TTEP-93-0021	FTC: An Acute Oral Toxicity Study in the Rat with 524W91	参考
4.2.3.1.3	TTEP-93-0023	FTC: An Acute Intravenous Toxicity Study in the Mouse with 524W91	参考
4.2.3.1.4	TTEP-93-0024	FTC: An Acute Intravenous Toxicity Study in the Rat with 524W91	参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
4.2.3.1.5	D990181	AN ACUTE ORAL GAVAGE TOXICITY STUDY OF GS-7340-02 IN THE BEAGLE DOG	評価
4.2.3.1.6	R990133	An Acute Oral Toxicity Study of GS-7340-02 in Sprague-Dawley Rats	評価
4.2.3.1.7	R990185	AN ACUTE ORAL TOXICITY STUDY OF GS-7340-02 IN THE ALBINO RAT	評価

Tenofovir disoproxil fumarate			
4.2.3.1.8	R990200	AN ACUTE ORAL GAVAGE TOXICITY STUDY OF TENOFOVIR DF (GS-4331-05) IN THE ALBINO RAT FOLLOWED BY A 14-DAY OBSERVATION PERIOD	参考

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
4.2.3.2.1	TX-141-2029	2-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-9883 in Han Wistar Rats with Bone Marrow Micronucleus Assay	評価
4.2.3.2.2	TX-141-2030	2-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-9883 in Cynomolgus Monkeys	評価
4.2.3.2.3	TX-141-2031	26-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-9883-01 in Han Wistar Rats with a 4-Week Recovery Phase	評価
4.2.3.2.4	TX-141-2032	39-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-9883-01 in Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Interim Sacrifice and a 4-Week Recovery Phase	評価
4.2.3.2.5	TX-141-2042	4-week Oral Gavage Dose Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-9883-01 in 001178-W (Wild Type) RasH2 Mice	評価
Emtricitabine			
4.2.3.2.6	IUW00701	14 Day Oral (Gavage) Toxicity Study in Mice Given FTC	参考
4.2.3.2.7	TOX022	Six Month Oral (Gavage) Toxicity Study in Mice Given FTC with 3-month Interim Kill	参考
	TOX022 Addendum	Toxicokinetic Report for a Six Month Oral (Gavage) Toxicity Study in Mice Given FTC with 3-month Interim Kill	参考
4.2.3.2.8	TOX032	52-Week Oral Toxicity Study with TP-0006 in Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Recovery Period	参考
4.2.3.2.9	TOX097	FTC: TP-0006: A 3-month Oral Gavage Study for Bioassay Dose Selection in CD Rats	参考
4.2.3.2.10	TOX118	FTC: 1-month Mouse Oral Toxicity Study of Emtricitabine Containing FTU and Two Potential Process Impurities	参考
4.2.3.2.11	TOX599	FTC: A 30 Day Oral Toxicity Study in Mice Given 524W91	参考
	TOX599 Addendum	FTC: Addendum - A 30 Day Oral Toxicity Study in Mice Given 524W91	参考
4.2.3.2.12	TOX600	FTC: A 30 Day Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys Given 524W91	参考
	TOX600 Addendum	FTC: ADDENDUM- A 30 Day Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys Given 524W91	参考
4.2.3.2.13	TOX627	FTC: A 3-Month Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys Given 524W91	参考
4.2.3.2.14	TOX628	A Six Month Oral Toxicity Study (With a Three Month Interim Sacrifice) in Mice Given 524W91	参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
4.2.3.2.15	D990175	A 28 DAY ORAL GAVAGE TOXICITY STUDY OF GS-7340-02 IN THE BEAGLE DOG	評価
4.2.3.2.16	P2000114	A 28-Day Toxicity Study of GS-7340-02 and Tenofovir (GS-1278) Administered Orally to Rhesus Monkeys	評価
4.2.3.2.17	R990139	A 7-Day Repeat Dose Oral Toxicity Study of GS-7340-02 in Sprague-Dawley Rats	評価
4.2.3.2.18	R990182	A 28 Day Oral Toxicity Study of GS-7340-02 in the Albino Rat	評価
4.2.3.2.19	TOX-120-001	A 26-WEEK ORAL GAVAGE TOXICITY STUDY OF GS-7340-02 IN THE ALBINO RAT	評価

4.2.3.2.20	TOX-120-002	A 9-MONTH ORAL GAVAGE TOXICITY STUDY OF GS-7340-02IN THE BEAGLE DOG WITH A 3 MONTH RECOVERY PERIOD FOR SELECTED ANIMALS	評価
4.2.3.2.21	TX-120-2003	A Tolerability Study of GS-7340-02 by Oral Gavage in the Non-pregnant Rabbit	評価
4.2.3.2.22	TX-120-2006	2-Week Non-GLP Oral Gavage Dose Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study of GS-7340-02 in CD-1 Mice	評価
4.2.3.2.23	TX-120-2007	13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS‑7340-02 in Mice	評価
Tenofovir disoproxil fumarate			
4.2.3.2.24	M990191	A 14-Day Repeat Dose Oral Toxicity Study of Tenofovir DF in ICR CD-1® Mice	参考
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate			
4.2.3.2.25	TX-164-2004	4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) in Male Dogs with a 4-Week Recovery Period	参考

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
4.2.3.3.1.1	TX-141-2026	Bacterial Reverse Mutation Assay Plate Incorporation Method with GS-9883	評価
4.2.3.3.1.2	TX-141-2027	Chromosomal Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes with GS-9883	評価
Emtricitabine			
4.2.3.3.1.3	18637-0-409R	Mutagenicity Test with FTC in the Salmonella - Escherichia coli/Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay	参考
4.2.3.3.1.4	K01-3154	MUTAGENICITY TEST OF FTC USING MICROORGANISMS	参考
4.2.3.3.1.5	MUT203	FTC: Salmonella/ Mammalian Microsome Assays with 524W91	参考
4.2.3.3.1.6	TOX012	In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test	参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
4.2.3.3.1.7	V990212	Salmonella - Escherichia coli/Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay with GS-7340-02	評価
4.2.3.3.1.8	V990213	L5178Y TK+/- Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay with a Confirmatory Assay with GS-7340-02	評価
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate			
4.2.3.3.1.9	TX-164-2002	Bacterial Reverse Mutation Assay with Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate	参考
4.2.3.3.1.10	TX-164-2003	In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test (L5178Y/TK+/- Mouse Lymphoma Assay) with Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate	参考

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
4.2.3.3.2.1 (4.2.3.2.1)	TX-141-2029	2-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-9883 in Han Wistar Rats with Bone Marrow Micronucleus Assay	評価
Emtricitabine			
4.2.3.3.2.2	TOX011	Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test	参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
4.2.3.3.2.3	M2000113	In Vivo Mouse Micronucleus Assay with GS-7340-02	評価
Tenofovir disoproxil fumarate			
4.2.3.3.2.4	97-TOX-4331-08	Cross-Validation of an HPLC Method for the Quantitation of GS-1278 (PMPA) in Mouse Plasma and Determination of PMPA in Mouse Plasma Samples	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

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
4.2.3.4.1.1	TX-141-2040	104-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with GS-9883-01 in Han Wistar Rats	評価
Emtricitabine			
4.2.3.4.1.2	TOX108	TP-0006: TWO-YEAR ORAL ONCOGENICITY STUDY IN CD RATS (TOX‐108)	参考
4.2.3.4.1.3	TOX109	TP-0006: TWO-YEAR ORAL ONCOGENICITY STUDY IN CD-1 MICE (TOX‐109)	参考
Tenofovir disoproxil fumarate			
4.2.3.4.1.4	M990205	AN ORAL CARCINOGENICITY STUDY OF TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE (TENOFOVIR DF) IN THE ALBINO MOUSE	参考
4.2.3.4.1.5	R990204	AN ORAL CARCINOGENICITY STUDY OF TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE (TENOFOVIR DF) IN THE ALBINO RAT	参考

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
4.2.3.4.2.1	TX-141-2047	26-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study of GS-9883-01 in 001178-T (Hemizygous) rasH2 Transgenic Mice	評価

4.2.3.4.3 その他の試験

提出資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
4.2.3.5.1.1	TX-141-2039	An Oral (Gavage) Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation of GS-9883-01 in Sprague Dawley Rats	評価
Emtricitabine			
4.2.3.5.1.2	TOX036	FTC: Study of Fertility and Early Embryonic Development of TP‐0006 Administered by Gavage to CD-1 Mice (Segment I)	参考
4.2.3.5.1.3	TTEP-95-0028	FTC: A Fertility Study in Male Rats Given 524W91 by Gavage	参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
4.2.3.5.1.4	TX-120-2012	Oral Gavage Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation with GS-7340-03 in Rats	評価

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
4.2.3.5.2.1	TX-141-2034	A Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study of GS-9883-01 by Oral Gavage in Rats	評価
4.2.3.5.2.2	TX-141-2035	A Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study of GS-9883-01 by Oral Gavage in Rabbits	評価
4.2.3.5.2.3	TX-141-2036	An Oral Gavage Embryo-Fetal Development Study with GS-9883-01 in Sprague Dawley Rats	評価
4.2.3.5.2.4	TX-141-2037	An Embryo-Fetal Development Study of GS-9883-01 by Oral Gavage in Rabbits	評価
4.2.3.5.2.5	TX-141-2038	A Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study of GS-9883-01 by Oral Gavage in Rabbits	評価
Emtricitabine			
4.2.3.5.2.6	TOX033	FTC: A Dose Range-Finding Study of the Effects of TP-0006 on Embryo/Fetal Development in Mice	参考
4.2.3.5.2.7	TOX034	FTC: A Dose Range-Finding Study of the Effects of TP-0006 on Embryo/Fetal Development in Rabbits	参考
4.2.3.5.2.8	TOX037	FTC: A Study of the Effects of TP-0006 (FTC) on Embryo/Fetal Development in Mice	参考
4.2.3.5.2.9	TOX038	FTC: A Study of the Effects of TP-0006 on Embryo/Fetal Development in Rabbits	参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
4.2.3.5.2.10	TX-120-2001	GS-7340-02: An Oral Range-finding Teratology Study in the Rat	評価
4.2.3.5.2.11	TX-120-2002	An Embryo-fetal Development Study of GS-7340-02 by Oral Gavage in Rats	評価
4.2.3.5.2.12	TX-120-2004	A Dosage Range-finding Embryo-fetal Development Study of GS‐7340-02 by Oral Gavage in Rabbits	評価
4.2.3.5.2.13	TX-120-2005	An Embryo-fetal Development Study of GS-7340-02 by Oral Gavage in Rabbits	評価

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
4.2.3.5.3.1	TX-141-2045	An Oral (Gavage) Study of the Effects of GS-9883-01 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Sprague Dawley Rats	評価

Emtricitabine			
4.2.3.5.3.2	TOX039	FTC: Pre- and Postnatal Development Study in CD-1® Mice Given TP-0006 by Gavage	参考
Tenofovir disoproxil fumarate			
4.2.3.5.3.3	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	参考
	R990202 Amendment	Tenofovir (GS-1278) Plasma Toxicokinetics from a Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of Tenofovir DF in Female Rats	参考

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

提出資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
4.2.3.6.1	TX-141-2044	Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of GS-9883 in BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts	評価
4.2.3.6.2	TX-141-2046	A Multiple Dose Phototoxicity Study to Determine the Effects of Oral Administration of GS-9883-01 on Eyes and Skin in Pigmented Rats	評価
4.2.3.6.3	TX-141-2058	GS-9883-01: An Assessment of *In Vitro* Skin Corrosion using EpiDerm™	評価
4.2.3.6.4	TX-141-2059	GS-9883-01: Assessment of Skin Irritation Using EpiDerm ™	評価
4.2.3.6.5	TX-141-2060	GS-9883-01: Assessment of Ocular Irritation using the Bovine Corneal Opacity and Permeability Assay	評価
Tenofovir alafenamide fumarate			
4.2.3.6.6	TX-120-2011	Primary Dermal Irritation/Corrosion Study with GS-7340 in Rabbits	評価
4.2.3.6.7	TX-120-2013	GS-7340-03: The Bovine Corneal Opacity and Permeability Assay (BCOP)	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
4.2.3.7.1.1	TX-141-2061	GS-9883-01: Local Lymph Node Assay in the Mouse (Individual Method)	評価
Tenofovir alafenamide fumarate			
4.2.3.7.1.2	TX-120-2014	GS-7340-03: Assessment of Skin Sensitization Potential using the Local Lymph Node Assay in the Mouse (Individual animal approach)	評価

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Emtricitabine			
4.2.3.7.2.1	TOX 146	FTC: TP-0006 - 28 Day Oral (Gavage) Immunotoxicity Study in Rats	参考

4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
4.2.3.7.3.1	D990142	Five-Day Oral Toxicity Study of GS-7340-02 and GS-7503 in Beagle Dogs	評価
4.2.3.7.3.2	R2000044	A 6-day Repeat Dose Oral Exploratory Study of GS-7340-02 in Male Sprague-Dawley Rats	評価
4.2.3.7.3.3	R990177	7-day Repeat Dose Oral Dose Toxicity Study with GS-7340-02 and GS‐7503 in Sprague-Dawley Rats	評価
4.2.3.7.3.4	R990186	A PHARMACOLOGICAL ASSESSMENT OF THE EFFECT OF THE GS-7340-02 ON THE RENAL SYSTEM OF THE RAT	評価
Tenofovir disoproxil fumarate			
4.2.3.7.3.5	R2000096	A 28-Day Oral Repeat Dose Study to Evaluate the Toxicity of Adefovir Dipivoxil (GS-0840), Tenofovir DF (GS-4331-05), or Adefovir Dipivoxil in Combination with Tenofovir DF in Male Sprague-Dawley Rats	参考

4.2.3.7.4　依存性試験

提出資料なし

4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験

提出資料なし

4.2.3.7.6　不純物の毒性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
4.2.3.7.6.1	TX-141-2041	Bacterial Reverse Mutation Assay Plate Incorporation Method with GS-001*	評価
4.2.3.7.6.2	TX-141-2043	4-Week Oral Gavage Qualification Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-9883 in Wistar Han Female Rats	評価
4.2.3.7.6.3	TX-141-2048	GS-002* and GS-003* : Bacterial Reverse Mutation Assay Using the Plate Incorporation Method	評価
Emtricitabine			
4.2.3.7.6.4	TOX 151	FTC - Bacterial Reverse Mutation Assay of TP-0006 to Qualify Degradant TP-0296	参考
4.2.3.7.6.5	TOX 152	FTC: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Study of TP-0006 To Qualify Degradant TP-0296	参考
4.2.3.7.6.6	TOX 153	A One-Month Mouse Oral Qualification Study of TP-0006 and TP‐0296 (Degradant)	参考
4.2.3.7.6.7	TX-162-2001	A One-month Oral Qualification Study of TP-0006 Produced By the Menthol Process in CD1 Mice	参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
4.2.3.7.6.8	TX-120-2008	2-week Oral Gavage Qualification Toxicity and Toxicokinetics Study of GS‐7340 in Male Rats	評価
4.2.3.7.6.9	TX-120-2021	4-week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Bridging Study with GS‐7340‐03 in Sprague-Dawley Rats	評価
Tenofovir disoproxil fumarate			
4.2.3.7.6.10	TX-164-2001	A 14-DAY ORAL GAVAGE TOXICITY STUDY COMPARING NON-DEGRADED AND DEGRADED TDF/FTC IN SPRAGUE-DAWLEY RATS	参考
4.2.3.7.6.11	TX-164-2005	A 14-day Study of Non-degraded and Degraded TDF/FTC by Oral Gavage in Rats	参考

* 新薬承認情報提供時に置き換え

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
4.2.3.7.7.1	TX-141-2033	2-Week Oral Gavage Investigative Toxicity Study with GS-9883 in Male Han Wistar Rats	評価
Tenofovir disoproxil fumarate			
4.2.3.7.7.2	95-TOX-1278-006	MUTAGENICITY TEST WITH GS-1278 (PMPA) Lot# 1016-56-26 IN THE SALMONELLA - ESCHERICHIA COLI/MAMMALIAN-MICROSOME REVERSE MUTATION ASSAY	参考
4.2.3.7.7.3	95-TOX-1278-007	MUTAGENICITY TEST ON GS-1278 (PMPA) IN THE L5178Y TK+/- MOUSE LYMPHOMA FORWARD	参考

4.3 参考文献

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など
4.3.1	—	Babusis D, Phan TK, Lee WA, Watkins WJ, Ray AS. Mechanism for Effective Lymphoid Cell and Tissue Loading Following Oral Administration of Nucleotide Prodrug GS-7340. Mol Pharm 2013;10 (2):459-66.
4.3.2	—	Birkus G, Hitchcock MJM, Cihlar T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2002;46 (3):716-23.
4.3.3	—	Birkus G, Kutty N, He GX, Mulato A, Lee W, McDermott M, et al. 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. Mol Pharmacol 2008;74 (1):92-100.
4.3.4	—	Birkus G, Wang R, Liu XH, Kutty N, MacArthur H, Cihlar T, et al. Cathepsin A is the major hydrolase catalyzing the intracellular hydrolysis of the antiretroviral nucleotide phosphonoamidate prodrugs GS-7340 and GS-9131. Antimicrob Agents Chemother 2007;51 (2):543-50.
4.3.5	—	Cherrington JM, Allen SJW, McKee BH, Chen MS. Kinetic analysis of the interaction between the diphosphate of (S)-1-(3- hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine, ddCTP, AZTTP, and FIAUTP with human DNA polymerases β and γ. Biochem Pharmacol 1994;48 (10):1986-8.
4.3.6	—	Cherrington JM, Mulato AS, Fuller MD, Chen MS. In vitro selection and characterization of HIV-1 viral isolates with reduced sensitivity to PMEA. 4th International HIV Resistance Conference; 1995 Jul; Sardinia, Italy.
4.3.7	—	Cihlar T, Bleasby K, Roy A, Pritchard J. 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]. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2004 October 30-November 2; Washington, DC, USA.
4.3.8	—	Cihlar T, Ho ES, Lin DC, Mulato AS. Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the nephrotoxicity of antiviral nucleotide analogs. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2001;20 (4-7):641-8.
4.3.9	—	Delaney WE, IV, Ray AS, Yang H, Qi X, Xiong S, Zhu Y, et al. Intracellular metabolism and in vitro activity of tenofovir against hepatitis B virus. Antimicrob Agents Chemother 2006;50 (7):2471-7.

4.3.10	—	Frick LW, Lambe CU, St. John L, Taylor LC, Nelson DJ. 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. Antimicrob Agents Chemother 1994;38 (12):2722-9.
4.3.11	—	Frick LW, St. John L, Taylor LC, Painter GR, Furman PA, Liotta DC, et al. 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. Antimicrob Agents Chemother 1993;37 (11):2285-92.
4.3.12	—	Furman PA, Davis M, Liotta DC, Paff M, Frick LW, Nelson DJ, et al. 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. Antimicrob Agents Chemother 1992;36 (12):2686-92.
4.3.13	—	Hill J. In vitro synergy studies of FTC in combination with MKC 442, AZT, Nelfinavir (NELF),Nevirapine (NEV) against HIV. Triangle Pharmaceuticals, Inc. Report No. Doc#470. July 31, 1997.
4.3.14	—	Jeong LS, Schinazi RF, Beach JW, Kim HO, Nampalli S, Shanmuganathan K, et al. Asymmetric synthesis and biological evaluation of beta-L-(2R,5S)- and alpha-L-(2R,5R)-1,3-oxathiolane-pyrimidine and -purine nucleosides as potential anti-HIV agents. J Med Chem 1993;36 (2):181-95.
4.3.15	—	Kagan RM, Lee TS, Ross L, Lloyd RM, Jr., Lewinski MA, Potts SJ. Molecular basis of antagonism between K70E and K65R tenofovir-associated mutations in HIV-1 reverse transcriptase. Antiviral Res 2007;75 (3):210-8.
4.3.16	—	Kalayjian RC, Landay A, Pollard RB, Taub DD, Gross BH, Francis IR, et al. Age-related immune dysfunction in health and in human immunodeficiency virus (HIV) disease: association of age and HIV infection with naive CD8+ cell depletion, reduced expression of CD28 on CD8+ cells, and reduced thymic volumes. J Infect Dis 2003;187 (12):1924-33.
4.3.17	—	Kienle RD, Bruyette D, Pion PD. Effects of thyroid hormone and thyroid dysfunction on the cardiovascular system. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1994;24 (3):495-
4.3.18	—	Kramata P, Downey KM, Paborsky LR. Incorporation and excision of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)guanine (PMEG) by DNA polymerase delta and epsilon in vitro. J Biol Chem 1998;273 (34):21966-71.
4.3.19	—	Lee WA, He G-X, Eisenberg E, Cihlar T, Swaminathan S, Mulato A, et al. 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. Antimicrob Agents Chemother 2005;49 (5):1898-906.
4.3.20	—	Margot NA, Waters JM, Miller MD. In Vitro Human Immunodeficiency Virus Type 1 Resistance Selections with Combinations of Tenofovir and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine. Antimicrob Agents Chemother 2006;50 (12):4087-95.
4.3.21	—	Miller MD, Anton KE, Mulato AS, Lamy PD, Cherrington JM. 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. J Infect Dis 1999;179 (1):92-100.
4.3.22	—	Murakami E, Wang T, Park Y, Hao J, Lepist EI, Babusis D, et al. Implications of Efficient Hepatic Delivery by Tenofovir Alafenamide (GS-7340) for Hepatitis B Virus Therapy [Accepted Manuscript]. Antimicrob Agents Chemother 2015;59 (6):3563-9.

4.3.23	—	Paff MT, Averett DR, Prus KL, Miller WH, Nelson DJ. 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. Antimicrob Agents Chemother 1994;38 (6):1230-8.
4.3.24	—	Painter G, St. Clair MH, Chingm S, Noblin J, Wang L, Furman PA. 524W91. Anti-HIV, Anti-Hepatitis B Virus. Drugs of the Future 1995;20 (8):761-5.
4.3.25	—	Ray AS, Vela JE, Robinson KL, Cihlar T, Rhodes GR. Efflux of Tenofovir by the Multidrug Resistance-Associated Protein 4 (MRP4) is not Affected by HIV Protease Inhibitors [poster]. 7th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV; 2005 November 13-16; Dublin, Ireland. Poster Number 91.
4.3.26	—	Rimsky LT. In vitro synergy studies with FTC and other anti-HIV compounds. Triangle Pharmaceuticals, Inc. Report No. Doc #10804. January 12, 2001.
4.3.27	—	Robbins BL, Srinivas RV, Kim C, Bischofberger N, Fridland A. 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. Antimicrob Agents Chemother 1998;42 (3):612-7.
4.3.28	—	Schinazi RF, Gosselin G, Faraj A, Korba BE, Liotta DC, Chu CK, et al. Pure nucleoside enantiomers of beta-2',3'-dideoxycytidine analogs are selective inhibitors of hepatitis B virus in vitro. Antimicrob Agents Chemother 1994;38 (9):2172-4.
4.3.29	—	Schinazi RF, McMillan A, Cannon D, Mathis R, Lloyd RM, Peck A, et al. Selective inhibition of human immunodeficiency viruses by racemates and enantiomers of cis-5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine. Antimicrob Agents Chemother 1992;36 (11):2423-31.
4.3.30	—	Stray KM, Park Y, Babusis D, Callebaut C, Cihlar T, Ray AS, et al. Tenofovir alafenamide (TAF) does not deplete mitochondrial DNA in human T-cell lines at intracellular concentrations exceeding clinically relevant drug exposures. Antiviral Res 2017;140:116-20.
4.3.31	—	Tarantal A, Marthas ML, Shaw J-P, Cundy KC, Bischofberger N. Administration of 9-[2-(R)□(phosphonomethoxy)propyl]adenine (PMPA) to gravid and infant rhesus macaques (Macaca mulatta): safety and efficacy studies. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1999;20 (4):323-33.
4.3.32	—	Tribulova N, Knezl V, Shainberg A, Seki S, Soukup T. Thyroid hormones and cardiac arrhythmias. Vascular pharmacology 2010;52 (3-4):102-12.
4.3.33	—	Van Draanen NA, Tisdale M, Parry NR, Jansen R, Dornsife RE, Tuttle JV, et al. Influence of stereochemistry on antiviral activities and resistance profiles of dideoxycytidine nucleosides. Antimicrob Agents Chemother 1994;38 (4):868-71.
4.3.34	—	Van Rompay KKA, Brignolo LL, Meyer DJ, Jerome C, Tarara R, Spinner A, et al. Biological effects of short-term or prolonged administration of 9-[2-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (tenofovir) to newborn and infant rhesus macaques. Antimicrob Agents Chemother 2004;48 (5):1469-87.
4.3.35	—	Van Rompay KKA, Durand-Gasselin L, Brignolo LL, Ray AS, Abel K, Cihlar T, et al. Chronic administration of tenofovir to rhesus macaques from infancy through adulthood and pregnancy: summary of pharmacokinetics and biological and virological effects. Antimicrob Agents Chemother 2008;52 (9):3144-60.

4.3.36	—	Wilson JE, Martin JL, Borroto-Esoda K, Hopkins S, Painter G, Liotta DC, et al. 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. Antimicrob Agents Chemother 1993;37 (8):1720-2.
4.3.37	—	Yokota T, Konno K, Shigeta S, Holý A, Balzarini J, De Clercq E. Inhibitory effects of acyclic nucleoside phosphonate analogues of hepatitis B virus DNA synthesis in HB611 cells. Antivir Chem Chemother 1994;5 (2):57-63.

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.1 第5部（モジュール5）目次

該当せず

5.2 全臨床試験一覧表

該当せず

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

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Emtricitabine			
5.3.1.1.1	FTC-110	A Study to Evaluate the Relative and Absolute Bioavailability of Emtricitabine in Healthy Volunteers	参考

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.1.2.1	GS-US-141-1233	A Phase 1, Open-label, Two-Cohort, Multiple-Period, Fixed-Sequence, Crossover Study to Evaluate 1) the Relative Bioavailability of Two GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (75/200/25 mg and 50/200/25 mg) Fixed-Dose Combination Tablets Versus a GS-9883 (75 mg) Tablet and a Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (200/25 mg) Fixed-Dose Combination Tablet Administered Simultaneously and 2) the Effect of Food on the Pharmacokinetics of GS-9883, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide When Administered as GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (75/200/25 mg and 50/200/25 mg) Fixed-Dose Combination Tablets	参考
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.1.2.2	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	参考
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate			
5.3.1.2.3	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	参考

5.3.1.3 *In Vitro - In Vivo* の関連を検討した試験報告書

提出資料なし

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
5.3.1.4.1	Covance 2100-775	Validation of a Method for the Determination of Iohexol in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection Addendum 3	参考
5.3.1.4.2	QPS 42-0725	Validation of a Method for the Determination of Voriconazole and Voriconazole N-Oxide in Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 1	参考
5.3.1.4.3	QPS 42-1219	Validation of a Method for the Determination of Rifampicin in K2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.4	QPS 60-1421	Validation of a Method for the Determination of GS-9883 in Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 2	参考
5.3.1.4.5	QPS 60-1422	Validation of a Method for the Determination of GS-9883 in Human Urine by LC-MS/MS Amendment 1	参考
Emtricitabine			
5.3.1.4.6	15401v9	Validation of Standard Bioanalytical Method No. M -02-BI 0-TP0006-02: "Determination of Emtricitabine and Tenofovir in Human Plasma and Canine Plasma by LC/MS/MS"	参考
5.3.1.4.7	20050v1	Validation of Bioanalytical Method No. M-04-BIO-TP0006-01 "Determination of Emtricitabine and Didanosine in Human Plasma by LC/MS/MS"	参考
5.3.1.4.8	2638v1	DETERMINATION OF TP-0006/96 IN HUMAN, MOUSE AND MONKEY PLASMA AND HUMAN URINE BY LC-MS (SIM)	参考
5.3.1.4.9	6879v4	DETERMINATION OF EMIVIRINE AND EMTRICITABINE IN HUMAN PLASMA USING LC/MS/MS and ABBREVIATED VALIDATION OF STANDARD 810-ANALYTICAL METHOD NO. 5887v1: DETERMINATION OF EMIVIRINE IN HUMAN PLASMA USING LC/MS/MS and ABBREVIATED VALIDATION OF STANDARD BIGANALYTICAL METHOD NO. 6159v2: DETERMINATION OF EMTRICITABINE IN MOUSE, MONKEY, RABBIT PLASMA AND MOUSE FETAL GOMOGeNATE tsY LC/MS/MS	参考
5.3.1.4.10	7536v6	Validation of Bioanalytical Method No. 6447 (Version No. 5) "Determination of Emtricitabine in Human, Rat, and Mouse Plasma by LC/MS/MS"	参考
5.3.1.4.11	8361v2	Validation of Bioanalytical Method No. 7582v1 "Determination of Emtricitabine in Human or Monkey Urine by LC/MS/MS" and Abbreviated Validation of Bioanalytical Method No. 7582v2 "Determination of Emtricitabine in Human or Monkey Urine by LC/MS/MS" (Using automated sample preparation on Packard MultiPROBE II)	参考
5.3.1.4.12	QPS 42-1236	Validation of a Method for the Determination of Emtricitabine (FTC) in Human Urine by LC-MS/MS Amendment 2	参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.1.4.13	QPS 42‑1102	Validation of a Method for the Determination of Rilpivirine in Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 3	参考
5.3.1.4.14	QPS 42-1359	Validation of a Method for the Determination of Lopinavir and Ritonavir in Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 1	参考

5.3.1.4.15	QPS 42-1369	Validation of a Method for the Determination of Dolutegravir in Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 2	参考
5.3.1.4.16	QPS 42‑1408	Validation of a Method for the Determination of Rilpivirine in Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.17	QPS 60-1115	Validation of a Method for the Determination of GS-7340 in Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 6	参考
5.3.1.4.18	QPS 60-1116	Validation of a Method for the Determination of Tenofovir in Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 3	参考
5.3.1.4.19	QPS 60-1220	Validation of a Method for the Determination of GS-7340 and Tenofovir in Human Urine by LC-MS/MS Amendment 1	参考
5.3.1.4.20	QPS 60-1352	Validation of a Method for the Determination of Tenofovir in Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.21	QPS 60-1356A	Determination of GS-7340 in Human Plasma by LC-MS/MS Supporting GS-US-320-0108 Amendment 1	参考
5.3.1.4.22	QPS 60-1356B	Determination of Tenofovir in Human Plasma by LC-MS/MS Supporting GS-US-320-0108 Amendment 2	参考
5.3.1.4.23	QPS 60-1356C	Determination of Tenofovir (TFV) in Human Plasma by LC-MS/MS Supporting GS-US-320-0108 Amendment 2	参考
5.3.1.4.24	QPS 60-1357A	Determination of GS-7340 in Human Plasma by LC-MS/MS Supporting GS-US-320-0110 Amendment 1	参考
5.3.1.4.25	QPS 60-1357B	Determination of Tenofovir in Human Plasma by LC-MS/MS Supporting GS-US-320-0110 Amendment 2	参考
5.3.1.4.26	QPS 60-1357C	Determination of Tenofovir in Human Plasma by LC-MS/MS Supporting GS-US-320-0110 Amendment 2	参考
5.3.1.4.27	QPS 60-1368	Partial Validation of a Method for the Determination of Tenofovir in Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 2	参考
5.3.1.4.28	QPS 60-1574	Validation of a Method for the Determination of Tenofovir-diphosphate (TFV-DP) in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) by LC-MS/MS Amendment 4	参考
5.3.1.4.29	QPS 60N-1356D	Determination of Tenofovir Diphosphate (TFV-DP) in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) by LC-MS/MS Supporting GS-US-320-0108 Amendment 1	参考
5.3.1.4.30	QPS 60N-1357D	Determination of Tenofovir Diphosphate (TFV-DP) in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) by LC-MS/MS Supporting GS-US-320-0110 Amendment 1	参考
Tenofovir disoproxil fumarate			
5.3.1.4.31	Covance 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 Amendment 1	参考
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.1.4.32	QPS 42-0827	Validation of a Method for the Determination of Efavirenz in Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 3	参考
5.3.1.4.33	QPS 42-0830	Validation of a Method for the Determination of Atazanavir and Ritonavir in Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 5	参考
5.3.1.4.34	QPS 42-0831	Validation of a Method for the Determination of Emtricitabine and Tenofovir in Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 6	参考
5.3.1.4.35	QPS 42-0902	Validation of a Method for the Determination of Darunavir in Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 4	参考

5.3.1.4.36	QPS 42-0931	Validation of a Method for the Determination of Ethinyl Estradiol in Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 1	参考
5.3.1.4.37	QPS 42-1226	Validation of a Method for the Determination of Norgestrel and Norgestimate in Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 1	参考
5.3.1.4.38	QPS 42-1371	Validation of a Method for the Determination of Carbamazepine and Carbamazepine-10,11-epoxide in Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.39	QPS 42-1402	Validation of a Method for the Determination of Sertraline in Human Plasma by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.40	QPS 42-1502	Partial Validation of a Method for the Determination of 17-Desacetyl Norgestimate in Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 1	参考
5.3.1.4.41	QPS 60-1343	Partial Validation of a Method for the Determination of GS-9137 and GS-9350 in Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 2	参考
Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.1.4.42	Intertek ARMET1	Method Transfer Validation Report for the Determination of Metformin in Human Plasma (K_2EDTA) Using LC-API/MS/MS	参考
5.3.1.4.43	Intertek ARMET2	Method Transfer Validation Report for the Determination of Metformin in Human Urine Using LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.44	Intertek ARMET3	Method Validation Report for the Determination of Metformin in Human Whole Blood (K_2EDTA) Using LC-MS/MS	参考
5.3.1.4.45	InVentiv 8109.123113.1	VALIDATION OF A METHOD FOR THE LC/MS/MS QUANTITATION OF GS-9857 IN HUMAN PLASMA BETWEEN 0.500 AND 1000 ng/mL	参考
5.3.1.4.46	QPS 42-0624	Determination of Midazolam, 1'-Hydroxymidazolam (1'-OH Midazolam), and 4-Hydroxymidazolam (4-OH Midazolam) in Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 1	参考
5.3.1.4.47	QPS 42-1410	Validation of a Method for the Determination of Emtricitabine (FTC) and Tenofovir (TFV) in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 1	参考
5.3.1.4.48	QPS 60-1323	Validation of a Method for the Determination of GS-7977, GS-566500, and GS-331007 in Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 5	参考
5.3.1.4.49	QPS 60-1393	Validation of a Method for the Determination of GS-5816 in Human Plasma by HPLC-MS/MS Amendment 2	参考
5.3.1.4.50	QPS 60-1433	Partial Validation of a Method for the Determination of GS-5885 in Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 3	参考
5.3.1.4.51	QPS 60-1435	Partial Validation of a Method for the Determination of Tenofovir in Acid Treated K2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 4	参考
5.3.1.4.52	QPS 60-1511	Validation of a Higher Range Method for the Determination of GS-9883 in Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 3	参考
5.3.1.4.53	QPS 60-1578	Validation of a Method for the Determination of GS-7340 in Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 1	参考
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate			
5.3.1.4.54	QPS 60-0949	Validation of a Method for the Determination of GS-9137 and GS-9350 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 6	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

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
5.3.2.1.1 (4.2.2.3.2)	AD-141-2287	In Vitro Protein Binding Determination of GS-9883 by Equilibrium Dialysis	参考
5.3.2.1.2 (4.2.2.3.4)	AD-141-2312	In Vitro Assessment of Blood Distribution of Bictegravir	参考
Emtricitabine			
5.3.2.1.3 (4.2.2.3.6)	TBZZ-93-0025	Protein Binding of 524W91 in Human, Monkey, Mouse and Rabbit Plasma	参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.2.1.4 (4.2.2.3.12)	AD-120-2026	Plasma protein binding of GS-7340	参考
Tenofovir disoproxil fumarate			
5.3.2.1.5 (4.2.2.3.18)	P0504-00039-1	Protein Binding of Cidofovir, Cyclic HPMPC, PMEA and PMPA in Human Plasma and Serum	参考

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
5.3.2.2.1 (4.2.2.4.2)	AD-141-2288	In Vitro Metabolism of [14C]GS-9883 in Cryopreserved Hepatocytes from Han-Wistar Rats, Beagle Dogs, Cynomolgus Monkeys and Humans	参考
5.3.2.2.2 (4.2.2.4.3)	AD-141-2289	In Vitro Metabolism of GS-9883 in Hepatic Microsomal Fractions	参考
5.3.2.2.3 (4.2.2.6.6)	AD-141-2292	Induction Potential of GS-9883 Assessed in Vitro	参考
5.3.2.2.4 (4.2.2.6.7)	AD-141-2293	In Vitro Assessment of Human Cytochrome P450 Inhibition Potential of GS-9883	参考
5.3.2.2.5 (4.2.2.6.8)	AD-141-2294	In Vitro Assessment of Human UGT1A1 Inhibition Potential of GS-9883	参考
5.3.2.2.6 (4.2.2.2.7)	AD-141-2295	Bi-Directional Permeability of GS-9883 through Caco-2 Cell Monolayers	参考
5.3.2.2.7 (4.2.2.6.9)	AD-141-2305	Induction Potential of Bictegravir Assessed in Human Hepatocytes	参考
5.3.2.2.8 (4.2.2.6.10)	AD-141-2308	In Vitro Assessment of Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Mechanism-Based Inhibition Potential of GS-9883	参考
5.3.2.2.9 (4.2.2.6.11)	AD-141-2310	In Vitro Inhibition Study of GS-9883 with the human OAT1, OAT3, OCT1 and BSEP Transporters	参考
5.3.2.2.10 (4.2.2.3.3)	AD-141-2311	Human Hepatic Microsomal Binding of Bictegravir	参考
Emtricitabine			
5.3.2.2.11 (4.2.2.4.8)	15247	In Vitro Evaluation of Emtricitabine (FTC) as an Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes and 5'-Uridine Diphosphate Glucuronosyl Transferase (UGT) (CRTR Project No. 48171)	参考
5.3.2.2.12 (4.2.2.4.9)	15396 V1	Identification of the principal human cytochrome P450 isoenzyme(s) and potential glucuronidation responsible for the metabolism of emtricitabine (FTC) using human liver microsomes and bactosomes containing cDNA-expressed human cytochrome P450 isoenzymes	参考
5.3.2.2.13 (4.2.2.6.16)	AD-162-2005	In Vitro Assessment of Induction Potential of GS-9019 in Humans	参考

Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.2.2.14 (4.2.2.6.17)	AD-120-2003	In Vitro Assessment of Human Liver Cytochrome P450 Inhibition Potential of GS‐7340	参考
5.3.2.2.15 (4.2.2.6.19)	AD-120-2005	In Vitro Assessment of Induction Potential of GS-7340 in Humans	参考
5.3.2.2.16 (4.2.2.6.21)	AD-120-2013	Effect of GS-9350 on the Bi-Directional Permeability of GS‐7340 through Caco 2 Cells	参考
5.3.2.2.17 (4.2.2.4.15)	AD-120-2017	In Vitro Activation of GS-1278, GS-4331 and GS-7340 in Primary Human Hepatocytes	参考
5.3.2.2.18 (4.2.2.4.17)	AD-120-2023	In Vitro Metabolism of GS-7340 in Hepatic Subcellular Fractions from Dog and Human	参考
5.3.2.2.19 (4.2.2.4.18)	AD-120-2024	In Vitro Metabolism of GS-7340 in Intestinal Subcellular Fractions from Dog and Human	参考
5.3.2.2.20 (4.2.2.4.19)	AD-120-2025	In Vitro Metabolism of GS-7340 in Plasma from Dog and Human	参考
5.3.2.2.21 (4.2.2.6.25)	AD-120-2027	Effects of HIV Protease Inhibitors and Pharmacokinetic Enhancers on the In Vitro Metabolism of GS-7340 in Human Intestinal Subcellular Fraction	参考
5.3.2.2.22 (4.2.2.6.26)	AD-120-2031	Effect of Inhibitors of Cathepsin A, Carboxylesterase 1, and CTP3A4 on Metabolism of Tenofovir Alafenamide Fumarate (GS-7340) in Primary Human Hepatocytes	参考
5.3.2.2.23 (4.2.2.6.27)	AD-120-2032	Evaluation of Induction Potential of GS-7340 in Cultured Human Hepatocytes	参考
5.3.2.2.24 (4.2.2.6.29)	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	参考
5.3.2.2.25 (4.2.2.2.24)	AD-120-2037	Concentration Dependent Permeability of TAF in the Caco-2 Cells	参考
5.3.2.2.26 (4.2.2.6.30)	AD-120-2040	In Vitro Assessment of Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Mechanism-Based Inhibition Potential of GS-7340	参考
5.3.2.2.27 (4.2.2.6.31)	AD-120-2042	Effect of an OATP Inhibitor on Uptake of TAF into Primary Human Hepatocytes	参考
Tenofovir disoproxil fumarate			
5.3.2.2.28 (4.2.2.4.20)	96-DDM-1278-003	In Vitro Metabolism of 14C-PMPA in Human and Animal Tissues	参考
5.3.2.2.29 (4.2.2.6.32)	AD-104-2001	Effect of HIV Protease Inhibitors on the Transport of Tenofovir by the Multidrug Resistance Related Proteins 2 and 4	参考
5.3.2.2.30 (4.2.2.6.37)	V990172-104	The Effect of Tenofovir and Tenofovir DF on the Activities of the Cytochrome P-450 Isoforms in Human Hepatic Microsomes	参考
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate			
5.3.2.2.31 (4.2.2.6.43)	AD-236-2007	In Vitro Inhibition Studies of Quad Components with Human OAT1, OAT3 and MRP4 Transporters	参考
5.3.2.2.32 (4.2.2.6.45)	AD-236-2010	In vitro Interaction Study of Emtricitabine with the Human OAT1 and OAT3 Uptake Transporters	参考

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

提出資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
5.3.3.1.1	GS-US-141-1218	A Phase 1, Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled, First-in-Human, Single- and Multiple-Ascending Dose Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Oral GS-9883 in Healthy Subjects and a Randomized, Open-Label, 2-Cohort, 3-Period, Crossover, Pharmacokinetic Study Evaluating the Drug Interaction Potential between Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Fixed Dose Combination Tablet and GS-9883 in Healthy Subjects	参考
5.3.3.1.2	GS-US-141-1481	A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of GS-9883 in Healthy Subjects	参考
Emtricitabine			
5.3.3.1.3	FTC-106	An Evaluation of the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of I4c-labeled Emtricitabine (FTC) in Healthy Male Volunteers	参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.3.1.4	GS-US-120-0109	A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Metabolism and Excretion of GS-7340	参考

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Emtricitabine			
5.3.3.2.1	143-001	Burroughs Wellcome Studv 143-001: A Phase I, Randomized, Single-Dose, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of 524W91 (Emtricitabine)	参考
5.3.3.2.2	FTC-101	A dose-escalation study to investigate the safety, tolerance, pharmacokinetics and antiviral activity of multiple repeat doses of emtricitabine in patients who are infected with HIV-1	参考
5.3.3.2.3	FTC-102	A Randomized, Comparative Trial of FTC Administered Once Daily vs 3TC Administered Twice-Daily to HIV-1 Infected Subjects in a 10-day Dosing Regimen	参考

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
5.3.3.3.1	GS-US-141-1478	A Phase 1, Open Label, Parallel Group, Adaptive, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of GS-9883 in Subjects with Normal and Impaired Hepatic Function	参考
5.3.3.3.2	GS-US-141-1479	A Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Adaptive Single-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of GS-9883 in Subjects with Normal and Impaired Renal Function	参考

Emtricitabine			
5.3.3.3.3	FTCB-101	FTCB-101: A Dose-Escalation Cohort Study to Investigate the Safety, Tolerance, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Single and Multiple Repeat Doses of FTC in Patients who are Infected with HBV	参考
5.3.3.3.4	FTC-107	FTC-107; An evaluation of the pharmacokinetics of emtricitabine in volunteers with varying degrees of renal impairment	参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.3.3.5	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	参考
5.3.3.3.6	GS-US-120-0114	A Phase 1, Open Label, Parallel Group, Single Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of TAF in Subjects with Normal and Impaired Hepatic Function	参考
5.3.3.3.7	GS-US-320-1615	A Phase 1, Open Label, Parallel Group, Single Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide in Subjects with Normal Hepatic Function and Subjects with Severe Hepatic Impairment	参考
Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.3.3.8	GS-US-380-1991	A Phase 1 Single Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (GS-9883/F/TAF) Fixed-Dose Combination (FDC) Tablets in Healthy Japanese and Caucasian Subjects	評価

5.3.3.4　　外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
5.3.3.4.1	GS-US-141-1485	A Phase 1 Adaptive Study to Evaluate Transporter, Cytochrome (CYP) 450-Mediated and UGT1A1 Drug-Drug Interactions Between GS-9883 and Probe Drugs	参考
Emtricitabine			
5.3.3.4.2	FTC-108	An Open-Label, Randomized Crossover Study to Evaluate the Pharmacohnetics of Emtricitabine and Famciclovir Administered Alone or in Combination in Healthy Volunteers	参考
5.3.3.4.3	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	参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.3.4.4	GS-US-120-0117	A Phase 1 Single-Dose Study Evaluating the Pharmacokinetic Drug Interaction Potential between Rilpivirine and Tenofovir Alafenamide	参考
5.3.3.4.5	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	参考
5.3.3.4.6	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	参考

5.3.3.4.7	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	参考
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.3.4.8	GS-US-311-1790	A Phase 1, Randomized, Open Label, Drug Interaction Study Evaluating the Effect of Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Fixed-Dose Combination Tablet or GS-9883 on the Pharmacokinetics of a Representative Hormonal Contraceptive Medication, Norgestimate/Ethinyl Estradiol	参考
5.3.3.4.9	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	参考
5.3.3.4.10	GS-US-311-1387	A Phase 1, Open-Label, Adaptive, Three-Part, Three Periods, Fixed Sequence Study to Evaluate the Effect of Carbamazepine on PK of TAF and GS-9883 when CBZ is administered with F/TAF or 9883/F/TAF FDC tablets in Healthy Adult Subjects	参考
5.3.3.4.11	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 Cobicistat-boosted Atazanavir in Healthy Subjects	参考
Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.3.4.12	GS-US-380-1761	A Phase 1 Study to Evaluate Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Potential between GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Fumarate (GS-9883/F/TAF) and Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed-Dose Combination (FDC) Tablets	参考
5.3.3.4.13	GS-US-380-1999	A Phase 1 Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Potential between GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide and Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 in Healthy Subjects	参考
5.3.3.4.14	GS-US-380-3908	A Phase 1, Blinded, Placebo-controlled, Two-period Crossover Drug Interaction Study to Assess the Effect of GS-9883/F/TAF on Metformin Pharmacokinetics in Healthy Subjects	参考
5.3.3.4.15	GS-US-380-3909	A Phase 1, Open Label, Multiple-Cohort, Multiple-Period, Fixed-Sequence, Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Antacid and Mineral Supplements on GS-9883 Pharmacokinetics	参考
5.3.3.4.16	GS-US-380-4017	Narratives	参考
5.3.3.4.17	GS-US-380-4270	A Phase 1, Open-Label, Fixed-Sequence Study Evaluating the Drug Interaction Potential of Bictegravir on Midazolam	参考
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir alafenamid fumarate			
5.3.3.4.18	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-Tablet Regimen and Sertraline in Healthy Subjects	参考

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
5.3.3.5.1	Pop-PK BIC QP-2017-1010	Population Pharmacokinetic Analysis of BIC	参考
5.3.3.5.2	QP 2015-1001	Quantitative Pharmacology Static Modeling Report: Quantitative Analysis and Prediction of GS-9883 drug-drug Interactions	参考
Emtricitabine			
5.3.3.5.3	13542v1	Statistical Analysis of Emtricitabine Pharmacokinetic Parameter Estimates versus Demographic Variables in Adult Healthy and HIV-Infected Populations Evaluated in Emtricitabine HIV Clinical Program	参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.3.5.4	Pop-PK TAF	Population Pharmacokinetic Analysis of TAF	参考
	Pop-PK TAF - ECFTAF	Population Pharmacokinetic Analysis of Tenofovir Alafenamide and Tenofovir following Administration of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single Tablet Regimen	参考
5.3.3.5.5	Pop-PK TAF HBV	Population Pharmacokinetic Analysis of Tenofovir Alafenamide and Tenofovir following Administration of Tenofovir Alafenamide as a Single Agent or in Combination with Emtricitabine (F/TAF)	参考
Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.3.5.6	PK-PD Report	BIC and TAF PK/PD - Tables, Figures and Listings	参考
Tenofovir disoproxil fumarate			
5.3.3.5.7	Pop-PK TDF QP-2017-1019	Population Pharmacokinetic Analysis of Tenofovir after administration of TDF in Study GS-US-320-0108 and GS-US-320-0110	参考

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
5.3.4.1.1	GS-US-141-1480	A Phase 1, Partially-Blinded, Randomized, Placebo- and Positive-Controlled Study to Evaluate the Effect of GS-9883 on the QT/QTc Interval in Healthy Subjects	評価
5.3.4.1.2	GS-US-141-1487	A Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Phase 1 Study Evaluating the Effect of GS-9883 on Renal Function as Assessed by Markers of Glomerular Filtration Rate	参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.4.1.3	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	参考

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
5.3.4.2.1	GS-US-141-1219	A Phase 1b Randomized, Double-Blinded, Sequential Cohort Placebo-Controlled Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS‑9883 in HIV-1 Infected Subjects	参考
5.3.4.2.2 (5.3.3.5.1)	PK-PD Report	BIC PK/PD - Datasets	参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.4.2.3	GS-US-120-0104	A Phase 1 Randomized, Partially-Blind, Active and Placebo Controlled, Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Antirviral Activity of GS-7340-02 Monotherapy in Antiretroviral-Naive Subjects with HIV-1	参考
5.3.4.2.4	GS-US-320-0101	A Phase 1b Randomized, Open Label, Active-Controlled Study to Assess the Safety and Viral Kinetics and Anti-HBV Activity of GS-7340 in Treatment-Naïve Adults with Chronic Hepatitis B (CHB) Infection	参考
5.3.4.2.5 (5.3.3.5.4)	PK-PD Report	TAF PK/PD - Datasets	参考
Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.4.2.6 (5.3.3.5.6)	PK-PD	BIC and TAF PK/PD - Tables, Figures and Listings	参考
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.4.2.7	PK-PD Report - ECFTAF	GEN PK/PD - Tables, Figures and Listings	参考
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate			
5.3.4.2.8	PK-PD Report - ECFTDF	STB PK/PD - Tables, Figures and Listings	参考

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir			
5.3.5.1.1	GS-US-141-1475	A Phase 2, Randomized, Double-Blinded Study of the Safety and Efficacy of GS-9883 + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults	参考
Emtricitabine			
5.3.5.1.2	FTC-303	A Randomized, Open-Label Equivalence Study of FTC versus Lamivudine in Patients on a Stable Triple Antiretroviral Therapy Regimen Containing Lamivudine, Stavudine or Zidovudine, and a Protease Inhibitor or Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor	参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.5.1.3	GS-US-320-0108	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg-Negative, Chronic Hepatitis B	参考

5.3.5.1.4	GS-US-320-0110	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg Positive, Chronic Hepatitis B	参考
Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.5.1.5	GS-US-380-1489	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	評価
5.3.5.1.6	GS-US-380-1490	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	評価
5.3.5.1.7	GS-US-380-1844	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and ABC/3TC, or a Fixed Dose Combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of GS‑9883/F/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed	評価
5.3.5.1.8	GS-US-380-1878	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir plus either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults	評価
5.3.5.1.9	GS-US-380-1961	Narratives	参考

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.5.2.1	GS-US-292-0112 Week 24	A Phase 3 Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Patients with Mild to Moderate Renal Impairment	参考
5.3.5.2.2	GS-US-292-0112 Week 144	A Phase 3 Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Patients with Mild to Moderate Renal Impairment (Week 144)	参考
5.3.5.2.3	GS-US-292-1249 Week 48	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	参考

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.5.3.1	ISE: Integrated Summary of Efficacy	Integrated Summary of Efficacy (ISE)	参考
5.3.5.3.2	ISS: Integrated Summary of Safety	Integrated Summary of Safety (ISS)	参考

5.3.5.4　その他の試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.5.4.1	PC-141-2053	Virology Analysis Plan for the GS-9883/F/TAF Phase 3 Clinical Studies	参考
5.3.5.4.2	PC-380-2002	Evaluation of HIV Protease, Reverse Transcriptase, and Integrase Deep Sequencing Using Illumina MiSeq	参考
5.3.5.4.3	PC-380-2003	Integrated Virology Study Report for GS-US-380-1489 and GS-US-380-1490	参考
5.3.5.4.4	PC-380-2004	Virology Study Report for GS-US-380-1844	参考
5.3.5.4.5	PC-380-2005	Virology Study Report for GS-US-380-1878	参考
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.5.4.6	PC-120-2024	Week 48 Virology Study Report for Study GS-US-292-1249 Evaluating E/C/F/TAF in HIV-1/HBV Coinfected Adults	参考
5.3.5.4.7	PC-120-2030	Virology Study Report for GS-US-292-0106 Cohort 1 Through Week 48	参考
5.3.5.4.8	PC-120-2010	Virology Analysis Plan for the E/C/F/TAF Clinical Studies	参考
Tenofovir alafenamide fumarate			
5.3.5.4.9	PC-320-2002	Virology Analysis Plan for Clinical Trials that Include Tenofovir Alafenamide for the Treatment of Chronic Hepatitis B	参考
5.3.5.4.10	PC-320-2008	HBV Polymerase / Reverse Transcriptase Cloning and Phenotypic Testing	参考
5.3.5.4.11	PC-320-2009	Integrated Virology Study Report for the Phase 3 Clinical Studies Evaluating TAF for the Treatment of Chronic Hepatitis B	参考
5.3.5.4.12	PC-320-2011	Evaluation of HBV Polymerase/Reverse Transcriptase Deep Sequencing Using Illumina MiSeq	参考

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

提出資料なし

5.3.7　患者データー覧表及び症例記録

提出資料なし

5.4 参考文献

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など
5.4.1	―	Aldir I, Horta A, Serrado M. Single-tablet regimens in HIV: does it really make a difference? Curr Med Res Opin 2014;30 (1):89-97.
5.4.2	―	Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-Positive Patients Starting Antiretroviral Therapy Between 1996 and 2013: A Collaborative Analysis of Cohort Studies. The Lancet HIV 2017:1-9.
5.4.3	―	Costagliola D. Demographics of HIV and aging. Curr Opin HIV AIDS 2014;9 (4):294-301.
5.4.4	―	Descovy, Gilead Sciences Ireland UC. Descovy 200 mg/10 mg film-coated tablets. Summary of Product Characteristics (SmPC). County Cork, Ireland. Revised 31 March. 2017:
5.4.5	―	DESCOVY®, Gilead Sciences Inc. DESCOVY® (emtricitabine and tenofovir alafenamide) tablets, for oral use. U. S. Prescribing Information. Foster City, CA. Revised April. 2017:
5.4.6	―	Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr 2012;61 (4):441-7.
5.4.7	―	European AIDS Clinical Society (EACS). European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines Version 8.2 January, 2017.
5.4.8	―	European Medicines Agency (EMEA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection. April 2016, 2016.
5.4.9	―	Friis-Møller N, Thiebaut R, Reiss P, Weber R, Monforte AdA, Wit SD, et al. Predicting The Risk of Cardiovascular Disease in HIV-Infected Patients: The Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2010;00:1-11.
5.4.10	―	Gallant J, Thompson M, DeJesus E, Voskuhl G, Wei X, Zack J, et al. Novel Integrase Strand Transfer Inhibitor Bictegravir 10 Day Monotherapy in HIV-1–Infected Patients [Poster PW-030]. ASM Microbe; 2016 16-20 June; Boston, MA.
5.4.11	―	Genvoya, Gilead Sciences International Limited. Genvoya 150mg/150mg/200mg/10mg film coated tablets. Summary of Product Characteristics (SmPC). Cambridge, UK. Revised 26 May. 2017:
5.4.12	―	GENVOYA®, Gilead Sciences Inc. GENVOYA® (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide) tablets, for oral use. U.S. Prescribing Information. Foster City, CA. Revised April. 2017:
5.4.13	―	Gunthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2016:191-210. vol 316).
5.4.14	―	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Fact Sheet 2016. Available at: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf. 2016.
5.4.15	―	Koteff J, Borland J, Chen S, Song I, Peppercorn A, Koshiba T, et al. A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and paraaminohippurate clearance in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2013;75 (4):990-6.

5.4.16	—	Liu F, Ranmal S, Batchelor HK, Orlu-Gul M, Ernest TB, Thomas IW, et al. Patient-Centred Pharmaceutical Design to Improve Acceptability of Medicines: Similarities and Differences in Paediatric and Geriatric Populations. Drugs 2014;74 (16):1871-89.
5.4.17	—	McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavirlamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. J Infect Dis 2011;203 (12):1791-801.
5.4.18	—	Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. Lancet 1998;352 (9142):1725-30.
5.4.19	—	Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining Morbidity and Mortality Among Patients With Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. N Eng J Med 1998;338 (13):853-60.
5.4.20	—	Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) Available at: http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. Last Updated 14 July. 2016.
5.4.21	—	Reyataz, Bristol Myers Squibb. Reyataz (atazanavir) highlights of prescribing information. Updated September 2016. 2016:
5.4.22	—	Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. Lancet 2008;371 (9622):1417-26.
5.4.23	—	Sax PE, DeJesus E, Crofoot G, Ward D, Benson P, Dretler R, et al. Bictegravir versus dolutegravir, each with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. The lancet. HIV 2017.
5.4.24	—	Sterne J, Hernán M, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. Lancet 2005;366 (9483):378-84.
5.4.25	—	Sterrantino G, Santoro L, Bartolozzi D, Trotta M, Zaccarelli M. Self-reported adherence supports patient preference for the single tablet regimen (STR) in the current cART era. Patient preference and adherence 2012;6:427-33.
5.4.26	—	TRIUMEQ, GlaxoSmithKline. TRIUMEQ (abacavir, dolutegravir, and lamivudine) tablets, for oral use. US Prescribing Information. Research Triangle Park, NC. Revised March. 2017a:
5.4.27	—	Triumeq, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A. Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg film-coated tablets. Summary of Product Characteristics (SmPC). Poznan, Poland. Revised 22 February. 2017b:
5.4.28	—	U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment. Guidance for Industry. Silver Spring, MD. November, 2015.
5.4.29	—	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. Antiretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements — Clinical Considerations for Accelerated and Traditional Approval Oct, 2002.

5.4.30	—	Vemlidy, Gilead Sciences International Ltd. Vemlidy 25 mg film-coated tablets. Summary of Product Characteristics (SmPC). January. 2017:
5.4.31	—	VEMLIDY®, Gilead Sciences Inc. VEMLIDY® (tenofovir alafenamide) tablets, for oral use. U.S. Prescribing Information. Foster City, CA. Revised November. 2016:
5.4.32	—	Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. J Infect Dis 2010;201 (3):318-30.