

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

<p>抗ウイルス化学療法剤</p> <p>デシコビ[®]配合錠LT</p> <p>デシコビ[®]配合錠HT</p> <p>Descovy[®] Combination Tablets LT and HT</p> <p>（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）</p> <p>注）注意－医師等の処方箋により使用すること</p>	<p>劇薬</p> <p>処方箋医薬品^{注)}</p>
--	--------------------------------------

剤形	錠剤（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	デシコビ配合錠 LT：1錠中に，エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩 11.2 mg（テノホビル アラフェナミドとして 10 mg）を含有 デシコビ配合錠 HT：1錠中に，エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩 28 mg（テノホビル アラフェナミドとして 25 mg）を含有
一般名	和名：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 洋名：Emtricitabine, Tenofovir Alafenamide Fumarate
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年12月9日 薬価基準収載年月日：2016年12月21日 販売開始年月日：2017年1月27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/product/hiv/descovy

本 IF は，2021年6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」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> 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、医師・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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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 を利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	4. 用法及び用量に関連する注意	12
1. 開発の経緯	1	5. 臨床成績	13
2. 製品の製剤学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	46
3. 製品の製剤学的特性	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	46
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	2. 薬理作用	46
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	VII. 薬物動態に関する項目	48
6. RMPの概要	3	1. 血中濃度の推移	48
II. 名称に関する項目	4	2. 薬物速度論的パラメータ	57
1. 販売名	4	3. 母集団(ポピュレーション)解析	58
2. 一般名	4	4. 吸収	58
3. 構造式又は示性式	4	5. 分布	59
4. 分子式及び分子量	4	6. 代謝	61
5. 化学名(命名法)又は本質	5	7. 排泄	63
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	5	8. トランスポーターに関する情報	64
III. 有効成分に関する項目	6	9. 透析等による除去率	64
1. 物理化学的性質	6	10. 特定の背景を有する患者	64
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	11. その他	65
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	7	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	66
IV. 製剤に関する項目	8	1. 警告内容とその理由	66
1. 剤形	8	2. 禁忌内容とその理由	66
2. 製剤の組成	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	66
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	66
4. 力価	9	5. 重要な基本的注意とその理由	67
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	73
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	7. 相互作用	77
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	8. 副作用	78
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	89
9. 溶出性	10	10. 過量投与	90
10. 容器・包装	10	11. 適用上の注意	90
11. 別途提供される資材類	10	12. その他の注意	90
12. その他	10	IX. 非臨床試験に関する項目	91
V. 治療に関する項目	11	1. 薬理試験	91
1. 効能又は効果	11	2. 毒性試験	92
2. 効能又は効果に関連する注意	11		
3. 用法及び用量	11		

X. 管理的事項に関する項目	95
1. 規制区分	95
2. 有効期間	95
3. 包装状態での貯法	95
4. 取扱い上の注意	95
5. 患者向け資材	95
6. 同一成分・同効薬	95
7. 国際誕生年月日	95
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	95
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	95
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	95
11. 再審査期間	95
12. 投薬期間制限に関する情報	96
13. 各種コード	96
14. 保険給付上の注意	96
XI. 文献	97
1. 引用文献	97
2. その他の参考文献	98
XII. 参考資料	99
1. 主な外国での発売状況	99
2. 海外における臨床支援情報	107
XIII. 備考	112
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	112
2. その他の関連資料	112

略語集

略語	略語内容
3TC	ラミブジン
aGFR	糸球体濾過量実測値
ATV/r	アタザナビル硫酸塩／リトナビル
AUC	濃度時間曲線下面積
AUC _{inf}	無限時間まで外挿した濃度曲線下面積
AUC _{last}	濃度定量可能最終時点までの濃度曲線下面積
AUC _{tau}	1 投与間隔当たりの濃度曲線下面積
AZT	ジドブジン
BCRP	乳癌耐性蛋白
BMI	体格指数
BUN	血液尿素窒素
CI	信頼区間
CK	クレアチンキナーゼ
C _{max}	最高血漿中濃度
CNS	中枢神経系
COBI, C	コビシスタット
CSF	脳脊髄液
CYP	シトクローム P450
D/C/F/TAF	ダルナビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
d4T	サニルブジン
DAVG ₁₁	血漿中 HIV-1 RNA 量のベースラインから投与 11 日目までの時間加重平均
ddI	ジダノシン
DRV/r	ダルナビル エタノール付加物／リトナビル
DTG	ドルテグラビル
E/C/F/TAF, GEN	ゲンボイヤ配合錠 (エルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩)
EC ₅₀	50%効果濃度
EFV	エファビレンツ
EFV/F/TDF	エファビレンツ／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩
eGFR _{CG}	Cockcroft-Gault 式から算出された推定糸球体濾過量
E _{max}	最大効果
EVG, E	エルビテグラビル
F1	第一世代
F2	第二世代
F/TAF	デシコビ配合錠 (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)
F/TDF, TVD	ツルバダ配合錠 (エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩)
FAS	最大の解析対象集団
FTC, F	エムトリシタビン
HBV	B 型肝炎ウイルス
HCV	C 型肝炎ウイルス
HIV	ヒト免疫不全ウイルス

略語	略語内容
IC ₅₀	50%阻害濃度
IgM	免疫グロブリン M
K _i	阻害定数
LPV	ロピナビル
LPV/r	ロピナビル/リトナビル
MRP4	多剤耐性関連タンパク質 4
MVC	マラビロク
NRTI	核酸系逆転写酵素阻害薬
NVP	ネビラピン
OAT1	有機アニオントランスポーター1
OAT3	有機アニオントランスポーター3
OATP1B1	有機アニオントランスポーターポリペプチド 1B1
OATP1B3	有機アニオントランスポーターポリペプチド 1B3
PaCO ₂	動脈血二酸化炭素分圧
PaO ₂	動脈血酸素分圧
PBMC	末梢血単核細胞
P-gp	P 糖蛋白
PI	プロテアーゼ阻害剤
PK/PD	薬物動態学/薬力学
RAL	ラルテグラビル
RBP	尿中レチノール結合蛋白
RMP	医薬品リスク管理計画
RPV	リルピビリン
RTV	リトナビル
STB	スタリビルド配合錠 (エルビテグラビル/コビスタット/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)
t _{1/2}	消失半減期
TAF	テノホビル アラフェナミド
TDF	テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩
TFV	テノホビル
TFV-DP	テノホビル二リン酸
t _{max}	最高濃度到達時間
UACR	尿中アルブミン/クレアチニン比
UPCR	尿蛋白/クレアチニン比
β-2MG	尿中 β-2 マイクログロブリン

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

抗 HIV 治療ガイドライン（令和 2 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 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班 2021 年 3 月改訂）において、ART の基本として、「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 薬の組み合わせが一般的であると記載されている。抗 HIV 療法では、長期間にわたり血漿中 HIV-1 RNA 量を検出限界以下に抑制し続けることが目標であり、安全性及び忍容性の高い薬剤への切り替え又は処方単純化は服薬アドヒアランスの維持向上だけでなく、抗ウイルス効果の改善にも繋がるため臨床上、重要視されている。

デシコビ配合錠（以下、本剤）は、Gilead Sciences, Inc.（Gilead 社）により開発されたシチジン誘導体のヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬であるエムトリシタビンとアデノシン誘導体のヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬であるテノホビル アラフェナミドフマル酸塩の配合錠であり、バックボーンとして 1 日 1 回 1 錠の服用が可能である。

テノホビル アラフェナミドは HIV-1 の逆転写酵素を阻害する核酸アナログであるテノホビルの新規のプロドラッグであり、Gilead 社により創製された。テノホビル アラフェナミドは、ツルバダ配合錠やスタリビルド配合錠に含まれているテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩と比較して、少ない投与量でウイルス感染標的細胞内における活性代謝物濃度はより高く、一方で血漿中におけるテノホビル濃度はより低いことが確認されている。このことから、テノホビル アラフェナミドでは、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩と同様の抗ウイルス活性を示すとともに、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩で懸念される腎臓や骨に対する影響の低減が期待され、開発されてきた。

本剤は、米国において 2016 年 4 月に承認され、Gilead 社より Descovy® の商品名で販売されている。国内では、日本たばこ産業株式会社が導入・開発を行い、米国における承認申請資料を基に、2016 年 8 月に申請を行い、同年 12 月に承認を取得した。

2. 製品の製剤学的特性

- 1) エムトリシタビン 200 mg に加え、テノホビル アラフェナミドとして 10 mg を含有するデシコビ配合錠 LT と、25 mg を含有するデシコビ配合錠 HT の 2 製剤がある。本剤による治療にあたっては、リトナビル又はコビスタットと併用する場合はデシコビ配合錠 LT を、リトナビル又はコビスタットと併用しない場合はデシコビ配合錠 HT を 1 日 1 回 1 錠経口投与する。（「V-3 用法及び用量」の項参照）
- 2) テノホビル アラフェナミド投与時の血漿中テノホビル曝露量（AUC）は、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩投与時に比べ約 90% 低く、ヒト末梢血単核細胞（peripheral blood mononuclear cell : PBMC）内の活性体（テノホビルニリン酸）曝露量は約 4 倍高くなることが認められたり。
- 3) クレアチンクリアランスが 30 mL/min 以上 70 mL/min 未満の成人 HIV-1 感染症患者を対象としたゲンボイヤ配合錠の臨床試験の成績に基づき、クレアチンクリアランスが 30 mL/min 以上の患者に対して用量調節することなく、1 日 1 回 1 錠の服用による有効性及び安全性が審査され承認された。（「V-4 用法及び用量に関連する注意」，「V-5-(5)-1 腎障害の影響」の項参照）
- 4) 治療未経験者並びに治療経験者を対象としたゲンボイヤ配合錠の臨床試験及び治療経験者を対象とした本剤の臨床試験で有効性が認められた。（「V-5-(7) その他」の項参照）

- 5) 本剤投与時の副作用発現率は 333 例中 31 例 (9.3%) であった。(承認時)
 また、ゲンボイヤ配合錠投与時の副作用発現率は 1,825 例中 585 例 (32.1%) であった。(承認時)
 なお、重大な副作用として腎不全又は重度の腎機能障害 (1%未満)、乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝肥大 (脂肪肝) (頻度不明) が報告されている。(「V-5-(4)-1)-②比較試験」, 「VIII-8 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩の 2 成分を含有する抗 HIV 薬である。(「II-2 一般名」及び「IV-2-(1)有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤」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	有	使用薬剤の薬価 (薬価基準) 等の一部改正等について (平成 28 年 12 月 20 日, 保医発 1220 第 3 号) (「X-14 保険給付上の注意」の項参照)

デシコビ配合錠 (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) は希少疾病用医薬品に指定されている。

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

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】											
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デシコ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（脂肪肝） 免疫再構築炎症反応症候群	瘰癧 体脂肪の再分布／蓄積	日本人 HIV-1 感染症患者における安全性 長期使用 妊婦											
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管理のための活動		↓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</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>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</th> </tr> <tr> <td>使用成績調査</td> </tr> </tbody> </table>		医薬品安全性監視計画	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	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	使用成績調査	<table border="1"> <thead> <tr> <th>リスク最小化計画</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</td> </tr> <tr> <td>なし</td> </tr> </tbody> </table>	リスク最小化計画	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													
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													
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													
使用成績調査													
リスク最小化計画													
通常のリスク最小化活動													
追加のリスク最小化活動													
なし													

（2021年10月6日時点）

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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

デシコビ®配合錠 LT

デシコビ®配合錠 HT

(2) 洋名

Descovy® Combination Tablets LT

Descovy® Combination Tablets HT

(3) 名称の由来

海外における商品名「Descovy」の表音から命名した。

Descovy:

Phonetically derived from “discovery” – innovation in treatment, next generation

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

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）

Emtricitabine（JAN）／Tenofovir Alafenamide Fumarate（JAN）

(3) ステム（stem）

エムトリシタビン：

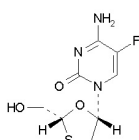
ヌクレオシド系抗ウイルス又は抗腫瘍薬，シタラビン又はアザラビン誘導体：-citabine

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：

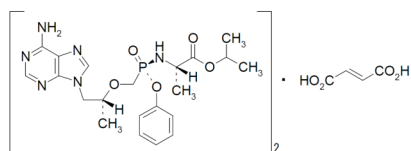
抗ウイルス薬：-vir

3. 構造式又は示性式

構造式：エムトリシタビン：



テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：



4. 分子式及び分子量

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：1,069.00

5. 化学名（命名法）又は本質

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 命名法による」

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-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate hemifumarate「IUPAC 命名法による」

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

エムトリシタビン：

同意語：cis- (-)-FTC, (-)-FTC

略号：FTC

記号番号：GS-9019, TP-0006

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：

同意語：GS-7340 hemifumarate

略号：TAF fumarate

記号番号：GS-7340-03（テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）

GS-7340（テノホビル アラフェナミド）

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

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

FTC（エムトリシタビン）：

様々な pH の水溶液に対する溶解性（25°C）

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解性表記
0.1 mol/L 塩酸	170	溶けやすい
0.1 mol/L 水酸化ナトリウム	115	溶けやすい
水	112	溶けやすい
リン酸塩緩衝液, pH 4.0	61.6	やや溶けやすい
リン酸塩緩衝液, pH 6.0	61.3	やや溶けやすい
リン酸塩緩衝液, pH 7.0	61.2	やや溶けやすい

TAF（テノホビル アラフェナミド）フマル酸塩：

様々な pH の水溶液に対する溶解性（20°C）

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解性表記
HCl, pH 2.0	85.4	やや溶けやすい
HCl, pH 3.8	21.7	やや溶けにくい
20 mM 酢酸緩衝液, pH 4.5	8.73	溶けにくい
50 mM リン酸塩緩衝液, pH 6.8	4.70	溶けにくい
50 mM リン酸塩緩衝液, pH 8.0	4.86	溶けにくい

(3) 吸湿性

エムトリシタビン：室温下で保存した結果、吸湿性は認められなかった。

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：

25°C, 相対湿度 5%から 95%保存において、重量増加は 1.0%未満であり、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

エムトリシタビン：融点：約 155°C

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：融点：約 132°C

(5) 酸塩基解離定数

エムトリシタビン：pKa=2.65

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：pKa=3.96

(6) 分配係数

エムトリシタビン：Log P=-0.43（1-オクタノール／水）

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：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

エムトリシタビン：旋光度：-137.9°（1% w/v メタノール 25°C）

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：旋光度：-52.0°（酢酸 20°C）

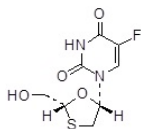
2. 有効成分の各種条件下における安定性

エムトリシタビン：

試験項目：性状（外観），純度試験（類縁物質，光学純度），水分，定量法

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C, 60% RH (長期保存試験)	24 ヶ月	エチレン酢酸ビニルコポリマー袋 (密閉) + 高密度ポリエチレン容器	変化なし
40°C, 75% RH (加速試験)	6 ヶ月	エチレン酢酸ビニルコポリマー又は ポリエチレン袋 (密閉) + 高密度ポリエチレン容器	変化なし
総照度 180 万 Lux・hr 以上, 総近紫外放射エネルギー 224 W・hr/ m ² 以上 (苛酷試験)	—	石英製ペトリ皿	光による影響は認められなかつた。

(主な分解物) FTU



テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：

試験項目：性状（外観），融点，純度試験（類縁物質），水分，粉末 X 線回折測定，定量法

保存条件	保存期間	保存形態	結果
5°C (長期保存試験)	36 ヶ月	ポリエチレン袋 (密閉) + 高密度ポリエチレン容器	分解物の増加が認められたが、規格の範囲内であった。
25°C, 60% RH (加速試験)	6 ヶ月	ポリエチレン袋 (密閉) + 高密度ポリエチレン容器	分解物の増加が認められたが、規格の範囲内であった。
総照度 120 万 Lux・hr 以上, 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/ m ² 以上 (苛酷試験)	—	ガラス製ペトリ皿，石英製の蓋	光による影響は認められなかつた。

(主な分解物) テノホビル モノエステル体

3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法

エムトリシタビン：

① 赤外吸収スペクトル (臭化カリウム錠剤法)	3,420 cm ⁻¹ , 1,694 cm ⁻¹ , 1,625 cm ⁻¹ , 1,520 cm ⁻¹ , 1,092 cm ⁻¹ 付近に吸収を認める。
----------------------------	---

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：

① 紫外可視吸収スペクトル	261 nm 付近に吸収の極大を示す。
② 赤外吸収スペクトル (臭化カリウム錠剤法)	1,746 cm ⁻¹ , 1,662 cm ⁻¹ , 1,608 cm ⁻¹ , 1,489 cm ⁻¹ , 1,303 cm ⁻¹ , 1,201 cm ⁻¹ , 1,154 cm ⁻¹ , 1,102 cm ⁻¹ 付近に吸収を認める。

定量法

エムトリシタビン：液体クロマトグラフィー法

検出器	紫外吸光光度計 (測定波長：282 nm)	
カラム充填剤	オクタデシルシリル化シリカゲル	
移動相	A	酢酸アンモニウム・酢酸・アセトニトリル
	B	アセトニトリル・メタノール・酢酸

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法

検出器	紫外吸光光度計 (測定波長：260 nm)	
カラム充填剤	オクタデシルシリル化シリカゲル	
移動相	A	リン酸塩緩衝液・テトラヒドロフラン・アセトニトリル
	B	リン酸塩緩衝液・テトラヒドロフラン・アセトニトリル



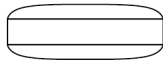
IV. 製剤に関する項目




1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	デシコビ®配合錠 LT		
外形	上面	下面	側面
			
サイズ	長径 約 12.7 mm, 短径 約 6.5 mm, 重量 約 360 mg		
剤形区別/性状	錠剤/灰色のフィルムコーティング錠		

販売名	デシコビ®配合錠 HT		
外形	上面	下面	側面
			
サイズ	長径 約 12.7 mm, 短径 約 6.5 mm, 重量 約 360 mg		
剤形区別/性状	錠剤/青色のフィルムコーティング錠		

(3) 識別コード

デシコビ配合錠 LT : GSI-210 (上面に「GSI」, 下面に「210」と記載)

デシコビ配合錠 HT : GSI-225 (上面に「GSI」, 下面に「225」と記載)

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

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

デシコビ配合錠 LT :

1 錠中エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩 11.2 mg (テノホビルアラフェナミドとして 10 mg) 含有

デシコビ配合錠 HT :

1 錠中エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩 28 mg (テノホビルアラフェナミドとして 25 mg) 含有

添加剤

デシコビ配合錠 LT :

クロスカルメロース Na, セルロース, ステアリン酸 Mg, ポリビニルアルコール (部分けん化物), 酸化鉄, マクロゴール, 酸化チタン, タルク

デシコビ配合錠 HT :

クロスカルメロース Na, セルロース, ステアリン酸 Mg, ポリビニルアルコール (部分けん化物), 青色 2 号, マクロゴール, 酸化チタン, タルク

(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. カ価

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

デシコビ配合錠 LT 及びデシコビ配合錠 HT を用いて下記の試験を実施した。

試験項目：性状（外観），純度試験（分解生成物），水分，溶出性，定量

試験区分	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 ヶ月	高密度ポリエチレン瓶 +シリカゲル乾燥剤	変化なし
	30°C, 75% RH	36 ヶ月		
加速試験	40°C, 75% RH	6 ヶ月	高密度ポリエチレン瓶 +シリカゲル乾燥剤	変化なし
苛酷試験	-20°C	4 日	高密度ポリエチレン瓶 +シリカゲル乾燥剤及び ポリエチレン袋（密閉） +高密度ポリエチレン容器	変化なし
	50°C	7 日		
	60°C			
	白色蛍光ランプ及び 近紫外蛍光ランプ	総照度 120 万 Lux・hr 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m ² 以上となるまで照射	シャーレ（開放）	変化なし

(2) 無包装状態での安定性

デシコビ配合錠 LT 及びデシコビ配合錠 HT を用いて下記の試験を実施した。

試験項目：性状（外観），純度試験（分解生成物），水分，溶出性，定量

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C, 60% RH	4 週間	シャーレ（開放）	変化なし
30°C, 75% RH			

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）

該当しない

9. 溶出性

方法：日局 溶出試験法のパドル法により試験を行う。

回転数 毎分 75 回転

試験液 pH 5.5 の 0.05 mol/L クエン酸塩緩衝液溶液 (1→50) 500 mL

分析法 液体クロマトグラフィー

結果：エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの 30 分間の溶出率はそれぞれ 85%以上であった。

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

本剤のボトルは、チャイルドレジスタンス仕様になっている。キャップを上部から押しながら左に回転させ、開封する。

(2) 包装

〈デシコビ配合錠 LT〉

30 錠／瓶 [乾燥剤入り]

〈デシコビ配合錠 HT〉

30 錠／瓶 [乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

	容器	キャップ
プラスチック容器	高密度ポリエチレン	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

pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

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)

エムトリシタビン (FTC, F) 及びテノホビル アラフェナミド (TAF) フマル酸塩を含有するデシコビ配合錠 (F/TAF, 以下、本剤) の効能又は効果は、F/TAF とともにエルビテグラビル (EVG, E) 及びコビスタット (COBI, C) を配合したゲンボイヤ配合錠 (E/C/F/TAF : GEN) の臨床試験成績に基づき設定した。抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした GEN の第 III 相臨床試験 (292-0104/0111 試験) 及び抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした GEN の第 III 相臨床試験 (292-0109 試験) の成績において有効性及び安全性が示されたことから、本剤の効能又は効果を HIV-1 感染症とした (「V-5 臨床成績」の項参照)。

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

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

(解説)

HIV は変異しやすいウイルスであり、抗 HIV 薬存在下では、抗 HIV 薬が効果を示さないウイルスが出現することがある。これが薬剤耐性 HIV で、近年海外を中心に国内でも新規感染者において、薬剤耐性 HIV の伝播が報告されている。薬剤耐性 HIV に感染した症例に対して抗 HIV 薬による治療を開始し、その薬剤に耐性であった場合には、十分な治療効果は期待できず治療失敗につながる可能性がある。そのため、治療開始にあたり、患者の治療歴を確認するとともに、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) の結果を参考にすること。

3. 用法及び用量

6. 用法及び用量

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児には、以下の用法・用量で経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

〈リトナビル又はコビスタットと併用する場合〉

デシコビ配合錠 LT (エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドとして 10 mg を含有) を 1 日 1 回 1 錠経口投与する。

〈リトナビル又はコビスタットと併用しない場合〉

デシコビ配合錠 HT (エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドとして 25 mg を含有) を 1 日 1 回 1 錠経口投与する。

(解説)

TAF は、HIV-1 の逆転写酵素を阻害するヌクレオチド類似体であるテノホビル (TFV) の新規の経口プロドラッグである。血漿中で TAF は安定であり、効率的にリンパ球等の PBMC に移行し、PBMC 内のカテプシン A により TFV に代謝される。このことから、既存の TFV のプロドラッグであるテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) の投与時と同等以上の抗ウイルス活性を示すために必要な TAF の投与量は TDF よりも少なくなり、さらに TAF は血漿中では安定であることから TFV の血漿中濃度も低く抑えることが可能となった。

TAF の用量については、HIV-1 感染症患者を対象とした TAF 単剤の第 I 相臨床試験 (120-0104 試験) の成績から、25 mg (TAF フマル酸塩として 28 mg) と設定した (「V-5-(3)-1 TAF の用量設定」の項参照)。また、健康成人被験者を対象とした本剤の第 I 相臨床試験 (311-1472 試験及び 311-1473 試験) の成績から、リトナビル (RTV) 又は COBI を併用する場合は 10 mg (TAF フマル酸塩として 11.2 mg)、RTV 又は COBI と併用しない場合は 25 mg (TAF フマル酸塩として 28 mg) と設定した。一方、本剤は、ツルバダ配合錠 (F/TDF : TVD) に含有されている TDF を TAF フマル酸塩に置き換えた新たな配合錠であることから FTC の用量については、TVD の承認用量を用いて 200 mg とした。

本剤の用法については、12 歳以上 18 歳未満で体重 35 kg 以上の小児患者の用法も含め、311-1472 試験及び 311-1473 試験の成績から、デシコビ配合錠 LT 又はデシコビ配合錠 HT を 1 日 1 回 1 錠経口投与することとした (「V-5-(3)-3 デシコビ配合錠 LT に配合される FTC 及び TAF の用量設定」及び「V-5-(3)-4 デシコビ配合錠 HT に配合される FTC 及び TAF の用量設定」の項参照)。

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 本剤はエムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩の2成分を含有した配合錠である。これらの成分を含む製剤と併用しないこと。また、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤についても併用しないこと。
- 7.2 エムトリシタビンと類似の薬剤耐性、ウイルス学的特性を有しているラミブジンを含む製剤と併用しないこと。また、ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む抗 HIV 療法においてウイルス学的効果が得られず、HIV-1 逆転写酵素遺伝子の M184V/I 変異が認められた場合、ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を本剤に変更することのみで効果の改善は期待できない。
- 7.3 本剤投与後、クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること。[8.4, 9.1.2, 9.2.1, 10.2, 11.1.1, 16.6.1 参照]

(解説)

- 7.1 FTC 及び TAF フマル酸塩については、本剤にこれら成分を含有しており、過量投与となるため、本剤とこれらの成分を含む製剤を併用することを制限した。また、TDF は TAF と同様に TFV のプロドラッグであるため、TDF を含む製剤についても併用を行わないよう制限した。
- 7.2 FTC とラミブジンは化学構造上類似しており、加えて、ラミブジンにより選択される HIV-1 逆転写酵素遺伝子の耐性変異は FTC と同様に M184V/I が主であり、ラミブジンと FTC の薬剤耐性を含むウイルス学的特性は類似しているため、ラミブジンを含む製剤と併用しないこと。
- 7.3 投与開始時のクレアチニンクリアランス値については、Cockcroft-Gault 計算式から算出するクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上 70 mL/min 未満の HIV-1 感染症患者を対象とした GEN の第 III 相臨床試験 (292-0112 試験) の成績から設定した (「V-5-(5) 患者・病態別試験」の項参照)。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎：評価資料，－：非検討又は評価の非対象

Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第 I 相	292-0101	海外臨床試験 健康成人：40 例	－	◎	◎	無作為化非盲検反復投与試験。E/C/F/TAF 150/150/200/25 mg, E/C/F/TAF 150/150/200/40 mg 及び STB 投与時の相対的 BA を検討する。
第 I 相	292-0103	海外臨床試験 健康成人：34 例	－	◎	◎	無作為化非盲検反復投与 2 期クロスオーバー試験。GEN 投与時と EVG, COBI, FTC 及び TAF の各成分の単剤投与時の相対的 BA を検討する。
第 I 相	120-0107	海外臨床試験 健康成人：59 例	－	－	－	無作為化部分盲検単回投与 4 期クロスオーバー試験。TAF 投与時の QTc への影響を検討する。
第 I 相	120-0118	海外臨床試験 健康成人：40 例	－	－	◎	非無作為化非盲検反復投与試験。F/TAF 200/10 mg と ATV/r, DRV/r, LPV/r 又は DTG 投与時の薬物相互作用を検討する。
第 I 相	120-1554	海外臨床試験 健康成人：34 例	－	－	◎	無作為化非盲検反復投与 2 群 2 期クロスオーバー試験。TAF と RPV 投与時の薬物相互作用を検討する。
第 I 相	311-0101	海外臨床試験 健康成人：50 例	－	－	◎	非無作為化非盲検反復投与クロスオーバー試験。F/TAF と EFV 又は DRV/COBI 投与時の薬物相互作用を検討する。
第 I 相	311-1386	海外臨床試験 健康成人：40 例	－	－	◎	無作為化非盲検単回投与 2 期クロスオーバー試験。F/TAF 200/25 mg 投与時の FTC 及び TAF の薬物動態に対する食事の影響を検討する。
第 I 相	311-1472	海外臨床試験 健康成人：100 例	－	◎	◎	無作為化非盲検単回投与 2 期クロスオーバー試験。F/TAF (200/10 mg) +EVG+COBI 投与時と GEN 投与時の FTC 及び TAF の薬物動態に対する生物学的同等性を検討する。
第 I 相	311-1473	海外臨床試験 健康成人：116 例	－	◎	◎	無作為化非盲検単回投与 2 期クロスオーバー試験。F/TAF 200/25 mg 投与時と GEN 投与時の FTC 及び TAF の薬物動態に対する生物学的同等性を検討する。
第 I 相	299-0101	海外臨床試験 健康成人：101 例	－	－	◎	無作為化非盲検反復投与 3 パート複数群試験。D/C/F/TAF の 3 製剤間の BA 及び D/C/F/TAF 投与時と DRV/COBI, FTC 及び TAF の各成分投与時の BA を評価する。
第 I 相	120-0104	海外臨床試験 HIV-1 感染症成人患者：38 例	◎	◎	◎	無作為化部分盲検 10 日間反復投与試験。TAF 単剤の抗ウイルス効果を TDF 及びプラセボと比較する。
第 II 相	292-0102	海外臨床試験 HIV-1 感染症成人 未治療患者：170 例	◎	◎	◎	無作為化二重盲検実薬対照試験。GEN の有効性及び安全性を STB と比較検討する。
第 II 相	299-0102	海外臨床試験 HIV-1 感染症成人 未治療患者：153 例	◎	◎	◎	無作為化二重盲検実薬対照試験。D/C/F/TAF の有効性及び安全性を DRV+COBI+TVD と比較検討する。
第 II/III 相	292-0106	海外臨床試験 HIV-1 感染症小児 未治療患者：48 例	◎	◎	◎	非盲検非対照試験。小児患者（12 歳以上 18 歳未満かつ体重 35 kg 以上）に GEN を投与した場合の有効性及び安全性を評価する。
第 III 相	292-0104	海外臨床試験 HIV-1 感染症成人 未治療患者：867 例	◎	◎	◎	無作為化二重盲検実薬対照試験。GEN の有効性及び安全性を STB と比較検討する。
第 III 相	292-0111	海外臨床試験 HIV-1 感染症成人 未治療患者：866 例	◎	◎	◎	無作為化二重盲検実薬対照試験。GEN の有効性及び安全性を STB と比較検討する。
第 III 相	311-1089	海外臨床試験 HIV-1 感染症成人 既治療患者：663 例	◎	◎	◎	無作為化二重盲検実薬対照試験。F/TDF から F/TAF (200/25 mg 又は 200/10 mg) へ切り替えた場合に、安全性及び有効性を F/TDF 含有レジメン継続時と比較検討する。
第 III 相	292-0109	海外臨床試験 HIV-1 感染症成人 既治療患者：1,436 例	◎	◎	◎	無作為化非盲検実薬対照試験。F/TDF 含有レジメンから GEN に切り替えた場合に、F/TDF 含有レジメン継続時との非劣性を検証する。

Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第 III 相	292-0112	海外臨床試験 軽度から中等度の腎機能障害がある HIV-1 感染症成人患者： 既治療 242 例，未治療 6 例	◎	◎	◎	非盲検非対照試験。軽度から中等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が 30 mL/min 以上 70 mL/min 未満）に GEN を投与開始又は切り替えた場合の腎機能パラメータへの影響を評価する。
第 III 相	292-1249	海外臨床試験 HIV-1/HBV 重複感染成人患者： 既治療 72 例，未治療 3 例	◎	◎	—	非盲検非対照試験。HIV-1/HBV 重複感染患者に GEN を投与開始又は切り替えた場合の有効性，安全性及び忍容性を評価する。

EVG (E): エルビテグラビル, COBI (C): コビスタット, FTC (F): エムトリシタビン, TAF: テノホビル アラフェナミド, TDF: テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩, ATV: アタザナビル, DRV (D): ダルナビル, LPV: ロピナビル, DTG: ドルテグラビル, RPV: リルピビルン, EFV: エファビレンツ, r: リトナビル, GEN: ゲンボイヤ配合錠, STB: スタリビルド配合錠, TVD (F/TDF): ツルバダ配合錠

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

311-1386 試験

健康成人被験者 40 例を対象に，F/TAF 200/25 mg を投与した際の，TAF 及び FTC の薬物動態に対する食事の影響を検討する，第 I 相・無作為化・非盲検・単回投与・2 期クロスオーバー試験を実施した。その結果，健康成人被験者に F/TAF 200/25 mg を投与した時の安全性に問題は認められなかった。

「VII-1-(4)-1) 食事の影響」の項参照

311-1472 試験

健康成人被験者 97 例を対象に，F/TAF (200/10 mg) +EVG+COBI 投与時と GEN 投与時の，FTC 及び TAF の薬物動態における生物学的同等性を評価する，第 I 相・無作為化・非盲検・単回投与・2 期クロスオーバー試験を実施した。その結果，健康成人被験者に F/TAF 200/10 mg を EVG 及び COBI と併用した時の安全性に問題は認められなかった（試験概要は，「V-5-(3)-3) デシコビ配合錠 LT に配合される FTC 及び TAF の用量設定」の項参照）。

「VII-1-(2)-1) 単回投与試験」の項参照

311-1473 試験

健康成人被験者 116 例を対象に，F/TAF 200/25 mg 投与時と GEN 投与時の，FTC 及び TAF の薬物動態における生物学的同等性を評価する，第 I 相・無作為化・非盲検・単回投与・2 期クロスオーバー試験を実施した。その結果，健康成人被験者に F/TAF 200/25 mg を投与した時の安全性に問題は認められなかった（試験概要は，「V-5-(3)-4) デシコビ配合錠 HT に配合される FTC 及び TAF の用量設定」の項参照）。

「VII-1-(2)-1) 単回投与試験」の項参照

2) 薬力学的試験

該当資料なし

3) QT/QTc 評価試験

120-0107 試験

TAF の QTc への影響を検討するために，外国人健康成人（59 例）を対象として，第 I 相・無作為化・部分盲検・単回投与・4 期クロスオーバー（TAF 100 mg, TAF 125 mg, モキシフロキサシン 400 mg（実薬対照）及びプラセボ）試験を実施した。その結果，TAF は QTc に影響を及ぼさなかった。

(3) 用量反応探索試験

1) TAF の用量設定

120-0104 試験：

目的	HIV-1 感染症患者を対象として、TAF 8 mg, 25 mg 及び 40 mg を 1 日 1 回 10 日間単剤投与した場合の短期間での抗ウイルス効果を、血漿中 HIV-1 RNA 量のベースラインから投与 11 日目までの時間加重平均 (DAVG ₁₁) を指標に、プラセボ又は TDF 300 mg と比較検討する。
試験デザイン	第 I 相・無作為化・部分盲検・実薬及びプラセボ対照試験
対象	成人 HIV-1 感染症患者 (計 38 例)
主な選択基準	血漿中 HIV-1 RNA 量が 2,000 copies/mL 以上の者、CD4 陽性 T リンパ球数が 200 cells/mm ³ 以上の者、スクリーニングの前 90 日以内に抗レトロウイルス療法 (治験薬を含む) を受けていない者。
試験方法	TAF 8 mg, 25 mg, 40 mg, TDF 300 mg 又は TAF のプラセボ 1 日 1 回, 10 日間投与。
主要評価項目	血漿中 HIV-1 RNA 量のベースラインから投与 11 日目までの DAVG ₁₁
主な副次評価項目	安全性, TAF 及び TFV の血漿中及び細胞中濃度, ウイルス学的効果, TFV の PBMC 中濃度と抗ウイルス効果の関係性 (PK/PD), TAF 及び TDF の骨及び腎バイオマーカーに対する影響。

結果

本試験における血漿中 HIV-1 RNA 量の DAVG₁₁ を下表に示した。TAF の抗ウイルス活性は投与量の増加に伴い増強したが、TAF 25 mg 投与群と TAF 40 mg 投与群の抗ウイルス活性は同程度であった。また、TAF 8 mg 投与群の抗ウイルス活性は、TDF 300 mg 投与群と同程度であることが示された。すべての TAF 投与群における安全性プロファイルは、TDF 300 mg 投与群と同程度であった。これらのことから、TAF 単剤投与時の至適用量は、TDF 投与時と同等以上の抗ウイルス活性が期待され、かつ最大薬効が期待できる 25 mg と設定した。

血漿中 HIV-1 RNA 量の DAVG₁₁ (120-0104 試験)

DAVG ₁₁ (log ₁₀ copies/mL)	TAF			TDF 300 mg (6 例)	プラセボ (7 例)
	8 mg (9 例)	25 mg (8 例)	40 mg (8 例)		
平均値±標準偏差	-0.67±0.265	-0.94±0.254	-1.14±0.226	-0.45±0.340	0.13±0.391
95%信頼区間	(-0.88, -0.47)	(-1.15, -0.72)	(-1.33, -0.95)	(-0.81, -0.09)	(-0.23, 0.49)
中央値	-0.76	-0.94	-1.08	-0.48	-0.01
Min, Max	-0.97, -0.24	-1.31, -0.54	-1.46, -0.84	-0.94, 0.11	-0.08, 1.01
P 値 vs. プラセボ	0.001	0.001	0.001	0.038	—
P 値 vs. TDF 300 mg	0.22	0.017	0.006	—	—
P 値 vs. TAF 40 mg	0.003	0.13	—	—	—
P 値 vs. TAF 25 mg	0.075	—	—	—	—

2) EVG, COBI 及び FTC 配合時における TAF の用量設定

120-0104 試験に続いて、TAF 25 mg を EVG 150 mg, COBI 150 mg 及び FTC 200 mg と配合した製剤 (E/C/F/TAF 150/150/200/25 mg) を用いた第 I 相臨床試験 (292-0101 試験) を実施したところ、TAF 曝露量は、TAF 25 mg 単剤投与時と比較して約 2.5 倍高いことが示された。TAF は、P-糖蛋白 (P-gp) の基質であることから、P-gp 阻害作用を有する COBI との併用投与によって TAF 曝露量が上昇したと考えられた。これを受けて、TAF の含有量を 10 mg に処方変更した製剤 (E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg) を用いた第 I 相臨床試験 (292-0103 試験) を実施した。その結果、TAF 曝露量は、FTC 200 mg+TAF 25 mg 投与時と同程度であることが確認された。

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

① 292-0101 試験 :

目的	健康成人被験者を対象として、STB 及び TAF 単剤投与時との比較により、EVG, COBI, FTC 及び TAF を含有する 2 種類の E/C/F/TAF 製剤 (製剤 1 及び 2) を投与した際の EVG, COBI, FTC, TAF 及び TFV の相対的バイオアベイラビリティを検討する。
試験デザイン	第 I 相・無作為化・非盲検・クロスオーバー・反復投与・複数コホート試験
対象	健康成人 (計 40 例)
主な選択基準	18 歳以上, 45 歳以下の健康な男性又は妊娠及び授乳をしていない女性。 BMI が 19 kg/m ² 以上, 30 kg/m ² 以下の者。
試験方法	コホート 1 : E/C/F/TAF 150/150/200/25 mg (製剤 1) , E/C/F/TAF 150/150/200/40 mg (製剤 1) , STB 又は TAF 25 mg を 1 日 1 回, 12 日間投与。 コホート 2 : E/C/F/TAF 150/150/200/25 mg (製剤 2) , E/C/F/TAF 150/150/200/40 mg (製剤 2) , STB 又は TAF 25 mg を 1 日 1 回, 12 日間投与。
主要評価項目	E/C/F/TAF 配合錠, STB 又は TAF 単剤で投与した場合の EVG, COBI, FTC 及び TFV の相対的バイオアベイラビリティ。
主な副次評価項目	安全性

結果

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

TAF 及び TFV の薬物動態パラメータ (292-0101 試験)

	E/C/F/TAF 製剤	比較製剤	幾何最小二乗平均値の比 (%) (90%信頼区間)
TAF PK パラメータ (コホート 1 : 製剤 1)			
	E/C/F/TAF 25 mg (19 例)	TAF 25 mg (19 例)	—
AUC _{last} (ng·hr/mL)	552.1 (40.5)	242.4 (42.4)	221.78 (199.99, 245.95)
C _{max} (ng/mL)	506.9 (54.2)	215.4 (55.0)	222.62 (187.11, 264.87)
TAF PK パラメータ (コホート 2 : 製剤 2)			
	E/C/F/TAF 25 mg (18 例)	TAF 25 mg (18 例)	—
AUC _{last} (ng·hr/mL)	558.7 (28.6)	244.9 (34.0)	230.93 (205.52, 259.50)
C _{max} (ng/mL)	472.4 (57.4)	210.8 (43.7)	223.01 (188.40, 263.97)
TFV PK パラメータ (コホート 1 : 製剤 1)			
	E/C/F/TAF 25 mg (19 例)	STB (19 例)	—
AUC _{tau} (ng·hr/mL)	834.9 (17.6)	3,737.3 (22.3)	22.62 (21.39, 23.91)
C _{max} (ng/mL)	65.9 (50.9)	444.7 (28.9)	14.02 (12.20, 16.11)
C _{tau} (ng/mL)	28.1 (20.3)	73.2 (25.1)	38.93 (36.54, 41.47)
	E/C/F/TAF 25 mg (19 例)	TAF 25 mg (19 例)	—
AUC _{tau} (ng·hr/mL)	834.9 (17.6)	273.4 (23.5)	306.92 (290.34, 324.45)
C _{max} (ng/mL)	65.9 (50.9)	16.3 (24.8)	367.68 (319.98, 422.50)
C _{tau} (ng/mL)	28.1 (20.3)	9.4 (25.9)	301.52 (283.03, 321.22)
TFV PK パラメータ (コホート 2 : 製剤 2)			
	E/C/F/TAF 25 mg (18 例)	STB (18 例)	—
AUC _{tau} (ng·hr/mL)	897.8 (12.7)	4,089.6 (21.7)	22.47 (21.11, 23.91)
C _{max} (ng/mL)	71.9 (57.3)	505.3 (27.1)	13.54 (11.62, 15.77)
C _{tau} (ng/mL)	31.3 (15.0)	81.6 (22.2)	39.13 (36.46, 41.99)
	E/C/F/TAF 25 mg (17 例)	TAF 25 mg (18 例)	—
AUC _{tau} (ng·hr/mL)	897.8 (12.7)	300.3 (13.4)	299.23 (281.25, 318.37)
C _{max} (ng/mL)	71.9 (57.3)	17.5 (15.1)	370.45 (318.17, 431.34)
C _{tau} (ng/mL)	31.3 (15.0)	10.5 (16.7)	300.33 (279.91, 322.24)

(注) 各パラメータの平均値 (変動係数) を示した。

② 292-0103 試験 :

目的	健康成人被験者を対象として、EVG+COBI 及び FTC+TAF 投与時との比較により、GEN を投与した際の EVG, COBI, FTC, TAF 及び TFV の薬物動態及び相対的バイオアベイラビリティを検討する。
試験デザイン	第 I 相・無作為化・非盲検・クロスオーバー・反復投与・複数コホート・単一施設試験
対象	健康成人 (計 34 例)
主な選択基準	18 歳以上、45 歳以下の健康な男性又は妊娠及び授乳をしていない女性。 BMI が 19 kg/m ² 以上、30 kg/m ² 以下の者。
試験方法	コホート 1 : E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg 又は EVG 150 mg+COBI 150 mg を 1 日 1 回、12 日間投与。 コホート 2 : E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg 又は FTC 200 mg+TAF 25 mg を 1 日 1 回、12 日間投与。
主要評価項目	GEN 又は各成分の単剤を投与した場合の EVG, COBI, FTC, TAF 及び TFV の薬物動態及び相対的バイオアベイラビリティ。
主な副次評価項目	安全性及び忍容性

結果

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

また、GEN 投与時の EVG 及び COBI の曝露量は、EVG 150 mg+COBI 150 mg 投与時と、また、FTC の曝露量は FTC 200 mg+TAF 25 mg 投与時と同程度であった。

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

	E/C/F/TAF 製剤	比較製剤	幾何最小二乗平均値の比 (%) (90%信頼区間)
TAF PK パラメータ	GEN (19 例)	FTC 200 mg+TAF 25 mg (19 例)	—
AUC_{last} (ng·hr/mL)	250.2 (24.7)	278.2 (28.8)	91.42 (84.12, 99.35)
C_{max} (ng/mL)	176.9 (35.1)	179.5 (33.9)	98.68 (84.57, 115.13)
TFV PK パラメータ	GEN (19 例)	FTC 200 mg+TAF 25 mg (19 例)	—
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	324.2 (15.4)	265.9 (22.2)	123.63 (116.97, 130.67)
C_{max} (ng/mL)	19.6 (13.9)	19.2 (76.0)	114.16 (97.52, 133.64)
C_{tau} (ng/mL)	11.4 (17.8)	9.2 (23.5)	125.37 (117.72, 133.51)
EVG PK パラメータ	GEN (14 例)	EVG 150 mg+COBI 150 mg (14 例)	—
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	22,067.1 (26.3)	23,099.2 (22.7)	94.87 (91.51, 98.36)
C_{max} (ng/mL)	1,943.5 (23.9)	2,161.0 (27.0)	90.32 (85.07, 95.89)
C_{tau} (ng/mL)	422.2 (54.4)	418.6 (42.2)	97.83 (88.39, 108.27)
COBI PK パラメータ	GEN (14 例)	EVG 150 mg+COBI 150 mg (14 例)	—
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	11,209.8 (27.4)	10,931.2 (25.5)	102.00 (98.10, 106.06)
C_{max} (ng/mL)	1,560.7 (26.1)	1,489.4 (23.2)	104.07 (99.41, 108.94)
C_{tau} (ng/mL)	34.6 (85.5)	26.7 (62.1)	116.43 (102.05, 132.83)
FTC PK パラメータ	GEN (19 例)	FTC 200 mg+TAF 25 mg (19 例)	—
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	12,352.6 (13.5)	10,520.9 (13.8)	117.57 (113.72, 121.55)
C_{max} (ng/mL)	1,947.0 (21.2)	1,788.8 (19.2)	108.99 (102.81, 115.55)
C_{tau} (ng/mL)	107.4 (25.8)	87.5 (20.6)	121.26 (114.66, 128.24)

(注) 各パラメータの平均値 (変動係数) を示した。

3) デシコビ配合錠 LT に配合される FTC 及び TAF の用量設定

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

311-1472 試験：

目的	健康成人被験者を対象として、F/TAF 200/10 mg を EVG 単剤及び COBI 単剤と併用投与した場合、又は GEN を投与した場合における FTC 及び TAF の生物学的同等性を評価する。
試験デザイン	第 I 相・無作為化・非盲検・2 期クロスオーバー・単回投与試験
対象	健康成人（計 97 例）
主な選択基準	18 歳以上、45 歳以下の健康な男性又は妊娠及び授乳をしていない女性。 BMI が 19 kg/m ² 以上、30 kg/m ² 以下の者。
試験方法	投与群 A：F/TAF 200/10 mg を EVG 150 mg 及び COBI 150 mg と食後単回経口投与 投与群 B：GEN を食後単回経口投与
主要評価項目	F/TAF 200/10 mg を EVG 単剤及び COBI 単剤と併用投与した場合、又は GEN を投与した場合における FTC 及び TAF の生物学的同等性を評価
主な副次評価項目	安全性及び忍容性

結果

EVG 150 mg, COBI 150 mg 及び F/TAF 200/10 mg 併用投与時の TAF の AUC_{last}, AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比は、GEN 投与時に対して、それぞれ 97.96% (90% CI : 94.69%, 101.34%) , 98.34% (90% CI : 94.81%, 101.99%) 及び 96.86% (90% CI : 89.36%, 104.99%) となり、これらの 90% CI は同等性の基準 (80%, 125%) を満たした。同様に FTC の幾何最小二乗平均値の比についても同等性の基準を満たした。以上の結果から、RTV 又は COBI 併用投与時のデシコビ配合錠 LT における FTC の投与量は 200 mg, TAF の投与量は 10 mg が適切であると考えられた。

TAF 及び FTC の薬物動態パラメータ (311-1472 試験)

	F/TAF, EVG 及び COBI 併用投与	比較製剤 (GEN)	幾何最小二乗平均値の比 (%) (90%信頼区間)
TAF PK パラメータ	F/TAF 200/10 mg +EVG+COBI (97 例)	E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg (99 例)	—
AUC _{last} (ng·hr/mL)	336.6 (33.9)	340.2 (33.8)	97.96 (94.69, 101.34)
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	351.8 (31.0)	354.1 (32.9)	98.34 (94.81, 101.99)
C _{max} (ng/mL)	301.6 (48.8)	310.3 (48.7)	96.86 (89.36, 104.99)
FTC PK パラメータ	F/TAF 200/10 mg +EVG+COBI (97 例)	E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg (99 例)	—
AUC _{last} (ng·hr/mL)	10,159.2 (17.2)	10,086.8 (15.9)	99.84 (98.41, 101.29)
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	10,535.1 (27.0)	10,294.4 (15.8)	100.67 (98.24, 103.16)
C _{max} (ng/mL)	1,660.8 (20.6)	1,662.6 (19.1)	99.57 (96.78, 102.44)

(注) 各パラメータの平均値 (変動係数) を示した。

4) デシコビ配合錠 HT に配合される FTC 及び TAF の用量設定

RTV 又は COBI 併用投与時以外の本剤の FTC 及び TAF の投与量を検討するため、健康成人被験者を対象とした生物学的同等性試験（311-1473 試験）を実施した。本試験では、GEN 投与時と F/TAF 200/25 mg 投与時の FTC 及び TAF の生物学的同等性を評価した。

311-1473 試験：

目的	健康成人被験者を対象として、F/TAF 200/25 mg を投与した場合、又は GEN を投与した場合における FTC 及び TAF の生物学的同等性を評価する。
試験デザイン	第 I 相・無作為化・非盲検・2 期クロスオーバー・単回投与試験
対象	健康成人（計 116 例）
主な選択基準	18 歳以上、45 歳以下の健康な男性又は妊娠及び授乳をしていない女性。 BMI が 19 kg/m ² 以上、30 kg/m ² 以下の者。
試験方法	投与群 A：F/TAF 200/25 mg を食後単回経口投与 投与群 B：GEN を食後単回経口投与
主要評価項目	F/TAF 200/25 mg を投与した場合、又は GEN を投与した場合における FTC 及び TAF の生物学的同等性を評価
主な副次評価項目	安全性及び忍容性

結果

F/TAF 200/25 mg 投与時の TAF の AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比は、GEN 投与時に対して、それぞれ 100.32% (90% CI: 96.48%, 104.31%)、98.54% (90% CI: 94.61%, 102.62%) 及び 103.63% (90% CI: 95.46%, 112.49%) となり、これらの 90% CI は同等性の基準（80%, 125%）を満たした。同様に FTC の幾何最小二乗平均値の比についても同等性の基準を満たした。

以上の結果から、RTV 又は COBI 併用投与時以外のデシコビ配合錠 HT における FTC の投与量は 200 mg、TAF の投与量は 25 mg が適切であると考えられた。

TAF 及び FTC の薬物動態パラメータ（311-1473 試験）

TAF PK パラメータ	F/TAF 製剤		比較製剤 (GEN)		幾何最小二乗平均値の比 (%) (90%信頼区間)
	例数	F/TAF 200/25 mg	例数	E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg	
AUC _{last} (ng·hr/mL)	116	374.0 (43.4)	116	369.3 (40.6)	100.32 (96.48, 104.31)
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	95	396.4 (42.6)	97	389.5 (39.3)	98.54 (94.61, 102.62)
C _{max} (ng/mL)	116	280.5 (62.9)	116	267.8 (59.8)	103.63 (95.46, 112.49)
FTC PK パラメータ	例数	F/TAF 200/25 mg	例数	E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg	幾何最小二乗平均値の比 (%) (90%信頼区間)
AUC _{last} (ng·hr/mL)	116	9,423.9 (19.3)	116	10,475.3 (19.7)	90.01 (88.88, 91.16)
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	116	9,654.6 (19.3)	116	10,706.6 (19.6)	90.20 (89.06, 91.35)
C _{max} (ng/mL)	116	1,577.4 (26.8)	116	1,601.7 (19.6)	97.26 (94.57, 100.03)

(注) 各パラメータの平均値（変動係数）を示した。

5) キードラッグ（3rd Agent）併用時の薬物動態について

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

120-0118 試験：

目的	健康成人被験者を対象として、TAF とブーストしたプロテアーゼ阻害薬又はブーストしないインテグラーゼ阻害薬を投与した場合の薬物相互作用を評価する。
試験デザイン	第 I 相・無作為化・非盲検・複数コホート・反復投与試験
対象	健康成人（計 40 例）
主な選択基準	18 歳以上， 45 歳以下の健康な男性又は妊娠及び授乳をしていない女性。 BMI が 19 kg/m ² 以上， 30 kg/m ² 以下の者。
試験方法	[コホート 1] <ul style="list-style-type: none"> ・ Day1： F/TAF 200/10 mg を 1 日 1 回経口投与 ・ Day2-14： ATV/r 300/100 mg を 1 日 1 回経口投与 ・ Day15： F/TAF 200/10 mg 及び ATV/r 300/100 mg を 1 日 1 回経口投与 [コホート 2] <ul style="list-style-type: none"> ・ Day1： F/TAF 200/10 mg を 1 日 1 回経口投与 ・ Day2-14： DRV/r 800/100 mg を 1 日 1 回経口投与 ・ Day15： F/TAF 200/10 mg 及び DRV/r 800/100 mg を 1 日 1 回経口投与 [コホート 3] <ul style="list-style-type: none"> ・ Day1： F/TAF 200/10 mg を 1 日 1 回経口投与 ・ Day2-14： LPV/r 200/50 mg×4 錠を 1 日 1 回経口投与 ・ Day15： F/TAF 200/10 mg 及び LPV/r 200/50 mg×4 錠を 1 日 1 回経口投与 [コホート 4] <ul style="list-style-type: none"> ・ Day1： F/TAF 200/10 mg を 1 日 1 回経口投与 ・ Day2-14： DTG 50 mg を 1 日 1 回経口投与 ・ Day15： F/TAF 200/10 mg 及び DTG 50 mg を 1 日 1 回経口投与 投与期間：15 日間
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 一般的に用いられるブーストされたプロテアーゼ阻害薬（ATV/r， DRV/r 又は LPV/r）， 又はインテグラーゼ阻害薬が TAF の薬物動態に及ぼす影響を評価 ・ ATV， DRV， LPV 又は DTG の単独投与時， 及び本剤との併用投与時の薬物動態を評価
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性 ・ 本剤単独投与時に対する， 本剤と ATV/r， DRV/r， LPV/r 又は DTG を併用した場合の TFV の薬物動態を評価

結果

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

TAF の薬物動態パラメータ (120-0118 試験)

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

さらに抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象に、F/TDF から本剤へ切り替えた際の有効性を検討するための第 III 相臨床試験 (311-1089 試験) を実施中である。本試験は、抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象として、3rd Agent にブースターを併用している場合にはデシコビ配合錠 LT, ブースターを併用していない場合にはデシコビ配合錠 HT を使用する臨床試験であり、現在も実施中である。(試験概要は、「V-5-(4)-1)-②-b) 311-1089 試験」の項参照)

本試験の基準で 2 種類のデシコビ配合錠を使い分けた際の PBMC 中のテノホビル二リン酸 (tenofovir diphosphate : TFV-DP) 濃度は、F/TDF 投与時に比べて約 4.2 倍高かった。また、併用投与された 3rd Agent ごとに、PBMC 中の TFV-DP 濃度を本剤投与時と F/TDF 投与時で比較した結果、その比の範囲は 1.7~9.5 倍だった。

本剤投与時と F/TDF 投与時の PBMC 中 TFV-DP の濃度比 (311-1089 試験)

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

3rd Agent ごとの本剤投与時と F/TDF 投与時の PBMC 中 TFV-DP の濃度比 (311-1089 試験)

		PBMC 中の TFV-DP 濃度 (pg/10 ⁶ cells)				TAF/TDF 幾何最小二乗平均値の比 (%) (90%信頼区間)
		本剤 (試験製剤)		F/TDF (比較製剤)		
		例数	幾何最小二乗平均値 (95%信頼区間)	例数	幾何最小二乗平均値 (95%信頼区間)	
デシコビ配合錠 HT 併用	DTG	24	106.571 (70.145, 161.913)	19	32.724 (20.960, 51.091)	325.664 (198.902, 533.213)
	EFV	8	54.224 (20.281, 144.976)	6	32.002 (13.222, 77.459)	169.441 (64.761, 443.327)
	MVC	1	268.000 (NA)	5	28.276 (11.792, 67.799)	947.810 (233.900, 3,840.727)
	NVP	65	137.937 (102.738, 185.196)	56	31.464 (25.240, 39.223)	438.402 (323.162, 594.737)
	RAL	55	167.293 (122.471, 228.519)	57	29.920 (22.720, 39.403)	559.127 (396.255, 788.945)
	RPV	3	161.478 (1.146, 22,750.113)	5	36.695 (14.161, 95.089)	440.057 (42.736, 4,531.321)
デシコビ配合錠 LT 併用	ATV/r	50	126.292 (96.649, 165.027)	34	23.208 (17.062, 31.569)	544.164 (389.197, 760.833)
	DRV/r	82	78.879 (64.028, 97.115)	69	23.317 (18.927, 28.725)	338.294 (264.774, 432.228)
	LPV/r	16	96.052 (66.029, 139.725)	14	31.070 (13.040, 74.029)	309.144 (146.581, 651.992)

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

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験

299-0102 試験²⁾ :

目的	抗 HIV 薬による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者を対象として、投与後 24 週時で血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者の割合を指標に、DRV, COBI, FTC 及び TAF を含有する配合錠 (D/C/F/TAF) の有効性を DRV 単剤, COBI 単剤及び F/TDF の併用投与と比較検討する。
試験デザイン	第 II 相・無作為化・二重盲検・多施設共同・実薬対照・並行比較試験
対象	抗 HIV 薬による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者 (計 153 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 抗レトロウイルス療法の治療経験がない者 成人 HIV-1 感染症患者で HIV-1 RNA 量が 5,000 copies/mL 以上である者 Cockcroft-Gault 式から算出された糸球体濾過量 (eGFR_{CG}) が 70 mL/min 以上である者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> HCV 抗体陽性の者 HBsAg 陽性の者
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> 投与群 1 (D/C/F/TAF) : D/C/F/TAF 800/150/200/10 mg (TAF フマル酸塩として 11.2 mg) を含有する配合錠と DRV 800 mg (400 mg 錠×2 錠), COBI 150 mg 及び F/TDF のプラセボを 1 日 1 回食後に経口投与 (計 5 錠服用) 投与群 2 (DRV+COBI+F/TDF) : DRV 800 mg (400 mg 錠×2 錠), COBI 150 mg 及び F/TDF 200/300 mg と D/C/F/TAF のプラセボを 1 日 1 回食後に経口投与 (計 5 錠服用) 投与期間 : 48 週間 (主要有効性評価は投与後 24 週時)
主要評価項目	投与後 24 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 投与後 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率 投与後 48 週時における安全性及び忍容性

結果

<主要評価>

抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした D/C/F/TAF の第 II 相臨床試験における有効性については、FDA が定義した Snapshot 解析アルゴリズムを用いて評価した。本試験における主要評価項目は「投与後 24 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率」とし、有効率の差の 95% CI 下限が -12% を下回らない場合に、D/C/F/TAF 投与群が DRV+COBI+F/TDF 投与群に対して非劣性であると定義した。

本試験において、主要評価項目として設定した投与後 24 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率は、FAS 解析対象集団において、D/C/F/TAF 投与群で 74.8%、DRV+COBI+F/TDF 投与群で 74.0%、有効率の差は 3.3% (95% CI : -11.4%, 18.1%) であり、非劣性の基準を満たした。

投与後 24 週時のウイルス学的効果 (299-0102 試験)

	D/C/F/TAF 投与群 (103 例)	DRV+COBI +F/TDF 投与群 (50 例)
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	77 (74.8%)	37 (74.0%)
群間差 (95%信頼区間)	3.3% (-11.4%, 18.1%)	
ウイルス学的失敗例 ^a	21 (20.4%)	12 (24.0%)
血漿中 HIV-1 RNA 量 \geq 50 copies/mL	14 (13.6%)	11 (22.0%)
他の理由による投与中止及び 最終血漿中 HIV-1 RNA 量 \geq 50 copies/mL	7 (6.8%)	1 (2.0%)
新たな抗 HIV 薬の追加	0	0
ウイルス学的データ欠測例	5 (4.9%)	1 (2.0%)
有害事象又は死亡による投与中止	1 (1.0%)	0
他の理由による投与中止及び 最終血漿中 HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL	4 (3.9%)	1 (2.0%)

例数 (%)

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

<その他有効性>

投与後 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率は、FAS 解析対象集団において、D/C/F/TAF 投与群で 76.7%、DRV+COBI+F/TDF 投与群で 84.0%、有効率の差は -6.2% (95% CI : -19.9%, 7.4%) であり、非劣性の基準を満たさなかった。この理由としては、投与後 48 週時におけるウイルス学的に失敗した被験者のうち「他の理由による投与中止及び最終血漿中 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上」の例数に投与間で差があったため (D/C/F/TAF : 8.7%、DRV+COBI+F/TDF : 4.0%) と考えられた。

一方で、PPS 解析対象集団における投与後 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率は、D/C/F/TAF 投与群で 92.9%、DRV+COBI+F/TDF 投与群で 91.3%、有効率の差は 2.4% (95% CI : -8.8%, 13.7%) であり、非劣性の基準を満たした。

投与後 48 週時のウイルス学的効果 (299-0102 試験)

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

例数 (%)

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

<有害事象及び副作用>

投与後 48 週時までの副作用発現頻度は、D/C/F/TAF 投与群では 41.7% (43/103 例)、DRV+COBI+F/TDF 投与群では 38.0% (19/50 例) であった。主な副作用は、D/C/F/TAF 投与群では下痢 13.6% (14/103 例)、悪心 9.7% (10/103 例)、疲労 8.7% (9/103 例) であった。重篤な副作用は、D/C/F/TAF 投与群でのみ 1 例 (過敏症) であった。その他、有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象の割合は、D/C/F/TAF 投与群及び DRV+COBI+F/TDF 投与群で同程度であった。また、死亡例は報告されなかった。

投与後 48 週時の有害事象及び副作用の要約 (299-0102 試験)

	D/C/F/TAF投与群 (103例)	DRV+COBI +F/TDF投与群 (50例)
有害事象	95 (92.2%)	47 (94.0%)
Grade 2以上の有害事象	57 (55.3%)	24 (48.0%)
Grade 3以上の有害事象	7 (6.8%)	4 (8.0%)
副作用	43 (41.7%)	19 (38.0%)
Grade 2以上の副作用	10 (9.7%)	3 (6.0%)
Grade 3以上の副作用	1 (1.0%)	1 (2.0%)
重篤な有害事象	5 (4.9%)	2 (4.0%)
重篤な副作用	1 (1.0%)	0
治験薬投与の早期中止に至った有害事象	2 (1.9%)	2 (4.0%)
死亡	0	0

例数 (%)

<腎に関する安全性>

腎機能に関する臨床検査パラメータとして、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、蛋白尿の定量評価 [尿蛋白/クレアチニン比 (UPCR)、尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR)、尿中レチノール結合蛋白 (RBP) /クレアチニン比及び尿中 β -2 マイクロglobulin (β -2MG) /クレアチニン比] を評価した。その結果、DRV+COBI+F/TDF 投与群と比較して D/C/F/TAF 投与群では、血清クレアチニンの増加は小さく、クレアチニンクリアランスの変化量は有意に小さかった。また、UPCR 及び UACR の変化率は 2 群間で顕著な差は認められなかった。RBP/クレアチニン比の増加は DRV+COBI+F/TDF 投与群と比較して D/C/F/TAF 投与群で有意に低かった。尿中 β -2MG/クレアチニン比は、D/C/F/TAF 投与群ではベースラインから低下し、DRV+COBI+F/TDF 投与群では上昇した。

投与後 48 週時の腎臓関連の主要な臨床検査パラメータ (299-0102 試験)

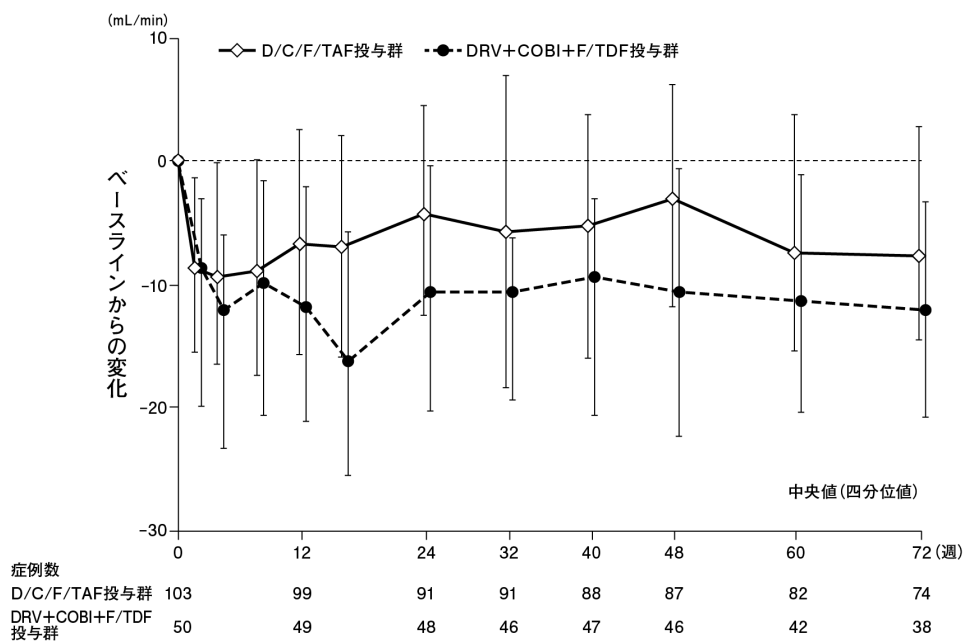
	D/C/F/TAF投与群 (103例)		DRV+COBI+F/TDF投与群 (50例)		P値 ^c
	例数	値	例数	値	
血清クレアチニン ^a (mg/dL)	87	0.06±0.101	46	0.09±0.161	0.053
クレアチンクリアランス ^b (mL/min)	87	-2.9 (-11.8, 6.2)	46	-10.6 (-22.4, -0.5)	0.017
UPCR ^b (%)	84	-8.22 (-35.10, 21.31)	46	-27.52 (-48.28, 29.36)	0.19
UACR ^b (%)	84	-13.1 (-39.7, 28.2)	47	-22.6 (-58.8, 25.9)	0.17
尿中RBP/クレアチニン比 ^b (%)	84	9 (-22, 51)	47	54 (5, 152)	0.003
尿中β-2MG/クレアチニン比 ^b (%)	83	-42.0 (-66.4, -11.0)	47	2.3 (-53.5, 100.3)	0.002

^a ベースラインからの平均変化量±標準偏差

^b ベースラインからの変化量の中央値 (四分位値)

^c Wilcoxon rank sum test

ベースラインからのクレアチンクリアランスの推移 (299-0102 試験)



<骨に関する安全性>

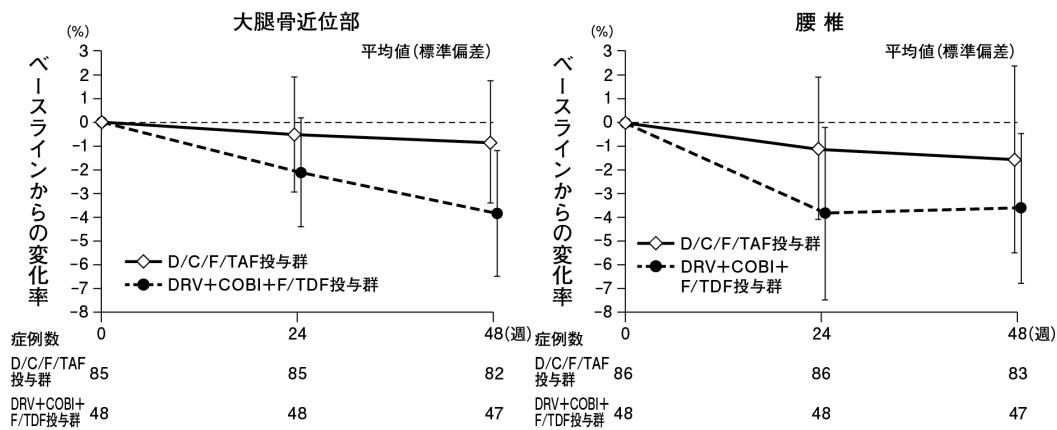
大腿骨近位部及び腰椎の骨密度を測定した。その結果、大腿骨近位部及び腰椎のいずれにおいても、骨密度のベースラインからの変化率は、DRV+COBI+F/TDF 投与群と比較して D/C/F/TAF 投与群の方が有意に小さかった。また、DRV+COBI+F/TDF 配合錠投与群と比べ、D/C/F/TAF 投与群の方が、骨密度のベースラインからの変化率について 3%を超える減少が認められた被験者が少なく、3%を超える増加が認められた被験者が多かった。

投与後 48 週時の骨密度の主な指標 (299-0102 試験)

	D/C/F/TAF 投与群 (103 例)	DRV+COBI+ F/TDF 投与群 (50 例)	D/C/F/TAF vs. DRV+COBI+F/TDF
			P 値 ^a
大腿骨近位部 DXA 解析	(82 例)	(47 例)	
骨密度の変化率の平均値±標準偏差 (%)	-0.84±2.582	-3.82±2.651	p<0.001
骨密度変化カテゴリー別の被験者割合：			
骨密度の 3%を超える減少 (%)	18.3	61.7	
骨密度の 3%を超える増加 (%)	4.9	0	
腰椎 DXA 解析	(83 例)	(47 例)	
骨密度の変化率の平均値±標準偏差 (%)	-1.57±3.920	-3.62±3.128	p=0.003
骨密度変化カテゴリー別の被験者割合：			
骨密度の 3%を超える減少 (%)	32.5	55.3	
骨密度の 3%を超える増加 (%)	10.8	2.1	

^a ANOVA model

ベースラインからの大腿骨近位部及び腰椎における骨密度の推移 (299-0102 試験)



< 薬剤耐性 >

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

② 比較試験

a) 292-0104/0111 試験³⁾ :

目的	抗 HIV 薬による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者を対象として、GEN の有効性及び安全性を STB と比較検討する。
試験デザイン	第 III 相・無作為化・二重盲検・多施設共同・実薬対照試験
対象	抗 HIV 薬による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者（292-0104 試験：計 867 例，292-0111 試験：計 866 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none">・抗レトロウイルス療法の治療経験がない者・成人 HIV-1 感染症患者で HIV-1 RNA 量が 1,000 copies/mL 以上である者・クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上である者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">・HCV 抗体陽性の者・HBsAg 陽性の者
試験方法	<ul style="list-style-type: none">・GEN 投与群：GEN 及び STB のプラセボを 1 日 1 回食後投与・STB 投与群：STB 及び GEN のプラセボを 1 日 1 回食後投与 投与期間：144 週間（主要有効性評価は投与後 48 週時）
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none">・投与後 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none">・ベースラインから投与後 48 週時における大腿骨近位部及び腰椎の骨密度の変化率・ベースラインから投与後 48 週時における血清クレアチニン値の変化量

結果

<患者背景>

試験開始時の患者の平均年齢は 36 歳，85.0%が男性，56.7%が白人，25.2%が黒人及び 10.4%がアジア人であった。試験開始時の平均 CD4 陽性 T リンパ球数は 427 cells/mm³，血漿中 HIV-1 RNA 量の平均値は 4.53 log₁₀ copies/mL であった。試験開始時の CD4 陽性 T リンパ球数が 200 cells/mm³ 以下の患者は 13.2%，血漿中 HIV-1 RNA 量が 100,000 copies/mL 超の患者は 22.6%であった。

<主要評価>

本試験における主要評価項目として、FDA が定義した Snapshot 解析アルゴリズムを用いて、投与後 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例比率を評価し、STB 投与群との非劣性を検証した。事前の取り決めとして、有効率の差の 95%信頼区間（confidence interval : CI）の下限が-12%を下回らない場合に、GEN 投与群が STB 投与群と非劣性であると定義した。本試験の結果、投与後 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率は、GEN 投与群で 92.4%，STB 投与群で 90.4%，有効率の差は 2.0%（95% CI : -0.7%，4.7%）であり、事前に設定した非劣性の基準を満たしたことから、GEN は STB に対し非劣性であることが示された。投与後 48 週時及び 96 週時の結果を示す。

なお、国内において組み入れられた患者 10 例（GEN 投与群 4 例，STB 投与群 6 例）における投与後 48 週時の HIV-1RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合は、GEN 投与群及び STB 投与群ともに 100%であった。

投与後 48 週時及び 96 週時のウイルス学的効果 (292-0104/0111 試験)

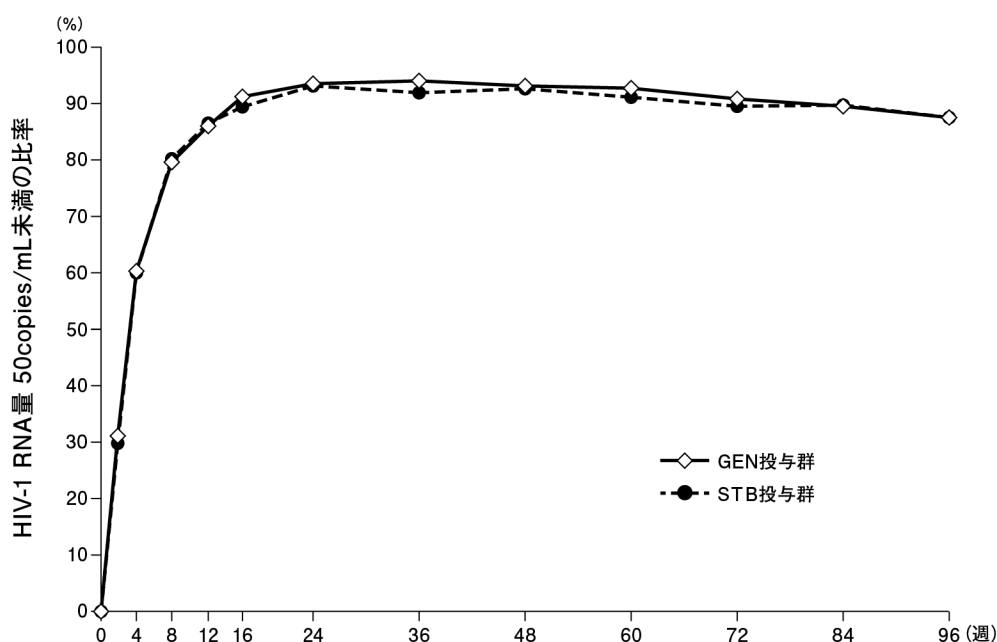
	48 週時		96 週時	
	GEN 投与群 (866 例)	STB 投与群 (867 例)	GEN 投与群 (866 例)	STB 投与群 (867 例)
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	800 (92.4%)	784 (90.4%)	750 (86.6%)	739 (85.2%)
群間差 (95.002%信頼区間)	2.0% (-0.7%, 4.7%)		1.5% (-1.8%, 4.8%)	
ウイルス学的失敗例 ^a	31 (3.6%)	35 (4.0%)	39 (4.5%)	35 (4.0%)
血漿中 HIV-1 RNA 量 ≥ 50 copies/mL	20 (2.3%)	23 (2.7%)	16 (1.8%)	15 (1.7%)
無効による投与中止	2 (0.2%)	3 (0.3%)	6 (0.7%)	6 (0.7%)
他の理由による投与中止及び 最終血漿中 HIV-1 RNA 量 ≥ 50 copies/mL	8 (0.9%)	8 (0.9%)	15 (1.7%)	13 (1.5%)
新たな抗 HIV 薬の追加	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
ウイルス学的データ欠測例	35 (4.0%)	48 (5.5%)	77 (8.9%)	93 (10.7%)
有害事象又は死亡による投与中止	8 (0.9%)	14 (1.6%)	11 (1.3%)	21 (2.4%)
他の理由による投与中止及び 最終血漿中 HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL	21 (2.4%)	31 (3.6%)	52 (6.0%)	64 (7.4%)
データ欠測だが、治験薬投与は継続	6 (0.7%)	3 (0.3%)	14 (1.6%)	8 (0.9%)

例数 (%)

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

投与開始から投与後 96 週時までの血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例比率の推移 (Missing = Failure) を以下に示す。

血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例比率の推移 (292-0104/0111 試験)



投与後 48 週時の CD4 陽性 T リンパ球数の平均変化量は、GEN 投与群で 231 cells/mm³、STB 投与群で 210 cells/mm³であった。また、投与後 96 週時の CD4 陽性 T リンパ球数の平均変化量は、GEN 投与群で 280 cells/mm³、STB 投与群で 266 cells/mm³であった。

投与後 48 週時及び 96 週時の CD4 陽性 T リンパ球数の変化量 (292-0104/0111 試験)

		GEN 投与群 (866 例)	STB 投与群 (867 例)	投与群間差	
				P 値	変化量の差 ^a (95%信頼区間)
CD4 陽性 T リンパ球数の 変化量 (cells/mm ³)	投与後 48 週時	231±181.2	210±171.1	0.014	21 (4, 38)
	投与後 96 週時	280±194.0	266±194.6	0.140	15 (-5, 34)

a 最小二乗平均の差 (95%信頼区間法)

<有害事象及び副作用>

投与後 96 週時までの副作用発現頻度は、GEN 投与群では 42.4% (367/866 例)、STB 投与群では 45.9% (398/867 例) であった。重篤な副作用は、GEN 投与群で 5 例 (紅斑性皮疹 1 例、血液量減少性ショック 1 例、腹痛 1 例、ブドウ球菌皮膚感染 1 例、肩回旋筋腱板症候群 1 例)、STB 投与群で 2 例 (免疫再構築炎症反応症候群 1 例、胆石症 1 例) であった。その他、有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象及び死亡した症例数の割合は、GEN 投与群及び STB 投与群で同程度であった。また、死亡例は GEN 投与群で 2 例 (梗塞性脳卒中 1 例、アルコール中毒 1 例)、STB 投与群で 3 例 (心停止 1 例、急性心筋梗塞 1 例、娯楽的な薬物及びアルコール過量投与 1 例) 認められたが、副作用と判定されたものはなかった。なお、本試験には、GEN 投与群に 4 例、STB 投与群に 6 例の計 10 例が日本で組み入れられた。(日本で組み入れられた症例の成績は「V-5-(5)-5」日本で組み入れられた症例」の項参照)

投与後 96 週時の有害事象及び副作用の要約 (292-0104/0111 試験)

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

例数 (%)

<腎に関する安全性>

腎機能に関する臨床検査パラメータとして、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、蛋白尿の定量評価 (UPCR, UACR, RBP/クレアチニン比及び尿中 β-2MG/クレアチニン比) を評価した。その結果、STB 投与群と比較して GEN 投与群では、血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスの変化量が有意に小さかった。また、GEN 投与群では、UPCR, UACR 及び尿中 β-2MG/クレアチニン比がベースラインから低下し、STB 投与群では上昇した。

投与後 96 週時の腎臓関連の主要な臨床検査パラメータ (292-0104/0111 試験)

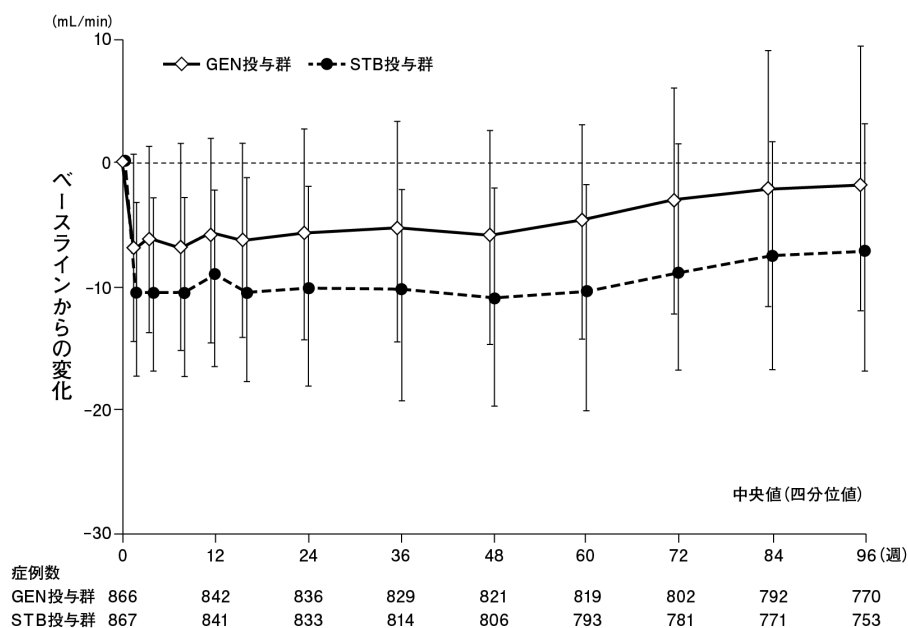
	GEN 投与群 (866 例)		STB 投与群 (867 例)		P 値 ^c
	例数	値	例数	値	
血清クレアチニン ^a (mg/dL)	771	0.04±0.114	756	0.07±0.127	<0.001
クレアチニンクリアランス ^b (mL/min)	770	-2.0 (-12.4, 9.4)	753	-7.5 (-17.4, 2.9)	<0.001
UPCR ^b (%)	765	-9.1 (-39.6, 36.0)	748	16.2 (-22.5, 81.5)	<0.001
UACR ^b (%)	767	-5.2 (-35.7, 30.1)	743	4.9 (-32.7,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

^a ベースラインからの平均変化量±標準偏差

^b ベースラインからの変化量の中央値 (四分位値)

^c Wilcoxon rank sum test

ベースラインからのクレアチニンクリアランスの推移 (292-0104/0111 試験)



<骨に関する安全性>

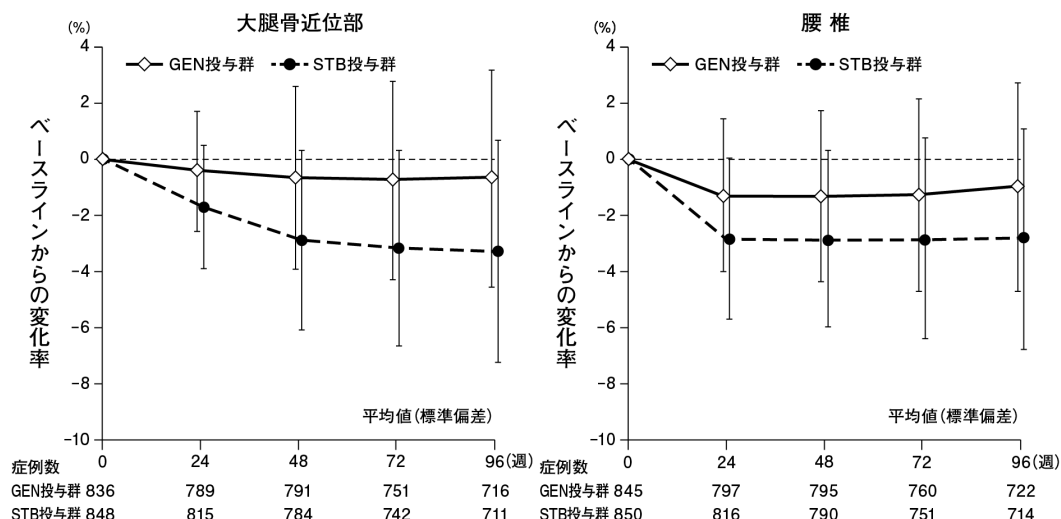
大腿骨近位部及び腰椎の骨密度を測定した。その結果、大腿骨近位部及び腰椎のいずれにおいても、骨密度のベースラインからの変化率は、STB 投与群と比較して GEN 投与群の方が有意に小さかった。また、STB 投与群と比べ、GEN 投与群の方が、骨密度のベースラインからの変化率について 3%を超える減少が認められた被験者が少なく、3%を超える増加が認められた被験者が多かった。

投与後 96 週時の骨密度の主な指標 (292-0104/0111 試験)

	GEN 投与群 (866 例)	STB 投与群 (867 例)	GEN vs. STB	
			P 値 ^a	LSM の差 (95%信頼区間)
大腿骨近位部 DXA 解析	(716 例)	(711 例)		
骨密度の変化率の平均値±標準偏差 (%)	-0.672±3.8887	-3.275±3.9668	p<0.001	2.604 (2.196, 3.012)
骨密度変化カテゴリー別の被験者割合：				
骨密度の 3%を超える減少 (%)	22.9	56.4	—	—
骨密度の 3%を超える増加 (%)	11.6	5.6		
腰椎 DXA 解析	(722 例)	(714 例)		
骨密度の変化率の平均値±標準偏差 (%)	-0.960±3.7227	-2.792±3.9156	p<0.001	1.832 (1.437, 2.228)
骨密度変化カテゴリー別の被験者割合：				
骨密度の 3%を超える減少 (%)	26.2	48.0		
骨密度の 3%を超える増加 (%)	11.2	5.9		

^a Wilcoxon rank sum test

ベースラインからの大腿骨近位部及び腰椎における骨密度の推移 (292-0104/0111 試験)



<薬剤耐性>

GEN の臨床試験 (292-0104/0111 試験) において、ウイルス学的失敗と判定された被験者のうち、投与後 96 週時又は早期に試験中止となった時点の血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL を超えた被験者から分離した HIV-1 を解析し、19 例 (2.2%, 19/866 例) の遺伝子型及び表現型解析結果が得られた。遺伝子型解析結果から、FTC 又は TFV の主要耐性関連変異が 1 つ以上認められたのは、10 例 (1.2%, 10/866 例) であった。認められた変異は、逆転写酵素領域の M184V/I (9 例)、K65R/N (2 例) 及び K70R (1 例)、インテグラーゼ領域の T66A/I/V (2 例)、E92Q (4 例)、Q148R (1 例) 及び N155H/S (2 例) であった。また、表現型解析結果から、FTC に対する感受性が野生株に対して 28 倍から 117 倍超低下した HIV-1 分離株が 8 例 (0.9%, 8/866 例) に、TFV に対する感受性が野生株に対して 3 倍低下した HIV-1 分離株が 1 例 (0.1%, 1/866 例) に認められた。

b) 311-1089 試験⁴⁾ :

目的	抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者を対象として、F/TDF から本剤へ切り替えた際の有効性、安全性及び忍容性を F/TDF を継続した場合と比較検討する。
試験デザイン	第 III 相・無作為化・非盲検・多施設共同・実薬対照・並行比較試験
対象	抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者 (計 663 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・F/TDF に規定の 3rd Agent (ATV/r, LPV*/r, DRV/r, EFV, RPV*, NVP*, RAL*, DTG*, MVC*) を加えた抗レトロウイルス療法をスクリーニング時の 6 ヶ月以上前から継続している者 ・スクリーニング時の 6 ヶ月以上前から血漿中 HIV-1 RNA 量が検出限界未満であり、過去 1 年以内に 2 回以上連続で血漿中 HIV-1 RNA 量が検出された経験がない者 ・スクリーニング時に 50 copies/mL 未満である者 ・クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上である者 <p>* LPV ロピナビル, RPV リルピビリン, NVP ネビラピン, RAL ラルテグラビル, DTG ドルテグラビル, MVC マラビロク</p>
主な除外基準	・HCV 抗体陽性の者

試験方法	<ul style="list-style-type: none"> • 本剤+3rd Agent 投与群（本剤投与群）： デシコビ配合錠 HT 又はデシコビ配合錠 LT，F/TDF のプラセボ及び 3rd Agent を経口投与する • F/TDF+3rd Agent 投与群（前治療継続群）： F/TDF 200/300 mg，本剤のプラセボ及び 3rd Agent を経口投与する 投与期間：96 週間（主要有効性評価は投与後 48 週時）
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> • 投与後 48 週時における血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者の割合を指標に，F/TDF から本剤へ切り替えた際の有効性を，F/TDF を継続した場合と比較検討する
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> • 2 群間のベースラインから投与後 48 週時における大腿骨近位部及び腰椎の骨密度の変化率 • 2 群間のベースラインから投与後 48 週時における有効性，安全性及び忍容性 • TAF 及び TFV の薬物動態

結果

<患者背景>

試験開始時の患者の平均年齢は 48 歳，84.6%が男性，75.0%が白人，20.5%が黒人及び 0.9%がアジア人であった。

<主要評価>

本試験における主要評価項目として，FDA が定義した Snapshot 解析アルゴリズムを用いて投与後 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例比率を評価し，前治療継続群との非劣性を検証した。事前の取り決めとして，有効率の差の 95% CI の下限が-10%を下回らない場合に本剤投与群が前治療継続群と非劣性であると定義した。

本試験の結果，投与後 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率は，本剤投与群で 94.3%，前治療継続群で 93.0%，有効率の差は 1.3%（95% CI：-2.5%，5.1%）であり，事前に設定した非劣性の基準を満たしたことから，F/TDF から本剤への切り替えは F/TDF の継続に対し非劣性であることが示された。投与後 48 週時の結果を示す。

投与後 48 週時のウイルス学的効果 (311-1089 試験)

	48 週時	
	本剤投与群 (333 例)	前治療継続群 (330 例)
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	314 (94.3%)	307 (93.0%)
群間差 (95%信頼区間)	1.3% (-2.5%, 5.1%)	
ウイルス学的失敗例 ^a	1 (0.3%)	5 (1.5%)
血漿中 HIV-1 RNA 量 \geq 50 copies/mL	0	5 (1.5%)
無効による投与中止	0	0
他の理由による投与中止及び 最終血漿中 HIV-1 RNA 量 \geq 50 copies/mL	1 (0.3%)	0
新たな抗 HIV 薬の追加	0	0
ウイルス学的データ欠測例	18 (5.4%)	18 (5.5%)
有害事象又は死亡による投与中止	7 (2.1%)	3 (0.9%)
他の理由による投与中止及び 最終血漿中 HIV-1 RNA 量 $<$ 50 copies/mL	10 (3.0%)	15 (4.5%)
データ欠測だが、治験薬投与は継続	1 (0.3%)	0

例数 (%)

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

<有害事象及び副作用>

投与後 48 週時までの副作用発現頻度は、本剤投与群では 9.3% (31/333 例)、前治療継続群では 12.1% (40/330 例) であった。主な副作用は、本剤投与群では悪心 1.2% (4/333 例)、下痢 1.2% (4/333 例) であった。重篤な副作用は本剤投与群で認められず、前治療継続群で 1 例 (腎結石症) であった。その他、有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象の割合は本剤投与群及び前治療継続群で同程度であった。また、死亡例は本剤投与群で 1 例 (リンパ腫) 認められたが、因果関係は否定された。

投与後 48 週時の有害事象及び副作用の要約 (311-1089 試験)

	本剤投与群 (333 例)	前治療継続群 (330 例)
有害事象	281 (84.4%)	262 (79.4%)
Grade 2以上の有害事象	130 (39.0%)	120 (36.4%)
Grade 3以上の有害事象	17 (5.1%)	12 (3.6%)
副作用	31 (9.3%)	40 (12.1%)
Grade 2以上の副作用	5 (1.5%)	7 (2.1%)
Grade 3以上の副作用	2 (0.6%)	1 (0.3%)
重篤な有害事象	18 (5.4%)	14 (4.2%)
重篤な副作用	0	1 (0.3%)
治験薬投与の早期中止に至った有害事象	7 (2.1%)	3 (0.9%)
死亡	1 (0.3%)	0

例数 (%)

<腎に関する安全性>

腎機能に関する臨床検査パラメータとして、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、蛋白尿の定量評価 (UPCR, UACR, RBP/クレアチニン比及び尿中 β -2MG/クレアチニン比) を評価した。その結果、F/TDF から本剤に切り替えた本剤投与群では、F/TDF を継続した前治療継続群と比較して、血清クレアチニンの低下及びクレアチニンクリアランスの上昇が大きかった。また、本剤投与群では、UPCR, UACR, 尿中 RBP/クレアチニン比及び尿中 β -2MG/クレアチニン比がベースラインから低下し、前治療継続群では上昇した。

投与後 48 週時の腎臓関連の主要な臨床検査パラメータ (311-1089 試験)

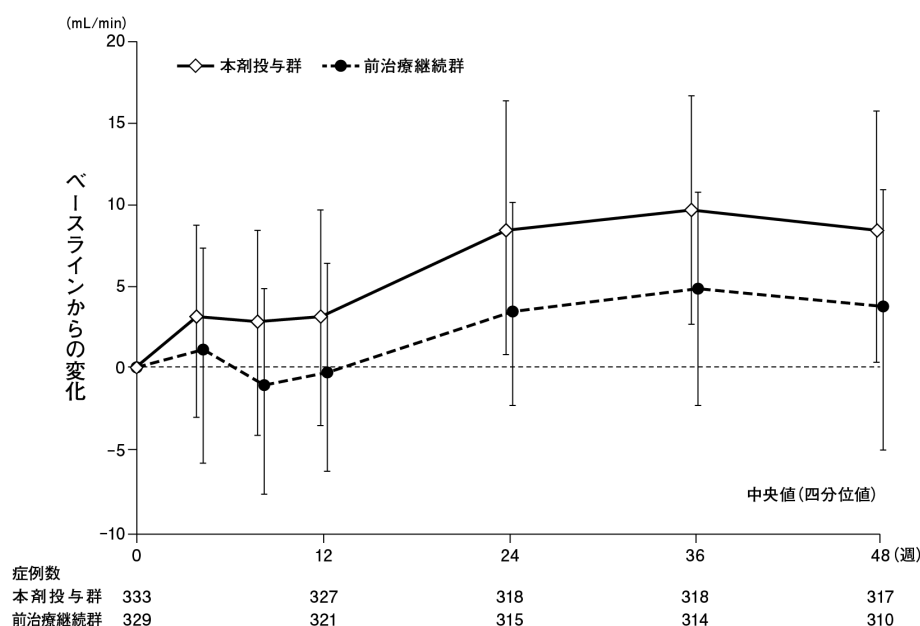
	本剤投与群 (333例)		前治療継続群 (330例)		P値 ^c
	例数	値	例数	値	
血清クレアチニン ^a (mg/dL)	317	-0.08±0.238	311	-0.04±0.126	0.005
クレアチンクリアランス ^b (mL/min)	317	8.4 (0.2, 15.6)	310	2.8 (-5.1, 10.9)	<0.001
UPCR ^b (%)	312	-14.6 (-39.1, 17.3)	312	7.7 (-21.6, 43.4)	<0.001
UACR ^b (%)	320	-7.7 (-40.2, 37.3)	318	12.3 (-22.3, 53.8)	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

^a ベースラインからの平均変化量±標準偏差

^b ベースラインからの変化量の中央値 (四分位値)

^c rank analysis

ベースラインからのクレアチンクリアランスの推移 (311-1089 試験)



<骨に関する安全性>

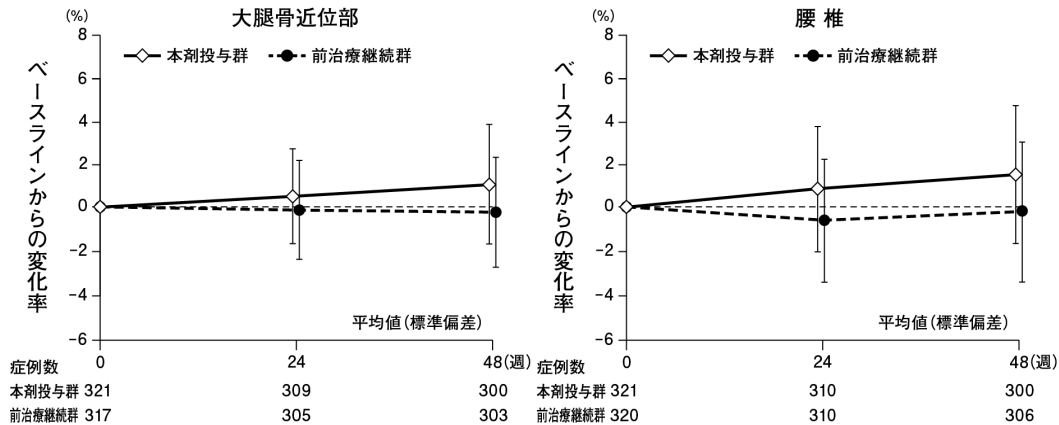
大腿骨近位部及び腰椎の骨密度を測定した。その結果、前治療継続群と比較して本剤投与群では、大腿骨近位部及び腰椎ともに骨密度の改善が認められた。また、前治療継続群と比べ、本剤投与群の方が、骨密度のベースラインからの変化率について 3%以上の減少が認められた被験者が少なく、3%以上の増加が認められた被験者が多かった。

投与後 48 週時の骨密度の主な指標 (311-1089 試験)

	本剤投与群 (333 例)	前治療継続群 (330 例)	本剤投与群 vs. 前治療継続群	
			P 値 ^a	LSM の差 (95%信頼区間)
大腿骨近位部 DXA 解析	(300 例)	(303 例)		
骨密度の変化率の平均値±標準偏差 (%)	1.135±2.7526	-0.152±2.5317	p<0.001	1.287 (0.864, 1.710)
骨密度変化カテゴリー別の被験者割合:				
骨密度の 3%以上の減少 (%)	4.7	13.2		
骨密度の 3%以上の増加 (%)	16.7	8.6		
腰椎 DXA 解析	(300 例)	(306 例)		
骨密度の変化率の平均値±標準偏差 (%)	1.527±3.1816	-0.206±3.2233	p<0.001	1.735 (1.223, 2.246)
骨密度変化カテゴリー別の被験者割合:				
骨密度の 3%以上の減少 (%)	5.7	16.7		
骨密度の 3%以上の増加 (%)	30.3	13.7		

^a Wilcoxon rank sum test

ベースラインからの大腿骨近位部及び腰椎における骨密度の推移 (311-1089 試験)



c) 292-0109 試験⁵⁾ :

目的	抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者を対象として、F/TDF を含むレジメンから GEN へ切り替えた時の有効性、安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	第 III 相・無作為化・非盲検・多施設共同・実薬対照・並行比較試験
対象	抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者 (計 1,436 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> STB, エファビレンツ (EFV) /F/TDF, アタザナビル/リトナビル (ATV/r) +F/TDF 又は ATV/COBI+F/TDF による治療を試験開始前の最終来院日の 6 ヶ月以上前から継続している者 スクリーニング時の 6 ヶ月以上前から血漿中 HIV-1 RNA 量が検出限界未満であり、スクリーニング時に 50 copies/mL 未満である者 クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上である者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> HCV 抗体陽性の者 HBsAg 陽性の者
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> GEN 投与群 : GEN を 1 日 1 回食後投与 F/TDF を含むレジメンの継続投与群 : 前治療薬 (STB, EFV/F/TDF, ATV/r+F/TDF, ATV/COBI+F/TDF) を継続投与 投与期間 : 96 週間 (主要有効性評価は投与後 48 週時)
主要評価項目	投与後 48 週時で血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者の割合を指標に、GEN への切り替え投与時の有効性の、F/TDF を含むレジメンの継続投与時の有効性に対する非劣性の評価
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ベースラインから投与後 48 週時における大腿骨近位部及び腰椎の骨密度の変化率 ベースラインから投与後 48 週時における血清クレアチニン値の変化量 投与後 96 週時における有効性、安全性、忍容性の継続性

結果

<患者背景>

試験開始時の患者の平均年齢は 41 歳，89.3%が男性，67.2%が白人，18.9%が黒人及び 6.5%がアジア人であった。

<主要評価>

本試験における主要評価項目として，FDA が定義した Snapshot 解析アルゴリズムを用いて投与後 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例比率を評価し，前治療継続群との非劣性を検証した。事前の取り決めとして，有効率の差の 95% CI の下限が-12%を下回らない場合に GEN 投与群が前治療継続群と非劣性であると定義した。

本試験の結果，投与後 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例の比率は，GEN 投与群で 97.2%，前治療継続群で 93.1%，有効率の差は 4.1%（95% CI：1.6%，6.7%）であり，事前に設定した非劣性の基準を満たしたことから，GEN は前治療の継続に対し非劣性であることが示され，さらに，GEN 投与群の前治療継続群に対する優越性についても確認された（ $p < 0.001$ ）。投与後 48 週時及び 96 週時の結果を示す。

投与後 48 週時及び 96 週時のウイルス学的効果（292-0109 試験）

	48 週時		96 週時	
	GEN 投与群 (959 例)	前治療継続群 (477 例)	GEN 投与群 (959 例)	前治療継続群 (477 例)
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	932 (97.2%)	444 (93.1%)	890 (92.8%)	425 (89.1%)
群間差 (95%信頼区間)	4.1% (1.6%, 6.7%)		3.7% (0.4%, 7.0%)	
ウイルス学的失敗例 ^a	10 (1.0%)	6 (1.3%)	23 (2.4%)	8 (1.7%)
血漿中 HIV-1 RNA 量 \geq 50 copies/mL	6 (0.6%)	4 (0.8%)	14 (1.5%)	6 (1.3%)
無効による投与中止	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0
他の理由による投与中止及び 最終血漿中 HIV-1 RNA 量 \geq 50 copies/mL	1 (0.1%)	0	5 (0.5%)	0
新たな抗 HIV 薬の追加	2 (0.2%)	2 (0.4%)	2 (0.2%)	2 (0.4%)
ウイルス学的データ欠測例	17 (1.8%)	27 (5.7%)	46 (4.8%)	44 (9.2%)
有害事象又は死亡による投与中止	10 (1.0%)	6 (1.3%)	13 (1.4%)	12 (2.5%)
他の理由による投与中止及び 最終血漿中 HIV-1 RNA 量 $<$ 50 copies/mL	7 (0.7%)	20 (4.2%)	26 (2.7%)	31 (6.5%)
データ欠測だが，治験薬投与は継続	0	1 (0.2%)	7 (0.7%)	1 (0.2%)

例数 (%)

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

<有害事象及び副作用>

投与後 96 週時までの副作用発現頻度は，GEN 投与群では 22.7%（218/959 例），前治療継続群では 19.1%（91/477 例）であった。主な副作用は，GEN 投与群では下痢 2.6%（25/959 例），悪心 2.3%（22/959 例）であった。重篤な副作用は GEN 投与群で 1 例（不正子宮出血），前治療継続群で 2 例（急性胆嚢炎 1 例，後天性ファンコニー症候群）であった。その他，有害事象，重篤な有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象の割合は GEN 投与群及び前治療継続群で同程度であった。また，死亡例は GEN 投与群で 4 例（敗血症性ショック 1 例，肺腺癌 1 例，突然死 1 例，心筋炎 1 例）認められたが，副作用と判定されたものはなかった。

投与後 96 週時の有害事象及び副作用の要約 (292-0109 試験)

	GEN投与群 (959例)	前治療継続群 (477例)
有害事象	859 (89.6%)	420 (88.1%)
Grade 2以上の有害事象	529 (55.2%)	259 (54.3%)
Grade 3以上の有害事象	101 (10.5%)	58 (12.2%)
副作用	218 (22.7%)	91 (19.1%)
Grade 2以上の副作用	68 (7.1%)	40 (8.4%)
Grade 3以上の副作用	6 (0.6%)	9 (1.9%)
重篤な有害事象	79 (8.2%)	39 (8.2%)
重篤な副作用	1 (0.1%)	2 (0.4%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	9 (0.9%)	12 (2.5%)
死亡	4 (0.4%)	0

例数 (%)

<腎に関する安全性>

腎機能に関する臨床検査パラメータとして、血清クレアチニン、クレアチンクリアランス、蛋白尿の定量評価 (UPCR, UACR, RBP/クレアチニン比及び尿中β-2MG/クレアチニン比) を評価した。その結果、前治療薬にブースターを含むレジメンから GEN の投与に切り替えた群では、前治療継続群と比較して、血清クレアチニンの低下及びクレアチンクリアランスの上昇が大きかったが、前治療薬にブースターを含まないレジメンから GEN の投与に切り替えた群では、前治療継続群と比較して、血清クレアチニンの上昇及びクレアチンクリアランスの低下が大きかった。また、GEN の投与に切り替えた群では、UPCR, UACR, 尿中 RBP/クレアチニン比及び尿中β-2MG/クレアチニン比がベースラインから低下し、前治療継続群では上昇した。

投与後 96 週時の腎臓関連の主要な臨床検査パラメータ：前治療 (STB)
(292-0109 試験)

	GEN投与群 (306例)		前治療継続群 (153例)		P値 ^c
	例数	値	例数	値	
血清クレアチニン ^a (mg/dL)	294	-0.06±0.124	146	-0.01±0.112	<0.001
クレアチンクリアランス ^b (mL/min)	294	5.5 (-2.7, 13.8)	146	0.5 (-6.0, 6.1)	<0.001
UPCR ^b (%)	292	-26.0 (-53.9, 11.1)	146	15.4 (-13.2, 62.0)	<0.001
UACR ^b (%)	285	-10.0 (-46.5, 26.0)	144	15.6 (-21.7, 91.5)	<0.001
尿中RBP/クレアチニン比 ^{b,d} (%)	299	-28.6 (-60.3, 2.9)	148	27.4 (-14.5, 126.1)	<0.001
尿中β-2MG/クレアチニン比 ^{b,d} (%)	294	-43.3 (-74.5, 1.9)	145	20.8 (-33.9, 140.2)	<0.001

^a ベースラインからの平均変化量±標準偏差

^b ベースラインからの変化量の中央値 (四分位値)

^c van Elteren test

^d 投与後48週時のデータ

投与後 96 週時の腎臓関連の主要な臨床検査パラメータ：前治療 (ATV/r 又は ATV/COBI+F/TDF)
(292-0109 試験)

	GEN投与群 (402例)		前治療継続群 (199例)		P値 ^c
	例数	値	例数	値	
血清クレアチニン ^a (mg/dL)	373	-0.03±0.137	175	0.02±0.126	<0.001
クレアチンクリアランス ^b (mL/min)	373	3.1 (-4.3, 12.9)	175	-1.0 (-10.1, 7.8)	<0.001
UPCR ^b (%)	369	-26.4 (-50.5, 6.5)	176	2.5 (-21.4, 52.0)	<0.001
UACR ^b (%)	356	-13.8 (-45.6, 26.5)	174	3.1 (-28.4, 47.5)	<0.001
尿中RBP/クレアチニン比 ^{b,d} (%)	394	-41.8 (-68.9, -11.3)	186	11.3 (-20.9, 74.7)	<0.001
尿中β-2MG/クレアチニン比 ^{b,d} (%)	388	-66.4 (-86.9, -29.3)	184	15.0 (-36.9, 81.9)	<0.001

^a ベースラインからの平均変化量±標準偏差

^b ベースラインからの変化量の中央値 (四分位値)

^c van Elteren test

^d 投与後48週時のデータ

投与後 96 週時の腎臓関連の主要な臨床検査パラメータ：前治療（EFV/F/TDF）
（292-0109 試験）

	GEN投与群（251例）		前治療継続群（125例）		P値 ^c
	例数	値	例数	値	
血清クレアチニン ^a （mg/dL）	233	0.07±0.128	109	-0.03±0.098	<0.001
クレアチンクリアランス ^b （mL/min）	233	-5.2（-15.4, 3.5）	109	3.8（-5.9, 13.7）	<0.001
UPCR ^b （%）	230	-22.9（-47.6, 16.3）	109	8.4（-22.3, 44.4）	<0.001
UACR ^b （%）	231	-15.1（-45.7, 22.0）	108	19.1（-16.7, 59.0）	<0.001
尿中RBP／クレアチニン比 ^{b,d} （%）	242	-22.5（-53.8, 12.6）	115	24.4（-21.2, 61.9）	<0.001
尿中β-2MG／クレアチニン比 ^{b,d} （%）	237	-42.7（-72.1, 10.9）	114	18.9（-23.7, 77.9）	<0.001

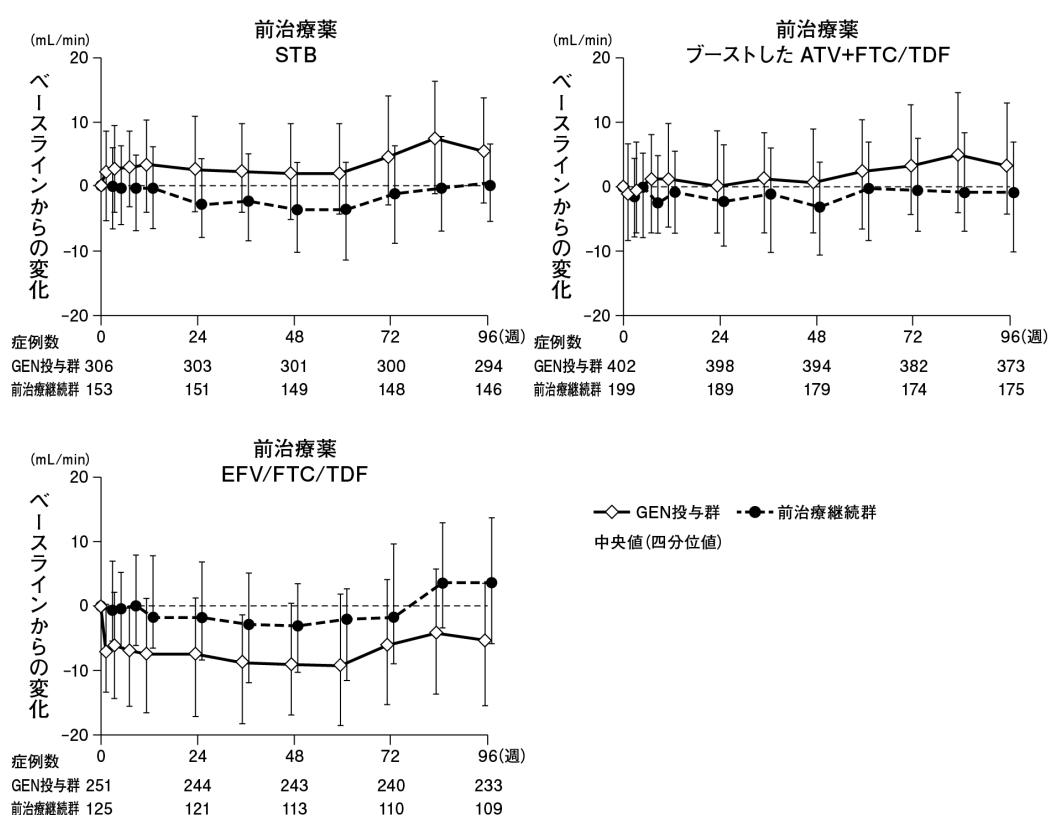
^a ベースラインからの平均変化量±標準偏差

^b ベースラインからの変化量の中央値（四分位値）

^c van Elteren test

^d 投与後48週時のデータ

ベースラインからのクレアチンクリアランスの推移（292-0109 試験）



<骨に関する安全性>

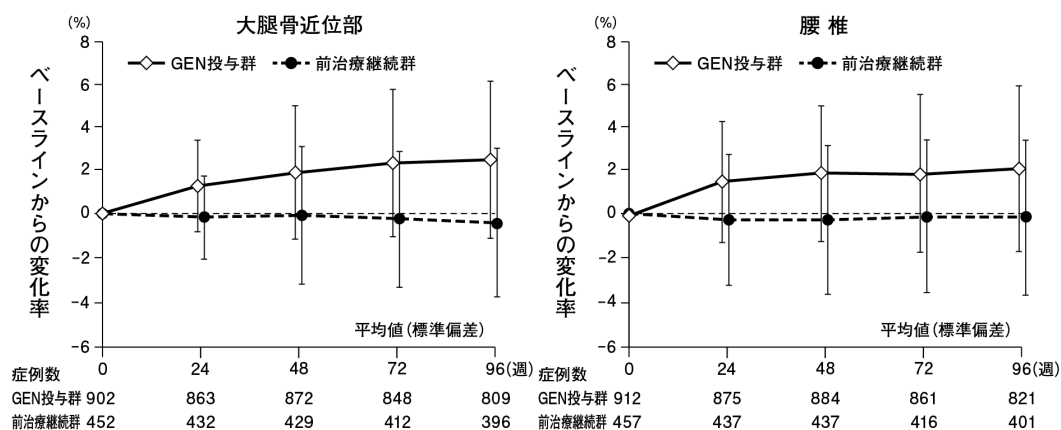
大腿骨近位部及び腰椎の骨密度を測定した。その結果、前治療継続群と比較して GEN 投与群では、大腿骨近位部及び腰椎ともに骨密度の改善が認められた。また、前治療継続群と比べ、GEN 投与群の方が、骨密度のベースラインからの変化率について 3%を超える減少が認められた被験者が少なく、3%を超える増加が認められた被験者が多かった。

投与後 96 週時の骨密度の主な指標 (292-0109 試験)

	GEN 投与群 (959 例)	前治療継続群 (477 例)	GEN vs. 前治療継続	
			P 値 ^a	LSM の差 (95%信頼区間)
大腿骨近位部 DXA 解析	(809 例)	(396 例)		
骨密度の変化率の平均値±標準偏差 (%)	2.441±3.6347	-0.456±3.4172	p<0.001	2.894 (2.466, 3.322)
骨密度変化カテゴリー別の被験者割合:				
骨密度の 3% を超える減少 (%)	2.5	14.6		
骨密度の 3% を超える増加 (%)	35.2	9.3		
腰椎 DXA 解析	(821 例)	(401 例)		
骨密度の変化率の平均値±標準偏差 (%)	2.117±3.7684	-0.087±3.5114	p<0.001	2.204 (1.763, 2.644)
骨密度変化カテゴリー別の被験者割合:				
骨密度の 3% を超える減少 (%)	6.3	17.2		
骨密度の 3% を超える増加 (%)	36.7	17.7		

^a Wilcoxon rank sum test

ベースラインからの大腿骨近位部及び腰椎における骨密度の推移 (292-0109 試験)



<薬剤耐性>

GEN の臨床試験 (292-0109 試験) において、投与後 96 週時で遺伝子型及び表現型解析の対象となった被験者のうち、3 例 (0.3%, 3/959 例) に FTC 又は EVG の耐性変異が認められた。遺伝子型解析結果で認められた変異は、逆転写酵素領域の M184V/I (3 例) 及びインテグラーゼ領域の E92Q/G (2 例) であった。また、表現型解析結果から、FTC に対する感受性が野生株に対して 3.8 倍から 117 倍超低下した HIV-1 分離株が 3 例 (0.3%, 3/959 例) に、EVG に対する感受性が野生株に対して 10 倍低下した HIV-1 分離株が 1 例 (0.1%, 1/959 例) に認められた。なお、TFV に対する感受性の低下は認められなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

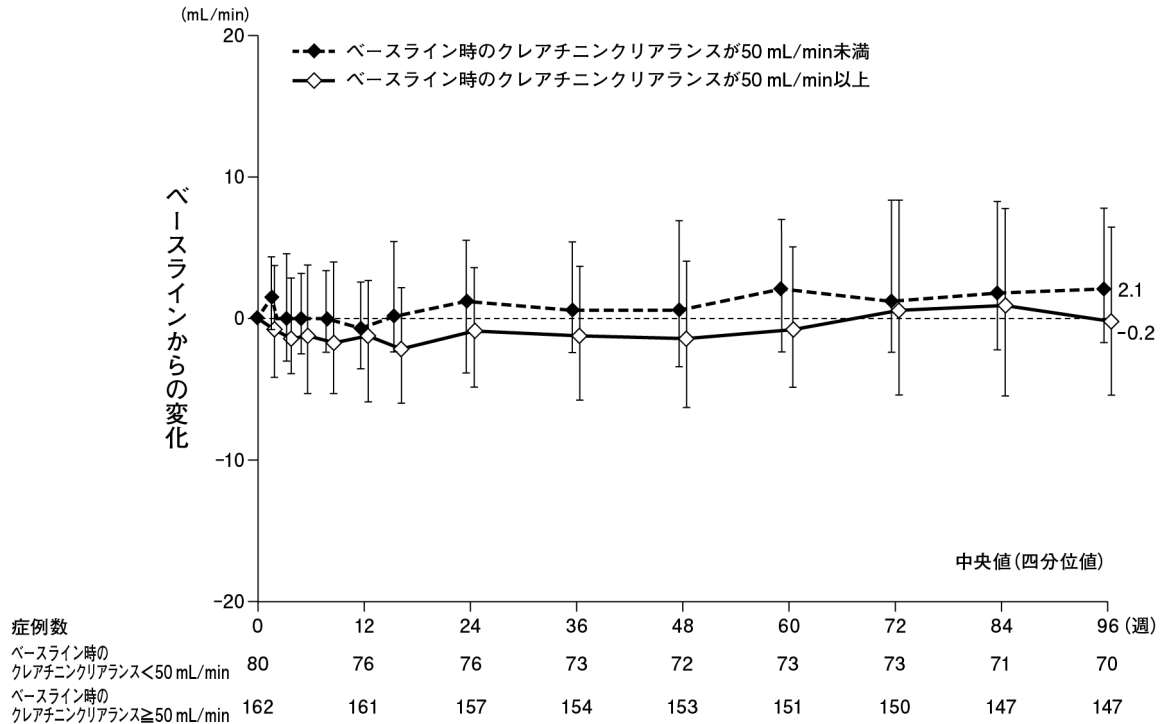
(5) 患者・病態別試験

1) 腎障害の影響

軽度から中等度の腎機能障害がある HIV-1 感染症患者を対象として、投与後 24 週時における GEN の腎機能パラメータに対する影響を評価する第 III 相臨床試験 (292-0112 試験) を実施した。

GEN を投与した場合の有効性及び安全性プロファイルについて、腎機能が正常の HIV-1 感染症患者と異なる点は認められなかった。また、ベースライン時のクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上/未満で被験者を層別した場合に、GEN の投与開始後のクレアチニンクリアランスの推移に違いは認められなかった。

ベースラインからのクレアチンクリアランスの推移 (292-0112 試験)



エムトリシタビン：

クレアチンクリアランスが 30 mL/min 未満の重度の腎機能障害を有する被験者における、FTC 200 mg 単回投与時の FTC の C_{max} 及び AUC は、クレアチンクリアランスが 80 mL/min 超の被験者に対し、それぞれ約 30%及び約 200%上昇した。

テノホビル アラフェナミド：

クレアチンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の重度の腎機能障害を有する被験者（非透析患者）における、TAF 25 mg 単回投与時の TAF の C_{max} 及び AUC は、クレアチンクリアランスが 90 mL/min 超の被験者に対し、それぞれ 79%及び 92%上昇し、TFV の C_{max} 及び AUC は、それぞれ 179%及び 474%上昇した。

2) 肝障害の影響

エムトリシタビン：

肝機能障害を有する被験者における薬物動態は検討していない。

テノホビル アラフェナミド：

軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス A）を有する被験者における、TAF 25 mg 単回投与時の TAF の C_{max} 及び AUC は、肝機能正常被験者に対し、それぞれ 11%及び 8%低下し、TFV の C_{max} 及び AUC は、それぞれ 3%及び 11%低下した。また、中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B）を有する被験者における、TAF 25 mg 単回投与時の TAF の C_{max} 及び AUC は、肝機能正常被験者に対し、それぞれ 19%及び 13%上昇し、TFV の C_{max} 及び AUC は、それぞれ 12%及び 3%低下した。

いずれの成分においても、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス C）を有する被験者における薬物動態は検討していない。

3) 小児

抗 HIV 薬による治療経験がない小児 HIV-1 感染症患者 48 例（12 歳以上 18 歳未満で体重 35 kg 以上）を対象に、GEN を投与した際の薬物動態、安全性、忍容性及び抗ウイルス活性を評価する第 II/III 相臨床試験（292-0106 試験）を実施した。

小児被験者に GEN を投与した際の EVG、FTC 及び TFV の曝露量は、成人被験者（292-0102 試験及び 292-0103 試験）と同程度であった。小児被験者における COBI 曝露量は、成人被験者と比較して低値であったが、薬物動態学的増強効果が期待できる曝露量の範囲内であった。また、TAF の曝露量についても成人被験者と比較して低値であったが、その曝露量の分布の範囲は、GEN の有効性及び安全性が確認されている成人被験者を対象とした第 III 相臨床試験（292-0104 試験）における TAF の曝露量の分布の範囲内であった。

本試験におけるウイルス学的成功率（血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）は、投与後 24 週時及び 48 週時において、それぞれ 90.0%（45/50 例）及び 92.0%（46/50 例）であり、成人患者に投与した場合と同様の有効性が確認された。安全性については良好な忍容性が確認され、小児患者特有の副作用は認められなかった。また、GEN 投与時の腰椎、及び頭部を除く全身の骨密度 Z スコア（身長・年齢により補正）は、投与後 48 週時まで特記すべき変化は認められなかったことから、小児患者の骨形成に影響を及ぼさないと考えられた。

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

	AUC _{tau} ^a	C _{max}	C _{trough}
EVG	105.78 (94.66, 118.21)	108.05 (97.87, 119.30)	69.31 (52.79, 91.01)
COBI	78.95 (68.68, 90.75) ^b	78.60 (69.71, 88.62)	60.41 (39.13, 93.26) ^{c,d}
FTC	117.08 (106.68, 128.49)	113.44 (103.49, 124.35)	97.49 (83.42, 113.94) ^b
TAF	70.72 (56.12, 89.11) ^b	77.71 (59.88, 100.85)	—
TFV	87.60 (81.23, 94.47)	91.50 (83.93, 99.75)	86.94 (79.73, 94.81)

（注）各パラメータの小児患者と成人被験者との幾何最小二乗平均値の比（%）及び90%信頼区間を示した。成人被験者の成績は292-0102試験及び292-0103試験を用いた

特記箇所を除き、292-0106試験の症例数は24例、292-0102試験及び292-0103試験の症例数は52例

^a テノホビル アラフェナミドはAUC_{last}を示した

^b 292-0106試験の症例数は23例

^c 292-0106試験の症例数は15例

^d 292-0102試験及び292-0103試験の症例数は51例

投与後 24 週時及び 48 週時の腰椎、及び頭部を除く全身の骨密度 Z スコアの変化量（292-0106 試験）

	腰椎		頭部を除く全身	
	例数	骨密度 Z スコア	例数	骨密度 Z スコア
ベースライン値	41	-0.73±1.369	38	-0.33±1.034
投与後 24 週時	39	-0.05±0.348	38	-0.11±0.292
投与後 48 週時	36	0.00±0.403	35	-0.15±0.310

（注）平均値±標準偏差（身長・年齢により補正）

4) HIV-1/HBV 重複感染患者

HIV-1/HBV 重複感染患者を対象に、GEN を投与した際の有効性、安全性及び忍容性を評価する第 III 相臨床試験（292-1249 試験）を実施した。本試験は、抗 HIV 薬及び抗 HBV 薬による治療経験がない被験者を対象としたコホート 1 と、抗 HIV 薬による治療経験があり血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に抑制されている被験者を対象としたコホート 2 の計 2 群で構成された。コホート 1 及び 2 には、それぞれ 3 例及び 74 例が組み入れられた。コホート 2 のうち 2 例は、慢性 HBV 感染の確証が得られなかったことから有効性評価（FAS 解析）の対象からは除外したが、安全性評価の対象とした。なお、本試験には、コホート 1 に 2 例、コホート 2 に 2 例の計 4 例が日本で組み入れられた。（日本で組み入れられた症例の成績は「V - 5 - (5) - 5) 日本で組み入れられた症例」の項参照）

投与後 24 週時及び 48 週時の HIV-1 感染に関するウイルス学的成功率（血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例比率）は、コホート 1 ではそれぞれ 100.0% (3/3 例) 及び 66.7% (2/3 例)，コホート 2 ではそれぞれ 94.4% (68/72 例) 及び 91.7% (66/72 例) であった。

投与後 24 週時及び 48 週時の HBV 感染に関するウイルス学的成功率（血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった症例比率）は、コホート 1 ではそれぞれ 33.3% (1/3 例) 及び 66.7% (2/3 例)，コホート 2 ではそれぞれ 86.1% (62/72 例) 及び 91.7% (66/72 例) であった。

投与後 48 週時までの安全性について、コホート 1 の 3 例においては、副作用及び死亡例は認められなかった。コホート 2 の 74 例における副作用発現頻度は 16.2% (12/74 例) であり、中止に至った副作用は 1.4% (1/74 例、体重増加と食欲亢進) であった。重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。

投与後 24 週時及び 48 週時の HIV-1 感染症に関するウイルス学的評価（292-1249 試験）

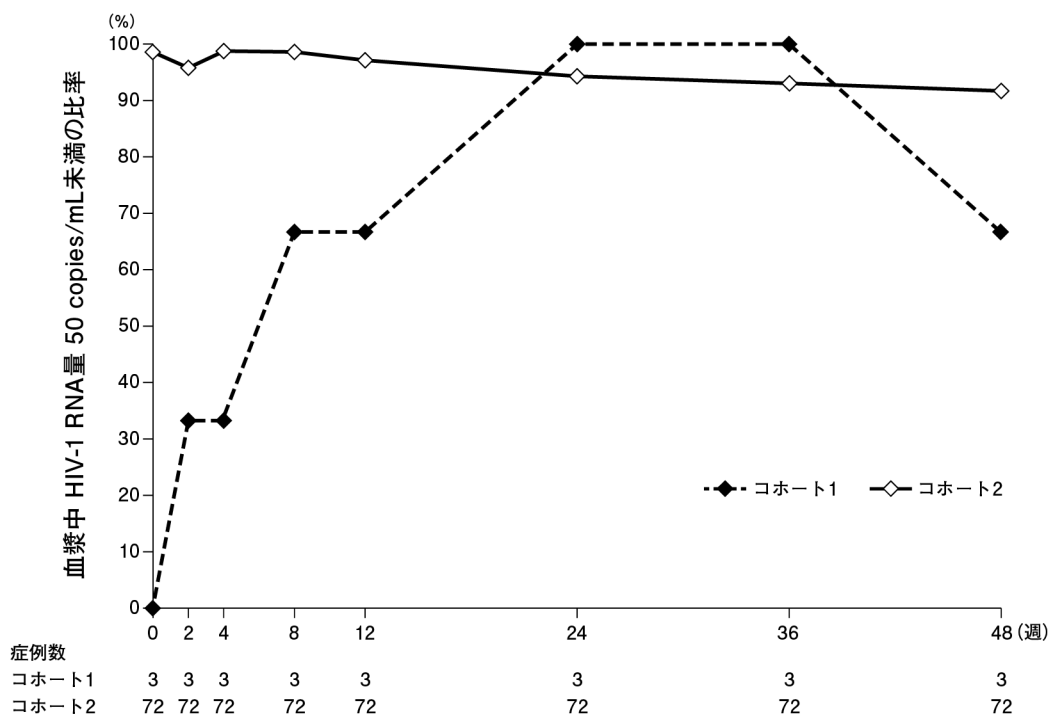
	コホート 1 (3 例)	コホート 2 (72 例)
投与後 24 週時		
血漿中 HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL	3 (100.0)	68 (94.4)
血漿中 HIV-1 RNA 量 ≥ 50 copies/mL	0	1 (1.4)
データなし ^a	0	3 (4.2)
投与後 48 週時		
血漿中 HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL	2 (66.7)	66 (91.7)
血漿中 HIV-1 RNA 量 ≥ 50 copies/mL	0	2 (2.8)
データなし ^b	1 (33.3)	4 (5.6)

例数 (%)

^a 投与後 24 週時の HIV-1 RNA 量測定が規定の期間内 (Days 126-209) に行われなかった場合

^b 投与後 48 週時の HIV-1 RNA 量測定が規定の期間内 (Days 294-377) に行われなかった場合

血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例比率の推移（292-1249 試験）



投与後 24 週時及び 48 週時の HBV 感染症に関するウイルス学的評価 (292-1249 試験)

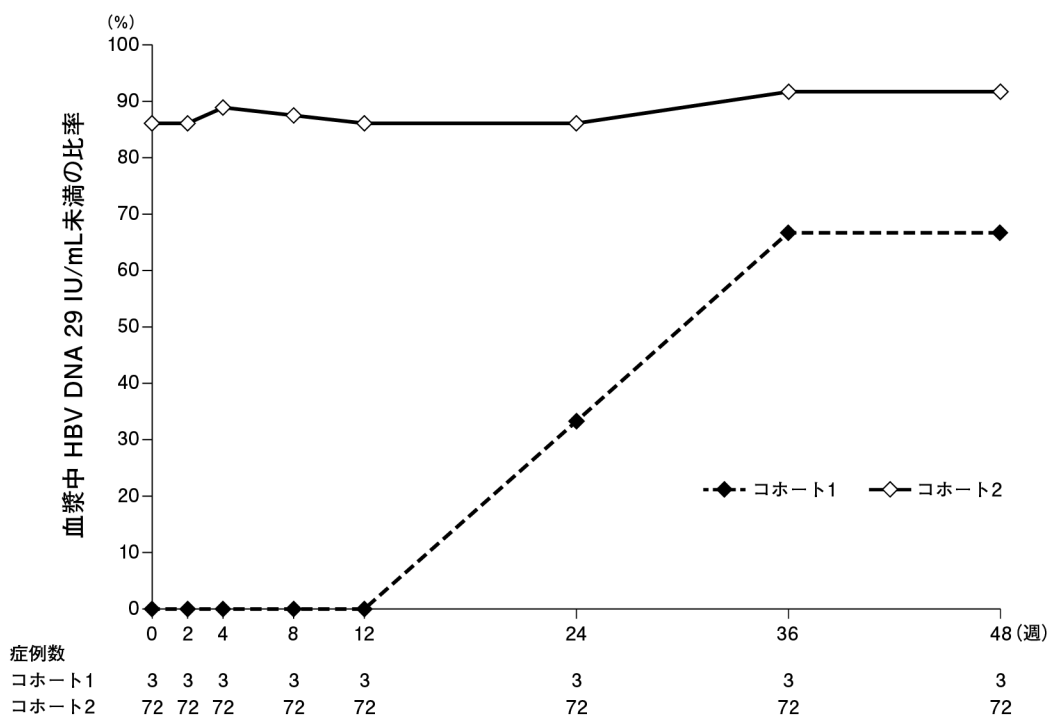
	コホート 1 (3 例)	コホート 2 (72 例)
ベースライン時		
血漿中 HBV DNA 量 < 29 IU/mL	0	62 (86.1)
血漿中 HBV DNA 量 ≥ 29 IU/mL	3 (100.0)	10 (13.9)
投与後 24 週時		
血漿中 HBV DNA 量 < 29 IU/mL	1 (33.3)	62 (86.1)
血漿中 HBV DNA 量 ≥ 29 IU/mL	2 (66.7)	7 (9.7)
データなし ^a	0	3 (4.2)
投与後 48 週時		
血漿中 HBV DNA 量 < 29 IU/mL	2 (66.7)	66 (91.7)
血漿中 HBV DNA 量 ≥ 29 IU/mL	0	2 (2.8)
データなし ^b	1 (33.3)	4 (5.6)

例数 (%)

^a 投与後 24 週時の HBV RNA 量測定が規定の期間内 (Days 126-209) に行われなかった場合

^b 投与後 48 週時の HBV RNA 量測定が規定の期間内 (Days 294-377) に行われなかった場合

血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった症例比率の推移 (292-1249 試験)



5) 日本で組み入れられた症例

GEN の臨床試験のうち、抗 HIV 薬による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者を対象とした試験（292-0104 試験）及び HIV-1/HBV 重複感染患者を対象とした試験（292-1249 試験）において、日本から組み入れられた症例の成績が報告された。

292-0104 試験では、GEN 投与群に 4 例、STB 投与群に 6 例の計 10 例が日本から組み入れられた。FDA が定義した Snapshot 解析アルゴリズムを用いたウイルス学的評価において、いずれの投与群においても、日本で組み入れられた全症例が投与後 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満を達成した。安全性については、投与後 96 週時までに GEN 投与群の 4 例中 1 例、STB 投与群の 6 例中 2 例に副作用が認められた。すべての副作用はグレード 1 であり、治験薬の投与中止や死亡例は認められなかった。投与群間での比較及び本試験に組み入れられた全症例の副作用項目との比較においても、特筆すべき差異は認められなかった。

292-1249 試験では、抗 HIV 薬及び抗 HBV 薬による治療経験がない被験者を対象としたコホート 1 に 2 例、抗 HIV 薬による治療経験があり血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に抑制されている被験者を対象としたコホート 2 に 2 例の計 4 例が日本から組み入れられた。HIV-1 感染に関するウイルス学的評価では、日本で組み入れられたコホート 1 の 2 例はいずれも投与後 24 週以降に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満を達成し、コホート 2 の 2 例はベースライン時から投与後 48 週時まで血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満を維持していた。また、HBV 感染に関するウイルス学的評価では、日本で組み入れられたコホート 1 の 2 例（ベースライン時の血漿中 HBV DNA 量はいずれも 29 IU/mL 以上）のうち、1 例は投与後 24 週時から、もう 1 例は投与後 36 週時から血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満を達成し、コホート 2 の 2 例はベースライン時から投与後 48 週時まで血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満を維持していた。安全性については、日本で組み入れられた全症例において、投与後 48 週時までに副作用は認められなかった。

(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

① 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確認する。

② 妊婦に対する特定使用成績調査（妊産婦）

HIV-1 感染症患者（妊婦投与例）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確認する。

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

国内において日本人における薬物動態試験を実施した。

「VII-1-(2)-1)-① 日本人における成績」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

核酸系逆転写酵素阻害薬：ジドブジン，ジダノシン，サニルブジン，ラミブジン，アバカビル硫酸塩，テノホビル ジソプロキシルマル酸塩

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

エムトリシタビン：

FTC は，シチジンの合成ヌクレオシド誘導体であり，細胞内酵素によりリン酸化されエムトリシタビン 5'-三リン酸となる⁶⁾。エムトリシタビン 5'-三リン酸は HIV-1 逆転写酵素の基質であるデオキシシチジン 5'-三リン酸と競合すること及び新生ウイルス DNA に取り込まれた後に DNA 鎖伸長を停止させることにより，HIV-1 逆転写酵素の活性を阻害する。エムトリシタビン 5'-三リン酸の HIV-1 逆転写酵素に対する阻害定数 (Ki 値) は 0.17 μM であるのに対し，ヒトの DNA ポリメラーゼ α ， β ， ϵ 及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ に対する Ki 値は，それぞれ 6.0 μM ，17.0 μM ，150 μM 及び 6.0 μM となり，これらに対するエムトリシタビン 5'-三リン酸の阻害作用は弱い⁷⁾。

テノホビル アラフェナミド：

TAF は，TFV 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ーリン酸誘導体) である。TAF は，血漿中の安定性が高く，細胞内透過性を有し，PBMC 及びマクロファージ中のカテプシン A により加水分解を受けて細胞内に TFV を送達する。その後，細胞内酵素によりリン酸化を受け，TFV-DP となる⁸⁾。TFV-DP は，HIV-1 逆転写酵素の基質であるデオキシアデノシン 5'-三リン酸と競合すること及び DNA に取り込まれた後に DNA 鎖伸長を停止させることにより，HIV-1 逆転写酵素の活性を阻害する。TFV-DP の HIV-1 逆転写酵素に対する Ki 値は 0.21 μM であるのに対し，ヒトの DNA ポリメラーゼ α ， β 及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ に対する Ki 値は，それぞれ 5.2 μM ，81.7 μM 及び 59.5 μM となり，これらに対する TFV-DP の阻害作用は弱い⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用 (*in vitro*)

FTC 及び TAF を細胞培養系で評価した結果，相乗的な抗ウイルス活性が認められた。

エムトリシタビン：

ヒト T リンパ芽球様細胞株，MAGI-CCR5 細胞株及び PBMC 初代培養細胞を用いて，HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対する FTC の抗ウイルス活性を評価した。FTC の EC₅₀ 値は，0.0013～0.64 μM の範囲であった¹²⁾¹³⁾。

テノホビル アラフェナミド：

ヒト T リンパ芽球様細胞株，単球/マクロファージ及び末梢血リンパ球初代培養細胞を用いて，HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対する TAF の抗ウイルス活性を評価した。TAF の EC₅₀ 値は，0.1～15.7 nM の範囲であった¹⁴⁾。

2) 薬剤耐性 (*in vitro*)

エムトリシタビン：

FTC に対する感受性低下は、HIV-1 逆転写酵素の M184V/I 変異と関連が認められた¹⁵⁾。

テノホビル アラフェナミド：

TAF 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¹⁶⁾。

3) 交差耐性

エムトリシタビン：

核酸系逆転写酵素阻害薬の間で交差耐性が認められた。FTC 耐性の M184V/I 変異を有する HIV-1 株は、ラミブジンに対して交差耐性を示した。また、アバカビル、ジダノシン及び TFV の投与により *in vivo* で出現した K65R 変異を有する HIV-1 株では、FTC に対する感受性の低下が確認された¹⁶⁾¹⁷⁾。

テノホビル アラフェナミド：

K65R 及び K70E 変異を持つ HIV-1 株は、アバカビル、ジダノシン、ラミブジン、FTC 及び TFV に対する感受性の低下を示すが、ジドブジンに対する感受性を維持する。T69S 二重挿入変異又は K65R を含む Q151M 複合変異を持ち、核酸系逆転写酵素阻害薬に多剤耐性を示す HIV-1 は、TFV に対する感受性の低下を示した¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾。

4) 臨床試験における薬剤耐性

「V-5-(4)-1)-①無作為化並行用量反応試験」，「V-5-(4)-2)-②-a) 292-0104/0111 試験」及び「V-5-(4)-2)-②-c) 292-0109 試験」の項参照

(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) 単回投与試験

①日本人における成績²¹⁾

日本人健康成人を対象に、ダルナビル及びリトナビル併用時又はダルナビル／コビスタット配合錠併用時のデシコビ配合錠LT, あるいはデシコビ配合錠HTを単回経口投与した時のFTC, TAF及びTFVの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを示す。

投与群A (8例) : デシコビ配合錠LT, ダルナビル800 mg及びリトナビル100 mgを併用投与

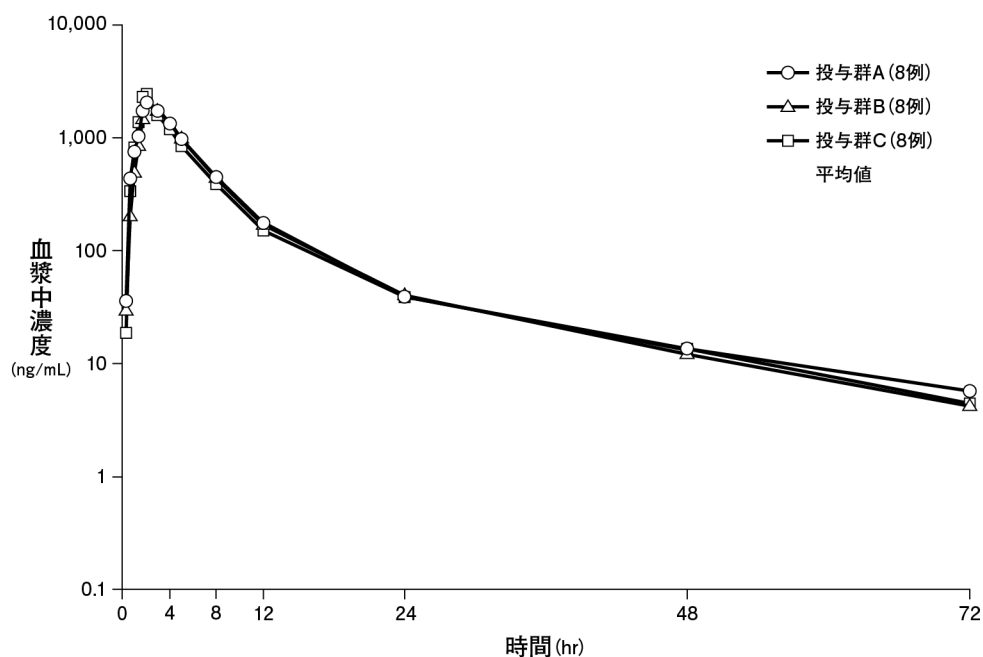
投与群B (8例) : デシコビ配合錠LT及びダルナビル／コビスタット配合錠を併用投与

投与群C (8例) : デシコビ配合錠HTを単独投与

エムトリシタビン :

FTCの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを示す。

リトナビル又はコビスタット併用時のデシコビ配合錠LT, あるいは
デシコビ配合錠HT単回経口投与時のFTCの血漿中濃度推移



リトナビル又はコビシタット併用時のデシコビ配合錠LT, あるいは
デシコビ配合錠HT単回経口投与時のFTCの薬物動態パラメータ

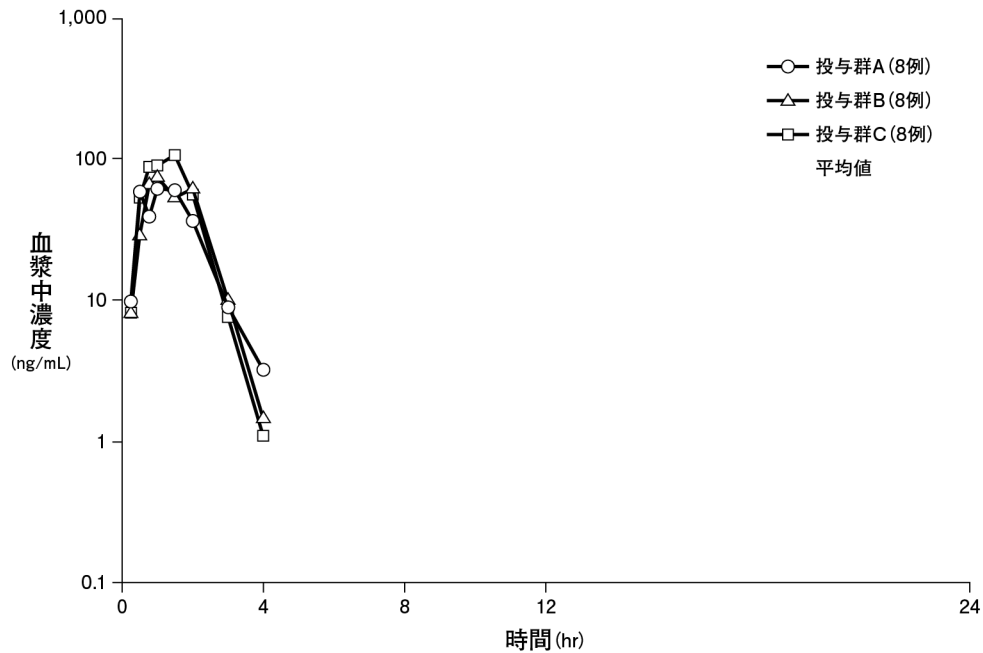
	投与群 A	投与群 B	投与群 C
t_{max} (hr)	1.8 (1.0 - 4.0)	2.0 (1.0 - 3.0)	2.0 (1.0 - 3.0)
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.5 \pm 0.3	2.4 \pm 0.7	2.6 \pm 0.6
$t_{1/2}$ (hr)	17.0 \pm 3.2	13.9 \pm 4.2	13.9 \pm 3.2
AUC _{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	11.9 \pm 0.8	11.6 \pm 1.8	11.4 \pm 0.7
AUC _{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	11.7 \pm 0.8	11.2 \pm 1.8	11.4 \pm 0.9

平均値 \pm 標準偏差, 8例 (投与群 B, 投与群 C の $t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} のみ 7例),
 t_{max} : 中央値 (最小値-最大値)

テノホビル アラフェナミド:

TAFの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを示す。

リトナビル又はコビシタット併用時のデシコビ配合錠LT, あるいは
デシコビ配合錠HT単回経口投与時のTAFの血漿中濃度推移



リトナビル又はコビシタット併用時のデシコビ配合錠LT, あるいは
デシコビ配合錠HT単回経口投与時のTAFの薬物動態パラメータ

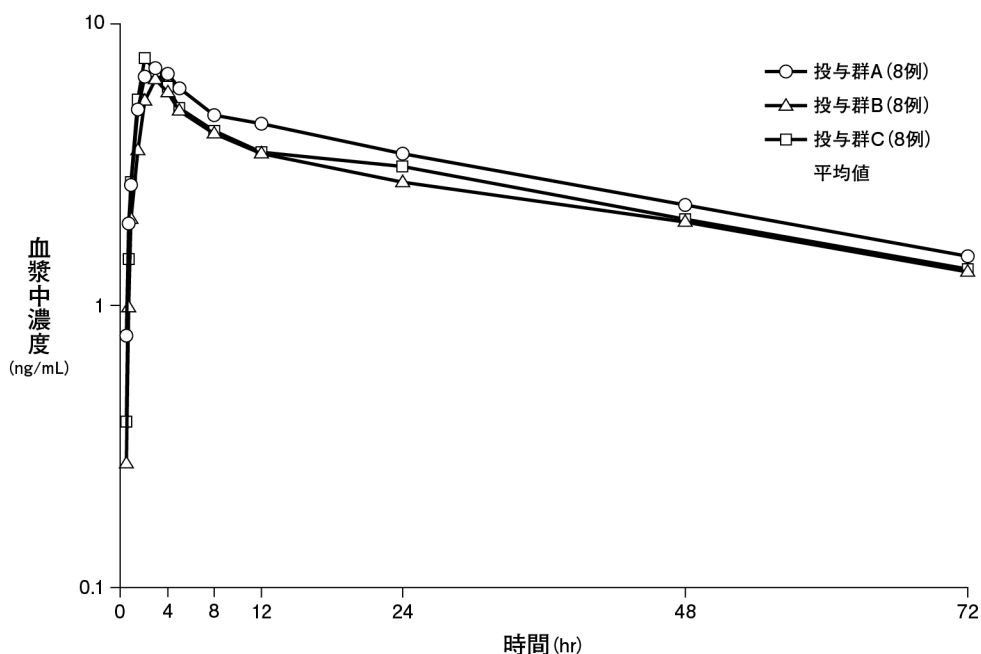
	投与群 A	投与群 B	投与群 C
t_{max} (hr)	1.0 (0.5 - 2.0)	1.5 (0.8 - 2.0)	1.5 (0.8 - 2.0)
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.12 \pm 0.06	0.15 \pm 0.08	0.15 \pm 0.07
$t_{1/2}$ (hr)	0.32 \pm 0.10	0.36 \pm 0.20	0.35 \pm 0.04
AUC _{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	0.12 \pm 0.04	0.14 \pm 0.04	0.18 \pm 0.04
AUC _{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	0.11 \pm 0.03	0.12 \pm 0.04	0.16 \pm 0.05

平均値 \pm 標準偏差, 8例 (投与群 A, 投与群 B の $t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} は 5例, 投与群 C の $t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} は 6例), t_{max} : 中央値 (最小値-最大値)

テノホビル：

TFVの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを示す。

リトナビル又はコビシスタット併用時のデシコビ配合錠LT, あるいは
デシコビ配合錠HT単回経口投与時のTFVの血漿中濃度推移



リトナビル又はコビシスタット併用時のデシコビ配合錠LT, あるいは
デシコビ配合錠HT単回経口投与時のTFVの薬物動態パラメータ

	投与群 A	投与群 B	投与群 C
t_{max} (hr)	2.5 (1.5 - 4.0)	3.0 (1.0 - 4.0)	2.0 (1.5 - 4.0)
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.01 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00
$t_{1/2}$ (hr)	43.2 \pm 12.2	45.6 \pm 7.4	40.0 \pm 3.4
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	0.31 \pm 0.04	0.27 \pm 0.06	0.27 \pm 0.05
AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	0.22 \pm 0.04	0.18 \pm 0.03	0.19 \pm 0.03

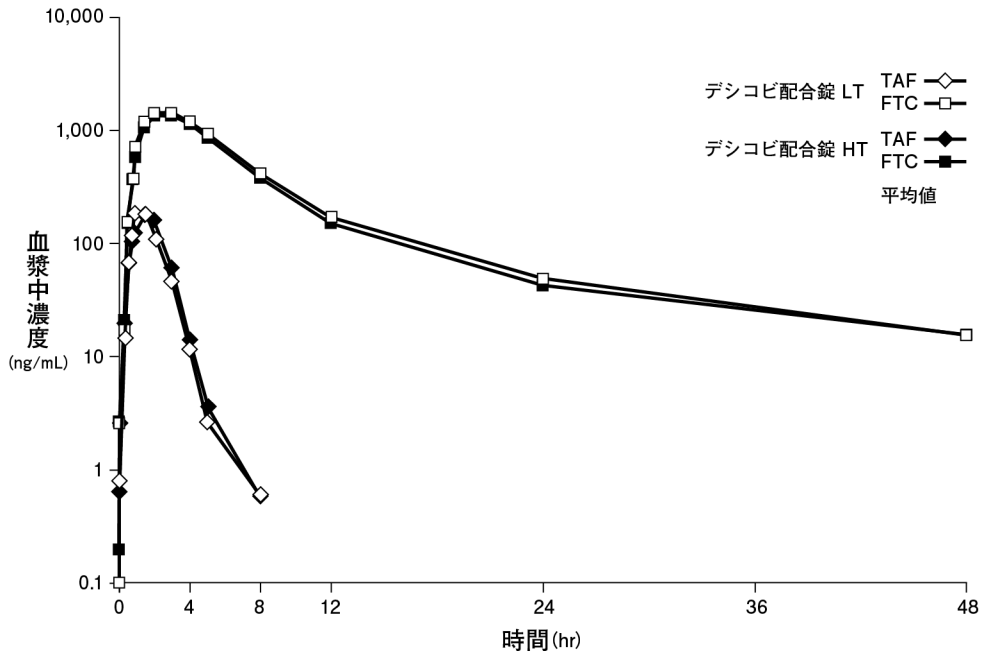
平均値 \pm 標準偏差, 8 例,

t_{max} : 中央値 (最小値-最大値)

②外国人における成績

本剤の第I相臨床試験（311-1472 試験²²⁾及び311-1473 試験²³⁾）において、健康成人 97 例にデシコビ配合錠 LT 1 錠と EVG（150 mg）1 錠及び COBI（150 mg）1 錠を普通食（600 kcal，27%が脂肪由来）摂取直後に併用単回経口投与した時の、又は健康成人 116 例にデシコビ配合錠 HT 1 錠を普通食摂取直後に単回経口投与した時の FTC 及び TAF の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを示す。

単回経口投与時の FTC 及び TAF の血漿中濃度推移



単回経口投与時の FTC 及び TAF の薬物動態パラメータ

	デシコビ配合錠 LT		デシコビ配合錠 HT	
	FTC	TAF	FTC	TAF
t_{max} (hr)	2.0 (1.0 - 5.0)	1.5 (0.5 - 4.0)	2.0 (1.0 - 5.0)	1.5 (0.5 - 4.0)
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.7±0.3	0.30±0.15	1.6±0.4	0.28±0.18
$t_{1/2}$ (hr)	18.1±8.5	0.41±0.16	22.3±11.6	0.47±0.13
AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	10.1±1.7	0.34±0.11	9.4±1.8	0.37±0.16
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	10.5±2.8	0.35±0.11	9.7±1.9	0.40±0.17

平均値±標準偏差，デシコビ配合錠 LT 97 例（TAF の $t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} のみ 80 例），
 デシコビ配合錠 HT 116 例（TAF の $t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} のみ 95 例）， t_{max} ：中央値（最小値－最大値）

2) 反復投与試験

外国人の HIV-1 感染症患者における成績

GEN の第 II 相臨床試験 (292-0102 試験) において、HIV-1 感染症患者を対象に GEN 1 錠を食直後に 1 日 1 回反復経口投与した時の EVG, COBI, FTC, TAF 及び TFV の定常状態における薬物動態パラメータを示す。

反復経口投与時の EVG, COBI, FTC, TAF 及び TFV の薬物動態パラメータ

	EVG	COBI	FTC	TAF	TFV
t_{max} (hr)	3.9 (1.5 - 12.0)	3.0 (1.5 - 5.0)	1.5 (0.5 - 4.0)	1.0 (0.3 - 3.0)	3.0 (0.8 - 8.0)
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.1 ± 0.7	1.5 ± 0.4	2.1 ± 0.4	0.23 ± 0.15	0.02 ± 0.00
$t_{1/2}$ (hr)	6.9 ± 1.2	3.2 ± 0.7	6.5 ± 0.9	0.6 ± 0.3	48.1 ± 31.2
AUC_{tau} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	22.8 ± 7.9	9.5 ± 3.2	11.7 ± 1.9	$0.23 \pm 0.11^*$	0.33 ± 0.05
C_{trough} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.29 ± 0.18	0.02 ± 0.02	0.10 ± 0.04	NC	0.01 ± 0.00

平均値 \pm 標準偏差, 19 例 (EVG, FTC の $t_{1/2}$ は 18 例, TFV の $t_{1/2}$ は 15 例),

t_{max} : 中央値 (最小値-最大値), *: AUC_{last} , NC: 未算出

(3) 中毒域

該当資料なし

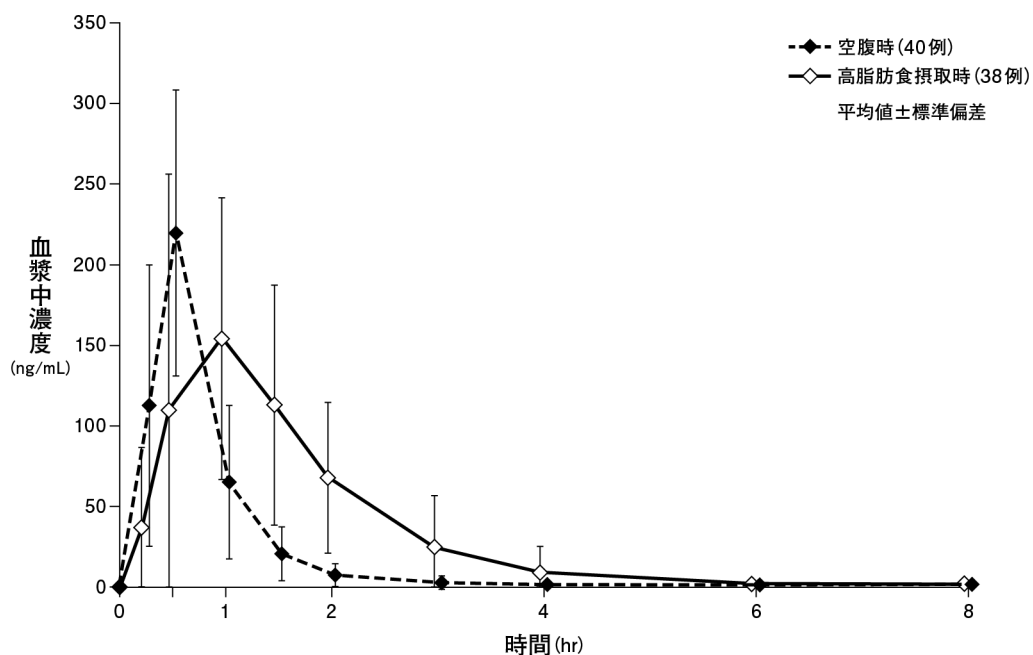
(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

外国人における成績

本剤の第 I 相臨床試験 (311-1386 試験) において、健康成人にデシコビ配合錠 HT 1 錠を高脂肪食 (800 kcal, 50% が脂肪由来) 摂取時に単回経口投与した場合、空腹時と比較して、FTC の C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ 27% 及び 9% 低下し、TAF の C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ 15% 低下及び 75% 上昇した。空腹時及び高脂肪食摂取時の TAF の血漿中濃度推移を示す²⁴⁾。

TAF の血漿中濃度推移



2) 併用薬の影響

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

併用薬投与時の TAF の薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量・投与方法	TAF の用量	例数	他剤併用時/非併用時の TAF 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 ²⁵⁾	300 mg 1日2回	25 mg 単回	26	0.43 (0.36, 0.51)	0.45 (0.40, 0.51)	NC
アタザナビル ²⁶⁾	300 mg + RTV 100 mg 1日1回	10 mg 単回	10	1.77 (1.28, 2.44)	1.91 (1.55, 2.35)	NC
コビススタット ²⁷⁾	150 mg 1日1回	8 mg 1日1回 ^{a)}	12	2.83 (2.20, 3.65)	2.65 (2.29, 3.07)	NC
ダルナビル ^{26), 27)}	800 mg + COBI 150 mg 1日1回	25 mg 1日1回 ^{b)}	11	0.93 (0.72, 1.21)	0.98 (0.80, 1.19)	NC
	800 mg + RTV 100 mg 1日1回	10 mg 単回	10	1.42 (0.96, 2.09)	1.06 (0.84, 1.35)	NC
ドルテグラビル ²⁶⁾	50 mg 1日1回	10 mg 単回	10	1.24 (0.88, 1.74)	1.19 (0.96, 1.48)	NC
エファビレンツ ²⁷⁾	600 mg 1日1回 空腹時	40 mg 1日1回 ^{b)}	11	0.78 (0.58, 1.05)	0.86 (0.72, 1.02)	NC
ロピナビル・リトナビル ²⁶⁾	800 mg + RTV 200 mg 1日1回	10 mg 単回	10	2.19 (1.72, 2.79)	1.47 (1.17, 1.85)	NC
リルピピリン ²⁸⁾	25 mg 1日1回	25 mg 1日1回	32	1.01 (0.84, 1.22)	1.01 (0.94, 1.10)	NC
セルトラリン ²⁹⁾	50 mg 単回	10 mg 1日1回 ^{c)}	19	1.00 (0.86, 1.16)	0.96 (0.89, 1.03)	NC
ソホスブビル・ベルパタスビル ³⁰⁾	400/100 mg 1日1回	10 mg 1日1回 ^{c)}	24	0.80 (0.68, 0.94)	0.87 (0.81, 0.94)	NC
ソホスブビル・ベルパタスビル・Voxilaprevir (国内未承認) ³¹⁾	400/100/100 mg +Voxilaprevir 100 mg 1日1回	10 mg 1日1回 ^{c)}	29	0.79 (0.68, 0.92)	0.93 (0.85, 1.01)	NC
レジパスビル・ソホスブビル ³²⁾	90/400 mg 1日1回	10 mg 1日1回 ^{c)}	30	0.90 (0.73, 1.11)	0.86 (0.78, 0.95)	NC

NC : 未算出

^{a)} TAF フマル酸塩を用いた薬物動態試験

^{b)} 本剤を用いた薬物動態試験

^{c)} ゲンボイヤ配合錠を用いた薬物動態試験

併用薬投与時の TFV の薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量・投与方法	TFV の用量	例数	他剤併用時/非併用時の TFV の薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
コビシスタット ²⁷⁾	150 mg 1 日 1 回	TAF 8 mg 1 日 1 回 ^a	12	3.34 (3.02, 3.70)	3.31 (3.10, 3.53)	3.35 (3.12, 3.59)
セルトラリン ²⁹⁾	50 mg 単回	TAF 10 mg 1 日 1 回 ^b	19	1.10 (1.00, 1.21)	1.02 (1.00, 1.04)	1.01 (0.99, 1.03)
エファビレンツ ²⁷⁾	600 mg 1 日 1 回空腹時	TAF 40 mg 1 日 1 回 ^c	11	0.75 (0.67, 0.86)	0.80 (0.73, 0.87)	0.82 (0.75, 0.89)
ダルナビル・コビシスタット ²⁷⁾	800/150 mg 1 日 1 回	TAF 25 mg 1 日 1 回 ^c	11	3.16 (3.00, 3.33)	3.24 (3.02, 3.47)	3.21 (2.90, 3.54)
ソホスブビル・ベルパタスビル ³⁰⁾	400/100 mg 1 日 1 回	TAF 10 mg 1 日 1 回 ^b	24	1.20 (1.16, 1.24)	1.22 (1.18, 1.25)	1.23 (1.19, 1.28)
ソホスブビル・ベルパタスビル・Voxilaprevir (国内未承認) ³¹⁾	400/100/100 mg +Voxilaprevir 100 mg 1 日 1 回	TAF 10 mg 1 日 1 回 ^b	29	1.09 (1.05, 1.13)	1.20 (1.17, 1.23)	1.21 (1.18, 1.26)
レジパスビル・ソホスブビル ³²⁾	90/400 mg 1 日 1 回	TAF 10 mg 1 日 1 回 ^b	30	1.17 (1.12, 1.22)	1.27 (1.23, 1.31)	1.33 (1.28, 1.38)

^a TAF フマル酸塩を用いた薬物動態試験

^b ゲンボイヤ配合錠を用いた薬物動態試験

^c 本剤を用いた薬物動態試験

併用薬投与時の FTC の薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量・投与方法	FTC の用量	例数	他剤併用時/非併用時の FTC の薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
ダルナビル ²⁷⁾	800 mg + COBI 150 mg 1 日 1 回	200 mg 1 日 1 回 ^a	11	1.13 (1.02, 1.24)	1.24 (1.17, 1.31)	1.31 (1.24, 1.38)
エファビレンツ ²⁷⁾	600 mg 1 日 1 回 空腹時	200 mg 1 日 1 回	11	0.90 (0.81, 0.99)	0.92 (0.87, 0.96)	0.92 (0.86, 0.98)
セルトラリン ²⁹⁾	50 mg 単回	200 mg 1 日 1 回 ^b	19	0.90 (0.82, 0.98)	0.84 (0.81, 0.88)	0.94 (0.90, 0.99)
ソホスブビル・ベル パタスビル ³⁰⁾	400/100 mg 1 日 1 回	200 mg 1 日 1 回 ^b	24	1.02 (0.97, 1.06)	1.01 (0.98, 1.04)	1.02 (0.97, 1.07)
ソホスブビル・ベル パタスビル・ Voxilaprevir (国内未承認) ³¹⁾	400/100/100 mg +Voxilaprevir 100 mg 1 日 1 回	200 mg 1 日 1 回 ^b	29	0.87 (0.84, 0.91)	0.96 (0.94, 0.99)	1.14 (1.09, 1.20)
タクロリムス ³³⁾	0.05 mg/kg 1 日 2 回	200 mg 1 日 1 回 ^c	21	0.89 (0.83, 0.95)	0.95 (0.91, 0.99)	1.03 (0.96, 1.10)
ファムシクロビル ³⁴⁾	500 mg 単回	200 mg 単回	12	0.90 (0.80, 1.01)	0.93 (0.87, 0.99)	NC
レジパスビル・ソホ スブビル ³²⁾	90/400 mg 1 日 1 回	200 mg 1 日 1 回 ^b	30	1.03 (0.96, 1.11)	0.97 (0.93, 1.00)	0.95 (0.91, 0.99)

NC : 未算出

^a 本剤を用いた薬物動態試験^b ゲンボイヤ配合錠を用いた薬物動態試験^c FTC・TDF を用いた薬物動態試験

TAF フマル酸塩製剤，ゲンボイヤ配合錠又は本剤投与時の併用薬の薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量・投与方法	TAF の用量	例数	他剤併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
カルバマゼピン ²⁵⁾	300 mg 1日2回	25 mg 単回	26	0.70 (0.65, 0.74)	0.77 (0.74, 0.81)	NC
アタザナビル ²⁶⁾	300 mg + RTV 100 mg 1日1回	10 mg 単回	10	0.98 (0.89, 1.07)	0.99 (0.96, 1.01)	1.00 (0.96, 1.04)
ダルナビル ^{26), 27)}	800 mg + COBI 150 mg 1日1回	25 mg 1日1回 ^a	14	1.02 (0.96, 1.09)	0.99 (0.92, 1.07)	0.97 (0.82, 1.15)
	800 mg + RTV 100 mg 1日1回	10 mg 単回	10	0.99 (0.91, 1.08)	1.01 (0.96, 1.06)	1.13 (0.95, 1.34)
ドルテグラビル ²⁶⁾	50 mg 1日1回	10 mg 単回	10	0.87 (0.79, 0.96)	0.98 (0.93, 1.03)	0.95 (0.88, 1.03)
ロピナビル・リトナビル ²⁶⁾	800 mg + RTV 200 mg 1日1回	10 mg 単回	10	1.00 (0.95, 1.06)	1.00 (0.92, 1.09)	0.98 (0.85, 1.12)
ミダゾラム ³⁵⁾	2.5 mg 単回経口	25 mg 1日1回	18	1.02 (0.92, 1.13)	1.13 (1.04, 1.23)	NC
	1 mg 単回静脈内	25 mg 1日1回	18	0.99 (0.89, 1.11)	1.08 (1.04, 1.14)	NC
リルピピリン ²⁸⁾	25 mg 1日1回	25 mg 1日1回	32	0.93 (0.87, 0.99)	1.01 (0.96, 1.06)	1.13 (1.04, 1.23)
セルトラリン ²⁹⁾	50 mg 単回	10 mg 1日1回 ^b	20	1.14 (0.94, 1.38)	1.09 (0.90, 1.32)	NC
ベルパタスビル ³⁰⁾	100 mg 1日1回	10 mg 1日1回 ^b	24	1.30 (1.17, 1.45)	1.50 (1.35, 1.66)	1.60 (1.44, 1.78)
ソホスブビル ³⁰⁾	400 mg 1日1回			1.23 (1.07, 1.42)	1.37 (1.24, 1.52)	NC
ソホスブビル 主要代謝物 ³⁰⁾				1.29 (1.25, 1.33)	1.48 (1.43, 1.53)	1.58 (1.52, 1.65)
ベルパタスビル ³¹⁾	100 mg 1日1回	10 mg 1日1回 ^b	29	0.96 (0.89, 1.04)	1.16 (1.06, 1.27)	1.46 (1.30, 1.64)
Voxilaprevir (国内未承認) ³¹⁾	100+100 mg 1日1回			1.92 (1.63, 2.26)	2.71 (2.30, 3.19)	4.50 (3.68, 5.50)
ソホスブビル ³¹⁾	400 mg 1日1回			1.27 (1.09, 1.48)	1.22 (1.12, 1.32)	NC
ソホスブビル主要代謝物 ³¹⁾				1.28 (1.25, 1.32)	1.43 (1.39, 1.47)	NC

併用薬	併用薬の用量・投与方法	TAF の用量	例数	他剤併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
レジパスビル ³²⁾	90 mg 1日1回	10 mg 1日1回 ^b	30	1.65 (1.53, 1.78)	1.79 (1.64, 1.96)	1.93 (1.74, 2.15)
ソホスブビル ³²⁾	400 mg 1日1回			1.28 (1.13, 1.47)	1.47 (1.35, 1.59)	NC
ソホスブビル主要代謝物 ³²⁾				1.29 (1.24, 1.35)	1.48 (1.44, 1.53)	1.66 (1.60, 1.73)
ノレルゲストロミン ³⁶⁾	ノルゲスチメート 0.180/0.215/ 0.250 mg ・エチニルエスト ラジオール 0.025 mg 1日1回	25 mg 1日1回 ^b	15	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 ³⁶⁾				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 ³⁶⁾				1.22 (1.15, 1.29)	1.11 (1.07, 1.16)	1.02 (0.92, 1.12)

NC：未算出

^a 本剤を用いた薬物動態試験

^b ゲンボイヤ配合錠を用いた薬物動態試験

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

2) 活性代謝物の速度論的パラメータ

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：

「VII-3 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

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	1,193 例からゲンボイヤ配合錠経口投与後の血漿中濃度データ 3,966 点を収集し、2-コンパートメントモデルを仮定し、NONMEM プログラムにより解析した。

(2) パラメータ変動要因

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：

1,193 例のデータを用いた母集団薬物動態解析を実施したが、TAF の薬物動態に対して臨床的に意義のある変動要因は見いだされていない。

4. 吸収

該当資料なし

「VII-1-(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

<参考>

エムトリシタビン：

(マウス、ラット及びカニクイザルにおける成績) マウス、ラット及びカニクイザルを用いて FTC の単回投与薬物動態試験を実施した。これらの動物種では、10～600 mg/kg を投与した際の吸収は速やかかつ良好で、経口バイオアベイラビリティは 58～97%であった。

テノホビル アラフェナミド：

(*in vitro* 試験における結果) Caco-2 細胞単層膜において、TAF の膜透過性は濃度依存性があり、本剤投与により消化管腔で達すると考えられる高濃度時に排出の飽和が認められた。また、P-gp 阻害剤（シクロスポリン A）により排出の阻害が認められた。

(マウス、ラット、イヌ及びサルにおける成績) マウス及びラットに単回経口投与、イヌに単回経口投与及び静脈内投与し、TAF 及び/若しくは TFV の薬物動態を評価した。ラットにおいて、血漿中に TAF は検出されず、TFV として検出された。その他の動物種（マウス、イヌ、サル）においては、TAF の曝露が確認された。また、サル（Rhesus）に単回経口投与したとき、血漿中 TAF 及び TFV 濃度は投与後、速やかに上昇した。PBMC 中 TFV 濃度の消失は、血漿中 TFV の消失に比べ、緩やかであった。*In vitro* における濃度依存的な膜透過性の結果と相関し、イヌにおけるバイオアベイラビリティは用量と共に上昇した。イヌに 10 mg/kg 投与した場合のバイオアベイラビリティは 14.3%であった。胆管ろうイヌに ¹⁴C-テノホビル アラフェナミド 15 mg/kg を経口投与したときの尿及び胆汁中への排泄率より、少なくとも 41%が吸収されると考えられた。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

エムトリシタビン：

(サルにおける成績) サル (4 例) に ^{14}C -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 CNS 組織 [脳及び脳脊髄液 (CSF)] において認められた濃度 (2.2~2.4 $\mu\text{g/g}$) は、血漿中濃度 (77 $\mu\text{g/g}$) の約 3%であった。

(ラットにおける成績) ラット (26 例) に ^{14}C -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 CNS 組織において認められた濃度 (1.1~5.4 $\mu\text{g/g}$) は、血漿中濃度の約 2~10%であった。

テノホビル アラフェナミド：

(マウスにおける成績) ^{14}C -テノホビル アラフェナミド 100 mg/kg をアルビノマウス及び有色マウスに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 (アルビノ : 0.833~1.94 $\mu\text{g/g}$, 有色 : 定量下限 (0.490 $\mu\text{g/g}$) 未満~0.661 $\mu\text{g/g}$) は、血液中濃度 (アルビノ : 14.5 $\mu\text{g/g}$, 有色 : 9.27 $\mu\text{g/g}$) の 13.3%以下及び 7.1%以下であった。

(ラットにおける成績) ^{14}C -テノホビル アラフェナミド 5 mg/kg をアルビノラット及び有色ラットに経口投与したとき、投与後 0.25 時間の CNS 組織 (大脳, 小脳, 脳髄質及び脊髄) の濃度は定量下限 (0.0456 $\mu\text{g/g}$) 未満であり、血液中濃度 (アルビノ : 1,070 $\mu\text{g/g}$, 有色ラット : 1,260 $\mu\text{g/g}$) の 0.01%未満であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

エムトリシタビン³⁷⁾：

(マウスにおける成績) 妊娠マウス (7 例) に FTC 1,000 mg/kg/日を妊娠 6~14 日にかけて反復経口投与 (1 日 2 回, 6 時間間隔) した後、妊娠 15 日に 500 mg/kg を単回投与したとき、投与 1 時間後の胎児と母体の平均血漿中 FTC 濃度は母体 137 $\mu\text{g/mL}$, 胎児 56 $\mu\text{g/mL}$ であった。胎児/母体薬物濃度比は約 0.4 であり、FTC の胎児への移行が認められた。

(ウサギにおける成績) 妊娠ニュージーランド白色ウサギ (3~5 例) に FTC 100, 300 及び 1,000 mg/kg/日を妊娠 7~19 日にかけて反復経口投与 (1 日 2 回, 6 時間間隔) した後、妊娠 20 日に同様の投与量を投与し、投与 1 時間後の母体/胎児血液検体を採取して胎児への曝露を評価した。100~1,000 mg/kg/日の用量範囲における FTC の全身曝露量 (AUC 及び C_{max}) は、母動物、胎児のいずれにおいても用量依存的に増加した。胎児/母体薬物濃度比は、約 0.4~0.5 であり、FTC の胎児への移行が認められた。

テノホビル アラフェナミド：

(サルにおける成績) TFV 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/母体血清中 TFV 濃度比は 0.17 ± 0.07 (平均値 \pm 標準偏差) であり、TFV の胎児への移行が認められた。

(3) 乳汁への移行性

TFV 及び FTC のヒト乳汁への移行が報告されている (外国人における成績)³⁸⁾。

なお、TAF のヒト乳汁への移行は不明である。

<参考>

テノホビル アラフェナミド：

(ラットにおける成績) TAF の乳汁への移行は確認されていないが、TDF を 50~600 mg/kg/日経口投与時の乳汁中の TFV の濃度は血漿中濃度の~23.5%であり、TFV の乳汁への移行が認められた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

「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

該当資料なし

<参考>

エムトリシタビン：

(サルにおける成績) サル (4 例) に ^{14}C -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 22 組織のすべてに放射能は検出され、血漿中に比べ高濃度に存在したのは腎臓、肝臓、腸管であった。

(ラットにおける成績) 有色ラット (6 例) 及びアルビノラット (20 例) に ^{14}C -エムトリシタビン 200 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は検討した 54 組織のすべてに検出された。多くの組織において放射能濃度は、血漿中濃度とほぼ同様の推移を示し、投与後 1 時間で最大濃度に達した後、投与後 8 時間までに検出不可能な濃度まで低下し、投与後 72 時間には体内に残存する放射能は認められなかった。血漿中に比べ高濃度に存在したのは腎臓、肝臓、腸管であった。なお、有色ラットとアルビノラットとの間に組織分布の差は認められなかった。

テノホビル アラフェナミド：

(マウスにおける成績) ^{14}C -テノホビル アラフェナミド 100 mg/kg をアルビノマウスに単回経口投与したとき、投与後 1 時間までにほとんどの組織中放射能濃度は最高に達した。放射能濃度が特に高かった組織は消化管を除いて、肝臓、胆嚢、膀胱、腎皮質、腎臓、腎髄質、横隔膜であった。また、精巣、大脳、脂肪 (白色)、脊髄、脳髄質での放射能濃度は低かった。 ^{14}C -テノホビル アラフェナミド 100 mg/kg を単回経口投与した有色マウスにおいて、眼のぶどう膜の放射能濃度はアルビノマウスより高値を示したが、皮膚中濃度において、有色マウスとアルビノマウスに差が認められなかったことから、メラニンへの選択的な結合性はないと考えられた。

(ラットにおける成績) ^{14}C -テノホビル アラフェナミド 5 mg/kg をアルビノラット及び有色ラットに経口投与したとき、投与後 0.25 時間までにほとんどの組織中放射能濃度は最高に達した。放射能濃度が特に高かった組織は、腎皮質、腎臓、腎髄質及び肝臓であった。また、アルビノラットについては、嗅葉、精嚢、硝子体液、胸腺、眼球、精巣及びハーダー氏腺、有色ラットについては、骨、嗅葉、精嚢、白色脂肪、筋肉、硝子体液及び眼球での放射能濃度は低かった。眼球において、一時的に放射能濃度が高値を示したが、投与後 8 時間においては検出下限未満であった。皮膚及び眼球において、有色ラットとアルビノラットに差が認められなかったことから、メラニンへの結合性はないことが示唆された。

(イヌにおける成績) ^{14}C -テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 18 mg/kg をイヌに単回経口投与したとき、放射能は脳、眼球、脳脊髄液を除く全身に分布した。放射能濃度が特に高かった組織は、腎臓、肝臓、消化管、脾臓、リンパ節及び PBMC であった。また、非標識の TAF 15 mg/kg を反復投与後、 ^{14}C -テノホビル アラフェナミド 15 mg/kg をイヌに単回経口投与したとき、腎臓、肝臓については、投与後 24 時間まで高い放射能濃度を示し、反復投与時の組織内濃度は、単回投与時の濃度より高い値を示した。

(6) 血漿蛋白結合率

エムトリシタビン：

ヒト血漿蛋白に対する結合率は、0.02～200 µg/mL の濃度範囲において濃度に依存せず 4%未満であった（外国人における成績）。

テノホビル アラフェナミド：

TAF のヒト血漿蛋白に対する結合率は 77～86%であった（外国人における成績）³⁹⁾。

テノホビル：

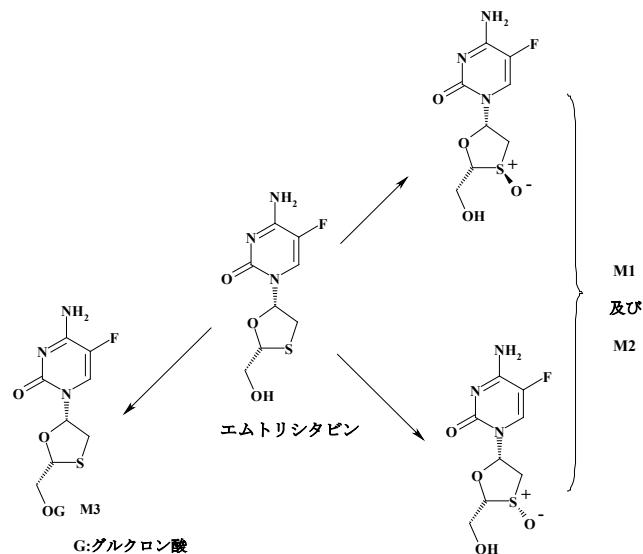
TFV のヒト血漿蛋白に対する結合率は 0.7%未満であった（外国人における成績）⁴⁰⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

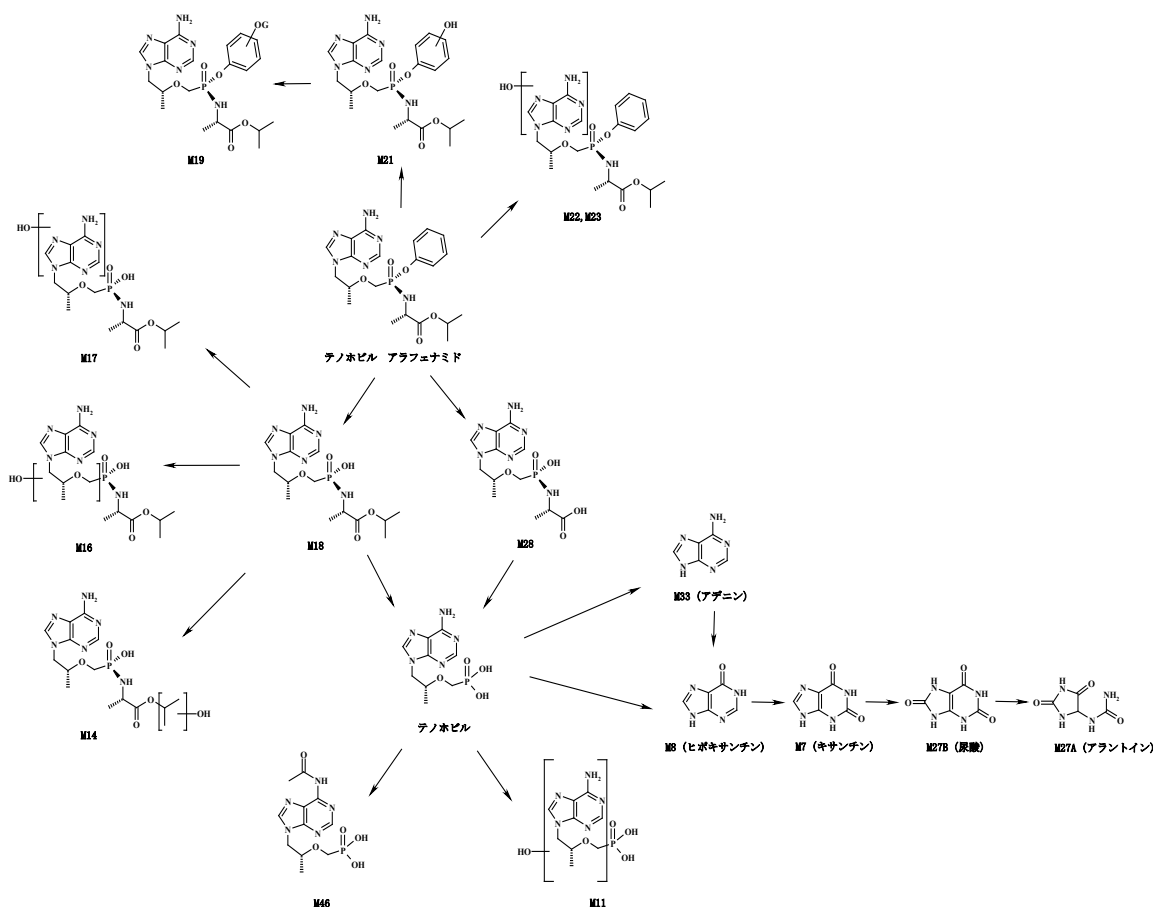
エムトリシタビン：

健康成人 5 例を対象とし、FTC 製剤 (200 mg 1 日 1 回、空腹時) 反復投与後、¹⁴C-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 (86%) と糞便中 (14%) に完全に排泄された。いずれも未変化体が主な成分であり、投与量の 13%が 3 種の推定代謝物として尿中に排泄された。FTC 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。その他の代謝物は確認されていない。



テノホビル アラフェナミド：

TAF は、細胞内で速やかに TFV へと代謝され、さらに活性本体である TFV-DP に代謝される。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。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

エムトリシタビン：

ヒト肝ミクロソームを用いた各種検討において、2%未満の代謝物が検出された。¹⁴C-エムトリシタビンを単回投与したところ、投与量の13%の代謝物がヒト尿中に検出された^{41) 42)} (外国人における成績)。

テノホビル アラフェナミド：

経口投与後、PBMC 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 TFV に代謝され、その後、TFV-DP に代謝された^{43) 44) 45)}。CYP 分子種発現系酵素を用いた検討において、TAF は CYP3A でわずかに代謝され、その代謝速度は 1.9 pmol/min/pmol CYP であった⁴⁶⁾ (外国人における成績)。

(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

エムトリシタビン：

代謝物の活性の有無：該当資料なし

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 TFV-DP が活性本体

代謝物の比率：該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

エムトリシタビン：

健康被験者に FTC 200 mg を反復投与後 ¹⁴C-エムトリシタビンを単回投与したところ，投与量の 86%は尿中に，14%は糞中に排泄された⁴²⁾。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（外国人における成績）⁴⁷⁾。

テノホビル アラフェナミド：

健康被験者に ¹⁴C-テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を単回投与したところ，投与量の 47.2%が糞中に，36.2%が尿中に排泄された。その主成分は TFV であり，糞中の 99%，尿中の 86%を占めた。また，投与量の 1.4%が TAF として尿中に排泄された⁴⁸⁾。TFV 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（外国人における成績）。

(2) 排泄率

「VII-7-(1) 排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

<参考>

細胞内における薬物動態 (*in vivo*)

エムトリシタビン⁴⁹⁾：

健康成人 5 例を対象とし，FTC (200 mg 1 日 1 回，空腹時) 反復投与後，¹⁴C-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 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 時間であった。

テノホビル アラフェナミド⁸⁾：

TDF の活性体である TFV-DP の細胞内半減期は休止期及びフィットヘモアグルチニンで活性化させた PBMC において，それぞれ約 50 時間及び約 10 時間であった。

8. トランスポーターに関する情報

<参考>

エムトリシタビン：

OAT3 の基質である⁵⁰⁾。

テノホビル アラフェナミド：

P-gp, BCRP, OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である⁵¹⁾⁵²⁾。

また、TFV は、OAT1, OAT3 及び MRP4 の基質であり、OAT1 に対する弱い阻害作用 (IC₅₀ 値 : 29.3 μM) を示した⁵³⁾⁵⁴⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

エムトリシタビン：

FTC 200 mg の投与から 1.5 時間以内に血液透析を開始し、3 時間透析することにより投与量の約 30%が除去された。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：

TDF 300 mg 単回投与時の血液透析により、TFV として 54%が除去された。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

エムトリシタビン：

クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の重度の腎機能障害を有する被験者における、FTC 200 mg 単回投与時の FTC の C_{max} 及び AUC は、クレアチニンクリアランスが 80 mL/min 超の被験者に対し、それぞれ約 30%及び約 200%上昇した (外国人における成績)⁵⁵⁾。

テノホビル アラフェナミド：

クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の重度の腎機能障害を有する被験者 (非透析患者) における、TAF 25 mg 単回投与時の TAF の C_{max} 及び AUC は、クレアチニンクリアランスが 90 mL/min 超の被験者に対し、それぞれ 79%及び 92%上昇し、TFV の C_{max} 及び AUC は、それぞれ 179%及び 474%上昇した (外国人における成績)⁵⁶⁾。

(2) 肝機能障害患者

エムトリシタビン：

肝機能障害を有する被験者における薬物動態は検討していない。

テノホビル アラフェナミド：

軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス A）を有する被験者における，TAF 25 mg 単回投与時の TAF の C_{max} 及び AUC は，肝機能正常被験者に対し，それぞれ 11%及び 8%低下し，TFV の C_{max} 及び AUC は，それぞれ 3%及び 11%低下した。また，中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B）を有する被験者における，TAF 25 mg 単回投与時の TAF の C_{max} 及び AUC は，肝機能正常被験者に対し，それぞれ 19%及び 13%上昇し，TFV の C_{max} 及び AUC は，それぞれ 12%及び 3%低下した（外国人における成績）⁵⁷⁾。

いずれの成分においても，重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス C）を有する被験者における薬物動態は検討していない。

(3) 小児

12 歳以上 18 歳未満で体重 35 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者を対象としたゲンボイヤ配合錠（エルビテグラビルとして 150 mg，コビシスタットとして 150 mg，エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビルアラフェナミドとして 10 mg を含有する抗 HIV 薬）の非盲検試験において，本剤含有成分の薬物動態を検討した。ゲンボイヤ配合錠投与時の小児患者におけるエムトリシタビン，テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータを以下に示す⁵⁸⁾。

ゲンボイヤ配合錠反復経口投与時の FTC，TAF 及び TFV の薬物動態パラメータ

	FTC	TAF	TFV
t_{max} (hr)	2.0 (0.5-5.0)	1.5 (0.3-5.0)	3.0 (0.3-5.0)
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.3 \pm 0.5	0.17 \pm 0.11	0.02 \pm 0.00
$t_{1/2}$ (hr)	5.4 \pm 0.9	0.6 \pm 0.3	72.2 \pm 117.5
AUC _{tau} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	14.4 \pm 3.5	0.20 \pm 0.10	0.29 \pm 0.05

平均値 \pm 標準偏差， t_{max} ：中央値（最小値－最大値）
24 例（TAF，TFV の $t_{1/2}$ 及び AUC_{tau} は 23 例）

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。[9.1.1 参照]

(解説)

本剤の含有成分である FTC 及び TAF フマル酸塩は、いずれも B 型肝炎ウイルス (HBV) に対し抗ウイルス作用を有している。海外では、HBV と HIV-1 の重複感染患者において、FTC あるいは TAF フマル酸塩の類似薬である TDF を含有する製剤の投与中止後に B 型慢性肝炎が悪化した症例の報告がある。また、進行した肝疾患又は肝硬変を有する患者では、治療後の肝炎増悪は肝代償不全に至ることがあるため、投与中止は綿密な観察のもと、慎重に行わなければならない。特に、非代償性肝疾患を有する患者で投与中止後に肝炎が重症化するおそれがある。

HBV と HIV-1 の重複感染患者において、本剤による治療を中止した場合は、少なくとも投与中止後数ヵ月は、患者の臨床所見及び臨床検査値等を注意深く観察する必要がある。

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 テラプレビルを投与中の患者 [10.1 参照]

(解説)

2.1 既存の抗ウイルス化学療法剤と同様に、一般的留意事項として設定している。

抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の第 III 相臨床試験 (311-1089 試験) において、投与後 48 週時まで本剤が投与された 333 例中に、発疹 (1 例, 0.30%) 及びそう痒症 (1 例, 0.30%) 等の皮膚過敏症症状が発現している。また、抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした、本剤の含有成分である FTC 及び TAF フマル酸塩とともに、EVG 及び COBI を配合した GEN の第 III 相臨床試験 (292-0104/0111 試験) において、投与後 96 週時まで GEN が投与された 866 例中に、発疹 (15 例, 1.73%) 及びそう痒症 (4 例, 0.46%) 等の皮膚過敏症症状が発現している。さらに、抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした、GEN の第 III 相臨床試験 (292-0109 試験) において、投与後 96 週時まで GEN が投与された 959 例中に、発疹 (2 例, 0.21%) 等の皮膚過敏症症状が発現している。

このような症状を発現したことのある患者では、本剤の投与により重篤な過敏症が発現する可能性があるため、「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」には、本剤を投与しないこと。

2.2 「VIII-7 相互作用」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」の項参照

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」の項参照

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 本剤による治療は、抗 HIV 療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。

(解説)

HIV 感染症の治療開始にあたっては、適切な治療開始時期及び適切な薬剤の組み合わせを決定する必要がある。また、治療中には、抗 HIV 療法による様々な副作用や相互作用が発現するおそれがある。さらに、CD4 陽性 T リンパ球数の上昇に伴う免疫再構築炎症反応症候群が発現するおそれがある。したがって、本剤の投与は抗 HIV 療法に関する十分な知識と経験を持つ医師のもとで行うこと。

8.2 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。

8.2.1 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。

8.2.2 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。

8.2.3 抗 HIV 療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者への HIV 感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。

8.2.4 抗 HIV 療法が、血液等による他者への HIV 感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。

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

8.2.6 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。

(解説)

8.2 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。

8.2.1 既存の抗 HIV 薬と同様に一般的留意事項として設定している。

本剤投与により、血漿中 HIV-1 RNA 量の減少及び CD4 陽性 T リンパ球数の増加が認められているが、HIV-1 感染症に対する根本治療ではないため、AIDS 関連疾患が発症又は進行する可能性がある。そのため、これらの発症及び病勢進行を早期に発見し、適切な対処ができるよう患者の身体状態の異常や変化に十分注意する必要がある。

8.2.2 本剤の第 III 相臨床試験 (311-1089 試験) では投与後 48 週時まで、GEN の第 III 相臨床試験 (292-0104/0111 試験及び 292-0109 試験) では投与後 96 週時までの有効性及び安全性について検討されており、さらに長期の試験が継続して行われている。しかしながら、現時点では、それ以上の長期投与における有効性及び安全性に関する結論は得られていない。

8.2.3 最近の多くの研究において、抗 HIV 療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者への感染リスクを低下させることが示されている^{59) 60) 61)}。但し、これらの研究結果の限界についても考慮する必要がある。以上の点を患者へ十分説明すること。

8.2.4 抗 HIV 療法によるウイルス抑制が血液等を介した他者への HIV 感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないことから、血液等により患者から他者への感染の危険性があることを十分説明すること。

- 8.2.5 決められた用法及び用量を変更又は中止する等、不適切な使用により治療効果の減弱、薬剤耐性 HIV の発現又は過量投与による本剤の有害事象が発現する可能性がある。本剤の投与に先立ち、患者に対して必ず医師が指示する用法及び用量を守るよう指導すること。
- 8.2.6 本剤との相互作用が認められている薬剤がある。副作用の発現や治療効果の減弱を回避するためにも、服用しているすべての薬剤を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事前に担当医に相談するよう指導すること。

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

(解説)

抗 HIV 治療ガイドライン（令和 2 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班 2021 年 3 月改訂）によると、免疫不全のある HIV 感染者に対して有効な抗 HIV 治療を開始後、数ヵ月以内に日和見感染症等の疾患が発症、再発、再増悪した場合に免疫再構築炎症反応症候群と呼んでいる。免疫再構築炎症反応症候群の発症頻度は、抗 HIV 治療例全体で 13.0%と報告されており、国内では帯状疱疹、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、結核症及びカポジ肉腫等が頻度の高い免疫再構築炎症反応症候群の疾患とされている。抗 HIV 療法開始時の CD4 陽性 T リンパ球数、血漿中 HIV-1 RNA 量と免疫再構築炎症反応症候群の発症リスクについては文献等⁶²⁾⁶³⁾⁶⁴⁾に報告されているが、未だ一定の見解はでない。したがって、日和見疾患を有する HIV-1 感染症患者において、抗 HIV 療法を開始する場合は、免疫再構築炎症反応症候群の発生に常に注意する必要がある。

また、抗 HIV 薬治療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、これらの自己免疫疾患の発現についても注意する必要がある。

8.4 本剤投与前にクレアチンクリアランス、尿糖及び尿蛋白の検査を実施すること。クレアチンクリアランスが 30 mL/min 以上であることを確認すること。また、本剤投与後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。[7.3, 9.1.2, 9.2.1, 10.2, 11.1.1, 16.6.1 参照]

(解説)

軽度から中等度の腎機能障害がある HIV-1 感染症患者を対象とした GEN の第 III 相臨床試験 (292-0112 試験)の成績から、Cockcroft-Gault 計算式から算出するクレアチンクリアランスが 30 mL/min 以上 70 mL/min 未満の HIV-1 感染症患者に対する有効性及び安全性が確認されている。

抗 HIV 薬による治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者を対象とした GEN の第 III 相臨床試験 (292-0104/0111 試験)では、腎機能に関する臨床検査パラメータとして、血清クレアチニン、クレアチンクリアランス及び蛋白尿の定量評価 [UPCR, UACR, 尿中 RBP/クレアチニン比及び尿中 β -2MG/クレアチニン比] を評価した。この結果、いずれの試験においても GEN 投与群では、STB 投与群と比較して、血清クレアチニン及びクレアチンクリアランスの変化量が有意に小さく、GEN 投与群では UPCR, UACR 及び尿中 β -2MG/クレアチニン比がベースラインから低下したのに対し、STB 投与群では上昇した。

投与後 96 週時の腎臓関連の主要な臨床検査パラメータ (292-0104/0111 試験)

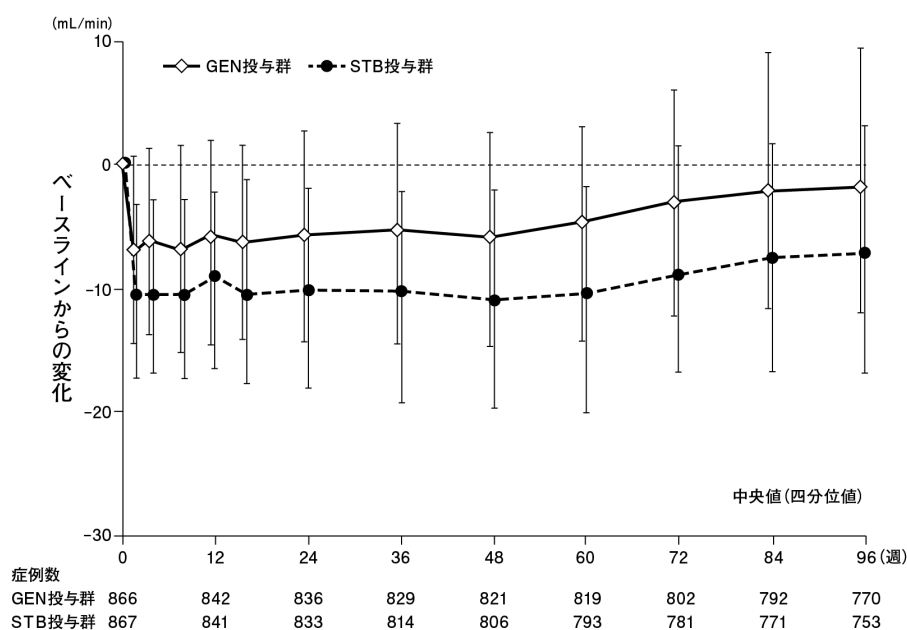
	GEN投与群 (866例)		STB投与群 (867例)		P値 ^c
	例数	値	例数	値	
血清クレアチニン ^a (mg/dL)	771	0.04±0.114	756	0.07±0.127	<0.001
クレアチニンクリアランス ^b (mL/min)	770	-2.0 (-12.4, 9.4)	753	-7.5 (-17.4, 2.9)	<0.001
UPCR ^b (%)	765	-9.1 (-39.6, 36.0)	748	16.2 (-22.5, 81.5)	<0.001
UACR ^b (%)	767	-5.2 (-35.7, 30.1)	743	4.9 (-32.7, 60.0)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

^a ベースラインからの平均変化量±標準偏差

^b ベースラインからの変化量の中央値 (四分位値)

^c Wilcoxon rank sum test

ベースラインからのクレアチニンクリアランスの推移 (292-0104/0111 試験)



抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の第 III 相臨床試験 (311-1089 試験) においても、腎機能に関する臨床検査パラメータを評価した。その結果、F/TDF から本剤に切り替えた本剤投与群では、F/TDF を継続した前治療継続群と比較して、血清クレアチニンの低下及びクレアチニンクリアランスの上昇が有意に大きくなった。また、本剤投与群では、UPCR、UACR、尿中 RBP/クレアチニン比及び尿中 β-2MG/クレアチニン比がベースラインから低下し、前治療継続群では上昇した。

投与後 48 週時の腎臓関連の主要な臨床検査パラメータ (311-1089 試験)

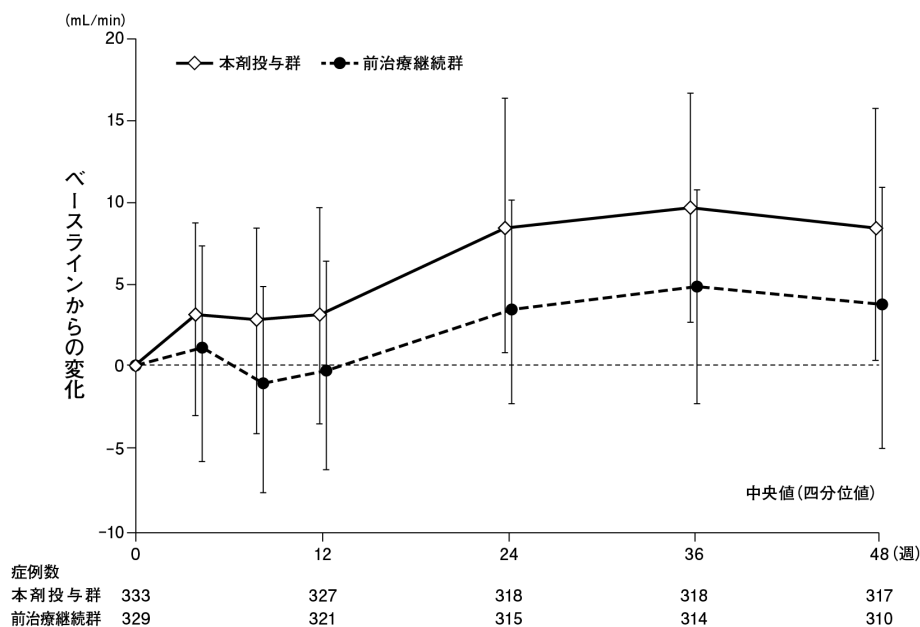
	本剤投与群 (333 例)		前治療継続群 (330 例)		P 値 ^c
	例数	値	例数	値	
血清クレアチニン ^a (mg/dL)	317	-0.08±0.238	311	-0.04±0.126	0.005
クレアチンクリアランス ^b (mL/min)	317	8.4 (0.2, 15.6)	310	2.8 (-5.1, 10.9)	<0.001
UPCR ^b (%)	312	-14.6 (-39.1, 17.3)	312	7.7 (-21.6, 43.4)	<0.001
UACR ^b (%)	320	-7.7 (-40.2, 37.3)	318	12.3 (-22.3, 53.8)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

^a ベースラインからの平均変化量±標準偏差

^b ベースラインからの変化量の中央値 (四分位値)

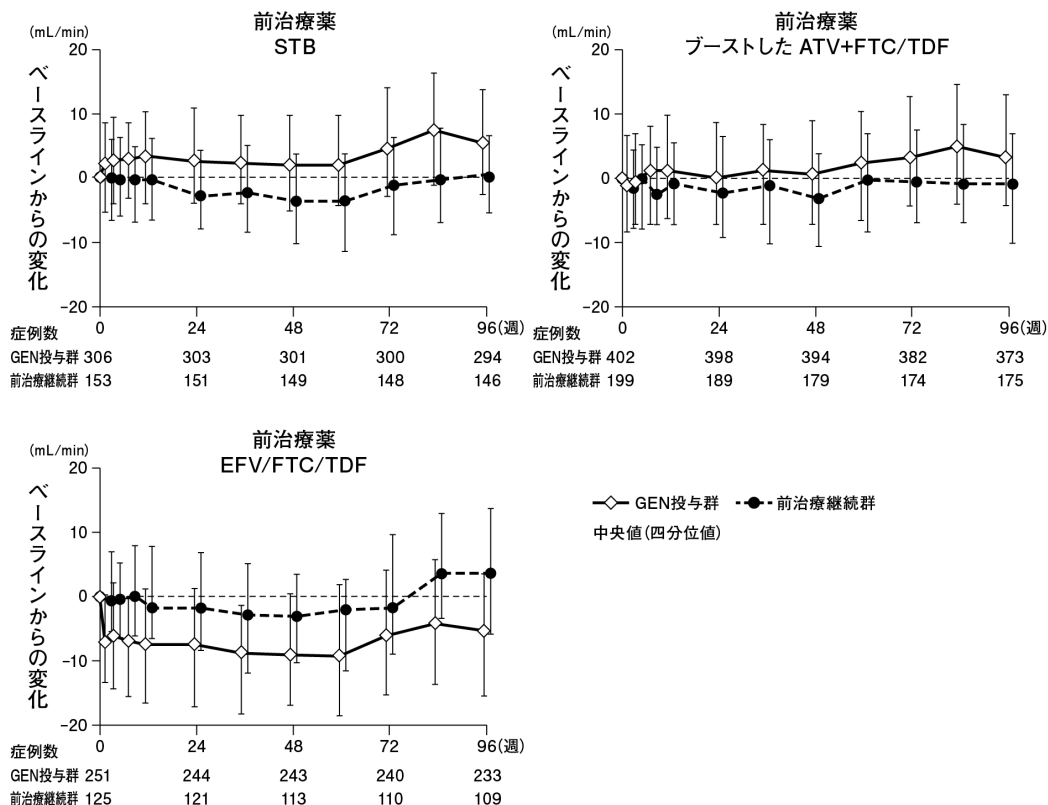
^c Wilcoxon rank sum test

ベースラインからのクレアチンクリアランスの推移 (311-1089 試験)



抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者を対象とした GEN の第 III 相臨床試験 (292-0109 試験) においても、腎機能に関する臨床検査パラメータを評価した。その結果、前治療薬に薬物動態学的増強因子(ブースター)を含むレジメンから GEN の投与に切り替えた群では、前治療継続群と比較して、血清クレアチニンの低下及びクレアチンクリアランスの上昇が大きかったが、前治療薬にブースターを含まないレジメンから GEN の投与に切り替えた群では、前治療継続群と比較して、血清クレアチニンの上昇及びクレアチンクリアランスの低下が大きかった。また、GEN の投与に切り替えた群では、UPCR、UACR、尿中 RBP/クレアチニン比及び尿中 β-2MG/クレアチニン比がベースラインから低下し、前治療継続群では上昇した。

ベースラインからのクレアチンクリアランスの推移 (292-0109 試験)



なお、上記のいずれの試験においても、TAF フマル酸塩を含有する製剤を投与した被験者では尿細管障害を示唆する副作用は認められていない。

これらの臨床試験成績から、TAF フマル酸塩を含む本剤及び GEN では、TFV の腎障害リスクは低いと考えている。しかしながら、TAF フマル酸塩と TDF による、クレアチンクリアランス及び尿細管マーカーの変化量の違いがもたらす臨床的意義は現時点で明確ではない。したがって、「7. 用法及び用量に関連する注意」として、「本剤投与後、クレアチンクリアランスが 30 mL/min 未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること。」としている。

これらを踏まえ、本剤投与中の腎機能モニタリングの一環として、投与前にクレアチンクリアランス、尿糖及び尿蛋白を測定し、投与後も定期的な腎機能モニタリングを実施する必要がある。

8.5 アジア系人種におけるエムトリシタピ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。

(解説)

海外の FTC 製剤の臨床試験において、健康成人及び HBV 感染症合併患者を含むアジア人 (8 例) 及び白人 (15 例) の C_{max} は、それぞれ 3.1 $\mu\text{g/mL}$ 及び 1.8 $\mu\text{g/mL}$ であり、アジア人は白人と比較し 1.7 倍であった。一方、日本人健康成人 6 例を対象とした TVD 単回投与時の薬物動態試験では、FTC の薬物動態は外国人での結果とほぼ同様であった⁶⁵⁾。しかしながら、日本人での定常状態における薬物動態が検討されていないこと及びアジア系の HIV-1 感染症患者の薬物動態についても十分検討されていないため、副作用の発現に留意する必要がある。

8.6 エムトリシタビン製剤の臨床試験において皮膚変色が発現し、その発現頻度は有色人種で高いことが示唆されている。その原因は現在のところ不明である。

(解説)

海外の FTC 製剤の臨床試験において、FTC 製剤を投与した 580 例のうち、皮膚変色の副作用が 10 例報告された。皮膚変色は、白人 329 例中には報告されなかったが、ヒスパニックでは 2 例 (1.8%, 2 例/111 例)、黒人では 8 例 (7.2%, 8 例/111 例) に報告され、有色人種で発現頻度が高い可能性が疑われている。現在のところ皮膚変色の機序及び有色人種で発現頻度が高い原因は不明であるが、これまでに得られているデータでは、皮膚変色は外見上の変化にとどまっている。また、FTC 製剤で報告された皮膚変色は、黒人において報告されているジドブジン投与による皮膚及び爪の色素沈着に類似していることから、ジドブジンによる変化と共通の機序である可能性も考えられる。

FTC 製剤投与例における皮膚変色の副作用

	黒人	白人	アジア系人種	ヒスパニック	その他	合計
301A 試験	5/52 (9.6%)	0/136	0/3	1/77 (1.3%)	0/18	6/286 (2.1%)
303 試験	3/59 (5.1%)	0/193	0/3	1/34 (2.9%)	0/5	4/294 (1.4%)
合計	8/111 (7.2%)	0/329	0/6	2/111 (1.8%)	0/23	10/580 (1.7%)

例数 (%)

白阪らは、FTC 製剤又は TVD が投与された HIV-1 感染症患者 155 例の皮膚変色の発現について以下のように報告している⁶⁶⁾。

- ① 3.9% (6 例/155 例) の患者に色素沈着を確認した。
- ② 色素沈着確認時における FTC 製剤又は TVD の投与期間は 124 日 (中央値, 範囲: 7~259 日) であった。
- ③ 発現個数は 6.5 個 (中央値, 範囲: 1~>50) であった。また、主な発現部位は手掌・手背・足であった。
- ④ 色素沈着は、個々のサイズが拡大する傾向はなく、主に直径 1~2 mm 程の茶褐色~黒色の円状の色素斑であった。
- ⑤ 重篤度は、全例が Division of AIDS の重篤度グレード分類の Grade 1 であり、治療は必要とせず、FTC 製剤又は TVD の投与中止に至った症例はなかった。
- ⑥ FTC 製剤又は TVD 投与中に色素沈着の消失又は一部自然消退を認め、消失・褪色期間は 112 日 (中央値, 範囲: 28~315 日) であった。

なお、STB の第 III 相臨床試験 (236-0102 試験) の投与後 96 週時において皮膚色素過剰が 1 例報告されているが、本剤及び GEN の臨床試験では、これらの報告はない。

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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。
[1.参照]

(解説)

「VIII-1 禁忌内容とその理由」の項参照

9.1.2 腎機能障害のリスクを有する患者

血清リンの検査を実施すること。[7.3, 8.4, 9.2.1, 10.2, 11.1.1, 16.6.1 参照]

(解説)

腎機能障害のリスクを有する患者に対しては、TDFを含む製剤の重要な基本的注意と同様に、腎機能検査に加え、血清リンの検査を実施して十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行う必要がある。また、腎毒性を有する薬剤との併用は避けること。

9.1.3 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。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 アラフェナム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。

(解説)

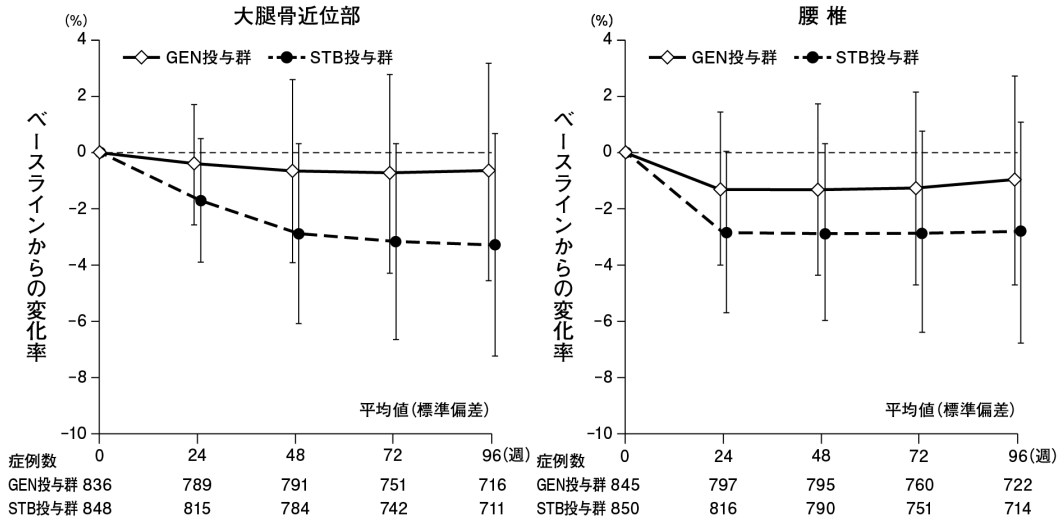
抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染症患者を対象としたGENの第III相臨床試験(292-0104/0111試験)の結果から、GEN投与時の大腿骨近位部及び腰椎の骨密度低下への影響は、STB投与時に比較して小さいことが確認された。

また、抗HIV薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されているHIV-1感染症患者を対象とした本剤の第III相臨床試験(311-1089試験)の結果、前治療継続群と比較して本剤投与群では、大腿骨近位部及び腰椎ともに骨密度の改善が認められた。前治療継続群と比べ、本剤投与群の方が、骨密度のベースラインからの変化率について3%以上の減少が認められた被験者が少なく、3%以上の増加が認められた被験者が多いことが示された。

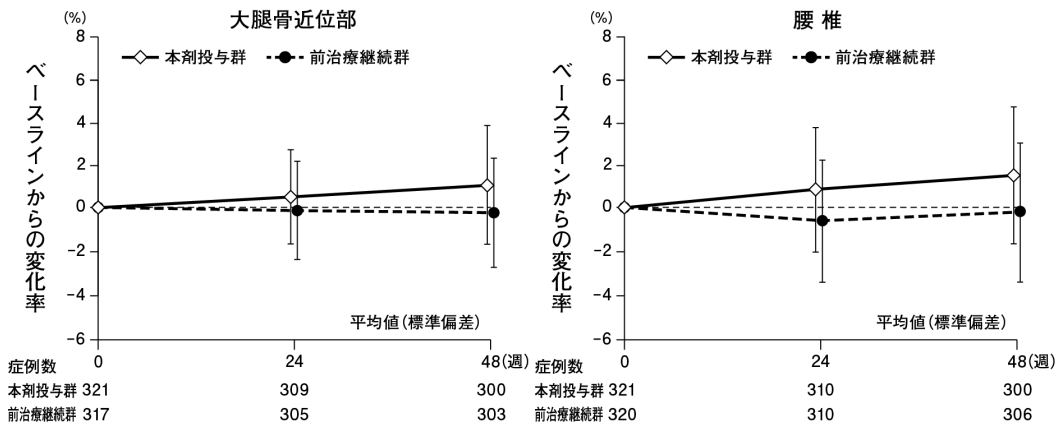
さらに、抗HIV薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されているHIV-1感染症患者を対象としたGENの第III相臨床試験(292-0109試験)の結果では、GENの投与により、骨密度の改善傾向が認められた。

しかしながら、本剤及びGEN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こと、また、本剤長期投与時の骨への影響に対する情報が十分でないことを踏まえ、患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

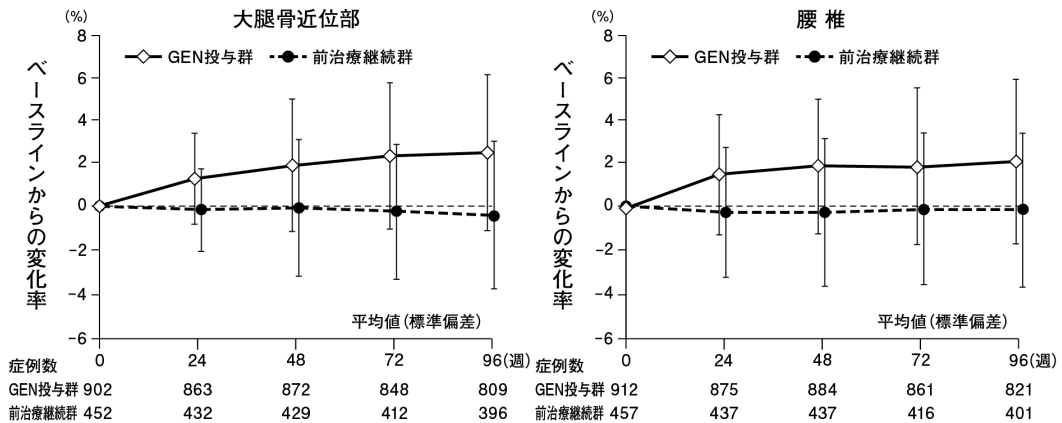
ベースラインからの大腿骨近位部及び腰椎における骨密度の推移 (292-0104/0111 試験)



ベースラインからの大腿骨近位部及び腰椎における骨密度の推移 (311-1089 試験)



ベースラインからの大腿骨近位部及び腰椎における骨密度の推移 (292-0109 試験)



(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

エムトリシタビンの血中濃度が上昇する。 [7.3, 8.4, 9.1.2, 10.2, 11.1.1, 16.6.1 参照]

(解説)

FTC は主に尿中に排泄されることから、重度の腎機能障害を有する患者においては、FTC の血中濃度が上昇する。このことから、重度の腎機能障害を有する患者には慎重に投与すること。

また、FTC を含有する TVD の国内の使用経験において急性腎障害及びファンコニー症候群等を発現した症例が報告されているが、その中には腎疾患の合併のある患者が含まれている。

「V-3 用法及び用量」, 「VIII-5 重要な基本的注意とその理由 8.4」及び「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(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にのみ投与すること。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⁶⁷⁾。

(解説)

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本剤の安全性は確立されていないため、本剤を使用する場合は、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使用すること。

FTC のマウス及びウサギにおける生殖毒性試験では、AUC 換算で臨床用量の 60～120 倍に相当する用量が投与されたが、受胎能の障害や胎児への有害な影響は認められなかった。

TAF フマル酸塩のウサギ及びラットにおける生殖毒性試験では、体表面積換算で臨床用量の 36～71 倍に相当する用量まで受胎能の障害や胎児への有害な影響は認められなかった。

TAF フマル酸塩の代謝物である TFV を妊娠後 111 日目のアカゲザルに 30 mg/kg/日の用量で皮下投与した際、妊娠後 115 日, 127 日, 134 日, 140 日及び 151 日目の母体に対する胎児の血清中 TFV 濃度比は 0.17±0.07 (平均±標準偏差) であり、TFV の胎児への移行が認められている⁶⁷⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。テノホビル及びエムトリシタビンのヒト乳汁への移行が報告されている³⁸⁾。なお、テノホビル アラフェナミドのヒト乳汁への移行は不明である。また、女性の HIV 感染症患者は、乳児の HIV 感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。

(解説)

海外の臨床試験において、FTC 及び TFV のヒト母乳中への分泌が報告されている³⁸⁾。5 例の妊婦に対し、陣痛発現時にネビラピン 200 mg、FTC 400 mg 及び TDF 600 mg を単回投与し、出産後に FTC 200 mg 及び TDF 300 mg を 1 日 1 回 7 日間投与して、母親の乳汁中及び血中の FTC 及び TFV を測定した。その結果、乳汁中の FTC の最高濃度及び最低濃度は、それぞれ 679 ng/mL 及び 177 ng/mL であった。また、TFV の最高濃度及び最低濃度は、それぞれ 14.1 ng/mL 及び 6.8 ng/mL であった。これら乳汁中の濃度（中央値）と母乳量を基に、乳児が授乳時に摂取する FTC 量と TFV 量を算出した結果、母親の 1 日経口投与量のそれぞれ 2%及び 0.03%に相当した。

母乳は HIV 伝播の媒体となり得るため、HIV に感染した母親は授乳しないよう注意する必要がある。また、授乳を受けた乳児において本剤による重篤な副作用を発現する可能性があるため、授乳中の患者に対して本剤服用中は授乳を中止させるよう指導すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、12 歳未満又は体重 35 kg 未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。 [16.1.6 参照]

(解説)

GEN は、18 歳以上の患者を対象とした臨床試験成績の他に、12 歳以上 18 歳未満で体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者を対象とした第 II/III 相臨床試験（292-0106 試験）を実施した。本試験の結果から、12 歳以上 18 歳未満で体重 35 kg 以上の小児患者において用量調節は不要と判断されたが、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、12 歳未満又は体重 35 kg 未満の小児における本剤及び GEN の用法及び用量については確立しておらず、有効性及び安全性は確認されていない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の肝、腎及び心機能の低下、合併症、併用薬等を十分に考慮すること。

(解説)

高齢者を対象とした本剤の薬物動態試験は実施されていない。また、臨床試験等で高齢者における有効性、安全性についての検討も行われていないため、一般的な注意を記載した。

一般的に、高齢者では生理機能が低下しているため、本剤の代謝や排泄が遅延し、副作用が増強される可能性があることから、副作用の症状等について十分に観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

10. 相互作用

テノホビル及びエムトリシタビン：糸球体ろ過と能動的な尿細管分泌により腎排泄される^{47), 68)}。

テノホビル アラフェナミド：カテプシン A^{43), 44)}及び P-gp⁵¹⁾の基質である。 [16.7.1 参照]

(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
テラプレビル (テラビック) [2.2 参照]	テノホビル アラフェナミドの抗 HIV-1 活性が低下するため、本剤の効果が減弱する可能性がある。	テラプレビルのカテプシン A 活性阻害作用によるため。

(解説)

TAF は、HIV-1 の逆転写酵素を阻害するヌクレオチド類似体である TFV の新規の経口プロドラッグである。TAF は血漿中では安定であり、リンパ球等の HIV-1 感染細胞に取り込まれ、カテプシン A にて TFV に代謝されて抗 HIV 活性を発揮する。TAF とテラプレビルを併用すると、CD4 陽性 T リンパ球での TAF の HIV-1 に対する EC₅₀ 値が約 24 倍に上昇することが示された。これはリンパ球内でカテプシン A がテラプレビルにより阻害され、TAF の TFV への代謝が阻害された結果と考えられる。このことから、本剤とテラプレビルを併用投与すると、TAF の細胞内での活性化及び臨床での抗ウイルス作用に悪影響を及ぼす可能性がある。したがって、本剤とテラプレビルとの併用は避けること。

(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
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン ホスフェニトイン リファブチン リファンピシン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort: セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 [16.7.2 参照]	これらの薬剤と併用することにより、テノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下する可能性がある。	これら薬剤の P-gp 誘導作用によるため。

(解説)

これらの薬剤は P-gp の誘導作用を有しており、本剤と併用した場合、TAF の吸収が低下して血中濃度が著しく低下し、効果の消失や薬剤耐性が生じる可能性がある。したがって、本剤とこれら薬剤との併用は避けること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 ガンシクロビル バルガンシクロビル塩酸塩	これら薬剤, テノホビル又はエムトリシタビンの血中濃度が上昇し, これら薬剤又は本剤による有害事象を増強する可能性がある。	尿細管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合, 排泄経路の競合により排泄が遅延するため。

(解説)

これら薬剤と FTC 及び TFV は腎排泄されるため, 本剤と併用した場合, 排泄経路の競合により, これら薬剤, FTC 及び TFV の血中濃度が上昇し, 有害事象が発現する可能性があることに注意する必要がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
腎毒性を有する薬剤 [7.3, 8.4, 9.1.2, 9.2.1, 11.1.1, 16.6.1 参照]	併用は避けることが望ましい。	腎毒性を有する薬剤は腎機能障害の危険因子となる。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用が現れることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合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 (1%未満)

腎機能不全, 腎不全, 急性腎障害, 近位腎尿細管機能障害, ファンコニー症候群, 急性腎尿細管壊死, 腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害が現れることがあるので, 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。 [7.3, 8.4, 9.1.2, 9.2.1, 10.2, 16.6.1 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, 女性に多く報告されている。

(解説)

11.1.1 GEN の抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験 (292-0104/0111 試験) において腎及び尿路障害の有害事象の発現率は、GEN 投与群で 7.5%、STB 投与群で 10.8%であった。腎及び尿路障害の副作用の発現率は、GEN 投与群で 1.4%、STB 投与群で 3.6%であった。また、本試験における STB 投与群の 6 例が腎関連の有害事象により投与を中止しており、そのうち 1 例に腎尿細管障害が認められた。さらに、STB 投与群の 1 例においては、投与は継続されているものの腎尿細管障害が認められた。これに対して GEN 投与群では、腎尿細管障害又は投与中止に至った腎関連の有害事象は認められなかった。

しかしながら、GEN の軽度から中等度の腎機能障害のある HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験 (292-0112 試験) において、重篤な副作用ではないものの、1 例で中止に至った副作用として腎不全が報告されたことから、以下に記載した。

腎不全を発症した症例は、前治療であるネビラピン+TVD から GEN 投与へ切り替えた。本症例のクレアチニンクリアランスは、ベースライン時において 48.6 mL/min であり、投与 28 日目に 30.0 mL/min まで低下したため、腎不全と判断された。その後のクレアチニンクリアランスの経過は、投与 55 日目に 37.2 mL/min、投与 83 日目に 37.2 mL/min であった。本症例はサブスタディであるイオヘキソールクリアランスの測定対象であったため、イオヘキソールを用いた GFR 実測値 (aGFR) も測定されており、ベースライン時において 34.5 mL/min であったが、投与 28 日目に 19.9 mL/min まで低下していた。イオヘキソールを用いた aGFR の結果により投与 83 日目に GEN の投与を中止し、ネビラピン+TVD に変更した。その後、GEN 切り替え時から 153 日目にクレアチニンクリアランスは 44.4 mL/min まで回復したため、本事象は回復したと判断された。

上記のことから、発現率が 1%未満ではあるものの、腎不全又は重度の腎機能障害について、注意喚起を行った。

11.1.2 本剤の臨床試験では乳酸アシドーシスの報告はなかったが、GEN の第 III 相臨床試験 (292-0109 試験) において、1 例報告されている。本症例は 40 歳女性で、投与 243 日目に乳酸アシドーシス (非重篤, Grade 2) が発現した。本事象は無処置にて投与 255 日目に回復した。GEN との因果関係は否定されているものの、NRTI では乳酸アシドーシスや重度の肝腫大 (脂肪肝) が報告されているので、注意喚起を行った。

また、国内では、本剤の類薬である TVD で乳酸アシドーシスが 1 例報告されている。報告された症例の概略を以下に示す。

乳酸アシドーシスが報告された症例概略

患者		1日投与量 投与期間	副作用
性別 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
男性 30歳代	HIV-1 感染症 (第 VIII 因子欠 乏症) (C 型肝炎) (肝硬変)	TVD 1錠 262日間	<p>乳酸アシドーシス ロピナビル/リトナビル、ラミブジン及びスタブジンを投与し、乳酸アシドーシスを発現した。そのため、ラミブジン及びサンルブジンから TVD に変更した。</p> <p>投与開始日 TVD 投与開始。 クレアチニン 1.22 mg/dL, BUN 10 mg/dL。</p> <p>投与 230 日目 転倒し、右坐骨骨折のため入院。 投与 252 日目 腰椎圧迫骨折のため他院へ入院。 投与 261 日目 吐血及び下血発現。 投与 262 日目 尿量減少及び呼吸苦が発現。</p> <p>中止 1 日後 すべての抗 HIV 薬及びスルファメトキサゾール/トリメトプリム投与中止。 本院へ緊急転院。クレアチニン 7.1 mg/dL を認め、急性腎不全と診断。また、CK 値 2,160 IU/L と上昇しており横紋筋融解症も認める。アシドーシス状態 (pH 7.133, PaO₂ 122 Torr, PaCO₂ 32.2 Torr) となり、乳酸値の上昇も認められたため乳酸アシドーシスと診断。血液透析により乳酸値は一時的に低下するも再度上昇。</p> <p>中止 4 日後 CK 値 152 IU/L に減少。 中止 17 日後 クレアチニン 6.4 mg/dL, BUN 65 mg/dL。 中止 18 日後 血液透析から持続的血液ろ過透析に変更するが、肝不全悪化により死亡。担当医師は乳酸アシドーシスと TVD との関連性を可能性ありと評価。</p>
併用薬：ロピナビル/リトナビル、スルファメトキサゾール/トリメトプリム			

核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) に起因すると考えられる乳酸アシドーシスを含むミトコンドリア毒性に関しては多くの文献及び学会報告がある。

Arenas-Pinto A らは、HIV 感染症患者における乳酸アシドーシスの発現に関する文献調査の結果、検討するのに十分なデータが得られた 90 症例をまとめ、以下のように報告している⁶⁹⁾。

- ① 90 例はすべて NRTI が投与されており、投与薬剤が確認された 83 例中、サンルブジン (d4T) が 51 例、ジドブジン (AZT) が 29 例、ジダノシン (ddI) が 27 例、ラミブジン (3TC) が 25 例に使用されていた。
- ② 患者の約 50%は腹痛、嘔気又は嘔吐を訴えた。
- ③ 90 例中 53 例で脂肪肝が同時に発現し、うち 36 例は病理解剖学的に確認された。
- ④ 48%は死亡例であった。
- ⑤ 6 例に NRTI の再投与が行われ、うち 3 例は乳酸アシドーシスが再発した。
- ⑥ 女性では男性と比較してリスクが 2.5 倍高いと推定された。

本剤の含有成分及び代謝物である FTC 及び TFV-DP (TAF フマル酸塩の活性本体) は、ミトコンドリア毒性への関与が示唆されているミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ に対する阻害活性が他の NRTI に比べて低く、乳酸アシドーシスを含むミトコンドリア毒性発現のリスクは比較的小さいとされている。しかしながら、HIV-1 感染症患者を対象とした GEN の臨床試験において乳酸アシドーシスが 1 例報告されているため (2016 年 5 月時点)、他剤と同様の注意が必要と考えられる。乳酸アシドーシス、肝毒性が疑われる臨床症状又はアミノトランスフェラーゼの急激な上昇等の検査値異常に注意し、異常が認められた場合には本剤の投与を一時中止すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	2%以上	2%未満	頻度不明
代謝及び栄養障害		食欲減退, 高コレステロール血症	体脂肪の再分布/蓄積
精神障害		異常な夢, 不眠症	
神経系障害	頭痛	浮動性めまい, 傾眠	
胃腸障害	悪心, 下痢, 放屁	嘔吐, 腹部膨満, 腹痛, 上腹部痛, 便秘, 消化不良	
皮膚及び皮下組織障害		発疹	血管性浮腫, 蕁麻疹
筋骨格系及び結合組織障害		骨減少症, 骨粗鬆症	
腎及び尿路障害		蛋白尿	
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労		

(解説)

本剤の第 III 相臨床試験 (311-1089 試験) における投与後 48 週時までの副作用及び GEN の第 III 相臨床試験 (292-0104/0111 試験及び 292-0109 試験) における投与後 96 週時までの副作用一覧については, 「VIII-8 副作用 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項を参照のこと。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

本剤の第 III 相臨床試験 (311-1089 試験) における投与後 48 週時までの副作用及び GEN の第 III 相臨床試験 (292-0104/0111 試験及び 292-0109 試験) における, 投与後 96 週時の副作用一覧を示す。

副作用一覧（311-1089 試験，292-0104/0111 試験及び 292-0109 試験）

対象患者群	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	治療経験がない HIV-1 感染症患者	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
	311-1089 試験 (本剤投与群)	292-0104 / 0111 試験 (GEN 投与群)	292-0109 試験 (GEN 投与群)
安全性解析対象症例数	333 例	866 例	959 例
副作用発現例数（発現率）	31 例（9.31%）	367 例（42.38%）	218 例（22.73%）

副作用の種類	発現症例数（%）		
	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	治療経験がない HIV-1 感染症患者	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
	311-1089 試験 (本剤投与群)	292-0104 / 0111 試験 (GEN 投与群)	292-0109 試験 (GEN 投与群)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎		2（0.23%）	1（0.10%）
毛包炎		2（0.23%）	
口腔ヘルペス		2（0.23%）	
カンピロバクター胃腸炎			1（0.10%）
胃腸炎			1（0.10%）
陰部ヘルペス		1（0.12%）	
ジアルジア症		1（0.12%）	
インフルエンザ		1（0.12%）	
限局性感染	1（0.30%）		
歯周炎		1（0.12%）	
咽頭炎		1（0.12%）	
ヘルペス性直腸炎		1（0.12%）	
上気道感染		1（0.12%）	
ウイルス感染		1（0.12%）	
ウイルス性上気道感染	1（0.30%）		
赤痢菌感染			1（0.10%）
白癬感染			1（0.10%）
梅毒		1（0.12%）	
ブドウ球菌皮膚感染		1（0.12%）	
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
乳頭腫			1（0.10%）
血液およびリンパ系障害			
好中球減少症		4（0.46%）	6（0.63%）
リンパ節症		5（0.58%）	
貧血		2（0.23%）	
リンパ節炎		2（0.23%）	
リンパ球増加症		1（0.12%）	
小球性貧血		1（0.12%）	
正色素性正球性貧血		1（0.12%）	
免疫系障害			
過敏症			1（0.10%）
季節性アレルギー		1（0.12%）	
内分泌障害			
甲状腺腫		1（0.12%）	
副甲状腺機能亢進症			1（0.10%）
甲状腺嚢腫		1（0.12%）	

副作用の種類	発現症例数 (%)		
	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	治療経験がない HIV-1 感染症患者	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
	311-1089 試験 (本剤投与群)	292-0104 / 0111 試験 (GEN 投与群)	292-0109 試験 (GEN 投与群)
代謝および栄養障害			
食欲減退		13 (1.50%)	5 (0.52%)
高コレステロール血症	1 (0.30%)	3 (0.35%)	12 (1.25%)
高脂血症	2 (0.60%)	3 (0.35%)	5 (0.52%)
食欲亢進	1 (0.30%)	6 (0.69%)	2 (0.21%)
脂質異常症		4 (0.46%)	5 (0.52%)
ビタミンD欠乏		3 (0.35%)	3 (0.31%)
高トリグリセリド血症		3 (0.35%)	2 (0.21%)
肥満			2 (0.21%)
耐糖能障害		1 (0.12%)	
痛風			1 (0.10%)
高血糖			1 (0.10%)
低リン酸血症		1 (0.12%)	
ケトーシス		1 (0.12%)	
精神障害			
異常な夢	3 (0.90%)	14 (1.62%)	12 (1.25%)
不眠症		17 (1.96%)	10 (1.04%)
悪夢		4 (0.46%)	4 (0.42%)
うつ病		3 (0.35%)	4 (0.42%)
睡眠障害		4 (0.46%)	2 (0.21%)
気分動揺		3 (0.35%)	2 (0.21%)
不安		2 (0.23%)	1 (0.10%)
リビドー減退		2 (0.23%)	1 (0.10%)
初期不眠症		1 (0.12%)	1 (0.10%)
攻撃性			1 (0.10%)
激越			1 (0.10%)
無感情			1 (0.10%)
錯乱状態			1 (0.10%)
抑うつ気分		1 (0.12%)	
失見当識		1 (0.12%)	
リビドー消失			1 (0.10%)
中期不眠症		1 (0.12%)	
気分変化		1 (0.12%)	
パニック発作			1 (0.10%)
落ち着きのなさ		1 (0.12%)	
感情不安定			1 (0.10%)

副作用の種類	対象患者群	発現症例数 (%)		
		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	治療経験がない HIV-1 感染症患者	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
		311-1089 試験 (本剤投与群)	292-0104 / 0111 試験 (GEN 投与群)	292-0109 試験 (GEN 投与群)
神経系障害				
頭痛	1 (0.30%)	53 (6.12%)	17 (1.77%)	
浮動性めまい		26 (3.00%)	12 (1.25%)	
傾眠	1 (0.30%)	9 (1.04%)	6 (0.63%)	
注意力障害		1 (0.12%)	8 (0.83%)	
味覚異常		4 (0.46%)	2 (0.21%)	
錯感覚		4 (0.46%)	2 (0.21%)	
末梢性ニューロパチー		2 (0.23%)	2 (0.21%)	
健忘		1 (0.12%)	2 (0.21%)	
記憶障害		2 (0.23%)	1 (0.10%)	
感覚鈍麻			2 (0.21%)	
嗜眠		1 (0.12%)	1 (0.10%)	
灼熱感		1 (0.12%)		
体位性めまい		1 (0.12%)		
頭部不快感		1 (0.12%)		
知覚過敏		1 (0.12%)		
反射減弱		1 (0.12%)		
精神的機能障害		1 (0.12%)		
片頭痛		1 (0.12%)		
嗅覚錯誤			1 (0.10%)	
会話障害			1 (0.10%)	
失神			1 (0.10%)	
振戦		1 (0.12%)		
視野欠損			1 (0.10%)	
睡眠の質低下		1 (0.12%)		
眼障害				
霧視		4 (0.46%)	2 (0.21%)	
眼痛		4 (0.46%)		
眼刺激		2 (0.23%)	1 (0.10%)	
眼乾燥		2 (0.23%)		
視力低下		1 (0.12%)	1 (0.10%)	
眼充血		1 (0.12%)		
視力障害		1 (0.12%)		
硝子体浮遊物		1 (0.12%)		
硝子体炎		1 (0.12%)		
眼そう痒症		1 (0.12%)		
眼瞼発疹		1 (0.12%)		
耳および迷路障害				
回転性めまい		1 (0.12%)	1 (0.10%)	

副作用の種類	対象患者群	発現症例数 (%)		
		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	治療経験がない HIV-1 感染症患者	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
		311-1089 試験 (本剤投与群)	292-0104 / 0111 試験 (GEN 投与群)	292-0109 試験 (GEN 投与群)
心臓障害				
心房細動				1 (0.10%)
動悸				1 (0.10%)
上室性期外収縮				1 (0.10%)
頻脈		1 (0.12%)		
血管障害				
高血圧		4 (0.46%)		1 (0.10%)
ほてり		4 (0.46%)		
高血圧クリーゼ		1 (0.12%)		
血液量減少性ショック		1 (0.12%)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻漏		2 (0.23%)		
咳嗽				1 (0.10%)
呼吸困難		1 (0.12%)		
しゃっくり				1 (0.10%)
咽喉刺激感				1 (0.10%)
逆流性喉頭炎		1 (0.12%)		
口腔咽頭痛	1 (0.30%)			

副作用の種類	発現症例数 (%)		
	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	治療経験がない HIV-1 感染症患者	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
	311-1089 試験 (本剤投与群)	292-0104 / 0111 試験 (GEN 投与群)	292-0109 試験 (GEN 投与群)
胃腸障害			
悪心	4 (1.20%)	90 (10.39%)	22 (2.29%)
下痢	4 (1.20%)	63 (7.27%)	25 (2.61%)
放屁	3 (0.90%)	23 (2.66%)	18 (1.88%)
嘔吐	1 (0.30%)	16 (1.85%)	7 (0.73%)
腹部膨満		11 (1.27%)	9 (0.94%)
腹痛	1 (0.30%)	12 (1.39%)	3 (0.31%)
上腹部痛		11 (1.27%)	2 (0.21%)
便秘		7 (0.81%)	6 (0.63%)
消化不良	2 (0.60%)	4 (0.46%)	7 (0.73%)
口内乾燥		7 (0.81%)	2 (0.21%)
腹部不快感	1 (0.30%)	5 (0.58%)	1 (0.10%)
胃食道逆流性疾患		2 (0.23%)	2 (0.21%)
軟便		3 (0.35%)	1 (0.10%)
下腹部痛		2 (0.23%)	
嚥下障害		2 (0.23%)	
排便回数増加		2 (0.23%)	
腹部硬直			1 (0.10%)
おくび			1 (0.10%)
硬便		1 (0.12%)	
胃炎		1 (0.12%)	
歯肉退縮			1 (0.10%)
舌痛			1 (0.10%)
過敏性腸症候群		1 (0.12%)	
口唇乾燥		1 (0.12%)	
口腔粘膜水疱形成	1 (0.30%)		
口腔内痛		1 (0.12%)	
肛門周囲痛		1 (0.12%)	
レッチング		1 (0.12%)	
歯の知覚過敏			1 (0.10%)
舌潰瘍			1 (0.10%)
肛門性器異形成		1 (0.12%)	
空気嚥下		1 (0.12%)	
胃腸音異常		1 (0.12%)	
肛門直腸不快感		1 (0.12%)	
肝胆道系障害			
脂肪肝		1 (0.12%)	2 (0.21%)
肉芽腫性肝疾患		1 (0.12%)	
肝炎			1 (0.10%)
肝毒性		1 (0.12%)	

副作用の種類	発現症例数 (%)		
	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	治療経験がない HIV-1 感染症患者	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
	311-1089 試験 (本剤投与群)	292-0104 / 0111 試験 (GEN 投与群)	292-0109 試験 (GEN 投与群)
皮膚および皮下組織障害			
発疹	1 (0.30%)	15 (1.73%)	2 (0.21%)
ざ瘡		7 (0.81%)	
そう痒症	1 (0.30%)	4 (0.46%)	
寝汗		3 (0.35%)	
脱毛症		2 (0.23%)	
皮膚炎	1 (0.30%)		1 (0.10%)
接触性皮膚炎		2 (0.23%)	
多汗症		2 (0.23%)	
全身性皮疹		1 (0.12%)	1 (0.10%)
斑状丘疹状皮疹		2 (0.23%)	
蕁麻疹		1 (0.12%)	1 (0.10%)
後天性 リポジストロフィー		2 (0.23%)	
ざ瘡様皮膚炎		1 (0.12%)	
アレルギー性皮膚炎		1 (0.12%)	
皮膚乾燥			1 (0.10%)
過角化		1 (0.12%)	
爪変色		1 (0.12%)	
光線過敏性反応		1 (0.12%)	
紅斑性皮疹		1 (0.12%)	
麻疹様発疹		1 (0.12%)	
そう痒性皮疹		1 (0.12%)	
脂漏性皮膚炎			1 (0.10%)
顔のやせ			1 (0.10%)
苔癬様角化症		1 (0.12%)	
筋骨格系および結合組織障害			
骨減少症	1 (0.30%)	25 (2.89%)	17 (1.77%)
骨粗鬆症		6 (0.69%)	3 (0.31%)
関節痛	1 (0.30%)	5 (0.58%)	2 (0.21%)
筋肉痛		3 (0.35%)	4 (0.42%)
筋痙縮	1 (0.30%)	4 (0.46%)	
背部痛		3 (0.35%)	1 (0.10%)
四肢痛		1 (0.12%)	3 (0.31%)
筋骨格痛		1 (0.12%)	1 (0.10%)
関節障害		1 (0.12%)	
関節腫脹		1 (0.12%)	
筋萎縮		1 (0.12%)	
頸部痛		1 (0.12%)	
顎痛		1 (0.12%)	
関節周囲炎		1 (0.12%)	
肩回旋筋腱板症候群		1 (0.12%)	
変形性脊椎症		1 (0.12%)	
筋骨格系胸痛		1 (0.12%)	
筋骨格硬直			1 (0.10%)

副作用の種類	発現症例数 (%)		
	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	治療経験がない HIV-1 感染症患者	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
	311-1089 試験 (本剤投与群)	292-0104 / 0111 試験 (GEN 投与群)	292-0109 試験 (GEN 投与群)
腎および尿路障害			
蛋白尿	1 (0.30%)	8 (0.92%)	7 (0.73%)
頻尿		1 (0.12%)	1 (0.10%)
多尿		1 (0.12%)	1 (0.10%)
血尿		1 (0.12%)	
尿意切迫			1 (0.10%)
尿閉	1 (0.30%)		
排尿回数減少			1 (0.10%)
尿路の炎症		1 (0.12%)	
生殖系および乳房障害			
女性化乳房		1 (0.12%)	2 (0.21%)
勃起不全		3 (0.35%)	
乳房腫瘍			1 (0.10%)
月経過多		1 (0.12%)	
不正子宮出血			1 (0.10%)
乳頭痛			1 (0.10%)
陰茎痛		1 (0.12%)	
膣出血			1 (0.10%)
陰茎分泌物			1 (0.10%)
乳頭腫脹	1 (0.30%)		
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	3 (0.90%)	44 (5.08%)	10 (1.04%)
無力症		4 (0.46%)	
疼痛		2 (0.23%)	2 (0.21%)
発熱		4 (0.46%)	
悪寒		3 (0.35%)	
空腹		2 (0.23%)	
倦怠感			2 (0.21%)
末梢腫脹		1 (0.12%)	1 (0.10%)
異常感		1 (0.12%)	
酩酊感			1 (0.10%)
宿酔			1 (0.10%)
インフルエンザ様疾患		1 (0.12%)	
末梢性浮腫	1 (0.30%)		
口渇		1 (0.12%)	
非心臓性胸痛			1 (0.10%)

副作用の種類	対象患者群	発現症例数 (%)		
		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	治療経験がない HIV-1 感染症患者	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
		311-1089 試験 (本剤投与群)	292-0104 / 0111 試験 (GEN 投与群)	292-0109 試験 (GEN 投与群)
臨床検査				
骨密度減少		5 (0.58%)	1 (0.10%)	
血中クレアチニン増加		1 (0.12%)	4 (0.42%)	
血中コレステロール増加	2 (0.60%)		2 (0.21%)	
腎クレアチニン・クリアランス減少		4 (0.46%)		
体重増加	1 (0.30%)	1 (0.12%)	2 (0.21%)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		3 (0.35%)		
低比重リポ蛋白増加		1 (0.12%)	2 (0.21%)	
リパーゼ増加			2 (0.21%)	
アミラーゼ増加			1 (0.10%)	
血中カルシウム増加			1 (0.10%)	
血中副甲状腺ホルモン増加			1 (0.10%)	
血中トリグリセリド増加		1 (0.12%)		
糸球体濾過率減少		1 (0.12%)		
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.30%)			
リンパ節触知			1 (0.10%)	
肝酵素上昇			1 (0.10%)	
傷害、中毒および処置合併症				
サンバーン		1 (0.12%)	1 (0.10%)	
麦角中毒			1 (0.10%)	
腱断裂			1 (0.10%)	
関節損傷		1 (0.12%)		

MedDRA/J version 18.1

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

薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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

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

エムトリシタビン及びテノホビルは血液透析により一部除去される。

(解説)

本剤を過量投与した際の、特有の徴候や症状は不明である。また、本剤の解毒剤は知られていない。過量投与の場合は、患者の安全性を考慮し、必要に応じて対症療法等の処置を行うこと。

11. 適用上の注意

設定されていない

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」の項参照）

(2) 安全性薬理試験

エムトリシタビン：

試験項目	動物種	投与経路	投与量	結果
中枢神経系に及ぼす影響	マウス	単回経口投与	100/250/500/750 /1,000 mg/kg	行動、反射、痛覚、直腸温、呼吸数、体重に影響なし。
	ラット	単回経口投与	250/500/1,000 mg/kg	行動、反射、痛覚、直腸温、呼吸数、体重に影響なし。
心血管系及び呼吸系に及ぼす影響	覚醒ラット	単回経口投与	250 mg/kg	収縮期血圧及び心拍数に影響なし。
	麻酔ビーグル犬	静脈内累積投与	1.0/2.5/5.0/10/20 mg/kg	平均血圧、心拍数、心電図（II誘導）、血圧反応、呼吸数及び分時換気量に影響なし。
胃腸管系に及ぼす影響	マウス	単回経口投与	10/30/100 mg/kg	小腸内の炭末移動率に影響なし
腎／泌尿器系に及ぼす影響	ラット	単回経口投与	10/30/100 mg/kg	尿量、尿中電解質（Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ ）排泄及び尿 pH に影響なし。

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：

試験項目	動物種	投与経路	投与量	結果
中枢神経系に及ぼす影響	ラット	単回経口投与	100/1,000 mg/kg	一般症状及び行動、自発運動活性に明らかな影響なし。
心血管系に及ぼす影響	HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	1/10 µmol/L	hERG 電流の阻害作用なし。
	イヌ	単回経口投与	30/100 mg/kg	血圧、心拍数、心電図に影響なし。
胃腸管系に及ぼす影響	ラット	単回経口投与	100/1,000 mg/kg	1,000 mg/kg で、胃排出率の低下、炭末移動率の減少。
腎／泌尿器系に及ぼす影響	ラット	単回経口投与	100/1,000 mg/kg	腎機能に明らかな有害作用なし。

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験（参考情報）

TFV は B 型肝炎ウイルス（HBV）に対し抗ウイルス活性を示す。

HepG2 2.2.15 細胞及び HB611 細胞を用いて野生型 HBV に対する TFV の抗ウイルス活性を検討したところ、EC₅₀ 値はそれぞれ 1.1 µM 及び 2.5 µM であった。TDF は TFV に比べさらに強力な抗ウイルス活性を示した（EC₅₀ 値=0.02 µM HepG2 2.2.15 細胞）。

TDF を長期間服薬した HBV/HIV 重複感染患者において rtA194T 変異が認められたことから、rtA194T 単独変異又はラミブジン耐性変異（rtL180M, rtM204V）との複合変異を持つ HBV 株を用いて TFV の感受性を検討したところ、TFV の感受性は野生株に対してそれぞれ 1.5 倍又は 2.4 倍低下した。

アデホビル耐性変異（rtN236T）を有する HBV 臨床分離株を用いて TFV の感受性を検討したところ、TFV の感受性は野生株に対して 3.0～4.2 倍低下した。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性

エムトリシタビン：

動物種	性	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	主な所見
ラット	雄, 雌	経口	>4,000	特記すべき変化なし
マウス	雄, 雌	経口	>4,000	特記すべき変化なし

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：

動物種	性	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	主な所見
ラット	雄, 雌	経口	>1,000	1,000 mg/kg で軽度の体重増加抑制
イヌ	雄, 雌	経口	>270	270 mg/kg (雄) で嘔吐, 流涎, 活動量の低下, 振戦及び衰弱

(2) 反復投与毒性試験

エムトリシタビン：

動物種	性	投与期間 / 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	雄, 雌	6 ヶ月 / 経口	120/600/ 3,000	600	3,000 mg/kg (雌) で赤血球数低下, MCH, MCV 及び赤血球分布幅増加, 尿量増加, 甲状腺重量増加 (以上の変化は3週間の休薬により回復)
ラット	雄, 雌	3 ヶ月 / 経口	120/600/ 3,000	600	3,000 mg/kg で軽度貧血, 下垂体及び甲状腺重量の低値
サル	雄, 雌	1 年 / 経口	50/200/500	200	500 mg/kg (雌) で軽度赤血球数低下, MCH 増加 (以上の変化は4週間の休薬により回復)

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：

動物種	性	投与期間 / 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	雄, 雌	13 週 / 経口	10/30/100	<10	10 mg/kg 以上で軽微～軽度の鼻甲介の気道・嗅粘膜の好中球浸潤, 軽微～中等度の嗅上皮の変性 (雌雄) 100 mg/kg で軽微な直腸粘膜上皮のアポトーシスの増加 (雌雄)
ラット	雄, 雌	26 週 / 経口	5/25/100	25	100 mg/kg で軽微な尿細管上皮細胞の巨核化 (雌雄), 骨密度の変化 (雌雄), 軽微～軽度の脛骨海綿骨萎縮 (雌) 25 mg/kg 以上で骨代謝マーカーの変化 (雌雄)
イヌ	雄, 雌	9 ヶ月 / 経口	2/6/ 18 (18→12*)	2	18/12 mg/kg で骨代謝マーカーの変化, 体重減少による二次的な骨成長の変化, 全身状態の悪化に起因したと思われる眼球 (脈絡膜・毛様体)・肺・脾臓の組織球浸潤: いずれの所見も3ヵ月間の休薬により消失あるいは軽減 6 mg/kg 以上で体重減少 (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)

*: 18 mg/kg 群は, 重篤な全身状態の悪化により, 雄は投与 45 日目及び雌は 51 日目に用量を 12 mg/kg に変更し, 投与を継続した。

(3) 遺伝毒性試験

エムトリシタビン (*in vitro*, *in vivo*) :

細菌を用いた復帰突然変異試験, マウスリンフォーマ TK 試験及び *in vivo* 試験のマウス骨髄小核試験は, いずれも陰性であり遺伝毒性は認められなかった。

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 (*in vitro*, *in vivo*) :

細菌を用いた復帰突然変異試験, マウスリンフォーマ TK 試験及び *in vivo* 試験のマウス骨髄小核試験を実施した結果, いずれの試験結果も陰性であり遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

エムトリシタビン (マウス, ラット) :

ラットにおける試験 (60, 200, 600 mg/kg/日) 及びマウスにおける試験 (80, 250, 750 mg/kg/日) のいずれにおいても, がん原性は認められなかった。

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 :

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

エムトリシタビン :

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雄ラット受胎能に関する試験

雄ラットに 150, 750 及び 3,000 mg/kg/日の用量で交配 73 日前から交配期間を通じて解剖まで経口投与した結果, 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認められなかった。

マウス受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄マウスに 250, 500 及び 1,000 mg/kg/日の用量で雄は交配 28 日前から交配期間を通じて交配後 21 日まで, 雌は交配 14 日前から交配期間を通じて妊娠 7 日まで経口投与した結果, 雌雄の受胎能及び初期胚発生に対して影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠マウスに 250, 500 及び 1,000 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から 15 日まで経口投与した結果, 母動物及び胚・胎児に影響は認められなかった。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギに 100, 300 及び 1,000 mg/kg/日の用量で妊娠 7 日から 19 日まで経口投与した結果, 300 mg/kg/日以上で母動物の体重減少がみられたが, 胚・胎児に影響は認められなかった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

マウスに 250, 500 及び 1,000 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から分娩を経て授乳第 20 日まで経口投与した結果, 母動物及び出生児 (F1 世代) の生存, 成長, 発達及び生殖能並びにその出生児 (F2 世代) に影響は認められなかった。

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 :

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄ラットに 20, 80 及び 160 mg/kg/日の用量で雄は交配 4 週間前から交配期間を通じて定期解剖まで, 雌は交配 2 週間前から交配期間を通じて妊娠 7 日まで反復経口投与した結果, 160 mg/kg/日の雌雄動物で体重及び摂餌量の減少がみられたが, 受胎能及び初期胚発生への影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラットに 25, 100 及び 250 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から 17 日まで反復経口投与した結果、250 mg/kg/日で母動物の体重及び摂餌量の減少、並びに胎児体重の減少がみられたが、胚・胎児の生存に影響はみられず、催奇形作用も認められなかった。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギに 10, 30 及び 100 mg/kg/日の用量で妊娠 7 日から 20 日まで反復経口投与した結果、100 mg/kg/日で母動物の体重及び摂餌量の減少がみられたが、胚・胎児に対する影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

エムトリシタビン：

該当資料なし

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：

局所刺激性及び皮膚感作性（抗原性）

ウサギを用いた皮膚刺激性試験の結果は陰性であり、皮膚刺激性は認められなかった。また *in vitro* 試験のウシ角膜を用いた混濁度及び透過性試験の結果も陰性であり、眼粘膜刺激性は示さないものと考えられた。マウスを用いた皮膚感作性試験（局所リンパ節試験）の結果は陰性であり皮膚感作性は無かった。

(7) その他の特殊毒性

エムトリシタビン：

免疫毒性（ラット）

ラットの 28 日間投与（60, 240, 1,000 mg/kg/日）における免疫毒性（ヒツジ赤血球に対する特異的な IgM 抗体にて評価）を検討したところ、ヒツジ赤血球に対する IgM 抗体価に影響は認められなかった。

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 劑：デシコビ配合錠 LT, デシコビ配合錠 HT 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：エムトリシタピン 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

有効期間：36 箇月

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

開栓後は、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：有り

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ジドブジン, ジダノシン, サニルブジン, ラミブジン, アバカビル硫酸塩, テノホビル ジ
ソプロキシシルフマル酸塩

7. 国際誕生年月日

2016 年 4 月 4 日

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	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
デシコビ 配合錠 LT	2016 年 12 月 9 日	22800AMX00716000	2016 年 12 月 21 日	2017 年 1 月 27 日
デシコビ 配合錠 HT	2016 年 12 月 9 日	22800AMX00717000	2016 年 12 月 21 日	2017 年 1 月 27 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

2016 年 12 月 9 日～2026 年 6 月 16 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（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
デシコビ 配合錠 LT	6250111F1022	6250111F1022	1252262020101	622522601
デシコビ 配合錠 HT	6250111F2029	6250111F2029	1252255020101	622522501

14. 保険給付上の注意

本剤剤の特殊性にかんがみ、当該製剤を使用した患者に係る診療報酬明細書等の取扱いにおいては、当該患者の秘密の保護に十分配慮すること。

（「I-4 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照）

XI. 文献

1. 引用文献

	管理番号
1) Paul E.S. et al. Lancet. 2015;385(9987):2606-2615. (PMID : 25890673)	L0379
2) Mills A. et al. J. Acquir. Immune. Defi c. Syndr. 2015;69(4):439-445. (PMID : 25867913)	DVY-039
3) Wohl D. et al. J. Acquir. Immune. Defi c. Syndr. 2016;72(1):58-64. (PMID : 26829661)	DVY-038
4) Joel E.G. et al. Lancet HIV. 2016;3(4):e158-e165. (PMID : 27036991)	DVY-040
5) Mills A. et al. Lancet Infect Dis. 2016;16(1):43-52. (PMID : 26538525)	DVY-041
6) Paff M.T. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1994;38(6):1230-1238. (PMID : 8092819)	DVY-042
7) George R.P. et al. Drugs Future. 1995;20(8):761-765.	DVY-043
8) Robbins B.L. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1998;42(3):612-617. (PMID : 9517941)	DVY-044
9) Cihlar T. et al. Antivir. Chem. Chemother. 1997;8(3):187-195.	DVY-045
10) Kirsten L.W. et al. Antivir. Ther. 2006;11:155-163. (PMID : 16640096)	DVY-046
11) Cherrington J.M. et al. Antivir. Chem. Chemother. 1995;6(4):217-221.	DVY-047
12) Jeong L.S. et al. J. Med. Chem. 1993;36(2):181-195. (PMID : 8423591)	DVY-048
13) Schinazi R.F. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1992;36(11):2423-2431. (PMID : 1283296)	DVY-049
14) 社内資料 : 120-2003/2004/2007/2017 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTDm4-2-1-1, CTDm5-3-5-4)	DVY-050
15) Tisdale M. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1993;90(12):5653-5656. (PMID : 7685907)	DVY-051
16) 社内資料 : 120-2011 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTDm4-2-1-1, CTDm5-3-5-4)	DVY-052
17) Schinazi R.F. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1993;37(4):875-881. (PMID : 7684216)	DVY-053
18) 社内資料 : 15883 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTDm4-2-1-1)	DVY-054
19) Kagan R.M. et al. Antiviral Res. 2007;75(3):210-218. (PMID : 17442410)	DVY-055
20) 社内資料 : 120-2014 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTDm4-2-1-1, CTDm5-3-5-4)	DVY-056
21) 社内資料 : UBZ1-1 試験	DVY-057
22) 社内資料 : 311-1472 試験 (DVY 承認年月日 : 2016.12.9, CTDm5-3-1-2)	DVY-009
23) 社内資料 : 311-1473 試験 (DVY 承認年月日 : 2016.12.9, CTDm5-3-1-2)	DVY-010
24) 社内資料 : 311-1386 試験 (DVY 承認年月日 : 2016.12.9, CTDm5-3-3-4)	DVY-011
25) 社内資料 : 311-1387 試験 (DVY 承認年月日 : 2016.12.9)	DVY-026
26) 社内資料 : 120-0118 試験 (DVY 承認年月日 : 2016.12.9, CTDm5-3-3-4)	DVY-027
27) 社内資料 : 311-0101 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTDm5-3-3-4)	DVY-028
28) 社内資料 : 120-1554 試験 (DVY 承認年月日 : 2016.12.9, CTDm5-3-3-4)	DVY-029
29) 社内資料 : 292-1316 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTDm5-3-3-4)	DVY-030
30) 社内資料 : 342-1167 試験	DVY-031
31) 社内資料 : 367-1657 試験	DVY-032
32) 社内資料 : 337-1624 試験	DVY-033
33) 社内資料 : 174-0105 試験	DVY-034
34) 社内資料 : FTC-108 試験 (EMT 承認年月日 : 2005.3.23)	DVY-035
35) 社内資料 : 120-1538 試験 (DVY 承認年月日 : 2016.12.9, CTDm5-3-3-4)	DVY-036
36) 社内資料 : 236-0106 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTDm5-3-3-4)	DVY-037
37) Szczech G.M. et al. Reprod Toxicol. Jan-Feb 2003;17(1):95-108. (PMID : 12507664)	L06544

- 38) Benaboud S. et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011;55(3):1315-1317. (PMID : 21173182) DVY-008
- 39) 社内資料 : 120-0108/0114 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17,CTDm5-3-3-3) DVY-012
- 40) 社内資料 : P504-00039.1 試験 DVY-013
- 41) 社内資料 : 15396 試験 (EMT 承認年月日 : 2005.3.23) DVY-014
- 42) 社内資料 : FTC-106 試験 (EMT 承認年月日 : 2005.3.23) DVY-015
- 43) Birkus G. et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007;51(2):543-550. (PMID : 17145787) DVY-003
- 44) Birkus G. et al. *Mol Pharmacol.* 2008;74(1):92-100. (PMID : 18430788) DVY-004
- 45) 社内資料 : 120-2031 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTDm5-3-2-2) DVY-016
- 46) 社内資料 : 120-2004 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTDm5-3-2-2) DVY-005
- 47) 社内資料 : FTC-101 試験 (EMT 承認年月日 : 2005.3.23) DVY-001
- 48) 社内資料 : 120-0109 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTDm5-3-3-1) DVY-017
- 49) Wang L.H. et al. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2004;20(11):1173-1182. (PMID : 15588339) L06543
- 50) 社内資料 : 236-2010 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTDm4-2-2-6) DVY-022
- 51) 社内資料 : 120-2018 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTDm5-3-2-2) DVY-006
- 52) 社内資料 : 120-2022 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTDm5-3-2-2) DVY-023
- 53) Adrian S. R. et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006;50(10):3297-3304. (PMID : 17005808) DVY-024
- 54) Mandíková J. et al. *Toxicology.* 2013;311(3):135-146. (PMID : 23856525) DVY-025
- 55) 社内資料 : FTC-107 試験 (EMT 承認年月日 : 2005.3.23) DVY-019
- 56) 社内資料 : 120-0108 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTDm5-3-3-3) DVY-020
- 57) 社内資料 : 120-0114 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTDm5-3-3-3) DVY-021
- 58) 社内資料 : 292-0106 試験 (GEN 承認年月日 : 2016.6.17, CTDm5-3-5-2) DVY-018
- 59) Cohen MS, et al. *N Engl J Med.* 2016; 375: 830-839. (PMID : 27424812) L10583
- 60) Rodger AJ, et al. *JAMA.* 2016; 316: 171-181. (PMID : 27404185) L10581
- 61) Bavinton BR, et al. *Lancet HIV.* 2018; 5: e438-447. (PMID : 30025681) L10582
- 62) French M.A. et al. *HIV Med.* 2000;1(2):107-115. (PMID : 11737333) L06552
- 63) 古西 満 他. 免疫再構築症候群の臨床像に関する調査. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HAART 時代の日和見合併症に関する研究. 平成 16 年度総括・分担研究報告書. 84-92, 2005
- 64) Robertson J. et al. *Clin Infect Dis.* 2006;42(11):1639-1646. (PMID : 16652323) L06554
- 65) 古家 英寿 他. *新薬と臨牀* 2006;55(10):1515-1528.
- 66) *J Infect Chemother.* 2011 Oct;17(5):602-608. (PMID : 21369776) L06556
- 67) 社内資料 : 1278-005 試験 (VAD 承認年月日 : 2004.3.25) DVY-007
- 68) 社内資料 : 901/701 試験 (VAD 承認年月日 : 2004.3.25) DVY-002
- 69) Arenas-Pinto A. et al. *Sex Transm Infect.* 2003;79(4):340-343. (PMID : 12902594) L06551

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2021年9月現在、米国、EU加盟国等世界72ヵ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。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<p>4. 効能又は効果 HIV-1 感染症</p> <p>6. 用法及び用量 通常、成人及び12歳以上かつ体重35kg以上の小児には、以下の用法・用量で経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。</p> <p>〈リトナビル又はコビスタットと併用する場合〉 デシコビ配合錠LT（エムトリシタビンとして200mg及びテノホビル アラフェナミドとして10mgを含有）を1日1回1錠経口投与する。</p> <p>〈リトナビル又はコビスタットと併用しない場合〉 デシコビ配合錠HT（エムトリシタビンとして200mg及びテノホビル アラフェナミドとして25mgを含有）を1日1回1錠経口投与する。</p>
--

米国及びEU加盟国における承認状況（2021年9月時点）

国名 承認年月日	販売名	適応症、用法・用量
米国 2016年 4月	DESCOVY	<p>警告：未診断の早期 HIV-1 感染症患者における既治療の B 型肝炎の急性増悪と、HIV-1 曝露前予防（PrEP）に対する DESCOVY の使用による薬剤耐性のリスク</p> <p>B型肝炎（HBV）の重度の急性増悪は、エムトリシタビン（FTC）及び／又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）を含む製品を中止したHBV感染者で報告されており、DESCOVYの中止により発現する可能性がある。</p> <p>HBVに感染してDESCOVYを中止した患者では、最低でも数ヵ月間、臨床状態及び臨床検査値の経過観察を行い肝機能を綿密に観察すべきである。適切と考えられる場合には、抗B型肝炎の治療を開始してもよい。</p> <p>HIV-1 PrEPに対し、DESCOVYは開始直前及び使用中は少なくとも3か月ごとにHIV陰性であることが確認された者にもみ処方すること。未検出の急性HIV-1感染後にHIV-1PrEPにFTC/TDFを使用することにより、薬剤耐性のHIV-1変異株が特定されている。急性HIV-1感染の徴候又は症状が見られる場合は、感染について陰性の状態が確認されない限りHIV-1 PrEPに対してDESCOVYを開始しないこと。</p> <p>適応症及び使用方法</p> <p><u>HIV-1 感染症の治療</u></p> <p>DESCOVYは少なくとも体重35kg以上の成人及び小児患者におけるHIV-1感染症に対して他の抗レトロウイルス薬との併用で使用する。</p> <p>DESCOVYは少なくとも体重25kg以上35kg未満の小児患者におけるHIV-1感染症に対してCYP3A阻害剤を必要とするプロテアーゼ阻害剤以外の他の抗レトロウイルス</p>

	<p>ス剤との併用で使用する。</p> <p><u>HIV-1 曝露前予防 (PrEP)</u></p> <p>DESCOVY は、リスクのある成人及び少なくとも体重 35 kg 以上の青年において、性行為による HIV-1 感染のリスクを軽減するための曝露前予防 (PrEP) の適応がある。HIV-1 PrEP の DESCOVY を開始する直前に、HIV-1 検査で陰性である必要がある [投与用法・用量 (2.2) , 警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。</p> <p>使用上の制限：</p> <p>膈性交の受け手集団での有効性は評価されていないため、膈性交の受け手側の HIV-1 感染のリスクがある者における DESCOVY の使用はこの適応には含まれていない [臨床試験 (14.3) 参照]。</p> <p>投与用法・用量</p> <p><u>HIV-1 感染症の治療又は HIV-1 PrEP に対する DESCOVY の開始時及び使用中の検査</u></p> <p>DESCOVY の開始前又は開始時には、B 型肝炎ウイルス感染の検査を実施する [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。</p> <p>DESCOVY の開始前又は開始時、及び臨床的に適切なスケジュールでの DESCOVY の使用中、全ての者で血清クレアチニン、推定クレアチニンクリアランス、尿糖、及び尿タンパクを評価する。慢性腎臓病の患者では、血清リンも評価すること [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]。</p> <p><u>HIV-1 PrEP の DESCOVY を受けている者の HIV-1 スクリーニング</u></p> <p>HIV-1 PrEP に対して DESCOVY を開始する直前、及び DESCOVY の服用中は少なくとも 3 ヶ月間に 1 回、及びその他の性行為感染症 (STI) の診断時に、全ての者の HIV-1 感染をスクリーニングする [適応症及び使用方法 (1.2) , 禁忌 (4) , 警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。</p> <p>直近 (1 ヶ月未満) の HIV-1 への曝露が疑われる場合、又は急性 HIV-1 感染と一致する臨床症状が存在する場合は、急性又は一次 HIV-1 感染の診断の補助として FDA によって承認又はクリアされた検査を実施する [警告及び使用上の注意 (5.2) , 特定の集団での使用 (8.4) , 臨床試験 (14.3) 参照]。</p> <p><u>成人及び少なくとも体重 25 kg 以上の小児患者における HIV-1 感染症の治療に推奨される投与量</u></p> <p>DESCOVY はエムトリシタピン (FTC) 200 mg とテノホビル アラフェナミド (TAF) 25 mg の 2 剤からなる固定用量配合剤である。次の患者における HIV-1 の治療に推奨される DESCOVY の投与量は、食事の有無にかかわらず 1 日 1 回、1 回 1 錠である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 少なくとも体重が 25 kg 以上で、クレアチニン クリアランスが 30 mL/分以上の成人及び小児患者。又は ● 長期血液透析を受けている、クレアチニンクリアランスが 15 mL/分未満の成人。血液透析の日には、血液透析治療の完了後に DESCOVY の 1 日量を投与する [特定の集団での使用 (8.4) , 臨床薬理 (12.3) 参照]。 <p>併用する第 3 の薬剤の具体的な推奨用法及び用量については、各々の薬剤の処方情報を参照のこと [薬物相互作用 (7) 参照]。</p> <p>次の患者におけるリトナビル又はコビスタットのいずれかと併用投与される HIV-1 プロテアーゼ阻害剤と同時投与される DESCOVY の安全性と有効性は、確立されていない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 体重が 35 kg 未満の小児患者。又は ● 血液透析の有無にかかわらず、クレアチニンクリアランスが 15 mL/分未満の
--	---

		<p>成人患者。</p> <p><u>少なくとも体重 35 kg 以上の成人及び青年における HIV-1 PrEP の推奨投与量</u></p> <p>次の HIV-1 に感染していない者における HIV-1 PrEP に対する DESCOPY の投与量は、食事の有無にかかわらず 1 日 1 回、1 回 1 錠 (FTC 200 mg 及び TAF 25 mg) である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 少なくとも体重 35 kg 以上で、クレアチニン クリアランスが 30 mL/分以上の成人及び青年。又は ● 長期血液透析を受けている、クレアチニンクリアランスが 15 mL/分未満の成人。血液透析の日には、血液透析治療の終了後に DESCOPY を 1 日量投与する [適応症及び使用方法 (1.2), 臨床薬理 (12.3) 参照]。 <p><u>HIV-1 感染症治療又は HIV-1 PrEP に対する重度の腎機能障害への非推奨</u></p> <p>DESCOPY は、次の者には推奨されない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 重度の腎機能障害 (推定クレアチニン クリアランス 15~30 mL/分未満)。又は ● 長期血液透析を受けていない末期腎疾患 (ESRD ; 推定クレアチニン クリアランスが 15 mL/分未満) [投与量と投与 (2.3, 2.4), 特定の集団での使用 (8.6) 参照]。
--	--	---

本剤は、米国において 2016 年 4 月 4 日に承認を取得した。承認された用法及び用量は本邦と異なり、RTV 又は COBI との併用の有無に関わらず、いずれの抗 HIV 薬と併用する場合でも F/TAF 200/25 mg を投与することとなっている。

米国でこのような用法及び用量での承認に至った審査の経緯は以下のとおりである。

(1) Mid-cycle Communication (FDA から Gilead 社へのコメント)

Gilead 社は米国承認申請時において、本邦における承認申請と同様に、「RTV 又は COBI と併用する場合は F/TAF 200/10 mg を投与すること、RTV 又は COBI と併用しない場合は F/TAF 200/25 mg を投与すること」とする用法及び用量で申請を行った。FDA は審査の過程において、本剤の評価資料として提出された D/C/F/TAF 800/150/200/10 mg の第 II 相臨床試験 (299-0102 試験) の成績に関して下記の見解を示した。

- 1) D/C/F/TAF 投与群の投与後 48 週時のウイルス学的成功率は 76.7%程度であり、GEN の臨床試験におけるウイルス学的成功率 (92.4%程度) と比較して低い。

299-0102 試験と 292-0104/0111 試験における投与後 48 週時のウイルス学的効果の比較 (FAS)

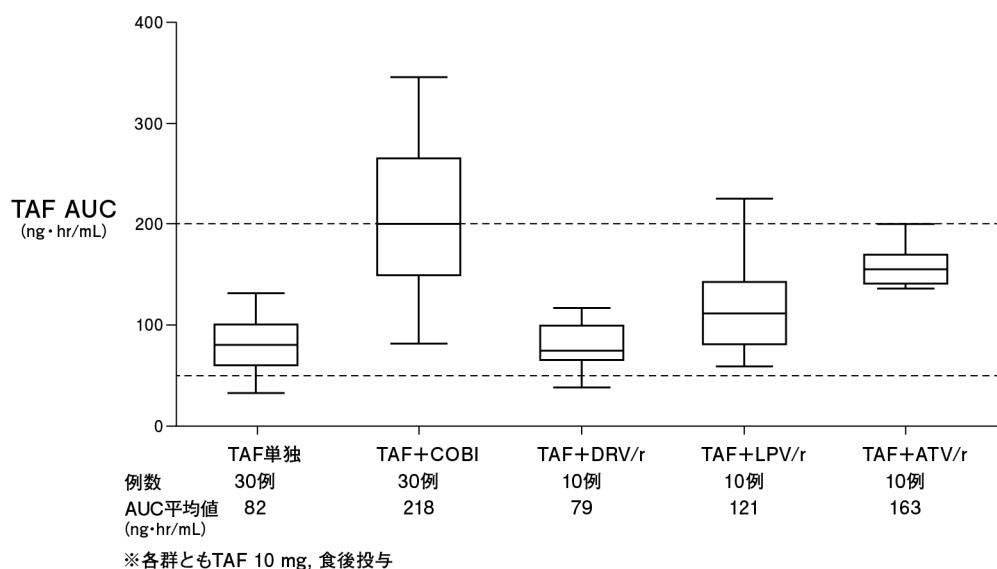
	299-0102 試験		292-0104/0111 試験	
	D/C/F/TAF 投与群 (103 例)	DRV+COBI +F/TDF 投与群 (50 例)	GEN 投与群 (866 例)	STB 投与群 (867 例)
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	79 (76.7%)	42 (84.0%)	800 (92.4%)	784 (90.4%)
群間差 (95%信頼区間)	-6.2% (-19.9%, 7.4%)		-	
群間差 (95.002%信頼区間)	-		2.0% (-0.7%, 4.7%)	
ウイルス学的失敗例 ^a	16 (15.5%)	6 (12.0%)	31 (3.6%)	35 (4.0%)
血漿中 HIV-1 RNA 量 \geq 50 copies/mL	7 (6.8%)	4 (8.0%)	20 (2.3%)	23 (2.7%)
無効による投与中止	0	0	2 (0.2%)	3 (0.3%)
他の理由による投与中止及び 最終血漿中 HIV-1 RNA 量 \geq 50 copies/mL	9 (8.7%)	2 (4.0%)	8 (0.9%)	8 (0.9%)
新たな抗 HIV 薬の追加	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
ウイルス学的データ欠測例	8 (7.8%)	2 (4.0%)	35 (4.0%)	48 (5.5%)
有害事象又は死亡による投与中止	1 (1.0%)	1 (2.0%)	8 (0.9%)	14 (1.6%)
他の理由による投与中止及び 最終血漿中 HIV-1 RNA 量 $<$ 50 copies/mL	7 (6.8%)	1 (2.0%)	21 (2.4%)	31 (3.6%)
データ欠測だが、治験薬投与は継続	0	0	6 (0.7%)	3 (0.3%)

例数 (%)

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

- 2) D/C/F/TAF 投与群の投与後 48 週時のウイルス学的成功率は、対照群である DRV + COBI + F/TDF 投与群よりも低く、非劣性が確認されなかった。
- 3) このような低い有効性の結果は、DRV 及び COBI と F/TAF 200/10 mg を併用投与した場合に、十分な TAF の曝露量が得られないことによる可能性が示唆され、懸念すべき点と考える。

各種プロテアーゼ阻害薬併用時の TAF 曝露量の増加



(2) FDA のコメントに対する Gilead 社の説明

Gilead 社は FDA が示した懸念に対して、下記の説明を行った。

- 1) 本試験では、GEN の臨床試験よりも治験中止例が多かったために、ウイルス学的成功率が低くなった。
[「本項 (1) Mid-cycle Communication (FDA から Gilead 社へのコメント) の 1)」の項] 参照
- 2) また、本試験では、GEN の臨床試験と比較して服薬アドヒアランスが低かったことも、低いウイルス学的成功率の要因として挙げられる。本試験及び GEN の臨床試験はいずれも二重盲検試験であるが、プラセボを含む治験薬の服薬錠数は、GEN の臨床試験での 2 錠に対し、本試験では 5 錠であった。したがって、本試験における被験者の服薬負担が重くなり、服薬アドヒアランスの低下に繋がった可能性が考えられる。

299-0102 試験と 292-0104/0111 試験における
投与後 48 週時までの服薬アドヒアランスの比較

服薬アドヒアランス ^a	299-0102 試験		292-0104/0111 試験	
	D/C/F/TAF 投与群 (103 例)	DRV+COBI +F/TDF 投与群 (50 例)	GEN 投与群 (866 例)	STB 投与群 (867 例)
計算不可	2 (2%)	0 (0%)	4 (<1%)	6 (<1%)
80%未満	4 (4%)	0 (0%)	18 (2%)	12 (1%)
80%以上 90%未満	10 (10%)	5 (10%)	40 (5%)	50 (6%)
90%以上 95%未満	12 (12%)	6 (12%)	101 (12%)	103 (12%)
95%以上	75 (73%)	39 (78%)	703 (82%)	696 (80%)

a ボトルを 1 回以上回収し、実薬の服薬錠数を確認し得た症例について算出

- 3) 本試験におけるウイルス学的成功率は、ブーストされた PI 剤を投与した過去の臨床試験成績と一貫性を示している。特に、ブーストされた DRV の臨床試験において、90%を超えるウイルス学的成功率を示した試験成績はない。
- 4) 本試験の D/C/F/TAF 投与群における TAF の曝露量及び PBMC 中の TFV-DP 濃度は、GEN の臨床試験結果と同程度であることから、十分な有効性を発揮する曝露量であったと考える。

TAF の薬物動態パラメータ

試験名	例数	AUC _{last} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
299-0102	21 例	130.5 (34.1)	163.0 (51.9)	0.53 (0.50, 1.00)	0.45 (0.38, 0.66)
292-0104	15 例	229.8 (33.7)	259.2 (43.8)	0.75 (0.50, 1.50)	0.42 (0.36, 0.57)
292-0111	20 例	259.0 (71.6)	201.6 (72.6)	1.00* (0.50, 2.05)	0.48** (0.39, 0.68)

* : 21 例, ** : 19 例

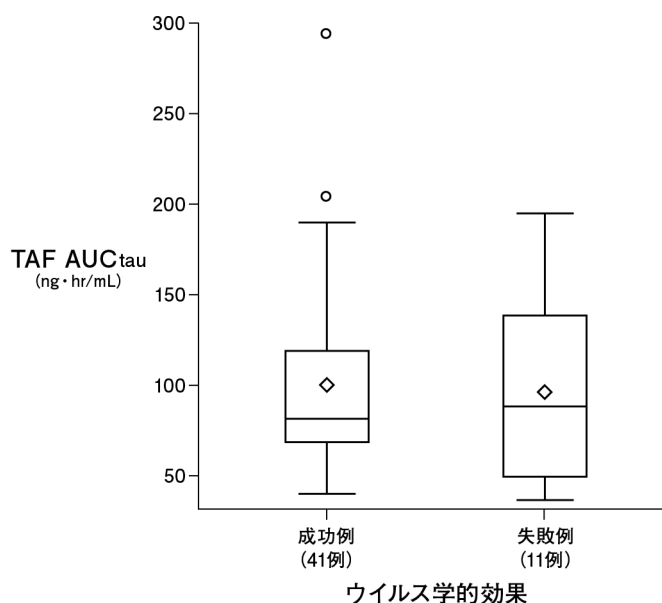
AUC_{last}, C_{max} : 平均値 (変動係数), t_{max}, t_{1/2} : 中央値 (四分位値)

TFV-DP の薬物動態パラメータの統計学的比較

試験名	TFV-DP の AUC _{0-48h} (μmol·hr/L)		幾何最小二乗平均値の比 (%) (90%信頼区間)
	試験製剤	比較製剤	
299-0102	D/C/F/TAF (14 例)	DRV+COBI+F/TDF (8 例)	652.09 (268.28, 1,585.00)
	17.12	2.62	
292-0104	GEN (10 例)	STB (10 例)	338.22 (163.78, 698.45)
	7.13	2.11	
292-0111	GEN (11 例)	STB (4 例)	270.90 (164.29, 446.71)
	21.02	7.76	

5) 本試験における TAF の曝露量とウイルス学的評価との相関性を解析した結果、TAF の曝露量が低いことがウイルス学的失敗の原因ではないことが示された。

D/C/F/TAF 投与例におけるウイルス学的効果別の曝露量

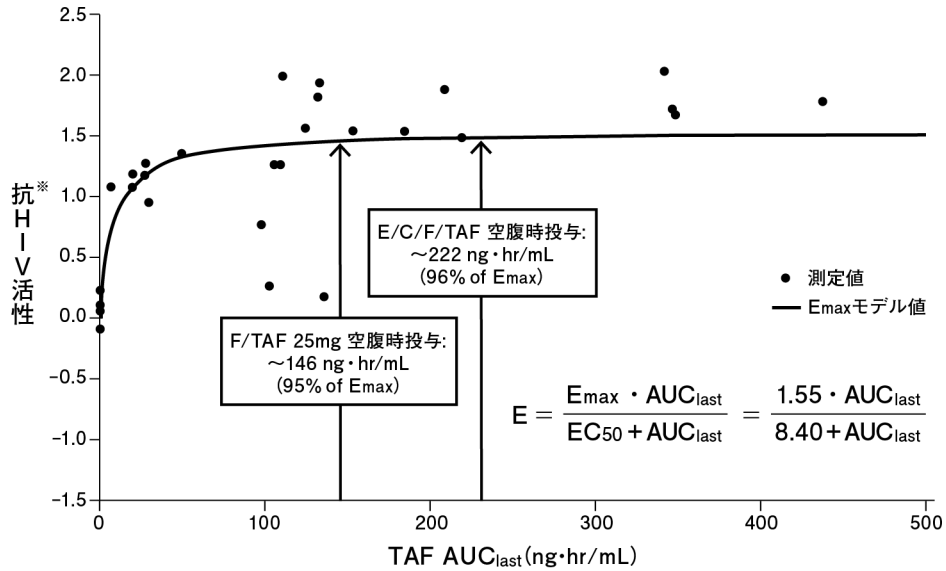


(3) FDA によるリスク／ベネフィット評価と審査結果

FDA は、申請資料の評価結果及び Gilead 社による上記の説明に基づいて、本試験の有効性に関する懸念について、下記のように考察した。

- ブーストされた DRV と F/TAF を併用する場合、消化管において DRV が P-gp の誘導作用を介し、TAF の排出を促進するため、RTV 又は COBI の P-gp 阻害作用による TAF の曝露量の増加が抑制されると考えられる。そのため、ブーストされた DRV と F/TAF 200/10 mg を併用する場合、TAF の曝露量は、GEN の第 III 相臨床試験で示された TAF の曝露量より低くなる。
- 一方、ブーストされた DRV と F/TAF 200/10 mg を併用投与した場合の PBMC 中の TFV-DP 濃度は、ブーストされた DRV と F/TDF を併用投与した場合と比較して約 6.5 倍高かった。また、ブーストされた DRV と F/TAF 200/10 mg を併用投与した場合の TAF の曝露量は、TAF の抗ウイルス活性曲線がプラトーに達した曝露量に相当することから、より高い曝露量を期待したとしても、有効性における更なるベネフィットは得られないと考えられる。[「本項 (2) FDA のコメントに対する Gilead 社の説明の 4) 」の項] を参照

TAF 単独療法における TAF AUC と抗 HIV 活性の E_{max} モデル (120-0104 試験)



※抗HIV活性：log₁₀ (ベースライン時 ウイルス量からの減少量)

- 本試験の投与後 48 週時の有効性の結果は、F/TDF 含有レジメンに対する本剤の劣位性を示している可能性が考えられることから、ブーストされた DRV と併用する場合においても、F/TAF 200/25 mg を使用することが適切であるかもしれない。しかしながら、本投与レジメンは臨床試験において検証されていない。

FDA は以上の考察を行った上で、最終的な審査結果として、TAF の曝露量が確実に得られることを優先し、RTV 又は COBI との併用の有無に関わらず、いずれの抗 HIV 薬と併用する場合でも F/TAF 200/25 mg を投与することとする用法及び用量で本剤を承認した。

国名 承認年月日	販売名	適応症，用法・用量						
EU 加盟国 2016 年 4 月	DESCOVY	<p>適応症</p> <p>Descovy は、ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) に感染した成人および青年 (12 歳以上、少なくとも体重 35 kg 以上) の治療に、他の抗レトロウイルス薬との併用で適応がある。</p> <p>用法・用量</p> <p>治療は HIV 感染の管理に経験のある医師が開始する必要がある。</p> <p>用量</p> <p>Descovy は表 1 に示したとおり投与する必要がある。</p> <p>表 1 : HIV 治療レジメンにおけるキードラッグによる Descovy の投与量</p> <table border="1" data-bbox="507 689 1428 952"> <thead> <tr> <th data-bbox="507 689 821 734">Descovy の用量</th> <th data-bbox="821 689 1428 734">HIV 治療レジメンにおけるキードラッグ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="507 734 821 862">Descovy 200/10 mg 1 日 1 回</td> <td data-bbox="821 734 1428 862">リトナビル又はコビススタット併用でのアタザナビル リトナビル又はコビススタット¹併用でのダルナビル リトナビル併用でのロピナビル</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 862 821 952">Descovy 200/25 mg 1 日 1 回</td> <td data-bbox="821 862 1428 952">ドルテグラビル，エファビレンツ，マラビロク，ネビラピン，リルピピリン，ラルテグラビル</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Descovy 200/10 mg とダルナビル 800 mg 及びコビススタット 150 mg との併用 (固定用量配合剤として投与) は、未治療の被験者で試験された。セクション 5.1 参照。</p> <p>飲み忘れ時</p> <p>患者が Descovy を飲み忘れたのが通常の服用時間から 18 時間以内の場合、できるだけ早く Descovy を服用し、通常の投与スケジュールを再開する必要がある。患者が Descovy を飲み忘れて 18 時間以上経過した場合は、飲み忘れた用量は服用せず、通常の投与スケジュールを単に再開する必要がある。</p> <p>Descovy を服用してから 1 時間以内に嘔吐した場合は、別の錠剤を服用する必要がある。</p> <p>高齢者</p> <p>高齢の患者において Descovy の用量調整は必要ない (セクション 5.1 及び 5.2 参照)。</p> <p>腎障害</p> <p>成人または青年 (少なくとも 12 歳以上、少なくとも体重 35 kg 以上) の推定クレアチニン クリアランス (CrCl) ≥ 30 mL/min の場合、Descovy の用量調整は必要ない。治療中に CrCl が 30 mL/min 未満に低下したと推定される患者では、Descovy を中止する必要がある (セクション 5.2 参照)。</p> <p>長期血液透析を受けている末期腎疾患 (推定 CrCl < 15 mL/min) の成人では、Descovy の用量調整は必要ない。通常はこのような患者に Descovy を投与すべきではないが、潜在的なベネフィットが潜在的なリスクを上回ると考えられる場合、これらの患者に使用することができる (セクション 4.4 及び 5.2 参照)。血液透析の日は、血液透析治療終了後に Descovy を投与する必要がある。</p> <p>CrCl が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満、又は 15 mL/min 未満の長期血液透析を受けていない患者では、Descovy の安全性が確立されていないため Descovy を投与すべきではない。</p> <p>末期腎不全の 18 歳未満の小児に対する推奨用量を作成するためのデータはない。</p> <p>肝障害</p>	Descovy の用量	HIV 治療レジメンにおけるキードラッグ	Descovy 200/10 mg 1 日 1 回	リトナビル又はコビススタット併用でのアタザナビル リトナビル又はコビススタット ¹ 併用でのダルナビル リトナビル併用でのロピナビル	Descovy 200/25 mg 1 日 1 回	ドルテグラビル，エファビレンツ，マラビロク，ネビラピン，リルピピリン，ラルテグラビル
Descovy の用量	HIV 治療レジメンにおけるキードラッグ							
Descovy 200/10 mg 1 日 1 回	リトナビル又はコビススタット併用でのアタザナビル リトナビル又はコビススタット ¹ 併用でのダルナビル リトナビル併用でのロピナビル							
Descovy 200/25 mg 1 日 1 回	ドルテグラビル，エファビレンツ，マラビロク，ネビラピン，リルピピリン，ラルテグラビル							

	<p>肝機能障害のある患者において、Descovy の用量調整は必要ない。</p> <p><u>小児</u></p> <p>12 歳未満又は体重 35 kg 未満の小児における Descovy の安全性と有効性はまだ確立されていない。データはない。</p> <p><u>投与方法</u></p> <p>経口使用</p> <p>Descovy は食事の有無にかかわらず 1 日 1 回服用する必要がある（セクション 5.2 参照）。苦味があるため、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が推奨される。</p> <p>錠剤を丸ごと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て 1 つずつ続けて服用することで、すぐに全量を服用したことになる。</p>
--	--

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

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り，米国の添付文書，欧州の添付文書，オーストラリア分類の記載とは異なる。

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。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⁶⁴⁾。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。テノホビル及びエムトリシタビンのヒト乳汁への移行が報告されている³⁸⁾。なお，テノホビル アラフェナミドのヒト乳汁への移行は不明である。また，女性の HIV 感染症患者は，乳児の HIV 感染を避けるため，乳児に母乳を与えないことが望ましい。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年3月)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Pregnancy Exposure Registry</u></p> <p>There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in individuals exposed to DESCOPY 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></p> <p>Available data from the APR show no increase in the risk of overall major birth defects for emtricitabine (FTC) compared with the background rate for major birth defects of 2.7% in a U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). There are insufficient tenofovir alafenamide (TAF) data from the APR to adequately assess the risk of major birth defects. The rate of miscarriage for individual drugs 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>In animal studies, no adverse developmental effects were observed when the components of DESCOPY were administered separately during the period of organogenesis at exposures 60 and 108 times (mice and rabbits, respectively) the FTC exposure and at exposure equal to or 53 times (rats and rabbits, respectively) the TAF exposure at the recommended daily dose of DESCOPY (<i>see Data</i>). Likewise, no adverse developmental effects were seen when FTC was administered to mice through lactation at exposures up to approximately 60 times the exposure at the recommended daily dose of DESCOPY. No adverse effects were observed in the offspring when TDF was administered through lactation at tenofovir exposures of approximately 14 times the exposure at the recommended daily dosage of DESCOPY.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Human Data</i></p> <p>Emtricitabine: Based on prospective reports to the APR through January 2019 of over 4,450 exposures to FTC-containing regimens during pregnancy (including over 3,150 exposed in the first trimester and over 1,300 exposed in the second/third trimester), there was no difference between FTC and overall birth defects compared with the background birth defect rate of 2.7% in the U.S. reference population of the MACDP. The prevalence of birth defects in live births was 2.4% (95% CI: 1.9% to 3.0%) with first trimester exposure to FTC-containing regimens and 2.3% (95% CI: 1.5% to 3.2%) with the second/third trimester exposure to FTC-containing regimens.</p> <p>Tenofovir Alafenamide: Based on prospective reports to the APR of over 220 exposures to TAF-containing regimens during pregnancy (including over 160 exposed in the first trimester and over 60 exposed in the second/third trimester), there have been 6 birth defects with first trimester exposure to TAF-containing regimens.</p> <p>Methodologic limitations of the APR include the use of MACDP as the external comparator group. The MACDP population is not disease-specific, evaluates women and infants from a limited geographic area, and does not include outcomes for births that occurred at <20 weeks gestation.</p> <p>Additionally, published observational studies on emtricitabine and tenofovir exposure in pregnancy have not shown an increased risk for major malformations.</p> <p><i>Animal Data</i></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 FTC in mice at exposures (area under the curve [AUC]) approximately 60 times higher</p>

	<p>and in rabbits at approximately 108 times higher than human exposures at the recommended daily dose. In a pre/postnatal development study with FTC, mice were administered doses up to 1000 mg/kg/day; no significant adverse effects directly related to drug were observed in the offspring exposed daily from before birth (<i>in utero</i>) through sexual maturity at daily exposures (AUC) of approximately 60-fold higher than human exposures at the recommended daily dose.</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 approximately similar to (rats) and 53 (rabbits) times higher than the exposure in humans at the recommended daily dose of DESCovy. TAF is rapidly converted to tenofovir; the observed tenofovir exposures in rats and rabbits were 59 (rats) and 93 (rabbits) times higher than human tenofovir exposures at the recommended daily dose. Since TAF is rapidly converted to tenofovir and a lower tenofovir exposure in rats and mice was observed after TAF administration compared to tenofovir disoproxil fumarate (TDF, another prodrug for tenofovir) administration, a pre/postnatal development study in rats was conducted only with TDF. Doses up to 600 mg/kg/day were administered through lactation; no adverse effects were observed in the offspring on gestation day 7 (and lactation day 20) at tenofovir exposures of approximately 14 (21) times higher than the exposures in humans at the recommended daily dose of DESCovy.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-infected mothers not breastfeed their infants, to avoid risking postnatal transmission of HIV-1.</p> <p>Based on limited data, FTC has been shown to be present in human breast milk; it is not known if TAF is present in human breast milk. Tenofovir has been shown to be present in the milk of lactating rats and rhesus monkeys after administration of TDF (<i>see Data</i>). It is not known if TAF is present in animal milk. It is not known if DESCovy affects milk production or has effects on the breastfed child.</p> <p>Because of the potential for: 1) HIV transmission (in HIV-negative infants); 2) developing viral resistance (in HIV-positive infants); and 3) adverse reactions in a breastfed infant similar to those seen in adults, instruct mothers not to breastfeed if they are taking DESCovy for the treatment of HIV-1 (<i>see Data</i>).</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p><i>Tenofovir Alafenamide</i>: Studies in rats and monkeys have demonstrated that tenofovir is secreted in milk. Tenofovir was excreted into the milk of lactating rats following oral administration of TDF (up to 600 mg/kg/day) at up to approximately 24% of the median plasma concentration in the highest dosed animals at lactation day 11. Tenofovir was excreted into the milk of lactating monkeys following a single subcutaneous (30 mg/kg) dose of tenofovir at concentrations up to approximately 4% of plasma concentration, resulting in exposure (AUC) of approximately 20% of plasma exposure.</p>
<p>欧州の添付文書 (2021年6月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no adequate and well-controlled studies of Descovy or its components in pregnant women. There are no or limited data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of tenofovir alafenamide in pregnant women. However, a large amount of data on pregnant women (more than 1,000 exposed outcomes) indicate no malformative nor foetal/neonatal toxicity associated with emtricitabine.</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 tenofovir alafenamide in animals have shown no evidence of harmful effects on fertility parameters, pregnancy, or foetal development (see section 5.3).</p> <p>Descovy should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>It is not known whether tenofovir alafenamide is excreted in human milk. Emtricitabine is excreted in human milk. In animal studies it has been shown that tenofovir is excreted in milk.</p> <p>There is insufficient information on the effects of emtricitabine and tenofovir in newborns/infants. Therefore, Descovy should not be used during breast-feeding.</p> <p>In order to avoid transmission of HIV to the infant it is recommended that HIV infected women do not breast-feed their infants under any circumstances.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>There are no data on fertility from the use of Descovy in humans. In animal studies there were no effects of emtricitabine and tenofovir alafenamide on mating or fertility parameters (see section 5.3).</p>
--	---

出典	記載内容
<p>オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) (2021年4月)</p>	<p><u>Category B3</u></p> <p>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.</p> <p>Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.</p>

(2) 小児に関する海外情報

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、欧州の添付文書とは異なる。

<p>9.7 小児等</p> <p>低出生体重児，新生児，乳児，幼児，12歳未満又は体重35kg未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。 [16.1.6 参照]</p>

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2021年3月)</p>	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p><u>Treatment of HIV-1 Infection</u></p> <p>The safety and effectiveness of DESCOPY, in combination with other antiretroviral agents, for the treatment of HIV-1 infection was established in pediatric patients with body weight greater than or equal to 25 kg [see Indication and Usage (1.1) and Dosage and Administration (2.3)].</p> <p>Use of DESCOPY in pediatric patients between the ages of 12 to less than 18 years weighing at least 35 kg is supported by adequate and well controlled studies of FTC+TAF with EVG+COBI in adults and by an open-label trial in antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected pediatric subjects ages 12 to less than</p>

	<p>18 years and weighing at least 35 kg (N=50; cohort 1). The safety and efficacy of FTC+TAF with EVG+COBI in these pediatric subjects was similar to that of HIV-1 infected adults on this regimen [see <i>Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.2)</i>].</p> <p>Use of DESCOPY in pediatric patients weighing at least 25 kg is supported by adequate and well controlled studies of FTC+TAF with EVG+COBI in adults and by an open-label trial in virologically-suppressed pediatric subjects between the ages of 6 to less than 12 years weighing at least 25 kg, in which subjects were switched from their antiretroviral regimen to FTC+TAF with EVG+COBI (N=23; cohort 2). The safety in these subjects through 24 weeks of FTC+TAF with EVG+COBI was similar to that of HIV-1 infected adults on this regimen, with the exception of a decrease in mean change from baseline in CD4+ cell count [see <i>Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.2)</i>].</p> <p>Safety and effectiveness of DESCOPY coadministered with an HIV-1 protease inhibitor that is administered with either ritonavir or cobicistat have not been established in pediatric subjects weighing less than 35 kg [see <i>Dosage and Administration (2.3)</i>].</p> <p>Safety and effectiveness of DESCOPY for treatment of HIV-1 infection in pediatric patients less than 25 kg have not been established.</p> <p><u>HIV-1 PrEP</u></p> <p>Safety and effectiveness of DESCOPY for HIV-1 PrEP in at-risk adolescents weighing at least 35 kg, excluding individuals at risk from receptive vaginal sex, is supported by data from an adequate and well-controlled trial of DESCOPY for HIV-1 PrEP in adults with additional data from safety and pharmacokinetic studies in previously conducted trials with the individual drug products, FTC and TAF, with EVG+COBI, in HIV-1 infected adults and pediatric subjects [see <i>Dosage and Administration (2.4), Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3 and 12.4), and Clinical Studies (14)</i>].</p> <p>While using DESCOPY for HIV-1 PrEP, HIV-1 testing should be repeated at least every 3 months, and upon diagnosis of any other STIs. Previous studies in at-risk adolescents indicated waning adherence to a daily oral PrEP regimen once visits were switched from monthly to quarterly visits. Adolescents may therefore benefit from more frequent visits and counseling [see <i>Warnings and Precautions (5.2)</i>].</p> <p>Safety and effectiveness of DESCOPY for HIV-1 PrEP in pediatric patients less than 35 kg have not been established.</p>
<p>欧州の添付文書 (2021年6月)</p>	<p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of Descovy in children younger than 12 years of age, or weighing < 35 kg, have not yet been established. No data are available.</p>

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) 粉砕

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

関連資料掲載ページ

ギリアド・サイエンシズ株式会社：医療関係者向けホームページ

<https://www.g-station-plus.com/product/hiv/descovy>

ギリアド・サイエンシズ株式会社

DVY21GS0117IF
2021年10月改訂