

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 2013 に準拠して作成

<p>劇薬 処方箋医薬品^{注)}</p>	<p>抗ウイルス化学療法剤</p> <h2>スタリビルド[®] 配合錠</h2> <h3>Stribild[®] Combination Tab.</h3> <p>(エルビテグラビル/コビススタット/エムトリシタビン/ テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠)</p> <p>注) 注意—医師等の処方箋により使用すること</p>
-----------------------------------	--

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
規格・含量	1錠中 エルビテグラビル 150 mg，コビススタット 150 mg， エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシル フマル酸塩 300 mg（テノホビル ジソプロキシルとして 245 mg）含有
一般名	和名：エルビテグラビル/コビススタット/エムトリシタビン/ テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠 洋名：Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, Tenofovir disoproxil fumarate
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：2013年3月25日 薬価基準収載年月日：2013年4月16日 発売年月日：2013年5月14日
開発・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 フリーダイヤル 0120-506-295 FAX 03-5958-2959 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

本IFは、2020年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂しました。
最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<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、添付文書と略す）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さらに詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

さらに 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)^{注1}から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬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。

ただし、薬事法^{注2}・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF記載要領 2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ① 「IF記載要領 2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ^{注1)}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」にしたがって作成・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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法^{注2)}や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法^{注2)}上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

注1) 現（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）

注2) 現 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

目次

I. 概要に関する項目	1	3. 臨床成績	15
1. 開発の経緯	1	VI. 薬効薬理に関する項目	30
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群..	30
II. 名称に関する項目	3	2. 薬理作用	30
1. 販売名	3	VII. 薬物動態に関する項目	33
2. 一般名	3	1. 血中濃度の推移・測定法	33
3. 構造式又は示性式	3	2. 薬物速度論的パラメータ	39
4. 分子式及び分子量	4	3. 吸収.....	40
5. 化学名(命名法)	5	4. 分布.....	41
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	5	5. 代謝.....	44
7. CAS 登録番号.....	5	6. 排泄.....	47
III. 有効成分に関する項目	6	7. トランスポーターに関する情報.....	49
1. 物理化学的性質	6	8. 透析等による除去率.....	49
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	50
3. 有効成分の確認試験法	10	1. 警告内容とその理由.....	50
4. 有効成分の定量法	11	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む).....	50
IV. 製剤に関する項目	12	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	50
1. 剤形.....	12	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	51
2. 製剤の組成	12	5. 慎重投与内容とその理由	51
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	12	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	52
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	13	7. 相互作用	57
5. 調製法及び溶解後の安定性	13	8. 副作用.....	68
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	13	9. 高齢者への投与	73
7. 溶出性	13	10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	74
8. 生物学的試験法	14	11. 小児等への投与.....	75
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	14	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	75
10. 製剤中の有効成分の定量法	14	13. 過量投与	75
11. 力価.....	14	14. 適用上の注意.....	75
12. 混入する可能性のある夾雑物	14	15. その他の注意	75
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ...	14	16. その他.....	76
14. その他	14	IX. 非臨床試験に関する項目	77
V. 治療に関する項目	15	1. 薬理試験	77
1. 効能又は効果.....	15	2. 毒性試験	79
2. 用法及び用量.....	15		

X. 管理的事項に関する項目	86
1. 規制区分	86
2. 有効期間又は使用期限	86
3. 貯法・保存条件	86
4. 薬剤取扱い上の注意点	86
5. 承認条件等	86
6. 包装	86
7. 容器の材質	86
8. 同一成分・同効薬	87
9. 国際誕生年月日	87
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	87
11. 薬価基準収載年月日	87
12. 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	87
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	87
14. 再審査期間	87
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	87
16. 各種コード	87
17. 保険給付上の注意	87
XI. 文献	88
1. 引用文献	88
2. その他の参考文献	91
XII. 参考資料	92
1. 主な外国での発売状況	92
2. 海外における臨床支援情報	94
XIII. 備考	96
その他の関連資料	96

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

抗レトロウイルス療法により、HIV感染者の生命予後は著しく改善したが、感染者の体内からHIVを完全に排除することは事実上不可能で、一旦、抗レトロウイルス療法を開始したHIV感染者は、生涯治療を継続する必要がある。そのため、治療開始後は、長期間にわたって血漿中HIV-1 RNA量を検出限界以下に抑制し続けることが目標となり、これを達成するためには、服薬アドヒアランスを高く維持することが最も重要である。服薬アドヒアランスを高く維持することを可能とするために、服薬回数や服薬錠数の少ない簡便なレジメンは有用である。

スタリビルド配合錠は、インテグラーゼ阻害薬であるエルビテグラビル、薬物動態学的増強因子（ブースター）のコビススタット、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及び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 ジソプロキシルフマル酸塩の4成分の固定用量を含有する配合錠であり、1日1回1錠の服用にてHIV-1感染症の治療が可能であることから、服薬アドヒアランスの維持・向上に寄与すると考えられる。

本剤は、海外ではギリアド・サイエンシズ社により開発が進められた。抗HIV治療ガイドライン[平成25年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業（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2013年3月改訂]の初回治療で推奨されたレジメンを対照群とした2つの第III相試験において、いずれも対照群との非劣性が確認された。米国では2012年8月に承認され、ギリアド・サイエンシズ社により「Stribild® Combination Tab.」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し、海外データにより2012年12月に申請を行い、2013年3月に承認を取得した。なお、本剤の成分であるエムトリシタビンは2004年10月に、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩は2003年12月に、エルビテグラビル及びコビススタットは2012年11月に希少疾病用医薬品の指定を受けた。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 本剤は、インテグラーゼ阻害薬であるエルビテグラビルと薬物動態学的増強因子（ブースター）のコビススタット及び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 ジソプロキシルフマル酸塩の4成分の固定用量を含有する配合錠である。（3頁）
- 2) インテグラーゼ阻害薬であるエルビテグラビルはCYP3A阻害薬のブースターであるコビススタットと併用することにより、血漿中濃度が維持され、1日1回投与にて抗ウイルス作用を示す。（28頁）
- 3) 本剤は1日1回1錠の服薬にてHIV-1感染症の治療が可能な配合錠である。本剤の治療で服薬回数及び服薬錠数の軽減ができ、服薬アドヒアランスの維持・向上が期待できる。（15頁）
- 4) 海外において、抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染症患者を対象とした比較試験では、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配合錠又はアタザナビル／リトナビル＋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配合錠に対して非劣性が確認された。また、薬剤耐性ウイルスの発現による治療失敗率及び有害事象による治験薬投与中止率は低く、良好な忍容性を示した。（19~23頁）

- 5) 海外において、ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前 6 ヶ月間以上においてウイルス学的抑制 (HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満) が得られており、エルビテグラビル、エムトリシタビン又はテノホビルに対する耐性関連変異を持たない抗 HIV 薬既治療患者を対象とした比較試験では、それぞれ対象のリトナビルでブーストしたプロテアーゼ阻害薬+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継続群 (以下、PI/r 継続群) 及び非核酸系逆転写酵素阻害薬+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継続群 (以下、NNRTI 継続群) に対して非劣性が確認された。また、ラルテグラビル+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により少なくとも 6 ヶ月以上ウイルス抑制状態にある HIV-1 感染症患者に対し、本剤への切り替え試験を実施したところ、全例において投与後 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満を維持した。また、いずれの試験においても薬剤耐性ウイルスの発現による治療失敗率及び有害事象による治験薬投与中止率は低く、良好な忍容性を示した。(24~25 頁)
- 6) 抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の海外臨床試験 (投与後 144 週時) において、701 例中 335 例 (47.8%) に副作用が認められた。主な副作用は、悪心、下痢、異常な夢、頭痛等であった。臨床検査値異常では、CK (CPK) 増加、尿中赤血球陽性、血中アミラーゼ増加等が多かった。また、抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の海外臨床試験 (投与後 48 週時) において、632 例中 153 例 (24.2%) に副作用が認められた。主な副作用は、悪心、不眠症、下痢、頭痛等であった。なお、本剤及び本剤の含有成分 (エムトリシタビン製剤又はテノホビル製剤) の臨床試験、市販後の調査及び自発報告等における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; 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), 膵炎 (頻度不明) 及び乳酸アシドーシス (頻度不明) が報告されている。(68~73 頁)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

スタリビルド®配合錠

(2) 洋名

Stribild® Combination Tab.

(3) 名称の由来

海外における商品名“Stribild”の表音から命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

エルビテグラビル（JAN）／コビスタット（JAN）／エムトリシタビン（JAN）／
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Elvitegravir（JAN）／Cobicistat（JAN）／Emtricitabine（JAN）／Tenofovir Disoproxil Fumarate（JAN）

(3) ステム

エルビテグラビル：

インテグラーゼ阻害薬：-tegravir

コビスタット：

酵素阻害薬：-stat-又は-stat

エムトリシタビン：

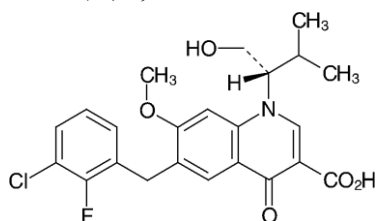
ヌクレオシド系抗ウイルス又は抗腫瘍薬，シタラビン又はアザラビン誘導体：-citabine

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：

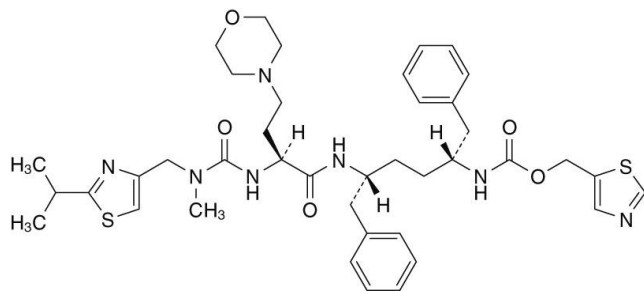
抗ウイルス薬：-vir

3. 構造式又は示性式

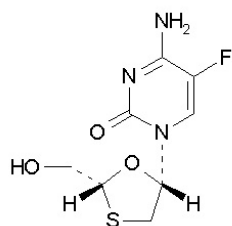
構造式：エルビテグラビル



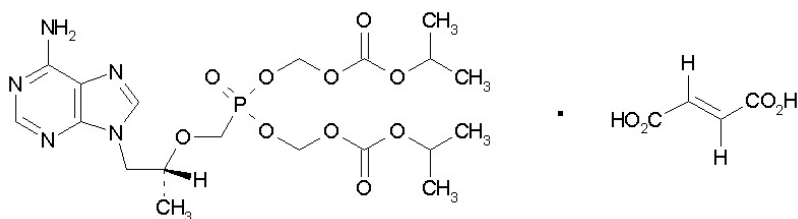
コビシスタット



エムトリシタビン



テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩



4. 分子式及び分子量

エルビテグラビル：

分子式：C₂₃H₂₃ClFNO₅

分子量：447.88

コビシスタット：

分子式：C₄₀H₅₃N₇O₅S₂

分子量：776.02

エムトリシタビン：

分子式：C₈H₁₀FN₃O₃S

分子量：247.25

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：

分子式：C₁₉H₃₀N₅O₁₀P・C₄H₄O₄

分子量：635.51

5. 化学名（命名法）

エルビテグラビル：

6-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)methyl]-1-[(2*S*)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid 「IUPAC 命名法による」

コビシスタット：

1,3-Thiazol-5-ylmethyl{(2*R*,5*R*)-5-[(2*S*)-2-(3-methyl-3-[[2-(1-methylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl]ureido)-4-(morpholin-4-yl)butanamido]-1,6-diphenylhexan-2-yl}carbamate
「IUPAC 命名法による」

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 ジソプロキシシルフマル酸塩：

Bis(isopropoxycarbonyloxymethyl){[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}
phosphonate monofumarate 「IUPAC 命名法による」

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

エルビテグラビル：

略号：EVG

記号番号：JTK-303, GS-9137

コビシスタット：

略号：COBI

記号番号：GS-9350

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 ジソプロキシシルフマル酸塩：

同意語：bis-POC PMPA fumarate, PMPA Prodrug (fumarate salt)

略号：TDF

記号番号：GS-4331-05 (テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩)

GS-4331 (テノホビル ジソプロキシシル)

7. CAS 登録番号

エルビテグラビル：697761-98-1

コビシスタット：1004316-88-4

エムトリシタビン：143491-57-0

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：202138-50-9

(参考) テノホビル ジソプロキシシル：201341-05-1

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

エルビテグラビル：白色～微黄色の粉末

コビスタット：白色～微黄色の固体

エムトリシタビン：白色～帯黄白色の粉末

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：白色～帯黄白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

エルビテグラビル (20°C)：

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
ジメチルスルホキシド	693	溶けやすい
<i>N, N</i> -ジメチルホルムアミド	647	溶けやすい
テトラヒドロフラン	260	溶けやすい
アセトニトリル	33	やや溶けにくい
メタノール	16	やや溶けにくい
エタノール (95)	14	やや溶けにくい
2-プロパノール	7	溶けにくい
水	0.0003	ほとんど溶けない

コビスタット (20°C)：

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
アセトニトリル	> 200	溶けやすい
ジクロロメタン	> 200	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	> 200	溶けやすい
メタノール	> 200	溶けやすい
水	0.1	ほとんど溶けない
ヘプタン	0.005	ほとんど溶けない

エムトリシタビン (25°C) :

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

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (室温) :

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
メタノール	69.1	やや溶けやすい
エタノール (95)	35.0	やや溶けやすい
アセトン	23.9	やや溶けにくい
水 (pH7.2)	12.1	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	< 0.1	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

エルビテグラビル :

室温下で保存した結果、吸湿性は認められなかった。

コビシスタット :

室温下で保存した結果、相対湿度 60%以上で吸湿性が認められた。

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 ジソプロキシルフマル酸塩 :

室温下で保存した結果、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

エルビテグラビル :

融点 : 約 163°C

コビシスタット :

融点 : ガラス転移温度 35°C, 約 200°C (分解)

エムトリシタビン :

融点 : 約 155°C

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 :

融点 : 114~118°C

(5) 酸塩基解離定数

エルビテグラビル：pKa=6.6

コビススタット：pKa=1.8, 2.5, 6.4

エムトリシタビン：pKa=2.65

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：pKa=3.75

(6) 分配係数

エルビテグラビル：LogD=4.5 (pH6.8)

コビススタット：4.3 (1-オクタノール/pH8.5 のリン酸塩緩衝液)

エムトリシタビン：-0.43 (オクタノール/水)

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：1.25 (1-オクタノール/pH6.5 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 ジソプロキシシルフマル酸塩：

旋光度：-16.4° (2% w/v 0.1 mol/L 塩酸 20°C)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

エルビテグラビル：

試験項目：性状（外観），純度試験（類縁物質，光学純度），水分，熱分析，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)	60 ヶ月	ポリエチレン袋（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	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 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 なかった。

コビシタット原薬※：

試験項目：性状（外観），純度試験（類縁物質，光学異性体），水分，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)	24 ヶ月	ポリエチレン袋（密閉） +高密度ポリエチレン容器	6 ヶ月まで経時的な水分量の増加が認められたが，規格の範囲内であり，6 ヶ月以降，変化は認められなかった。その他の品質特性については，変化を示さなかった。
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	1 ヶ月まで経時的な水分量の増加が認められたが，規格の範囲内であり，1 ヶ月以降，変化は認められなかった。その他の品質特性については，変化を示さなかった。
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った。

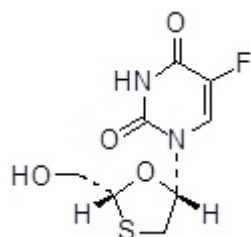
※コビシタット・二酸化ケイ素混合物

エムトリシタピン：

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， 総近紫外放射エネルギー 224 W・hr/m ² (苛酷試験)	—	石英製ペトリ皿	光による影響は認められなかった。

(主な分解物) FTU



テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：

試験項目：性状（外観），純度試験（類縁物質，光学純度），水分，熱分析，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	分解物の増加及び含量低下が認められたが，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	分解物の増加及び含量低下が認められたが，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 (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った。

(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

エルビテグラビル：

- ① 紫外可視吸収スペクトル
260 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）
3,410 cm⁻¹，2,968 cm⁻¹，1,707 cm⁻¹，1,612 cm⁻¹，1,461 cm⁻¹，1,258 cm⁻¹ 付近に吸収を認める。

コビシスタット原薬※：

- ① 紫外可視吸収スペクトル
240 nm 付近に吸収の極大を示す。
- ② 赤外吸収スペクトル（薄膜法）
3,285 cm⁻¹，2,957 cm⁻¹，1,714 cm⁻¹，1,631 cm⁻¹，1,525 cm⁻¹，1,246 cm⁻¹，1,116 cm⁻¹ 付近に吸収を認める。
- ③ 二酸化ケイ素の定性反応
濃黄色を呈する。

※コビシスタット・二酸化ケイ素混合物

エムトリシタピン：

- 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 ジソプロキシシルフマル酸塩：

- ① 赤外吸収スペクトル（臭化カリウム錠剤法）
3,220 cm⁻¹，2,990 cm⁻¹，1,760 cm⁻¹，1,680 cm⁻¹，1,270 cm⁻¹，1,102 cm⁻¹ 付近に吸収を認める。

4. 有効成分の定量法

エルビテグラビル：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：水・アセトニトリル・ギ酸・トリエチルアミン

移動相 B：アセトニトリル・ギ酸・トリエチルアミン

コビシスタット原薬※：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：245 nm）

カラム充填剤：ドデシルシリル化シリカゲル

移動相 A：酢酸アンモニウム 3.1 g を水 2,000 mL に溶かし、トリエチルアミン 2 mL を正確に加える。

この液に酢酸を加えて pH4.60±0.05 に調整する。

移動相 B：アセトニトリル・トリエチルアミン

※コビシスタット・二酸化ケイ素混合物

エムトリシタピン：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

移動相 B：アセトニトリル・メタノール・酢酸

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：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：262 nm）




カラム充填剤：フェニル化シリカゲル

移動相 A, B：酢酸アンモニウム・酢酸・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, 外観及び性状

販売名	スタリビルド®配合錠		
外形	上面	下面	側面
			
サイズ	長径 約 20.0 mm, 短径 約 10.0 mm, 重量 約 1,390 mg		
剤形区別/性状	錠剤/緑色のフィルムコーティング錠		

(2) 製剤の物性

該当しない

(3) 識別コード

GSI - 1 (上面に「GSI」, 下面に「1」と記載)

(4) 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

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 錠中にエルビテグラビル 150 mg, コビススタット 150 mg, エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300 mg (テノホビル ジソプロキシルとして 245 mg) を含有

(2) 添加物

二酸化ケイ素, クロスカルメロース Na, ヒドロキシプロピルセルロース, 乳糖, セルロース, ラウリル硫酸 Na, ステアリン酸 Mg, ポリビニルアルコール (部分けん化物), 青色 2 号, マクロゴール, 三二酸化鉄, 酸化チタン, タルク

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

試験項目：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	高密度ポリエチレン瓶 +シリカゲル乾燥剤	変化なし
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	50°C	6 週間	高密度ポリエチレン瓶 +シリカゲル乾燥剤	変化なし
	25°C, 80%RH	6 週間	高密度ポリエチレン瓶 +シリカゲル乾燥剤	変化なし
	キセノン 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

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	6 ヶ月	シャーレ（開放）	2 週間で水分値が上昇し，1 ヶ月で規 格を逸脱した。その他の試験項目に ついては 6 ヶ月まで変化が認められ なかった。
30°C, 75%RH	6 ヶ月	シャーレ（開放）	2 週間後で錠剤表面の色調変化（緑→ 黄）が確認され，水分値が規格を逸 脱した。また，3 ヶ月後で純度試験の 規格を逸脱した。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

7. 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 100 回転

試験液 ポリソルベート 80 の 0.01 mol/L 塩酸溶液（1→50）1,000 mL

分析法 液体クロマトグラフィー

結果：コビシタットの 10 分間の平均溶出率は 85%以上，エルビテグラビル，エムトリシタビン及び
テノホビル ジソプロキシルの 30 分間の平均溶出率はそれぞれ 80%以上であった。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

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。

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

HIV-1 感染症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 以下のいずれかの HIV-1 感染症患者に使用すること。
 - 抗 HIV 薬による治療経験がない患者
 - ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前 6 ヶ月間以上においてウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が得られており、エルビテグラビル、エムトリシタビン又はテノホビルに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗 HIV 薬既治療患者
- 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。
- 小児 HIV 感染症に対しては、本剤投与による有効性、安全性が確立していない。

2. 用法及び用量

通常、成人には 1 回 1 錠（エルビテグラビルとして 150 mg、コビスタットとして 150 mg、エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として 300 mg を含有）を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本剤は、エルビテグラビル、コビスタット、エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の 4 成分を含有した配合錠である。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 アラフェナミドフマル酸塩を含む製剤についても併用しないこと。
- 投与開始時にクレアチンクリアランスが 70 mL/min 以上であることを確認すること。また、本剤投与後、クレアチンクリアランスが 50 mL/min 未満に低下した場合には本剤の投与を中止すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009 年 4 月以降承認品目）

バイオアベイラビリティ（BA）試験

薬剤	Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
スタリビルド	第 I 相	GS-US-236-0105	外国人健康成人	—	—	○	食事の影響試験

比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験

薬剤	Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
エルビテグラビル	第 I 相	GS-US-183-0140	外国人健康成人	—	—	○	新製剤 (150 mg 錠) と旧製剤 (125 mg 錠) の相対 BA 試験
スタリビルド	第 I 相	GS-US-236-0110	外国人健康成人	—	—	○	コビシスタット処方変更に伴う新旧製剤の相対 BA 試験

健康被験者における臨床薬物動態 (PK) 及び初期忍容性試験

薬剤	Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
エルビテグラビル	第 I 相	GS-US-183-0102	外国人健康成人	—	○	○	リトナビル併用投与時のブースト効果を確認するパイロット試験
	第 I 相	GS-US-183-0113	外国人健康成人	—	○	○	リトナビルの用量設定パイロット試験
	第 I 相	GS-US-183-0126	外国人健康成人	—	—	○	マスバランス試験
コビシスタット	第 I 相	GS-US-216-0101	外国人健康成人	—	○	○	単回及び反復投与試験
	第 I 相	GS-US-216-0113	外国人健康成人	—	○	○	高用量試験
	第 I 相	GS-US-216-0111	外国人健康成人	—	—	○	マスバランス試験
スタリビルド	第 I 相	GS-US-236-0101	外国人健康成人	—	○	○	コビシスタットの用量設定試験
スタリビルド	第 I 相	PBX1-1	日本人健康成人	—	○	○	日本人における薬物動態試験：食事の影響試験

内因性要因を検討した PK 試験

薬剤	Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
エルビテグラビル	第 I 相	GS-US-183-0133	外国人成人	—	○	○	肝機能低下患者を対象とした薬物動態試験
コビシスタット	第 I 相	GS-US-216-0124	外国人成人	—	○	○	腎機能低下患者を対象とした試験

外因性要因を検討した PK 試験

薬剤	Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
エルビテグラビル	第 I 相	GS-US-183-0106	外国人 健康成人	—	—	○	アタザナビル／リトナビルとの DDI 試験（エルビテグラビル減量投与試験）
	第 I 相	GS-US-183-0108	外国人 健康成人	—	—	○	アタザナビル／リトナビルとの DDI 試験
	第 I 相	GS-US-183-0116	外国人 健康成人	—	—	○	ロピナビル／リトナビル（カレトラ® 配合錠）との DDI 試験
	第 I 相	GS-US-183-0119	外国人 健康成人	—	—	○	制酸剤又はプロトンポンプ阻害薬との DDI 試験
	第 I 相	GS-US-183-0146	外国人 健康成人	—	—	○	ケトコナゾールとの DDI 試験
	第 I 相	GS-US-216-0317	外国人 健康成人	—	○	○	カルバマゼピンとの DDI 試験
コピシス タット	第 I 相	GS-US-216-0120	外国人 健康成人	—	—	○	H ₂ 受容体拮抗薬又はプロトンポンプ阻害薬との DDI 試験
	第 I 相	GS-US-216-0122	外国人 健康成人	—	—	○	H ₂ 受容体拮抗薬との DDI 試験（同時投与）
	第 I 相	GS-US-216-0123	外国人 健康成人	—	—	○	アタザナビル、ロスバスタチン又はリファブチンとの DDI 試験
	第 I 相	GS-US-216-0317	外国人 健康成人	—	○	○	カルバマゼピンとの DDI 試験
スタリビルド	第 I 相	GS-US-236-0106	外国人 健康成人	—	—	○	経口避妊薬との DDI 試験

健康被験者における臨床薬力学（PD）試験及び PK/PD 試験

薬剤	Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
エルビテグラビル	第 I 相	GS-US-183-0128	外国人 健康成人	—	○	○	QT/QTc 試験
コビシス タット	第 I 相	GS-US-216-0107	外国人 健康成人	—	○	○	QT/QTc 試験
	第 I 相	GS-US-216-0116	外国人 健康成人	—	—	○	150 mg 錠処方変更に伴う新旧製剤の BA 試験
	第 I 相	GS-US-216-0112	外国人 健康成人	—	—	○	CYP2B6, CYP2D6, 及び薬物排出トランスポーターP-gp との DDI 試験
	第 I 相	GS-US-216-0121	外国人 健康成人	—	○	○	GFR マーカーを用いた腎機能評価試験

患者における PD 試験及び PK/PD 試験

薬剤	Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
エルビテグラビル	第 I 相	GS-US-183-0101	外国人 HIV 感染症 症患者	○	○	○	コンセプト確認（POC）試験
	第 II 相	GS-US-183-0105	外国人 HIV 感染症 症患者	○	○	○	用量設定試験（エルビテグラビル／リトナビル vs リトナビルでブーストしたプロテアーゼ阻害剤）

適応症に関する比較対照試験

薬剤	Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
スタリビルド	第 III 相	GS-US-236-0102	外国人 HIV 感染症 症患者	○	○	○	検証試験（スタリビルド vs 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）
	第 III 相	GS-US-236-0103	外国人 HIV 感染症 症患者	○	○	○	検証試験（スタリビルド vs アタザナビル／リトナビル＋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）
	第 II 相	GS-US-236-0104	外国人 HIV 感染症 症患者	○	○	○	探索試験（スタリビルド vs 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）

その他の臨床試験

薬剤	Phase	試験名	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要試験内容
エルビテグラビル	第 I 相	XAX1-1	日本人健康成人	—	○	○	単回投与試験
	第 I 相	XAX1-2	日本人健康成人	—	○	○	単回投与固溶体制剤試験
	第 III 相	GS-US-183-0145	外国人 HIV 感染症患者	○	○	○	検証試験 (抗 HIV 基礎療法併用下でのエルビテグラビル/リトナビル vs ラルテグラビル)
コビシタット	第 III 相	GS-US-216-0114	外国人 HIV 感染症患者	○	○	○	検証試験 (アタザナビル/コビシタット+エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフェマル酸塩 vs アタザナビル/リトナビル+エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフェマル酸塩)

(2) 臨床効果

1) GS-US-236-0102 試験：本剤とエファビレンツ/エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフェマル酸塩配合錠 (EFV/FTC/TDF) との比較試験¹⁾

抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者 700 例を対象とした本剤の多施設共同二重盲検試験を実施した。試験開始時の患者のクレアチニンクリアランスは、70 mL/min 以上であり、患者の平均年齢は 38 歳、89%が男性、63%が白人、28%が黒人及び 2%がアジア人であった。試験開始時の平均 CD4 リンパ球数は、386 cells/mm³、血漿中 HIV-1 RNA 量の平均値は 4.8 log₁₀copies/mL であった。試験開始時の CD4 リンパ球数が 200 cells/mm³ 以下の患者は 13%、血漿中 HIV-1 RNA 量が 100,000 copies/mL 超の患者は 33%であった。

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、EFV/FTC/TDF 投与群 (対照群) との非劣性について検証した。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本剤投与群が対照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 87.6%、対照群で 84.1%、有効率の差は 3.6% (95% CI : -1.6%~8.8%) 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、本剤は EFV/FTC/TDF に対し非劣性であることが示された。

投与後 48 週時、96 週時及び 144 週時の結果を示す。

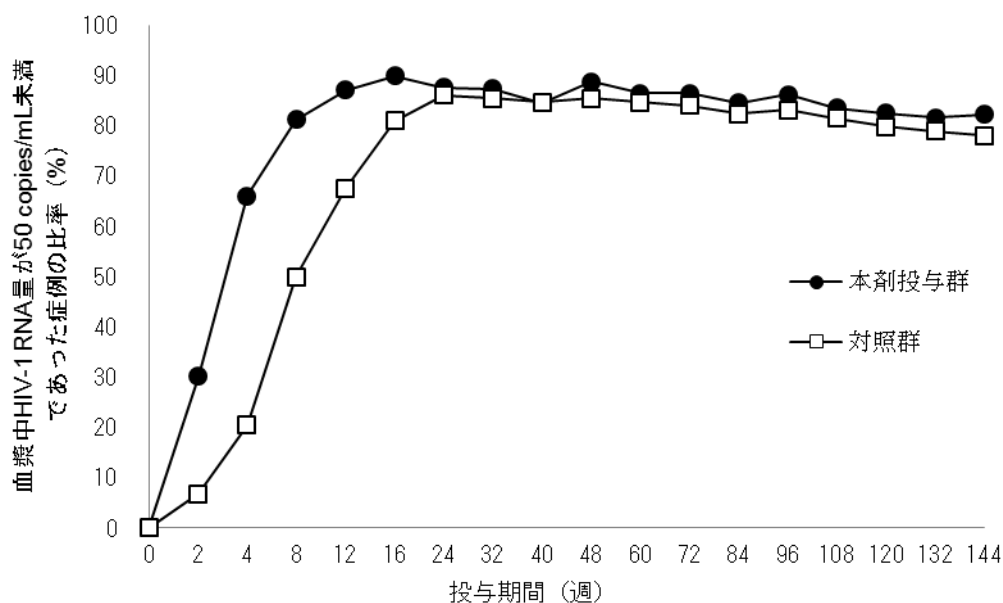
GS-US-236-0102 試験：ウイルス学的効果（投与後 48 週時, 96 週時及び 144 週時評価）

	48 週		96 週		144 週	
	本剤 投与群 (348 例)	対照群 (352 例)	本剤 投与群 (348 例)	対照群 (352 例)	本剤 投与群 (348 例)	対照群 (352 例)
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	305 (87.6%)	296 (84.1%)	293 (84.2%)	287 (81.5%)	279 (80.2%)	265 (75.3%)
群間差 (95%信頼区間)	3.6% (-1.6%,8.8%)		2.7% (-2.9%,8.3%)		4.9% (-1.3%,11.1%)	
ウイルス学的失敗例	25 (7.2%)	25 (7.1%)	22 (6.3%)	27 (7.7%)	26 (7.5%)	34 (9.7%)
HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上	13 (3.7%)	11 (3.1%)	4 (1.1%)	7 (2.0%)	6 (1.7%)	8 (2.3%)
治療効果の欠如及び減弱 による治験薬投与中止	4 (1.1%)	2 (0.6%)	6 (1.7%)	5 (1.4%)	7 (2.0%)	7 (2.0%)
その他の理由による治験薬投与中止 及び HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以 上 (最終測定時)	8 (2.3%)	12 (3.4%)	12 (3.4%)	15 (4.3%)	13 (3.7%)	19 (5.4%)
ウイルス学的データ欠測例	18 (5.2%)	31 (8.8%)	33 (9.5%)	38 (10.8%)	43 (12.4%)	53 (15.1%)
有害事象又は死亡による 治験薬投与中止	10 (2.9%)	19 (5.4%)	17 (4.9%)	22 (6.3%)	21 (6.0%)	27 (7.7%)
その他の理由による治験薬投与中止 及び HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未 満 (最終測定時)	8 (2.3%)	11 (3.1%)	16 (4.6%)	14 (4.0%)	19 (5.5%)	26 (7.4%)
データ欠測だが, 治験薬投与は継続	0	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	1 (0.9%)	0

例数 (%)

投与開始から投与後 144 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) を以下に示した。

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



投与後 48 週時の CD4 リンパ球数の平均増加量は、本剤投与群で 230 cells/mm³、対照群で 193 cells/mm³ であった。また、投与後 96 週時、144 週時の CD4 リンパ球数の平均増加量は、本剤投与群でそれぞれ 278 cells/mm³、298 cells/mm³、対照群でそれぞれ 247 cells/mm³、272 cells/mm³ であった。

CD4 リンパ球数の変化量 (投与後 48 週時、96 週時及び 144 週時評価)

		本剤 投与群 (348 例)	対照群 (352 例)	投与群間差	
				P 値*	有効率の差 (95% CI)
CD4 リンパ球数 の変化量 (cells/mm ³)	投与後 48 週時	230±167.3	193±154.0	0.002	37 (13,61)
	投与後 96 週時	278±212.4	247±188.3	0.046	30 (1,60)
	投与後 144 週 時	298±225.2	272±202.2	0.12	25 (-6,57)

※Wilcoxon rank sum test

2) GS-US-236-0103 試験：本剤とリトナビルでブーストしたアタザナビル硫酸塩 (ATV/r) + 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配合錠 (FTC/TDF) との比較試験²⁾

抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者 708 例を対象とした本剤の多施設共同二重盲検試験を実施した。試験開始時の患者のクレアチニンクリアランスは、70 mL/min 以上であり、患者の平均年齢は 38 歳、90%が男性、74%が白人、17%が黒人及び 5%がアジア人であった。試験開始時の平均 CD4 リンパ球数は、370 cells/mm³、血漿中 HIV-1 RNA 量の平均値は 4.8 log₁₀copies/mL であった。試験開始時の CD4 リンパ球数が 200 cells/mm³ 以下の患者は 13%、血漿中 HIV-1 RNA 量が 100,000 copies/mL 超の患者は 41%であった。

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、ATV/r+FTC/TDF 投与群（対照群）との非劣性について検証した。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本剤投与群が対照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 89.5%，対照群で 87.0%，有効率の差は 2.7%（95% CI：-2.1%～7.5%）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、本剤は ATV/r+FTC/TDF に対し非劣性であることが示された。投与後 48 週時、96 週時及び 144 週時の結果を示す。

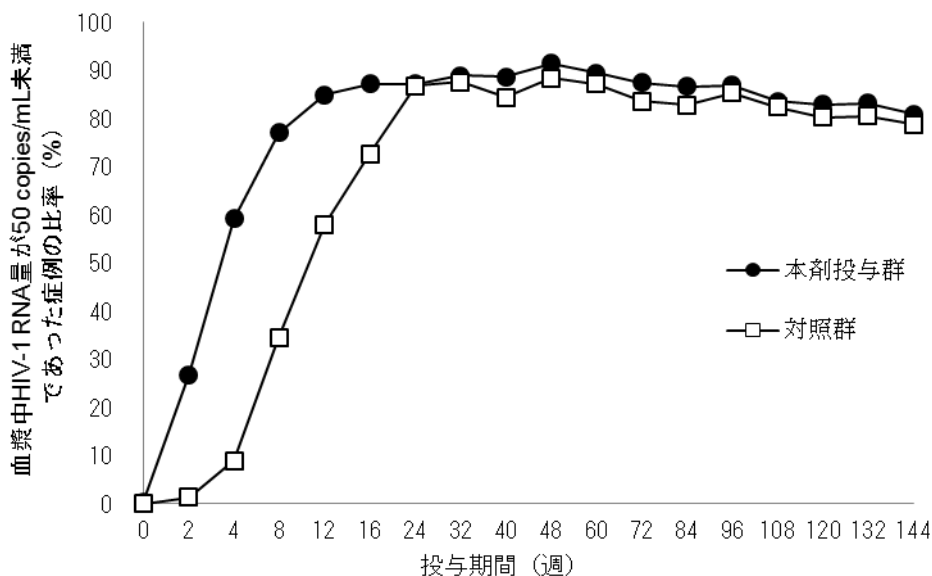
GS-US-236-0103 試験：ウイルス学的効果（投与後 48 週時、96 週時及び 144 週時評価）

	48 週		96 週		144 週	
	本剤 投与群 (353 例)	対照群 (355 例)	本剤 投与群 (353 例)	対照群 (355 例)	本剤 投与群 (353 例)	対照群 (355 例)
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	316 (89.5%)	309 (87.0%)	294 (83.3%)	292 (82.3%)	274 (77.6%)	265 (74.6%)
群間差（95%信頼区間）	2.7% (-2.1%,7.5%)		1.1% (-4.5%,6.7%)		3.1% (-3.2%,9.4%)	
ウイルス学的失敗例	19 (5.4%)	18 (5.1%)	24 (6.8%)	26 (7.3%)	28 (7.9%)	26 (7.3%)
HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上	7 (2.0%)	7 (2.0%)	7 (2.0%)	11 (3.1%)	9 (2.5%)	8 (2.3%)
治療効果の欠如及び減弱 による治験薬投与中止	4 (1.1%)	0	4 (1.1%)	1 (0.3%)	5 (1.4%)	1 (0.3%)
その他の理由による治験薬投与中止 及び HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上 (最終測定時)	8 (2.3%)	11 (3.1%)	13 (3.7%)	14 (3.9%)	14 (4.0%)	17 (4.8%)
ウイルス学的データ欠測例	18 (5.1%)	28 (7.9%)	35 (9.9%)	37 (10.4%)	51 (14.4%)	64 (18.0%)
有害事象又は死亡による 治験薬投与中止	11 (3.1%)	18 (5.1%)	15 (4.2%)	21 (5.9%)	20 (5.7%)	30 (8.5%)
その他の理由による治験薬投与中止 及び HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未 満 (最終測定時)	7 (2.0%)	9 (2.5%)	17 (4.8%)	16 (4.5%)	28 (7.9%)	32 (9.0%)
データ欠測だが、治験薬投与は継続	0	1 (0.3%)	3 (0.8%)	0	3 (0.8%)	2 (0.6%)

例数 (%)

投与開始から投与後 144 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) を以下に示した。

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



投与後 48 週時の CD4 リンパ球数の平均増加量は、本剤投与群で 202 cells/mm³、ATV/r+FTC/TDF 投与群で 201 cells/mm³であった。また、投与後 96 週時、144 週時の CD4 リンパ球数の平均増加量は、本剤投与群でそれぞれ 242 cells/mm³、261 cells/mm³、ATV/r+FTC/TDF 投与群でそれぞれ 240 cells/mm³、269 cells/mm³であった。

CD4 リンパ球数の変化量 (48 週時、96 週時及び 144 時週評価)

		本剤 投与群 (353 例)	対照群 (355 例)	投与群間差	
				P 値※	有効率の差 (95% CI)
CD4 リンパ球数 の変化量 (cells/mm ³)	投与後 48 週時	202±165.5	201±156.6	0.99	0 (-23,24)
	投与後 96 週時	242±169.7	240±180.5	1.00	0 (-25,26)
	投与後 144 週 時	261±167.0	269±215.6	0.50	-10 (-38,19)

※Wilcoxon rank sum test

3) GS-US-236-0115 試験：リトナビルでブーストしたプロテアーゼ阻害薬 (PI/r) + エムトリシタビン/テノホビル (FTC/TDF) によりウイルス抑制状態にある HIV-1 感染症患者を対象とした, 本剤への切り替えと PI/r+FTC/TDF 継続との比較試験³⁾

PI/r+FTC/TDF により少なくとも 6 ヶ月以上 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満である HIV-1 感染症患者 433 例を対象に, 本剤への切り替え群と PI/r+FTC/TDF 継続群を 2 : 1 (本剤投与群 293 例, PI/r 継続群 140 例) で割り付けた海外比較臨床試験を実施した。治療失敗歴がなく, クレアチニンクリアランスは 70 mL/min 以上の患者を対象とした。

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 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満に維持した症例比率を評価し, 対照群との非劣性について検証した。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本剤投与群が対照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 93.8%, PI/r 継続群で 87.1%, 有効率の差は 6.7% (95% CI : 0.4% ~ 13.7%) 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, 本剤は PI/r 継続群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。

ウイルス学的効果 (投与後 48 週時評価)

	本剤切替群 (290 例)	PI/r 継続群 (139 例)
ウイルス学的成功例 : HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	272 (93.8%)	121 (87.1%)
群間差 (95% 信頼区間)	6.7% (0.4%, 13.7%)	
ウイルス学的失敗例	2 (0.7%)	2 (1.4%)
HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上	2 (0.7%)	1 (0.7%)
効果不十分のため試験薬剤の投与中止	0	0
他の理由による試験薬剤の投与中止 (最終時点における HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上)	0	1 (0.7%)
ウイルス学的データ欠測例	16 (5.5%)	16 (11.5%)
有害事象若しくは死亡による試験薬剤の投与中止	5 (1.7%)	2 (1.4%)
他の理由による試験薬剤の投与中止 (最終時点における HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満)	11 (3.8%)	14 (10.1%)
試験薬剤は継続しているが, 評価期間のデータが欠落	0	0

例数 (%)

4) GS-US-236-0121 試験：非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) + エムトリシタビン/テノホビル (FTC/TDF) によりウイルス抑制状態にある HIV-1 感染症患者を対象とした, 本剤への切り替えと NNRTI + FTC/TDF 継続との比較試験⁴⁾

NNRTI+FTC/TDF により少なくとも 6 ヶ月以上 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満である HIV-1 感染症患者 434 例を対象に, 本剤への切り替え群と NNRTI 継続群を 2 : 1 (本剤投与群 291 例, NNRTI 継続群 143 例) で割り付けた海外比較臨床試験を実施した。治療失敗歴がなく, クレアチニンクリアランスは 70 mL/min 以上の患者を対象とした。

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 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満に維持した症例比率を評価し、対照群との非劣性について検証した。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本剤投与群が対照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 93.4%、NNRTI 継続群で 88.1%、有効率の差は 5.3% (95% CI : -0.5%~12.0%) 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、本剤は NNRTI 継続群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。

ウイルス学的効果 (投与後 48 週時評価)

	本剤切替群 (290 例)	NNRTI 継続群 (143 例)
ウイルス学的成功例 : HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	271 (93.4%)	126 (88.1%)
群間差 (95%信頼区間)	5.3% (-0.5%,12.0%)	
ウイルス学的失敗例	3 (1.0%)	1 (0.7%)
HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上	2 (0.7%)	1 (0.7%)
効果不十分のため試験薬剤の投与中止	0	0
他の理由による試験薬剤の投与中止 (最終時点における HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上)	1 (0.3%)	0
ウイルス学的データ欠測例	16 (5.5%)	16 (11.2%)
有害事象による試験薬剤の投与中止	5 (1.7%)	1 (0.7%)
他の理由による試験薬剤の投与中止 (最終時点における HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満)	11 (3.8%)	13 (9.1%)
試験薬剤は継続しているが、評価期間のデータが欠落	0	2 (1.4%)

例数 (%)

5) GS-US-236-0123 試験 : ラルテグラビル (RAL) + エムトリシタビン/テノホビル (FTC/TDF) によりウイルス抑制状態にある HIV-1 感染症患者を対象とした本剤への切り替え試験⁵⁾

RAL+FTC/TDF により少なくとも 6 ヶ月以上ウイルス抑制状態にある HIV-1 感染症患者 48 例に対し、本剤への切り替え試験を実施した。年齢 (中央値) は 44 歳、96%が男性、83%が白人であった。試験開始時の CD4 リンパ球数 (中央値) は 714 cell/ μ L で、クレアチニンクリアランス (中央値) は 105 mL/min であった。

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 12 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、48 例 (100%) であった。

6) 薬剤耐性

抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者¹⁾²⁾ :

GS-US-236-0102 試験, GS-US-236-0103 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, 96 週時, 144 週時又は早期に投与中止となった時点の血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL を超えた被験者の HIV-1 分離株 42 例 (6%, 42/701 例) の遺伝子解析の結果から, エルビテグラビル, エムトリシタビン又はテノホビルの主要耐性関連変異が 18 例 (43%, 18/42 例) に認められた。18 例のうち 13 例は投与後 48 週の間認められ, 3 例は 49 週から 96 週, 2 例は 97 週から 144 週の間認められた。最も高頻度で認められた変異は, HIV-1 逆転写酵素の M184V/I (17 例), エルビテグラビルの主要耐性関連変異であるインテグラーゼの T66I (2 例), E92Q (9 例), T97A (1 例), Q148R (3 例) 及び N155H (5 例) であった。また HIV-1 逆転写酵素の K65R (5 例) も認められた。エルビテグラビルの主要耐性関連変異を認めた HIV-1 株では, 副次変異として, インテグラーゼの H51Y, L68I/V, G70R, I73V, G140C, S153A, E157Q 及び G163R も認められた。インテグラーゼ及び逆転写酵素の解析結果が得られ, かつインテグラーゼの変異を認めた被験者 (14 例) は, M184I/V も認められた。表現型解析の結果, M184V/I を認めた HIV-1 分離株は, エムトリシタビンに対する感受性が, 野生株に対して 61 倍から 152 倍超低下した。エルビテグラビルの主要耐性関連変異を認めた HIV-1 株は, エルビテグラビルに対する感受性が 5.6 倍から 198 倍超低下した。

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³⁾⁴⁾ :

GS-US-236-0115 試験及び GS-US-236-0121 試験において, 投与後 48 週時に遺伝子型及び表現型解析の対象となった被験者に, 耐性変異の発現は認められなかった。

(3) 臨床薬理試験 : 忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験 : 用量反応探索試験

1) エルビテグラビル

GS-US-183-0105 試験⁶⁾ :

エルビテグラビルの至適用量を検討するために, 第 II 相試験が実施された。本試験の主要目的は, リトナビルでブーストしたエルビテグラビルが 3 種類の用量 (エルビテグラビル/リトナビル 20/100 mg, 50/100 mg 又は 125/100 mg) すべてにおいて, リトナビルでブーストした比較対照プロテアーゼ阻害薬 (ritonavir-boosted comparator protease inhibitor : CPI/r) に対して, 非劣性であるか否かを評価することであった。

血漿中 HIV-1 RNA 量 1,000 copies/mL 以上で, プロテアーゼ阻害薬に対する耐性遺伝子変異を少なくとも 1 つ有する HIV-1 感染症患者を対象として, 抗レトロウイルス療法による最適基礎治療 (optimized background therapy : OBT) との併用下で試験薬の投与を行った。当初, OBT については, プロテアーゼ阻害剤又は非核酸系逆転写酵素阻害剤を含まない 2 剤以上で構成すると規定したため, OBT は核酸系逆転写酵素阻害剤のみ, あるいは核酸系逆転写酵素阻害剤と enfuvirtide の併用のいずれかであったが, 投与 8 週目時点のデータを評価した独立データモニタリング委員会から試験実施計画書の変更勧告を受け, エルビテグラビル/リトナビル 20/100 mg 群の中止及びエルビテグラビル/リトナビル 50/100 mg 群及びエルビテグラビル/リトナビル 125/100 mg 群においてダルナビル又は tipranavir との併用を可能とする試験実施計画書の変更が行われた。

本試験における有効性の主要評価項目は, 血漿中 HIV-1 RNA 量のベースラインから投与 24 週目までの時間加重平均の変化 (DAVG) であった。ITT 解析対象集団は, 無作為化され, 試験薬の投与が少なくとも 1 回行われた 278 例とした。

以下に、血漿中 HIV-1 RNA 量のベースラインから投与 16 週目、24 週目及び 48 週目までの DAVG を示した。ITT 解析対象集団において、上記の各時点におけるエルビテグラビル／リトナビル 50/100 mg 群とエルビテグラビル／リトナビル 125/100 mg 群の DAVG は、CPI/r 群に対して非劣性が確認された。さらにエルビテグラビル／リトナビル 125/100 mg 群における投与 16 週目及び 24 週目の DAVG は、CPI/r 群に対して有意差が認められた。

これらの結果より、リトナビル併用下でのエルビテグラビルの至適用量は 125 mg と決定した。

DAVG の変化

DAVG (log ₁₀ copies/mL)	CPI/r (63 例)	エルビテグラビル/ リトナビル 50/100 mg (71 例)	エルビテグラビル/ リトナビル 125/100 mg (73 例)
投与 16 週目までの DAVG (DAVG16)			
平均値±S.D.	-1.15±1.21	-1.51±1.07	-1.68±1.17
CPI/r 比較 P 値	-	0.096	0.008
CPI/r との差 (95% CI)	-	-0.30 (-0.66,0.05)	-0.48 (-0.83,-0.13)
投与 24 週目までの DAVG (DAVG24)			
平均値 ± S.D.	-1.19±1.17	-1.44±1.07	-1.66±1.20
CPI/r 比較 P 値	-	0.29	0.021
CPI/r との差 (95% CI)	-	-0.19 (-0.54,0.17)	-0.42 (-0.77,-0.06)
投与 48 週目までの DAVG (DAVG48)			
平均値 ± S.D.	-1.32±1.12	-1.45±1.03	-1.68±1.21
CPI/r 比較 P 値	-	0.65	0.084
CPI/r との差 (95% CI)	-	-0.08 (-0.44,0.27)	-0.31 (-0.67,0.04)

その後、エルビテグラビル原薬及び製剤は商業化製造に向けた最適化が図られ、エルビテグラビル 150 mg を含有する新製剤は旧製剤の 125 mg 相当のバイオアベイラビリティを示しており、最終的に 150 mg を至適用量と決定した。

*本剤に含まれるエルビテグラビルは 150 mg である。

2) コビススタット

GS-US-236-0101 試験⁷⁾ :

コビススタットの至適用量を決定するため、配合錠を用いた試験を実施した。本試験では、エルビテグラビル 150 mg, エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 300 mg と用量を固定し、コビススタット 100 mg あるいは 150 mg の用量を含む 2 種類の配合錠を使用した。これらの配合錠とエルビテグラビル/リトナビル 150/100 mg を投与した際のエルビテグラビル曝露量の比較によってコビススタットの至適用量を検討した。

本試験の結果、コビススタット 100 mg を含有する配合錠では、エルビテグラビル/リトナビル 150/100 mg と比較して、エルビテグラビルの C_{max} 及び AUC_{tau} は同等であったが、 C_{tau} は 40% 低かった。コビススタット 150 mg を含有する配合錠では、エルビテグラビル/リトナビル 150/100 mg と比較して、エルビテグラビルの C_{max} は同等であったが、 AUC_{tau} は若干高く、十分なエルビテグラビルの C_{tau} を得ることが出来た。このことから、コビススタットの至適用量を 150 mg と決定した。

*本剤に含まれるコビススタットは 150 mg である。

3) エムトリシタビン製剤

101 試験, 102 試験⁸⁾⁹⁾ :

2 つの臨床試験で 101 例の患者に 1 日あたり 25~400 mg のエムトリシタビン製剤を単独療法として 10~14 日間投与し、エムトリシタビンの *in vivo* 活性を評価した。用量依存的な抗ウイルス作用が認められ、血漿中 HIV-1 RNA 量の試験開始時からの減少の中央値は、1 日投与量 25 mg (1 日 1 回投与) ~ 400 mg (200 mg 1 日 2 回投与) で $1.3\sim 1.9 \log_{10} \text{copies/mL}$ であり、200 mg 1 日 1 回投与で $1.6\sim 1.9 \log_{10} \text{copies/mL}$ であった。

*本剤に含まれるエムトリシタビンは 200 mg である。

4) テノホビル製剤

902 試験¹⁰⁾ :

抗レトロウイルス薬による治療を経験した患者 186 例を対象とし、継続中の抗レトロウイルス薬による治療にテノホビル製剤 (75 mg, 150 mg 又は 300 mg 1 日 1 回投与) 又はプラセボを 24 週間併用した結果、ウイルス学的指標においてテノホビル製剤投与群はいずれの投与量においてもプラセボ投与群と比べ有意に優れていたが、300 mg 投与群でその効果は最大であった。

*本剤に含まれるテノホビル製剤は 300 mg である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

[「V. 3. (2) 臨床効果」の項] 参照

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

① 腎障害の影響

エルビテグラビル及びコビススタット¹¹⁾：

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

エムトリシタビン¹²⁾：

クレアチニンクリアランスが30 mL/min未満の重度の腎機能障害を有する被験者における、エムトリシタビン200 mg単回投与時のエムトリシタビンのC_{max}及びAUCは、クレアチニンクリアランスが80 mL/min超の被験者に対し、それぞれ約30%及び約200%上昇した。また、クレアチニンクリアランスが30 mL/min以上50 mL/min未満の中等度の腎機能障害を有する被験者における、エムトリシタビン200 mg単回投与時のエムトリシタビンのC_{max}及びAUCは、クレアチニンクリアランスが80 mL/min超の被験者に対し、それぞれ約50%及び約120%上昇した。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩¹³⁾：

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、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩300 mg単回投与時のテノホビルの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、テノホビルのC_{max}及びAUCは約70%及び約560%上昇した。また、クレアチニンクリアランスが30 mL/min以上50 mL/min未満の中等度の腎機能障害を有する被験者における、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩300 mg単回投与時のテノホビルのC_{max}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、変化は認められず、AUCは約160%上昇した。

② 肝障害の影響

エルビテグラビル及びコビススタット¹⁴⁾：

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

エムトリシタビン：

肝機能障害を有する被験者における薬物動態は検討していない。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤¹⁵⁾：

中等度から重度の肝機能障害を有する被験者における、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩300 mg単回投与時のテノホビルの薬物動態を検討した。健康被験者に対し重度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスC）を有する被験者の場合では、C_{max}及びAUCはそれぞれ約40%上昇した。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

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. (3) 1) <日本人における成績>」の項

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

インテグラーゼ阻害薬：ラルテグラビルカリウム，ドルテグラビルナトリウム

薬物動態学的増強因子：リトナビル

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 アラフェナミドフマル酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

エルビテグラビル：

エルビテグラビルは、HIV-1 インテグラーゼの阻害薬である。インテグラーゼの阻害により、HIV-DNA の宿主 DNA への組み込みを抑え、HIV-1 プロウイルスの形成及びウイルス増殖を阻止する。エルビテグラビルは、ヒトトポイソメラーゼ I 及び II をいずれも阻害しない¹⁶⁾。

コビススタット：

コビススタットは、CYP3A の選択的な阻害薬である¹⁷⁾。

エムトリシタビン：

エムトリシタビンは、シチジンの合成ヌクレオシド誘導体であり、細胞内酵素によりリン酸化されエムトリシタビン 5'-三リン酸となる¹⁸⁾。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。哺乳類の DNA ポリメラーゼ α 、 β 、 ϵ 及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ に対するエムトリシタビン 5'-三リン酸の阻害作用は弱い¹⁹⁾。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩は、アデノシンーリン酸の非環状ヌクレオシド・ホスホン酸ジエステル誘導体である。テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩からテノホビルへの変換にはジエステルの加水分解が必要であり、その後細胞内酵素によりリン酸化を受け、テノホビル二リン酸となる²⁰⁾。テノホビル二リン酸は、HIV-1 逆転写酵素の基質であるデオキシアデノシン 5'-三リン酸と競合すること及び DNA に取り込まれた後に DNA 鎖伸長を停止させることにより、HIV-1 逆転写酵素の活性を阻害する。哺乳類の DNA ポリメラーゼ α 、 β 及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ に対するテノホビル二リン酸の阻害作用は弱い²¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用 (*in vitro*)

培養細胞を用いた *in vitro* 併用試験では、エルビテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビルの3薬併用による拮抗作用はなく、コビシスタットを加えても影響は認められなかった。

エルビテグラビル：

ヒト T リンパ芽球様細胞、単球/マクロファージ及び末梢血リンパ球初代培養細胞を用いて、HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対するエルビテグラビルの抗ウイルス活性を評価した。エルビテグラビルの EC₅₀ 値は 0.02~1.7 nM の範囲であった²²⁾。

コビシスタット：

コビシスタットは、HIV-1、HBV 及び HCV に対する抗ウイルス活性を有さず、またエルビテグラビル、エムトリシタビンあるいはテノホビルの抗ウイルス活性に対する拮抗作用は認められなかった²³⁾。

エムトリシタビン：

ヒト T リンパ芽球様細胞株、MAGI-CCR5 細胞株及び末梢血単核球初代培養細胞を用いて、HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対するエムトリシタビンの抗ウイルス活性を評価した。エムトリシタビンの EC₅₀ 値は、0.0013~0.64 μM の範囲であった^{24) 25)}。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：

ヒト T リンパ芽球様細胞株、単球/マクロファージ及び末梢血リンパ球初代培養細胞を用いて HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対するテノホビルの抗ウイルス活性を評価した。テノホビルの EC₅₀ 値は、0.04~8.5 μM の範囲であった。

2) 薬剤耐性 (*in vitro*)

エルビテグラビル：

In vitro 試験で誘導されたエルビテグラビルに対する感受性が低下した HIV-1 分離株には、インテグラーゼの T66A/I, E92G/Q, S147G 及び Q148R が主要変異として認められた。また主要変異を認めた HIV-1 分離株には、D10E, S17N, H51Y, F121Y, S153F/Y, E157Q, D232N, R263K 及び V281M も認められた。

エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：

エムトリシタビン又はテノホビルに対する感受性が低下した HIV-1 分離株を誘導した。エムトリシタビンに対する感受性低下は、HIV-1 逆転写酵素の M184V/I 変異と関連が認められた²⁶⁾。テノホビル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、EC₅₀ 値の野生株との比である fold-change (FC 値) は 2~4 倍に上昇した²⁷⁾。

3) 交差耐性

本剤の治療失敗例から分離した HIV-1 株は、インテグラーゼ阻害薬及び核酸系逆転写酵素阻害薬に対し様々な交差耐性を示し、その程度は特定のアミノ酸置換に応じて変化した。これらの HIV-1 株は、すべての非核酸系逆転写酵素阻害薬及びプロテアーゼ阻害薬に対して感受性を維持していた。

エルビテグラビル：

インテグラーゼ阻害薬の間で交差耐性が認められた。培養細胞系においてエルビテグラビル耐性ウイルスは、ラルテグラビルに対し様々な交差耐性を示し、その程度は HIV-1 インテグラーゼのアミノ酸置換の数や種類に応じて変化した。本剤のウイルス学的治療失敗例から検出された 4 種類のエルビテグラビルの主要耐性関連変異のうち、E92Q、Q148R 及び N155H の個々の変異は、エルビテグラビル及びラルテグラビルに対する感受性の低下を示し、FC 値はそれぞれ 32 倍以上及び 5 倍以上に上昇した。T66I は、エルビテグラビルに対する感受性が低下し、FC 値が 14 倍以上に上昇したが、ラルテグラビルに対する FC 値は 3 倍以下であった。3 種類のラルテグラビル主要耐性関連変異（Y143H/R、Q148H/K/R 及び N155H）のうち、Y143H を除くすべての変異がエルビテグラビルに対する感受性の低下を示し、FC 値は 5 倍以上に上昇した。

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

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：

核酸系逆転写酵素阻害薬の間で交差耐性が認められた。テノホビルにより出現した K65R 変異を持つ HIV-1 株は、アバカビル又はジダノシンが投与された患者においても出現することがある。K65R 変異を持つ HIV-1 株は、エムトリシタビン及びラミブジンに対する感受性も低下したため、K65R 変異ウイルスを有する患者では、これらの核酸系逆転写酵素阻害薬に対し交差耐性を示す可能性がある。平均 3 ヶ所のジドブジン関連変異（M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F 又は K219Q/E/N）を有する HIV-1 臨床分離株（20 例）では、テノホビルに対する感受性が低下し、FC 値は 3.1 倍に上昇した²⁸⁾。ジドブジン耐性関連変異がなく、L74V 変異ウイルスを有する患者（8 例）では、テノホビルの治療効果が低下した。Y115F 変異（3 例）、Q151M 変異（2 例）又は T69 挿入変異（4 例）を持つ患者のデータは限られているが、全例でテノホビルの感受性が低下していた。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

〔「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項〕参照

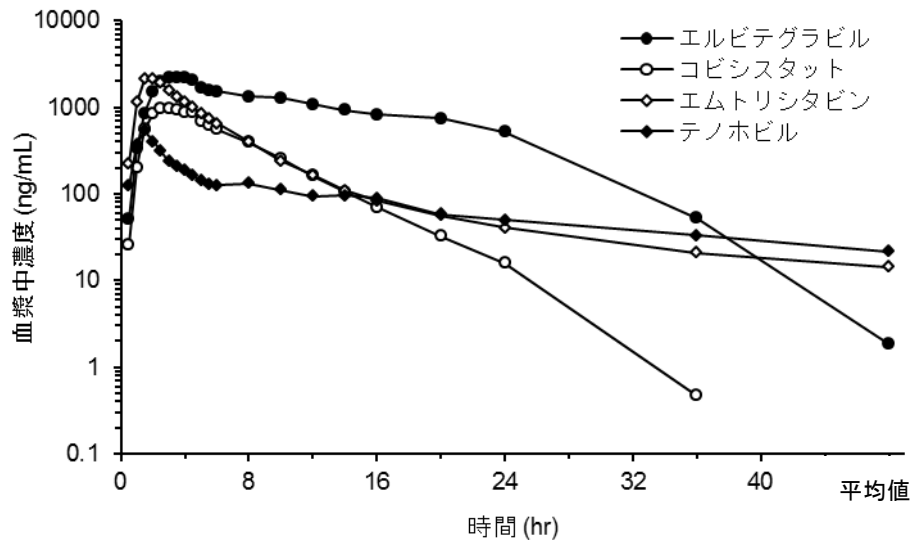
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与試験

① 日本人における成績²⁹⁾

健康成人男性 11 例に本剤 1 錠を普通食（413 kcal, 20%が脂肪由来）摂取後に単回経口投与した時のエルビテグラビル、コビススタット、エムトリシタビン及びテノホビルの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを示す。

単回経口投与時のエルビテグラビル、コビススタット、エムトリシタビン
及びテノホビルの血漿中濃度推移



単回経口投与時のエルビテグラビル、コビススタット、エムトリシタビン
及びテノホビルの薬物動態パラメータ

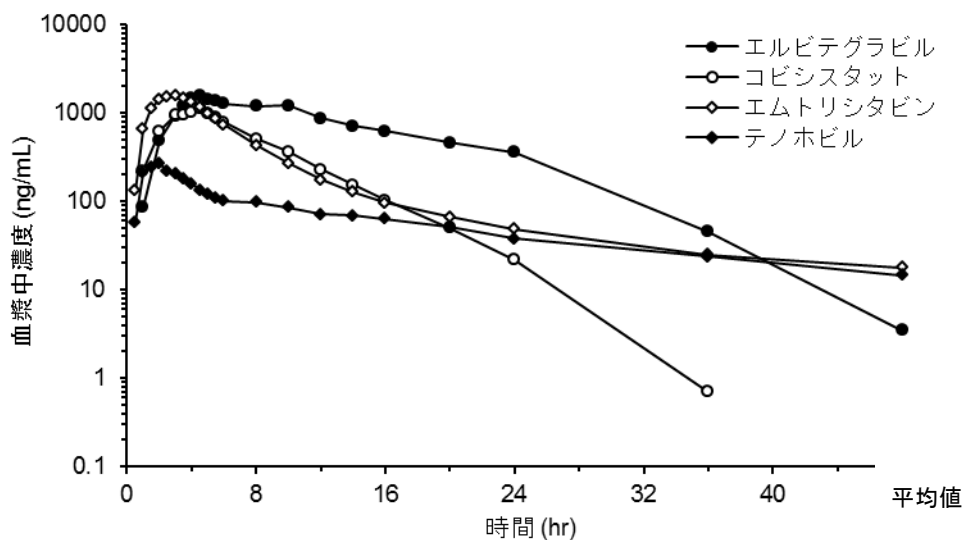
	エルビテグラビル	コビススタット	エムトリシタビン	テノホビル
T_{max}^{**} (hr) (最小値-最大値)	3.50 (2.50-4.00)	2.50 (2.00-4.50)	1.50 (1.00-2.50)	1.50 (0.50-2.00)
C_{max}^{***} ($\mu\text{g/mL}$)	2.3 ± 0.5	1.1 ± 0.2	2.3 ± 0.3	0.6 ± 0.1
$T_{1/2}$ (hr) ***	4.3 ± 1.0	3.1 ± 0.5	13.1 ± 2.1	15.6 ± 1.0
AUC_{inf}^{***} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	28.9 ± 5.9	6.7 ± 2.5	11.1 ± 1.2	4.3 ± 0.5

※中央値, ※※平均値±標準偏差

② 外国人における成績³⁰⁾

健康成人 24 例に本剤 1 錠を軽食（373 kcal，20%が脂肪由来）摂取後に単回経口投与した時のエルビテグラビル，コビススタット，エムトリシタビン及びテノホビルの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを示す。

単回投与時のエルビテグラビル，コビススタット，エムトリシタビン
及びテノホビルの血漿中濃度推移



単回経口投与時のエルビテグラビル，コビススタット，エムトリシタビン
及びテノホビルの薬物動態パラメータ

	エルビテグラビル	コビススタット	エムトリシタビン	テノホビル
T_{max} (hr) ※ (Q1,Q3) #	4.50 (4.00,5.00)	4.00 (3.00,4.50)	2.75 (2.00,3.00)	2.00 (1.50,2.50)
C_{max} (μg/mL) ※※ (%CV) ##	1.8 (31.5)	1.2 (35.5)	1.8 (28.8)	0.4 (29.2)
$T_{1/2}$ (hr) ※ (Q1,Q3) #	5.31 (4.74,6.66)	3.04 (2.72,3.70)	13.85 (11.84,18.55)	16.57 (15.01,17.25)
AUC_{last} (μg·hr/mL) ※※ (%CV) ##	20.4 (28.0)	8.0 (44.4)	10.3 (19.6)	2.8 (17.1)
AUC_{inf} (μg·hr/mL) ※※ (%CV) ##	21.1 (27.5)	8.1 (44.5)	10.7 (18.6)	3.1 (17.2)

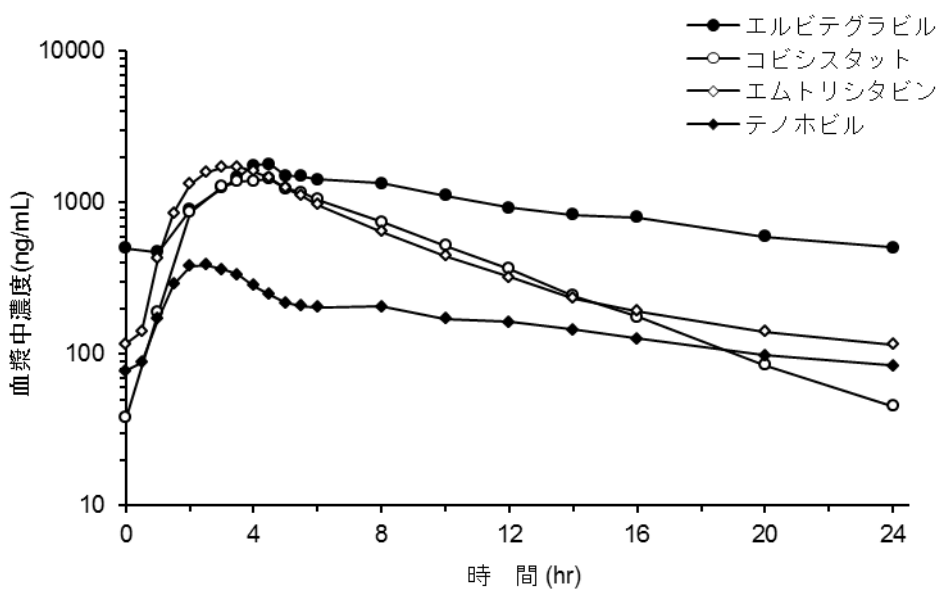
※中央値，※※平均値，#Q1，Q3：第1四分位，第3四分位，##CV：変動係数

3) 反復投与試験

①外国人の健康成人における成績³¹⁾

健康成人 39 例に本剤 1 錠を食後に反復経口投与した時の定常状態におけるエルビテグラビル、コビシスタット、エムトリシタビン及びテノホビルの血漿中濃度推移及び定常状態における薬物動態パラメータを示す。

反復経口投与時のエルビテグラビル、コビシスタット、エムトリシタビン
及びテノホビルの血漿中濃度推移



反復経口投与時のエルビテグラビル、コビシスタット、エムトリシタビン
及びテノホビルの薬物動態パラメータ

	エルビテグラビル	コビシスタット	エムトリシタビン	テノホビル
T_{max} (hr) ※ (Q1,Q3) #	4.50 (4.00,4.53)	4.00 (3.02,4.50)	3.00 (2.50,3.50)	2.50 (2.00,3.00)
C_{max} (µg/mL) ※※ (%CV) ##	1.9 (24.3)	1.5 (25.2)	1.9 (17.3)	0.5 (31.1)
C_{tau} (µg/mL) ※※ (%CV) ##	0.51 (41.3)	0.05 (88.1)	0.12 (27.3)	0.08 (26.7)
$T_{1/2}$ (hr) ※ (Q1,Q3)#	12.89 (8.61,14.34)	3.54 (3.13,4.11)	10.37 (9.00,12.04)	12.75 (11.30,14.81)
AUC_{tau} (µg·hr/mL) ※※ (%CV) ##	22.5 (26.7)	11.3 (28.5)	12.5 (19.8)	4.1 (24.1)

※中央値, ※※平均値, #Q1, Q3 : 第1四分位, 第3四分位, ##CV : 変動係数

②外国人の HIV-1 感染症患者における成績³²⁾

HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の第 II 相試験及び第 III 相試験において得られた薬物動態データを用いて、エルビテグラビル、コビシスタット、エムトリシタビン及びテノホビルの母集団薬物動態パラメータを推定した。母集団薬物動態解析の結果を示す。

本剤反復経口投与時のエルビテグラビル、コビシスタット、エムトリシタビン 及びテノホビルの薬物動態パラメータ

	エルビテグラビル ^{注1)}	コビシスタット ^{注2)}	エムトリシタビン ^{注2)}	テノホビル ^{注2)}
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.7 \pm 0.4 [0.4:3.7]	1.1 \pm 0.4 [0.1:2.1]	1.9 \pm 0.5 [0.6:3.6]	0.45 \pm 0.2 [0.2:1.2]
AUC_{tau} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	23.0 \pm 7.5 [4.4:69.8]	8.3 \pm 3.8 [0.5:18.3]	12.7 \pm 4.5 [5.2:34.1]	4.4 \pm 2.2 [2.1:18.2]
C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	0.45 \pm 0.26 [0.05:2.34]	0.05 \pm 0.13 [0.01:0.92]	0.14 \pm 0.25 [0.04:1.94]	0.10 \pm 0.08 [0.04:0.58]

平均値 \pm 標準偏差
[最小値：最大値]

注 1)母集団薬物動態解析に基づく推定値，419 例

注 2)ノンコンパートメント解析結果，61～62 例，コビシスタット C_{trough} のみ 53 例

4) 腎機能障害患者

エルビテグラビル及びコビシスタット¹¹⁾：

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

エムトリシタビン¹²⁾：

クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の重度の腎機能障害を有する被験者における，エムトリシタビン 200 mg 単回投与時のエムトリシタビンの C_{max} 及び AUC は，クレアチニンクリアランスが 80 mL/min 超の被験者に対し，それぞれ約 30%及び約 200%上昇した。また，クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の中等度の腎機能障害を有する被験者における，エムトリシタビン 200 mg 単回投与時のエムトリシタビンの C_{max} 及び AUC は，クレアチニンクリアランスが 80 mL/min 超の被験者に対し，それぞれ約 50%及び約 120%上昇した。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩¹³⁾：

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，テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 300 mg 単回投与時のテノホビルの 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，テノホビルの C_{max} 及び AUC は約 70%及び約 560%上昇した。また，クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の中等度の腎機能障害を有する被験者における，テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 300 mg 単回投与時のテノホビルの C_{max} 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，変化は認められず，AUC は約 160%上昇した。

5) 肝機能障害患者

エルビテグラビル及びコビシスタット¹⁴⁾：

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

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 ジソプロキシルフマル酸塩¹⁵⁾：

中等度から重度の肝機能障害を有する被験者における、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300 mg 単回投与時のテノホビルの薬物動態を検討した。健康被験者に対し重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス C）を有する被験者の場合では、 C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 40% 上昇した。

6) 妊娠中の HIV-1 感染症患者

[「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項] 参照

(4) 中毒域

該当資料なし

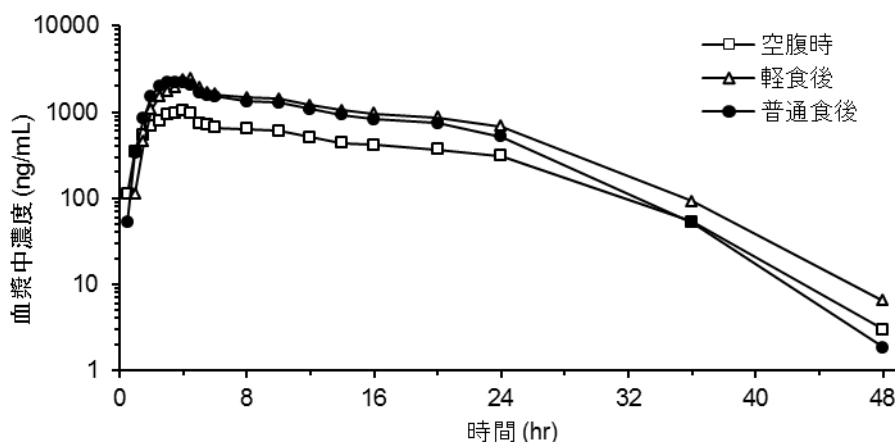
(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

① 日本人における成績²⁹⁾

健康成人男性 11 例に本剤 1 錠を空腹時に単回経口投与した場合、普通食（413 kcal）摂取時と比較して、エルビテグラビルの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 55% 及び 50% 低下し、テノホビルの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 28% 低下した。また、コビススタットの C_{max} は 7% 低下、 AUC_{inf} は 6% 上昇し、エムトリシタビンの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 13% 及び 2% 上昇した。一方、軽食（250 kcal）摂取時と普通食摂取時との比較では、いずれの成分も C_{max} 及び AUC_{inf} は同程度であった。

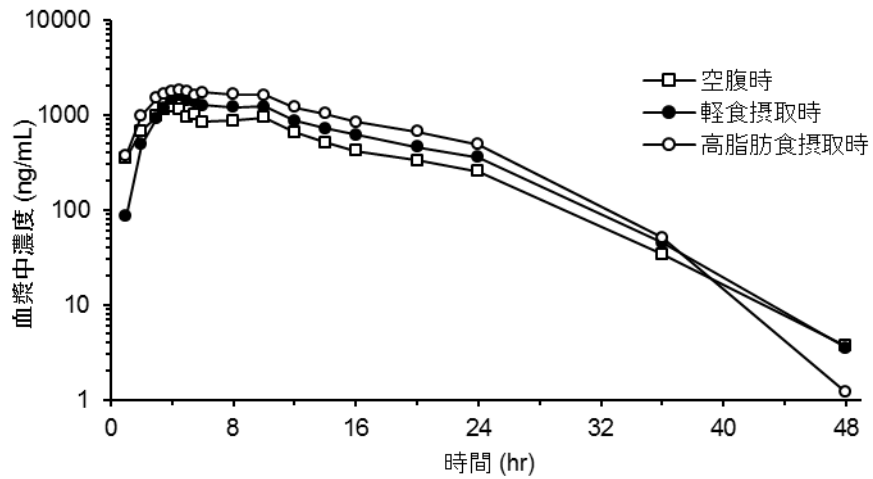
エルビテグラビルの血漿中濃度推移



② 外国人における成績³⁰⁾

健康成人 39 例に本剤 1 錠を空腹時に単回経口投与した場合、軽食（373 kcal 以下、20%が脂肪由来、日本人における成績ではほぼ普通食に該当）摂取時と比較してエルビテグラビル及びテノホビルの AUC_{inf} は、それぞれ平均 26% 及び 19% 低下した。コビススタット及びエムトリシタビンの AUC_{inf} は、それぞれ平均 3% 低下及び 5% 上昇した。また、高脂肪食（800 kcal 以下、50%が脂肪由来）摂取時と比較してエルビテグラビル及びテノホビルの AUC_{inf} は、それぞれ平均 46% 及び 19% 低下した。コビススタット及びエムトリシタビンの AUC_{inf} は、それぞれ平均 21% 及び 5% 上昇した。エルビテグラビルの空腹時、軽食摂取時及び高脂肪食摂取時の血漿中濃度推移を示す。

エルビテグラビルの血漿中濃度推移



2)併用薬の影響

[「VIII. 7. 相互作用」の項] 参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

エルビテグラビル³²⁾：

580 例のデータを用いた母集団薬物動態解析を実施したが、エルビテグラビル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。

コビスタット³³⁾：

504 例のデータを用いた母集団薬物動態解析を実施したが、コビスタット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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

エルビテグラビル³²⁾ :

580例から本剤若しくはコビシスタットでブーストしたエルビテグラビル経口投与後の血漿中濃度データ 7,783 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。

コビシスタット³³⁾ :

504例から本剤, コビシスタットでブーストしたエルビテグラビル若しくはコビシスタットでブーストしたエルビテグラビル経口投与後の血漿中濃度データ 9,584 点を収集し, 1-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) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

エルビテグラビル³⁴⁾ :

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

コビシスタット :

ヒト血漿蛋白に対する結合率は 97~98%であり³⁵⁾, 血液中濃度/血漿中濃度比は 0.5 であった¹⁷⁾。

エムトリシタビン :

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

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 :

ヒト血漿蛋白に対する結合率は 0.01~25 µg/mL の濃度範囲において濃度に依存せず 0.7%未満であった。

3. 吸収

該当資料なし

[「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項] 参照

<参考>

エルビテグラビル³⁶⁾ :

(*in vitro* 試験における結果) LLC-PK1 ブタ腎臓細胞単層膜を用いて実施した試験では、エルビテグラビルの膜透過性は、低透過性の対照物質であるマンニトールよりも高かった。*in vitro* のMDR1 発現細胞において、エルビテグラビルの極性輸送が示されたが、*in vivo* においてラット及びイヌでは排出によるバイオアベイラビリティの低下は確認されなかった。

(ラット及びイヌにおける成績) ラット及びイヌを用いてエルビテグラビル及び¹⁴C-エルビテグラビルの単回投与薬物動態試験を実施した(ラット: 1~10 mg/kg, イヌ: 1~10 mg/kg)。ラットではバイオアベイラビリティは中程度(30~35%)で、総放射能のバイオアベイラビリティと近かった(41%)。イヌにおいても、経口投与後の吸収は速やかであり、バイオアベイラビリティは中程度(26~33%)で、総放射能のバイオアベイラビリティと同程度であった(41%)。

コビシスタット³⁶⁾ :

(*in vitro* 試験における結果) Caco-2 細胞単層膜において、コビシスタットは頂端膜側から基底膜側への透過性が高く、排出は認められなかった。

(ラット, イヌ及びサルにおける成績) ラット, イヌ及びサルを用いて単回投与薬物動態試験を実施した(ラット: 5 mg/kg, イヌ: 5 mg/kg, サル: 6 mg/kg)。いずれの動物種においても、経口投与後のバイオアベイラビリティは低度又は低・中程度であったが(ラット: 33%, イヌ: 11%, サル: 7.3%), この原因として高い初回通過効果である可能性がある。

エムトリシタビン³⁶⁾ :

(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エムトリシタビン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、エムトリシタビン 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 ジソプロキシシルフマル酸塩³⁶⁾ :

(*in vitro* 試験における結果) Caco-2 細胞単層膜において、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩の透過性は濃度依存性があり、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。テノホビルの膜透過性はわずかで、膜外への排出もわずかであった。

(マウス, ラット, ウッドチャック, イヌ及びサルにおける成績) マウス, ラット, ウッドチャック, イヌ及びサルにおいて、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩単回経口投与のテノホビルの薬物動態を評価した。テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を経口投与した結果、吸収及びテノホビルへの変換は速やかで、すべての動物種においてテノホビルは投与 0.25~1.5 時間後に最高血漿中濃度に達し、消失は二相性を示した。最終相における消失半減期はラット, サル及びイヌがそれぞれ、約 7, 9 及び 60 時間であった。これらの動物種において、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を経口投与した時のテノホビルのバイオアベイラビリティは 20~46%であった。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

エルビテグラビル³⁶⁾³⁷⁾³⁸⁾ :

(ラットにおける成績) 雄のアルビノラットに対して¹⁴C-エルビテグラビルを 3mg/kg 経口投与した結果、投与後 0.5 時間の CNS 組織 (大脳, 小脳) において認められた濃度 (0.015~0.021µg/g) は、血漿中濃度 (1.181µg/g) の約 1~2% 以下であった。雄又は雌のアルビノラットに対して¹⁴C-エルビテグラビルを 10mg/kg 経口投与した結果、投与後 1 時間の CNS 組織 (脳及び脊髄) において認められた濃度 [雌雄: 定量限界 (0.105µg/g) 未満] は、血液中濃度 (雄: 0.692µg/g, 雌: 2.225µg/g) の約 5~15% 未満であった。また、ラットにリトナビルを前投与 (エルビテグラビル投与の 20 及び 2 時間前に 20mg/kg を経口投与) した場合においても脳内移行に変化は認められなかった (雌雄共に定量下限未満)。

コビスタット³⁶⁾ :

(ラットにおける成績) ¹⁴C-コビスタットを雄のアルビノラット及び有色ラットに 10 mg/kg 経口投与した結果、投与後 1 時間の CNS 組織 (脳及び脊髄) において認められた濃度 (アルビノ: 0.0477µg/g 若しくは定量下限未満, 有色ラット: 定量下限未満及び 0.0466µg/g) は、血漿中濃度 (アルビノ: 1.060µg/g, 有色ラット: 1.840µg/g) の 4.5% 未満及び 2.5% 未満であった。

エムトリシタビン³⁶⁾ :

(サルにおける成績) サル (4 例) に ¹⁴C-エムトリシタビン 200 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 時間後の CNS 組織 (脳及び脳脊髄液[CSF]) において認められた濃度 (2.2~2.4µg/g) は、血漿中濃度 (77µg/g) の約 3% であった。

(ラットにおける成績) ラット (26 例) に ¹⁴C-エムトリシタビン 200 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 時間後の CNS 組織において認められた濃度 (1.1~5.4µg/g) は、血漿中濃度の約 2~10% であった。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩³⁶⁾ :

(イヌにおける成績) ¹⁴C-テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 時間後の放射能は脳を除くすべての組織より検出された。

(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³⁹⁾⁴⁰⁾ :

(マウスにおける成績) 妊娠マウス (7 例) にエムトリシタビン 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エムトリシタビン濃度は母体 137 µg/mL, 胎児 56 µg/mL であった。胎児/母体薬物濃度比は約 0.4 であり、エムトリシタビン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) にエムトリシタビン 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エムトリシタビンの全身曝露量 (AUC 及び C_{max}) は、母動物、胎児のいずれにおいても用量と共に線形に上昇した。胎児/母体薬物濃度比は、すべての用量において約 0.4~0.5 であり、エムトリシタビンの胎児への移行が認められた。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：

(サルにおける成績) テノホビル 30 mg/kg/日を妊娠 111, 115, 127, 134, 140 及び 150 日目に皮下投与したとき、投与 30 分後の胎児と母体の血清中テノホビル濃度の比は 0.17 ± 0.07 (平均値 \pm 標準偏差) であり、テノホビルの胎児への移行が認められた。

(3) 乳汁への移行性

本剤服用中は授乳を中止させること。[テノホビル及びエムトリシタビンのヒト乳汁への移行が報告されている⁴¹⁾。なお、エルビテグラビル及びコビススタットのヒト乳汁への移行は不明である。動物実験(ラット)においてエルビテグラビル、コビススタット及びテノホビルの乳汁への移行が報告されている。また、女性のHIV感染症患者は、乳児のHIV感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。]

<参考>

エルビテグラビル³⁶⁾：

(ラットにおける成績) ラットにおける出生前/出生後の発生毒性試験の一部として、ラット乳汁中へのエルビテグラビルの排泄を評価した(30~2,000 mg/kg/日)。授乳 14 日目の乳汁中エルビテグラビル濃度が母動物への投与量に依存して増加し、母動物への投与 30 分後にエルビテグラビルの乳汁/血漿比が 0.1 であったことから、血漿から乳汁への分布がわずかではあるが検出可能であることが示された。

コビススタット³⁶⁾：

(ラットにおける成績) ラットにおける出生前/出生後の発生毒性試験の一部として、ラット乳汁中へのコビススタットの排泄を評価した(10~75 mg/kg/日)。授乳 10 日目の投与 2 時間後の乳汁検体からコビススタットが検出され、乳汁/血漿比は 1.3~1.9 であった。

エムトリシタビン：該当資料なし

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩³⁶⁾：

(ラットにおける成績) 50~600 mg/kg/日経口投与時の乳汁中のテノホビルの濃度は血漿中濃度の~23.5%であり、テノホビル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. 4. (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>

エルビテグラビル³⁶⁾：

(ラットにおける成績) 雄又は雌のアルビノラットに対して ¹⁴C-エルビテグラビルを 3 mg/kg 又は 10 mg/kg 経口投与した結果、放射能は高血流臓器(肝臓、副腎、腎臓、心臓、肺及び脾臓)に速やかに分布し、眼及び脳への分布は相対的に少なかった。組織内放射能濃度は、血漿中濃度とほぼ並行して低下し、投与 96 時間後までに検出できないレベル又は微量となった。組織/血漿中濃度比は、肝臓及び消化管を除き、概ね 1 未満であった。

ラットにリトナビルを前投与(エルビテグラビル投与の 20 及び 2 時間前に 20 mg/kg を経口投与)すると、エルビテグラビル由来の組織内放射能濃度は血漿中濃度と並行して上昇したが、分布パターンは変化しなかった(特にエルビテグラビルの脳内移行は認められなかった)。

コビススタット³⁶⁾：

(ラットにおける成績) ¹⁴C-コビススタットをアルビノラット及び有色ラットに経口投与した結果、放射能はほとんどの組織に速やかかつ広範に分布した。概して、放射能は腺組織と排泄臓器で高値を示

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、副腎、腎臓及び下垂体であった。また、眼、脊髄・脳、骨及び副生殖器の放射能濃度は低かった。脳、脊髄及び精巣における放射能濃度は低く、血液 - 脳関門及び血液 - 精巣関門の通過性は極めて低いことが示唆された。

有色ラットの放射能分布パターンはアルビノラットと非常によく似ていたが、眼のぶどう膜では有色ラットの方が高濃度であった。また、有色部の皮膚では、白色部と比べて高濃度の放射能が検出されたことから、コビススタットとメラニンが結合することが示唆された。組織内放射能濃度は血漿中濃度とほぼ並行して低下した。有色ラットのメラニン含有組織では、放射能の滞留時間が長かったが、濃度の低下が認められ、組織との結合は可逆的であることが確認された。

エムトリシタビン³⁶⁾：

(サルにおける成績) サル (4 例) に ¹⁴C-エムトリシタビン 200 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 時間後の 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 ¹⁴C-エムトリシタビン 200 mg/kg を単回経口投与したとき、検討した 54 組織のすべてに放射能は検出された。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 8 時間後までに検出不可能な濃度まで低下し、投与 72 時間後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 ジソプロキシシルフマル酸塩³⁶⁾：

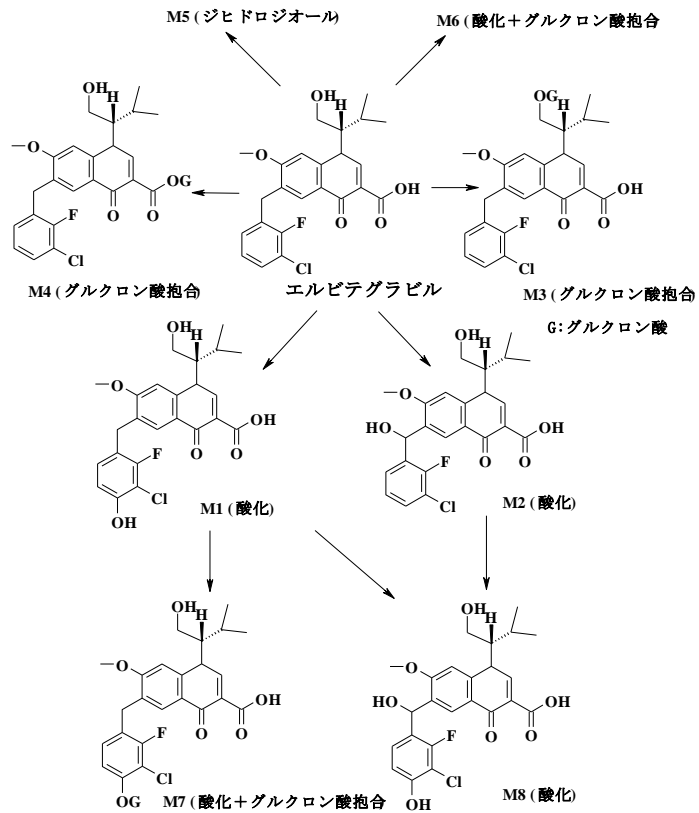
(イヌにおける成績) ¹⁴C-テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 時間後の放射能は脳を除くすべての組織より検出された。大部分の放射能 (>66%) は消化管、空腸組織及び肝臓に存在し、放射能濃度は胆汁、腎臓、肝臓及び空腸が最も高かった。投与 6 時間後にはすべての組織で放射能が減少した。投与 24 時間後では腎臓、肝臓及び腸内容物の放射能濃度が高かった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

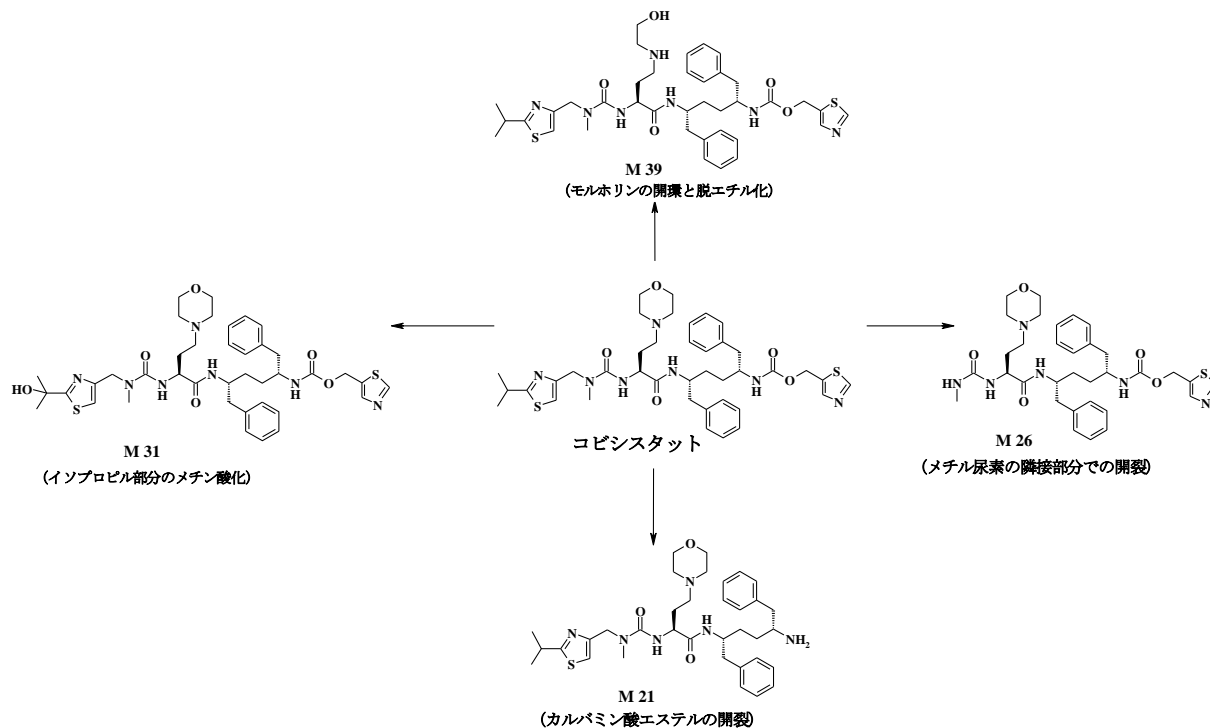
エルビテグラビル³⁶⁾ :

エルビテグラビルの主要代謝経路は、クロロフルオロフェニル基の水酸化による M1 の生成と、カルボン酸部分のグルクロン酸抱合による M4 の生成である。



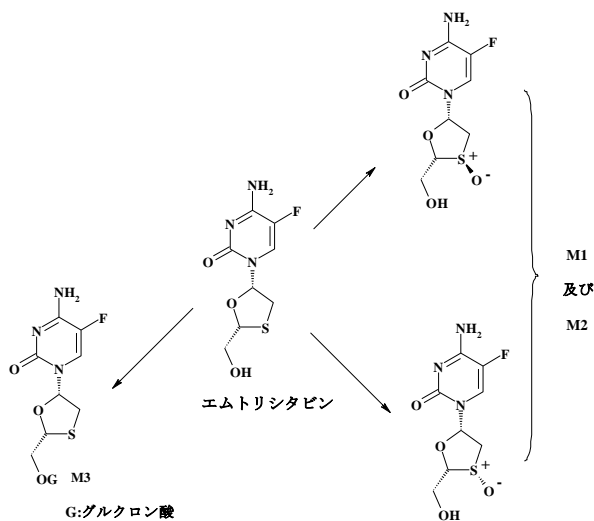
コビシスタット³⁶⁾ :

コビシスタットの主要代謝経路は、イソプロピル部分のメチン酸化 (M31) , メチル尿素の隣接部分での開裂 (M26) , カルバミン酸エステルの開裂 (M21) 及びモルホリンの開環と脱エチル化 (M39) である。これらの経路と他の酸化的代謝経路の組み合わせも認められた。また、コビシスタットのグルクロン酸抱合体は検出されていない。



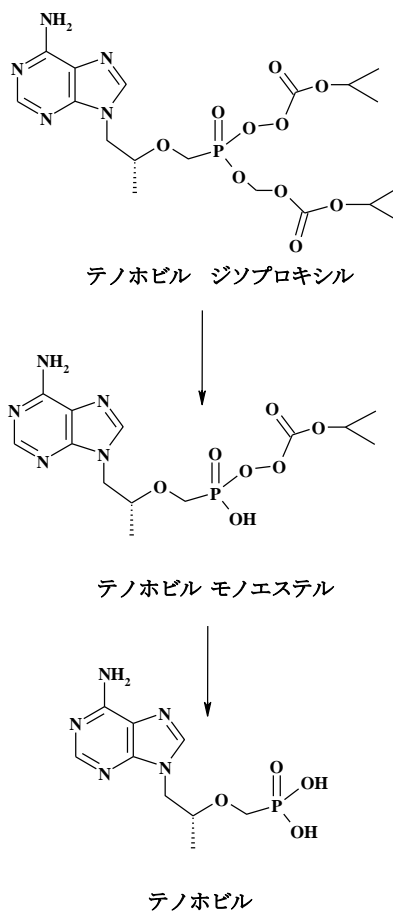
エムトリシタピン⁴²⁾ :

健康成人 5 例を対象とし、エムトリシタピン製剤 (200 mg 1 日 1 回、空腹時) 反復投与後、¹⁴C-エムトリシタピン 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%) に完全に回収された。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回収された。エムトリシタピンの代謝は、チオール部分の酸化による 3'-スルホキシドジアステレオマーの生成 (M1 及び M2、投与量の 9%) とグルクロン酸抱合による 2'-O-グルクロニドの生成 (M3、投与量の 4%) から成る。その他の代謝物は確認されていない。



テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩³⁶⁾ :

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩は活性成分をテノホビルとするジエステル化プロドラッグであり、経口投与後、速やかにテノホビルに代謝され、その後細胞内でテノホビルニリン酸に代謝される。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

エルビテグラビル⁴³⁾ :

肝ミクロソーム及び CYP アイソザイムを用いた *in vitro* 試験において、エルビテグラビルは主に CYP3A により代謝され、また、UGT1A1/3 により、グルクロン酸抱合を受けた。

コビスタット¹⁷⁾⁴⁴⁾ :

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

エムトリシタピン⁴²⁾⁴⁵⁾ :

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-エムトリシタピ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。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩⁴⁶⁾ :

経口投与後、速やかにテノホビルに代謝され、その後、細胞内でテノホビルニリン酸に代謝された。*in vitro* 試験において、テノホビル ジソプロキシル及びテノホビルはいずれも CYP の基質ではないことが示された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

エルビテグラビル：

代謝物の活性の有無：

ヒト T リンパ球系細胞 (MT-2) 株に感染させた HIV-1/IIIB に対するエルビテグラビル、代謝物 M1 及び M4 の抗ウイルス作用 (EC₅₀) は、それぞれ 0.6, 5.6 及び 4 nM であった⁴⁷⁾。

代謝物の比率：

リトナビルでブーストした ¹⁴C-エルビテグラビルを投与したところ、投与量の 6.7% が主にグルクロン酸抱合体 (代謝物 M4) 及び酸化体のグルクロン酸抱合体 (M7 等) として尿中に回収され、未変化体のエルビテグラビルは検出されなかった³¹⁾。

コビシスタット：

該当資料なし

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. 5. (1)代謝部位及び代謝経路」の項] 参照

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：

代謝物の活性の有無：細胞内での代謝物であるテノホビルニリン酸が活性本体

代謝物の比率：該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

エルビテグラビル：

該当資料なし

コビシスタット：

該当資料なし

エムトリシタビン：

該当資料なし

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：

[「VII. 2. 薬物速度論的パラメータ」の項] 参照

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

エルビテグラビル：

健康被験者に本剤 1 錠を反復投与した時のエルビテグラビルの消失半減期は、約 12.9 時間 (中央値) であった³¹⁾。

<参考>

健康被験者にリトナビル 100 mg でブーストして ¹⁴C-エルビテグラビル 50 mg を単回投与したところ、投与量の 94.8% が糞中に、6.7% が尿中に排泄された³⁴⁾。

コビシスタット：

健康被験者に本剤 1 錠を反復投与した時のコビシスタットの消失半減期は、約 3.5 時間 (中央値) であった³¹⁾。

<参考>

健康被験者にコビシスタット 150 mg を 6 日間反復投与した後に ¹⁴C-コビシスタット 150 mg を単回投与したところ、投与量の 86.2% が糞中に、8.2% が尿中に排泄された⁴⁴⁾。

エムトリシタビン：

健康被験者に本剤 1 錠を反復投与した時のエムトリシタビンの消失半減期は、約 10.4 時間（中央値）であった³¹⁾。

<参考>

健康被験者にエムトリシタビン 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%は糞中に回収された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⁴⁸⁾。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：

健康被験者に本剤 1 錠を反復投与した時のテノホビルの消失半減期は、約 12.8 時間（中央値）であった³¹⁾。

<参考>

HIV-1 感染症患者にテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 300 mg 1 日 1 回食後反復経口投与したところ、投与量の 32%（テノホビル換算）が 24 時間以内に尿中に排泄され、テノホビルを静脈内投与した場合は、投与量の 70~80%が 72 時間までに、テノホビルとして尿中に排泄された⁴⁹⁾。腎クリアランスは推定クレアチニンクリアランスを超えていると考えられたことから、糸球体ろ過と尿細管への能動輸送による腎排泄が示唆された⁵⁰⁾。

(2) 排泄率

〔「VII. 6. (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*)

エルビテグラビル：

該当資料なし

コピシスタット：

該当資料なし

エムトリシタビン⁵¹⁾：

健康成人 5 例を対象とし、エムトリシタビン製剤（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、定常状態でのヒト末梢血単核球（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 ジソプロキシシルフマル酸塩²⁰⁾：

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩の活性体であるテノホビル二リン酸の細胞内半減期は休止期及びフィトヘモアグルチニンで活性化させたヒト末梢血単核球（PBMC）において、それぞれ約 50 時間及び約 10 時間であった。

7. トランスポーターに関する情報

<参考>

エルビテグラビル：

エルビテグラビルは、P-gp, BCRP, OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である⁵²⁾。また、P-gp, BCRP, OATP1B3 及び MATE1 に対する阻害作用が認められた (IC₅₀ 値: それぞれ, 69.7, 88.9, 0.44 及び 2.0 μM)⁵³⁾。

コビシスタット：

コビシスタットは、P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 及び OCT2 の基質である⁵⁴⁾。また、P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, OCT1, OCT2, OCTN1, MRP1, MRP2 及び MRP4 に対する阻害作用が認められた (IC₅₀ 値: それぞれ, 36, 59, 6.5, 3.5, 1.88, 1.87, 33.5, 14.7, 14.4, 2.49, 45-90, 45-90 及び 20.7 μM)⁵⁵⁾。

エムトリシタビン：

エムトリシタビンは、OAT3 の基質である⁵⁶⁾。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：

テノホビル ジソプロキシシルは P-gp 及び BCRP の基質である⁵⁷⁾。

テノホビルは OAT1, OAT3 及び MRP4 の基質である⁵⁸⁾。また、OAT1 に対する弱い阻害作用を示した⁵⁹⁾。

8. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

エルビテグラビル：

エルビテグラビルは血漿蛋白結合率が高いため、血液透析又は腹膜透析によって十分に除去される可能性は低い。

コビシスタット：

コビシスタットは血漿蛋白結合率が高いため、血液透析又は腹膜透析によって十分に除去される可能性は低い。

エムトリシタビン：

エムトリシタビン製剤 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エムトリシタビンの投与量の約 30% が除去された (血液流量 400 mL/min, 透析液流量 600 mL/min)。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：

テノホビル製剤 300 mg 単回投与時の血液透析による除去率は 54% で、血液透析患者にテノホビル製剤 300 mg を単回投与した時には 4 時間の血液透析により投与量の約 10% が除去された。

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

【警告】

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

（解説）

本剤の含有成分であるエムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩はいずれも B 型肝炎ウイルス（HBV）に対し抗ウイルス活性を有しており、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩は海外及び国内で B 型慢性肝炎に対する適応を取得しているが、HBV と HIV-1 の重複感染患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

海外では HBV と HIV-1 の重複感染患者においてエムトリシタビン又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤の投与中止後に B 型慢性肝炎が悪化した症例が報告されている。また、エムトリシタビン製剤が投与された HBV 感染患者において、肝代償不全及び肝不全を伴う B 型肝炎の悪化も海外で報告されている。

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（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 次の薬剤を投与中の患者：カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴタミン酒石酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、アスナプレビル、バニプレビル、シンバスタチン、ピモジド、シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ）、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル（アドシルカ）、プロナンセリン、アゼルニジピン、リバーロキサバン、トリアゾラム、ミダゾラム、ロミタピドメシル酸塩（「相互作用」の項参照）
- (3) 腎機能又は肝機能障害がありコルヒチンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

（解説）

- (1) 海外で実施された GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験の投与後 144 週時において、本剤が投与された 701 例中に薬物過敏症（1 例、0.1%）が報告されており、発疹（18 例、2.6%）及び全身性そう痒症（10 例、1.4%）等の皮膚過敏症症状が発現も報告されている。また、GS-US-236-0115 試験、GS-US-236-0121 試験及び GS-US-236-0123 試験の投与後 48 週時において、本剤が投与された 632 例中に、発疹（5 例、0.8%）及び全身性そう痒症（3 例、0.5%）等の皮膚過敏症症状が発現が報告されている。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) [「VIII. 7. 相互作用」の項] 参照

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

[「V. 治療に関する項目」の項] 参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

〔「V. 治療に関する項目」の項〕参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎機能障害のある患者〔中等度及び重度の腎機能障害のある患者では、エムトリシタビン及びテノホビルの血中濃度が上昇する（「薬物動態」の項参照）。〕
- (2) 重度の肝機能障害のある患者〔エルビテグラビルの血中濃度が上昇する可能性がある（「薬物動態」の項参照）。〕

（解説）

- (1) エムトリシタビン及びテノホビルの主要排泄経路は腎であり、腎機能障害を有する患者においてはエムトリシタビン及びテノホビルの薬物動態パラメータが上昇する。よって、腎機能障害を有する患者には慎重に投与すること。
また、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配合錠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既往、合併のある患者が含まれていた。
- (2) 海外の臨床試験（GS-US-183-0133 試験）において、中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B）を有する被験者にコビシタット及びエルビテグラビルを投与した結果、健康被験者と比較してコビシタットの血中濃度に変化はみられなかったが、エルビテグラビルの AUC_{0-24} が 35% 上昇したとの報告がある。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス C）を持つ HIV-1 感染症患者においても、本剤の投与によりエルビテグラビルの血中濃度が上昇する可能性があるため、慎重に投与すること。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
 - 1) 本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、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。
 - 2) 本剤の長期投与による影響については現在のところ不明であること。
 - 3) 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者への HIV 感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。
 - 4) 担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
 - 5) 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること（「相互作用」の項参照）。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。

(解説)

- (1) 本剤の使用に際しては、次の事項について患者又はそれに代わる適切な方によく説明し、同意を得た後に使用すること。
 - 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。本剤を含む抗 HIV 薬の投与により、血漿中 HIV-1 RNA 量の減少及び CD4 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 関連疾患が進行、発症する可能性がある。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。
 - 2) GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験では、投与後 144 週時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、現時点で本剤の 144 週を超える長期投与における有効性と安全性に関する結論は得られていない。
 - 3) 本剤を含む抗 HIV 薬の投与による HIV の完全な除去は確認されていない。血漿中 HIV-1 RNA 量が検出限界以下となり、CD4 リンパ球数が増加しても体内に HIV が存在する可能性があるため、性的接触又は血液汚染等によって他の人に感染する可能性は否定できない。
 - 4) 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の指示通りの用法及び用量を守るよう指導すること。
 - 5) 本剤に含まれるコピシスタットは CYP3A 及び CYP2D6 を阻害し、P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 及び MATE1 を含むトランスポーターを阻害する。そのため、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。

(2) 本剤は、CYP3A の選択的阻害薬であるコビスタットを含有するため、CYP3A により主として代謝される薬剤と併用する場合には、併用薬の血中濃度モニタリングを行う、診察回数を増やす、また必要に応じて併用薬の減量を考慮する等、慎重に投与すること（「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照）。

(解説)

本剤の含有成分であるコビスタットは CYP3A を選択的に阻害するため、CYP3A で代謝される薬剤と併用した場合、併用薬の血中濃度が上昇し、併用薬に関連した有害事象が発現する可能性がある。そのため、併用薬の血中濃度のモニタリングや診察回数を増やす、また必要に応じて併用薬の減量を考慮する等、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

(3) 本剤は、HIV-1 感染症に対して 1 剤で治療を行うものであるため、他の抗 HIV 薬と併用しないこと。また、コビスタットと類似の薬理作用を有しているリトナビルを含む製剤、及びエムトリシタビンと類似の薬剤耐性、ウイルス学的特性を有しているラミブジンを含む製剤と併用しないこと。

(解説)

本剤は、エルビテグラビル、コビスタット、エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の 4 成分を含有しており、治療経験がない HIV-1 感染症患者に対して 1 剤で治療を行うことができる。そのため、本剤のみで HIV に対する作用が期待できることから、他の抗 HIV 薬と併用しないこと。リトナビルはコビスタットと同様に CYP3A 阻害作用を有するため、リトナビルを含む製剤と併用しないこと。また、エムトリシタビン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、エムトリシタビンと同様に M184V/I が主であり、ラミブジンとエムトリシタビンの薬剤耐性を含むウイルス学的特性は類似しているためラミブジンを含む製剤とも併用しないこと。

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

(解説)

本剤の含有成分であるエムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩は、他の核酸系逆転写酵素阻害薬に比べて、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弱いことから、乳酸アシドーシスを含むミトコンドリア毒性を発現する可能性は比較的低いと考えられる。GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験において乳酸アシドーシスの発現は認められていないが、エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシル配合錠の国内の使用経験において報告されているため、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。

- (5) 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、**免疫再構築炎症反応症候群**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)

日和見疾患を有する HIV 感染患者において、抗 HIV 療法開始後に血漿中 HIV-1 RNA 量の減少と CD4 リンパ球数の増加に伴って発現する炎症を主体とした日和見感染症、AIDS 関連悪性腫瘍、肝炎等の増悪症状は免疫再構築炎症反応症候群と呼ばれている。日和見疾患を有する HIV 感染患者において抗 HIV 療法を開始する場合には、免疫再構築炎症反応症候群の発現に常に注意をする必要がある。

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ったことから、これらの自己免疫疾患の発現について注意する必要がある。

- (6) 本剤投与前にクレアチニンクリアランス、尿糖及び尿蛋白の検査を実施すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者には血清リンの検査も実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。

(解説)

本剤の含有成分であるテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤において、重大な副作用として腎不全、近位腎尿管機能障害又はファンコニー症候群といった重度の腎機能障害が報告されており、定期的に検査を行う等観察を十分に行うよう注意喚起がなされている。加えて、テノホビル又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の毒性試験（ラット、マウス、イヌ、サル）において、ヒトの 10 倍程度の曝露量（AUC 換算）で、血中クレアチニン増加、BUN 増加、尿糖、蛋白尿、高リン酸尿、高カルシウム尿、血中リン減少が認められている。テノホビルは腎尿管に作用し、リン酸塩の再吸収を抑制することにより、血中のリン酸塩を減少させる可能性も示唆されている。そのため、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤の添付文書において、重要な基本的注意として、腎機能障害の既往、合併又はリスクを有する患者では、血中クレアチニン、血中リン酸塩の変動を注意深く観察することが明記されている。一方、コビススタットはクレアチニンの腎トランスポーターに対する阻害作用を有していることから、コビススタットを含有する本剤の投与後は腎機能障害を伴わない血清クレアチニンの上昇及びクレアチニンクリアランスの低下が認められている。

したがって、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩とコビススタットを含有する本剤の使用においては、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩による尿管障害とコビススタットによる血清クレアチニンの上昇及びクレアチニンクリアランスの低下について、注意する必要がある。本剤投与中の腎機能モニタリングの一環として、投与前にクレアチニンクリアランス、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こと。また、腎機能障害のリスクを有する患者に対しては、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤の重要な基本的注意と同様に、上記腎機能検査に加え、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適切な処置を行うこと。

また、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤の臨床使用において、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において重度の腎機能障害の副作用が報告されている。そのため、腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。

(7) テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩を含む多剤併用療法を長期間行った患者において、骨粗鬆症が現れ、大腿骨頸部等の骨折を起こした症例が報告されている。長期投与時には定期的に骨密度検査を行う等骨密度減少に注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩の試験において、144 週間の投与により腰椎と大腿骨頸部の骨密度の減少が見られている。骨密度の減少した患者の大部分は、投与開始後 24～48 週目にかけて発現し、以降は 144 週目まで持続していた。

(解説)

海外で実施された GS-US-236-0103 試験に参加した被験者のうち、120 名を対象に DEXA による骨密度の評価を行った。投与後 48 週時における腰椎及び大腿骨頸部の平均骨密度は、投与開始時と比較して本剤投与群でそれぞれ $2.5 \pm 3.3\%$ 及び $3.1 \pm 2.6\%$ (平均 \pm 標準偏差) 減少し、対照群であるアタザナビル/リトナビル+エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩投与群で $3.3 \pm 3.1\%$ 及び $3.9 \pm 2.8\%$ (平均 \pm 標準偏差) 減少したが、その後 BMD の低下は概ね安定化し、投与後 144 週時まで悪化しなかった。

また、海外で実施されたテノホビル製剤を用いた 903 試験⁶⁰⁾では、テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩+ラミブジン+エファビレンツ投与群の 144 週投与により、腰椎及び大腿骨頸部の骨密度が投与開始時と比較してそれぞれ $2.2 \pm 3.9\%$ 及び $2.8 \pm 3.5\%$ (平均 \pm 標準偏差) 減少した。一方、対照群であるサニルブジン+ラミブジン+エファビレンツ投与群では、それぞれ $1.0 \pm 4.6\%$ 及び $2.4 \pm 4.5\%$ (平均 \pm 標準偏差) 減少した。腰椎の骨密度については対照群と比べてテノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩+ラミブジン+エファビレンツ投与群で有意な減少を示したが、大腿骨頸部は両群とも同様な減少率を示した。骨代謝に関連する生化学マーカーである骨型アルカリホスファターゼ、血清オステオカルシン、血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド及び尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチドの増加が認められ、骨代謝回転の亢進が示唆された。また、血清副甲状腺ホルモン及び 1, 25-ビタミン D の増加も認められたが、骨型アルカリホスファターゼ以外は正常範囲内の変動であった。

HIV 感染症患者では、複合的な要因により一般人に比べ骨密度低下の発現が高いと言われているため、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に本剤を投与する際には、十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。

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

(解説)

海外のエムトリシタビン製剤の臨床試験では、エムトリシタビン 200 mg 単回投与時の C_{max} は、アジア系人種（健康成人 3 例）では 3.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であるのに対し、白人及びヒスパニックではそれぞれ 2.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 2.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、1.6 倍の高値を示した。また、定常状態の C_{max} についても同様の傾向が認められた。

一方、日本人健康成人 6 例を対象としたエムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠単回投与時の薬物動態試験では、エムトリシタビンの薬物動態は外国人での結果とほぼ同様であったと報告されている⁶¹⁾が、定常状態における薬物動態及びアジア系の HIV 感染症患者の薬物動態は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。

(9) エムトリシタビン製剤の試験において皮膚変色が発現し、その発現頻度は有色人種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)

海外のエムトリシタビン製剤の臨床試験において、エムトリシタビン製剤を投与した 580 例のうち、皮膚変色の副作用が 10 例（1.7%）に報告された。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傾向が認められている。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かった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。

7. 相互作用

エルビテグラビル：

CYP3A で代謝され、CYP2C9 に対する弱い誘導作用を有する⁴³⁾。

コビシタット：

CYP3A 及び一部が CYP2D6 で代謝され、CYP3A 及び CYP2D6 を阻害する¹⁷⁾。また OCT2 の基質であり⁶²⁾、P-gp, BCRP, OATP1B1 及び OATP1B3 を含むトランスポーターを阻害する⁶³⁾。

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^{48) 49)}。また、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩は CYP1A をわずかに阻害する⁶⁴⁾。

(1) 併用禁忌とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバマゼピン (テグレトール等) フェノバルビタール (フェノバル等) フェニトイン (アレビアチン等) ホスフェニトイン (ホストイン) リファンピシン (リファジン等) セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort : セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	エルビテグラビル及びコビシタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。	これら薬剤の CYP3A 及び P-gp の誘導作用によるため。

(解説)

これらの薬剤は CYP3A の誘導作用を有するため、本剤と併用した場合、エルビテグラビル及びコビシタットの代謝が促進され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。

カルバマゼピン投与時のエルビテグラビル、コビシスタットの薬物動態への影響、また、エルビテグラビル製剤及びコビシスタット製剤投与時のカルバマゼピンの薬物動態への影響を示す。すべての薬物相互作用試験は健康被験者を対象として実施した。

カルバマゼピン投与時のエルビテグラビルの薬物動態パラメータ比⁶⁵⁾

併用薬	併用薬の 用量・投 与方法	エルビテ グラビル の用量	コビシス タットの 用量	例 数	他剤併用時／非併用時のエルビテグラビルの 薬物動態パラメータ比（90%信頼区間）		
					C _{max}	AUC	C _{min}
カルバマゼピン	200 mg 同時 1日2回	150 mg 1日1回	150 mg 1日1回	12	0.55 (0.49,0.61)	0.31 (0.28,0.33)	0.03 (0.02,0.04)

エルビテグラビル製剤及びコビシスタット製剤をカルバマゼピンと併用した際に、非併用と比較してエルビテグラビルの血中濃度が、それぞれ C_{max} が 45%、AUC が 69%、C_{min} が 97% 低下したことから、カルバマゼピンと本剤の併用は避けること。

カルバマゼピン投与時のコビシスタットの薬物動態パラメータ比⁶⁵⁾

併用薬	併用薬の 用量・投 与方法	エルビテ グラビル の用量	コビシス タットの 用量	例 数	他剤併用時／非併用時のコビシスタットの 薬物動態パラメータ比（90%信頼区間）		
					C _{max}	AUC	C _{min}
カルバマゼピン	200 mg 同時 1日2回	150 mg 1日1回	150 mg 1日1回	12	0.28 (0.24,0.33)	0.16 (0.14,0.18)	0.10 (0.07,0.14)

エルビテグラビル製剤及びコビシスタット製剤をカルバマゼピンと併用した際に、非併用と比較してコビシスタットの血中濃度が、それぞれ C_{max} が 72%、AUC が 84%、C_{min} が 90% 低下したことからカルバマゼピンと本剤の併用は避けること。

エルビテグラビル製剤及びコビシスタット製剤投与時のカルバマゼピンの薬物動態パラメータ比⁶⁵⁾

併用薬	併用薬の 用量	エルビテ グラビル の用量	コビシス タットの 用量	例 数	他剤併用時／非併用時のカルバマゼピンの 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	200 mg 1日2回	150 mg 1日1回	150 mg 1日1回	12	1.40 (1.32,1.49)	1.43 (1.36,1.52)	1.51 (1.41,1.62)

カルバマゼピンをエルビテグラビル製剤及びコビシスタット製剤と併用した際に、非併用と比較してカルバマゼピンの血中濃度が、それぞれ C_{max} が 40%、AUC が 43%、C_{min} が 51% 上昇した。本剤と併用した場合、コビシスタットの CYP3A 阻害作用によりカルバマゼピンの代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性があることに注意する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 (ジヒデルゴット) エルゴタミン酒石酸塩 (クリアミン) エルゴメトリンマレイン酸塩 (エルゴメトリン) メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 (メテルギン)	これら薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象(末梢血管攣縮、四肢及びその他組織の虚血等)が起こる可能性がある。	コビシスタットのCYP3A阻害作用によるため。
アスナプレビル (スンベプラ)	アスナプレビルの血中濃度が上昇し、肝臓に関連した有害事象が発現し、また重症化する可能性がある。	
バニプレビル (バニヘップ)	バニプレビルの血中濃度が上昇し、悪心、嘔吐、下痢の発現が増加する可能性がある。	
シンバスタチン (リポバス)	シンバスタチンの血中濃度が上昇し、重篤な有害事象(横紋筋融解症を含むミオパチー等)が起こる可能性がある。	
ピモジド (オーラップ)	ピモジドの血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象(不整脈等)が起こる可能性がある。	
シルденаフィルクエン酸塩 (レバチオ) バルデナフィル塩酸塩水和物 (レビトラ) タダラフィル (アドシルカ)	これら薬剤の血中濃度が上昇し、視覚障害、低血圧、持続勃起及び失神等の有害事象が起こる可能性がある。	
ブロナンセリン (ロナセン) アゼルニジピン (カルブロック) リバーロキサバン (イグザレルト)	これら薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トリアゾラム (ハルシオン) ミダゾラム (ドルミカム)	これら薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（鎮静作用の延長や増強又は呼吸抑制等）が起こる可能性がある。	コビシタットのCYP3A阻害作用によるため。
ロミタピドメシル酸塩 (ジャクスタピッド)	ロミタピドの血中濃度が著しく上昇する可能性がある。	

(解説)

本剤の含有成分であるコビシタットはCYP3Aを阻害する。CYP3Aで代謝されるこれら薬剤と本剤を併用した場合、代謝が阻害され血中濃度が上昇することで、これら薬剤に関連する重篤な又は生命に危険を及ぼすような有害事象が発現する可能性がある。したがって本剤とこれら薬剤との併用は避けること。

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン塩酸塩 ベプリジル塩酸塩水和物 ジソピラミド リドカイン塩酸塩 プロパフェノン塩酸塩 キニジン硫酸塩水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、これら薬剤の血中濃度をモニタリングすることが望ましい。	コビシスタットの CYP3A 阻害作用によるため。
シクロスポリン タクロリムス水和物 テムシロリムス		
クロナゼパム エトスクシミド	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
アムロジピンベシル酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 フェロジピン ニカルジピン塩酸塩 ニフェジピン ベラパミル塩酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用時にこれら薬剤を増量する場合は慎重に行い、患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
パロキセチン塩酸塩水和物 アミトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 トラゾドン塩酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用時にこれら薬剤を増量する場合は慎重に行い、患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
コルヒチン	コルヒチンの血中濃度が上昇する可能性がある。腎機能障害又は肝機能障害を有する患者には本剤を併用しないこと。	
フルチカゾンプロピオン酸エステル (吸入剤, 点鼻剤)	フルチカゾンの血中濃度が上昇し、血清コルチゾール濃度が低下する可能性がある。長期間併用する場合は、他剤への変更を考慮すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アトルバスタチンカルシウム水和物	アトルバスタチンの血中濃度が上昇する可能性がある。アトルバスタチンカルシウム水和物と併用する場合は、最少量から投与し、安全性を観察しながら増量すること。	コビシスタットの CYP3A 阻害作用によるため。
サルメテロールキシナホ酸塩	サルメテロールの血中濃度が上昇し、QT 延長、動悸及び洞性頻脈等の心血管系有害事象の発現リスクが上昇する可能性がある。	
シルデナフィルクエン酸塩 (バイアグラ) タダラフィル (シアリス、ザルティア)	これら薬剤の血中濃度が上昇し、低血圧、失神、視覚障害及び持続勃起等の有害事象が増加する可能性がある。	
クロラゼブ酸二カリウム ジアゼパム エスタゾラム フルラゼパム塩酸塩 ゾルピデム酒石酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、これら薬剤の減量を考慮すること。また、患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
ボセンタン水和物	ボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、ボセンタン水和物の減量を考慮すること。	
ダサチニブ水和物 ラパチニブトシル酸塩水和物 エベロリムス ブデソニド エプレレノン トルバプタン エレトリプタン臭化水素酸塩 クエチアピンプマル酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	

(解説)

これらの薬剤は CYP3A で代謝されるため、本剤と併用した場合、コビシスタットの CYP3A 阻害作用により代謝が阻害され、これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性があることに注意する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デキサメタゾン	エルビテグラビル及びコビシスタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。	デキサメタゾンの CYP3A 誘導作用によるため。

(解説)

デキサメタゾンは CYP3A を誘導するため、本剤と併用した場合、エルビテグラビル及びコビシスタットの代謝が促進されて血中濃度が著しく低下し、治療効果の消失及び薬剤耐性が生じる可能性があることに注意する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラリスロマイシン	クラリスロマイシン及びコビシスタットの血中濃度が上昇する可能性がある。	クラリスロマイシン及びコビシスタットの CYP3A 阻害作用によるため。
イトラコナゾール ボリコナゾール	エルビテグラビル、コビシスタット及びこれら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これら薬剤及びコビシスタットの CYP3A 等阻害作用によるため。

(解説)

これらの薬剤は CYP3A を阻害するため、本剤と併用した場合、エルビテグラビル及びコビシスタットの代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性があることに注意する。また、コビシスタットの CYP3A 阻害作用により、CYP3A で代謝されるこれら薬剤の血中濃度が上昇する可能性があることにも注意する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フレカイニド酢酸塩 メキシレチン塩酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、これら薬剤の血中濃度をモニタリングすることが望ましい。	コビシスタットの CYP2D6 阻害作用によるため。
ペルフェナジン メトプロロール酒石酸塩 チモロールマレイン酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。これら薬剤と併用する場合は、患者の状態を注意して観察し、減量等の措置を考慮すること。	

(解説)

これらの薬剤は CYP2D6 で代謝されるため、本剤と併用した場合、COBI の CYP2D6 阻害作用により代謝が阻害され、これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性があることに注意する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リスペリドン	リスペリドンの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、リスペリドンの減量を考慮すること。	コビシタットの CYP3A 及び CYP2D6 阻害作用によるため。
酒石酸トルテロジン デキストロメトルファン 臭化水素酸塩水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	

(解説)

これらの薬剤は CYP3A 及び CYP2D6 で代謝されるため、本剤と併用した場合、コビシタットの CYP3A 及び CYP2D6 阻害作用により代謝が阻害され、これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性があることに注意する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
多価陽イオン (Mg,Al,Ca,Fe,Zn 等) 含有経口製剤 マグネシウム・アルミニウム含有制酸剤 マグネシウム含有下剤 スクラルファート水和物 等	エルビテグラビルの血中濃度が低下する可能性があるため、2 時間以上間隔をあけて投与することが望ましい。	エルビテグラビルが多価陽イオンと錯体 (キレート) を形成し吸収が抑制されるため。

(解説)

健康被験者を対象に、エルビテグラビル及びリトナビルとマグネシウム・アルミニウム含有制酸剤 20ml を併用した際の薬物動態パラメータから、マグネシウム・アルミニウム含有制酸剤は本剤と 2 時間以上の間隔をあけて投与することが望ましいと考えられる。

エルビテグラビル製剤及びリトナビル製剤とマグネシウム・アルミニウム含有制酸剤併用投与時のエルビテグラビルの薬物動態パラメータの変化⁶⁶⁾

併用薬	併用薬の用量・投与方法*	エルビテグラビルの用量	リトナビルの用量	例数	他剤併用時/非併用時のエルビテグラビルの薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
					C _{max}	AUC	C _{min}
マグネシウム・アルミニウム含有制酸剤	20 mL 4hr 前 単回	50 mg 単回	100 mg 単回	8	0.95 (0.84,1.07)	0.96 (0.88,1.04)	1.04 (0.93,1.17)
	20 mL 4hr 後 単回			10	0.98 (0.88,1.10)	0.98 (0.91,1.06)	1.00 (0.90,1.11)
	20 mL 2hr 前 単回			11	0.82 (0.74,0.91)	0.85 (0.79,0.91)	0.90 (0.82,0.99)
	20 mL 2hr 後 単回			10	0.79 (0.71,0.88)	0.80 (0.75,0.86)	0.80 (0.73,0.89)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシシン	ジゴキシシンの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。	コビシスタットが消化管において P-gp を阻害するため。

(解説)

健康被験者を対象としたコビシスタットとジゴキシシン併用投与時のジゴキシシンの血中濃度は、ジゴキシシン単独投与に比べ血中濃度が上昇する可能性が示された。したがって、ジゴキシシンを本剤と併用する場合は、ジゴキシシンの血中濃度をモニタリングすることが望ましい。

コビシスタット製剤とジゴキシシン併用投与時のジゴキシシンの薬物動態パラメータ比⁶⁷⁾

併用薬	併用薬の用量	コビシスタットの用量	例数	他剤併用時／非併用時のジゴキシシンの薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)	
				C _{max}	AUC
ジゴキシシン	0.5 mg 単回	150 mg 1日1回	22	1.41 (1.29,1.55)	1.08 (1.00,1.17)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファブチン	エルビテグラビル及びコビシスタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。また、リファブチンの活性代謝物である 25-脱アセチル体の血中濃度が上昇する可能性がある。	リファブチンの CYP3A 及び P-gp 誘導作用、及びコビシスタットの CYP3A 阻害作用によるため。

(解説)

健康被験者を対象としたエルビテグラビル及びコビシスタットとリファブチン併用投与時のエルビテグラビルの血中濃度はエルビテグラビル及びコビシスタット併用投与時に比べ低下し、また、リファブチン未変化体は大きな変動はないものの、リファブチン 25-脱アセチル体代謝物の血中濃度が上昇した。リファブチン 150 mg を隔日投与と本剤 1日1回1錠と併用する場合は、エルビテグラビルの血中濃度が低下し、抗ウイルス効果が得られない可能性があるため、併用には十分に注意すること。

エルビテグラビル製剤及びコビスタット製剤とリファブチン併用投与時の
リファブチンの薬物動態パラメータ比⁶⁸⁾

併用薬	併用薬の 用量	エルビテ グラビル の用量	コビスス タットの 用量	例 数	他剤併用時／非併用時のリファブチンの 薬物動態パラメータ比* (90%信頼区間)		
					C _{max}	AUC	C _{min}
リファブチン	150 mg 隔日 1 回	150 mg 1 日 1 回	150 mg 1 日 1 回	12	1.09 (0.98,1.20)	0.92 (0.83,1.03)	0.94 (0.85,1.04)
25-脱アセチル 体代謝物					4.84 (4.09,5.74)	6.25 (5.08,7.69)	4.94 (4.04,6.04)

※リファブチン 300 mg 1 日 1 回投与時との比較

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)

これら薬剤とエムトリシタビン及びテノホビル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，エムトリシタビン及びテノホビル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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
レジパスビル／ソホスブビル	本剤による有害事象を増強するおそれがある。	機序不明。

(解説)

本剤の成分の 1 つであるテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩含有製剤とレジパスビル／ソホスブビル配合錠の併用における薬物動態試験の結果が得られ，テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の血中濃度上昇が認められたことから注意喚起している。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エチニルエストラジオール	エチニルエストラジオールの血中濃度が低下する可能性がある。	機序不明。

(解説)

本剤と併用することにより，ノルゲスチメート（国内未承認）及びエチニルエストラジオール併用投与時のエチニルエストラジオールの血中濃度が低下する可能性があるため，エチニルエストラジオールと本剤とを併用する場合は注意すること。

本剤とノルゲステマト及びエチニルエストラジオール併用投与時の
ノルゲステマト及びエチニルエストラジオールの薬物動態パラメータ比⁶⁹⁾

併用薬	併用薬の 用量	エルビテ グラビル の用量	コビシ スタッ トの 用量	例 数	他剤併用時／非併用時のノルゲステマト及び エチニルエストラジオールの 薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
					C _{max}	AUC	C _{min}
ノルゲステマト及びエチニルエストラジオール	0.180/ 0.215/ 0.250 mg ノルゲス チマト 1日1回	150 mg 1日1回	150 mg 1日1 回	13	2.08 (2.00,2.17)	2.26 (2.15,2.37)	2.67 (2.43,2.92)
	0.025 mg エチニル エストラ ジオール 1日1回				0.94 (0.86,1.04)	0.75 (0.69,0.81)	0.56 (0.52,0.61)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度が変動する可能性があるため INR のモニタリングを行うことが望ましい。	機序不明。

(解説)

ワルファリンカリウムは治療域が狭く、主として肝薬物代謝酵素 CYP2C9 によって代謝されるが、他の代謝酵素にも影響されるため、本剤と併用する場合、ワルファリンの血中濃度が低下又は上昇する可能性があるため INR のモニタリングを行うことが望ましい。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

1) 腎不全又は重度の腎機能障害（1%未満）

腎機能不全、腎不全、急性腎障害、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害が現れることがあるので、定期的に検査を行う等、観察を十分に行い、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。

2) 膵炎（頻度不明）^{注1)}

膵炎が現れることがあるので、血中アミラーゼ、リパーゼ、血中トリグリセリド等の検査値の上昇がみられた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

3) 乳酸アシドーシス（頻度不明）^{注1)}

乳酸アシドーシスが現れることがあるので、このような場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

注 1) エムトリシタビン製剤又はテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤の臨床試験、製造販売後調査及び自発報告等で報告された副作用を示した。

(3) その他の副作用

下記の副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。

種類	頻度	
	2%以上	2%未満
代謝及び栄養障害		脂質異常症、食欲減退、食欲亢進、アルコール不耐性、インスリン抵抗性、ビタミン D 欠乏、耐糖能障害、低リン酸血症、体脂肪の再分布／蓄積
精神障害	異常な夢、不眠症	気分変調性障害、うつ病、不安、リビドー消失、自殺企図、パニック発作、妄想症、ストレス

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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者での臨床試験 (GS-US-236-0102 試験, GS-US-236-0103 試験) の投与後 144 週時の副作用, また抗 HIV 薬による治療でウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者での臨床試験 (GS-US-236-0115 試験, GS-US-236-0121 試験及び GS-US-236-0123 試験) の投与後 48 週時の副作用一覧を示す。

1) 抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者

GS-US-236-0102/0103 試験 投与後 144 週時の副作用

安全性解析対象症例数	701
副作用発現症例数 (%)	335 (47.8)

副作用の種類	発現例数 (%)
血液およびリンパ系障害	
好中球減少症	1 (0.1)
心臓障害	
右脚ブロック	1 (0.1)
耳および迷路障害	
回転性めまい	1 (0.1)
眼障害	
黄疸眼	2 (0.3)
眼瞼痙攣	1 (0.1)
眼乾燥	1 (0.1)
流涙増加	1 (0.1)
視力障害	1 (0.1)
眼そう痒症	1 (0.1)
胃腸障害	
悪心	110 (15.7)
下痢	86 (12.3)
胃腸障害	16 (2.3)
嘔吐	15 (2.1)
放屁	14 (2.0)
便秘	10 (1.4)
腹痛	9 (1.3)
腹部膨満	7 (1.0)
口内乾燥	5 (0.7)
胃食道逆流性疾患	3 (0.4)
口の感覚鈍麻	2 (0.3)
口唇炎	2 (0.3)
嚥下障害	1 (0.1)
肛門周囲痛	1 (0.1)
流涎過多	1 (0.1)
舌障害	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	31 (4.4)
無力症	4 (0.6)
異常感	4 (0.6)
熱感	3 (0.4)
発熱	3 (0.4)
空腹	1 (0.1)
疼痛	1 (0.1)
末梢腫脹	1 (0.1)
胸痛	1 (0.1)
悪寒	1 (0.1)
脂肪組織増加	1 (0.1)
宿酔	1 (0.1)
インフルエンザ様症状	1 (0.1)
肝胆道系障害	
中毒性肝炎	1 (0.1)
免疫系障害	
薬物過敏症	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	
鼻炎	1 (0.1)
障害, 中毒および処置合併症	
挫傷	1 (0.1)
腰椎骨折	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
臨床検査	
血中クレアチニン増加	12 (1.7)
肝機能検査異常	3 (0.4)
アミラーゼ増加	3 (0.4)
リパーゼ増加	1 (0.1)
血中 CPK 増加	1 (0.1)
糸球体濾過率異常	1 (0.1)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.1)
体重減少	1 (0.1)
血中 ALP 増加	1 (0.1)
代謝および栄養障害	
脂質異常症	14 (2.0)
食欲減退	11 (1.6)
食欲亢進	1 (0.1)
アルコール不耐性	1 (0.1)
インスリン抵抗性	1 (0.1)
ビタミン D 欠乏	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	
筋骨格痛	3 (0.4)
骨粗鬆症	2 (0.3)
顎関節症候群	2 (0.3)
四肢不快感	2 (0.3)
関節痛	1 (0.1)
筋痙縮	1 (0.1)
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)	
パーキットリンパ腫	1 (0.1)
神経系障害	
頭痛	52 (7.4)
浮動性めまい	22 (3.1)
傾眠	8 (1.1)
注意力障害	6 (0.9)
味覚異常	5 (0.7)
錯感覚	2 (0.3)
感覚鈍麻	2 (0.3)
記憶障害	2 (0.3)
運動失調	2 (0.3)
協調運動異常	2 (0.3)
嗅覚錯誤	1 (0.1)
認知障害	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
精神障害	
異常な夢	64 (9.1)
不眠症	26 (3.7)
気分変調性障害	8 (1.1)
うつ病	5 (0.7)
不安	5 (0.7)
リビドー消失	3 (0.4)
自殺企図	2 (0.3)
パニック発作	1 (0.1)
妄想症	1 (0.1)
腎および尿路障害	
蛋白尿	5 (0.7)
腎不全	5 (0.7)
血尿	4 (0.6)
頻尿	3 (0.4)
慢性腎不全	2 (0.3)
後天性ファンコニー症候群	1 (0.1)
腎結石症	1 (0.1)
腎仙痛	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	
勃起不全	4 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
しゃっくり	2 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	
発疹	18 (2.6)
全身性そう痒症	10 (1.4)
寝汗	5 (0.7)
多汗症	3 (0.4)
皮膚炎	2 (0.3)
脱毛症	1 (0.1)
剥脱性皮膚炎	1 (0.1)
皮膚疼痛	1 (0.1)
光線過敏性反応	1 (0.1)
皮膚色素過剰	1 (0.1)
好酸球性膿疱性毛包炎	1 (0.1)
脂肪肥大症	1 (0.1)
血管障害	
高血圧	1 (0.1)

2)抗 HIV 薬による治療でウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者

GS-US-236-0115/0121/0123 試験 投与後 48 週時の副作用

安全性解析対象症例数	632
副作用発現症例数 (%)	153 (24.2)

副作用の種類	発現例数 (%)
心臓障害	
頻脈	1 (0.2)
耳および迷路障害	
回転性めまい	2 (0.3)
内分泌障害	
甲状腺機能低下症	1 (0.2)
胃腸障害	
悪心	24 (3.8)
下痢	14 (2.2)
胃腸障害	7 (1.1)
嘔吐	1 (0.2)
放屁	10 (1.6)
便秘	3 (0.5)
腹痛	7 (1.1)
腹部膨満	11 (1.7)
口内乾燥	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	3 (0.5)
口の感覚鈍麻	1 (0.2)
おくび	1 (0.2)
耳下腺腫大	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	10 (1.6)
無力症	3 (0.5)
熱感	1 (0.2)
発熱	1 (0.2)
空腹	1 (0.2)
疼痛	1 (0.2)
末梢腫脹	1 (0.2)
肝胆道系障害	
中毒性肝炎	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	
胃腸炎	1 (0.2)
ウイルス感染	1 (0.2)

副作用の種類	発現例数 (%)
傷害, 中毒および処置合併症	
挫傷	1 (0.2)
臨床検査	
血中クレアチニン増加	3 (0.5)
肝機能検査異常	7 (1.1)
リパーゼ増加	1 (0.2)
尿中結晶陽性	1 (0.2)
体重増加	1 (0.2)
代謝および栄養障害	
脂質異常症	8 (1.3)
食欲減退	3 (0.5)
食欲亢進	2 (0.3)
耐糖能障害	1 (0.2)
低リン酸血症	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	
筋骨格痛	4 (0.6)
関節痛	3 (0.5)
筋痙縮	1 (0.2)
筋骨格不快感	1 (0.2)
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)	
ホジキン病	1 (0.2)
肛門性器疣贅	1 (0.2)
神経系障害	
頭痛	14 (2.2)
浮動性めまい	7 (1.1)
傾眠	3 (0.5)
注意力障害	1 (0.2)
味覚異常	3 (0.5)
錯感覚	2 (0.3)
感覚鈍麻	1 (0.2)
記憶障害	1 (0.2)
筋緊張亢進	1 (0.2)

副作用の種類	発現例数 (%)
精神障害	
異常な夢	10 (1.6)
不眠症	17 (2.7)
気分変調性障害	7 (1.1)
うつ病	9 (1.4)
不安	5 (0.8)
リビドー消失	2 (0.3)
自殺企図	3 (0.5)
ストレス	1 (0.2)
腎および尿路障害	
蛋白尿	3 (0.5)
腎不全	1 (0.2)
血尿	2 (0.3)
頻尿	1 (0.2)
後天性ファンコニー症候群	1 (0.2)
結晶尿	1 (0.2)
糖尿	1 (0.2)

副作用の種類	発現例数 (%)
生殖系および乳房障害	
勃起不全	3 (0.5)
月経困難症	1 (0.2)
不規則月経	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	
発疹	5 (0.8)
全身性そう痒症	3 (0.5)
寝汗	1 (0.2)
皮膚炎	2 (0.3)
脱毛症	2 (0.3)
ざ瘡	1 (0.2)
脂肪組織萎縮症	1 (0.2)
皮膚灼熱感	1 (0.2)
血管障害	
高血圧	3 (0.5)

(5) 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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】（抜粋）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。本剤の投与に際しては、患者の肝、腎及び心機能の低下、合併症、併用薬等を十分に考慮すること。

(解説)

高齢者を対象とした本剤による薬物動態試験は実施されていない。また、臨床試験等で有効性、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。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，投与しないことが望ましい。本剤投与中に妊娠が判明した場合の代替薬への変更は，変更によるリスクを考慮した上で適切な時期に実施すること。[妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤を投与したとき，出産後と比較しエルビテグラビル及びコビスタットの血中濃度低下が認められている（「薬物動態」の項参照）。妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物試験（サル）においてテノホビルの胎児への移行が報告されている⁷⁰⁾。]
- (2) 本剤服用中は授乳を中止させること。[テノホビル及びエムトリシタビンのヒト乳汁への移行が報告されている⁴¹⁾。なお，エルビテグラビル及びコビスタットのヒト乳汁への移行は不明である。動物実験（ラット）においてエルビテグラビル，コビスタット及びテノホビルの乳汁への移行が報告されている。また，女性の HIV 感染症患者は，乳児の HIV 感染を避けるため，乳児に母乳を与えないことが望ましい。]

（解説）

- (1) 海外の臨床試験において，妊娠中期及び妊娠後期は出産後と比較して EVG 及び COBI の血中濃度が低下することが報告されている⁷¹⁾。妊娠中の HIV-1 感染者に EVG 150 mg 及び COBI 150 mg を含むレジメンを投与して，妊娠中期，妊娠後期及び出産後（6～12 週）の EVG 及び COBI の薬物動態パラメータを評価した。その結果，出産後に対し妊娠中期では，EVG の C_{max} ， AUC_{0-24hr} 及び C_{min} がそれぞれ 8%，24% 及び 82% 低下し，COBI の C_{max} ， AUC_{0-24hr} 及び C_{min} がそれぞれ 28%，44% 及び 61% 低下した。また，出産後に対し妊娠後期では，EVG の C_{max} ， AUC_{0-24hr} 及び C_{min} がそれぞれ 28%，44% 及び 86% 低下し，COBI の C_{max} ， AUC_{0-24hr} 及び C_{min} がそれぞれ 38%，59% 及び 67% 低下した。妊娠中の投与に関する安全性は確立していないこと，妊娠中期及び妊娠後期は血中濃度低下により治療効果が十分得られない可能性があることから，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，投与しないことが望ましい。本剤投与中に妊娠が判明した場合は，代替薬へ変更したときに想定されるリスクを十分考慮したうえで，適切な時期に実施する必要がある。
- (2) エルビテグラビル及びコビスタットがヒトの母乳中に分泌されるか否かは確認されていないが，海外の臨床試験においてエムトリシタビン及びテノホビルのヒト母乳中への分泌が報告されている⁴¹⁾。5 例の妊婦に対し，陣痛発現時にネビラピン 200 mg，エムトリシタビン 400 mg 及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 600 mg を単回投与し，出産後にエムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 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エムトリシタビン及びテノホビルを測定した。さらに，乳児におけるエムトリシタビン及びテノホビルの血中濃度を推測した。その結果，乳汁中のエムトリシタビン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，テノホビル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エムトリシタビンとテノホビル量を算出した結果，乳児の 1 日経口投与量の 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。さらに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もあるため，授乳中の患者に対して本剤服用中は授乳を中止することが望ましい。

11. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

(解説)

本剤は海外における 18 歳以上の患者を対象とした臨床試験の成績に基づいて製造販売承認された。したがって，低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する本剤の用法・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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

13. 過量投与

本剤の過量投与に関するデータは限られている。過量投与時に特有の徴候や症状は不明である。過量投与時には，本剤の副作用（「副作用」の項参照）について十分に観察を行い，必要に応じ一般的な対症療法を行うこと。エムトリシタビン及びテノホビルは血液透析により一部除去される。エルビテグラビル及びコビスタットは血漿蛋白との結合率が高いため，血液透析又は腹膜透析による除去は有用ではないと考えられる。

14. 適用上の注意

粉碎時の安定性データは得られていないため，本剤を粉碎して使用しないこと。

15. その他の注意

- (1) テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩のマウスを用いたがん原性試験（2年間）において，臨床用量におけるヒトの全身曝露量の 10 倍で雌に肝細胞腺腫が高頻度に発現したとの報告がある。
- (2) 健康被験者あるいは軽度から中等度の腎機能障害を有する被験者の腎機能（GFR）に及ぼすコビスタットの影響を検討した。イオヘキソールクリアランスは変化がなかったが，血清クレアチニン値を用いた推算クレアチンクリアランス及び 24 時間内因性クレアチンクリアランスはプラセボに比べ最大で約 28%低下した。なお，健康被験者で腎血漿流量を測定したところ，変化はなかった。

(解説)

- (1) テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の長期経口投与におけるがん原性試験（2年間）をマウスとラットを用いて行った。その結果，HIV-1 感染症患者の全身曝露量の 10 倍に相当する最高用量で，雌マウスに肝細胞腺分泌腫が高頻度に発現した。なお，ラットにおいては臨床用量の 4 倍まで異常は認められなかった。
- (2) 健康被験者の腎機能に及ぼす影響について，コビスタット 150 mg 投与群，テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300 mg 投与群，コビスタット 150 mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300 mg 併用投与群，本剤投与群，又はプラセボ群を設定し，それぞれ 30 日間反復投与し検討した。投与 15 日目及び投与 30 日目に，血清クレアチニンを用いて eGFR を，イオヘキソールを用いて GFR 実測値（aGFR）を，パラアミノ馬尿酸のクリアランスを用いて腎血漿流量及び腎血液流量を算出した。イオヘキソールのクリアランスより aGFR を比較したところ，いずれの群においてもほとんど変化が認められなかった。血清クレアチニン値を用いた推算クレアチンクリアランス及び 24 時間内因性クレアチンクリアランスはプラセボに比べ最大で約 28%低下した。パラアミノ馬尿酸のクリアランスより腎血漿流量及び腎血液流量を算出したところ，いずれの群においても腎血漿流量及び腎血液流量はほとんど変化が認められなかった。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当しない

(3) 安全性薬理試験⁷²⁾

エルビテグラビル：

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, 300, 2,000 mg/kg	一般症状及び行動に影響なし
心血管系・呼吸系に及ぼす影響	HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	0.1, 1, 10 $\mu\text{mol/L}$	10 $\mu\text{mol/L}$ で hERG 電流の減少 (24.3%) が認められた
	モルモット摘出乳頭筋	<i>in vitro</i>	0.1, 1, 3 $\mu\text{mol/L}$	活動電位パラメータに影響なし
	ビーグル犬	単回経口投与	10, 30, 100 mg/kg	血圧, 心拍数, 心電図, 呼吸数, 酸素飽和度に影響なし
胃腸管系に及ぼす影響	ラット	単回経口投与	100, 300, 2,000 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	100, 300, 2,000 mg/kg	尿量・尿中電解質 (Na^+ , K^+ , Cl^-) 排泄量に影響なし

コピシタット：

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	50, 150, 500 mg/kg	150 mg/kg 以上で探索行動及び自発運動の減少, 流涎, 体温低下, 自発運動量の減少が認められた
心血管系に及ぼす影響	HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	0.3, 1, 3, 10 $\mu\text{mol/L}$	各濃度で hERG 電流の減少 (各々 3.2%, 37.1%, 64.2%, 89.5%, IC_{50} 値は 1.8 $\mu\text{mol/L}$) が認められた
	HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	hERG : 0.1~10 hCav1.2 : 1~30 hNav1.5: 10~100 $\mu\text{mol/L}$	hERG チャネル, hCav1.2 チャネル, hNav1.5 チャネルの阻害が認められた (IC_{50} 値は各々 1.85, 5.99, 86.5 $\mu\text{mol/L}$)
	ウサギ摘出プルキンエ線維	<i>in vitro</i>	0.03, 0.1, 1, 10 $\mu\text{mol/L}$	1 $\mu\text{mol/L}$ 以上で活動電位持続時間 (APD ₆₀ , APD ₉₀) の短縮が認められた
	ウサギ摘出心臓	<i>in vitro</i>	0.3, 1, 3, 10 $\mu\text{mol/L}$	1 $\mu\text{mol/L}$ 以上で左室機能低下, 単相性活動電位持続時間の短縮が認められた 3 $\mu\text{mol/L}$ 以上で QT 間隔の短縮, PR 間隔及び RR 間隔の延長が認められた
	ビーグル犬	単回経口投与	5, 15, 45 mg/kg	血圧, 心拍数, 心電図に影響なし
呼吸系に及ぼす影響	ラット	単回経口投与	50, 150, 500 mg/kg	呼吸数, 1 回換気量, 分時換気量に影響なし

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 ジソプロキシルフマル酸塩：

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	50, 500 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	イヌ	単回経口投与	30 mg/kg	血圧, 心拍数, 心電図, 一般症状に影響なし
胃腸管系に及ぼす影響	ラット	単回経口投与	50, 500 mg/kg	小腸内の炭末移動率及び胃重量 (内容物含む) に対して, 50 mg/kg では影響を及ぼさなかったが, 500 mg/kg では胃重量が増加し, 胃排泄率の低下が認められた
腎/泌尿器系に及ぼす影響	ラット	単回経口投与	50, 500 mg/kg	50 mg/kg では影響は認められなかったが, 500 mg/kg では尿量及び尿中電解質 (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , Ca ²⁺ , HCO ₃ ⁻) 排泄の減少が認められたがクレアチニンクリアランスには影響を及ぼさなかった

(4) その他の薬理試験

該当しない

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁷³⁾

急性毒性

エルビテグラビル：

概略の致死量は、雌雄 SD ラットで >2,000 mg/kg、雌ビーグル犬で >1,000 mg/kg であった。

コビスタット：

概略の致死量は、雌雄 SD ラットで >500 mg/kg であった。また、雌雄 Tg-rasH2wt マウスにおける最大耐量は 100 mg/kg であった。

エムトリシタピン：

概略の致死量は、ラット、マウスともに >4,000 mg/kg であった。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：

概略の致死量は、ラットで >1,500 mg/kg、イヌで >270 mg/kg であった。

(2) 反復投与毒性試験⁷³⁾

エルビテグラビル：

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/ 日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	13 週	経口	100, 500, 2,000	2,000	2,000 mg/kg (雌) で体重増加量の軽度減少
ラット	6 ヶ月	経口	100, 300, 2,000	> 2,000	300 mg/kg 以上で流涎、2,000 mg/kg で白色便 100 mg/kg (雄)、300 mg/kg (雄) 及び 2,000 mg/kg (雌雄) で盲腸重量の増加 100 mg/kg 以上で十二指腸及び空腸の粘膜固有層 に軽微から中等度の脂肪滴/脂肪空胞 2,000 mg/kg で高濃度の被験物質への長期間曝露 による腺胃粘膜びらん及び軽度粘膜線維化
イヌ	9 ヶ月	経口	10, 30, 100	> 100	30 mg/kg 以上で上部小腸の粘膜固有層に軽微か ら軽度の脂肪滴/脂肪空胞

コビシスタット：

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	3 ヶ月	経口	5, 15, 50	5	50 mg/kg で肝 CYP2B 及び CYP3A 活性の顕著な上昇 15 mg/kg 以上（雄）で血中 ALT 及び AST 上昇 50 mg/kg（雄）で肝重量増加及び軽微な肝細胞肥大
ラット	26 週	経口	10, 30, 100	30	100 mg/kg（雌）で死亡 2 例 100 mg/kg（雄）で体重増加量及び摂餌量の減少 100 mg/kg でヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積（MCV）及び平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）の軽微な減少、100 mg/kg（雄）で赤血球数の軽微な減少、30 mg/kg（雄）及び 100 mg/kg（雌雄）で血小板数軽度増加 30 mg/kg 以上で血中 GGT、コレステロール、総蛋白、アルブミン、グロブリン及びカルシウムの軽度増加 100 mg/kg で尿量増加及び尿浸透圧／尿比重低下（抗利尿ホルモン／アルドステロンは変化なし） 10 mg/kg 以上で血中 TSH 増加、100 mg/kg（雄）で T4 低下 30 mg/kg（雌）及び 100 mg/kg（雌雄）で肝 CYP1A 及び CYP3A 活性上昇 100 mg/kg で肝 CYP2C 活性低下（雄）及び上昇（雌） 30 mg/kg 以上で甲状腺及び肝重量の増加 10 mg/kg 1 例（雌）、30 mg/kg 1 例（雌）及び 100 mg/kg（雌雄）で甲状腺濾胞細胞肥大（内 100 mg/kg 1 例で甲状腺濾胞細胞癌）、 10 mg/kg 以上で小葉中心性肝細胞肥大（肝及び甲状腺の変化は、いずれもミクロソーム酵素誘導—甲状腺ホルモン・インバランスに対する適応性変化）
イヌ	39 週	経口	5, 10, 20	10	20 mg/kg で流涎、嘔吐及び便性状の変化、体重減少 10 mg/kg（雌、投与 26 週目のみ）及び 20 mg/kg（雌雄、投与 13, 26 及び 39 週目）で軽度血小板数増加 20 mg/kg で軽度の血中総蛋白減少（雄）、アルブミン減少（雄）、ALP 上昇（雌雄） 20 mg/kg で軽度尿量増加（雌）、尿浸透圧／尿比重低下（雌）、ビリルビン尿発現頻度増加（雄） 10 及び 20 mg/kg で肝重量増加及び軽微肝細胞肥大

エムトリシタビン：

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	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
ラット	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	1 年	経口	50, 200, 500	200	500 mg/kg (雌) で軽度赤血球数低下, MCH 増加

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	13 週	経口	100, 300, 1,000→600 ※	100	被験物質に起因した死亡, 一般状態, 体重, 摂餌量及び臨床検査における所見なし 300 mg/kg 以上で十二指腸粘膜上皮細胞の肥大
ラット	42 週	経口	30, 100, 300, 1,000	30	100 mg/kg 以上で十二指腸粘膜上皮細胞の肥大 300 mg/kg 以上で体重増加抑制, 胃炎, 盲腸炎, 結腸炎, 十二指腸粘膜上皮の過形成 1,000 mg/kg で摂餌量低下, 白血球数, 好中球数増加, 血中 AST, ALT, クレアチニン増加, 尿 pH 低下, 十二指腸炎, 空腸炎, 回腸炎, 盲腸粘膜萎縮, 結腸粘膜萎縮, 空腸粘膜上皮の肥大, 回腸絨毛萎縮 骨関連所見： 100 mg/kg 以上で尿中デオキシピリジノリン増加 300 mg/kg 以上で血中オステオカルシン, PTH の一過性軽度増加, 骨ミネラル含量及び密度低下 1,000 mg/kg で尿中カルシウム, 無機リン増加
イヌ	42 週	経口	3, 10, 30	3	10 mg/kg 以上で一過性体重減少, 尿管拡張及び変性/再生, 間質性腎炎 30 mg/kg で血中クレアチニン, ビリルビン及びALP 増加, 尿量増加, 糖尿及び蛋白尿, 肝小葉中心部うっ血及び色素沈着 骨関連所見： 30 mg/kg で尿中 N-telopeptide, カルシウム, 無機リン増加, 血中骨型 ALP 増加, 1, 25-vitamin D ₃ 低下, 骨ミネラル含量及び密度低下
サル	56 日	経口	30, 250, 600	—	30 mg/kg 以上で血中 ALT, AST 軽度増加, 無機リン低下 250 mg/kg 以上で水様便, 嘔吐, 血中 PTH 低下, 腎重量増加, 尿管上皮の孤在性細胞壊死, 腫大, 細胞質内微細顆粒, 尿中カルシウム上昇, 胸腺萎縮 600 mg/kg で重度腎不全

※投与 9 日に用量を 1,000 mg/kg から 600 mg/kg に変更

(3) 生殖発生毒性試験⁷³⁾

エルビテグラビル：

① 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験

雌 SD ラットに 0 (溶媒) , 300, 1,000 及び 2,000 mg/kg/日を交配 2 週間前から妊娠 7 日まで反復経口投与した結果, 受胎能及び初期胚発生への影響は認められなかった。

雄ラット受胎能に関する試験

雄 SD ラットに 0 (溶媒) , 300, 1,000 及び 2,000 mg/kg/日を交配 4 週間前から交配期間 (最大 3 週間) を含めて反復経口投与 (総投与期間 : 49~52 日間) した結果, 受胎能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 SD ラットに 0 (溶媒) , 300, 1,000 及び 2,000 mg/kg/日を妊娠 7 日から 17 日まで反復経口投与した結果, 母動物に影響は認められず, 胎児においても内臓及び骨格異常を含め胎児毒性, 催奇形性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 NZW ウサギに 0 (溶媒) , 50, 150 及び 450 mg/kg/日を妊娠 7 日から 19 日まで反復経口投与した結果, 母動物において 150 mg/kg/日以上で妊娠後期 (投与終了後) に体重増加量の抑制及び摂餌量の減少が認められたが, 胚・胎児への影響は認められなかった。

③ 出生前及び出生後の発生に関する試験

妊娠 SD ラットに 0 (溶媒) , 300, 1,000 及び 2,000 mg/kg/日を妊娠 7 日から授乳 20 日まで反復経口投与した結果, 母動物に影響は認められず, 出産及び F1 世代への影響も認められなかった。

コピシスタット：

① 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄 SD ラットに 0 (溶媒) , 10, 30 及び 100 mg/kg/日を交配 4 週間前 (雌は 2 週間前) から妊娠 7 日 (雌) まで反復経口投与した結果, 100 mg/kg/日群で体重及び摂餌量の減少が認められたが, 受胎能及び初期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 SD ラットに 0 (溶媒) , 25, 50 及び 125 mg/kg/日を妊娠 6 日から 17 日まで反復経口投与した結果, 125 mg/kg/日群において母動物の体重の減少, 体重増加量の抑制, 摂餌量の減少, 活動量の低下及び脱毛等が認められた。同用量では, 子宮相対重量の減少, 生存胎児数の減少, 着床後胚損失率の増加, 胎児体重の減少が認められたが, いずれも母動物の体重減少による二次的な変化と考えられた。いずれの用量においても催奇形性を示唆する変化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 NZW ウサギに 0 (溶媒) , 25, 50 及び 100 mg/kg/日を妊娠 7 日から 20 日まで反復経口投与した結果, 100 mg/kg/日群において母動物にごく軽度の体重増加量の抑制及び摂餌量の減少が認められたが, 平均体重に溶媒対照群と比較して差は認められなかった。いずれの用量においても胚・胎児発生への影響は認められなかった。

③ 出生前及び出生後の発生に関する試験 (幼若動物への直接投与を含む)

妊娠 SD ラットに, 0 (溶媒) , 10, 30 及び 75 mg/kg/日を妊娠 6 日から分娩後 20~22 日まで反復経口投与した結果, 母動物では 75 mg/kg/日群において, 体重の減少, 体重増加量の抑制及び摂餌量の減少が妊娠 6~11 日に認められ, また授乳期間中の体重の低値が認められた。出産及び F1 世代への影響は認められなかった。

エムトリシタビン：

① 妊娠前及び妊娠初期投与試験（マウス，ラット）

ラットの雄性生殖能試験（150, 750, 3,000 mg/kg/日；雄 25 例/群）において，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。

マウスの受胎能及び一般生殖能試験（250, 500, 1,000 mg/kg/日；雌雄各 20 例/群）において，雌雄の受胎能，一般生殖能あるいは胚の着床及び生存に対して影響は認められなかった。

② 器官形成期投与試験（マウス，ウサギ）

妊娠マウスの妊娠 6 日から 15 日までの投与（250, 500, 1,000 mg/kg/日；22～25 例/群）において，胚・胎児の生存及び発育に影響は認められず，催奇形作用も認められなかった。

妊娠ウサギの妊娠 7 日から 19 日までの投与（100, 300, 1,000 mg/kg/日；17～19 例/群）において，300 mg/kg/日以上で母動物の体重減少がみられたが，胚・胎児の生存及び発育に影響は認められず，催奇形作用も認められなかった。

③ 周産期及び授乳期投与試験（マウス）

妊娠マウス（F0 世代）の妊娠 6 日から分娩を経て授乳第 20 日までの投与（250, 500, 1,000 mg/kg/日；25 例/群）において，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 ジソプロキシシルフマル酸塩：

① 妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット）

ラットの受胎能及び一般生殖能試験（100, 300, 600 mg/kg/日）において受胎能，一般生殖能あるいは胚の着床及び生存に対して影響は認められなかった。また，胎仔に，肉眼的的外表変化，先天異常あるいは変異は認められなかった。

② 器官形成期投与試験（ラット，ウサギ）

妊娠ラットの妊娠 7 日から 17 日までの投与（50, 150, 450 mg/kg/日）において，胚・胎児の生存及び発育に影響は認められず，催奇形作用も認められなかった。

妊娠ウサギの妊娠 6 日から 18 日までの投与（30, 100, 300 mg/kg/日）において，胚・胎児の生存及び発育に影響は認められず，催奇形作用も認められなかった。

③ 周産期及び授乳期投与試験（ラット）

妊娠ラット（F0 世代）の妊娠 7 日から分娩を経て授乳第 20 日までの投与（50, 150, 450, 600 mg/kg/日）において，150 mg/kg/日以上で，母動物で流産及び体重の増加抑制，450 mg/kg/日以上で死産の増加がみられた。出生児では，150 mg/kg/日以上で周産期死亡の増加及び体重の増加抑制，450 mg/kg/日以上で性成熟の軽度な遅延が認められた。

(4) その他の特殊毒性⁷³⁾

エルビテグラビル：

① 免疫毒性

ラット 28 日間試験において雌雄 SD ラットに 0（溶媒），300, 1,000 及び 2,000 mg/kg/日を反復経口投与し，SRBC（sheep red blood cell）免疫による抗体産生能及びリンパ球サブセット解析を実施した結果，免疫毒性を示唆する変化は認められなかった。

② 遺伝毒性（*in vitro*，*in vivo*）

細菌を用いた復帰突然変異（Ames 試験），CHL 細胞を用いた染色体異常試験及び *in vivo* ラット骨髓小核試験を実施した結果，染色体異常試験を除き試験結果は陰性であった。染色体異常試験において，S9 非存在下の 6 時間処理ではエルビテグラビルの染色体異常誘発能は弱いか，若しくは擬陽性であったが，24 時間処理では S9 存在下又は非存在下を問わず陰性であった。

③ がん原性 (マウス, ラット)

長期がん原性試験において、マウスでは 2,000 mg/kg/日 (150 mg/日の治療用量で得られるヒト全身曝露量の 2.4~3.8 倍) まで、ラットでは 2,000 mg/kg/日 (治療用量でのヒト全身曝露量の 12~27 倍) までを反復経口投与した結果、発がん性は認められなかった。また、マウスでは CYP3A 阻害剤である リトナビルと併用投与することによりエルビテグラビルの曝露量が大幅に増加したことから、マウスの試験において、高用量のエルビテグラビル (2,000 mg/kg/日) とリトナビル (25 mg/kg/日) の併用投与も行った。その結果、治療用量で得られるヒト全身曝露量の約 14 倍の曝露量 (エルビテグラビル) においても、腫瘍発生率の上昇は認められなかった。

④ 局所刺激性及び光毒性

エルビテグラビルは、皮膚に対する刺激性、重度の眼刺激性及び光毒性を示さなかった。

コピシスタット：

① 免疫毒性

ラット 4 週間免疫毒性試験の結果、50 mg/kg/日以上を投与した雌では注入抗原 [キーホールリンペットヘモシアニン] に対する T 細胞依存性 IgG 抗体産生の低下が示された。同様の変化は、雄では認められなかった。このほか、一般状態変化、体重増加量/摂餌量の減少、肝臓及び甲状腺の重量増加、脾臓の胚中心のリンパ枯渇が 50 mg/kg/日及び 150 mg/kg/日群で認められたことから、この試験での無毒性量は雌雄において 20 mg/kg/日であった。ラット 26 週間及びイヌ 39 週間反復経口投与毒性試験では、末梢血細胞の免疫表現型検査により、いかなる有害作用も示されなかったことから、免疫毒性の可能性は低いと考えられた。

② 遺伝毒性 (*in vitro*, *in vivo*)

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、マウスリンフォーマ TK 試験及び *in vivo* ラット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った。

③ がん原性 (マウス, ラット)

マウス 104 週間強制経口投与がん原性試験 (雄 5, 15, 50 mg/kg/日, 雌 10, 30, 100 mg/kg/日) において、コピシスタット投与に起因した腫瘍発生率の上昇は認められなかった。最高用量におけるコピシスタットの全身曝露量は、150 mg/日の治療用量で得られるヒト全身曝露量の 9 倍 (雄) 及び 21 倍 (雌) であった。

ラット 104 週間強制経口投与がん原性試験 (雄 10, 25, 50 mg/kg/日, 雌 5, 15, 30 mg/kg/日) では、雄の 25 及び 50 mg/kg/日及び雌の 30 mg/kg/日で甲状腺濾胞細胞腺腫又は濾胞細胞癌の増加が認められた。本甲状腺濾胞細胞における所見は、ラット特異的に生じる肝ミクロソーム酵素誘導と甲状腺ホルモンの不均衡による二次的变化であり、ヒトへの外挿性はほとんどないと考えられる。コピシスタットは、ラットにおいて PXR を種特異的に活性化することにより肝ミクロソーム酵素を誘導するが、この機構による酵素誘導はヒトでは生じない。したがって、コピシスタットがヒトにおいて、肝酵素誘導と甲状腺ホルモンの不均衡による二次的な甲状腺腫瘍を誘発する可能性はほとんどないと考えられる。最高用量におけるコピシスタットの全身曝露量は、雌雄ともに 1 日有効用量である 150 mg 投与時のヒト全身曝露量の約 2.6 倍であった。

④ 局所刺激性及び光毒性

コピシスタットは、皮膚に対して軽度の刺激性を示したが、重度の眼刺激性は示さなかった。また、その光化学的特性からみて光毒性の懸念はないと考えられる。

エムトリシタビン：

① 免疫毒性（ラット）

ラットの28日間投与（60, 240, 1,000 mg/kg/日；雌雄各5例/群）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。

② 遺伝毒性（*in vitro*, *in vivo*）

in vitro 試験の細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンパ腫細胞試験、並びに *in vivo* 試験のマウス骨髄小核試験は、いずれも陰性であった。

③ がん原性（マウス, ラット）

ラットにおける試験（60, 200, 600 mg/kg/日；雌雄各60例/群；投与期間2年）及びマウスにおける試験（80, 250, 750 mg/kg/日；雌雄各60例/群；投与期間2年）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 ジソプロキシシルフマル酸塩：

① 局所刺激性及び皮膚感作性（抗原性）

ウサギの眼及び皮膚に対する刺激作用を検討したところ、ウサギの眼組織に対し刺激性を認め、また皮膚に対しても、ごく軽度の刺激性を認めた。モルモットの皮膚感作を検討したところ、接触感作物質ではないことが確認された。

② 遺伝毒性（*in vitro*, *in vivo*）

マウスリンパ腫細胞試験において、前進突然変異の誘発に関して陽性であった。しかし、細菌試験（Ames試験）及びマウス骨髄小核試験では陰性であった。

③ がん原性（マウス, ラット）

ラットにおける試験では（30, 100, 300 mg/kg/日 投与期間2年）、がん原性は認められなかった。マウスにおける試験では（100, 300及び600 mg/kg/日 投与期間2年）、600 mg/kg/日群で消化管病変（十二指腸粘膜上皮の肥大及び過形成を特徴とする）と関連して十二指腸の腫瘍がごく低率（雄1/60例、雌2/60例）で認められた。この腫瘍の発生にはテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩が消化管内で加水分解を受ける際に生成されたホルムアルデヒドが、消化管局所で高い濃度（小腸容積を基準にした場合には数百倍と推定される）になることが一因となっていると考えられた。また、肝細胞腺腫が600 mg/kg/日群の雌で高頻度に認められた（100 mg/kg/日：1/60例、300 mg/kg/日：0/60例、600 mg/kg/日：9/60例）。マウス600 mg/kg/日群の曝露量は、ヒトの約16倍（AUC換算）であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：スタリビルド配合錠 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：エルビテグラビル 劇薬

コビシタット 劇薬

エムトリシタビン 劇薬

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱及びラベルに表示の使用期限を参照のこと）

3. 貯法・保存条件

乾燥剤を同封した気密容器，室温保存

開栓後は湿気を避けて保存すること

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

〔「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項〕参照

患者向医薬品ガイド：有り，くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

本剤の適応である「HIV-1 感染症」は希少疾病として指定されている。

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

6. 包装

スタリビルド[®]配合錠：30錠／瓶

7. 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

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ラルテグラビルカリウム，ドルテグラビルナトリウム，リトナビル，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 アラフェナミドフマル酸塩

9. 国際誕生年月日

2012年8月27日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2013年3月25日

承認番号：22500AMX00889000

11. 薬価基準収載年月日

2013年4月16日

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

10年（2013年3月25日～2023年3月24日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

販売名	HOT(13桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 コード
スタリビルド®配合錠	1223583020101	6250104F1022	622235801

17. 保険給付上の注意

HIV感染者の障害者認定が実施された患者には医療費の公費負担制度が適用される。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Wohl D.A. et al. : A randomized, double-blind comparison of single tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 65(3): e118-120, 2014
- 2) Clumeck N. et al. : A randomized, double-blind comparison of single tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus ritonavir-boosted atazanavir plus emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 65(3): e121-124, 2014
- 3) Arribas J.R. et al. : Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 14(7): 581-589, 2014
- 4) Pozniak A. et al. : Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 14(7): 590-599, 2014
- 5) Mills A. et al. : Switching From Twice-Daily Raltegravir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine to Once-Daily Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Virologically Suppressed, HIV-1-Infected Subjects: 48 Weeks Data. *HIV Clin Trials.* 15(2): 51-56, 2014
- 6) Gilead 社 : エルビテグラビル第 II 相臨床試験成績 (社内資料 183-0105)
- 7) Gilead 社 : スタリビルド第 I 相臨床試験成績 (社内資料 236-0101)
- 8) Rousseau F.S. et al. : Prototype trial design for rapid dose selection of antiretroviral drugs: an example using emtricitabine (Coviracil). *J Antimicrob Chemother.* 48(4): 507-513, 2001
- 9) Rousseau F.S. et al. : Prospective Randomized Trial of Emtricitabine versus Lamivudine Short-Term Monotherapy in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *J Infect Dis.* 188: 1652-1658, 2003
- 10) Schooley R.T. et al. : Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS.* 16(9): 1257-1263, 2002
- 11) Gilead 社 : エルビテグラビル及びコピシタットの腎機能障害患者における薬物動態に関する検討 (社内資料 216-0124)
- 12) Gilead 社 : エムトリシタビンの薬物動態に関する検討 (社内資料 FTC-107)
- 13) Gilead 社 : テノホビルの薬物動態に関する検討 (社内資料 919 試験)

- 14) Joseph M.C. et al. : Pharmacokinetics and safety of boosted elvitegravir in subjects with hepatic impairment.
Antimicrob Agents Chemother. 58(5): 2564-2569, 2014
- 15) Kearney B.P. et al. : Pharmacokinetics and dosing recommendations of tenofovir disoproxil fumarate in hepatic or renal impairment.
Clin Pharmacokinet. 45(11): 1115-1124, 2006
- 16) Gilead 社 : エルビテグラビルの薬効薬理に関する検討 (社内資料 303-001, 002, 004)
- 17) Gilead 社 : コビシスタットの薬物動態に関する検討 (社内資料 216-2025)
- 18) Paff M.T. et al. : Intracellular metabolism of (-)- and (+)-cis-5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1, 3-oxathiolan-5-yl]cytosine in HepG2 derivative 2.2.15 (subclone P5A) cells.
Antimicrob Agents Chemother. 38(6): 1230-1238, 1994
- 19) George R.P. et al. : 524W91:Anti-HIV, anti-hepatitis B virus.
Drugs of the Future. 20(8): 761-765, 1995
- 20) Robbins B.L. et al. : Anti-human immunodeficiency virus activity and cellular metabolism of a potential prodrug of the acyclic nucleoside phosphonate 9-R-(2-phosphonomethoxypropyl)adenine (PMPA), Bis(isopropylloxymethylcarbonyl)PMPA.
Antimicrob Agents Chemother. 42(3): 612-617, 1998
- 21) Cihlar T. et al. : Incorporation of selected nucleoside phosphonates and anti-human immunodeficiency virus nucleotide analogues into DNA by human DNA polymerases α , β and γ .
Antivir Chem Chemother. 8(3): 187-195, 1997
- 22) Gilead 社 : エルビテグラビルの抗ウイルス作用に関する検討 (社内資料 303-010)
- 23) Gilead 社 : コビシスタットの抗ウイルス作用に関する検討 (社内資料 216-2001)
- 24) Jeong L.S. et al. : Asymmetric synthesis and biological evaluation of β -L-(2R,5S)- and α -L-(2R,5R)-1, 3-oxathiolane-pyrimidine and -purine nucleosides as potential anti-HIV agents.
J Med Chem. 36(2): 181-195, 1993
- 25) Schinazi R.F. et al. : Selective inhibition of human immunodeficiency viruses by racemates and enantiomers of cis-5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1, 3-oxathiolan-5-yl]cytosine.
Antimicrob Agents Chemother. 36(11): 2423-2431, 1992
- 26) Tisdale M. et al. : Rapid *in vitro* selection of human immunodeficiency virus type 1 resistant to 3'-thiacytidine inhibitors due to a mutation in the YMDD region of reverse transcriptase.
Proc Natl Acad Sci USA. 90(12): 5653-5656, 1993
- 27) Margot N.A. et al. : *In vitro* human immunodeficiency virus type 1 resistance selections with combinations of tenofovir and emtricitabine or abacavir and lamivudine.
Antimicrob Agents Chemother. 50(12): 4087-4095, 2006
- 28) Miller M.D. et al. : Antiviral activity of tenofovir (PMPA) against nucleoside-resistant clinical HIV samples.
Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 20(4-7): 1025-1028, 2001
- 29) Shiomi M. et al. : Effects of a protein-rich drink or a standard meal on the pharmacokinetics of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine and tenofovir

- in healthy Japanese male subjects: a randomized, three-way crossover study.
J Clin Pharmacol. 54(6): 640-648, 2014
- 30) Gilead 社 : 食事の影響の検討 (社内資料 236-0105)
- 31) Gilead 社 : エルビテグラビル及びコビスタットの薬物動態に関する検討
(社内資料 236-0110)
- 32) Gilead 社 : コビスタットによりブーストされたエルビテグラビルの
母集団薬物動態解析 (社内資料)
- 33) Gilead 社 : コビスタットの母集団薬物動態解析 (社内資料)
- 34) Gilead 社 : エルビテグラビルの薬物動態に関する検討 (社内資料 183-0126)
- 35) Gilead 社 : コビスタットの薬物動態に関する検討 (社内資料 216-2026)
- 36) Gilead 社 : スタリビルドの薬物動態に関する資料 (社内資料)
- 37) Gilead 社 : エルビテグラビルの薬物動態に関する検討 (社内資料 JTK-303-005)
- 38) Gilead 社 : エルビテグラビルの薬物動態に関する検討 (社内資料 60N-0518)
- 39) Gilead 社 : Emtriva Pharmacology/Toxicology Studies. (社内資料)
- 40) Szczech G.M. et al. : Reproductive toxicology profile of emtricitabine in mice and rabbits.
Reprod Toxicol. 17(1): 95-108, 2003
- 41) Benaboud S. et al. : Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of
HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS
12109 TEmAA Study, Step 2.
Antimicrob Agents Chemother. 55(3): 1315-1317, 2011
- 42) Gilead 社 : エムトリシタビンの薬物動態に関する検討 (社内資料 FTC-106)
- 43) Ramanathan S. et al. : Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the HIV
integrase inhibitor elvitegravir.
Clin Pharmacokinet. 50(4): 229-244, 2011
- 44) Gilead 社 : コビスタットの代謝及び排泄に関する検討 (社内資料 216-0111)
- 45) Gilead 社 : エムトリシタビンの薬物動態に関する検討 (社内資料 15396)
- 46) Kearney B.P. et al. : Tenofovir disoproxil fumarate: clinical pharmacology and pharmacokinetics.
Clin Pharmacokinet. 43(9): 595-612, 2004
- 47) Gilead 社 : エルビテグラビルの薬効薬理に関する検討 (社内資料)
- 48) Gilead 社 : エムトリシタビンの薬物動態に関する検討 (社内資料 FTC-101)
- 49) Gilead 社 : テノホビルの薬物動態に関する検討 (社内資料 901, 701 試験)
- 50) Ray A.S. et al. : Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir.
Antimicrob Agents Chemother. 50(10): 3297-3304, 2006
- 51) Wang L.H. et al. : Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of
emtricitabine support its once daily dosing for the treatment of HIV infection.
AIDS Res Hum Retroviruses. 20(11): 1173-1182, 2004
- 52) Gilead 社 : エルビテグラビルの薬効薬理に関する検討 (社内資料 236-2002/2004/2005)
- 53) Gilead 社 : エルビテグラビルの薬効薬理に関する検討
(社内資料 183-2030/236-2001/2003)
- 54) Gilead 社 : コビスタットの薬物動態に関する検討 (社内資料 236-2002/2004/2005)
- 55) Gilead 社 : コビスタットの薬物動態に関する検討
(社内資料 216-2030/2094/2098/2100/2105, 236-2001/2003/2008)
- 56) Gilead 社 : エムトリシタビンの薬物動態に関する検討 (社内資料 236-2010)
- 57) Neumanova Z. et al. : Interactions of tenofovir and tenofovir disoproxil fumarate with drug efflux
transporters ABCB1, ABCG2, and ABCC2; role in transport across the placenta. AIDS.

- 28(1): 9-17, 2014
- 58) Adrian S. Ray et al. : Mechanism of Active Renal Tubular Efflux of Tenofovir.
Antimicrob Agents Chemother. 50(10): 3297-3304, 2006
- 59) Cihlar T. et al. : Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the nephrotoxicity
of antiviral nucleotide analogs.
Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 20(4-7): 641-648, 2001
- 60) Gallant J.E. et al. : Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination
therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial.
JAMA. 292(2): 191-201, 2004
- 61) 古家英寿 他 : ツルバダ[®]錠 (エムトリシタピン・テノホビルジソプロキシシルフマル
酸塩配合剤) の日本人健康成人男性を対象とした薬物動態試験
新薬と臨床 55(10): 1515-1528, 2006
- 62) Gilead 社 : コビシスタットの薬物動態に関する検討 (社内資料 216-2112)
- 63) Gilead 社 : コビシスタットの薬物動態に関する検討 (社内資料 216-2072)
- 64) Gilead 社 : テノホビルの薬物動態に関する検討 (社内資料 V990172-104)
- 65) Gilead 社 : カルバマゼピンとの相互作用の検討 (社内資料 216-0137)
- 66) Ramanathan S. et al. : Pharmacokinetics of once-daily boosted elvitegravir when administered
in combination with acid-reducing agents.
J Acquir Immune Defic Syndr. 64(1): 45-50, 2013
- 67) Gilead 社 : ジゴキシシン, デシプラミンとの相互作用の検討 (社内資料 216-0112)
- 68) Gilead 社 : リファブチン, ロスバスタチンとの相互作用の検討
(社内資料 216-0123)
- 69) Gilead 社 : エチニルエストラジオールとの相互作用の検討 (社内資料 236-0106)
- 70) Gilead 社 : テノホビルの薬物動態に関する検討 (社内資料 1278-005)
- 71) Jeremiah D.M. et al. : Elvitegravir/cobicistat pharmacokinetics in pregnant and postpartum women with
HIV.
AIDS. 32(17) : 2507-2516, 2018
- 72) Gilead 社 : スタリビルドの安全性薬理試験 (社内資料)
- 73) Gilead 社 : スタリビルドの毒性試験 (社内資料)

2. その他の参考文献

特に無し

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2020年8月現在、以下を含め世界56カ国で承認されている。

なお、本邦における効能・効果、用法・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。

【効能・効果】

HIV-1 感染症

【用法・用量】

通常、成人には1回1錠（エルビテグラビルとして150mg、コビスタットとして150mg、エムトリシタビンとして200mg及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として300mgを含有）を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

米国及びEU加盟国における承認状況（2020年10月時点）

国名	米国
会社名	Gilead Sciences, Inc.
販売名	STRIBILD®
剤形・規格	経口剤：錠剤
発売年	2012年
含量	1錠中にエルビテグラビル 150 mg, コビスタット 150 mg, エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300 mg (テノホビル ジソプロキシルとして 245 mg) を含有する。
効能又は効果	STRIBILD is a four-drug combination of elvitegravir, an HIV integrase strand transfer inhibitor (HIV-1 INSTI), cobicistat, a CYP3A inhibitor, and emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate (TDF), both HIV nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors (HIV NRTI) and is indicated as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in adults and pediatric patients 12 years of age and older weighing at least 35 kg who have no antiretroviral treatment history or to replace the current antiretroviral regimen in those who are virologically suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies/mL) on a stable antiretroviral regimen for at least 6 months with no history of treatment failure and no known substitutions associated with resistance to the individual components of STRIBILD. (1, 14)
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> • Testing: Prior to initiation of STRIBILD, test patients for hepatitis B virus infection. Prior to initiation and during use of STRIBILD, on a clinically appropriate schedule, assess serum creatinine, serum phosphorous, estimated serum creatinine clearance, urine glucose, and urine protein in all patients. In patients with chronic kidney disease, also assess serum phosphorus. (2.1) • Recommended dosage: One tablet taken once daily with food. (2.2) • Dosage in renal impairment: Initiation of STRIBILD in patients with estimated creatinine clearance below 70 mL per minute is not recommended. Discontinue in patients with estimated creatinine clearance below 50 mL per minute. (2.3)

国名	欧州
会社名	Gilead Sciences, Inc.
販売名	STRIBILD
剤形・規格	経口剤：錠剤
発売年	2013年
含量	1錠中にエルビテグラビル 150 mg, コビシスタット 150 mg, エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300 mg (テノホビル ジソプロキシルとして 245 mg) を含有する。
効能又は効果	Stribild is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection in adults aged 18 years and over who are antiretroviral treatment-naïve or are infected with HIV-1 without known mutations associated with resistance to any of the three antiretroviral agents in Stribild (see sections 4.2, 4.4 and 5.1). Stribild is also indicated for the treatment of HIV-1 infection in adolescents aged 12 to < 18 years weighing \geq 35 kg who are infected with HIV-1 without known mutations associated with resistance to any of the three antiretroviral agents in Stribild and who have experienced toxicities which preclude the use of other regimens that do not contain tenofovir disoproxil (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).
用法及び用量	<p>Therapy should be initiated by a physician experienced in the management of HIV infection.</p> <p><u>Posology</u></p> <p><i>Adults and adolescents aged 12 years and older weighing at least 35 kg:</i></p> <p>One tablet, once daily with food.</p> <p>If the patient misses a dose of Stribild within 18 hours of the time it is usually taken, the patient should take Stribild with food as soon as possible and resume the normal dosing schedule. If a patient misses a dose of Stribild by more than 18 hours and it is almost time for the next dose, the patient should not take the missed dose and simply resume the usual dosing schedule.</p> <p>If the patient vomits within 1 hour of taking Stribild another tablet should be taken.</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Elderly</i></p> <p>No data are available on which to make a dose recommendation for patients over the age of 65 years (see sections 4.4 and 5.1). Stribild should be administered with caution to elderly patients (see section 4.4).</p> <p><i>Adults with renal impairment</i></p> <p>Stribild should not be initiated in patients with creatinine clearance below 70 mL/min (see sections 4.4 and 5.2). See section 4.4 regarding initiation of Stribild in patients with creatinine clearance below 90 mL/min.</p>

	<p>Stribild should be discontinued if creatinine clearance declines below 50 mL/min during treatment with Stribild as dose interval adjustment is required for emtricitabine and tenofovir disoproxil and this cannot be achieved with the fixed-dose combination tablet (see sections 4.4 and 5.2). See section 4.4 regarding patients with creatinine clearance that falls below 70 mL/min while on treatment with Stribild.</p> <p><i>Paediatric patients with renal impairment</i></p> <p>Use of Stribild is not recommended in paediatric patients under the age of 18 years with renal impairment (see section 4.4).</p> <p><i>Hepatic impairment</i></p> <p>No dose adjustment of Stribild is required in patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment. Stribild has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C). Therefore, Stribild is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).</p> <p>If Stribild is discontinued in patients co-infected with HIV and hepatitis B virus (HBV), these patients should be closely monitored for evidence of exacerbation of hepatitis (see section 4.4).</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of Stribild in children under the age of 12 years or weighing < 35 kg have not been established (see section 5.2).</p> <p><i>Pregnancy</i></p> <p>Treatment with cobicistat and elvitegravir during pregnancy results in lower elvitegravir exposure (see sections 4.4 and 5.2). Therefore, therapy with Stribild should not be initiated during pregnancy, and women who become pregnant during therapy with Stribild should be switched to an alternative regimen (see sections 4.4 and 4.6).</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Stribild should be taken orally, once daily with food (see section 5.2). The film-coated tablet should not be chewed or crushed.</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（オーストラリアにおける分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリアにおける分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，投与しないことが望ましい。本剤投与中に妊娠が判明した場合の代替薬への変更は，変更によるリスクを考慮した上で適切な時期に実施すること。〔妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤を投与したとき，出産後と比較しエルビテグラビル及びコビスタットの血中濃度低下が認められている（「薬物動態」の項参照）。妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物試験（サル）においてテノホビルの胎児への移行が報告されている。〕
- (2) 本剤服用中は授乳を中止させること。〔テノホビル及びエムトリシタビンのヒト乳汁への移行が報告されている。なお，エルビテグラビル及びコビスタットのヒト乳汁への移行は不明である。動物実験（ラット）においてエルビテグラビル，コビスタット及びテノホビルの乳汁への移行が報告されている。また，女性の HIV 感染症患者は，乳児の HIV 感染を避けるため，乳児に母乳を与えないことが望ましい。〕

出典	記載内容
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) (2020年10月)	Category B3 Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり，米国の添付文書及びEUのSmPCとは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年8月)	8.4 Pediatric Use The pharmacokinetics, safety, and virologic and immunologic responses were evaluated in 50 treatment-naïve, HIV-1 infected subjects aged 12 to less than 18 years weighing at least 35 kg receiving STRIBILD through 48 weeks in an open-label trial (Study 112). The safety and efficacy of STRIBILD in these subjects was similar to that in antiretroviral treatment-naïve adults [see Dosage and Administration (2.2), Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.4)]. Safety and effectiveness of STRIBILD in pediatric patients less than 12 years of age or weighing less than 35 kg have not been established.
欧州製品概要 (SmPC: Summary of Product Characteristics) (2020年7月)	<i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Stribild in children under the age of 12 years or weighing < 35 kg have not been established (see section 5.2).

XIII. 備考

その他の関連資料

なし

ギリアド・サイエンシズ株式会社

STB20GS0103IF
2020年10月改訂