

貯法：室温保存
有効期間：36箇月

	LT	HT
承認番号	22800AMX00716000	22800AMX00717000
販売開始	2017年1月	2017年1月

抗ウイルス化学療法剤

エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠

劇薬
処方箋医薬品^(注)

デシコビ[®]配合錠LT デシコビ[®]配合錠HT Descovy[®] Combination Tablets LT and HT



注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。[9.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 テラプレビルを投与中の患者 [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

	デシコビ配合錠LT	デシコビ配合錠HT
有効成分 (1錠中)	エムトリシタビン200mg及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩11.2mg (テノホビル アラフェナミドとして10mg)	エムトリシタビン200mg及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩28mg (テノホビル アラフェナミドとして25mg)
添加剤	クロスカルメロースNa, セルロース, ステアリン酸Mg, ポリビニルアルコール (部分けん化物), 酸化鉄, マクロゴール, 酸化チタン, タルク	クロスカルメロースNa, セルロース, ステアリン酸Mg, ポリビニルアルコール (部分けん化物), 青色2号, マクロゴール, 酸化チタン, タルク

3.2 製剤の性状

	デシコビ配合錠LT	デシコビ配合錠HT
性状・剤形	灰色のフィルムコーティング錠	青色のフィルムコーティング錠
外形		
サイズ	長径 約12.7mm, 短径 約6.5mm, 重量 約360mg	長径 約12.7mm, 短径 約6.5mm, 重量 約360mg
識別コード	GSI-210	GSI-225

4. 効能又は効果

HIV-1感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

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

〈リトナビル又はコピシタットと併用する場合〉

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

〈リトナビル又はコピシタットと併用しない場合〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤による治療は、抗HIV療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。
- *8.2 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又はそれに代わる適切な者に次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
 - 8.2.1 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化についてはすべて担当医に報告すること。
 - 8.2.2 本剤の長期投与による影響については現在のところ不明であること。
 - *8.2.3 抗HIV療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者へのHIV感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。
 - *8.2.4 抗HIV療法が、血液等による他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。
 - 8.2.5 担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
 - 8.2.6 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。
- 8.3 抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築炎症反応症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス, サイトメガロウイルス, ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症, 多発性筋炎, グラン・バレー症候群, プドウ膜炎等）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。



409104

- 8.4 本剤投与前にクレアチニンクリアランス、尿糖及び尿蛋白の検査を実施すること。クレアチニンクリアランスが30mL/min以上であることを確認すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により患者の状態を注意深く観察すること。[7.3, 9.1.2, 9.2.1, 10.2, 11.1.1, 16.6.1 参照]
- 8.5 アジア系人種におけるエムトリシタピンの薬物動態は十分に検討されていないが、少数例の健康成人及びB型慢性肝炎のアジア系人種において、C_{max}の上昇を示唆する成績が得られているので、HBV感染症合併患者を含め、副作用の発現に注意すること。
- 8.6 エムトリシタピン製剤の臨床試験において皮膚変色が発現し、その発現頻度は有色人種で高いことが示唆されている。その原因は現在のところ不明である。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 B型肝炎ウイルス感染を合併している患者

本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがある。特に非代償性の場合、重症化するおそれがある。[1. 参照]

9.1.2 腎機能障害のリスクを有する患者

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

9.1.3 病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患を有する患者

十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。非臨床試験及び臨床試験において、骨密度の低下と骨代謝の生化学マーカーの上昇が認められ、骨代謝の亢進が示唆された。また、抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染症患者に対し、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含有する製剤が投与された臨床試験において、骨密度が低下した症例が認められた。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（サル）においてテノホビルの胎児への移行が報告されている¹⁾。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。テノホビル及びエムトリシタピンのヒト乳汁への移行が報告されている²⁾。なお、テノホビル アラフェナミドのヒト乳汁への移行は不明である。また、女性のHIV感染症患者は、乳児のHIV感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。

9.7 小児等

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

9.8 高齢者

患者の肝、腎及び心機能の低下、合併症、併用薬等を十分に考慮すること。

10. 相互作用

テノホビル及びエムトリシタピン：糸球体ろ過と能動的な尿細管分泌により腎排泄される^{3), 4)}。

テノホビル アラフェナミド：カテプシンA^{5), 6)}及びP-gp⁷⁾の基質である。[16.7.1 参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン ホスフェニトイン リファブチン リファンピシン セイヨウオトギリソウ (St. John' s Wort : セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 [16.7.2 参照]	これらの薬剤と併用することにより、テノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下する可能性がある。	これら薬剤のP-gp誘導作用によるため。
アシクロビル パ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ピ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。
腎毒性を有する薬剤 [7.3, 8.4, 9.1.2, 9.2.1, 11.1.1, 16.6.1 参照]	併用は避けることが望ましい。	腎毒性を有する薬剤は腎機能障害の危険因子となる。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 腎不全又は重度の腎機能障害（1%未満）

腎機能不全、腎不全、急性腎障害、近位腎尿細管機能障害、ファンconi症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害が現れることがあるので、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。[7.3, 8.4, 9.1.2, 9.2.1, 10.2, 16.6.1 参照]

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

乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常（アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等）が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。エムトリシタピ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。

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 処置

エムトリシタピン及びテノホビルは血液透析により一部除去される。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 日本人健康成人被験者に、ダルナビル800mg及びリトナビル100mgと共にデシコビ配合錠LTを単回経口投与した時の、エムトリシタピン、テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータを表1に示す⁸⁾。

表1 ダルナビル、リトナビル及びデシコピ配合錠LT単回経口投与時のエムトリシタピン、テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータ

	エムトリシタピン	テノホビル アラフェナミド	テノホビル
t _{max} (hr)	1.8 (1.0-4.0)	1.0 (0.5-2.0)	2.5 (1.5-4.0)
C _{max} (μg/mL)	2.5±0.3	0.12±0.06	0.01±0.00
t _{1/2} (hr)	17.0±3.2	0.32±0.10	43.2±12.2
AUC _{inf} (μg·hr/mL)	11.9±0.8	0.12±0.04	0.31±0.04

平均値±標準偏差, 8例 (テノホビル アラフェナミドのt_{1/2}及びAUC_{inf}のみ5例)
t_{max}: 中央値 (最小値-最大値)

16.1.2 日本人健康成人被験者に、ダルナビル・コピシスタット配合錠と共にデシコピ配合錠LTを単回経口投与した時の、エムトリシタピン、テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータを表2に示す⁸⁾。

表2 ダルナビル・コピシスタット配合錠及びデシコピ配合錠LT単回経口投与時のエムトリシタピン、テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータ

	エムトリシタピン	テノホビル アラフェナミド	テノホビル
t _{max} (hr)	2.0 (1.0-3.0)	1.5 (0.8-2.0)	3.0 (1.0-4.0)
C _{max} (μg/mL)	2.4±0.7	0.15±0.08	0.01±0.00
t _{1/2} (hr)	13.9±4.2	0.36±0.20	45.6±7.4
AUC _{inf} (μg·hr/mL)	11.6±1.8	0.14±0.04	0.27±0.06

平均値±標準偏差, 8例 (エムトリシタピンのt_{1/2}及びAUC_{inf}は7例, テノホビル アラフェナミドのt_{1/2}及びAUC_{inf}は5例)

t_{max}: 中央値 (最小値-最大値)

16.1.3 日本人健康成人被験者に、デシコピ配合錠HTを単回経口投与した時の、エムトリシタピン、テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータを表3に示す⁸⁾。

表3 デシコピ配合錠HT単回経口投与時のエムトリシタピン、テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータ

	エムトリシタピン	テノホビル アラフェナミド	テノホビル
t _{max} (hr)	2.0 (1.0-3.0)	1.5 (0.8-2.0)	2.0 (1.5-4.0)
C _{max} (μg/mL)	2.6±0.6	0.15±0.07	0.01±0.00
t _{1/2} (hr)	13.9±3.2	0.35±0.04	40.0±3.4
AUC _{inf} (μg·hr/mL)	11.4±0.7	0.18±0.04	0.27±0.05

平均値±標準偏差, 8例 (エムトリシタピンのt_{1/2}及びAUC_{inf}は7例, テノホビルアラフェナミドのt_{1/2}及びAUC_{inf}は6例)

t_{max}: 中央値 (最小値-最大値)

16.1.4 健康成人被験者に、エルビテグラビル150mg及びコピシスタット150mgと共にデシコピ配合錠LTを単回経口投与した時の、エムトリシタピン及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータを表4に示す⁹⁾。

表4 コピシスタット存在下におけるデシコピ配合錠LT単回経口投与時のエムトリシタピン及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ

	エムトリシタピン	テノホビル アラフェナミド
t _{max} (hr)	2.0 (1.0-5.0)	1.5 (0.5-4.0)
C _{max} (μg/mL)	1.7±0.3	0.30±0.15
t _{1/2} (hr)	18.1±8.5	0.41±0.16
AUC _{inf} (μg·hr/mL)	10.5±2.8	0.35±0.11

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

16.1.5 健康成人被験者に、デシコピ配合錠HTを単回経口投与した時の、エムトリシタピン及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータを表5に示す¹⁰⁾。

表5 デシコピ配合錠HT単回経口投与時のエムトリシタピン及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ

	エムトリシタピン	テノホビル アラフェナミド
t _{max} (hr)	2.0 (1.0-5.0)	1.5 (0.5-4.0)
C _{max} (μg/mL)	1.6±0.4	0.28±0.18
t _{1/2} (hr)	22.3±11.6	0.47±0.13
AUC _{inf} (μg·hr/mL)	9.7±1.9	0.40±0.17

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

16.1.6 12歳以上18歳未満で体重35kg以上の小児HIV-1感染症患者を対象としたゲンボイヤ配合錠 (エルビテグラビルとして150mg, コピシスタットとして150mg, エムトリシタピンとして200mg及びテノホビル アラフェナミドとして10mgを含有する抗HIV薬) の非盲検試験において、本剤含有成分の薬物動態を検討した。ゲンボイヤ配合錠投与時の小児患者におけるエムトリシタピン、テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータを表6に示す¹¹⁾。[9.7 参照]

表6 ゲンボイヤ配合錠反復経口投与時のエムトリシタピン、テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータ

	エムトリシタピン	テノホビル アラフェナミド	テノホビル
t _{max} (hr)	2.0 (0.5-5.0)	1.5 (0.3-5.0)	3.0 (0.3-5.0)
C _{max} (μg/mL)	2.3±0.5	0.17±0.11	0.02±0.00
t _{1/2} (hr)	5.4±0.9	0.6±0.3	72.2±117.5
AUC _{tau} (μg·hr/mL)	14.4±3.5	0.20±0.10	0.29±0.05

平均値±標準偏差, t_{max}: 中央値 (最小値-最大値)
24例 (テノホビル アラフェナミド, テノホビルのt_{1/2}及びAUC_{tau}は23例)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

デシコピ配合錠HTを高脂肪食 (約800kcal, 50%が脂肪由来) 摂取時に投与した場合、空腹時と比較して、エムトリシタピンのC_{max}及びAUC_{inf}は、それぞれ27%及び9%低下し、テノホビル アラフェナミドのC_{max}及びAUC_{inf}は、それぞれ15%低下及び75%上昇した (外国人における成績)¹²⁾。

16.3 分布

エムトリシタピン: ヒト血漿蛋白に対する結合率は、0.02~200 μg/mLの濃度範囲において濃度に依存せず4%未満であった (外国人における成績)。テノホビル アラフェナミド: テノホビル アラフェナミドのヒト血漿蛋白に対する結合率は77~86%であった (外国人における成績)¹³⁾。テノホビル: テノホビルのヒト血漿蛋白に対する結合率は0.7%未満であった (外国人における成績)¹⁴⁾。

16.4 代謝

エムトリシタピン: ヒト肝ミクロソームを用いた各種検討において、2%未満の代謝物が検出された。¹⁴C-エムトリシタ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 (外国人における成績)^{15), 16)}。

テノホビル アラフェナミド: 経口投与後、末梢血単核球及びマクロファージのカテプシンA及び肝細胞のカルボキシルエステラーゼ1によりテノホビルに代謝され、その後、テノホビルニリン酸に代謝された^{5), 6), 17)}。CYP分子種発現系酵素を用いた検討において、テノホビルアラフェナミドはCYP3Aでわずかに代謝され、その代謝速度は1.9pmol/min/pmol CYPであった (外国人における成績)¹⁸⁾。

16.5 排泄

エムトリシタピン: 健康被験者にエムトリシタピン200mgを反復投与後¹⁴C-エムトリシタピンを単回投与したところ、投与量の86%は尿中に、14%は糞中に排泄された¹⁶⁾。腎クリアランスが推定クレアチニンクリアランスを上回ったことから、糸球体ろ過と尿細管への能動輸送の両方による排泄が示唆された (外国人における成績)³⁾。

テノホビル アラフェナミド: 健康被験者に¹⁴C-テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を単回投与したところ、投与量の47.2%が糞中に、36.2%が尿中に排泄された。その主成分はテノホビルであり、糞中の99%、尿中の86%を占めた。また、投与量の1.4%がテノホビル アラフェナミドとして尿中に排泄された¹⁹⁾。テノホビルは腎臓での糸球体ろ過と尿細管への能動輸送の両方により排泄された (外国人における成績)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

エムトリシタピン: クレアチニンクリアランスが30mL/min未満の重度の腎機能障害を有する被験者における、エムトリシタピン200mg単回投与時のエムトリシタピンのC_{max}及びAUCは、クレアチニンクリアランスが80mL/min超の被験者に対し、それぞれ約30%及び約200%上昇した (外国人における成績)²⁰⁾。[7.3, 8.4, 9.1.2, 9.2.1, 10.2, 11.1.1 参照]

テノホビル アラフェナミド：クレアチニンクリアランスが15mL/min以上30mL/min未満の重度の腎機能障害を有する被験者（非透析患者）における、テノホビル アラフェナミド25mg単回投与時のテノホビル アラフェナミドのC_{max}及びAUCは、クレアチニンクリアランスが90mL/min超の被験者に対し、それぞれ79%及び92%上昇し、テノホビルのC_{max}及びAUCは、それぞれ179%及び474%上昇した（外国人における成績）²¹⁾。[7.3, 8.4, 9.1.2, 9.2.1, 10.2, 11.1.1 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

エムトリシタピン：肝機能障害を有する被験者における薬物動態は検討していない。

テノホビル アラフェナミド：軽度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスA）を有する被験者における、テノホビル アラフェナミド25mg単回投与時のテノホビル アラフェナミドのC_{max}及びAUCは、肝機能正常被験者に対し、それぞれ11%及び8%低下し、テノホビルのC_{max}及びAUCは、それぞれ3%及び11%低下した。また、中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスB）を有する被験者における、テノホビル アラフェナミド25mg単回投与時のテノホビル アラフェナミドのC_{max}及びAUCは、肝機能正常被験者に対し、それぞれ19%及び13%上昇し、テノホビルのC_{max}及びAUCは、それぞれ12%及び3%低下した（外国人における成績）²²⁾。いずれの成分においても、重度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスC）を有する被験者における薬物動態は検討していない。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 非臨床における薬物相互作用試験

エムトリシタピン：OAT3の基質である²³⁾。
 テノホビル アラフェナミド：P-gp, BCRP, OATP1B1及びOATP1B3の基質である^{7), 24)}。また、テノホビルは、OAT1, OAT3及びMRP4の基質であり、OAT1に対する弱い阻害作用（IC₅₀値：29.3μM）を示した^{25), 26)}。[10. 参照]

16.7.2 臨床における薬物相互作用試験

健康成人に対し、本剤又は本剤の有効成分を含有する製剤と併用薬を投与した時の、本剤の有効成分又は併用薬の薬物動態への影響を表7～10に示す。

表7 併用薬投与時のテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量・投与方法	テノホビルアラフェナミドの用量	例数	他剤併用時/非併用時のテノホビルアラフェナミドの薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
カルバマゼピン ²⁷⁾ [10.2 参照]	300mg 1日2回	25mg 単回	26	0.43 (0.36, 0.51)	0.45 (0.40, 0.51)	NC
アタザナビル ²⁸⁾	300mg +リトナビル 100mg 1日1回	10mg 単回	10	1.77 (1.28, 2.44)	1.91 (1.55, 2.35)	NC
コピシスタット ²⁹⁾	150mg 1日1回	8mg 1日1回 ^{注1)}	12	2.83 (2.20, 3.65)	2.65 (2.29, 3.07)	NC
ダルナビル ^{28), 29)}	800mg +コピシスタット150mg 1日1回	25mg 1日1回 ^{注2)}	11	0.93 (0.72, 1.21)	0.98 (0.80, 1.19)	NC
	800mg +リトナビル 100mg 1日1回	10mg 単回	10	1.42 (0.96, 2.09)	1.06 (0.84, 1.35)	NC
ドルテグラビル ²⁸⁾	50mg 1日1回	10mg 単回	10	1.24 (0.88, 1.74)	1.19 (0.96, 1.48)	NC
エファビレンツ ²⁹⁾	600mg 1日1回 空腹時	40mg 1日1回 ^{注2)}	11	0.78 (0.58, 1.05)	0.86 (0.72, 1.02)	NC
ロピナビル・リトナビル ²⁸⁾	800mg +リトナビル 200mg 1日1回	10mg 単回	10	2.19 (1.72, 2.79)	1.47 (1.17, 1.85)	NC
リルピビリン ³⁰⁾	25mg 1日1回	25mg 1日1回	32	1.01 (0.84, 1.22)	1.01 (0.94, 1.10)	NC
セルトラリン ³¹⁾	50mg 単回	10mg 1日1回 ^{注3)}	19	1.00 (0.86, 1.16)	0.96 (0.89, 1.03)	NC
ソホスブビル・ベルパタスビル ³²⁾	400/100mg 1日1回	10mg 1日1回 ^{注3)}	24	0.80 (0.68, 0.94)	0.87 (0.81, 0.94)	NC
ソホスブビル・ベルパタスビル・Voxilaprevir (国内未承認) ³³⁾	400/100/100mg +Voxilaprevir 100mg 1日1回	10mg 1日1回 ^{注3)}	29	0.79 (0.68, 0.92)	0.93 (0.85, 1.01)	NC
レジパスビル・ソホスブビル ³⁴⁾	90/400mg 1日1回	10mg 1日1回 ^{注3)}	30	0.90 (0.73, 1.11)	0.86 (0.78, 0.95)	NC

NC：未算出

注1) テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を用いた薬物動態試験

注2) 本剤を用いた薬物動態試験

注3) ゲンボイヤ配合錠を用いた薬物動態試験

表8 併用薬投与時のテノホビルの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量・投与方法	テノホビルの用量	例数	他剤併用時/非併用時のテノホビルの薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
コピシスタット ²⁹⁾	150mg 1日1回	テノホビルアラフェナミド8mg 1日1回 ^{注4)}	12	3.34 (3.02, 3.70)	3.31 (3.10, 3.53)	3.35 (3.12, 3.59)
セルトラリン ³¹⁾	50mg 単回	テノホビルアラフェナミド10mg 1日1回 ^{注5)}	19	1.10 (1.00, 1.21)	1.02 (1.00, 1.04)	1.01 (0.99, 1.03)
エファビレンツ ²⁹⁾	600mg 1日1回 空腹時	テノホビルアラフェナミド40mg 1日1回 ^{注6)}	11	0.75 (0.67, 0.86)	0.80 (0.73, 0.87)	0.82 (0.75, 0.89)
ダルナビル・コピシスタット ²⁹⁾	800/150mg 1日1回	テノホビルアラフェナミド25mg 1日1回 ^{注6)}	11	3.16 (3.00, 3.33)	3.24 (3.02, 3.47)	3.21 (2.90, 3.54)
ソホスブビル・ベルパタスビル ³²⁾	400/100mg 1日1回	テノホビルアラフェナミド10mg 1日1回 ^{注5)}	24	1.20 (1.16, 1.24)	1.22 (1.18, 1.25)	1.23 (1.19, 1.28)
ソホスブビル・ベルパタスビル・Voxilaprevir (国内未承認) ³³⁾	400/100/100mg +Voxilaprevir 100mg 1日1回	テノホビルアラフェナミド10mg 1日1回 ^{注5)}	29	1.09 (1.05, 1.13)	1.20 (1.17, 1.23)	1.21 (1.18, 1.26)
レジパスビル・ソホスブビル ³⁴⁾	90/400mg 1日1回	テノホビルアラフェナミド10mg 1日1回 ^{注5)}	30	1.17 (1.12, 1.22)	1.27 (1.23, 1.31)	1.33 (1.28, 1.38)

注4) テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を用いた薬物動態試験

注5) ゲンボイヤ配合錠を用いた薬物動態試験

注6) 本剤を用いた薬物動態試験

表9 併用薬投与時のエムトリシタピンの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量・投与方法	エムトリシタピンの用量	例数	他剤併用時/非併用時のエムトリシタピンの薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
ダルナビル ²⁹⁾	800mg +コピシスタット150mg 1日1回	200mg 1日1回 ^{注7)}	11	1.13 (1.02, 1.24)	1.24 (1.17, 1.31)	1.31 (1.24, 1.38)
エファビレンツ ²⁹⁾	600mg 1日1回 空腹時	200mg 1日1回	11	0.90 (0.81, 0.99)	0.92 (0.87, 0.96)	0.92 (0.86, 0.98)
セルトラリン ³¹⁾	50mg 単回	200mg 1日1回 ^{注8)}	19	0.90 (0.82, 0.98)	0.84 (0.81, 0.88)	0.94 (0.90, 0.99)
ソホスブビル・ベルパタスビル ³²⁾	400/100mg 1日1回	200mg 1日1回 ^{注8)}	24	1.02 (0.97, 1.06)	1.01 (0.98, 1.04)	1.02 (0.97, 1.07)
ソホスブビル・ベルパタスビル・Voxilaprevir (国内未承認) ³³⁾	400/100/100mg +Voxilaprevir 100mg 1日1回	200mg 1日1回 ^{注8)}	29	0.87 (0.84, 0.91)	0.96 (0.94, 0.99)	1.14 (1.09, 1.20)
タクロリムス ³⁵⁾	0.05mg/kg 1日2回	200mg 1日1回 ^{注9)}	21	0.89 (0.83, 0.95)	0.95 (0.91, 0.99)	1.03 (0.96, 1.10)
ファムシクロビル ³⁶⁾	500mg 単回	200mg 単回	12	0.90 (0.80, 1.01)	0.93 (0.87, 0.99)	NC
レジパスビル・ソホスブビル ³⁴⁾	90/400mg 1日1回	200mg 1日1回 ^{注8)}	30	1.03 (0.96, 1.11)	0.97 (0.93, 1.00)	0.95 (0.91, 0.99)

NC：未算出

注7) 本剤を用いた薬物動態試験

注8) ゲンボイヤ配合錠を用いた薬物動態試験

注9) エムトリシタピン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を用いた薬物動態試験

表10 テノホビル アラフェナミドフマル酸塩製剤、ゲンボイヤ配合錠又は本剤投与時の併用薬の薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量・投与方法	テノホビルアラフェナミドの用量	例数	他剤併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
カルバマゼピン ²⁷⁾ [10.2 参照]	300mg 1日2回	25mg 単回	26	0.70 (0.65, 0.74)	0.77 (0.74, 0.81)	NC
アタザナビル ²⁸⁾	300mg +リトナビル 100mg 1日1回	10mg 単回	10	0.98 (0.89, 1.07)	0.99 (0.96, 1.01)	1.00 (0.96, 1.04)

併用薬	併用薬の用量・投与方法	テノホビルアラフェナミドの用量	例数	他剤併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
ダルナビル ^{28), 29)}	800mg +コピシス タット150mg 1日1回	25mg 1日1回 ^{注10)}	14	1.02 (0.96, 1.09)	0.99 (0.92, 1.07)	0.97 (0.82, 1.15)
	800mg +リトナビル 100mg 1日1回	10mg 単回	10	0.99 (0.91, 1.08)	1.01 (0.96, 1.06)	1.13 (0.95, 1.34)
ドルテグラ ビル ²⁸⁾	50mg 1日1回	10mg 単回	10	0.87 (0.79, 0.96)	0.98 (0.93, 1.03)	0.95 (0.88, 1.03)
ロピナビル・ リトナビル ²⁸⁾	800mg +リトナビル 200mg 1日1回	10mg 単回	10	1.00 (0.95, 1.06)	1.00 (0.92, 1.09)	0.98 (0.85, 1.12)
	2.5mg 単回経口	25mg 1日1回	18	1.02 (0.92, 1.13)	1.13 (1.04, 1.23)	NC
ミダゾラム ³⁷⁾	1mg 単回静脈内	25mg 1日1回	18	0.99 (0.89, 1.11)	1.08 (1.04, 1.14)	NC
	25mg 1日1回	25mg 1日1回	32	0.93 (0.87, 0.99)	1.01 (0.96, 1.06)	1.13 (1.04, 1.23)
セルトラリン ³¹⁾	50mg 単回	10mg 1日1回 ^{注11)}	20	1.14 (0.94, 1.38)	1.09 (0.90, 1.32)	NC
ベルパタス ビル ³²⁾	100mg 1日1回	10mg 1日1回 ^{注11)}	24	1.30 (1.17, 1.45)	1.50 (1.35, 1.66)	1.60 (1.44, 1.78)
ソホスビル ³²⁾	400mg 1日1回			1.23 (1.07, 1.42)	1.37 (1.24, 1.52)	NC
ソホスビル 主要代謝物 ³²⁾	100mg 1日1回	10mg 1日1回 ^{注11)}	29	1.29 (1.25, 1.33)	1.48 (1.43, 1.53)	1.58 (1.52, 1.65)
ベルパタス ビル ³³⁾	100mg 1日1回			0.96 (0.89, 1.04)	1.16 (1.06, 1.27)	1.46 (1.30, 1.64)
Voxilaprevir (国内未承認) ³³⁾	100+100mg 1日1回	10mg 1日1回 ^{注11)}	29	1.92 (1.63, 2.26)	2.71 (2.30, 3.19)	4.50 (3.68, 5.50)
ソホスビル ³³⁾	400mg 1日1回			1.27 (1.09, 1.48)	1.22 (1.12, 1.32)	NC
ソホスビル 主要代謝物 ³³⁾	90mg 1日1回	10mg 1日1回 ^{注11)}	30	1.28 (1.25, 1.32)	1.43 (1.39, 1.47)	NC
レジパスビル ³⁴⁾	90mg 1日1回			1.65 (1.53, 1.78)	1.79 (1.64, 1.96)	1.93 (1.74, 2.15)
ソホスビル ³⁴⁾	400mg 1日1回	10mg 1日1回 ^{注11)}	30	1.28 (1.13, 1.47)	1.47 (1.35, 1.59)	NC
ソホスビル 主要代謝物 ³⁴⁾	100mg 1日1回			1.29 (1.24, 1.35)	1.48 (1.44, 1.53)	1.66 (1.60, 1.73)
ノルゲス トロミン ³⁸⁾	ノルゲスチメ ト0.180/0.215/ ノルゲスト レル ³⁸⁾	25mg 1日1回 ^{注10)}	15	1.17 (1.07, 1.26)	1.12 (1.07, 1.17)	1.16 (1.08, 1.24)
エチニルエ ストラジ オール ³⁸⁾	0.250mg・エチ ニルエストラジ オール0.025mg 1日1回			1.10 (1.02, 1.18)	1.09 (1.01, 1.18)	1.11 (1.03, 1.20)
				1.22 (1.15, 1.29)	1.11 (1.07, 1.16)	1.02 (0.92, 1.12)

NC：未算出

注10) 本剤を用いた薬物動態試験

注11) ゲンボイヤ配合錠を用いた薬物動態試験

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅲ相試験 (292-0104試験)

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、スタリビルド配合錠 (エルピテグラビルとして150mg, コピシスタットとして150mg, エムトリシタピンとして200mg及びテノホビル ジソプロキシル フマル酸塩として300mgを含有する抗HIV薬) を対照とした無作為化二重盲検並行比較試験の結果を表1に示す (投与後48週時及び96週時)³⁹⁾。なお、国内において組み入れられた被験者10例 (ゲンボイヤ配合錠投与群4例, スタリビルド配合錠投与群6例) における投与後48週時のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満の被験者の割合は、ゲンボイヤ配合錠投与群及びスタリビルド配合錠投与群ともに100%であった。

表1 292-0104試験の結果 (投与後48週時及び96週時)

	ゲンボイヤ配合錠投与群 (435例)	スタリビルド配合錠投与群 (432例)
48週時		
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量 50copies/mL未満	405 (93.1%)	401 (92.8%)
群間差 (95.002%信頼区間)	0.5% (-3.0%, 4.0%)	
ウイルス学的失敗例 ^{注1)}	13 (3.0%)	11 (2.5%)
96週時		

	ゲンボイヤ配合錠投与群 (435例)	スタリビルド配合錠投与群 (432例)
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量 50copies/mL未満	388 (89.2%)	381 (88.2%)
群間差 (95%信頼区間)	1.3% (-2.9%, 5.5%)	
ウイルス学的失敗例 ^{注1)}	16 (3.7%)	11 (2.5%)

例数 (%)

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

副作用発現頻度は, 本剤投与群で44.8% (195/435例) であった。主な副作用は, 悪心11.0% (48/435例), 下痢8.7% (38/435例), 頭痛6.4% (28/435例) であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (292-0111試験)

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, スタリビルド配合錠を対照とした無作為化二重盲検並行比較試験の結果を表2に示す (投与後48週時及び96週時)³⁹⁾。

表2 292-0111試験の結果 (投与後48週時及び96週時)

	ゲンボイヤ配合錠投与群 (431例)	スタリビルド配合錠投与群 (435例)
48週時		
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量 50copies/mL未満	396 (91.9%)	386 (88.7%)
群間差 (95.002%信頼区間)	3.1% (-0.9%, 7.1%)	
ウイルス学的失敗例 ^{注2)}	18 (4.2%)	23 (5.3%)
96週時		
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量 50copies/mL未満	362 (84.0%)	358 (82.3%)
群間差 (95%信頼区間)	1.7% (-3.3%, 6.8%)	
ウイルス学的失敗例 ^{注2)}	23 (5.3%)	24 (5.5%)

例数 (%)

注2) 投与後48週又は96週時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上の症例, 治療効果の欠如及び減弱により早期に中止した症例, 有害事象, 死亡, 治療効果の欠如又は減弱以外の理由で中止した症例のうち, 中止時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった症例

副作用発現頻度は, 本剤投与群で39.9% (172/431例) であった。主な副作用は, 悪心9.7% (42/431例), 下痢5.8% (25/431例), 頭痛5.8% (25/431例), 疲労4.4% (19/431例) であった。

17.1.3 海外第Ⅱ相試験 (299-0102試験)

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, ダルナビル・コピシスタット・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド フマル酸塩配合錠 (ダルナビルとして800mg, コピシスタットとして150mg, エムトリシタピンとして200mg及びテノホビル アラフェナミドとして10mgを含有する抗HIV薬) を対照とした無作為化二重盲検並行比較試験の結果を表3に示す (投与後48週時)⁴⁰⁾。

表3 299-0102試験の結果 (投与後48週時)

	ダルナビル・コピシ ス タット・エムトリシ タ ピン・テノホビル アラ フェ ナ ミ ド フ マ ル 酸 塩 配 合 錠 投 与 群 (103例)	ダルナビル, コピシ ス タ ット 及 び エ ム ト リ シ タ ピ ン・テノホビル ジ ソ プ ロ キ シ ル フ マ ル 酸 塩 投 与 群 (50例)
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量 50copies/mL未満	79 (76.7%)	42 (84.0%)
群間差 (95%信頼区間)	-6.2% (-19.9%, 7.4%)	
ウイルス学的失敗例 ^{注3)}	16 (15.5%)	6 (12.0%)

例数 (%)

注3) 投与後48週時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上の症例, 治療効果の欠如及び減弱により早期に中止した症例, 有害事象, 死亡, 治療効果の欠如又は減弱以外の理由で中止した症例のうち, 中止時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった症例

副作用発現頻度は, 本剤投与群で41.7% (43/103例) であった。主な副作用は, 下痢13.6% (14/103例), 悪心9.7% (10/103例), 疲労8.7% (9/103例) であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験 (311-1089試験)

抗HIV薬による治療経験があり, ウイルス学的に抑制されているHIV-1感染症患者を対象とし, エムトリシタピン・テノホビル ジソプロキシル フマル酸塩を含むレジメンから本剤を含むレジメンに切り替えた際の, 本剤の有効性及び安全性を検討するために実施した, エムトリシタピ

ン・テノホビル ジソプロキシルフルマール酸塩を含むレジメン継続投与を対照とした無作為化非盲検並行比較試験の結果を表4に示す（投与後48週時）⁴¹⁾。

表4 311-1089試験の結果（投与後48週時）

	本剤を含むレジメンの投与群（333例）	エムトリシタピン・テノホビル ジソプロキシルフルマール酸塩を含むレジメンの継続投与群（330例）
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量 50copies/mL未満	314 (94.3%)	307 (93.0%)
群間差 (95%信頼区間)	1.3% (-2.5%, 5.1%)	
ウイルス学的失敗例 ^{注4)}	1 (0.3%)	5 (1.5%)

例数 (%)

注4) 投与後48週時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上の症例、治療効果の欠如及び減弱により早期に中止した症例、有害事象、死亡、治療効果の欠如又は減弱以外の理由で中止した症例のうち、中止時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった症例

副作用発現頻度は、本剤投与群で9.3%（31/333例）であった。主な副作用は、悪心1.2%（4/333例）、下痢1.2%（4/333例）であった。

17.1.5 海外Ⅲ相試験（292-0109試験）

抗HIV薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されているHIV-1感染症患者を対象とし、エムトリシタピン・テノホビル ジソプロキシルフルマール酸塩を含むレジメンからゲンボイヤ配合錠に切り替えた際の、ゲンボイヤ配合錠の有効性及び安全性を検討するために実施した、エムトリシタピン・テノホビル ジソプロキシルフルマール酸塩を含むレジメン継続投与を対照とした無作為化非盲検並行比較試験の結果を表5に示す（投与後48週時及び96週時）⁴²⁾。

表5 292-0109試験の結果（投与後48週時及び96週時）

	ゲンボイヤ配合錠投与群（959例）	エムトリシタピン・テノホビル ジソプロキシルフルマール酸塩を含むレジメンの継続投与群（477例）
48週時		
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量 50copies/mL未満	932 (97.2%)	444 (93.1%)
群間差 (95%信頼区間)	4.1% (1.6%, 6.7%)	
ウイルス学的失敗例 ^{注5)}	10 (1.0%)	6 (1.3%)
96週時		
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量 50copies/mL未満	890 (92.8%)	425 (89.1%)
群間差 (95%信頼区間)	3.7% (0.4%, 7.0%)	
ウイルス学的失敗例 ^{注5)}	23 (2.4%)	8 (1.7%)

例数 (%)

注5) 投与後48週又は96週時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上の症例、治療効果の欠如及び減弱により早期に中止した症例、有害事象、死亡、治療効果の欠如又は減弱以外の理由で中止した症例のうち、中止時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった症例

副作用発現頻度は、本剤投与群で22.7%（218/959例）であった。主な副作用は、下痢2.6%（25/959例）、悪心2.3%（22/959例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エムトリシタピン：エムトリシタピンは、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ピン5'-三リン酸となる⁴³⁾。エムトリシタピン5'-三リン酸はHIV-1逆転写酵素の基質であるデオキシシチジン5'-三リン酸と競合すること及び新生ウイルスDNAに取り込まれた後にDNA鎖伸長を停止させることにより、HIV-1逆転写酵素の活性を阻害する。エムトリシタピン5'-三リン酸のHIV-1逆転写酵素に対する阻害定数（Ki値）は0.17μMであるのに対し、ヒトのDNAポリメラーゼα、β、ε及びミトコンドリアDNAポリメラーゼγに対するKi値は、それぞれ6.0μM、17.0μM、150μM及び6.0μMとなり、これらに対するエムトリシタピン5'-三リン酸の阻害作用は弱い⁴⁴⁾。

テノホビル アラフェナミド：テノホビル アラフェナミドは、テノホビルのホスホンアミド酸プロドラッグ（2'-デオキシアデノシン-リン酸誘導体）である。テノホビル アラフェナミドは、血漿中の安定性が高く、細胞内透過性を有し、末梢血単核球及びマクロファージ中のカテプシンAにより加水分解を受けて細胞内にテノホビルを送達する。その後、細胞内酵素によりリン酸化を受け、テノホビル二リン酸となる⁴⁵⁾。テノホビル二リン酸は、HIV-1逆転写酵素の基質であるデオキシアデノシン5'-三リン酸と競合すること及びDNAに取り込まれた後にDNA鎖伸長を停止させることにより、HIV-1逆転写酵素の活性を阻害する。テノホ

ビル二リン酸のHIV-1逆転写酵素に対するKi値は0.21μMであるのに対し、ヒトのDNAポリメラーゼα、β及びミトコンドリアDNAポリメラーゼγに対するKi値は、それぞれ5.2μM、81.7μM及び59.5μMとなり、これらに対するテノホビル二リン酸の阻害作用は弱い^{46) -48)}。

18.2 抗ウイルス作用（in vitro）

エムトリシタピン及びテノホビル アラフェナミドを細胞培養系で評価した結果、相乗的な抗ウイルス活性が認められた。

エムトリシタピン：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ピンの抗ウイルス活性を評価した。エムトリシタピンのEC₅₀値は、0.0013~0.64μMの範囲であった^{49)、50)}。

テノホビル アラフェナミド：ヒトTリンパ芽球様細胞株、単球/マクロファージ及び末梢血リンパ球初代培養細胞を用いて、HIV-1の実験室株及び臨床分離株に対するテノホビル アラフェナミドの抗ウイルス活性を評価した。テノホビル アラフェナミドのEC₅₀値は、0.1~15.7nMの範囲であった⁵¹⁾。

18.3 薬剤耐性

18.3.1 in vitro試験

エムトリシタピン：エムトリシタピ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⁵²⁾。

テノホビル アラフェナミド：テノホビル アラフェナミドに対する感受性が低下したHIV-1分離株では、K65R変異が発現しており、K70E変異も一過性に認められた⁵³⁾。

18.3.2 臨床試験

抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染症患者：ゲンボイヤ配合錠の臨床試験（292-0104試験及び292-0111試験）において、ウイルス学的失敗と判定された被験者のうち、投与後96週時又は早期に試験中止となった時点の血漿中HIV-1 RNA量が400copies/mLを超えた被験者から分離したHIV-1を解析し、19例（2.2%、19/866例）の遺伝子型及び表現型解析結果が得られた。遺伝子型解析結果から、エムトリシタピン又はテノホビルの主要耐性関連変異が1つ以上認められたのは、10例（1.2%、10/866例）であった。認められた変異は、逆転写酵素領域のM184V/I（9例）、K65R/N（2例）及びK70R（1例）、インテグラーゼ領域のT66A/I/V（2例）、E92Q（4例）、Q148R（1例）及びN155H/S（2例）であった。また、表現型解析結果から、エムトリシタピンに対する感受性が野生株に対して28倍から117倍超低下したHIV-1分離株が8例（0.9%、8/866例）に、テノホビルに対する感受性が野生株に対して3倍低下したHIV-1分離株が1例（0.1%、1/866例）に認められた。

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

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

18.4 交差耐性

エムトリシタピン：核酸系逆転写酵素阻害薬の間で交差耐性が認められた。エムトリシタピン耐性のM184V/I変異を有するHIV-1株は、ラミブジンに対して交差耐性を示した。また、アバカビル、ジダノシン及びテノホビルの投与によりin vivoで出現したK65R変異を有するHIV-1株では、エムトリシタピンに対する感受性の低下が確認された^{53)、54)}。

テノホビル アラフェナミド：K65R及びK70E変異を持つHIV-1株は、アバカビル、ジダノシン、ラミブジン、エムトリシタピン及びテノホビルに対する感受性の低下を示すが、ジドブジンに対する感受性を維持する。T69S二重挿入変異又はK65Rを含むQ151M複合変異を持ち、核酸系逆転写酵素阻害薬に多剤耐性を示すHIV-1は、テノホビルに対する感受性の低下を示した^{55) -57)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エムトリシタピン（Emtricitabine）

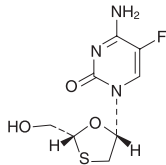
化学名：4-Amino-5-fluoro-1-[(2R,5S)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1H)-one

分子式：C₈H₁₀FN₃O₃S

分子量：247.25

性状：白色～帯黄白色の粉末であり、水、メタノールに溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、酢酸イソプロピルに極めて溶けにくい。

化学構造式：



融点：約155℃

分配係数：-0.43 (オクタノール/水)

一般的名称：テノホビル アラフェナミドフマル塩 (Tenofovir Alafenamide Fumarate)

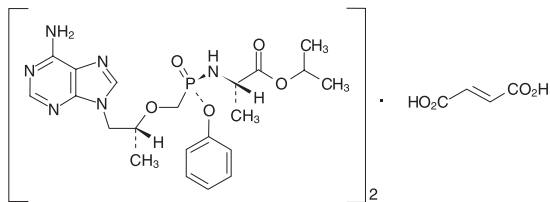
化学名：1-Methylethyl N-[(S)-{[(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate hemifumarate

分子式：(C₂₁H₂₆N₆O₅P)₂・C₄H₄O₄

分子量：1069.00

性状：白色～灰白色又は白色～くすんだ黄赤色の粉末であり、メタノールに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けやすく、水又は2-プロパノールにやや溶けにくく、アセトン又はアセトニトリルに溶けにくく、トルエンに極めて溶けにくい。

化学構造式：



融点：約132℃

分配係数：1.6 (1-オクタノール/pH7のリン酸塩緩衝液)

20. 取扱い上の注意

開栓後は、湿気を避けて保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。

21.3 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。

21.4 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。

22. 包装

〈デシコビ配合錠LT〉

30錠/瓶 [乾燥剤入り]

〈デシコビ配合錠HT〉

30錠/瓶 [乾燥剤入り]

23. 主要文献

- 社内資料：1278-005試験 (VAD承認年月日：2004.3.25) [DVG-007]
- Benaboud S. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2011; 55 (3) : 1315-1317. [DVG-008]
- 社内資料：FTC-101試験 (EMT承認年月日：2005.3.23) [DVG-001]
- 社内資料：901/701試験 (VAD承認年月日：2004.3.25) [DVG-002]
- Birkus G. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2007; 51 (2) : 543-550. [DVG-003]
- Birkus G. et al. Mol Pharmacol. 2008; 74 (1) : 92-100. [DVG-004]
- 社内資料：120-2018試験 (GEN承認年月日：2016.6.17, CTDm5-3-2-2) [DVG-006]
- 社内資料：UBZ1-1試験 [DVG-057]
- 社内資料：311-1472試験 (DVG承認年月日：2016.12.9, CTDm5-3-1-2) [DVG-009]
- 社内資料：311-1473試験 (DVG承認年月日：2016.12.9, CTDm5-3-1-2) [DVG-010]

- 社内資料：292-0106試験 (GEN承認年月日：2016.6.17, CTDm5-3-5-2) [DVG-018]
- 社内資料：311-1386試験 (DVG承認年月日：2016.12.9, CTDm5-3-3-4) [DVG-011]
- 社内資料：120-0108/0114試験 (GEN承認年月日：2016.6.17, CTDm5-3-3-3) [DVG-012]
- 社内資料：P504-00039.1試験 [DVG-013]
- 社内資料：15396試験 (EMT承認年月日：2005.3.23) [DVG-014]
- 社内資料：FTC-106試験 (EMT承認年月日：2005.3.23) [DVG-015]
- 社内資料：120-2031試験 (GEN承認年月日：2016.6.17, CTDm5-3-2-2) [DVG-016]
- 社内資料：120-2004試験 (GEN承認年月日：2016.6.17, CTDm5-3-2-2) [DVG-005]
- 社内資料：120-0109試験 (GEN承認年月日：2016.6.17, CTDm5-3-3-1) [DVG-017]
- 社内資料：FTC-107試験 (EMT承認年月日：2005.3.23) [DVG-019]
- 社内資料：120-0108試験 (GEN承認年月日：2016.6.17, CTDm5-3-3-3) [DVG-020]
- 社内資料：120-0114試験 (GEN承認年月日：2016.6.17, CTDm5-3-3-3) [DVG-021]
- 社内資料：236-2010試験 (GEN承認年月日：2016.6.17, CTDm4-2-2-6) [DVG-022]
- 社内資料：120-2022試験 (GEN承認年月日：2016.6.17, CTDm5-3-2-2) [DVG-023]
- Adrian S. R. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2006; 50 (10) : 3297-3304. [DVG-024]
- Mandíková J. et al. Toxicology. 2013; 311 (3) : 135-146. [DVG-025]
- 社内資料：311-1387試験 (DVG承認年月日：2016.12.9) [DVG-026]
- 社内資料：120-0118試験 (DVG承認年月日：2016.12.9, CTDm5-3-3-4) [DVG-027]
- 社内資料：311-0101試験 (GEN承認年月日：2016.6.17, CTDm5-3-3-4) [DVG-028]
- 社内資料：120-1554試験 (DVG承認年月日：2016.12.9, CTDm5-3-3-4) [DVG-029]
- 社内資料：292-1316試験 (GEN承認年月日：2016.6.17, CTDm5-3-3-4) [DVG-030]
- 社内資料：342-1167試験 [DVG-031]
- 社内資料：367-1657試験 [DVG-032]
- 社内資料：337-1624試験 [DVG-033]
- 社内資料：174-0105試験 [DVG-034]
- 社内資料：FTC-108試験 (EMT承認年月日：2005.3.23) [DVG-035]
- 社内資料：120-1538試験 (DVG承認年月日：2016.12.9, CTDm5-3-3-4) [DVG-036]
- 社内資料：236-0106試験 (GEN承認年月日：2016.6.17, CTDm5-3-3-4) [DVG-037]
- Wohl D. et al. J. Acquir. Immune. Defi c. Syndr. 2016; 72 (1) : 58-64. [DVG-038]
- Mills A. et al. J. Acquir. Immune. Defi c. Syndr. 2015; 69 (4) : 439-445. [DVG-039]
- Joel E.G. et al. Lancet HIV. 2016; 3 (4) : e158-e165. [DVG-040]
- Mills A. et al. Lancet Infect Dis. 2016; 16 (1) : 43-52. [DVG-041]
- Paff M.T. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1994; 38 (6) : 1230-1238. [DVG-042]
- George R.P. et al. Drugs Future. 1995; 20 (8) : 761-765. [DVG-043]
- Robbins B.L. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1998; 42 (3) : 612-617. [DVG-044]
- Cihlar T. et al. Antivir. Chem. Chemother. 1997; 8 (3) : 187-195. [DVG-045]
- Kirsten L.W. et al. Antivir. Ther. 2006; 11 : 155-163. [DVG-046]
- Cherrington J.M. et al. Antivir. Chem. Chemother. 1995; 6 (4) : 217-221. [DVG-047]
- Jeong L.S. et al. J. Med. Chem. 1993; 36 (2) : 181-195. [DVG-048]
- Schinazi R.F. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1992; 36 (11) : 2423-2431. [DVG-049]
- 社内資料：120-2003/2004/2007/2017試験 (GEN承認年月日：2016.6.17, CTDm4-2-1-1, CTDm5-3-5-4) [DVG-050]
- Tisdale M. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1993; 90 (12) : 5653-5656. [DVG-051]
- 社内資料：120-2011試験 (GEN承認年月日：2016.6.17, CTDm4-2-1-1, CTDm5-3-5-4) [DVG-052]
- Schinazi R.F. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1993; 37 (4) : 875-881. [DVG-053]
- 社内資料：15883試験 (GEN承認年月日：2016.6.17, CTDm4-2-1-1) [DVG-054]

- 56) Kagan R.M. et al. Antiviral Res. 2007 ; 75 (3) : 210-218.
[D.V.Y-055]
- 57) 社内資料：120-2014試験（GEN承認年月日：2016.6.17, CTDm4-2-
1-1, CTDm5-3-5-4) [D.V.Y-056]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ギリアド・サイエンシズ株式会社
メディカルサポートセンター
〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号
グラントウキョウサウスタワー
フリーダイヤル 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）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社

東京都千代田区丸の内1-9-2
グラントウキョウサウスタワー