

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤

劇薬、処方箋医薬品^注ビクトアルビ[®]配合錠BIKTARVY[®] COMBINATION TABLETS

[薬価基準収載]

(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剤)

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

| | |
|---------------------------------|--|
| 剤形 | フィルムコーティング錠 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬、処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること） |
| 規格・含量 | 1錠中ビクテグラビルナトリウム52.5 mg（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28 mg（テノホビル アラフェナミドとして25 mg）を含有 |
| 一般名 | 和名：ビクテグラビルナトリウム（JAN）、エムトリシタビン（JAN）、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩（JAN） 洋名：Bictegravir Sodium（JAN）、Emtricitabine（JAN）、Tenofovir Alafenamide Fumarate（JAN） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2019年3月26日 薬価基準収載年月日：2019年4月3日 販売開始年月日：2019年4月8日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：ギリアド・サイエンシズ株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | ギリアド・サイエンシズ株式会社 メディカルサポートセンター TEL：0120-506-295 FAX：03-5958-2959 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日及び会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ： https://www.g-station-plus.com/ta/hiv/biktarvy |

本IFは2025年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の「医薬品情報検索ページ」

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

IF 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

(2020年4月改訂)

目次

| | |
|------------------------------|-----------|
| I. 概要に関する項目 | 1 |
| 1. 開発の経緯 | 1 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 2 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 3 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 3 |
| 6. RMPの概要 | 3 |
| II. 名称に関する項目 | 4 |
| 1. 販売名 | 4 |
| 2. 一般名 | 4 |
| 3. 構造式又は示性式 | 5 |
| 4. 分子式及び分子量 | 5 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 | 6 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 6 |
| III. 有効成分に関する項目 | 7 |
| 1. 物理化学的性質 | 7 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 9 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 10 |
| IV. 製剤に関する項目 | 11 |
| 1. 剤形 | 11 |
| 2. 製剤の組成 | 11 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 11 |
| 4. 力価 | 12 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 12 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 12 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 12 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 12 |
| 9. 溶出性 | 13 |
| 10. 容器・包装 | 13 |
| 11. 別途提供される資材類 | 13 |
| 12. その他 | 13 |
| V. 治療に関する項目 | 14 |
| 1. 効能又は効果 | 14 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 14 |
| 3. 用法及び用量 | 15 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 16 |
| 5. 臨床成績 | 17 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 52 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 52 |
| 2. 薬理作用 | 52 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 56 |
| 1. 血中濃度の推移 | 56 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 62 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 63 |
| 4. 吸収 | 64 |
| 5. 分布 | 65 |
| 6. 代謝 | 68 |
| 7. 排泄 | 71 |

| | | |
|--------------|-----------------------------------|------------|
| 8. | トランスポーターに関する情報 | 72 |
| 9. | 透析等による除去率 | 72 |
| 10. | 特定の背景を有する患者 | 73 |
| 11. | その他 | 77 |
| VIII. | 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 78 |
| 1. | 警告内容とその理由 | 78 |
| 2. | 禁忌内容とその理由 | 78 |
| 3. | 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 78 |
| 4. | 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 78 |
| 5. | 重要な基本的注意とその理由 | 78 |
| 6. | 特定の背景を有する患者に関する注意 | 80 |
| 7. | 相互作用 | 82 |
| 8. | 副作用 | 85 |
| 9. | 臨床検査結果に及ぼす影響 | 89 |
| 10. | 過量投与 | 90 |
| 11. | 適用上の注意 | 90 |
| 12. | その他の注意 | 90 |
| IX. | 非臨床試験に関する項目 | 91 |
| 1. | 薬理試験 | 91 |
| 2. | 毒性試験 | 94 |
| X. | 管理的事項に関する項目 | 102 |
| 1. | 規制区分 | 102 |
| 2. | 有効期間 | 102 |
| 3. | 包装状態での貯法 | 102 |
| 4. | 取扱い上の注意点 | 102 |
| 5. | 患者向け資材 | 102 |
| 6. | 同一成分・同効薬 | 102 |
| 7. | 国際誕生年月日 | 102 |
| 8. | 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 102 |
| 9. | 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 103 |
| 10. | 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 103 |
| 11. | 再審査期間 | 103 |
| 12. | 投薬期間制限に関する情報 | 103 |
| 13. | 各種コード | 103 |
| 14. | 保険給付上の注意 | 103 |
| XI. | 文献 | 104 |
| 1. | 引用文献 | 104 |
| 2. | その他の参考文献 | 111 |
| XII. | 参考資料 | 112 |
| 1. | 主な外国での発売状況 | 112 |
| 2. | 海外における臨床支援情報 | 115 |
| XIII. | 備考 | 119 |
| 1. | 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | 119 |
| 2. | その他の関連資料 | 119 |

略語表

| 略語 | 略語内容 |
|------------------|--|
| 3TC | ラミブジン |
| ABC | アバカビル |
| ART | 抗レトロウイルス療法 |
| ATV | アタザナビル |
| BIC | ビクテグラビル |
| CC ₅₀ | 50%細胞毒性濃度 |
| COBI | コビシスタット |
| DRV | ダルナビル |
| ESRD | 末期腎不全 |
| FDC | 固定用量配合錠 |
| FTC | エムトリシタビン |
| FTC-TP | エムトリシタビン 5'-三リン酸 |
| GFR | 糸球体ろ過量 |
| HBV | B型肝炎ウイルス |
| HCV | C型肝炎ウイルス |
| INSTI | インテグラーゼ阻害薬 |
| LOCF | Last Observation Carried Forward 試験終了時のデータが欠測の場合、試験期間中の最終測定時の値で補完する方法 |
| mtDNA | ミトコンドリア DNA |
| NHBE | ヒト気管支/気管上皮細胞 |
| NNRTI | 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 |
| NONMEM | 非線形混合効果モデル |
| PBMC | 末梢血単核細胞 |
| P-gp | P糖蛋白 |
| PI | プロテアーゼ阻害薬 |
| RMP | 医薬品リスク管理計画書 |
| RTV | リトナビル |
| STR | 1錠レジメン |
| TAF | テノホビル アラフェナミド |
| TAM | チミジンアナログ変異 |
| TDF | テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 |
| TFV | テノホビル |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビクトルビ配合錠は、ビクテグラビル (BIC; B)、エムトリシタピン (FTC; F)、テノホビル アラフェナミド (TAF) フマル酸塩の固定用量配合錠 (FDC) である。

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ことを目標としている。『抗 HIV 治療ガイドライン』(令和 6 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業 HIV 感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究班 2025 年 3 月改訂) には、初回治療で用いる ART として、「バックボーン」と呼ばれるヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) 2 剤と、「キードラッグ」と呼ばれる強力な抗 HIV 薬の組み合わせが推奨されている¹⁾。

「キードラッグ」として、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)、リトナビル又はコピシスタット併用のプロテアーゼ阻害薬 (PI) が推奨されているが、効果の高い薬剤が開発されるにしたがって、臨床現場では、ART の忍容性、長期安全性及び服薬アドヒアランスの最適化が重要視されるようになってきている。さらに近年は、HIV 感染症患者の高齢化に伴う非 AIDS 関連合併症予防の観点も加わり、長期的に薬剤耐性を起こさずレジメンを単純化できる有効かつ安全な治療法に対するニーズが高まっている¹⁻³⁾。

ビクトルビ配合錠の成分である BIC は、米ギリアド・サイエンシズ社 (ギリアド社) が開発した、1 日 1 回投与に適した薬物動態プロファイルを有する INSTI である。開発にあたっては、バックボーンとしてガイドラインで推奨されている組み合わせの 1 つである FTC 及び TAF を併用し、臨床試験を行い、有効性及び安全性が確認された⁴⁻¹¹⁾。

ギリアド社はこの結果に基づき、BIC、FTC、TAF を FDC として製剤化、米国では 2018 年 2 月、欧州では同年 6 月に承認され、BIKTARVY[®] の商品名で販売されている。

ビクトルビ配合錠は、HIV 感染症患者に対する長期投与の治療薬として、強力な抗ウイルス活性を有し、1 日 1 回 1 錠レジメン (single tablet regimen : STR) で、長径約 15mm、短径約 8mm の FDC である。STR では服薬アドヒアランスに加え¹²⁻¹⁴⁾、長期の HIV 感染症の進行リスクが減少することも示されている¹⁵⁾ことから、ビクトルビ配合錠も高齢患者等の服薬アドヒアランスの向上と長期の有効性が期待される。

日本では、2018 年 12 月にギリアド社の日本法人がビクトルビ配合錠として申請を行い、HIV-1 感染症を効能又は効果として 2019 年 3 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

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てビクトルビ配合錠と ABC/DTG/3TC 又は DTG+F/TAF を比較検討した海外第 III 相試験 (1489 試験・1490 試験)^{5,7)} の併合解析において、FDA スナップショットアルゴリズムによる投与 48 週時点の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者の割合 (検証的解析項目) は、ビクトルビ配合錠群と ABC/DTG/3TC 群、DTG+F/TAF 群の群間差の両側 95% 信頼区間の下限值が事前に設定したマージン-12% を上回ったことから [ABC/DTG/3TC 群との群間差 (95% 信頼区間) : -2.1% (-5.9% ~ 1.6%)、DTG+F/TAF 群との群間差 (95% 信頼区間) : -1.9% (-5.6% ~ 1.8%)]、ビクトルビ配合錠群は ABC/DTG/3TC 群、DTG+F/TAF 群の双方に対し、非劣性が検証された。(「V-5-(4) 検証的試験」の項参照)

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 (ABC/DTG/3TC レジメン) からビクトルビ配合錠への切り替えを検討した海外第Ⅲ相試験 (1844 試験)⁹⁾において、FDA スナップショットアルゴリズムによる投与 48 週時点の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者の割合 (検証的解析項目) は、ビクトルビ配合錠群と ABC/DTG/3TC 群の群間差の両側 95.002%信頼区間の上限値が事前に設定したマージン 4%を下回ったことから [群間差 (95.002%信頼区間): 0.7% (-1.0% ~ 2.8%)]、ビクトルビ配合錠群は ABC/DTG/3TC 群に対し、非劣性が検証された。(「V-5-(4) 検証的試験」の項参照)
3. 抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象として既存治療 (ATV 又は DRV を含むレジメン) からビクトルビ配合錠への切り替えを検討した海外第Ⅲ相試験 (1878 試験)¹¹⁾において、FDA スナップショットアルゴリズムによる投与 48 週時点の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者の割合 (検証的解析項目) は、ビクトルビ配合錠群と ARV 又は DRV を含むレジメンの継続投与群の群間差の両側 95.002%信頼区間の上限値が事前に設定したマージン 4%を下回ったことから [群間差 (95.002%信頼区間): -0.0% (-2.5% ~ 2.5%)]、ビクトルビ配合錠群は ARV 又は DRV を含む継続投与群に対し、非劣性が検証された。(「V-5-(4) 検証的試験」の項参照)
4. 抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象として既存治療 (DTG+F/TAF 又は F/TDF) からビクトルビ配合錠への切り替えを検討した海外第Ⅲ相試験 (4030 試験)¹⁶⁾において、FDA スナップショットアルゴリズムによる投与 48 週時点の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった被験者の割合 (検証的解析項目) は、ビクトルビ配合錠群と DTG+F/TAF 群の群間差の両側 95.001%信頼区間の上限値が事前に設定したマージン 4%を下回ったことから [群間差 (95.001%信頼区間): -0.7% (-2.8% ~ 1.0%)]、ビクトルビ配合錠群は DTG+F/TAF 群に対し、非劣性が検証された。(「V-5-(4) 検証的試験」の項参照)
5. 耐性検査を実施し結果が得られた 3 つの第Ⅲ相試験において、ビクトルビ配合錠の成分に対して、新たな耐性変異の発現は認められなかった。(「V-5-(4)-1) 有効性検証試験②③④」の項参照)
6. ビクトルビ配合錠の安全性 (「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)
重大な副作用として、腎不全又は重度の腎機能障害 (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 (脂肪肝) (頻度不明) があらわれることがある。主な副作用として、頭痛、浮動性めまい、悪心、下痢、疲労 (2%以上) が報告されている。

3. 製品の製剤学的特性

1. ビクトルビ配合錠は、ビクテグラビルナトリウム、エムトリシタピン、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩の 3 成分を含有する配合錠である。(「IV-2-(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤」の項参照)
2. ビクトルビ配合錠は、1 日 1 回 1 錠、食事の有無にかかわらず服用できる配合錠である。(「V-3. 用法及び用量」及び「Ⅶ-1-(4)-1) 食事の影響」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、 適正使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
|------------------------------|----|---------------------|
| RMP | 有 | (「I.6. RMPの概要」の項参照) |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料 | 無 | — |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | — |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 | — |

本剤の適応である「HIV-1 感染症」は希少疾病として指定されている。

(2025 年 5 月 9 日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| 安全性検討事項 | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---------------|---------------|----------|---------------|--------------------|----------|---|-------------|-------------|--------------------|
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】 | 【重要な不足情報】 | | | | | | | | | | |
| 免疫再構築炎症反応症候群 腎毒性 骨関連の事象／骨密度減少 HIV-1／HBV 重複感染症患者におけるビクタルビ配合錠投与中止後の肝炎再燃 乳酸アシドーシス及び重度の肝腫大 | 膵炎 体脂肪の再分布／蓄積 腎排泄に関わる OCT2 及び MATE1 のトランスポーターを介した相互作用 | 長期使用 妊婦への投与時の安全性 日本人 HIV-1 感染症患者における安全性 | | | | | | | | | | |
| 有効性に関する検討事項 | | | | | | | | | | | | |
| 日本人 HIV-1 感染症患者における有効性 長期使用時における有効性（薬剤耐性及び交差耐性の発現を含む） | | | | | | | | | | | | |
| ↓上記に基づく安全性監視のための活動 | | ↓上記に基づくリスク最小化のための活動 | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>医薬品安全性監視計画の概要</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>一般使用成績調査</td> </tr> <tr> <td>特定使用成績調査（妊産婦）</td> </tr> <tr> <th>有効性に関する調査・試験の計画の概要</th> </tr> <tr> <td>一般使用成績調査</td> </tr> </tbody> </table> | | 医薬品安全性監視計画の概要 | 通常の医薬品安全性監視活動 | 追加の医薬品安全性監視活動 | 一般使用成績調査 | 特定使用成績調査（妊産婦） | 有効性に関する調査・試験の計画の概要 | 一般使用成績調査 | <table border="1"> <thead> <tr> <th>リスク最小化計画の概要</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動： なし</td> </tr> </tbody> </table> | リスク最小化計画の概要 | 通常のリスク最小化活動 | 追加のリスク最小化活動： なし |
| 医薬品安全性監視計画の概要 | | | | | | | | | | | | |
| 通常の医薬品安全性監視活動 | | | | | | | | | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | | | | | | | | | | | | |
| 一般使用成績調査 | | | | | | | | | | | | |
| 特定使用成績調査（妊産婦） | | | | | | | | | | | | |
| 有効性に関する調査・試験の計画の概要 | | | | | | | | | | | | |
| 一般使用成績調査 | | | | | | | | | | | | |
| リスク最小化計画の概要 | | | | | | | | | | | | |
| 通常のリスク最小化活動 | | | | | | | | | | | | |
| 追加のリスク最小化活動： なし | | | | | | | | | | | | |

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

(2024 年 7 月 19 日時点)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビクタルビ®配合錠

(2) 洋名

BIKTARVY® Combination Tablets

(3) 名称の由来

海外における商品名「Biktarvy」の表音から命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ビクテグラビルナトリウム（JAN）

エムトリシタビン（JAN）

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

ビクテグラビルナトリウム

Bictegravir Sodium（JAN）

Bictegravir（INN）

エムトリシタビン

Emtricitabine（JAN／INN）

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

Tenofovir Alafenamide Fumarate（JAN）

Tenofovir alafenamide（INN）

(3) ステム（stem）

ビクテグラビルナトリウム

HIV インテグラーゼ阻害薬：-tegravir

エムトリシタビン

ヌクレオシド系抗ウイルス薬又は抗腫瘍薬、シタラビン又はアザシチジン誘導体：-citabine

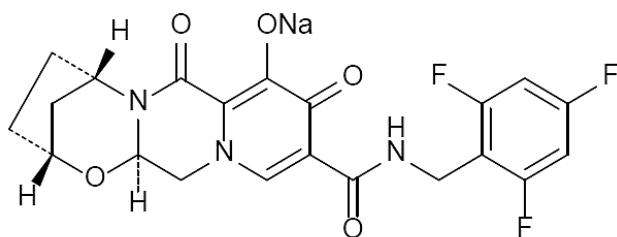
テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

抗ウイルス薬：-vir

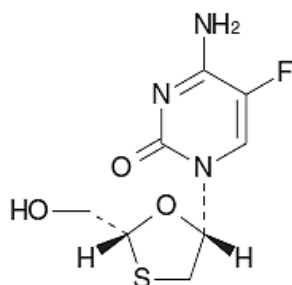
ホスホン誘導体：-fovir

3. 構造式又は示性式

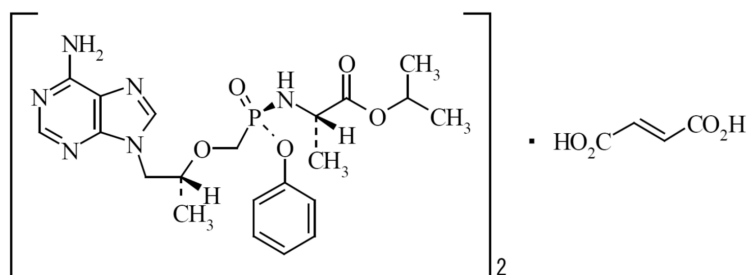
ビクテグラビルナトリウム



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



4. 分子式及び分子量

ビクテグラビルナトリウム

分子式：C₂₁H₁₇F₃N₃NaO₅

分子量：471.36

エムトリシタビン

分子式：C₈H₁₀FN₃O₃S

分子量：247.25

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

分子式：(C₂₁H₂₉N₆O₅P)₂・C₄H₄O₄

分子量：1069.00

5. 化学名（命名法）又は本質

ビクテグラビルナトリウム

Monosodium (2*R*,5*S*,13*aR*)-7,9-dioxo-10- $\{[(2,4,6\text{-trifluorophenyl)methyl]carbamoyl}\}$ -2,3,4,5,7,9,13,13*a*-octahydro-2,5-methanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazepin-8-olate(IUPAC)

エムトリシタビン

4-Amino-5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-one (IUPAC)

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

1-Methylethyl *N*-[(*S*)- $\{[(1*R*)-2-(6\text{-amino-9*H*purin-9-yl)-1\text{-methylethoxy}]\text{methyl}\}$ phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate hemifumarate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ビクテグラビルナトリウム

慣用名：BIC

治験成分記号：GS-9883

エムトリシタビン

慣用名：FTC

治験成分記号：GS-9019, TP-0006

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

慣用名：TAF

治験成分記号：GS-7340（テノホビル アラフェナミド）

GS-7340-03（テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ビクテグラビルナトリウム

微黄白色～黄色の固体

エムトリシタビン

白色～帯黄白色の粉末

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

白色～灰白色又は白色～くすんだ黄赤色の粉末

(2) 溶解性

ビクテグラビルナトリウム (20℃～25℃)

| 溶媒 | 溶解度 (mg/mL) | 日本薬局方の表現 |
|---------------------|-------------|----------|
| 酢酸 | > 170 | 溶けやすい |
| <i>N</i> -メチルピロリジノン | 14 | やや溶けにくい |
| ジメチルスルホキシド | 4.7 | 溶けにくい |
| メタノール | 0.6 | 極めて溶けにくい |
| 水 (pH8.8) | 0.3 | 極めて溶けにくい |
| 水 (pH1.8, 4.6, 7.8) | 0.1 | ほとんど溶けない |
| ジクロロメタン | 0.06 | ほとんど溶けない |
| エタノール | 0.06 | ほとんど溶けない |

エムトリシタビン (25℃)

| 溶媒 | 溶解度 (mg/mL) | 日本薬局方の表現 |
|----------------|-------------|----------|
| 水 | 112 | 溶けやすい |
| メタノール | 113 | 溶けやすい |
| 0.1 mol/L HCl | 170 | 溶けやすい |
| 0.1 mol/L NaOH | 115 | 溶けやすい |
| アセトニトリル | 4 | 溶けにくい |
| 酢酸イソプロピル | 0.3 | 極めて溶けにくい |

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 (20℃)

| 溶媒 | 溶解度 (mg/mL) | 日本薬局方の表現 |
|--------------|-------------|----------|
| メタノール | 189 | 溶けやすい |
| エタノール (99.5) | 69.6 | やや溶けやすい |
| 2-プロパノール | 27.7 | やや溶けにくい |
| 水 (pH 3.8) | 21.7 | やや溶けにくい |
| アセトン | 9.16 | 溶けにくい |
| アセトニトリル | 2.30 | 溶けにくい |
| トルエン | 0.14 | 極めて溶けにくい |

(3) 吸湿性

ビクテグラビルナトリウム

25℃、相対湿度 80%保存において、重量増加は 0.8%であり、吸湿性は認められなかった。

エムトリシタビン

25℃、相対湿度 5~90%保存において、吸湿性を示さなかった。

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

25℃、相対湿度 5%から 95%保存において、可逆的に吸収した水分量は 1.0%以下であり、ほとんど吸湿性を示さなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

ビクテグラビルナトリウム

融点：約 330℃（分解）

エムトリシタビン

融点：約 155℃

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

融点：約 132℃

(5) 酸塩基解離定数

ビクテグラビルナトリウム

$pK_a = 8.6$

エムトリシタビン

$pK_a = 2.65$

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

$pK_a = 3.96$

(6) 分配係数

ビクテグラビルナトリウム

$\text{Log } P = 1.45$ (1-オクタノール/pH 6.0 の緩衝液)

エムトリシタビン

$\text{Log } P = -0.43$ (オクタノール/水)

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

$\text{Log } P = 1.6$ (1-オクタノール/pH 7 のリン酸塩緩衝液)

(7) その他の主な示性値

ビクテグラビルナトリウム

該当資料なし

エムトリシタビン

旋光度：-137.9° (1% w/v メタノール 25℃)

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ビクテグラビルナトリウム

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 | |
|--------|------------|--|------------------------|------------------------|-----|
| 長期保存試験 | 30°C/75%RH | 48 ヶ月* | 二重ポリエチレン袋及び高密度ポリエチレン容器 | 規格内 | |
| 加速試験 | 40°C/75%RH | 6 ヶ月 | 二重ポリエチレン袋及び高密度ポリエチレン容器 | 規格内 | |
| 苛酷試験 | 温度 | -20°C又は60°C/なりゆき湿度 | 2 週間 | 二重ポリエチレン袋及び高密度ポリエチレン容器 | 規格内 |
| | 光 | 総照度120万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m ² 以上照射 | | ペトリ皿 | 規格内 |

試験項目：性状（外観）、類縁物質、光学純度、水分、定量法、粉末 X 線回折測定、微生物限度（加速試験及び苛酷試験を除く）

*：継続中

エムトリシタビン

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------|--------------------|-------|------------------------|-----|
| 長期保存試験 | 25°C/60%RH | 48 ヶ月 | 二重ポリエチレン袋及び高密度ポリエチレン容器 | 規格内 |
| 加速試験 | 40°C/75%RH | 6 ヶ月 | 二重ポリエチレン袋及び高密度ポリエチレン容器 | 規格内 |
| 苛酷試験 | -20°C又は60°C/なりゆき湿度 | 4 週間 | 二重ポリエチレン袋及び高密度ポリエチレン容器 | 規格内 |

試験項目：性状（外観）、類縁物質、光学純度（苛酷試験を除く）、水分、定量法

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|---------|--|--------|------------------------|-----|
| 長期保存試験 | 5°C | 48 ヶ月* | 二重ポリエチレン袋及び高密度ポリエチレン容器 | 規格内 |
| 加速試験 | 25°C/60%RH | 6 ヶ月 | 二重ポリエチレン袋及び高密度ポリエチレン容器 | 規格内 |
| 苛酷試験（光） | 総照度120万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m ² 以上照射 | | ガラスシャーレ（無包装/アルミニウム包装） | 規格内 |

試験項目：性状（外観）、類縁物質、水分、定量法、融点（苛酷試験を除く）、粉末 X 線回折測定

*：継続中

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

ビクテグラビルナトリウム

赤外吸収スペクトル測定法

液体クロマトグラフィー

エムトリシタビン

赤外吸収スペクトル測定法

液体クロマトグラフィー

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

赤外吸収スペクトル測定法

定量法：

ビクテグラビルナトリウム

液体クロマトグラフィー

エムトリシタビン

液体クロマトグラフィー

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 剤形の外観及び性状

| | | | |
|------|---|--|---|
| 販売名 | ビクトルビ®配合錠 | | |
| 色・剤形 | 紫褐色のフィルムコーティング錠 | | |
| 外形 |  |  |  |
| 大きさ | 長径 | 短径 | 重量 |
| | 約 15 mm | 約 8 mm | 約 721 mg |

(3) 識別コード

GSI・9883

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（活性成分）の含量：

1錠中ビクテグラビルナトリウム 52.5 mg（ビクテグラビルとして 50 mg）、エムトリシタピン 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩 28 mg（テノホビル アラフェナミドとして 25 mg）含有

添加剤

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、三酸化鉄、マクロゴール 4000、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、酸化チタン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

| 試験 | | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------|----|---|------|--|-----|
| 長期保存試験 | | 25°C/60%RH | 36ヵ月 | PTP 包装 | 規格内 |
| 加速試験 | | 40°C/75%RH | 6ヵ月 | | 規格内 |
| 苛酷試験 | 温度 | -20°C | 4週間 | | 規格内 |
| | | 50°C/なりゆき湿度 | 1週間 | | 規格内 |
| 長期保存試験 | | 25°C/60%RH 30°C/75%RH | 36ヵ月 | 100 mL の白色高密度 ポリエチレン製容器 (シリカゲル3 g 入り) / 閉 栓 | 規格内 |
| 加速試験 | | 40°C/75%RH | 6ヵ月 | | |
| 苛酷試験 | 温度 | -20°C | 1週間 | | |
| | | 50°C/なりゆき湿度 | 1週間 | | |
| 苛酷試験 | 光 | 総照度120万 lx・hr 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m ² 以上照射 | | ペトリ皿 (無包装/アルミニウム包 装) | 規格内 |

試験項目：性状（外観）、類縁物質、水分、微生物限度（長期保存試験、加速試験）、溶出性、含量

(2) 開封後の安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------|------------|------|--|-----|
| 長期保存試験 | 30°C/75%RH | 30日 | 100 mL の白色高密度 ポリエチレン製容器 (シリカゲル3 g 入り) / 開栓* 30錠/瓶 | 規格内 |

試験項目：性状（外観）、類縁物質、水分、溶出性、含量

*：開封してインダクションシールを除去し、その後1日毎に開栓して1錠ずつ取り出す。30日目に取り出した錠剤を用いて試験した結果を示す。

(3) 無包装状態での安定性

| 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|------------|------|----------|-----|
| 25°C/60%RH | 1日* | シャーレ（開放） | 規格内 |

試験項目：性状（外観）、純度試験（分解生物）、水分、溶出性、定量

*：保存1日目以降に水分値の増加が認められ、4日目において規格値を超過した。その他の試験項目の試験結果についてはいずれも規格範囲内であった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

(方法) 日局溶出試験法 (パドル法)

条件：回転数 75 rpm

試験液：0.25%ラウリル硫酸ナトリウム含有 50 mmol/L クエン酸緩衝液 (pH 5.5) 900 mL

(結果) 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 Q 値：

80% (30 分間) に適合する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

容器のスクリュウキャップには、チャイルドレジスタンス機能が付いている。

(2) 包装

30 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

28 錠 [7 錠 (PTP) × 4、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP：ポリクロロトリフルオロエチレン、ポリエチレン、ポリ塩化ビニルフィルム及び乾燥剤を貼付したアルミニウム箔

バラ包装

瓶：高密度ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 HIV-1 感染症

(解説)

本剤の効能又は効果は、抗 HIV 薬による治療経験がない成人 HIV 感染症患者を対象とした 2 つの第Ⅲ相試験 (GS-US-380-1489 試験⁵⁾及び GS-US-380-1490 試験⁷⁾、並びにウイルス学的抑制が得られている成人 HIV 感染症患者を対象とした 2 つの第Ⅲ相試験 (GS-US-380-1844 試験⁹⁾及び GS-US-380-1878 試験¹¹⁾) に基づき設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 以下のいずれかの HIV-1 感染症患者に使用すること。

5.1.1 抗 HIV 薬による治療経験がない患者

5.1.2 ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前 3 ヶ月間以上においてウイルス学的抑制 (HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満) が得られており、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

5.1.3 切り替え前 6 ヶ月間以上においてウイルス学的抑制 (HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満) が得られており、ビクテグラビル又はテノホビルに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗 HIV 薬既治療患者

5.2 本剤による治療に当たっては、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。[17.1.5 参照]

(解説)

5.1 本剤の対象患者について、以下のとおり設定している。

(1) 下表に示したように、抗 HIV 薬による治療経験がない成人 HIV 感染症患者を対象として、本剤の有効性と安全性を検討する目的で、2 つの第Ⅲ相試験 (GS-US-380-1489 試験⁵⁾及び GS-US-380-1490 試験⁷⁾) が実施された。その結果、本剤 1 日 1 回投与群とドルテグラビル/アバカビル/ラミブジン群あるいはドルテグラビル+エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド群を比較した場合、有効性において本剤の非劣性が明らかとなった。

GS-US-380-1489 試験及び GS-US-380-1490 試験の結果 (治験薬投与 48 週)

| 試験 項目 | GS-US-380-1489 試験 | | GS-US-380-1490 試験 | |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 本剤群 | DTG/ABC/3TC 群 | 本剤群 | DTG+FTC/TAF 群 |
| HIV-1RNA 量が 50 copies/mL 未満の 患者の割合 ^a | 92.4% (290/314 例) | 93.0% (293/315 例) | 89.4% (286/320 例) | 92.9% (302/325 例) |
| 群間差 [95.002%信頼区間] ^{a, b} | -0.6 [-4.8~3.6] % | | -3.5 [-7.9~1.0] % | |
| ウイルス学的失敗例 (%) ^{a, c} | 1.0% (3/314 例) | 2.5% (8/315 例) | 4.4% (14/320 例) | 1.2% (4/325 例) |

a : 欠測値は FDA snapshot algorithm に従い取り扱われた。

b : スクリーニング時点での HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下、100,000 copies/mL 超) 及び地域 (米国、米国以外) を層別因子として調整。

c : 以下①~③のいずれかに該当した患者。①投与 48 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上、②有効性の欠如による中止例、③有効性の欠如以外の理由による中止例のうち、最終検査時に HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上

DTG/ABC/3TC 群 : ドルテグラビル/アバカビル/ラミブジン群

DTG+FTC/TAF 群 : 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

(2) 抗 HIV 薬の治療経験がある患者において本剤に切り替える場合、本剤の薬効発現に重要な因子のひとつとして、ウイルスが本剤の有効成分に対し感受性を示すことが挙げられる。そのため、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ない患者を対象としている。

①本剤の海外第Ⅲ相試験（GS-US-380-1844 試験⁹⁾及び GS-US-380-1878 試験¹¹⁾）において、以下の患者で本剤の有効性が確認されたため、他の抗 HIV 薬による治療経験のある患者において本剤に切り替える場合には、これらの情報を参考にする。

- ◆ 切り替え前 3 ヶ月以上ウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満）が認められている患者
- ◆ 本剤の有効成分（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）に対して耐性のない患者

②本剤の海外第Ⅲ相試験（GS-US-380-4030 試験¹⁶⁾）において、以下の患者で本剤の有効性及び安全性が確認されたため、他の抗 HIV 薬による治療経験のある患者において本剤に切り替える場合には、これらの情報を参考にする。

- ◆ 切り替え前 6 ヶ月以上ウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満）が認められている患者
- ◆ 本剤の有効成分のうち、ビクテグラビル／テノホビル アラフェナミドに対しては耐性がないが、エムトリシタビン耐性関連変異である M184V/I 変異のある患者

5.2 HIV は、変異により薬剤耐性が発現しやすいウイルスである。薬剤耐性を考慮し、薬剤耐性検査を参考にして適切な薬剤の選択を行う。薬剤耐性検査には、遺伝子型解析と表現型解析があり、遺伝子型解析が保険適応となっている。過去にインテグラーゼ阻害薬による治療失敗又は治療中断歴のある患者では、インテグラーゼ阻害薬耐性変異を有している可能性を考慮すること。治療中断直後には耐性検査が実施されずインテグラーゼ阻害薬耐性変異の有無の情報が得られない可能性があり、また、時間経過によりインテグラーゼ阻害薬耐性変異が検出されにくくなる可能性がある。なお、本剤の投与によりビクテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドそれぞれに対する耐性変異が生じた場合は、本剤の投与中止、抗 HIV 薬の治療レジメンの変更等適切な処置を行うこと。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人には 1 回 1 錠（ビクテグラビルとして 50 mg、エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドとして 25 mg を含有）を 1 日 1 回経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、4 つの第Ⅲ相試験（GS-US-380-1489 試験⁵⁾、GS-US-380-1490 試験⁷⁾、GS-US-380-1844 試験⁹⁾及び GS-US-380-1878 試験¹¹⁾）の結果より設定された。これらの試験では、本剤の用法及び用量は同一であり、1 回 1 錠（ビクテグラビルとして 50 mg、エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドとして 25 mg）を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与した。4 つの第Ⅲ相試験では、抗 HIV 薬による治療経験がない及び治療経験がある HIV 感染症患者において、本剤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、本剤を食後又は空腹時に投与したときの各成分の薬物動態に臨床的に意味のある差は認められていない。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、本剤は食事に関係なく投与された。安全性、有効性、薬物動態及び薬物動態／薬力学データを総合し、本剤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成人を対象として本剤の薬物動態、安全性及び忍容性を検討する第 I 相単回投与試験 (GS-US 380-1991 試験) が実施され、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 アラフェナミドの代謝物であるテノホビルの薬物動態は日本人及び白人健康成人間で同等であることが確認された。

以上より、本剤の用法及び用量を、「1 回 1 錠を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は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。
- 7.2 本剤投与後、クレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満に低下した場合は、維持血液透析を行っている患者を除き、投与の中止を考慮すること。なお、透析日に本剤を投与する際は、透析後に 1 日用量を投与すること。[8.3、9.2.1、9.2.2、11.1.1、16.6.2 参照]
- 7.3 本剤は HIV-1 感染症に対して 1 剤で治療を行うものであるため、他の抗 HIV 薬と併用しないこと。
- 7.4 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。

(解説)

7.1 本剤の有効成分と同一の成分を同時併用した場合、その成分が過量投与となる可能性がある。したがって、ビクトルビ配合錠の有効成分と同一の成分を含む医薬品の併用は避けること。

7.2 クレアチニンクリアランスが 80 mL/分超の被験者と比較して重度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス : 30 mL/分未満) を有する被験者では、本剤の有効成分の 1 つであるエムトリシタビンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 30% 及び約 200% 上昇し¹⁷⁾、テノホビル アラフェナミドの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 1.8 倍及び 1.9 倍、その代謝物であるテノホビルの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 2.8 倍及び 5.7 倍上昇した^{18,19)}。

ビクテグラビルは主として肝による代謝を受け、糞中に排泄されるため血中濃度が腎機能障害の影響を受ける可能性は低いと考えられる。しかし、重度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス : 15 mL/分以上、30 mL/分未満) を有する被験者の血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較して、それぞれ 27% 及び 20% 低下した²⁰⁾。また、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較して高く、薬効に直接関与する非結合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。

維持血液透析を行っている末期腎不全 (ESRD) (クレアチニンクリアランス : 15 mL/分未満) の HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 III 相試験 (GS-US-292-1825 試験) において、本剤を 1 日 1 回反復投与した際の Week 4、Week 24 及び Week 48 時点の血漿中ビクテグラビルの C_{tau} は、919.2 ng/mL、674.0 ng/mL 及び 1097.3 ng/mL であった²¹⁾。結合型及び非結合型の総 C_{trough} は、腎機能正常 HIV-1 感染症患者と比べて 65% 低かった²²⁾。また、維持血液透析を行っている ESRD (クレアチニンクリアランス : 15 mL/分未満) の HIV-1 感染症患者に、エルビテグラビル 150 mg、コビシスタット 150 mg、エムトリシタビン 200 mg、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 11.2 mg (テノホビル アラフェナミドとして 10 mg) の配合錠を 1 日 1 回反復投与した際のエムトリシタビンの AUC_{tau} 及び C_{max} は、腎機能正常 HIV-1 感染症患者と比べてそれぞれ 438% 及び 137% 上昇し、テノホビルの AUC_{tau} 及び C_{max} はそれぞれ 27.0 倍及び 2.4 倍であり、テノホビルアラフェナミドの AUC_{last} 及び C_{max} は、それぞれ 1.0 倍及び 1.1 倍であった²³⁾。なお、本試験では、透析実施日には透析後に治験薬の投与を行った。

したがって、投与開始後にクレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満に低下した場合には、維持血液透析を行っている患者を除き、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

8.2 項に記載のとおり、本剤の投与開始前にクレアチニンクリアランスが 30 mL/分以上であること又は維持血液透析を行っていることを確認すること。また、投与開始後にクレアチニ

ンクリアランスが 30 mL/分未満に低下した場合には、維持血液透析を行っている患者を除き、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7.3 本剤は、有効成分としてビクテグラビル、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する配合剤であり、本剤 1 剤で HIV-1 感染症の治療を行う製剤であるため、他の抗 HIV 薬とは併用せず、本剤のみで治療を行うこと。

7.4 ラミブジンは、本剤の有効成分であるエムトリシタビンと類似の化学構造を有し、薬剤耐性を含むウイルス学的特性が類似していることから、同様の耐性変異を示すため併用は推奨されない。さらに、ラミブジンは HIV 感染症以外にも B 型肝炎に使用される可能性があるため、注意喚起している。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

ビクテグラビル及びビクテグラビル/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドの臨床薬理学的特性の評価を裏付ける臨床研究 21 試験の概要一覧を以下に示す。

評価資料

| | 試験名 | 試験デザイン | 対象 | 概要 |
|---------|---------------------|--|--|--|
| 第 I 相 | GS-US-380-1991 (海外) | 非盲検、単回投与 | 日本人健康成人：25 例 ^a 外国人健康成人：25 例 ^a | 日本人及び外国人における B/F/TAF (50/200/25 mg) の薬物動態の評価 安全性 |
| | GS-US-141-1480 (海外) | 部分盲検、無作為化、プラセボ及び陽性対照、単回投与、クロスオーバー | 外国人健康成人：48 例 ^a | QT/QTc 間隔に対する BIC (75 又は 300 mg) の影響 薬物動態、安全性 |
| 第 III 相 | GS-US-380-1489 (海外) | 無作為化、二重盲検、多施設、実薬対照比較 (二重盲検期後、B/F/TAF 非盲検継続投与試験を実施) | ART 未治療の成人 HIV-1 感染症患者 (外国人)：629 例 ^b | B/F/TAF (50/200/25 mg) ABC/DTG/3TC (600/50/300 mg) Week 48 (中間報告) 有効性、安全性、薬物動態 |
| | GS-US-380-1490 (海外) | 無作為化、二重盲検、多施設、実薬対照比較 (二重盲検期後、B/F/TAF 非盲検継続投与試験を実施) | ART 未治療の成人 HIV-1 感染症患者 (外国人)：645 例 ^b | B/F/TAF (50/200/25 mg) DTG (50 mg) +F/TAF (200/25 mg) Week 48 (中間報告) 有効性、安全性、薬物動態 |
| | GS-US-380-1844 (海外) | 無作為化、二重盲検、多施設、実薬対照比較 (二重盲検期後、B/F/TAF 非盲検継続投与試験を実施) | ART によりウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者 (外国人)：563 例 ^b | 前投与薬 (DTG+ABC/3TC 又は ABC/DTG/3TC) から B/F/TAF (50/200/25 mg) への切り替え投与、又は ABC/DTG/3TC (600/50/300 mg) の継続投与 Week 48 (中間報告) 有効性、安全性、薬物動態 |
| | GS-US-380-1878 (海外) | 無作為化、非盲検、多施設、実薬対照比較 (48 週以上投与後、B/F/TAF 非盲検継続投与試験を実施) | ART によりウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者 (外国人)：577 例 ^b | 前投与薬 (RTV 又は COBI でブーストした ATV 又は DRV+FTC/TDF 又は ABC/3TC) から B/F/TAF (50/200/25 mg) への切り替え投与、又は前投与薬の継続投与 Week 48 (中間報告) 有効性、安全性、薬物動態 |

参考資料

| | 試験名 | 試験デザイン | 対象 | 概要 |
|------------------------|------------------------|--------------------------------------|--|---|
| 第 I 相 | GS-US-141-1218 (海外) | 二重盲検、無作為化、プラセボ対照 | 外国人健康成人： 130 例 ^a | BIC (5~600 mg) の単回及び BIC (5~300 mg) 反復漸増投与試験 薬物動態、安全性 |
| | | 非盲検 | | BIC (100 mg) の単回投与における 食事の影響 薬物動態、安全性 |
| | | 無作為化、非盲検、クロスオーバー | | F/TAF (200/25 mg) と BIC (100 mg) との薬物相互作用 薬物動態、安全性 |
| | GS-US-141-1219 (海外) | 無作為化、二重盲検、アダプティブ、プラセボ対照 | ART 未治療又は ART 既治療でインテグラーゼ阻害薬未使用の成人 HIV-1 感染症患者 (外国人) : 23 例 ^a | BIC (5~100 mg) 単剤投与の短期 (10 日間) 抗ウイルス活性 薬物動態、安全性 |
| | GS-US-141-1233 (海外) | 非盲検、単回投与、単一施設、クロスオーバー | 外国人健康成人： 56 例 ^a | B/F/TAF (75 又は 50/200/25 mg) の BIC (75 mg) +F/TAF (200/25 mg) に対する相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響 薬物動態、安全性 |
| | GS-US-141-1481 (海外) | 非盲検、単一施設、単回投与 | 外国人健康成人： 8 例 ^a | BIC (100 mg) のマスバランス試験 薬物動態、安全性 |
| | GS-US-141-1487 (海外) | 無作為化、盲検、プラセボ対照、反復投与、並行群間比較 | 外国人健康成人： 40 例 ^a | BIC (75 mg) の腎機能に対する影響 薬物動態、安全性 |
| | GS-US-141-1478 (海外) | 非盲検、並行群間比較、アダプティブ、単回投与 | 外国人肝機能障害成人：10 例 ^a 外国人肝機能正常成人：10 例 ^a | BIC (75 mg)、単回投与肝機能障害に対する影響 薬物動態、安全性 |
| | GS-US-141-1479 (海外) | 非盲検、並行群間比較、アダプティブ、単回投与 | 外国人腎機能障害成人：10 例 ^a 外国人腎機能正常成人：8 例 ^b | BIC (75 mg)、単回投与腎機能障害に対する影響 薬物動態、安全性 |
| | GS-US-380-1761 (海外) | 非盲検、単一施設、反復投与 | 外国人健康成人： 30 例 ^a | B/F/TAF (75/200/25 mg) と LDV/SOF (90/400 mg) との薬物相互作用 薬物動態、安全性 |
| | GS-US-380-1999 (海外) | 無作為化、非盲検、反復投与、単一施設 | 外国人健康成人： 30 例 ^a | B/F/TAF (50/200/25 mg) と SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg) との薬物相互作用 薬物動態、安全性 |
| | GS-US-380-3908 (海外) | 盲検、プラセボ対照、反復投与、単一施設、クロスオーバー | 外国人健康成人： 32 例 ^a | B/F/TAF (50/200/25 mg) とメトホルミンとの薬物相互作用 薬物動態、安全性 |
| | GS-US-380-3909 (海外) | 非盲検、単回投与、単一施設、アダプティブ | 外国人健康成人： 42 例 ^a | B/F/TAF (50/200/25 mg) と制酸剤、カルシウム又は鉄含有サプリメントとの薬物相互作用 薬物動態、安全性 |
| GS-US-380-4270 (海外) | 非盲検、単回及び反復投与、単一施設 | 外国人健康成人： 14 例 ^a | B/F/TAF (50/200/25 mg) とミダゾラムとの薬物相互作用 薬物動態、安全性 | |
| GS-US-141-1485 (海外) | 非盲検、反復投与、アダプティブ | 外国人健康成人： 90 例 ^a | トランスポーター、CYP 及び UGT1A1 が BIC に及ぼす影響 薬物動態、安全性 | |
| GS-US-311-1790 (海外) | 無作為化、非盲検、単一施設、反復投与 | 妊娠可能な外国人健康成人女性： 16 例 ^a | F/TAF (200/25 mg) 又は BIC (75 mg) と経口避妊薬 NGM/EE との薬物相互作用 薬物動態、安全性 | |

参考資料（続き）

| | 試験名 | 試験デザイン | 対象 | 概要 |
|------|---------------------|---|---|--|
| 第II相 | GS-US-141-1475 (海外) | 無作為化、二重盲検、実薬対照比較（二重盲検期後、B/F/TAF 非盲検継続投与試験を実施） | ART 未治療の成人 HIV-1 感染症患者 (外国人): 98 例 ^a | F/TAF (200/25 mg) +BIC (75 mg) F/TAF (200/25 mg) +DTG (50 mg) Week 72 (中間報告) 有効性、安全性、薬物動態 |

BIC; B: ビクテグラビル、FTC; F: エムトリシタビン、TAF: テノホビル アラフェナミド、ABC: アバカビル、DTG: ドルテグラビル、3TC: ラミブジン、LDV: レジパスビル、SOF: ソホスブビル、VEL: ベルパタスビル、VOX: voxilaprevir[†]、NGM: norgestimate[†]、ATV: アタザナビル、COBI: コビシタット、EE: エチニルエストラジオール、

a: 治験へ登録した症例数 b 安全性評価例数 † 国内未承認（2023年11月時点）

なお、表に示す他に以下の試験がある。

- ・維持血液透析を行っている ESRD の HIV-1 感染患者を対象に、エルビテグラビル/コビシタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠 (E/C/F/TAF) の安全性、忍容性、薬物動態及び有効性、並びにビクテグラビル/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配合錠 (B/F/TAF) の安全性及び忍容性を検討した海外の第IIIb相、単群、非盲検、多施設共同試験 (GS-US-292-1825)

注1: 本剤の国内で承認されている効能又は効果: HIV-1 感染症

注2: 本剤の国内で承認されている用法及び用量: 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を含有）を1日1回経口投与する。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

ビクテグラビル

外国人健康成人を対象とした海外第I相臨床試験 (GS-US-141-1218 試験)²⁴⁾

外国人健康成人 48 例にビクテグラビル 5~600 mg 又はプラセボを単回、及び 40 例にビクテグラビル 5~300 mg 又はプラセボを Day1~14 まで 1 日 1 回、盲検下に空腹時経口投与した。また、外国人健康成人 34 例に対し、ビクテグラビル 100 mg 又はビクテグラビル 100 mg+エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド配合錠 (200/25 mg) を 1 日 1 回 7 日間、食後に投与した。いずれの投与群においても、ビクテグラビルの忍容性は良好であり、死亡、重篤な有害事象は報告されなかった。ビクテグラビル群において、投与中止に至った有害事象は報告されなかった。ビクテグラビルの安全性プロファイルにおいて、ビクテグラビルの増量、単回・反復投与、又は単剤投与かエムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド配合錠との併用投与に伴う差は認められなかった。

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

日本人及び外国人健康成人を対象とした海外第I相臨床試験 (GS-US-380-1991 試験)²⁵⁾

日本人及び外国人健康成人各 25 例に本剤を空腹時単回経口投与したとき、忍容性は良好であった。死亡、重篤な有害事象は報告されなかった。外国人健康成人 1 例で有害事象（悪心及び嘔吐）により投与を中止した。ほとんどの有害事象はグレード 1 であり、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG に臨床的に意味のある変化は見られなかった。

2) QT/QTc に及ぼす影響

ビクテグラビル

外国人健康成人を対象とした海外第I相臨床試験 (GS-US-141-1480 試験)²⁶⁾

外国人健康成人 48 例を対象として、ビクテグラビル 75 mg 及び 300 mg（推奨治療用量の 1.5 倍及び 6 倍の用量）を単回経口投与したときの心電図に対する影響を評価した。その結果、QT/QTc 間隔に影響を与えず、PR 間隔を延長させなかった。本試験中、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

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

外国人健康成人を対象とした海外第 I 相臨床試験 (GS-US-120-0107 試験) ²⁷⁾

外国人健康成人 48 例を対象として、テノホビル アラフェナミド 25mg 及び 125mg (推奨治療用量及びその 5 倍の用量) を単回経口投与したときの心電図に対する影響を評価した。その結果、QT/QTc 間隔に影響を与えず、PR 間隔を延長させなかった。本試験中、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

3) 腎機能に及ぼす影響

ビクテグラビル

外国人健康成人を対象とした海外第 I 相臨床試験 (GS-US-141-1487 試験) ²⁸⁾

外国人健康成人 40 例を対象として、ビクテグラビル 75 mg (推奨治療用量の 1.5 倍) 又はプラセボを Day1~14 まで 1 日 1 回、盲検下に食後に経口投与し、腎機能に及ぼす影響を評価した。投与終了 14 日後におけるイオヘキソールクリアランスにより測定された実際の糸球体ろ過率 (aGFR) に変化は見られなかった。ビクテグラビルを投与したときのクレアチニンクリアランスに基づく糸球体ろ過率は低下傾向を示したものの、イヌリンクリアランスに基づく糸球体ろ過率 (aGFR) に顕著な変化は認められなかった。ビクテグラビルの忍容性は良好であり、死亡、重篤な有害事象、グレード 3 又は 4 の有害事象及び早期投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

注 1: 本剤の国内で承認されている効能又は効果: HIV-1 感染症
注 2: 本剤の国内で承認されている用法及び用量: 通常、成人には 1 回 1 錠 (ビクテグラビルとして 50 mg、エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドとして 25 mg を含有) を 1 日 1 回経口投与する。

(3) 用量反応探索試験

ビクテグラビル

抗 HIV 薬による治療経験がない又は抗 HIV 薬による治療経験があるインテグラーゼ阻害薬未使用の外国人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 I b 相臨床試験

[GS-US-141-1219 試験 (NCT02275065)] ²⁹⁾

| | |
|--------|--|
| 目的 | 抗 HIV 薬による治療経験がない又は抗 HIV 薬による治療経験があるインテグラーゼ阻害薬未使用の HIV-1 感染症患者を対象とし、ビクテグラビル 5~100 mg を 1 日 1 回、10 日間単剤経口投与したときの短期間抗ウイルス効果をベースラインからの血漿中 HIV-1 RNA 量で評価する。 |
| 試験デザイン | 無作為化、二重盲検、連続コホート、プラセボ対照 |
| 対象 | 抗 HIV 薬による治療経験がない又は抗 HIV 薬による治療経験があるインテグラーゼ阻害薬未使用の HIV-1 感染症患者 20 例 [Part 1: 10 例 (コホート 1・2: 各 5 例)、Part 2: 10 例 (コホート 3・4: 各 5 例)] |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none">慢性 HIV-1 感染症患者血漿中 HIV-1 RNA 量が 10,000~400,000 copies/mL の患者インテグラーゼ阻害薬に対する耐性関連変異を有さない患者CD4 細胞数 > 200 cells/μL の患者スクリーニングの 12 週間前から抗レトロウイルス薬を使用していない患者インテグラーゼ阻害薬の使用歴がない患者 |
| 試験方法 | Part 1 コホート 1: ビクテグラビル 25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間投与 コホート 2: ビクテグラビル 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間投与 Part 2 コホート 3: ビクテグラビル 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間投与 コホート 4: ビクテグラビル 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間回投与 |

| | |
|--------|--|
| 主要評価項目 | ベースライン時から Day11 までの血漿中 HIV-1 RNA 量 (log ₁₀ copies/mL) の時間加重平均変化量 (DAVG ₁₁) |
| 副次評価項目 | 有効性：ビクテグラビル投与量と HIV-1 ウイルス量との相関 (PK/PD 又は用量反応相関)、試験終了までに HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL となった患者数と割合、インテグラーゼ阻害薬耐性ウイルスの発現状況 安全性：有害事象 等 薬物動態 |

《結果》

<有効性>

ビクテグラビル 5、25、50 及び 100 mg を 1 日 1 回、10 日間投与したときの有効性評価項目の概要を下表に示す。ビクテグラビル投与により用量依存的にウイルス量が減少した。ビクテグラビル投与量の増量に伴い、血漿中 HIV-1 RNA の DAVG₁₁ の減少が大きくなり、HIV-1 RNA のベースラインからの最大減少量が増加し、ウイルス量減衰の傾きが急峻化するとともに、ベースラインから Day11 までの血漿中 HIV-1 RNA の減少量が増加した。全てのビクテグラビル用量群で、血漿中 HIV-1 RNA の DAVG₁₁、血漿中 HIV-1 RNA のベースラインからの最大減少量、ウイルス量減衰の傾き及び血漿中 HIV-1 RNA のベースラインから Day11 までの変化量にプラセボ群と比較して統計学的有意差が認められた。

ビクテグラビル 5～100 mg を 1 日 1 回 10 日間投与したときの有効性の結果概要

| 有効性評価項目 | BIC 5 mg* (N = 3) | BIC 25 mg (N = 4) | BIC 50 mg (N = 4) | BIC 100 mg (N = 4) | プラセボ (N = 4) |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|
| DAVG ₁₁ (log ₁₀ copies/mL) | -0.92 (0.104) | -1.33 (0.174) | -1.37 (0.310) | -1.61 (0.256) | -0.01 (0.144) |
| 血漿中 HIV-1 RNA のベースラインからの最大減少量 (log ₁₀ copies/mL) ^a | -1.52 (0.079) | -2.18 (0.241) | -2.31 (0.191) | -2.91 (0.526) | -0.12 (0.177) |
| ウイルス量減衰の傾き ^b | -0.184 (0.0134) | -0.252 (0.0277) | -0.272 (0.0580) | -0.315 (0.0413) | -0.011 (0.0200) |
| 血漿中 HIV-1 RNA のベースラインから Day11 までの変化量 (log ₁₀ copies/mL) | -1.45 (0.097) | -2.08 (0.209) | -2.06 (0.345) | -2.43 (0.386) | 0.08 (0.295) |

平均 (標準偏差) BIC：ビクテグラビル

*：ベースライン HIV-1 RNA 値が 173 copies/mL であった 1 例を除外した。

a：最大減少量は、ベースラインからの変化量の最小値と定義した。Day17 までに得られた全ての HIV-1 RNA データを本解析に用いた。

b：ウイルス量減衰の傾き = (log₁₀ [Day x の HIV-1 RNA] - log₁₀ [Day1 の HIV-1 RNA]) / (x-1)。ここで x は Day7 までに採取された試験治療下の HIV-1 RNA 評価用最終検体の採取日である。

Day17 までにビクテグラビル 50 mg 群 1 例、ビクテグラビル 100 mg 群 2 例がウイルス学的抑制 (HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL) を達成した。

また、ベースライン時及び Day11 において、全ての HIV-1 分離株がビクテグラビルに完全な感受性を示した。本試験では、主要なインテグラーゼ阻害薬耐性置換又はビクテグラビルに対する表現型耐性は認められなかった。

<安全性>

ビクテグラビルは良好な忍容性を示した。本試験中、死亡、重篤な有害事象、有害事象による投与中止は報告されなかった。ビクテグラビルを反復投与したとき、増量に伴うビクテグラビルの安全性プロファイルの差は認められなかった。

注 1：本剤の国内で承認されている効能又は効果：HIV-1 感染症

注 2：本剤の国内で承認されている用法及び用量：通常、成人には 1 回 1 錠 (ビクテグラビルとして 50 mg、エムトリシタピンとして 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドとして 25 mg を含有) を 1 日 1 回経口投与する。

(参考) 外国人健康成人を対象とした海外第 I 相臨床試験 (GS-US-141-1233 試験) ³⁰⁾

外国人健康成人 56 例を対象に、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 (B/F/TAF) の 2 用量 [75/200/25 mg (75mgB/F/TAF)、50/200/25 mg (50mgB/F/TAF)] を空腹時に単回経口投与し、ビクテグラビル錠 (75 mg) +エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド配合錠 (200/25mg) (BIC75mg+F/TAF) の空腹時同時経口投与に対する相対的バイオアベイラビリティを評価した。

ビクテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの血漿中薬物動態パラメータを比較した結果は以下のとおりであった。

ビクテグラビルとエムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド配合剤との併用投与時に対する製剤 1 又は製剤 2 投与時の薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均の比

| 測定対象 | 例数 | 最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] | | |
|--|----|----------------------|--------------------|---------------------|
| | | C _{max} | AUC _{inf} | AUC _{last} |
| 製剤 1 (75mgB/F/TAF) / BIC75mg+F/TAF、空腹時 | | | | |
| BIC | 28 | 1.31 [1.20, 1.42] | 1.27 [1.18, 1.36] | 1.27 [1.18, 1.36] |
| FTC | 28 | 1.05 [0.98, 1.13] | 1.02 [0.99, 1.04] | 1.02 [1.00, 1.04] |
| TAF | 28 | 0.95 [0.80, 1.14] | 0.92 [0.82, 1.02] | 0.92 [0.82, 1.02] |
| 製剤 2 (50mgB/F/TAF) / BIC75mg+F/TAF、空腹時 | | | | |
| BIC | 27 | 0.78 [0.73, 0.83] | 0.79 [0.73, 0.84] | 0.78 [0.73, 0.84] |
| FTC | 27 | 1.02 [0.94, 1.12] | 0.97 [0.94, 0.99] | 0.97 [0.94, 0.99] |
| TAF | 27 | 0.84 [0.68, 1.05] | 0.85 [0.75, 0.97] | 0.85 [0.75, 0.97] |

75mgB/F/TAF: ビクテグラビル/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド配合錠 (75/200/25 mg)、
50mgB/F/TAF: ビクテグラビル/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド配合錠 (50/200/25 mg)、
BIC75mg+F/TAF: ビクテグラビル錠 (75 mg) +エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド配合錠 (200/25 mg)、
BIC; B: ビクテグラビル、FTC; F: エムトリシタビン、TAF: テノホビル アラフェナミド

この結果より、50mgB/F/TAF を投与したとき、安全かつ有効なビクテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビルアラフェナミドの血中濃度を得られることが示唆された。

なお、本試験において、死亡、重篤な有害事象、有害事象による投与中止は報告されなかった。

(「VII-1-(4) 食事・併用薬の影響」の項参照)

注 1: 本剤の国内で承認されている効能又は効果: HIV-1 感染症

注 2: 本剤の国内で承認されている用法及び用量: 通常、成人には 1 回 1 錠 (ビクテグラビルとして 50 mg、エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドとして 25 mg を含有) を 1 日 1 回経口投与する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① (参考) 抗 HIV 薬による治療経験がない外国人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 II 相臨床試験 [GS-US-141-1475 試験 (NCT02397694) : 72 週間の中間報告] ³¹⁾

| | |
|--------|---|
| 目的 | 抗 HIV 薬による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者におけるビクテグラビル錠+エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド配合錠 (BIC+F/TAF) 及びドルテグラビル錠+エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド配合錠 (DTG+F/TAF) の有効性、安全性を比較検討する。 |
| 試験デザイン | 二重盲検期：無作為化、二重盲検、実薬対照 継続投与期：非盲検 |
| 対象 | 抗 HIV 薬による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者 二重盲検期：98 例 (BIC+F/TAF 群：65 例、DTG+F/TAF 群：33 例) 継続投与期：92 例 (BIC+F/TAF 群：62 例、DTG+F/TAF 群：30 例) |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・抗 HIV 薬による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者 ・スクリーニング時に血漿中 HIV-1 RNA 量 ≥ 1000 copies/mL、CD4 細胞数 ≥ 200 cells/μL の患者 ・スクリーニング時、遺伝子型がテノホビル及びエムトリシタビンに感受性を示した患者 ・eGFR_{CG}* ≥ 70 mL/min の患者 ・慢性 B 型肝炎及び HCV 感染していない患者 |
| 試験方法 | 二重盲検期： <ul style="list-style-type: none"> ・ BIC+F/TAF 群 BIC (75 mg) +F/TAF (200/25 mg) を食事に関係なく 1 日 1 回投与 ・ DTG+F/TAF 群 DTG (50 mg) +F/TAF (200/25 mg) を食事に関係なく 1 日 1 回投与 継続投与期： 二重盲検期 Week 48 以降も患者は無作為化された治験薬を継続した。盲検解除となった時点でビクテグラビル/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド配合錠 (B/F/TAF) (50/200/25 mg) 投与に切り替える選択肢が与えられ、二重盲検期に投与中止した 6 例を除く 92 例が切り替えた。 |
| 試験期間 | 二重盲検期：48 週間 |
| 主要評価項目 | FDA のスナップショットアルゴリズムによる Week 24 時点の HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL の患者の割合 |
| 副次評価項目 | 有効性：Week 12 及び 48 時点の HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL の患者の割合、Week 12、24 及び 48 時点における HIV-1 RNA 量及び CD4 細胞数のベースラインからの変化量 等 安全性：有害事象 等 薬物動態 |

*：eGFR_{CG}：Cockcroft-Gault 式による推算糸球体ろ過量

〈結果〉

<有効性>

最大の解析対象集団 (FAS) における Week 24 時点の HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL の患者の割合は、BIC+F/TAF 群で 96.9% (63/65 例)、DTG+F/TAF 群で 93.9% (31/33 例) であった。群間差は 2.9% (95%信頼区間：-8.5%~14.2%) であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定したマージン-12%を上回ったことから、BIC+F/TAF 群は DTG+F/TAF 群に対し非劣性であると判断された。24 週間及び 48 週間の投与期間を通して、BIC+F/TAF 又は DTG+F/TAF の投与により高いウイルス学的抑制率 (FDA のスナップショットアルゴリズムによる HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL の患者割合) が達成・維持された。さらに、72 週間の BIC+F/TAF 投与とそれに続く非盲検下での B/F/TAF 投与の期間を通して、ウイルス学的抑制が達成・維持され、Week 72 時点の HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL の患者の割合は 100.0%であった。

BIC+F/TAF 群において治験薬に対する耐性又はインテグラーゼ変異が出現した患者は認められなかった。DTG+F/TAF 群で 1 例インテグラーゼの T97A 置換が認められた。

<安全性>

二重盲検期において、治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、BIC+F/TAF 群 20.0% (13/65 例)、DTG+F/TAF 群 21.2% (7/33 例) であり、そのうちよくみられた事象は BIC+F/TAF 群で下痢 (4.6%、3 例)、頭痛、嘔吐、食欲減退、蛋白尿及び傾眠 (各 3.1%、2 例)、DTG+F/TAF 群で下痢 (9.1%、3 例) 及び悪心 (6.1%、2 例) であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象のほぼ全ては重症度がグレード 1 であり、唯一のグレード 3 の事象 (BIC+F/TAF 群の 1 例における蕁麻疹) は、治験薬の投与中止に至った唯一の有害事象でもあった。重篤な有害事象は、BIC+F/TAF 群でのみ 3 例 (虫垂炎、精神病性障害・自殺念慮、糖尿病性ケトアシドーシス 各 1 例) 報告されたが、いずれも治験薬との関連なしと判断された。両群において死亡例は報告されなかった。

72 週間の BIC+F/TAF 又は B/F/TAF 投与期間全体の有害事象プロファイルは、二重盲検期と同様であった。継続投与期に、グレード 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象、死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

注 1：本剤の国内で承認されている効能又は効果：HIV-1 感染症

注 2：本剤の国内で承認されている用法及び用量：通常、成人には 1 回 1 錠 (ビクテグラビルとして 50 mg、エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドとして 25 mg を含有) を 1 日 1 回経口投与する。

② 抗 HIV 薬による治療経験がない外国人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験[GS-US-380-1489 試験 (NCT02607930) 及び GS-US-380-1490 試験 (NCT02607956) : 48 週間の中間報告]^{5,7)} GS-US-380-1489 試験及び GS-US-380-1490 試験は、主な適格性基準を含め同様の試験デザインで実施されたことから、併合有効性データに基づいて考察した。

| | GS-US-380-1489 試験：48 週間の中間報告 | GS-US-380-1490 試験：48 週間の中間報告 |
|--------|---|--|
| 目的 | 抗 HIV 薬による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者におけるビクテグラビル/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド配合錠 (B/F/TAF) とアバカビル/ドルテグラビル/ラミブジン配合錠 (ABC/DTG/3TC) を比較して有効性及び安全性を評価する。 | 抗 HIV 薬による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者におけるビクテグラビル/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド配合錠 (B/F/TAF) とドルテグラビル錠+エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド配合錠 (DTG+F/TAF) を比較して有効性及び安全性を評価する。 |
| 試験デザイン | 二重盲検期：無作為化、二重盲検、多施設、実薬対照 継続投与期：非盲検 | 二重盲検期：無作為化、二重盲検、多施設、実薬対照 継続投与期：非盲検 |
| 対象 | 抗 HIV 薬による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者 629 例 (B/F/TAF 群 314 例、ABC/DTG/3TC 群:315 例) | 抗 HIV 薬による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者 645 例 (B/F/TAF 群 320 例、DTG+F/TAF 群 325 例) |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> 抗 HIV 薬による治療経験がない HLA-B 5701 対立遺伝子陰性の成人 HIV-1 感染症患者 スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量 ≥ 500 copies/mL の患者 スクリーニング時の遺伝子型がエムトリシタビン、テノホビル、ラミブジン及びアバカビルに感受性がある患者 eGFR_{CG}* ≥ 50 mL/min の患者 慢性 B 型肝炎に罹患していない患者 | <ul style="list-style-type: none"> 抗 HIV 薬による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者 スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量 ≥ 500 copies/mL の患者 スクリーニング時の遺伝子型がエムトリシタビン、テノホビルに感受性がある患者 eGFR_{CG}* ≥ 30 mL/min の患者 慢性 B 型肝炎罹患の有無を問わない |
| 試験方法 | 二重盲検期： <ul style="list-style-type: none"> B/F/TAF 群： B/F/TAF (50/200/25 mg) を食事に関係なく 1 日 1 回経口投与 ABC/DTG/3TC 群： ABC/DTG/3TC (600/50/300 mg) を食事に関係なく 1 日 1 回経口投与 継続投与期： 二重盲検期間中に少なくとも 144 週間の治療を受け、Week 144 の盲検解除時の分析に基づき B/F/TAF の有効性及び安全性が確認された場合に、最長 48 週間の継続投与期にて B/F/TAF 投与の選択肢が与えられる。 | 二重盲検期： <ul style="list-style-type: none"> B/F/TAF 群： B/F/TAF (50/200/25 mg) を食事に関係なく 1 日 1 回経口投与 DTG+F/TAF 群： DTG (50 mg) +F/TAF (200/25 mg) を食事に関係なく 1 日 1 回経口投与 継続投与期： 二重盲検期間中に少なくとも 144 週間の治療を受け、Week 144 の盲検解除時の分析に基づき B/F/TAF の有効性及び安全性が確認された場合に、最長 48 週間の継続投与期にて B/F/TAF 投与の選択肢が与えられる。 |
| 試験期間 | 二重盲検期：144 週間 継続投与期：48 週間 | 二重盲検期：144 週間 継続投与期：48 週間 |
| 主要評価項目 | FDA のスナップショットアルゴリズムによる Week 48 時点の HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL の患者の割合 | FDA のスナップショットアルゴリズムによる Week 48 時点の HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL の患者の割合 |
| 副次評価項目 | 有効性：Week 48 時点における CD4 細胞数のベースラインからの変化量 等 安全性：有害事象、寛骨（大腿骨近位部）及び脊椎の BMD（骨密度）のベースラインからの変化率 等 薬物動態 | 有効性：Week 48 時点における CD4 細胞数のベースラインからの変化量 等 安全性：有害事象 等 薬物動態 |

*：eGFR_{CG}：Cockcroft-Gault 式による推算糸球体ろ過量

《結果》

GS-US-380-1489 試験及び GS-US-380-1490 試験の併合解析

＜患者背景＞

GS-US-380-1489 試験及び GS-US-380-1490 試験の患者背景を下表に示す。2 試験の各群の患者背景は類似していた。

ベースラインの患者背景（安全性評価対象の集計）

| | 併合 B/F/TAF 群 1489+1490 試験 (N = 634) | ABC/DTG/3TC 群 1489 試験 (N = 315) | DTG+F/TAF 群 1490 試験 (N = 325) | 全体 (N = 1274) |
|--|---|---------------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| 年齢 (歳) * | 32 (18~71) | 32 (18~68) | 34 (18~77) | 33 (18~77) |
| 出生時の性別 | | | | |
| 男性 | 565 (89.1%) | 282 (89.5%) | 288 (88.6%) | 1135 (89.1%) |
| 女性 | 69 (10.9%) | 33 (10.5%) | 37 (11.4%) | 139 (10.9%) |
| ベースラインの BMI** (kg/m ²) | 25.9 (5.18) | 26.1 (5.73) | 26.2 (6.25) | 26.0 (5.60) |
| HIV-1 RNA 量** (log ₁₀ copies/mL) | 4.40 (0.690) | 4.42 (0.685) | 4.42 (0.669) | 4.41 (0.683) |
| HIV-1 RNA 量 区分 (copies/mL) | | | | |
| ≤ 100,000 | 515 (81.2%) | 265 (84.1%) | 271 (83.4%) | 1051 (82.5%) |
| > 100,000 ~ ≤ 400,000 | 99 (15.6%) | 38 (12.1%) | 41 (12.6%) | 178 (14.0%) |
| > 400,000 | 20 (3.2%) | 12 (3.8%) | 13 (4.0%) | 45 (3.5%) |
| CD4 細胞数** (μL) | 455 (238.6) | 476 (231.4) | 454 (231.5) | 460 (235.0) |
| CD4 細胞数 区分 (μL) | | | | |
| < 50 | 22 (3.5%) | 10 (3.2%) | 13 (4.0%) | 45 (3.5%) |
| ≥ 50 ~ < 200 | 58 (9.1%) | 22 (7.0%) | 21 (6.5%) | 101 (7.9%) |
| ≥ 200 ~ < 350 | 136 (21.5%) | 58 (18.4%) | 77 (23.7%) | 271 (21.3%) |
| ≥ 350 ~ < 500 | 178 (28.1%) | 91 (28.9%) | 94 (28.9%) | 363 (28.5%) |
| ≥ 500 | 240 (37.9%) | 134 (42.5%) | 120 (36.9%) | 494 (38.8%) |
| CD4 の割合** (%) | 24.4 (9.70) | 25.7 (9.56) | 23.9 (9.40) | 24.6 (9.60) |
| HIV 感染段階 | | | | |
| 無症候性 | 572 (90.2%) | 286 (90.8%) | 288 (88.6%) | 1146 (90.0%) |
| 症候性 HIV 感染症 | 26 (4.1%) | 14 (4.4%) | 11 (3.4%) | 51 (4.0%) |
| AIDS | 36 (5.7%) | 15 (4.8%) | 26 (8.0%) | 77 (6.0%) |
| eGFR _{CG} ** | 126.9 (35.90) | 128.8 (33.32) | 129.2 (40.57) | 127.9 (36.53) |
| HIV/HBV 重複感染の有無 | | | | |
| あり | 8 (1.3%) | 0 | 6 (1.9%) | 14 (1.1%) |
| なし | 623 (98.7%) | 312 (100.0%) | 318 (98.1%) | 1253 (98.9%) |
| 不明*** | 3 | 3 | 1 | 7 |
| HIV/HCV 重複感染の有無 | | | | |
| あり | 5 (0.8%) | 4 (1.3%) | 5 (1.5%) | 14 (1.1%) |
| なし | 628 (99.2%) | 311 (98.7%) | 320 (98.5%) | 1259 (98.9%) |
| 不明*** | 1 | 0 | 0 | 1 |

1489 試験 : GS-US-380-1489 試験 1490 試験 : GS-US-380-1490 試験

* : 中央値 (範囲)

** : 平均 (標準偏差)

*** : スクリーニング時に検査未実施

<有効性>

Week 48 時点の HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL の患者の割合 (主要評価項目)

最大の解析対象集団 (FAS) において、Week 48 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、併合 B/F/TAF 群 90.9% (576/634 例)、ABC/DTG/3TC 群 93.0% (293/315 例)、DTG+F/TAF 群 92.9% (302/325 例) であった。投与群間差 (併合 B/F/TAF 群 - ABC/DTG/3TC 群、及び併合 B/F/TAF 群 - DTG+F/TAF 群) の両側 95% 信頼区間の下限値が事前に設定したマージン -12% を上回ったことから、B/F/TAF は ABC/DTG/3TC [群間差 (95% 信頼区間) : -2.1% (-5.9% ~ 1.6%)] 及び DTG+F/TAF [群間差 (95% 信頼区間) : -1.9% (-5.6% ~ 1.8%)] の双方に対し非劣性であると判断された。この併合解析の結果より、個々の試験 (GS-US-380-1489 試験及び GS-US-380-1490 試験) の結果が裏付けられた。

個々の試験における Week 48 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、GS-US-380-1489 試験では B/F/TAF 群 92.4% (290/314 例)、ABC/DTG/3TC 群 93.0% (293/315 例)、群間差 : -0.6%、95.002% 信頼区間 : -4.8% ~ 3.6%、GS-US-380-1490 試験では B/F/TAF 群 89.4% (286/320 例)、DTG+F/TAF 群 92.9% (302/325 例)、群間差 : -3.5%、95.002% 信頼区間 : -7.9% ~ 1.0% であった (群間差の 95.002% 信頼区間の下限値が事前に設定した -12% を上回れば非劣性であると判断された)。

FDA のスナップショットアルゴリズムを用い、HIV-1 RNA 量のカットオフ値 50 copies/mL とした Week 48 時点のウイルス学的転帰 - 併合データ [最大の解析対象集団 (FAS)]

| | 併合 B/F/TAF 群 1489+1490 試験 (N = 634) | ABC/DTG/3TC 群 1489 試験 (N = 315) | DTG+F/TAF 群 1490 試験 (N = 325) |
|---|---|---------------------------------------|-------------------------------------|
| HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL | 576 (90.9%) | 293 (93.0%) | 302 (92.9%) |
| B/F/TAF と ABC/DTG/3TC の比較 | | | |
| 群間差 (95% 信頼区間) | -2.1% (-5.9% ~ 1.6%) | | |
| p 値 | 0.26 | | |
| B/F/TAF と DTG + F/TAF の比較 | | | |
| 群間差 (95% 信頼区間) | -1.9% (-5.6% ~ 1.8%) | | |
| p 値 | 0.32 | | |
| HIV-1 RNA 量 ≥ 50 copies/mL | 17 (2.7%) | 8 (2.5%) | 4 (1.2%) |
| Week 48 時点の評価の許容期間における HIV-1 RNA 量 ≥ 50 copies/mL | 5 (0.8%) | 6 (1.9%) | 1 (0.3%) |
| 有効性の欠如による治験薬投与中止 | 0 | 0 | 0 |
| 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 ≥ 50 copies/mL | 12 (1.9%) | 2 (0.6%) | 3 (0.9%) |
| Week 48 時点の評価の許容期間のウイルス学的データなし | 41 (6.5%) | 14 (4.4%) | 19 (5.8%) |
| 有害事象/死亡による治験薬投与中止 | 3 (0.5%) | 4 (1.3%) | 3 (0.9%) |
| 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 < 50 copies/mL | 27 (4.3%) | 9 (2.9%) | 14 (4.3%) |
| 評価の許容期間中のデータは欠測であったが、治験薬投与を継続中 | 11 (1.7%) | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) |

1489 試験 : GS-US-380-1489 試験 1490 試験 : GS-US-380-1490 試験

Week 48 時点の評価の許容期間は Day 295 ~ Day 378 までとした。

* : 「その他の理由」には、治験責任医師の判断、患者の申し出、追跡不能、治験薬の服薬不遵守、治験実施計画書違反、妊娠及び治験依頼者による試験の中止による治験薬投与中止例が含まれる。

HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL の患者の割合を投与群間で比較した優越性検定の p 値は、ベースラインの HIV-1 RNA 量 (≤ 100,000 copies/mL 又は > 100,000 copies/mL) 及び地域 (米国又は米国以外) による層別 CMH 検定で算出した。

HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL の患者の割合の投与群間差とその 95% 信頼区間は、ベースラインの HIV-1 RNA 量 (≤ 100,000 copies/mL 又は > 100,000 copies/mL) 及び地域 (米国又は米国以外) の層別因子により調整した MH 検定に基づいて算出した。

Week 48 時点の CD4 細胞数のベースラインからの変化量 (副次評価項目)

Week 48 時点の CD4 細胞数のベースラインからの変化を併合 B/F/TAF 群と各対照群で比較した結果、全投与群でベースラインからの増加が認められた。

Week 48 時点の CD4 細胞数 (実測値) のベースラインからの増加量平均値 (標準偏差) は投与群間で同様であり、併合 B/F/TAF 群 207 (178.0) cells/ μ L、ABC/DTG/3TC 群 229 (188.8) cells/ μ L、DTG+F/TAF 群 201 (166.4) cells/ μ L であった。

Week 48 時点の CD4 細胞数の割合のベースラインからの変化率 (副次評価項目)

GS-US-380-1489 試験

Week 48 時点の CD4 細胞数の割合のベースラインからの変化率 (標準偏差) は、B/F/TAF 群 9.0% (5.55%)、ABC/DTG/3TC 群 8.6% (5.69%) であった。

GS-US-380-1490 試験

Week 48 時点の CD4 細胞数の割合のベースラインからの変化率 (標準偏差) は、B/F/TAF 群 8.7% (5.20%)、DTG+F/TAF 群 8.9% (4.94%) であった。

<サブグループ解析>

併合サブグループ解析 [併合 B/F/TAF 群 vs 併合実薬対照群 (ABC/DTG/3TC 群及び DTG + F/TAF 群)] では、最大の解析対象集団 (FAS) において、Week 48 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、解析したサブグループ (年齢、性別、人種、ベースラインの HIV RNA 量及び CD4 細胞数、地域及び治験薬の服薬遵守率) について、投与群間で同様であった。検討したすべてのサブグループで投与群間差の 95% 信頼区間に 0 が含まれていたことから、両群間に差がないことが示唆された。両投与群間の均一性検定を行った結果、サブグループ間で治療効果に差は認められなかった。

<ウイルス学的耐性の解析>

ウイルス学的失敗と判定された時点、投与 48 週間又は早期に本剤の投与を中止した時点の HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 以上であった患者は、併合 B/F/TAF 群で 1.3% (8/634 例)、ABC/DTG/3TC 群で 0.6% (2/315 例)、DTG+F/TAF 群で 0.9% (3/325 例) 認められ、遺伝子型及び表現型解析を行った結果、治験薬に対する新たな耐性変異の発現は認められなかった。

<安全性>

有害事象発現状況

治験薬との関連があるとされた有害事象は B/F/TAF 群 21.9% (139/634 例)、ABC/DTG/3TC 群 40.3% (127/315 例)、DTG+F/TAF 群 25.5% (83/325 例) であり、その大部分は重症度がグレード 1 又は 2 で、グレード 3 又は 4 の事象は B/F/TAF 群 0.8% (5/634 例)、ABC/DTG/3TC 群 1.3% (4/315 例)、DTG+F/TAF 群 0 例であった。最もよくみられた治験薬との関連があるとされた有害事象は、併合 B/F/TAF 群では下痢、頭痛 (各 4.6%、29 例) 及び悪心 (4.1%、26 例)、ABC/DTG/3TC 群では悪心 (17.5%、55 例)、頭痛 (4.8%、15 例) 及び下痢 (4.1%、13 例)、DTG+F/TAF 群では悪心 (5.2%、17 例)、下痢 (3.4%、11 例) 及び頭痛 (3.1%、10 例) であった。

治験薬との関連があるとされた重篤な有害事象は B/F/TAF 群 3 例 (胸痛、自殺企図、全身性強直性間代性発作 各 1 例)、ABC/DTG/3TC 群 1 例 (胃腸炎・脂肪便・慢性膵炎) に見られた。

死亡は B/F/TAF 群 1 例 (虫垂炎及び敗血症性ショック後に心停止)、DTG+F/TAF 群 2 例 (死因不明 1 例、肺塞栓症 1 例) で報告されたが、いずれの死亡例も治験薬との関連はないとされた。

投与中止に至った治験薬との関連があるとされた有害事象は、B/F/TAF 群 3 例 (胸痛、腹部膨満、睡眠障害・消化不良・緊張性頭痛・抑うつ気分・不眠症 各 1 例)、ABC/DTG/3TC 群 4 例 (悪心・全身性皮疹、血小板減少症、慢性膵炎・脂肪便、うつ病 各 1 例) であった。

肝臓に対する安全性

非感染性、非先天性の肝臓関連有害事象の発現率は各投与群で同様であり、併合 B/F/TAF 群 1.4% (9 例)、ABC/DTG/3TC 群 1.9% (6 例)、DTG+F/TAF 群 3.1% (10 例) であった。そのうち治験薬との関連があるとされた有害事象は、併合 B/F/TAF 群 2 例 (高ビリルビン血症、肝機能検査値上昇 各 1 例)、DTG+F/TAF 群 1 例 (ALT 増加・AST 増加) で、いずれの有害事象もグレード 1 であり、治験薬投与の変更なく回復した。

腎臓に対する安全性

腎及び尿路障害又は関連する臨床検査の有害事象により治験薬投与を中止した患者は認められなかった。いずれの投与群においても近位腎尿細管障害（ファンコニー症候群を含む）は報告されなかった。腎及び尿路障害又は腎臓に関連する臨床検査の重篤な有害事象が B/F/TAF 群で 0.3%（2 例）、ABC/DTG/3TC 群で 0.3%（1 例）、DTG+F/TAF 群で 0.3%（1 例）で発現したが、治験薬と関連なしと判断され、治験薬投与継続下で回復した。B/F/TAF の腎臓の安全性プロファイルは、腎毒性を持たないレジメンである ABC/DTG/3TC と同様であった。

Week 48 時点におけるベースラインからの血清クレアチニンの変化量の中央値（Q1, Q3）は、併合 B/F/TAF 群 0.10（0.03, 0.17）mg/dL、ABC/DTG/3TC 群 0.11（0.03, 0.18）mg/dL、DTG+F/TAF 群 0.11（0.04, 0.19）mg/dL であった。また、Week 48 時点におけるベースラインからの eGFR_{CG} の変化量の中央値（Q1, Q3）は、併合 B/F/TAF 群 -8.8（-18.4, 0.1）mL/min、ABC/DTG/3TC 群 -10.8（-21.6, -2.4）mL/min、DTG+F/TAF 群 -10.8（-20.0, -1.7）mL/min であった。GS-US-380-1489 試験において、アルブミン尿の定量的指標（尿中アルブミン/クレアチニン比）及び近位尿細管性タンパク尿の特異的マーカー（尿中レチノール結合タンパク質/クレアチニン比及び β_2 ミクログロブリン/クレアチニン比）のベースラインからの変化は、B/F/TAF 群と ABC/DTG/3TC 群で同程度であった。

Week 48 時点における腎バイオマーカーのベースラインからの変化率
(GS-US-380-1489 試験、安全性解析対象集団)

| パラメータ | B/F/TAF 群 (N = 314) | | ABC/DTG/3TC 群 (N = 315) | | p 値 |
|--|------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|------|
| | n | 変化率の中央値 (Q1, Q3) | n | 変化率の中央値 (Q1, Q3) | |
| 尿中アルブミン/クレアチニン比 (mg/g) | 287 | 0.6% (-32.0%, 48.9%) | 293 | 6.2% (-23.6%, 57.7%) | 0.11 |
| 尿中レチノール結合タンパク質/ クレアチニン比 (μ g/g) | 287 | 13.6% (-20.9%, 63.6%) | 292 | 19.9% (-16.0%, 58.9%) | 0.34 |
| 尿中 β_2 ミクログロブリン/ クレアチニン比 (μ g/g) | 286 | -23.0% (-57.2%, 19.8%) | 291 | -18.1% (-54.2%, 17.4%) | 0.40 |

両側 Wilcoxon 順位和検定により 2 投与群の比較を行い p 値を算出した。
尿中クレアチニンが 1 未満の場合は、要約及び関連する比の計算においては欠測値として取り扱った。

GS-US-380-1489 試験の解析

骨に対する安全性

Week 48 時点（実測値）におけるベースラインからの BMD の変化率の平均（標準偏差）は各投与群で同様であった [寛骨（大腿骨近位部）：B/F/TAF 群 -0.783%（2.2207%）、ABC/DTG/3TC 群 -1.021%（2.3128%）及び脊椎：B/F/TAF 群 -0.831%（3.1901%）、ABC/DTG/3TC 群 -0.596%（3.1009%）]。

B/F/TAF の骨の安全性プロファイルは、骨毒性を持たないレジメンである ABC/DTG/3TC と同様であった。

③ 抗 HIV 薬による治療経験がありウイルス学的に抑制されている外国人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 [GS-US-380-1844 試験 (NCT02603120) : 48 週間の中間報告]⁹⁾

| | |
|--------|---|
| 目的 | ドルテグラビル錠+アバカビル/ラミブジン配合錠 (DTG+ABC/3TC) 又はアバカビル/ドルテグラビル/ラミブジン配合錠 (ABC/DTG/3TC) の治療によりウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者において、既存治療からビクテグラビル/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド配合錠 (B/F/TAF) へ切り替えた場合 (B/F/TAF 群) と DTG+ABC/3TC を ABC/DTG/3TC として継続した場合 (ABC/DTG/3TC 群) の有効性及び安全性を比較検討した。 |
| 試験デザイン | 二重盲検期：無作為化、二重盲検、多施設、実薬対照 継続投与期：非盲検 |
| 対象 | スクリーニング前 3 ヶ月以上、DTG+ABC/3TC 又は ABC/DTG/3TC によりウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者 563 例 (B/F/TAF 群 282 例、ABC/DTG/3TC 群 281 例) |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング前の連続 3 ヶ月以上、DTG+ABC/3TC 又は ABC/DTG/3TC により安定してウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者 ・いずれの治験薬に対しても耐性が報告されていない患者 ・eGFR_{CG}* \geq 50mL/min の患者 ・慢性 B 型肝炎に罹患していない患者 |
| 試験方法 | 二重盲検期： <ul style="list-style-type: none"> ・ B/F/TAF 群： B/F/TAF (50/200/25 mg) を食事に関係なく 1 日 1 回経口投与 ・ ABC/DTG/3TC 群： ABC/DTG/3TC (600/50/300 mg) を食事に関係なく 1 日 1 回経口投与 継続投与期 (非盲検)： 二重盲検期間中に少なくとも 48 週間治療を受けた患者に、最長 96 週間の B/F/TAF 投与の選択肢が与えられる。 |
| 試験期間 | 二重盲検期：48 週間 継続投与期：96 週間 |
| 主要評価項目 | FDA のスナップショットアルゴリズムによる Week 48 時点の HIV-1 RNA \geq 50 copies/mL の患者の割合 |
| 副次評価項目 | 有効性：Week 48 時点における CD4 細胞数のベースラインからの変化量 等 安全性：有害事象、寛骨 (大腿骨近位部) 及び脊椎の BMD (骨密度) のベースラインからの変化率 等 薬物動態 |

*：eGFR_{CG}：Cockcroft-Gault 式による推算糸球体ろ過量

《結果》

＜患者背景＞

患者背景を下表に示す。各群の患者背景は類似していた。

ベースラインの患者背景（安全性評価対象の集計）

| | B/F/TAF 群 (N = 282) | ABC/DTG/3TC 群 (N = 281) | 全体 (N = 563) |
|---------------------------------------|------------------------|----------------------------|-----------------|
| 年齢（歳）* | 47 (21~71) | 45 (20~70) | 46 (20~71) |
| 出生時の性別 | | | |
| 男性 | 247 (87.6%) | 252 (89.7%) | 499 (88.6%) |
| 女性 | 35 (12.4%) | 29 (10.3%) | 64 (11.4%) |
| ベースラインの BMI** (kg/m ²) | 27.3 (5.87) | 27.1 (5.25) | 27.2 (5.57) |
| HIV-1 RNA 量 区分 (copies/mL) | | | |
| < 50 | 278 (98.6%) | 272 (96.8%) | 550 (97.7%) |
| ≥ 50 | 4 (1.4%) | 9 (3.2%) | 13 (2.3%) |
| CD4 細胞数** (μL) | 752 (302.2) | 694 (291.6) | 723 (298.1) |
| CD4 細胞数 区分 (μL) | | | |
| < 50 | 0 | 0 | 0 |
| ≥ 50~< 200 | 6 (2.1%) | 4 (1.4%) | 10 (1.8%) |
| ≥ 200~< 350 | 16 (5.7%) | 30 (10.7%) | 46 (8.2%) |
| ≥ 350~< 500 | 33 (11.7%) | 42 (14.9%) | 75 (13.3%) |
| ≥ 500 | 227 (80.5%) | 205 (73.0%) | 432 (76.7%) |
| CD4 の割合 (%) ** | 35.4 (9.64) | 34.1 (10.28) | 34.8 (9.98) |
| HIV 感染段階 | | | |
| 無症候性 | 243 (86.2%) | 245 (87.2%) | 488 (86.7%) |
| 症候性 HIV 感染症 | 9 (3.2%) | 9 (3.2%) | 18 (3.2%) |
| AIDS | 30 (10.6%) | 27 (9.6%) | 57 (10.1%) |
| eGFR _{cg} ** | 104.3 (32.16) | 104.9 (30.78) | 104.6 (31.45) |
| HIV/HCV 重複感染の有無 | | | |
| あり | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.2%) |
| なし | 282 (100.0%) | 280 (99.6%) | 562 (99.8%) |

* : 中央値（範囲）

** : 平均（標準偏差）

＜有効性＞

Week 48 時点の HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL の患者の割合（主要評価項目）

最大の解析対象集団（FAS）において、FDA のスナップショットアルゴリズムによる Week 48 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった患者の割合は投与群間で同様であった [B/F/TAF 群 1.1% (3/282 例)、ABC/DTG/3TC 群 0.4% (1/281 例)、群間差：0.7%、95.002%信頼区間：-1.0%~2.8%]。投与群間差 (B/F/TAF 群-ABC/DTG/3TC 群) の両側 95.002%信頼区間の上限値が、事前に設定したマージン 4%を下回ったことから、B/F/TAF への切り替えは ABC/DTG/3TC の継続投与に対し非劣性であると判断された。Week 48 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は B/F/TAF 群 93.6% (264/282 例)、ABC/DTG/3TC 群 95.0% (267/281 例)、群間差：-1.4%、95.002%信頼区間：-5.5%~2.6%であった。

FDA のスナップショットアルゴリズムを用い、HIV-1 RNA 量のカットオフ値を 50 copies/mL とした Week 48 時点のウイルス学的転帰（最大の解析対象集団：FAS）

| | B/F/TAF 群 (N = 282) | ABC/DTG/3TC 群 (N = 281) | B/F/TAF 群 vs ABC/DTG/3TC 群 | |
|--|------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------------------|
| | | | p 値 ^a | 群間差 (%) (95.002%信頼区間) ^b |
| 血漿中 HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL | 264 (93.6%) | 267 (95.0%) | 0.59 | -1.4% (-5.5%~2.6%) |
| 血漿中 HIV-1 RNA 量 ≥ 50 copies/mL | 3 (1.1%) | 1 (0.4%) | 0.62 | 0.7% (-1.0%~2.8%) |
| Week 48 時点の評価の許容期間 ^c における HIV-1 RNA 量 ≥ 50 copies/mL | 1 (0.4%) | 0 | — | — |
| 有効性の欠如による治験薬投与 中止 | 0 | 0 | — | — |
| 有害事象/死亡による治験薬投 与中止で、最後に測定した HIV- 1 RNA 量 ≥ 50 copies/mL | 1 (0.4%) | 0 | — | — |
| その他の理由 ^d による治験薬投 与中止で、最後に測定した HIV- 1 RNA 量 ≥ 50 copies/mL | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | — | — |
| Week 48 時点の評価の許容期間 ^c のウイルス学的データなし | 15 (5.3%) | 13 (4.6%) | | — |
| 有害事象/死亡による治験薬投 与中止で、最後に測定した HIV- 1 RNA 量 < 50 copies/mL | 5 (1.8%) | 2 (0.7%) | — | — |
| その他の理由 ^d による治験薬投 与中止で、最後に測定した HIV- 1 RNA 量 < 50 copies/mL | 5 (1.8%) | 9 (3.2%) | — | — |
| 評価の許容期間中のデータは欠測 であったが、治験薬投与を継続中 | 5 (1.8%) | 2 (0.7%) | — | — |

a：患者の割合を投与群間で比較した優越性検定の p 値は、Fisher の正確確率検定による。

b：患者の割合の投与群間差及びその 95.002%信頼区間は、二逆転片側検定による非条件付き正確法に基づき算出した。

c：Week 48 時点の評価の許容期間は Day 295~Day 378 までとした。

d：「その他の理由」には、治験責任医師の判断、患者の申し出、追跡不能、治験薬の服薬不遵守、治験実施計画書違反、妊娠及び治験依頼者による試験の中止による治験薬投与中止例が含まれる。

Week 48 時点の CD4 細胞数のベースラインからの変化量（副次評価項目）

CD4 細胞数及び CD4 の割合は各群とも維持されていた。FAS 解析では、ベースラインからの Week 48 までの CD4 細胞数の変化量の平均値（標準偏差）は、B/F/TAF 群 -31 (181.3) cells/μL、ABC/DTG/3TC 群 4 (191.0) cells/μL、最小二乗平均の差（ベースライン時の CD4 細胞数で補正後）：-21 cells/μL、95%信頼区間：-51~9 cells/μL であった。Week 48 時点における CD4 の割合のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、B/F/TAF 群 1.0% (3.77%)、ABC/DTG/3TC 群 0.5% (3.84%)、最小二乗平均の差：0.5%、95%信頼区間：-0.1%~1.2% であった。

<サブグループ解析>

最大の解析対象集団（FAS）において、Week 48 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、解析した各サブグループ（年齢、性別、人種、地域及び治験薬の服薬遵守率）の 2 投与群間で同様であった。検討した全てのサブグループについて、投与群間差の 95%信頼区間に 0 が含まれていたことから、両群間に差がないことが示唆された。両投与群間の均一性検定を行った結果、サブグループ間で治療効果に差は認められなかった。

<安全性>

有害事象発現状況

治験薬との関連があるとされた有害事象は B/F/TAF 群 8.2% (23/282 例)、ABC/DTG/3TC 群 15.7% (44/281 例) であり、その大部分は重症度がグレード 1 又は 2 であった。この群間差は主に、器官別大分類の胃腸障害及び精神障害に分類される事象に起因していた。最もよくみられた治験薬との関連があるとされた有害事象は、B/F/TAF 群では頭痛 (2.5%、7 例)、下痢 (0.7%、2 例)、ABC/DTG/3TC 群では頭痛 (2.8%、8 例)、異常な夢、鼓腸及び悪心 (各 1.8%、5 例)、下痢 (1.4%、4 例) であった。

治験薬と関連があるとされた重篤な有害事象は、B/F/TAF 群の 1 例 (脳血管発作) のみであった。死亡は B/F/TAF 群でのみ 2 例 (高血圧性及びアテローム動脈硬化性心血管疾患による心突然死、死因不明 各 1 例) 報告された。いずれの死亡も治験薬と関連なしと判断された。

投与中止に至った治験薬との関連があるとされた有害事象は B/F/TAF 群 5 例 (頭痛 2 例、嘔吐、脳血管発作、異常な夢 各 1 例)、ABC/DTG/3TC 群 2 例 (頭痛、そう痒症 各 1 例) であった。

肝臓に対する安全性

非感染性、非先天性の肝臓関連有害事象の発現率は各投与群で同様であり、B/F/TAF 群 1.8% (5 例)、ABC/DTG/3TC 群 0.4% (1 例) であった。いずれの投与群においても 2 例以上の患者で報告された肝臓関連有害事象はなく、治験薬と関連ありと判断された事象もなかった。また、治験薬の投与中止に至った肝臓関連有害事象は認められなかった。

腎臓に対する安全性

近位尿細管障害 (ファンコニー症候群を含む) を発現した患者や、腎及び尿路障害又は関連する臨床検査値の有害事象により治験薬の投与中止に至った患者は両群で認められなかった。

腎臓関連の重篤な有害事象は B/F/TAF 群では報告されず、ABC/DTG/3TC 群で 2 例 (血尿、腎結石症 各 1 例) が報告されたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

Week 48 時点におけるベースラインからの血清クレアチニンの変化量の中央値 (Q1, Q3) は、B/F/TAF 群 0.00 (-0.07, 0.06) mg/dL、ABC/DTG/3TC 群 0.02 (-0.05, 0.09) mg/dL であった。また、Week 48 時点におけるベースラインからの eGFR_{CG} の変化量の中央値 (Q1, Q3) は、B/F/TAF 群 1.0 (-5.2, 9.4) mL/min、ABC/DTG/3TC 群 -1.8 (-9.0, 4.8) mL/min であった。

Week 48 時点におけるアルブミン尿の定量的指標 (尿中アルブミン/クレアチニン比) 及び近位尿細管性タンパク尿の特異的マーカー (尿中レチノール結合タンパク質/クレアチニン比及び β_2 ミクログロブリン/クレアチニン比) のベースラインからの変化は、両群で同様に増加が認められた。

Week 48 時点における腎バイオマーカーのベースラインからの変化率 (安全性解析対象集団)

| パラメータ | 変化率の中央値 (%) (Q1, Q3) | | p 値 |
|--|-----------------------|-----------------------|------|
| | B/F/TAF (N = 282) | ABC/DTG/3TC (N = 281) | |
| 尿中アルブミン/クレアチニン比 (mg/g) | 14.3% (-21.6%, 62.9%) | 8.7% (-20.3%, 66.0%) | 0.74 |
| 尿中レチノール結合タンパク質/クレアチニン比 (μ g/g) | 19.6% (-7.0%, 71.8%) | 29.1% (-5.6%, 75.1%) | 0.31 |
| 尿中 β_2 ミクログロブリン/クレアチニン比 (μ g/g) | 20.9% (-19.4%, 84.0%) | 16.5% (-33.6%, 95.9%) | 0.53 |

両側 Wilcoxon 順位和検定により 2 投与群の比較を行い p 値を算出した。

尿中クレアチニンが 1 未満の場合は、要約及び関連する比の計算においては欠測値として取り扱った。

骨に対する安全性

Week 48 時点 (実測値) のベースラインからの BMD の変化率の平均 (標準偏差) は、両群で同様であった [寛骨 (大腿骨近位部) : B/F/TAF 群 0.156% (2.2138%)、ABC/DTG/3TC 群 0.299% (2.1077%) 及び脊椎 : B/F/TAF 群 0.692% (3.1296%)、ABC/DTG/3TC 群 0.416% (2.9973%)]。B/F/TAF の骨の安全性プロファイルは、骨毒性を持たないレジメンである ABC/DTG/3TC と同様であった。

④ 抗 HIV 薬による治療経験がありウイルス学的に抑制されている外国人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 [GS-US-380-1878 試験 (NCT02603107) : 48 週間の中間報告] ¹¹⁾

| | |
|--------|--|
| 目的 | リトナビル (RTV) 又はコピシスタット (COBI) でブーストしたアタザナビル (ATV) 又はダルナビル (DRV) とエムトリシタビン (FTC) / テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) 配合錠又はアバカビル (ABC) / ラミブジン (3TC) 配合錠の併用によりウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者において、現在のレジメンからビクテグラビル/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド配合錠 (B/F/TAF) へ切り替えた場合 (B/F/TAF 群) と継続した場合 [ベースラインレジメンの継続投与 (SBR) 群] の有効性及び安全性を比較検討した。 |
| 試験デザイン | 無作為化割り付け期：無作為化、非盲検、多施設、実薬対照 継続投与期：非盲検 |
| 対象 | スクリーニング前 6 ヶ月以上、RTV 又は COBI でブーストした ATV 又は DRV+FTC/TDF 又は ABC/3TC によりウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者 577 例 (B/F/TAF 群 290 例、SBR 群 287 例) |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング前の 6 ヶ月以上、RTV 又は COBI でブーストした ATV 又は DRV+FTC/TDF 又は ABC/3TC により安定してウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者 ・ eGFR_{CG} * ≥ 50 mL/min ・承認済み、治験中のインテグラーゼ阻害薬を使用していない患者 ・ FTC、テノホビル (TFV)、ABC、又は 3TC に対する耐性が報告されていない、又は疑われていない患者 |
| 試験方法 | 無作為化割り付け期： <ul style="list-style-type: none"> ・ B/F/TAF 群： B/F/TAF (50/200/25 mg) 配合錠を食事に関係なく 1 日 1 回経口投与 ・ ベースラインレジメンの継続投与 (SBR) 群： RTV 又は COBI でブーストした ATV 又は DRV+FTC/TDF 又は ABC/3TC を食後に 1 日 1 回経口投与 継続投与期： 少なくとも 48 週間の治療を受けた患者に、追加で 96 週間の B/F/TAF 投与の選択肢が与えられる。 |
| 試験期間 | 無作為化割り付け期：48 週間 継続投与期：96 週間 |
| 主要評価項目 | FDA のスナップショットアルゴリズムによる Week 48 における HIV-1 RNA 量 ≥ 50 copies/mL の患者の割合 |
| 副次評価項目 | 有効性：Week 48 時点における CD4 細胞数のベースラインからの変化量 等 安全性：有害事象 等 薬物動態 |

* eGFR_{CG} : Cockcroft-Gault 式による推算糸球体ろ過量

《結果》

＜患者背景＞

患者背景を下表に示す。各群の患者背景は類似していた。

ベースラインの患者背景（安全性評価対象の集計）

| | B/F/TAF 群 (N = 290) | SBR 群 (N = 287) | 全体 (N = 577) |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------|-----------------|
| 年齢（歳）* | 48 (20~74) | 47 (21~79) | 48 (20~79) |
| 出生時の性別 | | | |
| 男性 | 243 (83.8%) | 234 (81.5%) | 477 (82.7%) |
| 女性 | 47 (16.2%) | 53 (18.5%) | 100 (17.3%) |
| ベースラインの BMI** (kg/m ²) | 27.0 (4.97) | 27.0 (6.13) | 27.0 (5.57) |
| HIV-1 RNA 量 区分 (copies/mL) | | | |
| < 50 | 285 (98.3%) | 277 (96.5%) | 562 (97.4%) |
| ≥ 50 | 5 (1.7%) | 10 (3.5%) | 15 (2.6%) |
| CD4 細胞数** (μL) | 669 (303.4) | 657 (285.0) | 663 (294.2) |
| CD4 細胞数 区分 (μL) | | | |
| < 50 | 0 | 0 | 0 |
| ≥ 50~< 200 | 4 (1.4%) | 8 (2.8%) | 12 (2.1%) |
| ≥ 200~< 350 | 26 (9.0%) | 30 (10.5%) | 56 (9.7%) |
| ≥ 350~< 500 | 62 (21.4%) | 60 (20.9%) | 122 (21.1%) |
| ≥ 500 | 198 (68.3%) | 189 (65.9%) | 387 (67.1%) |
| CD4 の割合** (%) | 33.9 (9.68) | 32.7 (10.35) | 33.3 (10.03) |
| HIV 感染段階 | | | |
| 無症候性 | 240 (82.8%) | 234 (81.5%) | 474 (82.1%) |
| 症候性 HIV 感染症 | 16 (5.5%) | 20 (7.0%) | 36 (6.2%) |
| AIDS | 34 (11.7%) | 33 (11.5%) | 67 (11.6%) |
| eGFR _{CG} ** | 109.9 (30.97) | 108.4 (31.75) | 109.2 (31.34) |
| HIV/HBV 重複感染の有無 | | | |
| あり | 8 (2.8%) | 6 (2.1%) | 14 (2.4%) |
| なし | 278 (97.2%) | 280 (97.9%) | 558 (97.6%) |
| 不明*** | 4 | 1 | 5 |
| HIV/HCV 重複感染の有無 | | | |
| あり | 5 (1.7%) | 5 (1.7%) | 10 (1.7%) |
| なし | 283 (98.3%) | 282 (98.3%) | 565 (98.3%) |
| 不明*** | 2 | 0 | 2 |

* : 中央値（範囲）

** : 平均（標準偏差）

*** : スクリーニング時に検査未実施

＜有効性＞

Week 48 時点の HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL の患者の割合（主要評価項目）

最大の解析対象集団（FAS）において、FDA のスナップショットアルゴリズムによる Week 48 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった患者の割合は投与群間で同様であった [B/F/TAF 群 : 1.7% (5/290 例)、SBR 群 : 1.7% (5/287 例)、群間差 : -0.0%、95.002% 信頼区間 : -2.5% ~ 2.5%)。投与群間差 (B/F/TAF 群-SBR 群) の両側 95.002% 信頼区間の上限値が事前に設定したマージン 4% を下回ったことから、B/F/TAF への切り替えはブーストしたプロテアーゼ阻害薬 (PI) によるレジメンの維持に対し非劣性であると判断された。Week 48 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は B/F/TAF 群 92.1% (267/290 例)、SBR 群 88.9% (255/287 例)、群間差 : 3.2%、95.002% 信頼区間 : -1.6% ~ 8.2% であった。

FDA のスナップショットアルゴリズムを用い、HIV-1 RNA 量のカットオフ値を 50 copies/mL とした Week 48 時点のウイルス学的転帰（最大の解析対象集団：FAS）

| | B/F/TAF 群 (N = 290) | SBR 群 (N = 287) | B/F/TAF 群 vs SBR 群 | |
|--|------------------------|--------------------|--------------------|---------------------------------------|
| | | | p 値 ^a | 群間差 (%) (95.002%信頼区間) ^b |
| 血漿中 HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL | 267 (92.1%) | 255 (88.9%) | 0.20 | 3.2% (-1.6%~8.2%) |
| 血漿中 HIV-1 RNA 量 ≥ 50 copies/mL | 5 (1.7%) | 5 (1.7%) | 1.00 | -0.0% (-2.5%~2.5%) |
| Week 48 時点の評価の許容期間 ^c における HIV-1 RNA 量 ≥ 50 copies/mL | 2 (0.7%) | 2 (0.7%) | — | — |
| 有効性の欠如による治験薬投与 中止 | 1 (0.3%) | 0 | — | — |
| 有害事象/死亡による治験薬投 与中止で、最後に測定した HIV- 1 RNA 量 ≥ 50 copies/mL | 0 | 0 | — | — |
| その他の理由 ^d による治験薬投 与中止で、最後に測定した HIV- 1 RNA 量 ≥ 50 copies/mL | 2 (0.7%) | 3 (1.0%) | — | — |
| Week 48 時点の評価の許容期間 ^c のウイルス学的データなし | 18 (6.2%) | 27 (9.4%) | — | — |
| 有害事象/死亡による治験薬投 与中止で、最後に測定した HIV- 1 RNA 量 < 50 copies/mL | 3 (1.0%) | 2 (0.7%) | — | — |
| その他の理由 ^d による治験薬投 与中止で、最後に測定した HIV- 1 RNA 量 < 50 copies/mL | 10 (3.4%) | 19 (6.6%) | — | — |
| 評価の許容期間中のデータは欠測 であったが、治験薬投与を継続中 | 5 (1.7%) | 6 (2.1%) | — | — |

a：患者の割合を投与群間で比較した優越性検定の p 値は、Fisher の正確確率検定による。

b：患者の割合の投与群間差及びその 95.002% 信頼区間は、二逆転片側検定による非条件付き正確法に基づき算出した。

c：Week 48 時点の評価の許容期間は Day 295~Day 378 までとした。

d：「その他の理由」には、治験責任医師の判断、患者の申し出、追跡不能、治験薬の服薬不遵守、治験実施計画書違反、妊娠及び治験依頼者による試験の中止による治験薬投与中止例が含まれる。

Week 48 時点の CD4 細胞数のベースラインからの変化量（副次評価項目）

CD4 細胞数及び CD4 の割合は各群とも維持されていた。FAS 解析では、ベースラインからの Week 48 までの CD4 細胞数の変化量の平均値（標準偏差）は、B/F/TAF 群 25 (151.2) cells/μL、SBR 群 0 (159.4) cells/μL、最小二乗平均の差：25 cells/μL、95% 信頼区間：-2~52 cells/μL であった。Week 48 時点における CD4 の割合のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、B/F/TAF 群 0.5% (3.56%)、SBR 群 0.5% (3.53%)、最小二乗平均の差：-0.1%、95% 信頼区間：-0.7%~0.6% であった。

<サブグループ解析>

FAS において、FDA のスナップショットアルゴリズムによる Week 48 における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、解析した各サブグループ（年齢、性別、人種及び地域）の 2 投与群間で同様であった。検討した全てのサブグループについて、投与群間差の 95% 信頼区間に 0 が含まれていたことから、治療間に差がないことが示唆された。均一性検定を行った結果、サブグループ間で治療効果に差は認められなかった。

<ウイルス学的耐性の解析>

ウイルス学的失敗と判定された時点、投与 48 週後又は早期に本剤の投与を中止した時点の HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 以上であった患者は、B/F/TAF 群で 0.3% (1/290 例)、SBR 群で 1.0% (3/287 例) 認められ、遺伝子型及び表現型解析を行った結果、B/F/TAF 群では治験薬に対する新たな耐性変異の発現は認められなかったが、SBR 群で 1 例、Week 4 に治療による ABC 耐性変異 (野生株との混合で逆転写酵素に L74V 部位変異を確認) が発現した。

<安全性>

有害事象発現状況

治験薬との関連があるとされた有害事象は B/F/TAF 群 18.6% (54/290 例)、SBR 群 2.1% (6/287 例) であり、その大部分は重症度がグレード 1 又は 2 であった。この群間差は主に、器官別大分類の胃腸障害 (B/F/TAF 群 7.2%、SBR 群 0%) 及び神経系障害 (B/F/TAF 群 7.6%、SBR 群 0%) に分類される事象に起因していた。最もよくみられた治験薬との関連があるとされた有害事象は、B/F/TAF 群では頭痛 (4.8%、14/290 例)、鼓腸及び悪心 (各 2.4%、7/290 例)、SBR 群では 2 例以上の患者で報告された事象は蛋白尿 (0.7%、2/287 例) のみであった。

治験薬と関連があるとされた重篤な有害事象は、B/F/TAF 群でのみ 1 例 (統合失調症) 報告された。本事象は、無作為化割り付け期における治験薬の投与中止に至った唯一の治験薬との関連があるとされた有害事象でもあった。継続投与期では、B/F/TAF 群の 1 例 (SBR 群からの切り替え例) が、治験薬と関連があるとされた有害事象である嘔吐及び下痢により治験薬投与を中止した。死亡は B/F/TAF 群 1 例 (脳転移を伴う肺癌の合併症)、SBR 群 1 例 (頭部の鈍器外傷) で報告された。いずれの死亡も治験薬と関連なしと判断された。

肝臓に対する安全性

非感染性、非先天性の肝臓関連有害事象の発現率は各投与群で同様であり、B/F/TAF 群 1.4% (4 例)、SBR 群 3.5% (10 例) であった。いずれかの投与群で 2 例以上の患者で報告された肝臓関連有害事象は、脂肪肝 (B/F/TAF 群 3 例、SBR 群 0 例)、胆石症 (0 例、2 例)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (0 例、2 例) 及び黄疸 [0 例、2 例 (いずれも ATV 含有レジメンを使用)] であり、このうち黄疸を除き、肝臓関連有害事象は全て治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った肝障害有害事象は認められなかった。

腎臓に対する安全性

近位尿細管障害 (ファンコニー症候群を含む) は両群で認められなかった。B/F/TAF 群では腎及び尿路障害又は関連する臨床検査値の有害事象により治験薬の投与中止に至った例は認められなかった。SBR 群の 1 例は治験薬と関連なしと判断された急性腎障害により治験薬投与を中止した。腎臓関連の重篤な有害事象は B/F/TAF 群で 1 例 (尿管結石症)、SBR 群で 2 例 (急性腎障害及び尿管狭窄) 報告されたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

Week 48 時点におけるベースラインからの血清クレアチニンの変化量の中央値 (Q1, Q3) は、B/F/TAF 群 0.06 (-0.03, 0.13) mg/dL、SBR 群 0.00 (-0.07, 0.07) mg/dL であった。また、Week 48 時点におけるベースラインからの eGFR_{CG} の変化量の中央値 (Q1, Q3) は、B/F/TAF 群 -4.3 (-12.6, 4.8) mL/min、SBR 群 0.2 (-6.6, 7.6) mL/min であった。

Week 48 時点において、アルブミン尿の定量的指標 (尿中アルブミン/クレアチニン比) のベースラインからの変化は各投与群で同様であり、近位尿細管性タンパク尿の特異的マーカー (尿中レチノール結合タンパク質/クレアチニン比及び β_2 ミクログロブリン/クレアチニン比) は、ベースラインに比べ B/F/TAF 群で減少、SBR 群で増加した。

Week 48 時点における腎バイオマーカーのベースラインからの変化率（安全性解析対象集団）

| パラメータ | B/F/TAF (N = 290) | | SBR (N = 287) | | p 値 |
|---|----------------------|---------------------------|------------------|---------------------------|---------|
| | n | 変化率の中央値 (%) (Q1, Q3) | n | 変化率の中央値 (%) (Q1, Q3) | |
| 尿中アルブミン/クレアチニン比 (mg/g) | 266 | 0.0% (-34.4%, 59.6%) | 252 | 8.9% (-21.6%, 63.5%) | 0.097 |
| 尿中レチノール結合タンパク質/ クレアチニン比 (µg/g) | 263 | -14.0% (-50.6%, 23.9%) | 253 | 33.3% (-8.6%, 113.4%) | < 0.001 |
| 尿中 β ₂ ミクログロブリン/ クレアチニン比 (µg/g) | 265 | -35.1% (-71.5%, -3.0%) | 247 | 24.4% (-22.0%, 146.5%) | < 0.001 |

両側 Wilcoxon 順位和検定により 2 投与群の比較を行い p 値を算出した。

尿中クレアチニンが 1 未満の場合は、要約及び関連する比の計算においては欠測値として取り扱った。

⑤ 抗 HIV 薬による治療経験がありウイルス学的に抑制されている外国人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 [GS-US-380-4030 試験 (NCT03110380)]^{16, 32, 33)}

* : 日本人被験者は組み入れられなかった

| | |
|----------|--|
| 目的 | 抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象として、ドルテグラビル (DTG) + エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド (F/TAF) 又はエムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 (F/TDF) から、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 (B/F/TAF) 又は DTG+F/TAF へ切り替えた場合の有効性及び安全性を評価する。 また、ベースラインの耐性変異とそれがウイルス学的抑制に及ぼす影響、治療期間中の耐性変異の発現について検討する。 |
| 試験デザイン | 無作為化、二重盲検、多施設共同 (国際共同)、実薬対照 |
| 対象 | DTG+F/TAF 又は DTG+F/TDF によってウイルス学的に抑制されている 18 歳以上の HIV-1 感染症患者 565 例 (B/F/TAF 群 284 例、DTG+F/TAF 群 281 例) |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ NRTI 耐性変異が確認されている又は疑われる場合はスクリーニング前 6 ヶ月以上、NRTI 耐性が確認されていない又は疑われない場合は 3 ヶ月以上、DTG と F/TAF 又は F/TDF によりウイルス学的に抑制されている 18 歳以上の HIV-1 感染症患者 ・ INSTI 耐性変異がない患者 ・ INSTI を含むレジメンでウイルス学的失敗がない患者 ・ eGFR_{CG}* ≥ 30 mL/min の患者 |
| 試験方法 | <p>二重盲検期</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ B/F/TAF 群 : B/F/TAF (50/200/25 mg) 配合錠を食事に関係なく 1 日 1 回経口投与 ・ DTG+F/TAF 群 : DTG (50 mg) 錠と F/TAF (200/25 mg) 配合錠を食事に関係なく 1 日 1 回経口投与 ・ NRTI の使用歴 (F/TAF 又は F/TDF) 及び NRTI 耐性歴 (確認される又は疑われる) を層別因子として無作為化し、両群に 1 : 1 の比率で割り付けた。 <p>継続投与期</p> <p>48 週の二重盲検を満了した被験者には、オープンラベルで二重盲検期の試験薬を投与した。投与期間は最終被験者の 48 週投与終了後 30 日以内の盲検期終了時受診までとし、この間 12 週毎に来院させて、Week 48 時点の解析を完了した。被験者は Week 96、製品供給開始、当該国での治験中止のいずれか早い時点までの延長試験に自由意思で参加可能とした。</p> |
| 試験期間 | 48 週間 |
| 主要評価項目 | FDA のスナップショットアルゴリズムによる Week 48 時点の HIV-1 RNA 量 ≥ 50 copies/mL の患者の割合 |
| 副次評価項目 | <p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FDA のスナップショットアルゴリズムによる Week 48 時点の HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL の患者の割合 ・ Week 48 時点の CD4 細胞数のベースラインからの変化量 |
| その他の評価項目 | <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Week 48 時点までの有害事象の発現状況、臨床検査値、脂質代謝及び糸球体ろ過量に対する影響等 |

* eGFR_{CG} : Cockcroft-Gault 式による推算糸球体ろ過量

《結果》

＜患者背景＞

患者背景を下表に示す。各群の患者背景は類似していた。

ベースラインの患者背景

| | B/F/TAF 群 (N = 284) | DTG+F/TAF 群 (N = 281) |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------|
| 年齢 (歳) * | 51 (22~79) | 50 (20~79) |
| 出生時の性別 | | |
| 男性 | 245 (86.3%) | 240 (85.4%) |
| 女性 | 39 (13.7%) | 41 (14.6%) |
| 人種、例数 | | |
| 白人 | 200 (70.9%) | 199 (71.6%) |
| 黒人 | 68 (24.1%) | 61 (21.9%) |
| その他 | 9 (3.2%) | 13 (4.7%) |
| アジア人 | 3 (1.1%) | 3 (1.1%) |
| ハワイ先住民又は太平洋諸島民 | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) |
| アメリカ先住民又はアラスカ先住民 | 0 | 1 (0.4%) |
| 民族、例数 | | |
| ヒスパニック又はラテン系 | 61 (21.7%) | 49 (17.6%) |
| HIV 感染段階 | | |
| 無症候性 | 240 (84.5%) | 227 (80.8%) |
| 症候性 HIV 感染症 | 14 (4.9%) | 21 (7.5%) |
| AIDS | 30 (10.6%) | 33 (11.7%) |
| HIV 危険因子 ^a | | |
| 同性愛者 | 189 (66.5%) | 191 (68.0%) |
| 異性愛者 | 75 (26.4%) | 73 (26.0%) |
| 薬物静脈内注射使用 | 15 (5.3%) | 15 (5.3%) |
| 不明 | 12 (4.2%) | 8 (2.8%) |
| その他 | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) |
| 垂直感染 | 2 (0.7%) | 0 |
| 輸血 | 0 | 1 (0.4%) |
| HIV-1 RNA 量 区分 (copies/mL) | | |
| < 50 | 276 (97.2%) | 275 (97.9%) |
| ≥ 50 | 8 (2.8%) | 6 (2.1%) |
| CD4 細胞数** (cells/μL) | 659 (486, 885) | 642 (462, 791) |
| CD4 細胞数 区分 (cells/μL) | | |
| < 50 | 0 | 1 (0.4%) |
| ≥ 50, < 200 | 6 (2.1%) | 6 (2.1%) |
| ≥ 200, < 350 | 18 (6.3%) | 34 (12.1%) |
| ≥ 350, < 500 | 53 (18.7%) | 44 (15.7%) |
| ≥ 500 | 207 (72.9%) | 196 (69.8%) |
| CD4 の割合 (%) ** | 35.3 (28.5, 40.8) | 34.2 (27.1, 40.7) |
| eGFR _{CG} (mL/min) ** | 96.9 (78.7, 114.1) | 99.5 (82.6, 124.2) |
| 重複感染 | | |
| HIV/HBV 重複感染あり | 13 (4.6%) | 7 (2.5%) |
| HIV/HCV 重複感染あり | 1 (0.4%) | 5 (1.8%) |
| BMI ** (kg/m ²) | 26.2 (23.7, 30.7) | 26.7 (24.3, 30.8) |

| | B/F/TAF 群 (N = 284) | DTG+F/TAF 群 (N = 281) |
|-----------------------------|------------------------|--------------------------|
| NRTI 耐性変異 ^b | | |
| 1. K65R/E/N 又は ≥ 3 TAM | 16 (5.6%) | 14 (5.0%) |
| 2. その他の NRTI 耐性変異 | 55 (19.4%) | 53 (18.9%) |
| 3. NRTI 耐性変異なし | 213 (75.0%) | 214 (76.2%) |
| 本試験導入前の NRTI | | |
| F/TAF | 194 (68.3%) | 195 (69.4%) |
| F/TDF | 90 (31.7%) | 86 (30.6%) |

* : 中央値 (範囲)

** : 中央値 (Q1, Q3)

a : 重複あり

b : NRTI 耐性変異のカテゴリー

1. K65R/E/N 又は M41L、L210W、T69 挿入のいずれか 1 つを含む 3 つ以上のチミジンアナログ変異 (TAM) (M41L、D67N、K70R、L210W、T215F/Y、K219Q/E/R/N)
2. その他の NRTI 耐性変異 : 2 つ以下の TAM (T69D、K70E/G/M/Q/S/T、L74I/V、V75A/S/M/T、Y115F、Q151M、M184V/I)
3. NRTI 耐性変異なし : NRTI 耐性が確認されていない又は疑われない。
但し、遺伝子型データなし、耐性変異疑いなしと判定した場合はカテゴリー3とした。耐性疑いありと判定したが遺伝子型データがない場合は、判定者の判断を優先した。

ベースラインにおける耐性変異

| 耐性カテゴリー | 標準的又は プロウイルス DNA 遺伝子型解析 ^a (N = 565) | B/F/TAF 群 (N = 284) | DTG+F/TAF 群 (N = 281) |
|------------------------------|---|------------------------|--------------------------|
| プロテアーゼ及び逆転写酵素領域の データのある患者 | 470 (83%) | 238 (84%) | 232 (83%) |
| 一次 NRTI 耐性 | 118/470 (25%) | 63/238 (26%) | 55/232 (24%) |
| M184V/I ^b | 81 (17%) | 47 (20%) | 34 (15%) |
| 標準的な遺伝子型解析 | 41 (9%) | 22 (9%) | 19 (8%) |
| プロウイルス DNA 遺伝子型解析 | 57 (12%) | 35 (15%) | 22 (9%) |
| K65R | 5 (1%) | 3 (1%) | 2 (1%) |
| T69D | 7 (1%) | 4 (2%) | 3 (1%) |
| K70E | 4 (1%) | 3 (1%) | 1 (0.4%) |
| L74I/V | 10 (2%) | 7 (3%) | 3 (1%) |
| Y115F | 2 (0.4%) | 2 (1%) | 0 |
| Q151M | 2 (0.4%) | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) |
| 全 TAM | 65 (14%) | 32 (13%) | 33 (14%) |
| 1~2 TAM | 32 (7%) | 16 (7%) | 16 (7%) |
| 3 \geq TAM | 33 (7%) | 16 (7%) | 17 (7%) |
| 一次 NNRTI 耐性 | 118/470 (25%) | 61/238 (26%) | 57/232 (25%) |
| RPV 耐性変異 ^c | 52 (11%) | 22 (9%) | 30 (13%) |
| K103N/S | 65 (14%) | 37 (16%) | 28 (12%) |
| E138A/G/K/Q/R | 17 (4%) | 5 (2%) | 12 (5%) |
| Y181C | 15 (3%) | 10 (4%) | 5 (2%) |
| 一次 PI 耐性 | 38/470 (8%) | 15/238 (6%) | 23/232 (10%) |
| M46I/L | 15 (3%) | 5 (2%) | 10 (4%) |
| Q58E | 4 (1%) | 0 | 4 (2%) |
| L90M | 8 (2%) | 4 (2%) | 4 (2%) |

| 耐性カテゴリー | 標準的又は プロウイルス DNA 遺伝子型解析 ^a (N = 565) | B/F/TAF 群 (N = 284) | DTG+F/TAF 群 (N = 281) |
|--------------------|---|------------------------|--------------------------|
| インテグラーゼ領域のデータがある患者 | 413 (73%) | 213 (75%) | 200 (71%) |
| 一次 INSTI 耐性 | 20/413 (5%) | 15/213 (7%) | 5/200 (3%) |
| T97A | 12 (3%) | 8 (4%) | 4 (2%) |
| Y143H | 2 (0.5%) | 2 (1%) | 0 |
| S147G | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) | 0 |
| Q148H | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) | 0 |
| N155H/S | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) | 1 (1%) |
| R263K | 2 (0.5%) | 2 (1%) | 0 |

a : 標準的な遺伝子型解析、プロウイルス DNA 遺伝子型解析、又はその両方で検出された耐性関連変異。

b : M184V/I が検出された 81 例のうち、71 例は M184V のみ検出、6 例は M184I のみ検出、4 例は重複であった。標準的な遺伝子型解析で M184V/I が検出された 41 例のうち、33 例は M184V 又は M184I が全て変異型であり、8 例は野生型が混在していた。プロウイルス DNA 遺伝子型解析で M184V/I が検出された 57 例のうち、4 例は M184V 又は M184I が全て変異型であり、53 例は野生型が混在していた。

c : RT 領域における RPV 耐性変異は L100I、K101E/P、E138A/G/K/Q/R、V179L、Y181C/I/V、Y188L、H221Y、F227C、M230I/L とした。

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）

5.2 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。[17.1.5 参照]

<有効性>

Week 48 時点の HIV-1 RNA 量 ≥ 50 copies/mL の患者の割合（主要評価項目）

最大の解析対象集団（FAS）において、FDA のスナップショットアルゴリズムによる Week 48 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった患者の割合は B/F/TAF 群が 0.4%（1/284 例）、DTG+F/TAF 群が 1.1%（3/281 例）で、投与群間で同程度であった [群間差（B/F/TAF 群 - DTG+F/TAF 群）：-0.7%、95.001%信頼区間：-2.8%~1.0%、 $p=0.3710$ 、二逆転片側検定による非条件付き正確法]。投与群間差（B/F/TAF 群 - DTG+F/TAF 群）の両側 95.001%信頼区間の上限値が事前に設定したマージン 4%を下回ったことから、B/F/TAF への切り替えは DTG+F/TAF の継続投与に対し非劣性であると判断された。

Week 48 時点の HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL の患者の割合（主な副次評価項目）

最大の解析対象集団（FAS）において、FDA のスナップショットアルゴリズムによる Week 48 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、B/F/TAF 群が 93.3%（265/284 例）、DTG+F/TAF 群が 91.1%（256/281 例）で同程度であった [群間差（B/F/TAF 群 - DTG+F/TAF 群）：2.2%、95.001%信頼区間：-2.3%~6.8%、 $p=0.3498$ 、二逆転片側検定による非条件付き正確法]。投与群間差の両側 95.001%信頼区間の下限値が事前に設定したマージン -10%を上回ったことから、B/F/TAF への切り替えは DTG+F/TAF の継続投与に対し非劣性であると判断された。なお、B/F/TAF 群 6.3%（18/284 例）、DTG+F/TAF 群 7.8%（22/281 例）では、ウイルス学的データが得られなかった。

Week 48 時点の CD4 細胞数のベースラインからの変化量（副次評価項目）

ベースラインの CD4 細胞数の平均値（標準偏差）は、B/F/TAF 群（284 例）[714 (309.1) cells/ μ L] が DTG+F/TAF 群（281 例）[658 (294.7) cells/ μ L] より高かった（最小二乗平均の差：56 cells/ μ L、95%信頼区間：6~106 cells/ μ L、 $p=0.0275$ ；混合効果 ANOVA モデル）。ベースラインから Week 48 時点までの CD4 細胞数の変化量の平均値（標準偏差）は、B/F/TAF 群（262 例）[18 (179.1) cells/ μ L] と DTG+F/TAF 群（256 例）[36 (152.6) cells/ μ L] で同程度であった（最小二乗平均の差：-18 cells/ μ L、95%信頼区間：-46~11 cells/ μ L、 $p=0.2278$ ；混合効果 ANOVA モデル）。ベースラインの CD4 細胞の割合（標準偏差）は、B/F/TAF 群（284 例）[34.8 (9.35) %] と DTG+F/TAF 群（281 例）[34.0 (10.46) %] で同程度であった（最小二乗平均の差：0.9%、95%信頼区間：-0.7%~2.5%、 $p=0.2839$ ；混合効果 ANOVA モデル）。ベースラインから 48 週時点までの CD4 細胞の割合の変化率（標準偏差）は、B/F/TAF 群（262 例）が [0.3 (3.57) %]、

DTG+F/TAF 群 (256 例) が [0.9 (3.42) %] であった (最小二乗平均の差: -0.7%、95%信頼区間: -1.3%~-0.1%、 $p=0.0321$; 混合効果 ANOVA モデル)。

<サブグループ解析>

FAS において、FDA のスナップショットアルゴリズムによる Week 48 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、解析した各サブグループ (年齢、性別、人種及び地域) の投与群間で同様であった。検討した全てのサブグループについて、投与群間差の 95%信頼区間に 0 が含まれていたことから、全てのサブグループで投与群間に差がないことが示唆された。

ベースライン時の HIV-1 遺伝子型別の Week 48 時点の HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL の患者の割合
Week 48 時点における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合を、NRTI 耐性変異のカテゴリー別に検討した。解析は FDA のスナップショットアルゴリズムと LOCF 法で行った。

FDA のスナップショットアルゴリズムによる Week 48 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、ベースライン時に NRTI 耐性変異があった患者群 (カテゴリー1 又は 2) で 95% [B/F/TAF 群 93.0% (66/71 例)、DTG+F/TAF 群 97.0% (65/67 例)]、NRTI 耐性変異なしの患者群 (カテゴリー3) で 91% [B/F/TAF 群 93.4% (199/213 例)、89.3% (191/214 例)] であったが、NRTI 耐性変異ありの群と NRTI 耐性変異なしの群の間に統計学的有意差は認められなかった ($p=0.203$ 、Fisher の正確確率検定)。

LOCF 法における最終観察時 (Week 48 時点若しくは治療期に 1 回以上データがある場合の最終来院時) に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者は、ベースライン時に NNRTI 耐性が認められた B/F/TAF 群の 1 例のみであった。この患者を除いた全症例で、NRTI 耐性、NNRTI 耐性、PI 耐性、INSTI 耐性のいずれの群においても、最終観察時に HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満が達成された。

ベースライン時の M184V/I の有無別の Week 48 時点の HIV-1 RNA 量

Week 48 時点の HIV-1 RNA 量を、ベースライン時の M184V/I の有無別に検討した。

M184V/I がなかった患者では、HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、B/F/TAF 群が 94.1% (223/237 例)、DTG+F/TAF 群が 90.7% (224/247 例) で群間差は 3.4% (95%信頼区間: -1.5%~8.4%、二逆転片側検定による非条件付き正確法) であった。

M184V/I があった患者では、HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、B/F/TAF 群が 89.4% (42/47 例)、DTG+F/TAF 群が 94.1% (32/34 例) で群間差は -4.8% (95%信頼区間: -18.2%~9.9%、二逆転片側検定による非条件付き正確法) であった。

ベースライン時の HIV-1 遺伝子型別の
Week 48 時点の HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL の患者の割合

| | B/F/TAF 群 (N = 284) | DTG+F/TAF 群 (N = 281) | B/F/TAF 群 vs DTG+F/TAF 群 群間差 (%) † (95%信頼区間) |
|-----------------------------------|------------------------|--------------------------|---|
| 血漿中 HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL | | | |
| FDA のスナップショットアルゴリズム | | | |
| 全体 | 265/284 (93.3%) | 256/281 (91.1%) | 2.2% (-2.3%~6.8%) |
| いずれかの NRTI 耐性変異あり | 66/71 (93.0%) | 65/67 (97.0%) | -4.1% (-13.2%~4.5%) |
| 1. K65R/E/N 又は 3≧TAM ^a | 15/16 (93.8%) | 14/14 (100.0%) | -6.3% (-30.7%~19.4%) |
| 2. その他の NRTI 耐性変異 ^b | 51/55 (92.7%) | 51/53 (96.2%) | -3.5% (-14.2%~6.9%) |
| 3. NRTI 耐性変異なし ^c | 199/213 (93.4%) | 191/214 (89.3%) | 4.2% (-1.3%~9.9%) |
| M184V/I 変異あり | 42/47 (89.4%) | 32/34 (94.1%) | -4.8% (-18.2%~9.9%) |
| M184V/I 変異なし | 223/237 (94.1%) | 224/247 (90.7%) | 3.4% (-1.5%~8.4%) |
| LOCF 法* | | | |
| 全体 | 282/283 (99.6%) | 276/279 (98.9%) | - |
| 1. K65R/E/N 又は 3≧TAM ^a | 16/16 (100%) | 14/14 (100%) | - |
| 2. その他の NRTI 耐性変異 ^b | 55/55 (100%) | 53/53 (100%) | - |
| 3. NRTI 耐性変異なし ^c | 211/212 (99%) | 209/212 (98%) | - |
| M184V/I | 47/47 (100%) | 34/34 (100%) | - |
| NRTI 一次耐性 ^d | 63/63 (100%) | 55/55 (100%) | - |
| NNRTI 一次耐性 ^e | 60/61 (98%) | 57/57 (100%) | - |
| PI 一次耐性 ^f | 15/15 (100%) | 23/23 (100%) | - |
| INSTI 一次耐性 ^g | 15/15 (100%) | 5/5 (100%) | - |

a : K65R/E/N 又は M41L、L210W、T69 挿入のいずれか 1 つを含む 3 つ以上の TAM (M41L、D67N、K70R、L210W、T215F/Y、K219Q/E/R/N)

b : その他の NRTI 耐性変異 : 2 つ以下の TAM (T69D、K70E/G/M/Q/S/T、L74I/V、V75A/S/M/T、Y115F、Q151M、M184V/I)

c : NRTI 耐性変異なし : NRTI 耐性が確認されていない又は疑われない。

d : 逆転写酵素に変異 (K65R/E/N、T69 挿入、T69D、K70E/G/M/Q/S/T、L74I/V、V75A/S/M/T、Y115F、Q151M、M184V/I 及び TAM (M41L、D67N、K70R、L210W、T215F/Y、K219Q/E/R/N)) を有する。

e : 逆転写酵素に変異 (L100I、K101E/P、K103N/S、V106A/M、V108I、E138A/G/K/Q/R、V179L、Y181C/I/V、Y188C/H/L、G190A/E/Q/S、H221Y、P225H、F227C、M230I/L) を有する。

f : プロテアーゼに変異 (D30N、V32I、M46I/L、I47A/V、G48V、I50L/V、I54M/L、Q58E、T74P、L76V、V82A/F/L/S/T、N83D、I84V、N88S、L90M) を有する。

g : インテグラーゼに変異 (T66/A/I/K、E92G/Q、T97A、F121Y、Y143C/H/R、S147G、Q148H/K/R、N155H/S、R263K) を有する。

† : 患者の割合の投与群間差及びその 95%信頼区間は、二逆転片側検定による非条件付き正確法に基づき算出した。

* : LOCF 法 : ベースライン以降の治療中のデータがない 3 例 (B/F/TAF 群 1 例、DTG+F/TAF 群 2 例) を含まない。

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

5.2 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。[17.1.5 参照]

耐性変異の発現例

ウイルス学的失敗と判定された時点、Week 48 時点又は早期に本剤の投与を中止した時点のいずれかで HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL であった患者を対象に、遺伝子型及び表現型解析を行った。耐性検査の解析対象例は、B/F/TAF 群が 0/284 例、DTG+F/TAF 群が 3/281 例であった。いずれもベースライン時の NRTI 耐性カテゴリー3 (NRTI 耐性変異なし) の症例で、Week 48 時点までに新たに耐性変異が発現した症例はなかった。

B/F/TAF 群の表現型解析で、投与開始後に BIC、FTC、TAF への耐性を示した症例はなかった²²⁾。

<安全性>

有害事象発現状況

治験薬への曝露期間の中央値 (Q1, Q3) は B/F/TAF 群が 72.1 週 (68.4, 77.9)、DTG+F/TAF 群が 72.0 週 (66.9, 78.0) で、忍容性は概ね良好であった。

Week 48 時点までに、被験者の大部分に 1 件以上の有害事象が認められ [B/F/TAF 群 89.8% (255/284 例)、DTG+F/TAF 群 91.1% (256/281 例)]、B/F/TAF 群で発現頻度が高かった有害事象は上咽頭炎 15.5% (44/284 例)、上気道感染 11.6% (33/284 例)、下痢 9.2% (26/284 例) であった。有害事象は大部分がグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 又は 4 の有害事象は B/F/TAF 群で 10.6% (30/284 例)、DTG+F/TAF 群で 6.0% (17/281 例) で認められた。

Week 48 時点までの副作用の発現率は B/F/TAF 群で 16.2% (46/284 例)、DTG+F/TAF 群で 11.0% (31/281 例) であり、重篤な副作用は B/F/TAF 群で 0%、DTG+F/TAF 群で 0.4% (1/281 例) であった。副作用で主なものは B/F/TAF 群では異常な夢、体重増加 [各々 1.8% (5/284 例)]、下痢、頭痛、便秘、不眠症、疲労 [各々 1.4% (4/284 例)]、DTG+F/TAF 群では下痢、頭痛 [各々 2.1% (6/281 例)]、異常な夢、便秘 [各々 1.4% (4/281 例)] であった。

Week 48 時点までに治験薬の中止に至った有害事象は B/F/TAF 群で 2.1% (6/284 例)、DTG+F/TAF 群で 2.1% (6/281 例) に認められ、B/F/TAF 群の 5 例、DTG+F/TAF 群の 4 例は治験薬との関連ありと判断された。B/F/TAF 群の 6 例の内訳は疲労 1 例、医療機器関連感染 (治験薬との関連なし) 1 例、消化不良 1 例、疲労、悪夢及び多汗症 1 例、異常な夢 1 例、激越 1 例であった。

Week 48 時点までに B/F/TAF 群の 1 例が心肺停止となり死亡したが、治験薬との関連なしと判断された。DTG+F/TAF 群では 2 例が死亡し、1 例は原因不明かつ治験薬との関連なしと判断され、他の 1 例は治験薬との関連ありと判断されたグレード 4 の心筋梗塞であった。

臨床検査値異常発現状況

グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現率は、B/F/TAF 群で 18.3% (52/284 例)、DTG+F/TAF 群で 16.1% (45/280 例) であった。

脂質代謝に対する影響

Week 48 時点の空腹時の脂質値のベースラインからの変化量は、両群間で類似していた。ベースライン時に脂質異常症治療薬を服用していた患者の割合は B/F/TAF 群が 20.8% (59/284 例)、DTG+F/TAF 群が 21.4% (60/281 例)、試験期間中に脂質異常症治療薬の投与が開始された患者の割合は B/F/TAF 群が 5.6% (16/284 例)、DTG+F/TAF 群が 4.3% (12/281 例) であり、両群間で類似していた (各々 $p=0.9179$ 、 $p=0.5618$ 、Fisher の正確確率検定)。脂質代謝に関連するグレード 3 又は 4 の臨床検査値異常として、空腹時 LDL コレステロールの上昇が B/F/TAF 群 5.4% (15/279 例)、DTG+F/TAF 群 3.0% (8/268 例) に認められた。

Week 48 時点における空腹時の脂質値のベースラインからの変化量 (安全性解析対象集団)

| 脂質代謝の評価指標 | B/F/TAF群 (N = 284) | | | DTG+F/TAF群 (N = 281) | | | p 値 |
|-----------------------|-----------------------|------|-------------|-------------------------|-----|-------------|--------|
| | n | 中央値 | (Q1, Q3) | n | 中央値 | (Q1, Q3) | |
| 総コレステロール (mg/dL) | | | | | | | |
| ベースライン | 280 | 179 | (150, 208) | 278 | 179 | (156, 209) | 0.3208 |
| Week 48 時点の変化量 | 252 | -1 | (-20, 15) | 249 | -1 | (-18, 17) | 0.5068 |
| LDL コレステロール (mg/dL) | | | | | | | |
| ベースライン | 280 | 107 | (82, 133) | 278 | 107 | (91, 137) | 0.1996 |
| Week 48 時点の変化量 | 252 | 3 | (-14, 19) | 249 | 4 | (-11, 17) | 0.7793 |
| HDL コレステロール (mg/dL) | | | | | | | |
| ベースライン | 280 | 46 | (39, 58) | 278 | 44 | (38, 55) | 0.1942 |
| Week 48 時点の変化量 | 252 | 0 | (-4, 4) | 249 | 1 | (-4, 5) | 0.3376 |
| 総コレステロール/HDL コレステロール比 | | | | | | | |
| ベースライン | 280 | 3.7 | (3.1, 4.6) | 278 | 3.9 | (3.3, 4.8) | 0.0189 |
| Week 48 時点の変化量 | 252 | -0.1 | (-0.4, 0.4) | 249 | 0.0 | (-0.4, 0.4) | 0.7157 |
| トリグリセリド (mg/dL) | | | | | | | |
| ベースライン | 280 | 117 | (83, 159) | 278 | 130 | (83, 179) | 0.0891 |
| Week 48 時点の変化量 | 252 | 1 | (-30, 30) | 249 | 0 | (-26, 30) | 0.9272 |

空腹時の臨床検査値のみをまとめた。LDL コレステロールは直接法による。両側 Wilcoxon 順位和検定により投与群間の比較を行い p 値を算出した。

糸球体ろ過量に対する影響

Week 48 時点の糸球体ろ過量のベースラインからの変化量の中央値 (Q1, Q3) は B/F/TAF 群で -0.6 (-7.9, 7.3) mL/min、DTG+F/TAF 群で -0.9 (-7.7, 5.4) mL/min であり、両群間で類似していた ($p=0.3843$ 、両側 Wilcoxon 順位和検定)。治験薬の投与中止に至った腎臓関連の重篤な有害事象、近位尿細管障害は両群とも認められなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

維持血液透析を行っている ESRD の HIV-1 感染患者を対象とした海外第Ⅲb 相臨床試験

[GS-US-292-1825 (NCT02600819)]^{21,23)}

*：日本人被験者は組み入れられなかった

| | |
|--------|---|
| 目的 | 維持血液透析を行っている ESRD の HIV-1 感染患者を対象として、エルビテグラビル／コピシスタット／エムトリシタピン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠 (E/C/F/TAF) の安全性、忍容性、薬物動態及び有効性の検討、並びにビクテグラビル／エムトリシタピン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠 (B/F/TAF) の安全性及び忍容性を検討する。 |
| 試験デザイン | 単群、非盲検、多施設共同（国際共同） |
| 対象* | 維持血液透析を行っている ESRD のウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染患者 55 例 <ul style="list-style-type: none"> ・ E/C/F/TAF 投与期：55 例 ・ B/F/TAF 非盲検継続投与期：10 例 |
| 主な選択基準 | 以下の HIV-1 感染患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 ・ スクリーニング前に 6 ヶ月以上継続して安定した ART を受けている ・ スクリーニング前に 6 ヶ月以上継続して血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の記録があり、スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満である ・ エルビテグラビル、エムトリシタピン、ラミブジン、テノホビルに対する HIV-1 耐性が確認されておらず、かつ耐性に関する懸念からエルビテグラビル、エムトリシタピン、ラミブジン、テノホビルからの切り替えが行われていない ・ CD4 細胞数が 200 cells/μL 以上 ・ ESRD（クレアチニンクリアランス：15 mL/分未満） ・ スクリーニング前に 6 ヶ月以上維持血液透析を受けている 等 |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ B 型肝炎共感染 ・ 非代償性肝硬変の既往歴がある（腹水、脳症等） 等 |
| 試験方法 | <p>[E/C/F/TAF 投与期]</p> <p>エルビテグラビル 150 mg、コピシスタット 150 mg、エムトリシタピン 200 mg、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 11.2 mg（テノホビル アラフェナミドとして 10 mg）の配合錠（以下、E/C/F/TAF 配合錠）を 1 日 1 回、少なくとも 96 週間経口投与した。透析実施日は、透析終了後に投与した。</p> <p>[B/F/TAF 非盲検継続投与期]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 96 週間の E/C/F/TAF 投与期間を完了した患者は、B/F/TAF 非盲検継続投与期への移行を選択できた。B/F/TAF 非盲検継続投与期に移行した患者は、ビクテグラビル 50 mg、エムトリシタピン 200 mg、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 28 mg（テノホビル アラフェナミドとして 25 mg）の配合錠（以下、B/F/TAF 配合錠）を 1 日 1 回経口投与した。透析実施日は、透析終了後に投与した。 ・ E/C/F/TAF 投与期間を完了し、B/F/TAF 非盲検継続投与期に移行しなかった患者は、30 日間のフォローアップを行った。 |
| 試験期間 | <p>[E/C/F/TAF 投与期]</p> <p>E/C/F/TAF 配合錠を 96 週間以上投与</p> <p>[B/F/TAF 非盲検継続投与期]</p> <p>96 週間以上投与後、ビクタルビ配合錠継続投与期で継続した患者は B/F/TAF 配合錠を 48 週間以上投与</p> |
| 主要評価項目 | [E/C/F/TAF 投与期] 48 週までのグレード 3 以上の有害事象の発現率 |
| 副次評価項目 | <p>[E/C/F/TAF 投与期]</p> <p>96 週までの安全性</p> <p>[B/F/TAF 非盲検継続投与期]</p> <p>非盲検継続投与期の安全性 等</p> |

| | |
|----------|---|
| その他の評価項目 | <p>有効性</p> <p>[B/F/TAF 非盲検継続投与期]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合 ・ CD4 細胞数及び CD4 の割合のベースラインからの変化量 |
| 解析計画 | <p>中間解析は、最大の解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団を対象とした。実用性に基づき症例数は 50 例と予定した。GS-US-292-0112 試験において、軽度から中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：50 mL/分未満）の患者における Week 48 時点のグレード 3 以上の有害事象の発現率が 8.8%であったことから、グレード 3 以上の有害事象の発現率を 10%と仮定し、50 例における主要評価項目の 95%信頼区間を、二項比率の正規近似を用いて 1.7~18.3%と算出した。</p> <p><u>主要評価項目</u></p> <p>[E/C/F/TAF 投与期]</p> <p>本試験に登録され、治験薬を少なくとも 1 回投与された 55 例を安全性解析対象集団とした。登録された全患者が 48 週目の来院を終了した後、又は 48 週目の来院前に試験を早期中止した後収集された安全性データで集計を行い、MedDRA version 20 を用いてコード化した。</p> <p><u>副次評価項目</u></p> <p>[E/C/F/TAF 投与期]</p> <p>96 週までの有害事象は、治験薬の最終投与日から 30 日後までに収集された全ての安全性データで集計を行い、MedDRA version 22.0 を用いてコード化した。96 週目の来院前に治験薬の投与を中止した患者については、治験薬の中止後 30 日までのグレード 3 又は 4 の有害事象を対象とした。</p> <p>[B/F/TAF 非盲検継続投与期]</p> <p>本試験の B/F/TAF 非盲検継続投与期に登録され、治験薬を少なくとも 1 回投与された 10 例を安全性解析対象集団とした。安全性データは、治験薬の最終投与日から 30 日後までに収集された全ての安全性データで集計を行い、有害事象は MedDRA version 22.0 を用いてコード化した。</p> <p><u>その他の評価項目</u></p> <p>[B/F/TAF 非盲検継続投与期]</p> <p>本試験に登録され、B/F/TAF を少なくとも 1 回投与された 10 例を有効性解析対象集団（最大の解析対象集団：FAS）とした。有効性における追加の評価項目として、データの欠測例を除外した解析（missing = excluded 法）を用いて、非盲検継続投与期の Week 48 時点の HIV-1 RNA が 50 copies/mL 未満となった患者の数と割合を解析した。95%信頼区間は Exact 法で算出した。CD4 細胞数及び CD4 の割合のベースラインからの変化量を集計し、CD4 細胞数のベースラインからの変化量は LOCF 法により欠測値を補完した。</p> |

《結果》

本試験に登録された 55 例が E/C/F/TAF 配合錠を少なくとも 1 回投与し、36 例（65.5%）が E/C/F/TAF 投与期間を完了した。10 例が B/F/TAF 非盲検継続投与期に移行し、10 例（100.0%）全例が B/F/TAF 非盲検継続投与期間を完了した。

< 患者背景 >

ベースラインの患者背景 (安全性解析対象集団、FAS)

| | E/C/F/TAF投与期 (N = 55) | B/F/TAF非盲検継続投与期 (N = 10) |
|--------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 年齢 (歳) * | 51 (23~64) | 55 (34~63) |
| 出生時の性別、例数 (%) | | |
| 男性 | 42 (76.4%) | 8 (80.0%) |
| 女性 | 13 (23.6%) | 2 (20.0%) |
| 人種、例数 (%) | | |
| 黒人 | 45 (81.8%) | 9 (90.0%) |
| 白人 | 10 (18.2%) | 1 (10.0%) |
| 民族、例数 (%) | | |
| ヒスパニック又はラテン系 | 8 (14.5%) | 1 (10.0%) |
| ヒスパニック又はラテン系以外 | 47 (85.5%) | 9 (90.0%) |
| BMI** (kg/m ²) | 27.4 (6.75) | 27.7 (6.31) |
| HIV-1 RNA 量 (copies/mL)、例数 (%) | | |
| < 50 | 54 (98.2%) | 10 (100.0%) |
| ≥ 50 | 1 (1.8%) | 0 |
| CD4 細胞数** (μL) | 545 (239.2) | 581 (146.8) |
| CD4 細胞数 (μL)、例数 (%) | | |
| < 50 | 0 | 0 |
| ≥ 50~< 200 | 0 | 0 |
| ≥ 200~< 350 | 12 (21.8%) | 0 |
| ≥ 350~< 500 | 14 (25.5%) | 4 (40.0%) |
| ≥ 500 | 29 (52.7%) | 6 (60.0%) |
| CD4 の割合** (%) | 31.5 (9.41) | 31.9 (7.37) |
| HIV 感染段階、例数 (%) | | |
| 無症候性 | 42 (77.8%) | 8 (80.0%) |
| 症候性 HIV 感染症 | 2 (3.7%) | 0 |
| AIDS | 10 (18.5%) | 2 (20.0%) |
| 不明 | 1 | 0 |
| eGFR _{CG} ** | 11.9 (4.05) | 11.6 (3.54) |
| 血液透析期間 (年) * | 6 (1~17) *** | 4 (2~16) |

* : 中央値 (範囲)

** : 平均 (標準偏差)

*** : N = 54

BMI = [体重 (kg)] / [身長 (m)]²

< 有効性 >

[B/F/TAF 非盲検継続投与期]

HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合 (その他の評価項目)

最大の解析対象集団 (FAS) において、B/F/TAF 非盲検継続投与期の Week 48 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、100.0% (10/10 例; 95%信頼区間: 69.2%~100.0%) であった。

CD4 細胞数及び CD4 の割合のベースラインからの変化量 (その他の評価項目)

最大の解析対象集団 (FAS) において、B/F/TAF 非盲検継続投与期の Week 48 まで、CD4 細胞数及び CD4 の割合は安定した推移を示した。ベースライン時 (10 例) の CD4 細胞数及び CD4 の割合の平均値 (標準偏差) は、それぞれ 581 (146.8) cells/μL 及び 31.9% (7.37%) であった。Week 48 時点 (9 例) の CD4 細胞数及び CD4 の割合のベースラインからの平均変化量 (標準偏差) は、それぞれ -104 (120.8) cells/μL 及び 1.7% (4.39%) であった。

LOCF を用いて欠測値を補完した Week 48 時点の CD4 細胞数のベースラインからの平均変化量 (標準偏差) は、-84 (130.9) cells/μL であった。

<安全性>

有害事象

[E/C/F/TAF 投与期]

48 週までのグレード 3 以上の有害事象の発現率（主要評価項目）

48 週までのグレード 3 又は 4 の有害事象の発現率は 32.7%（18/55 例）であり、いずれも治験薬との関連は認められなかった。2 例以上の患者に発現したグレード 3 以上の有害事象は、グレード 3 の貧血、骨髄炎、心電図 QT 延長、水分過負荷、高血圧 各 2 例（3.6%）、グレード 4 の高カリウム血症 各 2 例（3.6%）、グレード 3 及びグレード 4 の低血圧 各 1 例（1.8%）であった。有害事象は 48 週までに 55 例中 51 例（92.7%）に発現し、主な有害事象（10%以上）は、悪心 12 例（21.8%）、高カリウム血症 8 例（14.5%）、肺炎 7 例（12.7%）、咳嗽 6 例（10.9%）であった。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象（副作用）は、6 例（10.9%）に認められ、2 例以上に発現した事象は悪心 4 例（7.3%）であった。悪心はいずれもグレード 1 又は 2 で一過性であった。重篤な有害事象は 29 例（52.7%）に認められ、4 例以上に発現した有害事象は、肺炎 7 例（12.7%）、水分過負荷、高カリウム血症、骨髄炎が各 4 例（7.3%）であったが、いずれも治験薬との関連は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例（5.5%）に認められ、グレード 4 の全身性浮腫、グレード 3 の予定腎移植、グレード 1 のアレルギー性そう痒症（各 1 例）であった。また、投与期間中、1 例において、投与開始 111 日後にブドウ球菌性心内膜炎後の心不全及び重症全身浮腫による死亡が認められた。本件は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

臨床検査値異常は 55 例中 53 例（96.4%）に認められた。グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常は 24 例（43.6%）で報告された。2 例以上に認められたグレード 3 又は 4 の臨床検査値異常はアミラーゼ上昇 9 例（16.4%）、血清血糖値（非空腹時、高血糖）及びクレアチニン上昇 各 5 例（9.1%）、血清カリウム値（高カリウム血症）3 例（5.5%）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ上昇 2 例（3.6%）であった。

96 週までの安全性（副次評価項目）

有害事象は 96 週までに 55 例中 53 例（96.4%）に発現した。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象（副作用）は、7 例（12.7%）に認められ、2 例以上に発現した事象は悪心 4 例（7.3%）であった。グレード 3 又は 4 の有害事象は 24 例（43.6%）に認められたが、いずれも治験薬との関連は認められなかった。重篤な有害事象は 36 例（65.5%）に認められたが、治験薬との関連は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 4 例（7.3%）に認められた。48 週以降、2 例の死亡（投与開始 386 日後に心突然死による心停止、投与開始 544 日後に心停止）が認められたが、治験薬との関連は認められなかった。

臨床検査値異常は 55 例中 53 例（96.4%）に認められた。グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常は 28 例（50.9%）で報告された。2 例以上に認められたグレード 3 又は 4 の臨床検査値異常はアミラーゼ上昇 11 例（20.0%）、血清血糖値（非空腹時、高血糖）6 例（10.9%）、クレアチニン上昇 5 例（9.1%）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ上昇及び血清カリウム値（高カリウム血症）各 3 例（5.5%）、補正カルシウム値（低カルシウム血症）2 例（3.6%）であった。

[B/F/TAF 非盲検継続投与期]

有害事象は 10 例中 10 例（100.0%）に発現し、2 例以上に発現した有害事象は呼吸困難と高血圧 各 2 例（20.0%）であった。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象（副作用）は、1 例（10.0%）に認められ、グレード 2 の悪心、グレード 1 の倦怠感であった。グレード 3 の有害事象は、うっ血性心不全、腹壁血腫、肺炎、RS ウイルス肺炎、血管確保部位出血、頸部脊柱管狭窄症、脊柱管狭窄症、高血圧緊急症、高血圧切迫症 各 1 例（10.0%）に認められたが、いずれも治験薬との関連は認められなかった。また、グレード 4 の有害事象の発現は認められなかった。重篤な有害事象は 3 例（30.0%）に発現し、内訳は、急性心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、腹壁血腫、肺炎、RS ウイルス肺炎、腱断裂、血管確保部位出血、高カリウム血症、頸部脊柱管狭窄症、脊柱管狭窄症、呼吸困難、皮膚潰瘍、高血圧緊急症、高血圧切迫症 各 1 例（10.0%）であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。いずれも治験担当医師により治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡例の報告はなかった。

エムトリシタビンに関連する可能性のある有害事象は4例(40.0%)に認められ、咳嗽、頭痛、不眠症、悪心 各1例(10.0%)であった。

臨床検査値異常は10例中10例(100.0%)に認められた。グレード3又は4の臨床検査値異常は5例(50.0%)で報告された。グレード3又は4の臨床検査値異常はアミラーゼ上昇2例(20.0%)、クレアチニン上昇、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ上昇、血清カリウム値(高カリウム血症)、空腹時LDL上昇 各1例(10.0%)であった。また、グレード3又は4のリパーゼ上昇は4例中1例(25.0%)に認められた。

<薬物動態>

「VII-10-(1)-2) 維持血液透析を行っている ESRD 患者」の項参照

(6) 治療的使用

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

一般使用成績調査(実施中)

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

妊婦に対する特定使用成績調査(実施中)

HIV-1 感染症患者での妊婦を対象として、原則、全投与症例にて本剤の使用実態下での妊婦及び出生児への影響に関する安全性を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「I-5-(1) 承認条件」の項参照

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ビクテグラビル

インテグラーゼ阻害薬（ラルテグラビルカリウム、ドルテグラビルナトリウム、エルビテグラビル、カボテグラビル）

エムトリシタビン、テノホビル アラフェナミド

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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ビクテグラビル ^{34～37)}

ビクテグラビルはインテグラーゼ阻害薬である。ビクテグラビルは活性発現に代謝過程を必要とせず、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の組み込み過程におけるDNA鎖のトランスファーを阻害する。ビクテグラビルは、ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1及びHIV-2）に特異的に作用する。

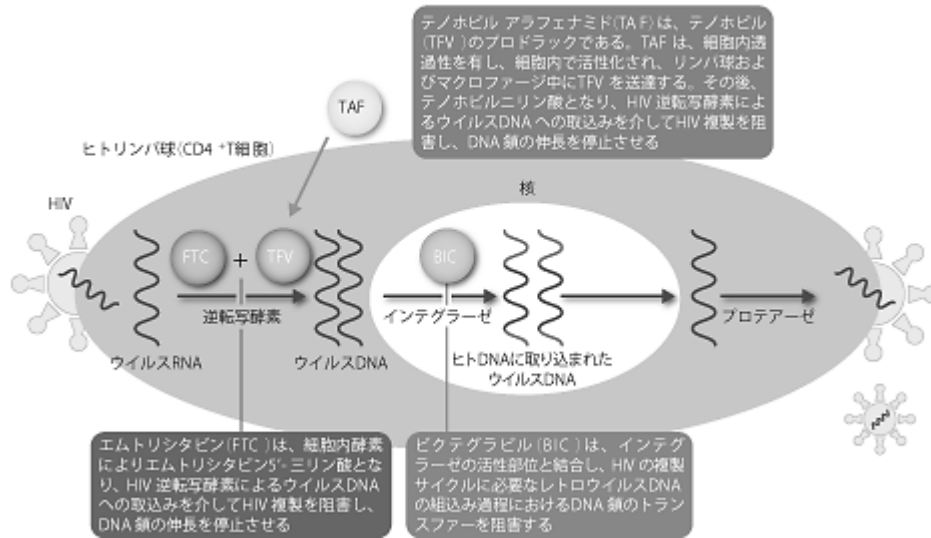
エムトリシタビン ^{38～40)}

エムトリシタビンは、2'-デオキシシチジンの合成ヌクレオシド誘導体であり、核酸系逆転写酵素阻害薬である。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。エムトリシタビンは、ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1及びHIV-2）及びB型肝炎ウイルスに特異的に作用する。ミトコンドリアDNAポリメラーゼを含む哺乳類のDNAポリメラーゼに対するエムトリシタビン 5'-三リン酸の阻害作用は弱く、*in vitro*試験及び*in vivo*試験においてミトコンドリアに対する毒性は認められていない。

テノホビル アラフェナミド ^{41～56)}

テノホビル アラフェナミドは、テノホビルのホスホンアミド酸プロドラッグ（2'-デオキシアデノシン-リン酸誘導体）であり、核酸系逆転写酵素阻害薬である。テノホビル アラフェナミドは、血漿中の安定性が高く、細胞内透過性を有し、末梢血単核細胞（PBMC）及びマクロファージ中のカテプシンAによる加水分解を受けて、細胞内にテノホビルを送達する。その後、細胞内酵素によってリン酸化を受けテノホビルニリン酸となり、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。テノホビルは、ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1及びHIV-2）及びB型肝炎ウイルスに特異的に作用する。*In vitro*試験において、エムトリシタビン及びテノホビルを共存させたとき、細胞内で完全にリン酸化されることが示された。ミトコンドリアDNAポリメラーゼを含む哺乳類のDNAポリメラーゼに対するテノホビルニリン酸の阻害作用は弱く、ミトコンドリアDNAアッセイを含む複数の*in vitro*試験においてミトコンドリアに対する毒性は認められていない。

■ビクタリド配合錠の作用機序



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用 (*in vitro*)

ビクテグラビル

① T細胞株における HIV-1 に対する抗ウイルス活性³⁴⁾

HIV-1 株に感染した MT-2 及び MT-4 細胞株を用いて、ビクテグラビル及びドルテグラビルの抗ウイルス活性を測定したときの 50%効果濃度 (EC₅₀) は下表のとおりであり、両方の細胞系において、ビクテグラビルはドルテグラビルと同様の抗レトロウイルス活性を示した。

T細胞株における HIV-1 に対する抗ウイルス活性

| | EC ₅₀ (nmol/L) | |
|---------|---------------------------|-----------|
| | MT-2 細胞株 | MT-4 細胞株 |
| ビクテグラビル | 1.5 ± 0.2 | 2.4 ± 0.4 |
| ドルテグラビル | 1.5 ± 0.2 | 1.5 ± 0.3 |

EC₅₀は少なくとも4回の独立した測定(各測定は3回実施)の平均値±標準偏差

② 初代Tリンパ球及びマクロファージにおける HIV-1 に対する抗ウイルス活性³⁵⁾

健康成人から単離され HIV-1 株に感染した初代ヒト CD4 陽性 Tリンパ球及び単球由来マクロファージを用いて、ビクテグラビル及びドルテグラビルの抗ウイルス活性を測定したときの EC₅₀ は下表のとおりであり、両方の細胞系において、ビクテグラビルはドルテグラビルと同様の抗ウイルス活性を示した。

初代Tリンパ球及びマクロファージにおける HIV-1 に対する抗ウイルス活性

| | EC ₅₀ (nmol/L) | |
|---------|---------------------------|-------------|
| | CD4 陽性 Tリンパ球 | 単球由来マクロファージ |
| ビクテグラビル | 1.5 ± 0.3 | 6.6 ± 4.1 |
| ドルテグラビル | 1.0 ± 0.3 | 3.1 ± 2.5 |

EC₅₀は少なくとも4回の独立した測定(各測定は3回実施)の平均値±標準偏差

③ HIV 臨床分離株に対する抗ウイルス活性^{57, 58)}

健康成人から単離された PBMC における HIV-1 臨床分離株 18 株 [HIV-1 グループ M、N 及び O (サブタイプ A~G を含む)] に対して、ビクテグラビル及びドルテグラビルの抗ウイルス活性を測定したときの EC₅₀ は下表のとおりであり、試験したすべての HIV-1 臨床分離株にわたって同様の抗ウイルス活性を示した。ビクテグラビルはドルテグラビルと同様の抗ウイルス活性を示した。

同じく HIV-2 臨床分離株 1 株に対して抗ウイルス活性を測定したときのビクテグラビル及びドルテグラビルの EC₅₀ は、それぞれ 1.1 nmol/L 及び 2.1 nmol/L であった。

HIV-1 臨床分離株に対する抗ウイルス活性

| | EC ₅₀ (nmol/L) | | |
|---------|---------------------------|------|------------|
| | 平均 | 中央値 | 範囲 |
| ビクテグラビル | 0.60 | 0.55 | <0.05~1.71 |
| ドルテグラビル | 0.61 | 0.68 | 0.09~1.13 |

④ ヒト血清及び血清タンパク質成分が抗ウイルス活性に及ぼす影響³⁴⁾

ビクテグラビルは、細胞培養液中での活性と比較して 100%血清の存在下では EC₅₀ は約 70 倍大きくなる。MT-4 細胞に感染させた HIV-1 (III B 株) を用いて、ビクテグラビルの抗ウイルス活性を測定したとき、タンパク質補正 EC₉₅ は 361 nmol/L (162 ng/mL) であった。

エムトリシタビン^{59~61)}

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 EC₅₀ 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 EC₅₀ 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 EC₅₀ 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 EC₅₀ 値は 0.10~12.0 nmol/L の範囲であった。HIV-2 に対する EC₅₀ 値は 0.91~2.63 nmol/L の範囲であった。

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

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 3 剤併用時の *in vitro* での抗 HIV-1 活性は高度に相乗的であり、拮抗作用はみられず、HIV-1 感染症患者でのこれら薬剤の併用投与を支持している。加えて、ビクテグラビルを用いた 2 剤併用試験 (*in vitro*) において、エムトリシタビン及びテノホビルを含む他の既承認の核酸系逆転写酵素阻害薬、非核酸系逆転写酵素阻害薬及びプロテアーゼ阻害薬と相加的から相乗的な抗 HIV 活性を示すことが示されている⁶³⁾。ビクテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビルの個々の耐性プロファイルは別個のものであり重複していない。

2) 薬剤耐性 (*in vitro*)

① *in vitro* 試験

ビクテグラビル ^{64, 65)}

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 ⁶⁶⁾

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 ⁶⁷⁾

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 薬による治療経験がない外国人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (GS-US-380-1489 試験及び GS-US-380-1490 試験)

「V-5-(4)-1) 有効性検証試験 ②」の項参照

抗 HIV 薬による治療経験がありウイルス学的に抑制されている外国人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (GS-US-380-1878 試験)

「V-5-(4)-1) 有効性検証試験 ④」の項参照

3) 交差耐性 (*in vitro*)

ビクテグラビル ^{68, 69)}

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 倍を超えて低下した。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 ^{70, 71)}

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。

[†]国内販売中止、経過措置満了 (2019 年 3 月)

テノホビル アラフェナミド ^{72, 73)}

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。

[†]国内販売中止、経過措置満了 (2019 年 3 月時点)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人（日本人）：単回投与試験²⁵⁾

健康成人に本剤を空腹時に単回経口投与したときの、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下表に示す。

ビクト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} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 6.56 (17.9) | 2.68 (39.9) | 0.30 (58.3) | 0.01 (30.3) |
| AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) | 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)

2) HIV 感染症患者（外国人）：反復投与試験^{74~76)}

成人 HIV 感染症患者に本剤を反復経口投与したときのビクテグラビル、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下表に示す。

ビクト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} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 6.80 (30.1) | 2.13 (34.7) | 0.277 (62.4) |
| AUC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) | 94.2 (34.7) | 12.3 (29.2) | 0.229 (63.0) |
| C_{trough} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 2.26 (47.3) ^{b)} | 0.096 (37.4) ^{c)} | 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%)

$t_{1/2}$: 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 (ビクテグラビル及びエムトリシタビンの C_{trough} 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

c) GS-US-380-1489、1490、1844 及び 1878 試験で得られた 74 例のデータを用いた薬物動態解析

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人) ³⁰⁾

外国人健康成人 27 例に本剤を空腹時及び食後 [高脂肪食 (約 800 kcal、脂肪約 50%) 及び中脂肪食 (約 600 kcal、脂肪約 27%)] に単回経口投与したときの、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下表に示す。

本剤を高脂肪食摂取後に投与したとき、空腹時投与したときと比較してビクテグラビルの AUC_{inf}、C_{max} はそれぞれ約 24%、13%上昇した。中脂肪食摂取後に投与したときのビクテグラビル曝露量に対する影響は、高脂肪食摂取時と同様であった。

本剤を高脂肪食摂取後に投与したとき、エムトリシタビンの AUC_{inf}には影響を及ぼさなかったが、C_{max} は空腹時投与に比べ 14%低下した。

本剤を高脂肪食摂取後又は中脂肪食摂取後に投与したとき、空腹時投与したときと比較してテノホビル アラフェナミドの AUC_{inf} はそれぞれ約 67%、約 48%上昇したが、C_{max} は影響を受けなかった。

本剤を食後又は空腹時に投与したとき、各成分の薬物動態に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

食事がビクテグラビル、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へ及ぼす影響

| 薬物動態パラメータ | 平均値 (%CV) | | 幾何最小二乗平均比 (%) (90%信頼区間) (被験群/対照群) |
|---|------------------|------------------|--|
| | 被験群 | 対照群 | |
| 高脂肪食摂取後投与 (被験群) (N = 27) と空腹時投与 (対照群) (N = 27) との比較 | | | |
| ビクテグラビル | | | |
| AUC _{last} (ng・hr/mL) | 135,117.3 (21.1) | 109,061.4 (21.0) | 123.96 (115.91, 132.57) |
| AUC _{inf} (ng・hr/mL) | 140,032.4 (21.8) | 112,619.6 (21.9) | 124.41 (116.27, 133.11) |
| C _{max} (ng/mL) | 5,936.3 (18.3) | 5,228.1 (16.9) | 113.23 (106.45, 120.43) |
| エムトリシタビン | | | |
| AUC _{last} (ng・hr/mL) | 10,213.0 (12.0) | 10,652.9 (13.6) | 96.02 (93.47, 98.65) |
| AUC _{inf} (ng・hr/mL) | 10,467.0 (11.9) | 10,873.9 (13.6) | 96.41 (93.88, 99.02) |
| C _{max} (ng/mL) | 1,881.1 (24.2) | 2,220.4 (30.1) | 85.52 (78.37, 93.31) |
| テノホビル アラフェナミド ^a | | | |
| AUC _{last} (ng・hr/mL) | 310.3 (34.9) | 207.1 (46.5) | 162.62 (143.10, 184.80) |
| AUC _{inf} (ng・hr/mL) | 318.4 (32.8) | 208.8 (46.3) | 166.55 (146.54, 189.29) |
| C _{max} (ng/mL) | 236.6 (65.1) | 249.2 (51.6) | 91.71 (73.46, 114.49) |
| 中脂肪食摂取後投与 (被験群) (N = 27) と空腹時投与 (対照群) (N = 27) との比較 | | | |
| ビクテグラビル | | | |
| AUC _{last} (ng・hr/mL) | 135,217.3 (22.9) | 109,061.4 (21.0) | 123.56 (115.53, 132.14) |
| AUC _{inf} (ng・hr/mL) | 140,197.7 (23.6) | 112,619.6 (21.9) | 124.06 (115.95, 132.74) |
| C _{max} (ng/mL) | 6,279.6 (18.3) | 5,228.1 (16.9) | 119.90 (112.72, 127.53) |
| エムトリシタビン | | | |
| AUC _{last} (ng・hr/mL) | 10,738.3 (9.8) | 10,652.9 (13.6) | 101.17 (98.48, 103.94) |
| AUC _{inf} (ng・hr/mL) | 10,973.3 (9.5) | 10,873.9 (13.6) | 101.33 (98.66, 104.06) |
| C _{max} (ng/mL) | 1,998.9 (18.4) | 2,220.4 (30.1) | 91.84 (84.17, 100.21) |
| テノホビル アラフェナミド ^a | | | |
| AUC _{last} (ng・hr/mL) | 290.6 (41.3) | 207.1 (46.5) | 148.20 (130.41, 168.41) |
| AUC _{inf} (ng・hr/mL) | 293.1 (40.9) | 208.8 (46.3) | 148.23 (130.42, 168.47) |
| C _{max} (ng/mL) | 251.1 (66.7) | 249.2 (51.6) | 99.04 (79.33, 123.65) |

^a 対照群 N=28

2) 併用薬の影響

①非臨床における薬物相互作用試験

ビクテグラビル ^{77~79)}

ビクテグラビルは CYP3A、UGT1A1、P-gp 及び BCRP の基質であり、OCT2 及び MATE1 に対する阻害作用を示した。

エムトリシタビン ⁸⁰⁾

In vitro では OAT3 の基質である。

テノホビル アラフェナミド ⁸¹⁾

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

②臨床における薬物相互作用試験（外国人）

<他の薬剤が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性>

ビクテグラビル

健康成人におけるビクテグラビルの薬物動態に対する他の薬剤の影響を以下に要約する。

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) | | |
|---|--|----------------------------|----|---|---------------------|---------------------|
| | | | | C _{max} | AUC | C _{min} |
| アタザナビル (食後) ⁸²⁾ | 300 mg+ コビシスタット 150 mg 1日1回 | 75 mg 単回 | 15 | 1.31 (1.23,1.40) | 4.06 (3.76,4.37) | NA |
| アタザナビル (食後) ⁸²⁾ | 400 mg 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) ⁸²⁾ | 800 mg+ コビシスタット 150 mg 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) ⁸³⁾ | 90/400 mg 1日1回 | 75 mg 1日1回 ^b | 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) ⁸²⁾ | 300 mg 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) ⁸²⁾ | 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) ⁸⁴⁾ | 400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg voxilaprevir ^c 1日1回 | 50 mg 1日1回 ^b | 30 | 0.98 (0.94,1.01) | 1.07 (1.03,1.10) | 1.10 (1.05,1.17) |
| ポリコナゾール (空腹時) ⁸²⁾ | 300 mg 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) ⁸⁵⁾ | 20 mL ^d 単回 (経口) | 50 mg 単回 ^b | 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) ⁸⁵⁾ | 20 mL ^d 単回 (経口) | 50 mg 単回 ^b | 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) ⁸⁵⁾ | 20 mL ^d 単回 (経口) | 50 mg 単回 ^b | 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 ^e) ⁸⁵⁾ | 20 mL ^d 単回 (経口) | 50 mg 単回 ^b | 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) ⁸⁵⁾ | 1200 mg 単回 | 50 mg 単回 ^b | 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 ^e) ⁸⁵⁾ | 1200 mg 単回 | 50 mg 単回 ^b | 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) ⁸⁵⁾ | 324 mg 単回 | 50 mg 単回 ^b | 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 ^e) ⁸⁵⁾ | 324 mg 単回 | 50 mg 単回 ^b | 14 | 0.75 (0.65,0.87) | 0.84 (0.74,0.95) | NA |

NA=該当なし † voxilaprevir : 国内未承認

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 : 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剤を用いて試験を実施した。

c : HCV 感染症患者で予測される 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。

d : 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。

e : 比較対照の投与は空腹時に行った。

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) | | |
|--|--|-----------------------------|----|---|----------------------|-------------------------|
| | | | | C _{max} | AUC | C _{min} |
| レジパスビル/ソホスブビル (食後) ⁸³⁾ | 90 mg/400 mg 1日1回 | 200 mg 1日1回 ^b | 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) ⁸⁴⁾ | 400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg voxilaprevir ^c 1日1回 | 200 mg 1日1回 ^b | 30 | 0.89 (0.83, 0.94) | 0.95 (0.93, 0.97) | 1.10 (1.05, 1.16) |

[†] voxilaprevir : 国内未承認

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 : 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剤を用いて試験を実施した。

c : HCV 感染症患者で予測される 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。

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) | | |
|---|--|----------------------------|----|---|---------------------|------------------|
| | | | | C _{max} | AUC | C _{min} |
| カルバマゼピン ⁸⁶⁾ | 300 mg 1日2回 | 25 mg 単回 ^b | 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) ⁸³⁾ | 90 mg/400 mg 1日1回 | 25 mg 1日1回 ^c | 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) ⁸⁴⁾ | 400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg voxilaprevir ^d 1日1回 | 25 mg 1日1回 ^c | 30 | 1.28 (1.09,1.51) | 1.57 (1.44,1.71) | NA |

NA = 該当なし [†] voxilaprevir : 国内未承認

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 : 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剤を用いて試験を実施した。

c : 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剤を用いて試験を実施した。

d : HCV 感染症患者で予測される 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。

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) | | |
|---|--|----------------------------|----|---|----------------------|-------------------------|
| | | | | C _{max} | AUC | C _{min} |
| カルバマゼピン ⁸⁶⁾ | 300mg 1日2回 | 25 mg 単回 ^b | 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) ⁸³⁾ | 90mg/400mg 1日1回 | 25 mg 1日1回 ^c | 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) ⁸⁴⁾ | 400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg voxilaprevir ^d 1日1回 | 25 mg 1日1回 ^c | 30 | 1.51 (1.45,1.58) | 1.67 (1.62,1.73) | 1.74 (1.68, 1.80) |

NA = 該当なし † voxilaprevir : 国内未承認

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 : エムトリシタピン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合剤を用いて試験を実施した。

c : ビクテグラビルナトリウム/エムトリシタピン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合剤を用いて試験を実施した。

d : HCV 感染症患者で予測される 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。

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 エナミド | 例数 | 併用薬の薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間) | | |
|---------------------------------|--|----------------------------|----------------------------|----|-----------------------------|----------------------|----------------------|
| | | | | | C _{max} | AUC | C _{min} |
| レジパスビル ⁸³⁾ | 90 mg/400 mg 1日1回 | 75 mg 1日1回 ^c | 25 mg 1日1回 ^c | 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 ⁸³⁾ | | | | | 1.11 (1.00, 1.24) | 1.07 (1.01, 1.13) | NA |
| GS-331007 ^{b, 83)} | | | | | 1.10 (1.07, 1.13) | 1.11 (1.08, 1.14) | 1.02 (0.99, 1.06) |
| メトホルミン ⁸⁷⁾ | 500 mg 1日2回 | 50 mg 1日1回 ^c | 25 mg 1日1回 ^c | 30 | 1.28 (1.21, 1.36) | 1.39 (1.31, 1.48) | 1.36 (1.21, 1.53) |
| ミダゾラム ⁸⁸⁾ | 2 mg 単回 | 50 mg 1日1回 ^c | 25 mg 1日1回 ^c | 14 | 1.03 (0.87, 1.23) | 1.15 (1.00, 1.31) | NA |
| Norelgestromin ^{† 89)} | norgestimate 0.180 mg/0.215 mg/ 0.250 mg 1日1回 | 75 mg 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 ⁸⁹⁾ | エチニルエストラジ オール 0.025 mg 1日1回 | | | | 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 ⁸⁹⁾ | norgestimate 0.180 mg/0.215 mg/ 0.250 mg 1日1回 | | | | 1.15 (1.03, 1.27) | 1.04 (0.99, 1.10) | 1.05 (0.95, 1.14) |
| Norelgestromin ^{† 89)} | norgestimate 0.180 mg/0.215 mg/ 0.250 mg 1日1回 | - | 25 mg 1日1回 ^d | 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 ⁸⁹⁾ | エチニルエストラジ オール 0.025 mg 1日1回 | | | | 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 ⁸⁹⁾ | 1.22 (1.15, 1.29) | | | | 1.11 (1.07, 1.16) | 1.02 (0.92, 1.12) | |
| セルトラリン ⁹⁰⁾ | 50 mg 単回 | - | 10 mg 1日1回 ^e | 19 | 1.14 (0.94, 1.38) | 0.93 (0.77, 1.13) | NA |

(続き)

| 併用薬 | 併用薬の用量 | ビクテグラ ラビル | テノホビ ル アラフ エナミド | 例数 | 併用薬の薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間) | | |
|------------------------------|---|----------------------------|-----------------------|----|-----------------------------|----------------------|----------------------|
| | | | | | C _{max} | AUC | C _{min} |
| ソホスブビル ⁸⁴⁾ | 400 mg/100 mg/ 100 mg +100 mg ^f 1日1回 | 50 mg 1日1回 ^c | 25 mg 1日1回 | 30 | 1.14 (1.04, 1.25) | 1.09 (1.02, 1.15) | NA |
| GS-331007 ^{b, 84)} | | | | | 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 ⁸⁴⁾ | | | | | 0.96 (0.91, 1.01) | 0.96 (0.90, 1.02) | 0.94 (0.88, 1.01) |
| Voxilaprevir ^{†84)} | | | | | 0.90 (0.76, 1.06) | 0.91 (0.80, 1.03) | 0.97 (0.88, 1.06) |

NA = 該当なし † voxilaprevir、norgestimate : 国内未承認

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 : 循環血液中のソホスブビルの主要ヌクレオシド代謝物

c : 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剤を用いて試験を実施した。

d : 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剤を用いて試験を実施した。

e : エルビテグラビル/コビススタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合剤を用いて試験を実施した。

f : HCV 感染症患者で予測される 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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ビクテグラビル⁷⁴⁾

(外国人データ含む)

健康成人及び HIV 感染症患者 1318 例から血漿中ビクテグラビル濃度データ 8752 点を収集した母集団薬物動態モデルを構築し、非線形混合効果モデル (NONMEM) プログラムにより解析した。最終モデルは、一次吸収 [一次吸収速度定数 (k_a)]、吸収遅延時間 (T_{lag}) 及び中央コンパートメントからの一次消失を伴う 1-コンパートメント薬物動態モデルであり、個体間変動を k_a 、見かけの全身クリアランス (CL/F) 及び見かけの中央コンパートメント分布容積 (V_c/F) に組み込んだ。

エムトリシタビン

該当資料なし

テノホビル アラフェナミド⁷⁶⁾

(外国人データ含む)

健康成人及び HIV 感染症患者 1409 例から血漿中テノホビル アラフェナミド濃度データ 4201 点を収集した母集団薬物動態モデルを構築し、非線形混合効果モデル (NONMEM) プログラムにより解析した。最終モデルは、ゼロ次 (D_1) 吸収と一次吸収 (k_a) が連続し、 T_{lag} 及び中央コンパートメントからの一次消失を伴う 2-コンパートメント薬物動態モデルであり、個体間変動を CL/F 、 V_c/F 及び D_1 に組み込んだ。

(2) 吸収速度定数

ビクテグラビル⁷⁴⁾

(外国人データ含む)

母集団薬物動態解析において、プロトンポンプ阻害薬を投与されていない体重 80 kg の「典型的な」HIV 感染症患者における k_a は 2.60 hr^{-1} と推定された。

エムトリシタビン

該当資料なし

テノホビル アラフェナミド⁷⁶⁾

(外国人データ含む)

母集団薬物動態解析において、本剤を空腹時に投与された「典型的な」男性 HIV 感染症患者における k_a は 1.68 hr^{-1} と推定された。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

ビクテグラビル⁷⁴⁾

(外国人データ含む)

母集団薬物動態解析において、プロトンポンプ阻害薬を投与されていない体重 80 kg の「典型的な」HIV 感染症患者における CL/F は 0.504 L/hr と推定された。

エムトリシタビン

該当資料なし

テノホビル アラフェナミド⁷⁶⁾

(外国人データ含む)

母集団薬物動態解析において、本剤を空腹時に投与された「典型的な」男性 HIV 感染症患者における CL/F は 186 L/hr と推定された。

(5) 分布容積

ビクテグラビル⁷⁴⁾

(外国人データ含む)

母集団薬物動態解析において、プロトンポンプ阻害薬を投与されていない体重 80 kg の「典型的な」HIV 感染症患者における V_c/F は 12.5 L と推定された。

エムトリシタビン

該当資料なし

テノホビル アラフェナミド⁷⁶⁾

(外国人データ含む)

母集団薬物動態解析において、本剤を空腹時に投与された「典型的な」男性 HIV 感染症患者における V_c/F は 42.4 L と推定された。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

母集団 (ポピュレーション) 解析モデリングは NONMEM を使用して実施し、ビクテグラビル服薬後の HIV 感染被験者の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に影響を与える共変量の特定及び、薬物動態を解析するためのモデルを確立した。

ビクテグラビル⁷⁴⁾

1 次吸収、吸収ラグタイム及び、中央コンパートメントからの 1 次排泄を伴う 1 コンパートメントモデル。

テノホビル アラフェナミド⁷⁶⁾

連続した 0 次→1 次吸収、吸収ラグタイム、及び中央コンパートメントからの 1 次排泄を伴う 2 コンパートメントモデル。

(2) パラメータ変動要因

ビクテグラビル⁷⁴⁾

(外国人データ含む)

健康成人を対象とした第 I 相試験及び HIV 感染症患者を対象とした第 III 相試験の計 1318 例から得たビクテグラビルの血漿中濃度データを用いて母集団薬物動態解析の共変量により評価し、薬物動態へ影響を及ぼす要因について検討した。検討した内因性要因である HIV 感染症の状態や腎／肝機能障害、年齢、体重、性別、人種などの人口統計学的特性による臨床的に意義のある影響は認められなかった。

エムトリシタビン

該当資料なし

(参考：単回帰分析及び分散分析)

エムトリシタビンの総血漿中曝露量に影響を及ぼす共変量は eGFR_{CG} であることが単回帰分析及び分散分析 (ANOVA)、その後のステップワイズ法による重回帰分析の結果で示されたが、臨床的に意義のある影響は認められなかった(「VII-10-(1)-1 重度の腎機能障害患者」の項参照)。

テノホビル アラフェナミド⁷⁶⁾

(外国人データ含む)

健康成人及び HIV 感染症患者を対象とした第 I 相試験及び HIV 感染症患者を対象とした第 III 相試験の計 1409 例から得たテノホビル アラフェナミドの血漿中濃度データ (4201 測定点) を用いて非線形混合効果モデル (NONMEM) による母集団薬物動態解析の共変量により評価し、薬物動態へ影響を及ぼす要因について検討した。検討した内因性要因である HIV 感染症の状態や腎／肝機能障害、年齢、体重、性別、人種などの人口統計学的特性による臨床的に意義のある影響は認められなかった。

4. 吸収

ビクテグラビル⁴⁵⁾

(外国人)

健康成人 8 例に対し ¹⁴C 標識ビクテグラビル 100 mg を食後に単回経口投与したとき、放射能の尿中総回収率が投与量の 35%、代謝物としての糞便中総排泄率が投与量の 25%~28% であり、吸収率は投与量の 60% を超えると予想された。

エムトリシタビン⁹¹⁾

(外国人)

健康成人 5 例に対し ¹⁴C 標識エムトリシタビン 200 mg を経口投与したときの吸収率は投与量の 85% を上回り、初回通過効果による消失がほとんどなく、体循環に到達した。

テノホビル アラフェナミド

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

ビクテグラビル

<参考：ラット>⁹²⁾

白色ラット (Wistar Han) 及び有色ラット (Long Evans) に ¹⁴C 標識ビクテグラビル 2 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 1 時間の CNS 組織 (大脳、小脳、脳髄質及び脊髄) 内の濃度は、白色ラット：150～249 ng/g、有色ラット：134～249 ng/g であった。脳内の放射能濃度は低く (血液中濃度の 4%未満)、¹⁴C 標識ビクテグラビル由来の放射能は血液脳関門を透過しにくいことが示唆された。

エムトリシタビン

<参考：ラット、サル>^{93,94)}

白色ラット (SD) 及び有色ラット (Long Evans) に ¹⁴C 標識エムトリシタビン 200 mg/kg を単回経口投与したとき、CNS 組織内の濃度は血漿中濃度の約 2～9%であった。

サル (カニクイザル) に ¹⁴C 標識エムトリシタビン 200 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 1 時間の血漿中濃度に対する CNS 組織 [脳及び脊髄液 (CSF)] の濃度比は 0.031 であった。

テノホビル アラフェナミド

<参考：マウス、ラット>^{95,96)}

白色マウス (CD-1) 及び有色マウス (C57 Black) に ¹⁴C 標識テノホビル アラフェナミド 100 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 1 時間の CNS 組織 (大脳、小脳、脳髄質及び脊髄) において認められた濃度 [白色：0.833～1.94 µg/g、有色：定量下限 (0.490 µg/g) 未満～0.742 µg/g] は、血液中濃度の (白色：14.5 µg/g、有色：9.27 µg/g) の 13.3%以下及び 7.1%以下であった。

白色ラット (SD) 及び有色ラット (Long Evans) に ¹⁴C 標識テノホビル アラフェナミド 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 0.25 時間の CNS 組織 (大脳、小脳、脳髄質及び脊髄) において認められた濃度は定量下限 (0.0456 µg/g) 未満であり、血液中濃度 (白色：1.07 µg/g、有色：1.26 µg/g) の 0.01%未満であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

ビクテグラビル

該当資料なし

エムトリシタビン

<参考：マウス、ウサギ>^{97,98)}

白色マウス (CD-1) にエムトリシタビン 1000 mg/kg を妊娠 6～14 日目及び 500 mg/kg を妊娠 15 日目に追加で経口投与したとき、投与後 1 時間の母体の血漿中濃度は 137.1 µg/mL、胎児濃度は 55.7 µg/g であり、胎児/母体の濃度比は 0.41±0.04 (平均値±標準偏差) であった。

ウサギ (NZW) にエムトリシタビン 100～1000 mg/kg を妊娠 7～19 日目に経口投与したとき、胎児/母体の曝露量比は 0.41～0.51 であった。

テノホビル アラフェナミド

該当資料なし

テノホビル

<参考：サル>⁹⁹⁾

サル (アカゲザル) にテノホビル 30 mg/kg/日を妊娠 111、115、127、134、140 及び 150 日目に皮下投与したとき、投与後 30 分の胎児と母体の血清中テノホビル濃度の比は 0.17±0.07 (平均値±標準偏差) であり、テノホビルの胎児への移行が認められた。

(3) 乳汁への移行性

ビクテグラビル及びテノホビル 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。エムトリシタビン及びテノホビルはヒト乳汁への移行が報告されている¹⁰⁰⁾。

ビクテグラビル

<参考：ラット>¹⁰¹⁾

ラット [CD (SD)] の出生前及び出生後の発生毒性試験でビクテグラビルの乳汁移行が評価された。母体にビクテグラビル 300 mg/kg/日を経口投与したとき、授乳 10 日目の乳児において血漿中にビクテグラビルが認められた。母体のビクテグラビルの曝露量は乳児よりも最大 2.8 倍高かった。これより、母体の全身循環血中に存在するビクテグラビルは乳汁中に分泌され、授乳中の乳児に移行することが示唆された。

エムトリシタビン

該当資料なし

テノホビル アラフェナミド

該当資料なし

テノホビル

<参考：ラット、サル>^{102,103)}

ラット [CD (SD)] にテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 50～600 mg/kg/日を経口投与したとき、授乳 11 日目のテノホビルの乳汁中濃度は血漿中濃度の 11.0～23.5%であった。

サル(アカゲザル)にテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 30 mg/kg を単回皮下投与したとき、テノホビルの乳汁 AUC は血清 AUC の 18.6～21.5%あった。

(4) 髄液への移行性

「VII-5-(1) 血液-脳関門通過性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

ビクテグラビル

<参考：ラット>⁹²⁾

白色ラット (Wistar Han) 及び有色ラット (Long Evans) に ¹⁴C 標識ビクテグラビル 2 mg/kg を単回経口投与したとき、白色及び有色ラットともに放射能は速やかに各組織に広範に分布した。組織内放射能濃度は血液中濃度より低かった。白色ラットでは骨、脳髄質、脊髄、膀胱、有色ラットでは骨、脳髄質、脊髄を除く検討した組織で投与後 168 時間でも定量可能な放射能濃度が確認されたが、時間ともに濃度は低下した。また、眼のぶどう膜及び有色皮膚への分布傾向から、メラニン含有組織への選択的結合がないことが示唆された。

エムトリシタビン

<参考：ラット、サル>^{93,94)}

白色ラット (SD) 及び有色ラット (Long Evans) に ¹⁴C 標識エムトリシタビン 200 mg/kg を単回経口投与したとき、白色及び有色ラットともに放射能は広範な組織に分布し、投与後 1 時間で全ての組織で測定可能な濃度が認められた。組織内放射能濃度は血漿中濃度と並行して低下し、検討したいずれの組織においても残留性は示唆されなかった。投与 72 時間後では、実質的に体内には放射能の残留は認められなかった。消化管を除く高い放射能濃度が認められた組織は腎臓及び肝臓であった。眼及び皮膚への ¹⁴C 標識エムトリシタビンの薬物動態は有色ラットと白色ラットで顕著な差はなく、メラニン含有組織への明らかな結合は認められなかった。

サル (カニクイザル) に ¹⁴C 標識エムトリシタビン 200 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は広範な組織に分布し、投与後 1 時間で全ての組織で測定可能な濃度が認められた。組織内放射能濃度は血漿中濃度と並行して低下し、検討したいずれの組織においても残留性は示唆されなかった。投与 72 時間後では、実質的に体内には放射能の残留は認められなかった。消化管を除く高い放射能濃度が認められた組織は腎臓及び肝臓であった。

テノホビル アラフェナミド

<参考：マウス、ラット、イヌ>^{95,96,104,105)}

白色マウス (CD-1) 及び有色マウス (C57 Black) に ¹⁴C 標識テノホビル アラフェナミド 100 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 0.5 時間までにほとんどの組織へ広範囲に移行した。

消化管を除く高い放射能濃度が認められた組織は肝臓、胆嚢、膀胱、腎皮質、腎臓、腎髄質及び横隔膜であった。精巣、大脳、白色脂肪、脊髄及び脳髄質における放射能濃度は低かった。白色マウスと比較し有色マウスでは、眼水晶体、ぶどう膜及び眼の放射能濃度が高かったが、皮膚中濃度で違いは認められず、メラニン含有組織への選択的な結合はないことが示唆された。

白色ラット (SD) 及び有色ラット (Long Evans) に ¹⁴C 標識テノホビル アラフェナミド 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 0.25 時間までにほとんどの組織へ広範囲に移行した。高い放射能濃度が認められた組織は腎皮質、腎臓、腎髄質及び肝臓であった。白色ラットでは嗅葉、精嚢、硝子体液、胸腺、眼球、精巣及びハーダー氏腺、有色ラットでは骨、嗅葉、精嚢、白色脂肪、筋肉、硝子体液及び眼球における放射能濃度は低かった。眼球において一過性の高い放射能濃度を認めしたが、投与後 8 時間で検出限界未満となった。また、皮膚及び眼を含む組織を含め、白色及び有色ラットで違いは認められず、メラニン含有組織への結合はないことが示唆された。

イヌ (ビーグル犬) に ¹⁴C 標識テノホビル アラフェナミド 18.1 mg/kg を単回経口投与したとき、脳、眼球、脳脊髄液を除く組織へ広範囲に分布した。消化管を除く高い放射能濃度が認められた組織は腎臓、肝臓、脾臓、リンパ節及び末梢血単核球 (PBMC) であった。

イヌ (ビーグル犬) に非標識のテノホビル アラフェナミド 15 mg/kg を反復経口投与後、¹⁴C 標識テノホビル アラフェナミド 15 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 24 時間まで腎臓、肝臓において高い放射能濃度が認められた。組織内濃度は単回投与時より反復投与時でより高い値を示した。

(6) 血漿蛋白結合率

ビクテグラビル ^{106,107)}

In vitro 試験において、ビクテグラビルのヒト血漿蛋白結合率は 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 ¹⁰⁸⁾

In vitro 試験において、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 の範囲で濃度の影響を受けなかった。

テノホビル アラフェナミド ^{109,110)}

重度腎機能障害者、軽度及び中等度肝機能障害者並びに背景が一致する健康成人を対象とした臨床試験で採取した検体における *ex vivo* 試験において、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。

テノホビル ¹¹¹⁾

In vitro 試験において、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 の範囲で濃度の影響を受けなかった。

6. 代謝

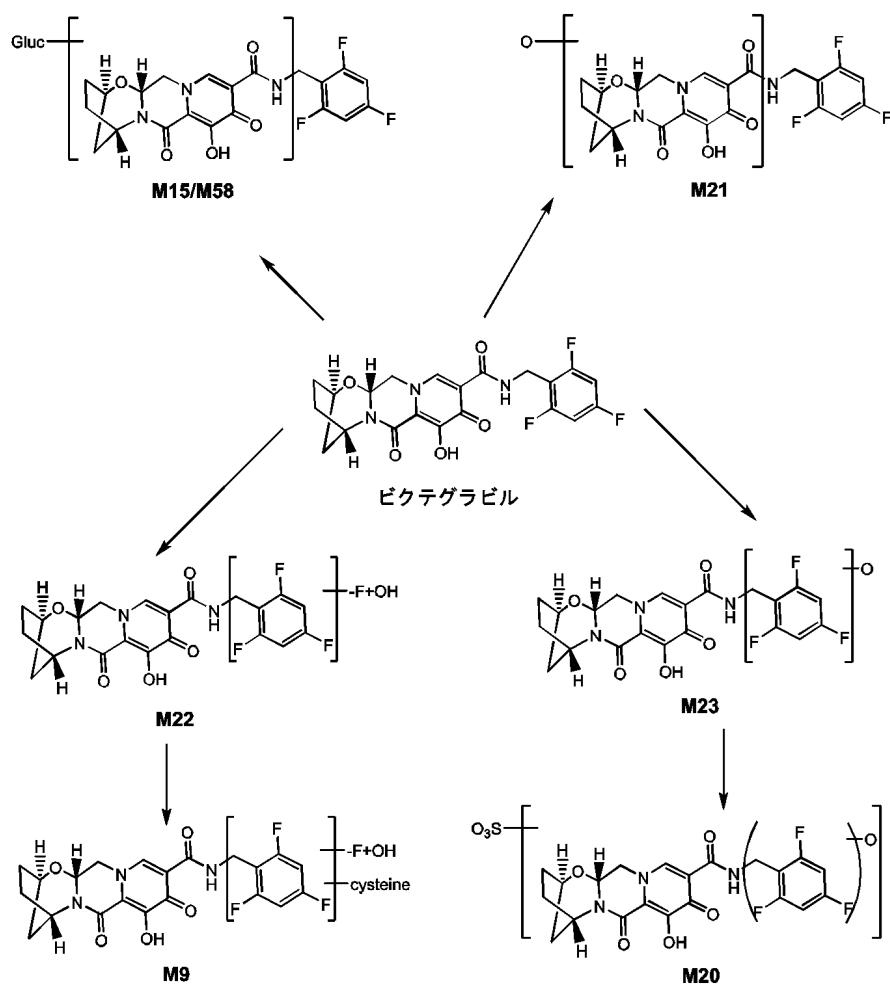
(1) 代謝部位及び代謝経路

ビクテグラビル⁴⁵⁾

(外国人)

健康成人 8 例を対象に ¹⁴C 標識ビクテグラビル 100 mg を単回経口投与したとき、血漿中総放射能の 67.9% が未変化体に由来し、血漿中で同定された主要代謝物は M20 [ヒドロキシ-ビクテグラビル硫酸塩 (20.1%)] 及び M15 [ビクテグラビル-グルクロニド (8.6%)] であった。糞便中では投与放射能の 31%~34% が未変化体として検出され、未吸収体及びビクテグラビル-グルクロニドの脱抱合に由来するものと考えられた。糞便中ではデスフルオロ-ヒドロキシ-ビクテグラビル-システイン抱合体 (投与量の 10%~13%) 及びその他のわずかな酸化代謝物が同定された。尿中の放射能は主に M15/M58 [ビクテグラビル-グルクロニド (投与量の 21%)] として検出され、その他わずかな酸化代謝物及びその抱合体が検出された。腎臓を介して排泄されるビクテグラビル未変化体は投与量の 1.3% であった。

ヒトにおけるビクテグラビルの推定主要代謝・排泄経路

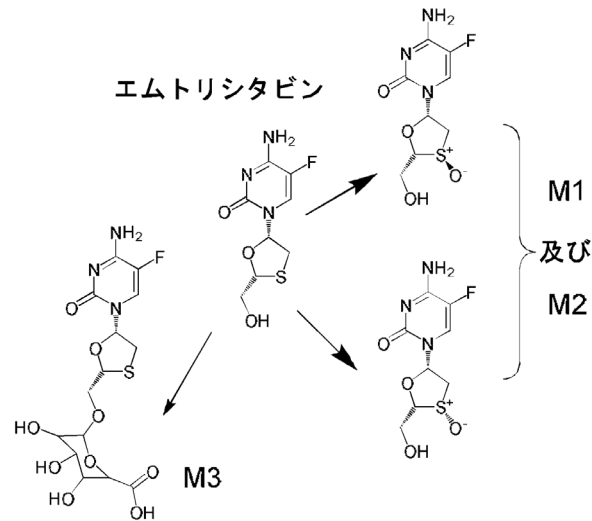


エムトリシタビン⁹¹⁾

(外国人)

健康成人 5 例を対象とし、エムトリシタビン (200 mg 1 日 1 回、空腹時) 反復投与後、¹⁴C 標識エムトリシタビン 200 mg を単回経口投与したところ、投与量は尿中 (約 86%) と糞便中 (約 14%) に回収された。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代謝は、チオール部分の酸化による 3'-スルホキシドジアステレオマーの生成 (M1 及び M2、投与量の 9%) とグルクロン酸抱合による 2'-O-グルクロニドの生成 (M3、投与量の 4%) から成る。その他の代謝物は同定できなかった。

In vitro 及び *in vivo* におけるエムトリシタビンの代謝経路

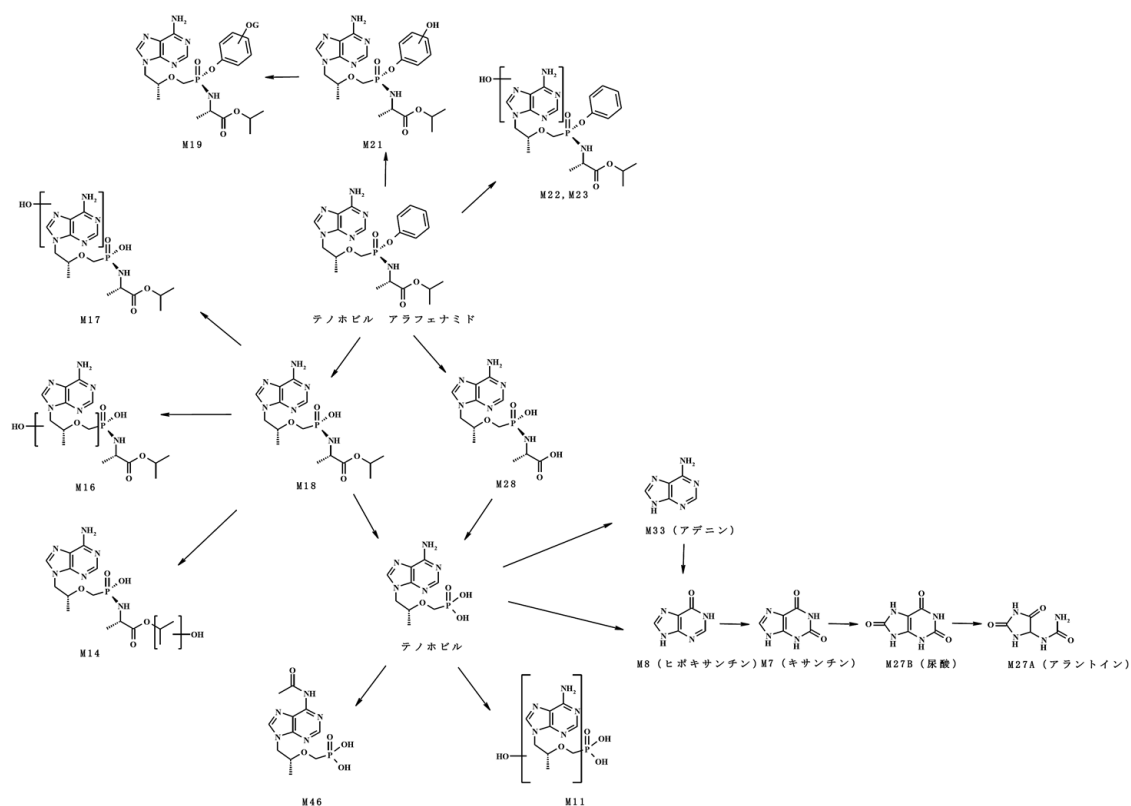


テノホビル アラフェナミド⁴⁶⁾

(外国人)

健康成人 8 例を対象に ¹⁴C 標識テノホビル アラフェナミド 25 mg を単回投与したとき、投与量の 47.2% は糞便中から、36.2% は尿中から回収された。¹⁴C 標識テノホビル アラフェナミドの代謝物を検討したところ、テノホビル及び尿酸に加えて、キサンチン、ヒポキサンチン及びアデニンなどの他の代謝物もわずかに検出された。糞便中及び尿中で最も多く検出されたのはテノホビルであり（尿中では投与量の 22.2%、糞便中では 31.4%）、キサンチン、ヒポキサンチン及びアデニンなどの他の代謝物もわずかに検出された（投与量の 2% 未満）。テノホビル アラフェナミドは細胞内でテノホビル（M12）に速やかに加水分解された後、活性代謝物であるテノホビルニリン酸へとリン酸化され、また、プリン体代謝経路によりアデニン、ヒポキサンチン、キサンチンを介して尿酸へと代謝される。

テノホビル アラフェナミドの代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種、寄与率

ビクテグラビル^{78,79)}

In vitro 試験において、ビクテグラビルは主に CYP3A 及び UGT1A1 によって代謝された。

エムトリシタビン¹¹²⁾

In vitro 試験において、エムトリシタビンは CYP3A によりわずか (~1%) に代謝を受けた。

テノホビル アラフェナミド^{113,114)}

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 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。また、*in vitro* 試験において、テノホビル アラフェナミドは CYP3A4 によりわずかに代謝された。

- (3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし

- (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ビクテグラビル

代謝物の活性の有無：ビクテグラビルは代謝による変換を要することなく活性を発揮する。

代謝物の比率：「VII-6-(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

エムトリシタビン

代謝物の活性の有無：エムトリシタビンは PBMC 細胞内で高い効率で代謝され、活性代謝物のエムトリシタビン 5'-三リン酸 (FTC-TP) へと変換される。

代謝物の比率：「VII-6-(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

テノホビル アラフェナミド

代謝物の活性の有無：細胞内での代謝物であるテノホビルニリン酸が活性本体である。

代謝物の比率：該当資料なし

7. 排泄

- (1) 排泄部位及び経路

ビクテグラビル⁴⁵⁾

(外国人)

健康成人 8 例を対象に ¹⁴C 標識ビクテグラビル 100 mg を単回経口投与したときの平均総放射能回収率は 95.3%であり、約 35.0%及び 60.3%がそれぞれ尿中及び糞便中から回収された。腎臓を介して排泄されるビクテグラビル未変化体はわずかであり（投与量の 1.3%）、ビクテグラビルは主に肝代謝により消失すると考えられる。（「VII-6-(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照）

エムトリシタビン⁹¹⁾

(外国人)

健康成人 5 例を対象にエムトリシタビン 200 mg を反復投与した後、¹⁴C 標識エムトリシタビン 200 mg を単回経口投与したとき、総投与放射能の 99.6%が回収され、85.8%は尿中から、13.7%は糞便中から回収された。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。

テノホビル アラフェナミド⁴⁶⁾

(外国人)

健康成人 8 例を対象に ¹⁴C 標識テノホビル アラフェナミド 25 mg を単回経口投与したとき、投与放射能の約 84.4%が回収され、投与量の 47.2%は糞便中から、36.2%は尿中から回収された。その主成分はテノホビルであり、糞中の 99%、尿中の 86%を占めた。また、投与量 1.4%がテノホビル アラフェナミド未変化体として尿中に排泄された。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。

- (2) 排泄率

「VII-6-(1) 排泄部位及び代謝経路」の項参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

<参考：外国人>

細胞内における薬物動態 (*in vivo*)

ビクテグラビル

該当資料なし

エムトリシタビン ¹¹⁵⁾

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

テノホビル アラフェナミド

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

ビクテグラビル ^{77~79)}

ビクテグラビルは CYP3A、UGT1A1、P-gp 及び BCRP の基質であり、OCT2 及び MATE1 に対する阻害作用を示した。

エムトリシタビン ⁸⁰⁾

In vitro では OAT3 の基質である。

テノホビル アラフェナミド ⁸¹⁾

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

9. 透析等による除去率

「VIII-10. 過量投与」の項参照

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者 (外国人)

1) 重度の腎機能障害患者

ビクテグラビル²⁰⁾

HIV 感染を伴わない重度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス: 15mL/分以上 30mL/分未満) を有する被験者にビクテグラビル 75 mg を単回経口投与したとき、ビクテグラビルの曝露量に臨床的に意義のある変化は認められなかった。重度の腎機能障害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。遊離型ビクテグラビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は下表のとおりであった。

重度の腎機能障害がビクテグラビルの薬物動態に及ぼす影響 (薬物動態解析対象集団)

| ビクテグラビル 薬物動態パラメータ | 平均値 (%変動係数) | | 幾何最小二乗平均比 (%) (90%信頼区間) |
|--|-------------------------|----------------------|-------------------------------|
| | 重度腎機能障害被験者群 (N = 10) | 腎機能正常被験者群 (N = 8) | |
| Total AUC _{inf} (ng・hr/mL) | 138,169.7 (44.4) | 170,105.6 (24.8) | 72.63 (48.80, 108.10) |
| Total C _{max} (ng/mL) | 5,977.0 (34.8) | 7,227.5 (29.5) | 80.32 (59.56, 108.30) |
| 非結合率 (%) | 0.75 (72.03) | 0.49 (9.32) | — |
| 遊離型 AUC _{inf} (ng・hr/mL) a | 830.6 (32.1) | 824.5 (24.7) | 99.29 (79.49, 124.04) |
| 遊離型 C _{max} (ng/mL) a | 37.7 (21.6) | 35.0 (28.4) | 109.80 (87.46, 137.85) |

a: 遊離型薬物動態パラメータは 1 例について、[平均非結合率 (%) × 薬物動態パラメータ / 100] の式で算出した。

エムトリシタビン^{17, 116)}

HIV 感染を伴わない重度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス: 30mL/分未満) を有する被験者にエムトリシタビン 200 mg を単回経口投与したとき、エムトリシタビンの AUC_{inf} 及び C_{max} はクレアチニンクリアランスが 80 mL/分超の被験者と比べて、それぞれ約 200% 及び約 30% 上昇した。

腎機能が異なる被験者におけるエムトリシタビン薬物動態パラメータ推定値の統計学的比較

| エムトリシタビン 薬物動態パラメータ | 平均値 (%変動係数) | | 幾何最小二乗平均比 (%) (90%信頼区間) |
|-------------------------------|------------------------|----------------------|-------------------------------|
| | 重度腎機能障害被験者群 (N = 5) | 腎機能正常被験者群 (N = 6) | |
| AUC _{inf} (ng・hr/mL) | 33,730 (6) | 11,780 (25) | 295 (243, 358) |
| C _{max} (ng/mL) | 2,840 (24) | 2,200 (29) | 132 (101, 173) |

HIV 感染を伴う軽度から中等度の腎機能障害被験者 (eGFR_{CG}: 30~69 mL/min) にエルビテグラビル/コビシタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド配合錠 (E/C/F/TAF 配合錠) (150/150/200/10 mg) (ゲンボイヤ[®]) を 1 日 1 回経口反復投与したときのエムトリシタビン曝露量と腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者にエムトリシタビンを投与した既存データを比較検討したところ、eGFR_{CG} が 30 mL/min 以上の腎機能障害がある HIV 感染症被験者でエムトリシタビン曝露量がわずかに高かったが、臨床的に意味がなく、E/C/F/TAF 及びその他の F/TAF 含有製剤の用量調節は不要であることが裏付けられた。

腎機能障害が異なる被験者における E/C/F/TAF 配合錠又はエムトリシタビンを
投与したときのエムトリシタビン薬物動態パラメータ推定値の統計学的比較

| エムトリシタビン 薬物動態パラメータ | E/C/F/TAF 配合錠 ^a 30 ≤ eGFR _{CG} < 70 mL/min | エムトリシタビン ^b 50 ≤ eGFR _{CG} < 80 mL/min | エムトリシタビン ^b eGFR _{CG} ≥ 80 mL/min |
|--------------------------|---|--|---|
| AUC (ng・hr/mL) | 20,968.6 (25.5) | 19,900 (6.0) | 11,800 (24) |
| C _{max} (ng/mL) | 2,645.3 (24.7) | 3,800 (23) | 2,200 (27) |

平均値 (%変動係数)

a : 腎機能障害の影響を検討した試験 (GS-US-292-0112) における全ての被験者は、スクリーニング時の eGFR_{CG} が 30 mL/min 超であった。

b : EMTRIVA[®](エムトリシタビン) 米国添付文書 (2017 年 4 月改訂)

テノホビル アラフェナミド^{18,19)}

HIV 感染を伴わない重度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス : 15 mL/分以上 30 mL/分未満) を有する被験者にテノホビル アラフェナミド 25 mg を単回経口投与したとき、腎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} はそれぞれ 1.9 倍及び 1.8 倍上昇し、代謝物であるテノホビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は、それぞれ 5.7 倍及び 2.8 倍上昇した。

重度腎機能障害被験者と腎機能正常被験者における
テノホビル アラフェナミド及びテノホビル薬物動態パラメータ推定値の統計学的比較

| 薬物動態パラメータ | 平均値 (%変動係数) | | 幾何最小二乗平均比 (%) (90%信頼区間) |
|--------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| | 重度腎機能障害被験者群 (N = 14) | 腎機能正常被験者群 (N = 13) | |
| テノホビル アラフェナミド | | | |
| AUC _{inf} (ng・hr/mL) | 513.2 (47.3) | 267.3 (49.2) | 191.89 (137.81, 267.18) |
| AUC _{last} (ng・hr/mL) | 510.6 (47.4) | 265.9 (49.5) | 192.26 (137.81, 268.21) |
| C _{max} (ng/mL) | 363.7 (65.7) | 198.8 (62.1) | 179.43 (123.73, 260.20) |
| 非結合率 (1 hr) | 20.0 (22.5) | 20.1 (24.7) ^a | — |
| 非結合率 (4 hr) | 14.2 (29.6) | 13.6 (51.4) ^a | — |
| テノホビル | | | |
| AUC _{inf} (ng・hr/mL) | 2,073.8 (47.1) | 342.6 (27.2) | 573.76 (457.21, 720.01) |
| AUC _{last} (ng・hr/mL) | 1,694.9 (43.1) | 298.0 (26.1) | 545.91 (442.82, 672.99) |
| C _{max} (ng/mL) | 26.4 (32.4) | 9.5 (36.5) | 279.31 (231.48, 337.02) |
| 非結合率 (2 hr) | 99.0 (3.3) | 97.4 (5.2) | — |
| 非結合率 (24 hr) | 99.2 (3.0) | 98.9 (1.6) | — |

a : N = 12

2) 維持血液透析を行っている ESRD 患者

ビクテグラビル ^{21,22)}

維持血液透析を行っている ESRD (クレアチニンクリアランス: 15 mL/分未満) の HIV-1 感染患者に、ビクテグラビル 50 mg、エムトリシタビン 200 mg、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 28 mg (テノホビル アラフェナミドとして 25 mg) の配合錠を 1 日 1 回反復投与した際の血漿中ビクテグラビルの結合型及び非結合型の総 C_{trough} は、腎機能正常 HIV-1 感染症患者と比べて 65%低かった。

維持血液透析を行っている ESRD の HIV-1 感染患者の
ビクテグラビルの薬物動態パラメータの比較

| 薬物動態パラメータ | Week 4 (N = 5) | Week 24 (N = 2) | Week 48 (N = 3) | 腎機能が正常、又は軽度から中等度の腎機能障害を有する患者の既存データ* (N = 1193) |
|--------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|---|
| C _{tau} (ng/mL) | 919.2 (83.1) | 674.0 (81.0) | 1097.3 (40.2) | 2609.9 (35.2) |

平均値 (%変動係数)

* GS-US-380-1489、GS-US-380-1490、GS-US-380-1844 及び GS-US-380-1878 試験

エムトリシタビン ^{21,23)}

維持血液透析を行っている ESRD (クレアチニンクリアランス: 15 mL/分未満) の HIV-1 感染患者に、エルビテグラビル 150 mg、コビススタット 150 mg、エムトリシタビン 200 mg、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 11.2 mg (テノホビル アラフェナミドとして 10 mg) の配合錠を 1 日 1 回反復投与した際のエムトリシタビンの AUC_{tau} 及び C_{max} は、腎機能正常 HIV-1 感染症患者と比べてそれぞれ 438%及び 137%上昇した。

維持血液透析を行っている ESRD の HIV-1 感染患者の
エムトリシタビンの薬物動態パラメータ (PK サブ解析対象集団)

| 薬物動態パラメータ | N | 平均値 (%変動係数) |
|-------------------------------|----|----------------|
| AUC _{tau} (ng・hr/mL) | 11 | 62929.9 (48.0) |
| C _{max} (ng/mL) | 12 | 4875.0 (40.6) |

Week 2 又は Week 4 に集中的な PK サンプリングが実施された。

テノホビル アラフェナミド^{21,23)}

腎機能正常 HIV-1 感染症患者と比べて、維持血液透析を行っている ESRD（クレアチニンクリアランス：15 mL/分未満）の HIV-1 感染症患者に、エルビテグラビル 150 mg、コビシタット 150 mg、エムトリシタビン 200 mg、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 11.2 mg（テノホビル アラフェナミドとして 10 mg）の配合錠を 1 日 1 回反復投与した際のテノホビルの AUC_{tau} 及び C_{max} は、それぞれ 27.0 倍及び 2.4 倍、テノホビル アラフェナミドの AUC_{last} 及び C_{max} は、それぞれ 1.0 倍及び 1.1 倍であった。

維持血液透析を行っている ESRD の HIV-1 感染患者の
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（PK サブ解析対象集団）

| 薬物動態パラメータ | N | 平均値（%変動係数） |
|--------------------------------|----|---------------|
| テノホビル アラフェナミド | | |
| AUC _{last} (ng・hr/mL) | 12 | 231.9 (53.2) |
| C _{max} (ng/mL) | 12 | 246.3 (75.4) |
| テノホビル | | |
| AUC _{tau} (ng・hr/mL) | 10 | 8715.0 (39.4) |
| C _{max} (ng/mL) | 12 | 442.8 (40.9) |

Week 2 又は Week 4 に集中的な PK サンプリングが実施された。

(2) 肝機能障害患者（外国人）

ビクテグラビル¹¹⁷⁾

HIV 感染を伴わない中等度肝機能障害被験者 [Child-Pugh-Turcotte (CP) 分類 B] にビクテグラビル 75 mg を単回経口投与したとき、ビクテグラビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は肝機能正常被験者と比較してそれぞれ 41.3% 及び 36.5% 低かった。しかし、中等度肝機能障害被験者のビクテグラビル血漿蛋白非結合型分率は背景が一致する肝機能正常被験者より高かったことから、遊離型ビクテグラビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は両群で同様の結果となった（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。

中等度肝機能障害がビクテグラビルの薬物動態に及ぼす影響

| ビクテグラビル 薬物動態パラメータ | 平均値（%変動係数） | | 幾何最小二乗平均比 （%） （90%信頼区間） |
|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| | 中等度肝機能障害 被験者群 （N = 10） | 肝機能正常被験者群 （N = 10） | |
| AUC _{inf} (ng・hr/mL) | 113,086.2 (50.7) | 172,883.6 (23.4) | 58.71 (41.28,83.50) |
| C _{max} (ng/mL) | 5,013.0 (29.1) | 7,849.0 (27.8) | 63.50 (49.80,80.96) |
| 非結合率 (%) | 0.809 (21.4) | 0.610 (6.2) | |
| 遊離型 AUC _{inf} (ng・hr/mL) | 880.9 (55.7) | 1,054.2 (22.7) | 76.54 (56.48,103.71) |
| 遊離型 C _{max} (ng/mL) | 39.6 (27.7) | 48.1 (28.2) | 82.78 (64.98,105.45) |

遊離型薬物動態パラメータは 1 例について、[平均非結合率 (%) × 薬物動態パラメータ / 100] の式で算出した。

エムトリシタビン

排泄経路が腎排泄であることから、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を検討していない。

テノホビル アラフェナミド ^{118, 119)}

HIV 感染を伴わない軽度肝機能障害被験者（CP 分類 A）及び中等度肝機能障害被験者（CP 分類 B）に、テノホビル アラフェナミド 25 mg を単回経口投与したとき、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較して、軽度肝機能障害被験者ではそれぞれ 7.5% 及び 11.0% 低下し、中等度肝機能障害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、軽度肝機能障害被験者ではそれぞれ 10.8% 及び 3.0% 低下し、中等度肝機能障害被験者ではそれぞれ 2.8% 及び 12.4% 低下した。

HIV 感染を伴わない重度肝機能障害被験者（CP 分類 C）にテノホビル アラフェナミド 25 mg を単回経口投与したとき、テノホビル アラフェナミドの AUC_{last} 及び C_{max} は肝機能正常被験者と比較してそれぞれ 48.80% 及び 54.90% 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。しかし、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。血漿中非結合率を考慮すると、遊離型テノホビル アラフェナミドの曝露量は 2 群間で同様であった。したがって、重度肝機能障害被験者はテノホビル アラフェナミド又はその代謝物であるテノホビルの薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼさないと判断された。

重度肝機能障害がテノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態に及ぼす影響

| 薬物動態パラメータ | 平均値 (%変動係数) | | 幾何最小二乗平均比 (%) (90%信頼区間) |
|------------------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------------|
| | 重度肝機能障害被験者群 (N = 10) | 背景が一致する肝機能正常被験者群 (N = 10) | |
| テノホビル アラフェナミド | | | |
| AUC _{last} (ng・hr/mL) | 113.1 (27.3) | 225.7 (37.7) | 51.20 (40.11, 65.36) |
| C _{max} (ng/mL) | 79.6 (49.4) | 176.0 (45.3) | 45.10 (31.66, 64.25) |
| 非結合率 (%) ^a | 37.76 (22.09) | 20.38 (10.56) | - |
| 遊離型 AUC _{last} (ng・hr/mL) | 41.7 (26.8) | 46.0 (38.6) | 93.28 (72.62, 119.80) |
| 遊離型 C _{max} (ng/mL) | 29.9 (58.0) | 36.2 (50.8) | 82.16 (56.58, 119.31) |
| テノホビル | | | |
| AUC _{inf} (ng・hr/mL) | 219.9 (54.0) | 304.0 (23.8) | 63.06 (42.90, 92.70) |
| C _{max} (ng/mL) | 7.5 (52.4) | 7.6 (24.0) | 89.88 (64.77, 124.72) |
| 非結合率 (%) ^b | 99.87~104.24 | 97.61~99.86 | - |

a : 投与から 0.5、1、2 及び 3 時間後のテノホビル アラフェナミドの平均非結合率

b : 投与から 0.5、1、2 及び 3 時間後のテノホビルの平均非結合率の範囲

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

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

（解説）

HBV 及び HIV 感染症の合併例において、本剤の投与中止後に B 型慢性肝炎が悪化する可能性がある。また、特に非代償性肝疾患を有する患者において、抗 HBV 作用を有する薬剤の投与終了後に肝炎が重症化する可能性がある。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、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、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 [10.1 参照]

（解説）

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の投与により過敏症を起こす可能性があるため、投与しないこと。

2.2 「Ⅷ-7-1) 併用禁忌とその理由」の項参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又はそれに代わる適切な者に次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。

8.1.1 本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化についてはすべて担当医に報告すること。

8.1.2 本剤の長期投与による影響については現在のところ不明であること。

8.1.3 担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。

8.1.4 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。

[10. 参照]

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

- 8.3 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、クレアチニンクリアランスが 30 mL/分以上であること又は維持血液透析を行っていることを確認すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により、患者の状態を注意深く観察すること。〔7.2、9.2.1、9.2.2、10.2、11.1.1、16.6.2 参照〕
- 8.4 アジア系人種におけるエムトリシタビンの薬物動態は十分に検討されていないが、少数例の健康成人及び B 型慢性肝炎のアジア系人種において、 C_{max} の上昇を示唆する成績が得られているので、HBV 感染症合併患者を含め、副作用の発現に注意すること。
- 8.5 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。

(解説)

- 8.1 抗 HIV 療法を開始するにあたり、患者又は患者に代わる適切な者に、正しく服用を続けることが重要であることを十分理解してもらうよう以下の説明を行い、患者の納得のもとで抗 HIV 療法を開始すること。国内外のガイドラインには、効果的なウイルス抑制の具体的な目安を含め、重要な基本的注意に関連する詳細な情報が記載されていることから、本剤の使用時に参照すること。
- 8.1.1 抗 HIV 療法により、血中ウイルス量が低下し、CD4 陽性リンパ球数の増加が認められる。しかし、抗 HIV 療法は根治療法ではないため、HIV 感染症が進行し、日和見感染症等のエイズ関連疾患が発症する可能性がある。エイズ関連疾患の進行・発症を早期に発見し、適切な治療を行えるよう、体調の変化や気になることがあれば直ちに担当医に報告するよう指導すること。
- 8.1.2 本剤の承認審査では、長期投与における安全性データは限られたものとなっている。抗 HIV 療法では、一般的に長期にわたり薬剤を服用するため、服用中は副作用の発現に注意し、気になることがあれば直ちに担当医に報告するよう指導すること。
- 8.1.3 抗 HIV 療法を正しく行わなかった場合、薬剤耐性が発現しやすくなり、将来の治療の選択肢を制限することがある。そのため、たとえ自覚症状がなくなったり体調が良いと感じたりしても、担当医の指示どおり服用を継続するよう指導すること。
- 8.1.4 本剤との相互作用が知られている薬剤があるので、副作用の発現や効果減弱の危険性を回避するため、服用している薬剤についてすべて担当医に伝えるよう指導すること。また、本剤服用中に新たに服用する薬剤について、市販薬も含め、事前に担当医に相談するよう指導すること（詳細は「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照）。
- 8.2 抗 HIV 療法開始後に、血中ウイルス量の減少と CD4 陽性リンパ球の増加に伴い、免疫機能が改善し、病原微生物に対する免疫応答が誘導され、日和見感染症の臨床症状が顕在化又は再増悪することが知られている。これを免疫再構築症候群と呼ぶ。国内で頻度の高い疾患は、带状疱疹、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎、結核症、カポジ肉腫等である。免疫再構築症候群が発現した場合の治療法は確立していないが、抗微生物薬の投与と炎症のコントロール（NSAIDs や副腎皮質ステロイド薬の投与）が挙げられる。抗 HIV 薬は可能な限り継続するが、抗 HIV 薬を継続することで免疫再構築症候群の病態が生命を脅かす場合や副腎皮質ステロイド薬が無効な場合などに、抗 HIV 薬の中止が考慮される。また、抗 HIV 療法による免疫機能の回復に伴い、甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等の自己免疫疾患が発現するとの報告があることから^{120,121)}、これらの自己免疫疾患の発現に注意すること。
- 8.3 「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項の解説 7.2 項参照。
- 8.4 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、エムトリシタビンの C_{max} 上昇を示唆する成績が得られているので、エムトリシタビン血中濃度の上昇に基づく副作用の発現に注意する必要がある。
- 8.5 エムトリシタビンの海外臨床試験で皮膚変色の有害事象が認められている。主に皮膚色素過剰として報告されており、多くは手掌又は足底に認められた。これらの多くは無症候性であり、主治医により軽度であると判断されている。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患を有する患者

十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。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。

9.1.2 B 型肝炎ウイルス感染を合併している患者

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

9.1.3 腎機能障害のリスクを有する患者

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。

(解説)

9.1.1 テノホビル アラフェナミドを含有する製剤の臨床試験において、寛骨（大腿骨近位部）及び脊椎の骨密度の低下及び骨代謝の生化学マーカーの上昇が認められ骨代謝の亢進が示唆されたこと、並びに本剤長期投与時の骨への影響について十分な情報が得られていないことから、十分な観察を行うこと。一般に、HIV 感染症患者では骨密度低下が知られていることから、注意深く観察すること。

9.1.2 「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」の項参照

9.1.3 テノホビルに起因する腎障害が発現する可能性があるため、本剤の投与を開始する前に、腎機能障害の有無を確認すること。また、本剤投与中も、定期的に腎機能の状態を確認すること。特に腎機能障害のリスクを有する患者では、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。また、腎毒性を有する薬剤との併用は避けること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

エムトリシタビンの血中濃度が上昇する。維持血液透析を行っていない重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 15 mL/分以上 30 mL/分未満）を対象とした臨床試験は実施していない。[7.2、8.3、10.2、11.1.1、16.6.2 参照]

9.2.2 末期腎不全患者

エムトリシタビン及びテノホビルの血中濃度が上昇する。ビクテグラビルの血中濃度が低下する。維持血液透析を行っていない末期腎不全患者（クレアチニンクリアランスが 15 mL/分未満）を対象とした臨床試験は実施していない。[7.2、8.3、10.2、11.1.1、16.6.2 参照]

(解説)

9.2.1 維持血液透析を行っていない重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 15 mL/分以上 30 mL/分未満）への本剤の投与については、十分なデータが得られていない。重度の腎機能障害患者ではエムトリシタビンの血中濃度が上昇することから、本剤の投与開始前にクレアチニンクリアランスが 30 mL/分以上であること又は維持血液透析を行っていることを確認すること。また、投与開始後にクレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満に低下した場合には、維持血液透析を行っている患者を除き、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9.2.2 維持血液透析を行っていない ESRD（クレアチニンクリアランスが 15 mL/分未満）患者への本剤の投与については、十分なデータが得られていない。腎機能障害患者ではエムトリシタビン及びテノホビルの血中濃度が上昇し、ビクテグラビルの血中濃度が低下することから、本剤の投与開始前にクレアチニンクリアランスが 30 mL/分以上であること又は維持血液透析を行っていることを確認すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

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。[11.1.2、16.6.1 参照]

(解説)

ビクテグラビルのヒトにおける主要な消失経路は肝代謝であることから^{106,107}、ビクテグラビルの高い血中濃度による障害／副作用を避けるため設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。他のインテグラーゼ阻害薬であるドルテグラビルでは、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報告されている¹²²。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。

(解説)

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。他のインテグラーゼ阻害薬であるドルテグラビルでは、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報告されている¹²²。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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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。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報告されている¹⁰⁰。なお、女性の HIV 感染症患者は、乳児の HIV 感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。

(解説)

ラットを用いた動物試験において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。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報告されている¹⁰⁰。なお、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と考えられている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

国内において小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、使用経験がないことから、安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に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。

(解説)

高齢者を対象とした本剤による薬物動態に関する臨床試験は実施していない。一般に高齢者では肝機能、腎機能、心機能等の生理機能が低下していることが多く合併症を有している場合や、他の薬剤を併用している場合が多いため、副作用の発現頻度が増加する可能性がある。したがって、高齢者に対して本剤を投与する場合には、患者の状態を観察しながら十分に注意して投与する必要がある（「Ⅷ-6-(2) 腎機能障害患者 及び (3) 肝機能障害患者」の項参照）。

7. 相互作用

10. 相互作用

ビクテグラビル⁷⁷⁻⁷⁹⁾：OCT2 及び MATE1 を阻害する。CYP3A 及び UGT1A1 の基質である。
 テノホビル及びエムトリシタビン⁹¹⁾：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⁸¹⁾：P 糖蛋白 (P-gp) の基質である。[8.1.4、16.7.1 参照]

(解説)

ビクテグラビルは CYP3A 及び UGT1A1 の基質であり、これら酵素による代謝を受けるとともに、OCT2 及び MATE1 を阻害した⁷⁷⁻⁷⁹⁾。このためビクテグラビルを CYP3A 及び UGT1A1 を誘導及び阻害する薬剤との併用について、本項を参考に注意すること。

エムトリシタビンがトランスポーターを介して薬物相互作用に関与しているという臨床的な証拠は得られていないが、OAT3 の基質である⁸⁰⁾。糸球体ろ過及び尿細管分泌により腎排泄される薬剤との併用については注意すること。

テノホビル アラフェナミド及びテノホビルが臨床濃度において、検討したいずれのトランスポーターも阻害しないことが示された⁸¹⁾。したがって、テノホビル アラフェナミド及びテノホビルは、トランスポーターを介した薬物相互作用において相互作用薬となる可能性は低いと考えられる。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| リファンピシン (リファジン) [2.2 参照] | 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。 | リファンピシンの CYP3A、UGT1A1 及び P-gp の誘導作用によるため。 |
| カルバマゼピン (テグレート) フェノバルビタール (フェノバル) フェニトイン (アレビアチン) ホスフェニトイン (ホストイン) 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 [2.2 参照] | 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。 |

(解説)

<リファンピシン>

リファンピシンは CYP3A 及び P-gp に対して強力な誘導作用を有している。この作用によりビクテグラビルの血中濃度が低下し、本剤の効果を減弱するため、本剤に対する耐性が発現する可能性がある。したがってリファンピシンを併用禁忌薬に設定した。リファンピシン併用時/非併用時のビクテグラビルの薬物動態パラメータ比は、「VII-1-(5)-2) 併用薬の影響 ②臨床における薬物相互作用試験 (外国人)」の項、「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」の表を参照のこと。リファンピシン併用時/非併用時のビクテグラビルの AUC 比は 0.25 であり、リファンピシン併用投与によりビクテグラビル血中濃度が低下することが示されている。

＜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、セイヨウオトギリソウ含有食品＞

カルバマゼピン（テグレトール）、フェノバルビタール（フェノバル）、フェニトイン（アレピアチン）、ホスフェニトイン（ホストイン）、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品には、CYP3A に対する誘導作用があり、カルバマゼピン及びセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品はさらに P-gp も誘導する。これらの薬物あるいは食品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中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するため、本剤に対する耐性が発現する可能性がある。カルバマゼピンに関しては、カルバマゼピン併用時/非併用時のテノホビル アラフェナミドの C_{max} 及び AUC 比は、それぞれ 0.43 及び 0.46 であり、カルバマゼピン併用投与によりテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下している（「VII-1-（5）-2）②臨床における薬物相互作用試験（外国人）」の項、「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」の表を参照）。

(2) 併用注意とその理由

| 10.2 併用注意（併用に注意すること） | | |
|--|---|--|
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| 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。 |
| 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。 |
| 制酸剤 マグネシウム アルミニウム [16.7.2 参照] | 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。 | 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。 |
| 鉄剤、カルシウム含有製剤（サプリメント等） [16.7.2 参照] | 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。 | 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 [16.7.2 参照] | メトホルミンの血漿中濃度が上昇する。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。 | ビクテグラビルの OCT2 及び MATE1 の阻害作用によるため。 |
| アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 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漿中濃度が上昇し、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。 |
| 腎毒性を有する薬剤 [8.3、9.2.1、9.2.2、11.1.1 参照] | これらの薬剤との併用は避けることが望ましい。 | テノホビル及びエムトリシタビンは主に腎臓での糸球体ろ過と尿細管への能動輸送により排泄されるため。 |

(解説)

<ピルシカイニド>

In vitro 試験で腎トランスポーターである OCT2 及び MATE1 の阻害剤であることが確認されており、ピルシカイニドの腎排泄が阻害されて、血中濃度が上昇する可能性がある。ピルシカイニドの治療域が狭いことと（最大 225 mg/通常 150 mg/Day=1.5 倍まで増量可）も相俟って重大な副作用が発現する可能性が考えられる。

<リファブチン>

CYP3A 及び P-gp の誘導作用により、ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下し、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。

<アタザナビル>

CYP3A 及び UGT1A1 に対し阻害作用を有することが報告されている。したがってアタザナビルとビクトルビ配合錠を同時併用投与した場合、ビクテグラビルの血中濃度が上昇する可能性があるため、アタザナビルを併用注意薬に設定した。

<カルシウム含有製剤、鉄剤、マグネシウム及びアルミニウム等多価陽イオン含有制酸剤>

ビクテグラビルと金属錯体を形成し、ビクテグラビル血中濃度を低下させる可能性がある。多価陽イオン含有医薬品及び食品と本剤を併用する場合には 2 時間以上間隔を空けるか、食後服用する等注意が必要である。

<メトホルミン>

ビクテグラビルの腎トランスポーターOCT2 及び MATE1 に対する阻害作用により、メトホルミンの血中濃度が上昇するため、患者の状態を注意深く観察し、必要に応じてメトホルミンの減量等慎重な対処が必要となる。

<アシクロビル、バラシクロビル塩酸塩及びバルガンシクロビル塩酸塩>

腎臓を介する排泄経路において競合するためテノホビル及び/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が増強する可能性がある。

薬物相互作用試験の結果は「VII-1-(5)-2) ②臨床における薬物相互作用試験(外国人)」の項を参照のこと。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 腎不全又は重度の腎機能障害（頻度不明）

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、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。[7.2、8.3、9.2.1、10.2、16.6.2 参照]

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

乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常（アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等）が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。エムトリシタビン又はテノホビルを含む核酸系逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が多く報告されている。[9.3.1 参照]

（解説）

エムトリシタビンあるいはテノホビル ジソプロキシフマル酸塩を含有する医薬品の臨床試験、製造販売後調査及び自発報告等に基づいて国内添付文書に記載されている重大な副作用に、腎不全又は重度の腎機能障害並びに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ある。海外で実施された4つの第Ⅲ相臨床試験（GS-US-380-1489 試験⁵⁾、GS-US-380-1490 試験⁷⁾、GS-US-380-1844 試験⁹⁾及び GS-US-380-1878 試験¹¹⁾）ではこれらの副作用は認められなかったが、他の抗 HIV 薬の結果に基づいて注意すべき重大な副作用として記載した。

エムトリシタビン又はテノホビルを含むヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬では、ミトコンドリア DNA ポリメラーゼ活性の阻害に基づく代謝障害により、乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による肝腫大が発現すると考えられている。主な症状は、悪心、嘔吐、腹痛などの非特異的なものが多く、軽度～中等度の腎機能障害を高率に認める。必要に応じ、対症療法や抗 HIV 薬の中断が考慮される。本剤の臨床試験において、乳酸アシドーシスは認められなかったが、テノホビル又はエムトリシタビン含有製剤において乳酸アシドーシスが認められているため、これらの症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | | |
|------------------|-----------|--------------------------------|------------|
| 器官分類 | 2%以上 | 0.3%以上 2%未満 | 頻度不明 |
| 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 | 血管性浮腫、蕁麻疹 |
| 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 | 体脂肪の再分布／蓄積 |
| 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 | |

(解説)

抗 HIV 薬による治療経験がない成人 HIV 感染症患者を対象とした 2 つの第 III 相試験 (GS-US-380-1489 試験⁶⁾及び GS-US-380-1490 試験⁷⁾、並びにウイルス学的抑制状態にある成人 HIV 感染症患者を対象とした 2 つの第 III 相試験 (GS-US-380-1844 試験⁹⁾及び GS-US-380-1878 試験¹¹⁾の結果に基づいて主な副作用について記載した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

| 対象患者群 | 治療経験がない HIV-1 感染症患者 (1489/1490 試験) | 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 (1844/1878 試験) |
|-------------|------------------------------------|---|
| 安全性解析対象症例数 | 634 例 | 572 例 |
| 副作用発現症例数 | 139 例 (21.9%) | 77 例 (13.5%) |
| 副作用の種類 | 発現例数 (%) | |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (0.3%) | |
| 貧血 | 1 (0.2%) | |
| 好中球減少症 | 1 (0.2%) | |
| 心臓障害 | 2 (0.3%) | |
| 動悸 | 2 (0.3%) | |
| 耳および迷路障害 | | 1 (0.2%) |
| 聴力低下 | | 1 (0.2%) |
| 眼障害 | | 1 (0.2%) |
| 霧視 | | 1 (0.2%) |

(次ページへ続く)

| 対象患者群 | 治療経験がない HIV-1 感染症患者 (1489/1490 試験) | 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 (1844/1878 試験) |
|--------------------------|--|---|
| 胃腸障害 | 70 (11.0%) | 28 (4.9%) |
| 下痢 | 29 (4.6%) | 8 (1.4%) |
| 悪心 | 26 (4.1%) | 7 (1.2%) |
| 便秘 | 7 (1.1%) | 6 (1.0%) |
| 鼓腸 | 6 (0.9%) | 7 (1.2%) |
| 腹部膨満 | 7 (1.1%) | 4 (0.7%) |
| 嘔吐 | 6 (0.9%) | 2 (0.3%) |
| 腹痛 | 3 (0.5%) | 2 (0.3%) |
| 腹部不快感 | 4 (0.6%) | |
| 消化不良 | 4 (0.6%) | |
| 軟便 | 3 (0.5%) | |
| 排便回数増加 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 上腹部痛 | 1 (0.2%) | |
| 胃炎 | | 1 (0.2%) |
| 空気嚥下 | 1 (0.2%) | |
| 口内乾燥 | | 1 (0.2%) |
| 消化管運動過剰 | | 1 (0.2%) |
| 胃食道逆流性疾患 | | 1 (0.2%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 21 (3.3%) | 8 (1.4%) |
| 疲労 | 16 (2.5%) | 5 (0.9%) |
| 無力症 | 1 (0.2%) | 2 (0.3%) |
| 倦怠感 | 2 (0.3%) | |
| 口渇 | 1 (0.2%) | |
| 胸痛 | 1 (0.2%) | |
| 末梢性浮腫 | 1 (0.2%) | |
| 発熱 | | 1 (0.2%) |
| 肝胆道系疾患 | 1 (0.2%) | |
| 高ビリルビン血症 | 1 (0.2%) | |
| 免疫系障害 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) |
| 免疫再構築炎症反応症候群 | 2 (0.3%) | |
| 季節性アレルギー | | 1 (0.2%) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 毛包炎 | 1 (0.2%) | |
| 蜂巣炎 | | 1 (0.2%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | 1 (0.2%) |
| 過量投与 | | 1 (0.2%) |
| 臨床検査 | 3 (0.5%) | 4 (0.7%) |
| 腎クレアチンクリアランス減少 | 2 (0.3%) | |
| 肝機能検査値上昇 | 1 (0.2%) | |
| 低比重リポ蛋白増加 | | 1 (0.2%) |
| アミラーゼ増加 | | 1 (0.2%) |
| 血中ぶどう糖増加 | | 1 (0.2%) |
| 糸球体ろ過率減少 | | 1 (0.2%) |

(次ページへ続く)

| 対象患者群 | 治療経験がない HIV-1 感染症患者 (1489/1490 試験) | 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 (1844/1878 試験) |
|----------------------|--|---|
| 代謝および栄養障害 | 7 (1.1%) | 3 (0.5%) |
| 食欲減退 | 3 (0.5%) | |
| 高脂血症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 脱水 | 1 (0.2%) | |
| 高コレステロール血症 | 1 (0.2%) | |
| 高尿酸血症 | | 1 (0.2%) |
| 低リン酸血症 | 1 (0.2%) | |
| 糖尿病 | | 1 (0.2%) |
| 痛風 | | 1 (0.2%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 6 (0.9%) | 3 (0.5%) |
| 関節痛 | 3 (0.5%) | 2 (0.3%) |
| 筋肉痛 | 1 (0.2%) | |
| 筋肉疲労 | 1 (0.2%) | |
| 筋骨格痛 | 1 (0.2%) | |
| 筋力低下 | | 1 (0.2%) |
| 神経系障害 | 47 (7.4%) | 33 (5.8%) |
| 頭痛 | 29 (4.6%) | 21 (3.7%) |
| 浮動性めまい | 13 (2.1%) | 3 (0.5%) |
| 傾眠 | 4 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| 味覚異常 | 1 (0.2%) | 2 (0.3%) |
| 錯感覚 | | 3 (0.5%) |
| 記憶障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 体位性めまい | 1 (0.2%) | |
| 異常感覚 | | 1 (0.2%) |
| 全身性強直性間代性発作 | 1 (0.2%) | |
| パーキンソン病 | 1 (0.2%) | |
| 片頭痛 | | 1 (0.2%) |
| 注意力障害 | 1 (0.2%) | |
| 脳血管障害 | | 1 (0.2%) |
| 認知障害 | | 1 (0.2%) |
| 緊張性頭痛 | 1 (0.2%) | |
| 末梢性ニューロパチー | | 1 (0.2%) |
| 精神障害 | 31 (4.9%) | 12 (2.1%) |
| 不眠症 | 11 (1.7%) | 3 (0.5%) |
| 異常な夢 | 9 (1.4%) | 3 (0.5%) |
| 抑うつ気分 | 5 (0.8%) | |
| 睡眠障害 | 3 (0.5%) | 1 (0.2%) |
| 悪夢 | 4 (0.6%) | |
| 不安 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| リビドー減退 | 2 (0.3%) | |
| 中期不眠症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 歯ぎしり | 1 (0.2%) | |
| 攻撃性 | | 1 (0.2%) |
| 易刺激性 | | 1 (0.2%) |
| うつ病 | 1 (0.2%) | |
| 失見当識 | 1 (0.2%) | |
| 気分動揺 | | 1 (0.2%) |
| 自殺企図 | 1 (0.2%) | |
| 統合失調症 | | 1 (0.2%) |
| 夢遊病 | | 1 (0.2%) |

(次ページへ続く)

| 対象患者群 | 治療経験がない HIV-1 感染症患者 (1489/1490 試験) | 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 (1844/1878 試験) |
|----------------------|--|---|
| 腎および尿路障害 | 4 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| 頻尿 | 2 (0.3%) | |
| 多尿 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 蛋白尿 | 1 (0.2%) | |
| 生殖系および乳房障害 | | 1 (0.2%) |
| 勃起不全 | | 1 (0.2%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.2%) | |
| 鼻漏 | 1 (0.2%) | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 17 (2.7%) | 10 (1.7%) |
| 寝汗 | 3 (0.5%) | 2 (0.3%) |
| 発疹 | 1 (0.2%) | 2 (0.3%) |
| 血管性浮腫 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 全身性そう痒症 | 2 (0.3%) | |
| そう痒症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 脱毛症 | 2 (0.3%) | |
| 多汗症 | 1 (0.2%) | |
| 全身性皮疹 | 1 (0.2%) | |
| 爪床障害 | 1 (0.2%) | |
| 皮膚腫瘍 | 1 (0.2%) | |
| 湿疹 | 1 (0.2%) | |
| 皮膚病変 | 1 (0.2%) | |
| 皮膚臭異常 | 1 (0.2%) | |
| 皮膚乾燥 | | 1 (0.2%) |
| ざ瘡 | | 1 (0.2%) |
| 斑状出血 | | 1 (0.2%) |
| 爪破損 | | 1 (0.2%) |
| 斑状丘疹状皮疹 | | 1 (0.2%) |
| 蕁麻疹 | | 1 (0.2%) |
| 血管障害 | 2 (0.3%) | |
| ほてり | 2 (0.3%) | |

1489 試験：GU-US-380-1489 試験 1490 試験：GU-US-380-1490 試験 1844 試験：GU-US-380-1844 試験
1878 試験：GU-US-380-1878 試験
MedDRA/J Version19.1 で集計
承認時社内集計

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

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。

(解説)

本剤を過量投与したデータはなく、各薬効成分についても過量投与の報告はないため、過量投与時に特有の徴候や症状は不明である。ビクテグラビルは血漿蛋白との結合率が高いため^{106,107)}、血液透析及び腹膜透析により除去される可能性は低いと考えられているが、エムトリシタビン¹⁰⁸⁾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¹¹¹⁾は、血液透析により一部除去されるものと考えられる。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されていることから、PTP 包装の薬剤に共通する注意喚起として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 安全性薬理試験

ビクテグラビル ^{123~126)}

| 評価対象となる組織 | 動物種(系統) | 評価項目・方法等 | 投与方法 | 投与量 | 例数/群 | 特記すべき所見 |
|-----------|--------------------------|-------------------------|-----------------|-----------------------|------------------|--|
| 中枢神経系 | ラット [CrI:WI (Han)] | 一般症状、体重、体温、神経学的徴候、死亡 | 単回経口 | 0、10、30、100、300 mg/kg | 雄 8 | なし 無作用量： 300 mg/kg |
| 心血管系 | ヒト (HEK293細胞) | hERG 電流 | <i>in vitro</i> | 0.8、7.1 μmol/L | 3 | 0.8 及び 7.1 μmol/L の濃度で hERG カリウムチャネル電流をそれぞれ 1.0±0.4% (平均値±標準誤差)、10.3±1.2% 阻害 IC ₅₀ >7.1 μmol/L |
| | サル (カニクイ) | 体重、摂餌量、体温、心電図、血行動態パラメータ | 単回経口 | 0、30、100、1000 mg/kg | 雄 4 ^a | なし 無作用量： 1000 mg/kg |
| 呼吸器系 | ラット [CrI:WI (Han)] | 1回換気量、呼吸数、分時換気量 | 単回経口 | 0、10、30、100、300 mg/kg | 雄 8 | なし 無作用量： 300 mg/kg |

IC₅₀ : 50%阻害濃度

a : 投与間隔を 6 日間としたラテン方格配置によるクロスオーバー法

エムトリシタビン 127～131)

| 評価対象となる組織 | 動物種(系統) | 評価項目・方法等 | 投与方法 | 投与量 | 例数/群 | 特記すべき所見 |
|-----------|------------------|-------------------------------------|------|---|--------|---------|
| 中枢神経系 | マウス (CD-1) | 体重、直腸温、行動、反射、痛覚、呼吸数 | 単回経口 | 0、100、250、500、750、1000 mg/kg | 雄 4 | なし |
| | ラット (SD) | 体重、直腸温、行動、反射、痛覚、呼吸数 | 単回経口 | 0、250、500、1000 mg/kg | 雄 4 | なし |
| | マウス (ICR) | 自発運動量、協調運動、麻酔増強作用、抗痙攣作用、痙攣誘発作用、痛覚 | 単回経口 | 0、10、30、100 mg/kg | 雄 8～10 | なし |
| | ラット (Long Evans) | 条件回避学習 | 腹腔内 | 0、30、100 mg/kg | 雌 6 | なし |
| 心血管系・呼吸器系 | 覚醒ラット (SD) | 収縮期血圧及び心拍数 | 単回経口 | 0、250 mg/kg | 雄 8 | なし |
| | 麻酔イス (ビーグル) | 動脈血圧、心拍数、心電図 (II 誘導)、血圧反応、呼吸数、分時換気量 | 静脈内 | 0、1、2.5、5、10、20 mg/kg (累積投与量 : 38.5 mg/kg) | 雄 4 | なし |
| 腎/泌尿器系 | ラット (Long Evans) | 尿量、尿中電解質排泄、尿 pH | 単回経口 | 0、10、30、100 mg/kg | 雄 6 | なし |
| 胃腸管系 | マウス (ICR) | 小腸内の炭末移動率 | 単回経口 | 0、10、30、100 mg/kg | 雄 10 | なし |

テノホビル アラフェナミド 132～136)

| 評価対象となる組織 | 動物種(系統) | 評価項目・方法等 | 投与方法 | 投与量 | 例数/群 | 特記すべき所見 |
|-----------|----------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------|------|---|
| 中枢神経系 | ラット (SD) | 臨床観察、体重、機能観察総合評価法 (FOB)、自発運動量 | 単回経口 | 0、100、1000 mg/kg | 雄 10 | なし 無作用量 : 1000 mg/kg |
| 心血管系 | イス (ビーグル) | 心拍数、血圧、心電図 | 単回経口 | 30、100 mg/kg | 雄 3 | なし 無作用量 : 100 mg/kg |
| | ヒト (HEK293 細胞) | hERG 電流 | <i>in vitro</i> | 0、1、10 μmol/L | 3 | なし IC ₅₀ > 10 μmol/L |
| 腎/泌尿器系 | ラット (SD) | 腎機能 | 単回経口 | 0、100、1000 mg/kg | 雄 10 | なし 無作用量 : 1000 mg/kg |
| 胃腸管系 | ラット (SD) | 胃排出率、小腸内の炭末移動率 | 単回経口 | 0、100、1000 mg/kg (無作用量) | 雄 9 | 1000 mg/kg で胃排出率の低下 無作用量 : 100 mg/kg |

IC₅₀ : 50%阻害濃度

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験（参考情報）

1) HIV 以外のウイルスに対する抗ウイルス作用 (*in vitro*)

ビクテグラビル³⁷⁾

ヒト細胞*を用いた *in vitro* 試験において、ビクテグラビルは C 型肝炎ウイルス (HCV)、B 型肝炎ウイルス (HBV)、インフルエンザ A 型及び B 型ウイルス、ヒトライノウイルス、RS ウイルスに対し、抗ウイルス活性を示さなかった [50%阻害濃度 (EC₅₀ 値) は 37.2~> 50 µmol/L]。

* HCV は Huh-7 細胞、HBV は AD38 細胞、インフルエンザ A 型及び B 型ウイルスはヒト気管支/気管上皮細胞 (NHBE 細胞)、ヒトライノウイルスは H1-HeLa 細胞、及び RS ウイルスは HEp-2 細胞を用いて試験した。

エムトリシタビン^{137,138)}

ヒト肝細胞がん由来株 HepG2 2.2.15 細胞を用いた *in vitro* 試験において、エムトリシタビンは HBV に対し、ED₅₀ 値は 0.01~0.04 µmol/L であり、抗ウイルス活性を示した。

テノホビル アラフェナミド^{62,139)}

ヒト肝細胞がん由来株 HepG2 細胞を用いた *in vitro* 試験において、テノホビル アラフェナミドは HBV に対し、ED₅₀ 値は平均 0.0866 µmol/L であり、抗ウイルス活性を示した。

2) 細胞毒性

ビクテグラビル^{34,35)}

ヒト T リンパ芽球様細胞株 MT-4 及び MT-2、初代培養ヒト CD4 陽性 T 細胞、ヒト単球由来マクロファージ、及び休止期及び分裂期のヒト末梢血単核球 (PBMC) を用いてビクテグラビルの細胞毒性を検討した。ビクテグラビルの 50%細胞毒性濃度 (CC₅₀) は 3.7~29.8 µmol/L であった。

エムトリシタビン^{137,138,140)}

ヒト T リンパ芽球様細胞株 CEM、IM-9 及び Molt-4、ヒト肝細胞がん由来株 HepG2 2.2.15 を用いてエムトリシタビンの細胞毒性を検討した。エムトリシタビンの 50%細胞毒性濃度 (CC₅₀) は >100 µmol/L であり、細胞増殖に影響を与えなかった。

テノホビル アラフェナミド¹⁴¹⁾

ヒト T リンパ芽球様細胞株 MT-4 及び MT-2 を用いてテノホビル アラフェナミド及びその代謝物である M18 及び M28 の細胞毒性を検討した。テノホビル アラフェナミド及びその代謝物である M18 及び M28 は検討した最高濃度 (57 µmol/L) において細胞毒性は認められなかった。

3) ミトコンドリアに対する作用

ビクテグラビル

該当資料なし

エムトリシタビン

エムトリシタビン 5'-三リン酸は哺乳類 DNA ポリメラーゼ α 、 β 及び ϵ 並びにミトコンドリア DNA (mtDNA) ポリメラーゼ γ に対する阻害作用は弱い¹⁴²⁾。 *In vitro* 及び *in vivo* において、ミトコンドリアに対する毒性は認められていない。

テノホビル アラフェナミド^{143~146)}

テノホビル二リン酸は mtDNA ポリメラーゼ γ を含む哺乳類 DNA ポリメラーゼに対する阻害作用は弱く、mtDNA 分析を含むいくつかのアッセイにおいて、*in vitro* でのミトコンドリア毒性を示す証拠は得られていない。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ビクテグラビル ^{147~149)}

ビクテグラビルについて単回投与毒性試験は実施せず、トランスジェニックマウス、ラット及びサルにおける単回投与薬物動態試験を実施した。

rasH2 マウスへのビクテグラビル単回経口投与により 1000 mg/kg で吸収が飽和に達し、1500 mg/kg まで良好な忍容性が認められた。Wistar-Han ラットへのビクテグラビル単回経口投与により 300 mg/kg で吸収が飽和に達し、1000 mg/kg まで良好な忍容性が認められた。カニクイザルへのビクテグラビル単回経口投与では、300~1000 mg/kg では曝露量の増加がみられ、1000 mg/kg まで良好な忍容性が認められた。

エムトリシタビン ^{150,151)}

| 動物種 (系統) | 性別、動物数/群 | 投与経路 | 概略の致死量 | 主な所見 |
|---------------|----------|------|-------------|-----------|
| マウス (CD-1) | 雌雄、5 | 経口 | >4000 mg/kg | 特記すべき変化なし |
| ラット (CD) | 雌雄、5 | 経口 | >4000 mg/kg | 特記すべき変化なし |

テノホビル アラフェナミド ^{152,153)}

| 動物種 (系統) | 性別、動物数/群 | 投与経路 | 概略の致死量 | 主な所見 |
|--------------|----------|------|-------------|-----------------------------------|
| ラット (SD) | 雌雄、5 | 経口 | >1000 mg/kg | 1000 mg/kg で軽度の体重増加抑制 |
| イヌ (ビーグル) | 雌雄、1 | 経口 | >270 mg/kg | 270 mg/kg (雄) で嘔吐、流涎、活動量の低下、振戦、衰弱 |

テノホビル アラフェナミド モノフマル酸塩 (GS-7340-02) として投与した。

(2) 反復投与毒性試験

ビクテグラビル

| 動物種 (系統) | 投与期間 | 投与経路 | 被験物質、投与量 (mg/kg/日) 及び性別、動物数/群 | 無毒性量 |
|--------------------------|---------------------------|------|---|----------------------|
| マウス (rasH2) | 4週間 1日1回 | 経口 | ビクテグラビル 0、30、100、1000：雌雄各 10 | 1000 mg/kg/日 |
| ラット [CrI:WI (Han)] | 2週間 1日1回 | 経口 | ビクテグラビル 0、10、30、100、300：雌雄各 10 | 300 mg/kg/日 |
| ラット [CrI:WI (Han)] | 26週間 1日1回 回復性試験：4週間 | 経口 | ビクテグラビル 0、300：雌雄各 20 5、30：雌雄各 15 | 300 mg/kg/日 |
| サル (カニクイ) | 2週間 1日1回 | 経口 | ビクテグラビル 0、30、100、1000：雌雄各 3 | 1000 mg/kg/日 |
| サル (カニクイ) | 39週間 1日1回 回復性試験：4週間 | 経口 | ビクテグラビル 0、1000：雌雄各 9 30、200：雌雄各 7 | 無作用量： 200 mg/kg/日 |

反復投与毒性試験結果の詳細を以下に示す。

〈 rasH2 マウス 〉 ¹⁵⁴⁾

- ・マウス 4 週間投与試験では、死亡、一般所見、体重、摂餌量、血液学的検査、生化学的検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査及び肝臓検査において、投薬に関連した有害作用は認められなかった。

〈 CrI:WI (Han) ラット 〉^{155,156)}

- ・ラット 2 週間投与試験では、死亡、一般所見、体重、摂餌量、眼検査、血液学的検査、生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査、肝ミクロソーム検査及び骨髄小核検査において、投薬に関連した有害作用は認められなかった。
- ・ラット 26 週間投与試験では、死亡、一般所見、体重、摂餌量、眼検査、血液学的検査、生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査及び回復性試験の評価において、投薬に関連した有害作用は認められなかった。

〈 カニクイザル 〉^{157,158)}

- ・サル 2 週間投与試験では、死亡、一般所見、体重、摂餌量、眼検査、心電図検査、血液学的検査、生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査及び肝ミクロソーム検査において、投薬に関連した有害作用は認められなかった。
- ・サル 39 週間投与試験では、死亡、一般所見、体重、摂餌量、眼検査、心電図検査、血液学的検査、尿検査、臓器重量において、投薬に関連した有害作用は認められなかった。唯一の毒性変化は、1000 mg/kg/日 39 週間投与により肝胆道障害が 16 倍の曝露量比で認められたことであった。1000 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与しても、毒性標的器官は認められなかった。1000 mg/kg/日群 39 週間投与により、雌雄各 4 匹のうち雌雄各 4 匹で軽微から強度の胆管過形成、雌雄各 1 匹で軽微又は中程度の肝細胞肥大、雄の 1000 mg/kg/日群の 4 匹のうち 1 匹で軽微な再生性過形成、2 匹で軽微又は軽度の好中球浸潤がみられた。4 週間の休薬期間の後の回復試験において、1000 mg/kg/日群の雌雄各 2 匹のうち雌雄各 1 匹で肝胆道障害がみられた。肝胆道障害には回復傾向が認められた。1000 mg/kg/日群で ALT 及び GGT の上昇がみられたが、これらは 39 週目の 1000 mg/kg/日群でみられた顕微鏡的肝臓所見の異常との明らかな関連は認められなかった。

エムトリシタビン

| 動物種 (系統) | 投与期間 | 投与 経路 | 被験物質、投与量 (mg/kg/日) 及び性別、動物数/群 | 無毒性量 |
|---------------|---------------------------|----------|---|-------------|
| マウス (CD-1) | 6ヵ月 1日1回 回復性試験：3週間 | 経口 | エムトリシタビン 0、120、600、3000：雌雄各 25 | 600 mg/kg/日 |
| ラット (CD) | 3ヵ月 1日1回 | 経口 | エムトリシタビン 0、120、600、3000：雌雄各 10 | 600 mg/kg/日 |
| サル (カニクイ) | 52週間 1日1回 回復性試験：4週間 | 経口 | エムトリシタビン 0、500：雌雄各 8 50、200：雌雄各 4 | 200 mg/kg/日 |

反復投与毒性試験結果の詳細を以下に示す。

〈 CD-1 マウス 〉¹⁵⁹⁾

マウス 6 ヶ月間投与試験では、死亡、一般所見、体重、摂餌量、眼検査、生化学的検査、剖検、病理組織学的検査及び電子顕微鏡的検査において、投薬に関連した有害作用は認められなかった。雌雄の 3000 mg/kg/日群で赤血球数低下、平均赤血球容積、平均赤血球色素量及び赤血球分布幅増加、尿量増加、雌の 3000 mg/kg/日群で甲状腺重量増加が認められたが、以上の変化は 3 週間の休薬により回復した。

〈 SD ラット 〉¹⁶⁰⁾

ラット 3 ヶ月間投与試験では、死亡、一般所見、体重、摂餌量、生化学的検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査において、投薬に関連した有害作用は認められなかった。雌雄の 3000 mg/kg/日群で軽度貧血、下垂体及び甲状腺重量の低値認められた。

〈 サル 〉¹⁶¹⁾

サル 52 週間投与試験では、死亡、一般所見、体重、生化学的検査、眼検査、心電図検査、尿検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査及び神経生理学的検査において、投薬に関連した有害作用は認められなかった。雌の 500 mg/kg で軽度赤血球数低下、平均赤血球容積及び平均赤血球色素量増加が認められたが、以上の変化は 4 週間の休薬により回復した。

テノホビル アラフェナミド

| 動物種 (系統) | 投与期間 | 投与 経路 | 被験物質、投与量 (mg/kg/日) 及び 性別、動物数/群 | 無毒性量 |
|--------------|--------------------------|----------|-------------------------------------|-------------|
| マウス (ICR) | 13週間 1日1回 | 経口 | テノホビル アラフェナミド 0、10、30、100：雌雄各 15 | <10 mg/kg/日 |
| ラット (SD) | 26週間 1日1回 | 経口 | テノホビル アラフェナミド 0、5、25、100：雌雄各 15 | 25 mg/kg/日 |
| イヌ (ビーグル) | 9ヵ月 1日1回 回復性試験：3週間 | 経口 | テノホビル アラフェナミド 0、2、6、18/12*：雌雄各 6 | 2 mg/kg/日 |

* 18 mg/kg/日群は重篤な全身状態の悪化により、雄は投与 45 日目、雌は 51 日目に投与量を 12 mg/kg/日に減量した。

反復投与毒性試験結果の詳細を以下に示す。

〈 ICR マウス 〉¹⁶²⁾

マウス 13 週間投与試験では、死亡、一般所見、体重、眼検査、血液学的検査、生化学的検査、臓器重量及び剖検において、投薬に関連した有害作用は認められなかった。雌雄の 10 mg/kg/日以上で軽微～軽度の鼻甲介の気道・嗅粘膜の好中球浸潤、軽微～中等度の嗅上皮の変性、雌雄の 100 mg/kg/日で軽微な直腸粘膜上皮のアポトーシスの増加が認められた。

〈 SD ラット 〉¹⁶³⁾

ラット 26 週間投与試験では、死亡、一般所見、体重、摂餌量、眼検査、血液学的検査、生化学的検査、尿検査、臓器重量及び剖検において、投薬に関連した有害作用は認められなかった。100 mg/kg/日で軽微な尿細管上皮細胞の巨核化（雌雄）、骨密度の変化（雌雄）、軽微～軽度の脛骨海綿骨萎縮（雌）、雌雄の 25 mg/kg/日以上で骨代謝マーカーの変化が認められた。

〈 ビーグル犬 〉¹⁶⁴⁾

イヌ 9 ヶ月投与試験では、雌雄の 18 mg/kg/日群で重篤な一般所見及び体重減少がみられたため、雄は 45 日目、雌は 51 日目に投与量を 12 mg/kg/日減量し、投与を継続した。雌雄の 18/12 mg/kg/日で骨代謝マーカーの変化、体重減少による二次的な骨成長の変化、全身状態の悪化に起因したと思われる眼球（脈絡膜・毛様体）・肺・脾臓の組織球浸潤が認められ、いずれの所見も 3 ヶ月間の休薬により症状は消失あるいは軽減した。6 mg/kg/日以上で体重減少（雄）、軽度な PR 間隔及び QT 間隔の延長（血清中 T3 濃度の顕著な減少に関連する可能性あり）（雌雄）、用量依存的な血液学的及び血液生化学的パラメータの変化（雌雄）、尿細管上皮細胞の変性/好塩基性変化及び巨核化（雌雄）が認められた。

(3) 遺伝毒性試験

ビクテグラビル^{165～167)}

ビクテグラビルの復帰突然変異試験 (*in vitro*)、染色体異常試験 (*in vitro*) 並びにラット小核試験 (*in vivo*) を実施し、突然変異誘発性や遺伝毒性を示す所見は観察されなかった。

エムトリシタビン^{168～172)}

エムトリシタビンの復帰突然変異試験 (*in vitro*)、マウスリンフォーマ TK 試験 (*in vitro*) 並びにマウス小核試験 (*in vivo*) を実施し、突然変異誘発性や遺伝毒性を示す所見は観察されなかった。

テノホビル アラフェナミド^{173～175)}

テノホビル アラフェナミドの復帰突然変異試験 (*in vitro*)、マウスリンフォーマ TK 試験 (*in vitro*) 並びにマウス小核試験 (*in vivo*) を実施し、突然変異誘発性や遺伝毒性を示す所見は観察されなかった。

(4) がん原性試験

ビクテグラビル ^{176,177)}

rasH2 マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験では、最高用量の 100 (雄) /300 (雌) mg/kg/日までの投与でビクテグラビルにがん原性は認められなかった。CrI:WI (Han) ラットを用いた 104 週間経口投与がん原性試験では、最高用量の 300 mg/kg/日 (雌雄) までの投与でビクテグラビルにがん原性は認められなかった。

エムトリシタビン ^{178,179)}

CD-1 マウスを用いた 104 週間経口投与がん原性試験では、最高用量の 750 mg/kg/日 (雌雄) までの投与でエムトリシタビンにがん原性は認められなかった。CD (SD) ラットを用いた 104 週間経口投与がん原性試験では、最高用量の 600 mg/kg/日 (雌雄) までの投与でエムトリシタビンにがん原性は認められなかった。

テノホビル アラフェナミド

テノホビル アラフェナミドについてがん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)

ビクテグラビル ¹⁸⁰⁾

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、300 mg/kg/日までビクテグラビルを連日経口投与した結果、雌雄ラットとも生殖能への影響は認められなかった。

| 動物種 (系統) | 投与期間 | 投与経路 | 被験物質、投与量 (mg/kg/日): 性別、動物数/群 | 無作用量 |
|---------------------|--|------|-----------------------------------|---|
| ラット [CD (SD)] | 雄: 交配 28 日間前～ 剖検 雌: 交配 14 日間前～ 妊娠 7 日 | 経口 | ビクテグラビル 0、5、30、300 : 雌雄各 25 | F ₀ 親動物 (雌雄) : 300 mg/kg/日 F ₁ 仔動物 : 300 mg/kg/日 |

エムトリシタビン ^{181,182)}

マウス受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、1000 mg/kg/日までエムトリシタビンに連日経口投与した結果、雄雌ともに生殖能に影響はみられなかった。

雄ラット受胎能に関する試験では、3000 mg/kg/日までエムトリシタビンに連日経口投与した結果、生殖能、精子検査及び生殖器官の病理組織学的検査で影響はみられなかった。3000 mg/kg/日群で流産がみられた。

| 動物種 (系統) | 投与期間 | 投与経路 | 被験物質、投与量 (mg/kg/日): 性別、動物数/群 | 無毒性量 |
|------------------|---|------|---|---|
| マウス (CD-1) | 雄: 交配 28 日間前～ 交配 21 日間後の 70 日間 雌: 交配 14 日間前～ 妊娠 7 日 | 経口 | エムトリシタビン 0、500、1000 : 雄各 21、雌各 20 250 : 雌雄各 20 | F ₀ 親動物 (雌雄) : 1000 mg/kg/日 F ₁ 仔動物 : 1000 mg/kg/日 |
| ラット [CD (SD)] | 雄: 交配前～交配期間 中の 73 日間 雌: 投与せず | 経口 | エムトリシタビン 0、150、750、3000 : 雄各 25 | F ₀ 親動物 (雄) : 無作用量 ; 750 mg/kg/日 無毒性量 : 3000 mg/kg/日 |

テノホビル アラフェナミド ¹⁸³⁾

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、160 mg/kg/日までテノホビル アラフェナミドを連日経口投与した結果、用量依存的な体重及び摂餌量の減少が雌雄に認められたが、生殖能に影響はみられなかった。

| 動物種 (系統) | 投与期間 | 投与 経路 | 被験物質、投与量 (mg/kg/日) : 性別、動物数/群 | 無毒性量 |
|-------------|---|----------|--|--|
| ラット (SD) | 雄：交配 28 日間前～ 剖検 雌：交配 14 日間前～ 妊娠 7 日又は 13 日* | 経口 | テノホビル アラフェナミド 0、20、80、160 : 雌雄各 22 | F ₀ 親動物 (雌雄) : 80 mg/kg/日 F ₁ 仔動物 : 160 mg/kg/日 |

* マッチングが確認できた場合は妊娠 7 日まで、確認できなかった場合は 13 日まで投与した。

2) 胚・胎児発生に関する試験 (ラット・ウサギ)

ビクテグラビル ^{184~187)}

ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験では、それぞれ、妊娠 7~17 日に 300 mg/kg/日まで、及び妊娠 7~19 日に 1000 mg/kg/日までビクテグラビルを連日経口投与した。

ラットの試験では、最高用量の 300 mg/kg/日の投与まで母体毒性及び胎児の生存及び成長への影響は認められず、胎児異常も観察されなかった。

ウサギの試験では、300 mg/kg/日以上で、母体において便の変色、毛並みの荒れが、1000 mg/kg/日群で体重・摂餌量の減少及び流産、胎児において体重減少がみられた。母体の流産及び胎児の体重減少は、母体の毒性の二次的な影響によるものと考えられた。また、別のウサギの試験では、1000 mg/kg/日群で、母体において糞便の異常、身体の痩せた状態、冷感、体重及び体重増加量の減少、胎児において体重減少がみられた。

| 動物種 (系統) | 投与期間 | 投与 経路 | 被験物質、投与量 (mg/kg/日) : 性別、動物数/群 | 無作用量 | |
|------------------|-----------|----------|--|-----------------------|-------------|
| | | | | 母体 | 胚・胎児 |
| ラット [CD (SD)] | 妊娠 7~17 日 | 経口 | ビクテグラビル 0 : 雌 9 5、30、300 : 雌各 15 | 300 mg/kg/日 | 300 mg/kg/日 |
| ラット [CD (SD)] | 妊娠 7~17 日 | 経口 | ビクテグラビル 0、5、30、300 : 雌各 22 | 300 mg/kg/日 | 300 mg/kg/日 |
| ウサギ (NZW) | 妊娠 7~19 日 | 経口 | ビクテグラビル 0、100、300、1000 : 雌各 8 | 無毒性量 : 300 mg/kg/日 | 300 mg/kg/日 |
| ウサギ (NZW) | 妊娠 7~19 日 | 経口 | ビクテグラビル 0、300、 : 雌各 20 100 : 雌 19 1000 : 雌 21 | 無毒性量 : 300 mg/kg/日 | 300 mg/kg/日 |

エムトリシタビン 98,188~190)

マウス及びウサギの胚・胎児発生に関する試験では、それぞれ、妊娠 6~15 日及び妊娠 7~19 日にエムトリシタビンを 1000 mg/kg/日まで連日経口投与した。

マウスでは、最高用量の 1000 mg/kg/日の投与まで母体毒性及び胎児の生存及び成長への影響は認められず、胎児異常も観察されなかった。

ウサギでは、最高用量の 1000 mg/kg/日の投与まで母体毒性及び胎児の生存及び成長への影響は認められず、胎児異常も観察されなかった。また、別のウサギの試験では、300 mg/kg/日以上で、母体において体重増加量及び摂餌量の減少がみられたが、胚・胎児に異常は観察されなかった。

| 動物種 (系統) | 投与期間 | 投与 経路 | 被験物質、 投与量 (mg/kg/日) : 性別、動物数/群 | 無毒性量 | |
|---------------|-----------|----------|--|--------------|--------------|
| | | | | 母体 | 胚・胎児 |
| マウス (CD-1) | 妊娠 6~15 日 | 経口 | エムトリシタビン 0、250、500、1000 : 雌各 5 | 1000 mg/kg/日 | 1000 mg/kg/日 |
| マウス (CD-1) | 妊娠 6~15 日 | 経口 | エムトリシタビン 0、500 : 雌各 23 250 : 雌 25 1000 : 雌 22 | 1000 mg/kg/日 | 1000 mg/kg/日 |
| ウサギ (NZW) | 妊娠 7~19 日 | 経口 | エムトリシタビン 0、250、500、1000 : 雌各 5 | 1000 mg/kg/日 | 1000 mg/kg/日 |
| ウサギ (NZW) | 妊娠 7~19 日 | 経口 | エムトリシタビン 0 : 雌 18 100、300 : 雌各 19 1000 : 雌 17 | 100 mg/kg/日 | 1000 mg/kg/日 |

テノホビル アラフェナミド 191~194)

ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験では、それぞれ、妊娠 6~17 日に 250 mg/kg/日まで、及び妊娠 7~20 日に 100 mg/kg/日までテノホビル アラフェナミドを連日経口投与した。

ラットでは、200 mg/kg/日群で、母体において体重増加量及び摂餌量の減少がみられた。全投与群で、胎児異常は観察されなかった。また、別のラットの試験では、250 mg/kg/日群で、母体において体重減少、体重増加量及び摂餌量の減少がみられた。また、胎児において用量依存的に体重減少がみられた。

ウサギでは、100 mg/kg/日群で、母体において体重増加量及び摂餌量の減少がみられた。全投与群で、胎児異常は観察されなかった。また、別のウサギの試験では、100 mg/kg/日群で、母体において体重増加量及び摂餌量の減少がみられ、30 mg/kg/日以上で、母体において毛の黄色の着色がより多くみられた。全投与群で、胎児異常は観察されなかった。

| 動物種 (系統) | 投与期間 | 投与 経路 | 被験物質、投与量 (mg/kg/日) : 性別、動物数/群 | 無毒性量 | |
|------------------|-----------|----------|---|-------------|-------------|
| | | | | 母体 | 胚・胎児 |
| ラット [CD (SD)] | 妊娠 6~17 日 | 経口 | テノホビル アラフェナミド* 5、100、200 : 雌各 8 | 100 mg/kg/日 | 200 mg/kg/日 |
| ラット [CD (SD)] | 妊娠 6~17 日 | 経口 | テノホビル アラフェナミド *,** 0 : 雌 3 25、100、250 : 雌各 9 | 100 mg/kg/日 | 100 mg/kg/日 |
| ウサギ (NZW) | 妊娠 7~20 日 | 経口 | テノホビル アラフェナミド* 0、5、25、50、100 : 雌各 6 | 50 mg/kg/日 | 100 mg/kg/日 |
| ウサギ (NZW) | 妊娠 7~20 日 | 経口 | テノホビル アラフェナミド* 0、10、30、100 : 雌各 3 | 30 mg/kg/日 | 100 mg/kg/日 |

* テノホビル アラフェナミド モノフマル酸塩 (GS-7340-02) として投与した。

** 25mg/kg/日群は妊娠 6~9 日において設定投与量の 65% (65 mg/kg/日)、100 mg/kg/日群は妊娠 13~17 日において設定投与量の 77% (19.3 mg/kg/日) を投与した。

3) 出生前及び出生後の発生毒性並びに母体機能に関する試験 (ラット)

ビクテグラビル¹⁰¹⁾

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験では、最高用量の 300 mg/kg/日までの投与で、妊娠中及び授乳中の F₀ 母体に投与薬に関連した影響はなかった。F₀ 母体への投薬による F₁ 動物の発生、生殖能に対する影響はなく、F₂ 胎児でも投薬に関連した影響はみられなかった。300 mg/kg/日群の雌雄 F₁ 世代の受胎率の軽度低下がみられたが、統計的に有意差はなく、背景データの範囲内であったことから、ビクテグラビルによる変化とはみなさなかった。

| 動物種 (系統) | 投与期間 | 投与 経路 | 被験物質、投与量 (mg/kg/日): 性別、動物数/群 | 無作用量 | |
|------------------|--------------------|----------|--|----------------------|---|
| | | | | 母体 (F ₀) | 出生児 (F ₁)、胎児 (F ₂) |
| ラット [CD (SD)] | 妊娠 6 日～ 授乳 20 日 | 経口 | ビクテグラビル 0: 雌 3 2、10、300: 雌各 9 | 一般毒性: 300 mg/kg/日 | F ₁ : 新生児/発生毒性、 親動物/一般毒性、 生殖毒性 300 mg/kg/日 F ₂ : 新生児/初期出生後 毒性 300 mg/kg/日 |

エムトリシタビン¹⁹⁵⁾

マウス出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験では、1000 mg/kg/日群で発情周期の軽度な延長が見られた以外は、妊娠中及び授乳中の F₀ 母体に投与薬に関連した影響はなかった。F₀ 母体への投薬による F₁ 動物の発生、発達、生殖能に対する影響はなく、F₂ 胎児でも投薬に関連した影響はみられなかった。

| 動物種 (系統) | 投与期間 | 投与 経路 | 被験物質、投与量 (mg/kg/日): 性別、動物数/群 | 無毒性量 | |
|---------------|---------------------|----------|--------------------------------------|------------------------------|---|
| | | | | 母体 (F ₀) | 出生児 (F ₁)、胎児 (F ₂) |
| マウス (CD-1) | 妊娠 6 日～ 出産後 20 日 | 経口 | エムトリシタビン 0、250、500、1000: 雌各 25 | 一般毒性、 生殖能 1000 mg/kg/日 | F ₁ : 発生・発達・生殖能 1000 mg/kg/日 F ₂ : 発生 1000 mg/kg/日 |

テノホビル アラフェナミド

テノホビル アラフェナミドについて出生前及び出生後の発生毒性並びに母体機能に関する試験は実施していない。

(6) 局所刺激性試験

ビクテグラビル^{196～200)}

ウシ角膜を用いた眼刺激性試験において、ビクテグラビルは中等度の眼刺激性を示した。*In vitro* 皮膚腐食性及び刺激性試験において、ビクテグラビルは腐食性及び刺激性を示さなかった。*In vitro* 及び Long Evans ラット (有色) を用いた光毒性試験において、ビクテグラビルは光毒性を示さなかった。

エムトリシタビン

エムトリシタビンについて局所刺激性に関する試験は実施していない。

テノホビル アラフェナミド^{201,202)}

ウシ角膜を用いた眼刺激性試験において、テノホビル アラフェナミドは眼腐食性を示さず、眼刺激性については重度な事象は認められなかった。ウサギを用いた皮膚刺激性試験において、テノホビル アラフェナミドは腐食性及び刺激性を示さなかった。また、テノホビル アラフェナミドについて光毒性に関する試験は実施していない。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

ビクテグラビル ²⁰³⁾

マウスを用いた抗原性試験において、ビクテグラビルは皮膚感作性を示す所見は認められなかった。

エムトリシタビン

エムトリシタビンについて抗原性に関する試験は実施していない。

テノホビル アラフェナミド ²⁰⁴⁾

マウスを用いた抗原性試験において、テノホビル アラフェナミドは皮膚感作性を示す所見は認められなかった。

2) 免疫毒性試験

ビクテグラビル

ビクテグラビルについて抗原性に関する試験は実施していない。

ビクテグラビルの反復投与毒性試験では、免疫毒性を示唆する所見は認められなかった。

エムトリシタビン ²⁰⁵⁾

ラットを用いた 28 日間経口投与による免疫毒性試験において、最高 1000 mg/kg/日までエムトリシタビンによる毒性変化は見られず、ヒツジ赤血球に対する IgM 抗体価への影響は見られなかった。

テノホビル アラフェナミド

テノホビル アラフェナミドについて抗原性に関する試験は実施していない。テノホビル アラフェナミドの反復投与毒性試験では、免疫毒性を示唆する所見は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ビクテグラビル ナトリウム 該当しない

エムトリシタビン 劇薬

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 劇薬

2. 有効期間

36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

ビクテグラビル

同一成分薬：なし

同 効 薬：インテグラゼ阻害薬（ラルテグラビルカリウム、ドルテグラビルナトリウム、エルビテグラビル、カボテグラビル）

エムトリシタビン、テノホビル アラフェナミド

同一成分薬：エムトリバカプセル 200 mg

同 効 薬：核酸系逆転写酵素阻害薬（テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、ジドブジン、ラミブジン、アバカビル硫酸塩）

7. 国際誕生年月日

2018年2月7日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認日 | 承認番号 | 薬価基準収載日 | 販売開始日 |
|-----------|------------|------------------|-----------|-----------|
| ビクタルビ®配合錠 | 2019年3月26日 | 23100AMX00302000 | 2019年4月3日 | 2019年4月8日 |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容
該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
該当しない

11. 再審査期間
10年間：2019年3月26日～2029年3月25日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報
本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT 番号 (13桁) | レセプト電算 処理システム用 コード |
|-----------|-----------------------|---------------------|-----------------|--------------------------|
| ビクトルビ®配合錠 | 6250117F1020 | 6250117F1020 | 1266054010101 | 622660501 |

14. 保険給付上の注意
HIV感染者の障害者認定が実施された患者には医療費の公費負担制度が適用される。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 令和6年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業 HIV感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究班：抗HIV治療ガイドライン，2025年3月
- 2) 日本エイズ学会 HIV感染症治療委員会：HIV感染症「治療の手引き」第28版，2024年12月発行
- 3) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV, Department of Health and Human Services. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. Accessed 2025/5/9
- 4) Gallent J, et al. Lancet 2017;390:2063. (PMID : 28867497)
- 5) 社内資料: Phase 3 study: GS-US-380-1489(承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.3, 2.7.2.4, 2.7.3.2, 2.7.3.3, 2.7.4.2, 2.7.6.1)
- 6) Sax PE, et al. Lancet 2017;390:2073. (PMID : 28867499)
- 7) 社内資料: Phase 3 study: GS-US-380-1490(承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.3, 2.7.2.4, 2.7.3.2, 2.7.3.3, 2.7.4.2, 2.7.6.1)
- 8) Molina JM, et al. Lancet HIV 2018;5(7):e357. (PMID : 29925489)
- 9) 社内資料: Phase 3 study: GS-US-380-1844(承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.3, 2.7.2.4, 2.7.3.2, 2.7.3.3, 2.7.4.2, 2.7.6.1)
- 10) Daar ES, et al. Lancet HIV 2018;5(7):e347. (PMID : 29925490)
- 11) 社内資料: Phase 3 study: GS-US-380-1878(承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.3, 2.7.2.4, 2.7.3.2, 2.7.3.3, 2.7.4.2, 2.7.6.1)
- 12) Ramjan R, et al. Trop Med Int Health 2014;19:501. (PMID : 24628918)
- 13) Clay PG, et al. Medicine (Baltimore) 2015;94:e1677. (PMID : 26496277)
- 14) Nachegea JB, et al. Clin Infect Dis 2014;58:1297. (PMID : 24457345)
- 15) Young J, et al. HIV Medicine 2018;19:132. (PMID : 29110395)
- 16) 社内資料: Phase 3 study: GS-US-380-4030
- 17) 社内資料: FTC-Renal impairment: FTC-107 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.7.2.3)
- 18) 社内資料: TAF-Renal impairment: GS-US-120-0108 (ベムリディ錠 25mg 承認年月日:2016年12月19日, CTD 2.6.4.4, 2.7.2.3)
- 19) 社内資料: TAF-Population PK in patients with dialysis and ESPD: QP 2015-1004 (ベムリディ錠 25mg 承認年月日:2016年12月19日, CTD 2.7.2.3)
- 20) 社内資料: BIC-Renal impairment: GS-US-141-1479 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.7.2.2, 2.7.2.3)
- 21) 社内資料: E/C/F/TAF, BIC/F/TAF ESRD: GS-US-292-1825
- 22) BIKTARVY 米国添付文書
- 23) Eron J, et.al. Lancet HIV 2019; 6: e15-24 (PMID : 30555051)
- 24) 社内資料: Phase 1 study: GS-US-141-1218 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.7.2.2.2.2.1)

- 25) 社内資料: Japanese ethnic sensitivity study: GS-US-380-1991 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.2, 2.7.6.1)
- 26) 社内資料: QT/QTc interval study: GS-US-141-1480 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.2, 2.7.2.3, 2.7.6.1)
- 27) 社内資料: QT/QTc interval study: GS-US-120-0107 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.3, 2.7.6.1)
- 28) 社内資料: Phase 1 study: GS-US-141-1487 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.2.2.4)
- 29) 社内資料: Phase 1 study: GS-US-141-1219 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.2.3.1.1)
- 30) 社内資料: Food effect: GS-US-141-1233 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.2, 2.7.6.1)
- 31) 社内資料: Phase 2 study: GS-US-141-1475 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.3.2.1.3, 2.7.3.3.1.1.1, 2.7.3.3.1.2.1.1, 2.7.3.3.1.2.2.1, 2.7.3.3.1.3, 2.7.3.3.2.1.1, 2.7.3.3.2.1.2, 2.7.3.3.2.1.3, 2.7.3.3.2.1.4, 2.7.3.3.2.1.5, 2.7.4.2.1, 2.7.4.2.1.1.1.2, 2.7.4.2.1.2, 2.7.4.2.1.3.1.2, 2.7.4.2.1.4.1.2, 2.7.4.2.1.5.1.1.2.1, 2.7.4.2.1.5.1.1.2.2, 2.7.4.2.1.5.4.1.2.1, 2.7.4.3.1.2, 2.7.4.4.2.1.3)
- 32) Sax PE, et al. Clin Infect Dis 2021;73(2):e485-e493. (PMID : 32668455)
- 33) Acosta RK, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2020;85(3):363-371. (PMID : 32701823)
- 34) 社内資料: BIC-*in vitro* antiviral activity: PC-141-2032 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2, 2.6.2.3, 2.6.6.3, 2.6.7.7)
- 35) 社内資料: BIC-*in vitro* antiviral activity: PC-141-2034 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2, 2.6.2.3, 2.6.6.6, 2.6.7.11, 2.6.7.13)
- 36) 社内資料: BIC-*in vitro* antiviral activity: PC-141-2036 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2, 2.6.2.3, 2.6.6.6, 2.6.7.11, 2.6.7.13)
- 37) 社内資料: BIC-*in vitro* antiviral activity: PC-141-2043 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2, 2.6.2.3)
- 38) Paff MT, et al. Antimicrob Agents Chemother 1994;38(6):1230-8. (PMID : 8092819)
- 39) George RP, et al. Drugs Future 1995;20(8):761-5. (PMID : 15545066)
- 40) Feng JY, et al.: FASEB J. 1999;13(12):1511-1517. (PMID : 10463941)
- 41) Murakami E, et al. Antimicrob Agents Chemother 2015;59(6):3563-9. (PMID : 25870059)
- 42) Birkus G, et al. Antimicrob Agents Chemother 2007;51(2):543-50. (PMID : 17145787)
- 43) Birkus G, et al. Mol Pharmacol 2008;74(1):92-100. (PMID : 18430788)
- 44) Eisenberg EJ, et al. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2001;20(4-7):1091-8. (PMID : 11562963)
- 45) 社内資料: BIC-Mass balance study: GS-US-141-1481 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.2, 2.7.2.3)
- 46) 社内資料: TAF-Mass Balance study: GS-US-120-0109 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.3)
- 47) Robbins BL, et al. Pharmacotherapy 2003;23(6):695-701. (PMID : 12820810)
- 48) Delaney WE, et al. Antimicrob Agents Chemother 2006;50(7):2471-7. (PMID : 16801428)
- 49) Cherrington JM, et al. Antivir Chem Chemother 1995;6(4):217-21.
- 50) 社内資料: Anti-virus activity against human and animal virus: PC-120-2003 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2, 2.6.4.7, 2.6.5.11)

- 51) Kramata P, et al. Collection Symposium Series (Holy A and Tocik Z, eds), Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of Czech Republic, Prague, Czech Republic 1996;1:188-91.
- 52) 社内資料: Mitochondrial toxicity: PC-120-2006 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.2.3.1.3.2.2)
- 53) 社内資料: Mitochondrial toxicity: P1278-00042 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.2.3.1.3.2.3)
- 54) 社内資料: Mitochondrial toxicity: TX-104-2001 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.2.3.1.3.2.4)
- 55) Robbins BL, et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1998;42(3):612-617. (PMID : 9517941)
- 56) Cihlar T, et al. Antivir. Chem. Chemother. 1997;8 (3) :187-95
- 57) 社内資料: BIC-*in vitro* antiviral activity: PC-141-2057 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2, 2.6.2.3)
- 58) 社内資料: BIC-*in vitro* antiviral activity: PC-141-2035 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2, 2.6.2.3)
- 59) Schinazi RF, et al. Antimicrob Agents Chemother 1992;36(11):2423-31. (PMID : 1283296)
- 60) Painter G, et al. Anti-HIV, Anti-Hepatitis B Virus. Drugs of the Future 1995;20(8):761-5.
- 61) Jeong LS, et al. J Med Chem 1993;36(2):181-95. (PMID : 8423591)
- 62) 社内資料: TAF-*in vitro* antiviral activity: PC-120-2003/2004/2007/2017 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2, 2.6.4.7, 2.6.5.11)
- 63) Miller MD, et al. J Infect Dis 1999;179(1):92-100. (PMID : 9841827)
- 64) 社内資料: BIC-*in vitro* antiviral activity: PC-141-2052 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2, 2.6.3.1)
- 65) 社内資料: BIC-*in vitro* antiviral activity: PC-141-2056 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2, 2.6.3.1)
- 66) Ntemgwa M, et al. Antimicrob Agents Chemother 2009;53(2):708-15. (PMID : 19064892)
- 67) Kagan RM, et al. Antiviral Res 2007;75(3):210-8. (PMID : 17442410)
- 68) 社内資料: BIC-*in vitro* antiviral activity: PC-141-2055 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2, 2.7.2.2)
- 69) 社内資料: BIC-*in vitro* antiviral activity: PC-141-2040 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2, 2.7.2.2)
- 70) Schinazi RF, et al. Antimicrob Agents Chemother 1993;37 (4):875-81. (PMID : 7684216)
- 71) 社内資料: TAF-*in vitro* antiviral activity: PC-120-2011 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.4.4, 2.6.5.5, 2.6.6.7, 2.6.7.16)
- 72) Margot NA, et al. Antimicrob Agents Chemother 2006;50(12):4087-95. (PMID : 16982781)
- 73) 社内資料: TAF-*in vitro* antiviral activity: PC-120-2015 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2)
- 74) 社内資料: BIC-Population PK analysis (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.3)
- 75) 社内資料: FTC-PK analysis (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.3)
- 76) 社内資料: TAF-Population PK analysis (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.3)
- 77) 社内資料: BIC- *in vitro* transporters inhibition: AD-141-2285 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.4.7)

- 78) 社内資料: BIC-*in vitro* metabolism by CYP: AD-141-2290 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.4.7)
- 79) 社内資料: BIC-*in vitro* metabolism by UGT: AD-141-2291 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.4.7)
- 80) 社内資料: FTC-*in vitro* interaction study: AD-236-2010 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.4.7, 2.6.5.11)
- 81) 社内資料: *in vitro* DDI study with transporters: AD-120-2018 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.4.7, 2.6.5.11)
- 82) 社内資料: BIC DDI study: GS-US-141-1485 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.2, 2.7.2.3)
- 83) 社内資料: BIC/F/TAF-DDI study: GS-US-380-1761 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.2, 2.7.2.3)
- 84) 社内資料: BIC/F/TAF-DDI study: GS-US-380-1999 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.2, 2.7.2.3)
- 85) 社内資料: BIC/F/TAF-DDI study: GS-US-380-3909 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.2, 2.7.2.3)
- 86) 社内資料: DESCOVY-DDI study: GS-US-311-1387 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.2, 2.7.2.3)
- 87) 社内資料: BIC/F/TAF-DDI study: GS-US-380-3908 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.2, 2.7.2.3)
- 88) 社内資料: BIC-Drug interaction potential: GS-US-380-4270 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.2, 2.7.2.3)
- 89) 社内資料: DDI study with: GS-US-311-1790 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.2, 2.7.2.3)
- 90) 社内資料: GENVOYA-DDI study: GS-US-292-1316 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.2, 2.7.2.3)
- 91) 社内資料: FTC-Mass balance study: FTC-106 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.3, 2.6.4.5, 2.7.6.1)
- 92) 社内資料: BIC-Tissue Distribution Studies: AD-141-2276 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.4.4.3.1.1, 2.6.5.5.1.2, 2.6.5.5.1.3)
- 93) 社内資料: FTC-Tissue Distribution: TOX092 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.4.4.3.2.1, 2.6.5.5.2.1)
- 94) 社内資料: FTC-Tissue Distribution: TOX063 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.4.4.3.2.2, 2.6.5.8.2.2)
- 95) 社内資料: TAF-Tissue Distribution Studies: AD-120-2011 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.4.4.3.3.1)
- 96) 社内資料: TAF-Tissue Distribution Studies: AD-120-2020 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.4.4.3.3.2)
- 97) 社内資料: Toxicokinetic Study to Determine Fetal Exposure of FTC in Mice: TOX103 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.4.4.4.2.1, 2.6.5.7.2.1)
- 98) 社内資料: FTC-Reproductive and Developmental Toxicity: TOX038 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.6.6.2.2.4, 2.6.7.13.4)
- 99) 社内資料: TFV-Placental Transfer and Pharmacokinetics: 96-DDM-1278-005 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.4.4.4.3.3, 2.6.5.7.3.2.1)
- 100) Bonaboud S, et al. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55(3):1315-7. (PMID : 21173182)
- 101) 社内資料: BIC: Pre- and Post-natal Development in Rats: TX-141-2045 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.4.4.4.1, 2.6.6.6.1.3.1, 2.6.7.14.1)
- 102) 社内資料: TAF-Pharmacokinetics of TFV in Lactating+Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction: R990202 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.6.6.3.3.1)
- 103) 社内資料: TAF-Pharmacokinetics of TFV in Lactating+Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction: P2000116 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.4.6.3.5, 2.6.5.7.3.2.2)
- 104) 社内資料: TAF-Tissue Distribution Studies: D990173-BP (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.4.4.3.3.3)

- 105) 社内資料: TAF-Tissue Distribution Studies: AD-120-2009 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.4.4.3.3.3)
- 106) 社内資料: BIC-*in vitro* protein binding: AD-141-2287 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.4.4, 2.7.2.3)
- 107) 社内資料: BIC-Blood to plasma ratio: AD-141-2312 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.4.4, 2.7.2.3)
- 108) 社内資料: FTC-*in vitro* protein binding: TBZZ/93/0025 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.4.4, 2.6.5.6, 2.7.2.3)
- 109) 社内資料: Plasma Protein Binding of TAF *in vitro*: AD-120-2026 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.5.6.3.1)
- 110) 社内資料: TAF-Examination of pharmacokinetics: GS-US-120-0108/0114 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.4.4, 2.7.2.3)
- 111) 社内資料: *in vitro* human plasma protein binding: P0504-00039.1 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.4.4, 2.6.5.6)
- 112) 社内資料: FTC-Human Cytochrome P450 Reaction Phenotyping and Glucuronidation Potential: 15396V1) (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.4.5.1.2, 2.6.5.9.2.1)
- 113) 社内資料: Effect of Inhibitors of CatA, CES1, and CYP3A4 on TAF Metabolism *in vitro*: AD-120-2031 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.4.7.3.2, 2.6.5.9.3.8)
- 114) 社内資料: Effect of Inhibitors of CatA, CES1, and CYP3A4 on TAF Metabolism *in vitro*: AD-120-2004 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.4.5.1.3, 2.6.5.9.3.4)
- 115) Wang LH, et al. AIDS Res Hum Retroviruses. 2004;20(11):1173-1182. (PMID : 15588339)
- 116) 社内資料: FTC-Renal impairment: GS-US-292-0112 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.3.2.3.3.3)
- 117) 社内資料: BIC-Hepatic impairment: GS-US-141-1478 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.3)
- 118) 社内資料: TAF-Hepatic impairment: GS-US-120-0114 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.4.4, 2.7.2.3)
- 119) 社内資料: TAF-Hepatic impairment: GS-US-320-1615 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.3)
- 120) Crum NF, et al. AIDS. 2006;20(3):466-9. (PMID : 16439886)
- 121) Rasul S, et al. AIDS Res. Treat. 2011;2011:743597. (PMID : 21804938)
- 122) Zash R, et al. N Engl J Med 2018;379(10):979-81. (PMID : 30037297)
- 123) 社内資料: BIC-Safety Pharmacology: PC-141-2047 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.2.4.2.1, 2.6.3.4.2.1)
- 124) 社内資料: BIC-Safety Pharmacology: PC-141-2048 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.2.4.2.3, 2.6.3.4.2.1)
- 125) 社内資料: BIC-Safety Pharmacology: PC-141-2046 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.2.4.2.2.2)
- 126) 社内資料: BIC-Safety Pharmacology: PC-141-2049 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.2.4.2.2.1, 2.6.3.4.1.1)
- 127) 社内資料: FTC-Safety Pharmacology: 477 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.2.4.3.2.1, 2.6.2.4.3.3.2, 2.6.2.4.3.5, 2.6.2.4.3.6)
- 128) 社内資料: FTC-Safety Pharmacology: TPZZ/93/0001 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.2.4.3.1.1, 2.6.2.4.3.1.2, 2.6.2.4.3.2.1, 2.6.2.4.3.4.1, 2.6.2.4.3.4.2)
- 129) 社内資料: FTC-Safety Pharmacology: TPZZ/93/0119 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.3.4.2.2.)
- 130) 社内資料: FTC-Safety Pharmacology: TPZZ/92/0057 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.2.4.3.3.2)
- 131) 社内資料: FTC-Safety Pharmacology: TPZZ/92/0076 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.2.4.3.3.3, 2.6.2.4.3.4.3)

- 132) 社内資料: TAF-Safety Pharmacology: D2000006 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.2.4.4.2.2, 2.6.3.4.2.3)
- 133) 社内資料: TAF-Safety Pharmacology: R990188(承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.2.4.4.1, 2.6.3.4.2.3)
- 134) 社内資料: TAF-Safety Pharmacology: R990187(承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.3.4.2.3)
- 135) 社内資料: TAF-Safety Pharmacology: R990186(承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.2.4.4.4, 2.6.3.4.2.3)
- 136) 社内資料: TAF-Safety Pharmacology: PC-120-2005 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.2.4.4.2.1, 2.6.3.4.1.3)
- 137) Furman PA, et al. Antimicrob Agents Chemother 1992;36(12):2686-92. (PMID : 1336341)
- 138) Schinazi RF, et al. Antimicrob Agents Chemother 1994;38(9):2172-4. (PMID : 7811039)
- 139) 社内資料: TAF-*in vitro* antiviral activity: PC-320-2003 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.2.2.1.3.9)
- 140) Van Draanen NA, et al. Antimicrob Agents Chemother 1994;38(4):868-71. (PMID : 7518218)
- 141) 社内資料: Antiviral Activity and Cytotoxicity of TAF Metabolites: PC-120-2021 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.2.2.1.3.8)
- 142) Painter G, et al. Drugs Future 1995;20(8):761-5.
- 143) Cherrington JM, et al. Biochem Pharmacol 1994;48(10):1986-8. (PMID : 7986213)
- 144) Kramata P, et al. J Biol Chem 1998;273(34):21966-71. (PMID : 9705337)
- 145) Birkus G, et al. Antimicrob Agents Chemother 2002;46(3):716-23. (PMID : 11850253)
- 146) Stray KM, et al. Antiviral Res 2017;140:116-20. (PMID : 28131805)
- 147) 社内資料: BIC-Single Dose Toxicity: AD-141-2307 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.4.4.2.1, 2.6.5.3.1.2)
- 148) 社内資料: BIC-Single Dose Toxicity: AD-141-2286 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.4.4.2.1, 2.6.5.3.1.4)
- 149) 社内資料: BIC-Single Dose Toxicity: AD-141-2284 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.4.4.2.1, 2.6.5.3.1.10)
- 150) 社内資料: FTC- Single Dose Toxicity: TTEP/93/0020 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.2.2.1)
- 151) 社内資料: FTC- Single Dose Toxicity: TTEP/93/0021 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.2.2.3)
- 152) 社内資料: TAF-Single Dose Toxicity: R990185 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.2.3.1, 2.6.7.5.3)
- 153) 社内資料: TAF-Single Dose Toxicity: D990181 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.2.3.2, 2.6.7.5.3)
- 154) 社内資料: BIC-Repeat_Dose_Toxicity: TX-141-2042 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.3.1.1, 2.6.7.7.1.1)
- 155) 社内資料: BIC-Repeat_Dose_Toxicity: TX-141-2029 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.3.1.2, 2.6.7.7.1.2)
- 156) 社内資料: BIC-Repeat_Dose_Toxicity: TX-141-2031 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.3.1.3, 2.6.7.7.1.3)
- 157) 社内資料: BIC-Repeat_Dose_Toxicity: TX-141-2030 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.3.1.4, 2.6.7.7.1.4)
- 158) 社内資料: BIC-Repeat_Dose_Toxicity: TX-141-2032 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.3.1.5, 2.6.7.7.1.5)

- 159) 社内資料: FTC-Repeat_Dose_Toxicity: TOX628(承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.3.2.4, 2.6.7.7.2.4)
- 160) 社内資料: FTC-Repeat_Dose_Toxicity: TOX097(承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.3.2.5, 2.6.7.7.2.5)
- 161) 社内資料: FTC-Repeat_Dose_Toxicity: TOX032(承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.3.2.8, 2.6.7.7.2.8)
- 162) 社内資料: TAF-Repeat_Dose_Toxicity: TX-120-2007 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.3.3.2, 2.6.7.7.3.1)
- 163) 社内資料: TAF-Repeat_Dose_Toxicity: TOX-120-001 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.3.3.4, 2.6.7.7.3.3)
- 164) 社内資料: TAF-Repeat_Dose_Toxicity: TOX-120-002 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.7.3.3.7, 2.6.7.7.3.5)
- 165) 社内資料: BIC-Genotoxicity: TX-141-2026 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.4.1.1.1, 2.6.7.8.1)
- 166) 社内資料: BIC-Genotoxicity: TX-141-2027 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.4.1.1.2, 2.6.7.8.2)
- 167) 社内資料: BIC-Genotoxicity: TX-141-2029 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.4.1.3, 2.6.7.9.1)
- 168) 社内資料: FTC-Genotoxicity: 18637-0-409R (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.4.2.1.1, 2.6.7.8.3)
- 169) 社内資料: FTC-Genotoxicity: MUT203 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.4.2.1.2, 2.6.7.8.4)
- 170) 社内資料: FTC-Genotoxicity: K01-3154 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.4.2.1.3, 2.6.7.8.5)
- 171) 社内資料: FTC-Genotoxicity: TOX012 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.4.2.1.4, 2.6.7.8.6)
- 172) 社内資料: FTC-Genotoxicity: TOX011 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.4.2.2.1, 2.6.7.9.2)
- 173) 社内資料: TAF-Genotoxicity: V990212 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.4.3.1.1, 2.6.7.8.7)
- 174) 社内資料: TAF-Genotoxicity: V990213 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.4.3.1.2, 2.6.7.8.8)
- 175) 社内資料: TAF-Genotoxicity: M2000113 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.4.3.2.1, 2.6.7.9.3)
- 176) 社内資料: BIC-Carcinogenicity: TX-141-2047 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.5.1.1)
- 177) 社内資料: BIC-Carcinogenicity: TX-141-2040 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.7.10.2)
- 178) 社内資料: FTC-Carcinogenicity: TOX109 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.5.2.1, 2.6.7.10.3)
- 179) 社内資料: FTC-Carcinogenicity: TOX108 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.5.2.2, 2.6.7.10.4)
- 180) 社内資料: BIC: Fertility and Early Embryonic Development: TX-141-2039 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.6.1.1.1, 2.6.7.12.1)
- 181) 社内資料: FTC-Fertility and Early Embryonic Development: TOX036 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.6.2.1.1, 2.6.7.12.2)
- 182) 社内資料: FTC-Fertility and Early Embryonic Development: TTEP/95/0028 (TOX0679) (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.6.2.1.2, 2.6.7.12.3)
- 183) 社内資料: TAF-Fertility and Early Embryonic Development: TX-120-2012 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.6.3.1.1, 2.6.7.12.4)
- 184) 社内資料: Reproductive and Developmental Toxicity of BIC: TX-141-2034 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.6.1.2.1, 2.6.6.6.1.2.2, 2.6.7.11.1)
- 185) 社内資料: Reproductive and Developmental Toxicity of BIC: TX-141-2036 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.6.1.2.1, 2.6.6.6.1.2.2, 2.6.7.13.1)

- 186) 社内資料: Reproductive and Developmental Toxicity of BIC: TX-141-2038 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.6.1.2.4, 2.6.6.6.1.2.5, 2.6.7.11.1)
- 187) 社内資料: Reproductive and Developmental Toxicity of BIC: TX-141-2037 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.6.1.2.4, 2.6.6.6.1.2.5, 2.6.7.13.2)
- 188) 社内資料: FTC-Reproductive and Developmental Toxicity: TOX033 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.6.2.2.1, 2.6.7.11.2)
- 189) 社内資料: FTC-Reproductive and Developmental Toxicity: TOX037 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.6.2.2.2, 2.6.7.13.3)
- 190) 社内資料: FTC-Reproductive and Developmental Toxicity: TOX034 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.6.2.2.3, 2.6.7.11.2)
- 191) 社内資料: TAF-Reproductive and Developmental Toxicity: TX-120-2001 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.6.3.2.1, 2.6.7.11.3)
- 192) 社内資料: TAF-Reproductive and Developmental Toxicity: TX-120-2002 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.6.3.2.2, 2.6.7.13.5)
- 193) 社内資料: TAF-Reproductive and Developmental Toxicity: TX-120-2004 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.6.3.2.3, 2.6.7.11.3)
- 194) 社内資料: TAF-Reproductive and Developmental Toxicity: TX-120-2005 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.6.3.2.4, 2.6.7.13.6)
- 195) 社内資料: FTC-Pre- and Post-natal Development: TOX039 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.6.2.3.1, 2.6.7.14.2)
- 196) 社内資料: BIC-Local Tolerance: TX-141-2058(承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.7.1.2.1, 2.6.7.16.1)
- 197) 社内資料: BIC-Local Tolerance: TX-141-2059(承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.7.1.2.2, 2.6.7.16.1)
- 198) 社内資料: BIC-Local Tolerance: TX-141-2060 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.7.1.1, 2.6.7.16.1)
- 199) 社内資料: BIC-Local Tolerance: TX-141-2044(承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.7.1.3.1, 2.6.7.16.1)
- 200) 社内資料: BIC-Local Tolerance: TX-141-2046(承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.7.1.3.1, 2.6.6.7.1.3.2, 2.6.7.16.1)
- 201) 社内資料: TAF-Local Tolerance: TX-120-2013 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.7.3.1, 2.6.7.16.2)
- 202) 社内資料: TAF-Local Tolerance: TX-120-2011 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.7.3.2, 2.6.7.16.2)
- 203) 社内資料: BIC-Antigenicity: TX-141-2061 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.8.1.1, 2.6.7.17.1.2)
- 204) 社内資料: TAF-Antigenicity: TX-120-2014 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.8.1.3, 2.6.7.17.3)
- 205) 社内資料: Immunotoxicity -FTC: TOX146 (承認年月日:2019年3月26日, CTD 2.6.6.8.2.2, 2.6.7.17.2)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2025年4月現在、米国、EU加盟国等世界77カ国で承認を取得している。

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

4. 効能又は効果

HIV-1感染症

6. 用法及び用量

通常、成人には1回1錠（ビクテグラビルとして50mg、エムトリシタピンとして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回経口投与する。

米国及びEU加盟国における承認状況（2025年5月時点）

| 国名 承認年月日 | 販売名 | 適応症、用法・用量 |
|-------------------|----------|--|
| 米国 2018年2月 | BIKTARVY | <p>警告：治療後のB型肝炎の急性増悪</p> <p>HIV-1とHBVの重複感染患者では、エムトリシタピン（FTC）及び／又はテノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩（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。</p> <p>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。</p> <p>効能・効果</p> <p>BIKTARVYは、ヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）感染症に対し1剤で完結する治療レジメン（コンプリートレジメン）である。</p> <ul style="list-style-type: none"> 成人患者及び体重14kg以上の小児患者： <ul style="list-style-type: none"> 抗レトロウイルス療法による治療経験がない、又は ビクテグラビル又はテノホビルに対する既知の耐性関連変異が検出されず、安定した抗レトロウイルス療法でウイルス学的に抑制（HIV-1 RNA量50 copies/mL未満）されている患者が、現在の抗レトロウイルス療法を切り換える場合 <p>用法・用量</p> <p>BIKTARVY投与開始時及び投与中の検査</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>成人及び体重25kg以上の小児患者の推奨用量</p> <p>BIKTARVYは、ビクテグラビル（BIC）、エムトリシタピン（FTC）及びテノホビルアラフェナミド（TAF）の3つの有効成分を含有する固定用量配合錠である。BIKTARVYの推奨用量として、BIC 50 mg、FTC 200 mg、TAF 25 mgを含む錠剤1錠を1日1回空腹時又は食後に経口投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> クレアチニンクリアランス推定値が30 mL/分以上の成人患者及び体重25kg以上の小児患者；又は 維持血液透析を行っているクレアチニンクリアランス推定値が15 mL/分未満のウイルス学的に抑制された成人患者。血液透析を行う日は、血液透析終了後にBIKTARVYの1日用量を投与する。 |

(続き)

| | |
|--|---|
| | <p>体重14 kg以上25 kg未満の小児患者への推奨用量</p> <p>BIKTARVYの推奨用量として、ビクテグラビル (BIC) 30 mg、エムトリシタピン (FTC) 120 mg及びテノホビル アラフェナミド (TAF) 15 mgの1日1回1錠を空腹時又は食後に経口投与する。</p> <ul style="list-style-type: none">・クレアチニンクリアランス推定値が30 mL/分以上の体重14 kg以上25 kg未満の小児患者。 <p>錠剤を飲み込むことができない小児では、錠剤を分割して、分割された全ての錠剤が10分以内に服用できる場合、それぞれの分割された錠剤を別々に服用させることができる。</p> <p>妊婦への推奨用量</p> <p>妊婦へのBIKTARVYの推奨用量として、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ず、安定した抗レトロウイルス療法でウイルス学的に抑制 (HIV-1 RNA量50 copies/mL未満) されている妊婦は、ビクテグラビル (BIC) 50 mg、エムトリシタピン (FTC) 200 mg及びテノホビル アラフェナミド (TAF) 25 mgを含む錠剤1錠を1日1回、空腹時又は食後に経口投与する。妊娠中はBIKTARVYの曝露量低下が観察されているため、ウイルス量を注意深くモニタリングする必要がある。</p> <p>重度の腎機能障害を有する患者における投与の非推奨</p> <p>以下の患者へはBIKTARVYの投与は推奨されない。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 重度の腎機能障害を有する患者 (クレアチニンクリアランス推定値が15 mL/分以上30 mL/分未満) ; 又は・ 維持血液透析を受けていない末期腎不全患者 (ESRD ; クレアチニンクリアランス推定値が15 mL/分未満) ; 又は・ 抗レトロウイルス療法による治療歴のない維持血液透析を受けているESRD患者 <p>重度の肝機能障害を有する患者における投与の非推奨</p> <p>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。</p> |
|--|---|

| 国名 承認年月日 | 販売名 | 適応症、用法・用量 |
|----------------------|----------|---|
| EU加盟国 2018年6月 | Biktarvy | <p>効能・効果</p> <p>Biktarvy は、現在又は過去におけるインテグラーゼ阻害薬、エムトリシタピン又はテノホビルに対するウイルス耐性が認められない、成人又は2歳以上で体重14 kg以上の小児のヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）感染症の治療に適応がある。</p> <p>用法・用量</p> <p>Biktarvy による治療は、HIV 感染症の治療・経験を有する医師のもとで開始すること。</p> <p>用量</p> <p><i>2歳以上で体重14 kg以上25 kg未満の小児</i></p> <p>1錠（30 mg/120 mg/15 mg）を1日1回経口投与する。</p> <p><i>成人及び体重25 kg以上の小児</i></p> <p>1錠（50 mg/200 mg/25 mg）を1日1回経口投与する。</p> <p><i>飲み忘れ時</i></p> <p>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、飲み忘れ分は服用せず、その後通常の投与スケジュールで服薬を再開すること。</p> <p>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。</p> <p>特定集団</p> <p><i>高齢者</i></p> <p>65歳以上の患者における Biktarvy の用量調節は不要である。</p> <p><i>肝機能障害</i></p> <p>軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者では、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。</p> <p><i>腎機能障害</i></p> <p>クレアチニンクリアランス（CrCl）推定値が30 mL/分以上で体重35 kg以上の患者では Biktarvy の用量調節は不要である。</p> <p>維持血液透析を受けている末期腎不全（CrCl 推定値が15 mL/分未満）の成人患者における Biktarvy の用量調節は不要である。しかし、Biktarvy の使用は一般的に避けるべきであり、ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合のみ使用すること。血液透析日には、血液透析療法が完了後に Biktarvy を服用する。</p> <p>維持血液透析を受けていない推定 CrCl が15 mL/分以上30 mL/分未満、又は15 mL/分未満の患者では、Biktarvy の安全性が確立されていないため、Biktarvy による治療開始は避けるべきである。</p> <p>腎機能障害を有する体重35 kg未満の患者、又は末期腎不全を有する18歳未満の小児患者で推奨用量を決定するためのデータはない。</p> <p><i>小児</i></p> <p>2歳未満又は体重14 kg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。データは得られていない。</p> <p>投与方法</p> <p><i>経口投与</i></p> <p>Biktarvy は食事の有無にかかわらず服用することができる。</p> <p>苦味があるため、本フィルムコーティング錠は噛んだり、砕いたりしないこと。錠剤を飲み込むことができない患者の場合、錠剤を半分に分割し、1つつづつ続けて服用し、すぐに全量を確実に服用すること。</p> |

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。他のインテグラーゼ阻害薬であるドルテグラビルでは、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報告されている¹²²。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。

9.6 授乳婦

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。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報告されている¹⁰⁰。なお、女性の HIV 感染症患者は、乳児の HIV 感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。

| 出典 | 記載内容 |
|-----------------------|---|
| 米国の添付文書 (2024年10月) | <p>8.1 Pregnancy <u>Pregnancy Exposure Registry</u> There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in individuals exposed to BIKTARVY during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) at 1-800-258-4263.</p> <p><u>Risk Summary</u> Available data from observational studies and the APR with BIC, FTC and TAF use during pregnancy have not established a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or other adverse maternal or fetal outcomes. Reports of pregnant individuals treated with products containing BIC, FTC, or TAF contribute to APR's overall risk assessment for these components. Available data from the APR show no statistically significant difference in the overall risk of major birth defects for BIC, FTC, or TAF 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) (<i>see Data</i>). 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%.</p> <p>BIKTARVY safety has also been evaluated in an open-label trial that demonstrated safety findings that were consistent with other trials in adults (<i>see Data</i>).</p> <p>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) (<i>see Data</i>). 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.</p> <p><u>Data</u> <i>Human Data</i> BIKTARVY was evaluated in an open-label clinical trial of 33 virologically-suppressed (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) pregnant adults with HIV-1 and no known substitutions associated with resistance to BIC, FTC, or TAF. Pregnant adults were administered BIKTARVY (containing 50 mg of BIC, 200 mg of FTC and 25 mg of TAF) once daily from the second or third trimester through postpartum. Exposures of BIC, FTC, and TAF were lower during pregnancy as compared to postpartum. All 32 adult participants who completed the study maintained viral suppression during pregnancy, at delivery, and through Week 18 postpartum. The median CD4+ cell count at baseline was 558 cells/μL, and the median change in CD4+ cell count from baseline to Week 12 postpartum was 159 cells/μL. All 29 neonate participants had negative/nondetectable HIV-1 PCR results at birth and/or at 4 to 8 weeks post-birth. The safety findings in this trial were consistent with other trials in adults</p> <p>BIKTARVY was only studied in pregnant individuals who were virologically-suppressed, and lower plasma exposures of BIKTARVY were observed during pregnancy compared to postpartum. Therefore, BIKTARVY is recommended in pregnant individuals who are virologically-suppressed on a stable antiretroviral regimen with no known substitutions associated with resistance to any of the individual components of BIKTARVY.</p> |

(続き)

| | |
|--|--|
| | <p><i>Bictegravir (BIC):</i> Based on prospective reports to the APR of over 500 exposures to a BIC-containing regimen during pregnancy resulting in live births (including 423 exposed in the first trimester and 113 exposed in the second/third trimester), the prevalence of birth defects in live births was 4.3% (95% CI: 2.5% to 6.6%) and 1.8% (0.2%, 6.2%) following first and second/third trimester exposure, respectively, to a BIC-containing regimen.</p> <p><i>Emtricitabine (FTC):</i> Based on prospective reports to the APR of over 6,500 exposures to FTC-containing regimens during pregnancy resulting in live births (including over 4,800 exposed in the first trimester and over 1,700 exposed in the second/third trimester), the prevalence of birth defects in live births was 2.9% (95% CI: 2.5% to 3.4%) and 2.8% (95% CI: 2.1% to 3.7%) following first and second/third trimester exposure, respectively, to FTC-containing regimens.</p> <p><i>Tenofovir Alafenamide (TAF):</i> Based on prospective reports to the APR of over 1,200 exposures to TAF-containing regimens during pregnancy resulting in live births (including over 1000 exposed in the first trimester and over 200 exposed in the second/third trimester), the prevalence of birth defects in live births was 3.9% (95% CI: 2.8% to 5.2%) and 4.8% (95% CI: 2.5% to 8.3%) following first and second/third trimester exposure, respectively, to TAF-containing regimens.</p> <p>Methodological limitations of the APR include the use of MACDP as the external comparator group. The MACDP population is not disease-specific, evaluates individuals and infants from a limited geographic area, and does not include outcomes for births that occurred at less than 20 weeks gestation.</p> <p><i>Animal Data</i></p> <p><i>Bictegravir:</i> 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).</p> <p>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 (<i>in utero</i>) through lactation at maternal and pup exposures (AUC) of approximately 30 and 11 times higher, respectively, than human exposures at the RHD.</p> <p><i>Emtricitabine:</i> 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.</p> <p>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 (<i>in utero</i>) through sexual maturity at daily exposures (AUC) of approximately 60 times higher than human exposures at the RHD.</p> <p><i>Tenofovir alafenamide:</i> 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.</p> |
|--|--|

(続き)

| | |
|----------------------|---|
| | <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> Data from the published literature report the presence of BIC, FTC, TAF, and tenofovir in human milk. There are no data on the effects of BIC on the breastfed child. Data from the published literature have not reported adverse effects of FTC or TAF on a breastfed child. There are no data on the effects of BIC, FTC or TAF on milk production.</p> <p>Potential risks of breastfeeding include: (1) HIV-1 transmission to HIV-1-negative infants; (2) developing viral resistance in HIV-1-positive infants; and (3) adverse reactions in a breastfed infant similar to those seen in adults.</p> |
| 欧州の添付文書 (2024年7月) | <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> A large amount of data on pregnant women (more than 1,000 exposed outcomes) indicate no malformative or foeto/neonatal toxicity associated with emtricitabine or tenofovir alafenamide. A moderate amount of data on pregnant women (between 300-1000 pregnancy outcomes) indicate no malformative or foeto/neonatal toxicity associated with bictegrovir.</p> <p>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 bictegrovir and tenofovir alafenamide, administered separately, in animals have shown no evidence of harmful effects on fertility parameters, pregnancy, or foetal development.</p> <p>In a study performed in pregnant women receiving Biktarvy, exposures of bictegrovir, emtricitabine and tenofovir alafenamide were lower during pregnancy.</p> <p>Therefore, Biktarvy may be used during pregnancy if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus. Moreover, viral load should all the more be monitored closely in accordance with established treatment guidelines.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is not known whether bictegrovir or tenofovir alafenamide is excreted in human milk. Emtricitabine is excreted in human milk. In animal studies, bictegrovir was detected in the plasma of nursing rat pups likely due to the presence of bictegrovir in milk, without effects on nursing pups. In animal studies it has been shown that tenofovir is excreted in milk.</p> <p>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.</p> <p>In order to avoid transmission of HIV to the infant it is recommended that women living with HIV do not breast-feed their infants.</p> <p><u>Fertility</u> No human data on the effect of Biktarvy on fertility are available. Animal studies indicate no effects of bictegrovir, emtricitabine or tenofovir alafenamide on mating or fertility.</p> |

| 出典 | 記載内容 |
|--|---|
| オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for the prescribing medicines in pregnancy) (2025年5月時点) | Category B3 Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans. |

(2) 小児等への投与に関する情報

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

| |
|--|
| 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 |
|--|

| 出典 | 記載内容 |
|-----------------------|---|
| 米国の添付文書 (2024年10月) | 8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of BIKTARVY have been established as a complete regimen for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in pediatric patients weighing at least 14 kg: <ul style="list-style-type: none">• 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 with no known or suspected resistance to bictegravir or tenofovir. Use of BIKTARVY in pediatric patients weighing at least 14 kg is supported by the following: <ul style="list-style-type: none">• trials in adults• an open-label trial in three age-based cohorts of virologically-suppressed pediatric subjects<ul style="list-style-type: none">o Cohort 1: 12 to less than 18 years of age and weighing at least 35 kg receiving BIKTARVY through Week 48 (N=50),o Cohort 2: 6 to less than 12 years of age and weighing at least 25 kg receiving BIKTARVY through Week 24 (N=50), ando Cohort 3: at least 2 years of age and weighing at least 14 to less than 25 kg through Week 24 (N=22). No pediatric subjects 2 years of age were enrolled; of the 6 pediatric subjects who were 3 years of age at enrollment, 3 subjects weighed between 14 to less than 15 kg. The safety and efficacy of BIKTARVY in these pediatric subjects were similar to that in adults, and there was no clinically significant change in exposure for the components of BIKTARVY. Safety and effectiveness of BIKTARVY in pediatric patients weighing less than 14 kg have not been established. |
| 欧州の添付文書 (2023年4月) | <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Biktarvy in children less than 2 years of age or weighing less than 14 kg have not yet been established. No data are available. |

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

ギリアド・サイエンシズ株式会社

BVY25IM0787IF
2025年5月改訂