

抗ウイルス化学療法剤

エルビテグラビル・コピシタット・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配合錠

劇薬
処方箋医薬品^(注)

スタリビルド[®] 配合錠

Stribild[®] Combination Tab.



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 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・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン, 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 (レパチオ), 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 [10.1, 16.7 参照]
- 2.3 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 [9.2.1, 9.3.1, 10.2 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分(1錠中)	エルビテグラビル150mg, コピシタット150mg, エムトリシタピン200mg及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩300mg (テノホビル ジソプロキシルとして245mg)
添加剤	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, 三酸化鉄, 酸化チタン, タルク

3.2 製剤の性状

性状・剤形	緑色のフィルムコーティング錠
外形	
サイズ	長径 約20.0mm, 短径 約10.0mm, 重量 約1,390mg
識別コード	GSI-①

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

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

- 5.2 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。
- 5.3 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。[9.7 参照]

6. 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150mg, コピシタットとして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) を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は、HIV-1感染症に対して1剤で治療を行うものであるため、他の抗HIV薬と併用しないこと。
- 7.2 本剤は、エルビテグラビル, コピシタット, エムトリシタピン及びテノホビル 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。
- 7.3 コピシ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, 及びエムトリシタピ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。
- 7.4 本剤投与後、クレアチニンクリアランスが50mL/min未満に低下した場合には本剤の投与を中止すること。[8.3, 9.2.2, 10.2, 11.1.1, 15.1, 16.6.1 参照]

8. 重要な基本的注意

- *8.1 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又はそれに代わる適切な者に次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
 - 8.1.1 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化についてはすべて担当医に報告すること。
 - 8.1.2 本剤の長期投与による影響については現在のところ不明であること。
 - 8.1.3 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。
 - 8.1.4 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。
 - 8.1.5 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。
- 8.1.6 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。
- 8.2 本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築反応症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染 (マイコバクテリウムアビウムコンプレックス, サイトメガロウイルス, ニューモシスチス等によるもの) 等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患 (甲状腺機能亢進症, 多発性筋炎, ギラン・バレー症候群, ブドウ膜炎等) が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。



- 8.3 本剤投与前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70mL/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。[7.4, 9.2.2, 10.2, 11.1.1, 15.1, 16.6.1 参照]
- 8.4 テノホビル ジソプロキシル fumarate 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 fumarate 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。
- 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が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。
- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 腎機能障害がありコルヒチンを投与中の患者
投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇する可能性がある。[2.3, 10.2 参照]
- 9.2.2 中等度及び重度の腎機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）
エムトリシタピン及びテノホビルの血中濃度が上昇する。[7.4, 8.3, 10.2, 11.1.1, 15.1, 16.6.1 参照]
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 肝機能障害がありコルヒチンを投与中の患者
投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇する可能性がある。[2.3, 10.2 参照]
- 9.3.2 重度の肝機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）
エルビテグラビルの血中濃度が上昇する可能性がある。[16.6.2 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、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ピシスタットの血中濃度低下が認められている。[16.6.3 参照] 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、エルビテグラビル及びコピシ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、コピシ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。
- 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[5.3 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。

10.1 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
カルバマゼピン (テグレート等) 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) リファンピシシ (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 [2.2, 16.7 参照]	エルビテグラビル及びコピシス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。
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・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン (クリアミン) 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 (メテルギン) [2.2 参照]	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。	コピシスタットのCYP3A阻害作用によるため。
アスナプレビル (スナビブラ) [2.2 参照]	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。	
パニプレビル (パニヘップ) [2.2 参照]	パ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) [2.2 参照]	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。	
ビモジド (オーラップ) [2.2 参照]	ビ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。	
シルデナフィルクエン酸塩 (レバチオ) バルデナフィルクエン酸塩水和物 (レビトラ) タダラフィル (アドシルカ) [2.2, 10.2 参照]	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。	
プロナンセリン (ロナセン) アゼルニジピン (カルブロック) リパーロキサパン (イグザレルト) [2.2 参照]	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。	
トリアゾラム (ハルシオン) ミダゾラム (ドルミカム) [2.2 参照]	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。	
ロミタピドメシル酸塩 (ジャクスタピッド) [2.2 参照]	ロミタピドの血中濃度が著しく上昇する可能性がある。	

10. 相互作用

- エルビテグラビル：CYP3Aで代謝される³⁾。
コピシスタット：CYP3A及び一部がCYP2D6で代謝され、CYP3A及びCYP2D6を阻害する⁴⁾。また、P-gpを阻害する⁵⁾。
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^{6), 7)}。

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
アミオダロン塩酸塩 ペブ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。	コピシスタットの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 [16.7 参照]		
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。	
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。	
コルヒチン [2.3, 9.2.1, 9.3.1 参照]	コルヒチンの血中濃度が上昇する可能性がある。	
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。	
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。	
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) [10.1 参照]	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。	
クロラゼパム 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 クエチアピンフマル酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
デキサメタゾン	エルビテグラビル及びコピ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。
クラリスロマイシン	クラリスロマイシン及びコピ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ピシスタットのCYP3A阻害作用によるため。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール ボリコナゾール	エルビテグラビル、コピ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。	これら薬剤及びコピシスタットのCYP3A等阻害作用によるため。
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。	コピシスタットのCYP2D6阻害作用によるため。
ベルフェナジン 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。	
リスベリドン	リスベ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、リスベリドンの減量を考慮すること。	コピシスタットの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。	
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 [16.7 参照]	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。
ジゴキシン [16.7 参照]	ジゴキ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。	コピシスタットが消化管においてP-gpを阻害するため。
リファブチン [16.7 参照]	エルビテグラビル及びコピ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、及びコピシスタットのCYP3A阻害作用によるため。
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。
レジバスピル・ソホスブビル [16.7 参照]	本剤による有害事象を増強するおそれがある。	機序不明。
エチニルエストラジオール [16.7 参照]	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。	
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。	
腎毒性を有する薬剤 [7.4, 8.3, 9.2.2, 11.1.1, 15.1, 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、近位尿管細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害が現れることがあるので、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。[7.4, 8.3, 9.2.2, 10.2, 15.1, 16.6.1 参照]

11.1.2 肺炎（頻度不明）

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。

11.1.3 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
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
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、筋痙攣、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、低比重リポ蛋白増加、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、パーキットリンパ腫、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

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。エルビテグラビル及びコピシ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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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）に及ぼすコピシ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。[7.4, 8.3, 9.2.2, 10.2, 11.1.1, 16.6.1 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 日本人健康成人男性に本剤を食直後に単回投与した時の、エルビテグラビル、コピシタット、エムトリシタピン及びテノホビルの血漿中濃度は、それぞれ3.5時間後、2.5時間後、1.5時間後及び1.5時間後に最高値に達した。それぞれの薬物動態パラメータを表1に示す⁸⁾。

表1 本剤単回経口投与時のエルビテグラビル、コピシタット、エムトリシタピ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	コピシタット	エムトリシタピン	テノホビル
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

平均値±標準偏差, 11例

16.1.2 外国人HIV-1感染症患者に本剤を食直後に反復投与した時の、エルビテグラビル、コピシタット、エムトリシタピン及びテノホビルの血漿中濃度は、それぞれ4時間後、3時間後、3時間後及び2時間後に最高値に達した。それぞれの薬物動態パラメータを表2に示す。

表2 本剤反復経口投与時のエルビテグラビル、コピシタット、エムトリシタピ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)}	コピシタット ^{注2)}	エムトリシタピン ^{注2)}	テノホビル ^{注2)}
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.7±0.4 [0.4 : 3.7]	1.1±0.4 [0.1 : 2.1]	1.9±0.5 [0.6 : 3.6]	0.45±0.2 [0.2 : 1.2]
AUC _{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	23.0±7.5 [4.4 : 69.8]	8.3±3.8 [0.5 : 18.3]	12.7±4.5 [5.2 : 34.1]	4.4±2.2 [2.1 : 18.2]
C _{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	0.45±0.26 [0.05 : 2.34]	0.05±0.13 [0.01 : 0.92]	0.14±0.25 [0.04 : 1.94]	0.10±0.08 [0.04 : 0.58]

平均値±標準偏差
[最小値 : 最大値]

注1) 母集団薬物動態解析結果に基づく推定値, 419例

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

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

日本人健康成人男性に対して本剤を空腹時に単回投与した場合、普通食（413kcal）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、コピシタットのC_{max}は7%低下、AUC_{inf}は6%上昇し、エムトリシタピンのC_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ13%及び2%上昇した。一方、軽食（250kcal）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⁹⁾。

16.3 分布

エルビテグラビル：ヒト血漿蛋白に対する結合率は1ng/mL~1.6 $\mu\text{g/mL}$ 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（外国人における成績）⁹⁾。コピシタット：ヒト血漿蛋白に対する結合率は97~98%であり¹⁰⁾、血液中濃度/血漿中濃度比は0.5であった（外国人における成績）⁴⁾。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 $\mu\text{g/mL}$ 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 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 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲において濃度に依存せず0.7%未満であった（外国人における成績）。

16.4 代謝

エルビテグラビル：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（外国人における成績）³⁾。

コピシタット：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、コピシタットは主にCYP3Aにより代謝され、一部CYP2D6で代謝された⁴⁾。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（外国人における成績）¹¹⁾。

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）¹²⁾、¹³⁾。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：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（外国人における成績）¹⁴⁾。

16.5 排泄

エルビテグラビル：健康被験者にリトナビル100mgでブーストして¹⁴C-エルビテグラビル50mg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（外国人における成績）⁹⁾。

コピシタット：健康被験者にコピシタット150mgを6日間反復投与した後に¹⁴C-コピシタット150mgを投与したところ、投与量の86.2%が糞中に、8.2%が尿中に排泄された（外国人における成績）¹¹⁾。
 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%は糞中に回収された¹³⁾。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）⁶⁾。
 テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：HIV-1感染症患者にテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩300mg 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⁷⁾。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（外国人における成績）¹⁵⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

エルビテグラビル及びコピシタット：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、エルビテグラビル150mg及びコピシタット150mg単回投与時のエルビテグラビル及びコピシタットの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、それぞれ約25%低下及び約25%上昇した（外国人における成績）¹⁶⁾。[7.4, 8.3, 9.2.2, 10.2, 11.1.1, 15.1 参照]

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。また、クレアチニンクリアランスが30mL/min以上50mL/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50%及び約120%上昇した（外国人における成績）¹⁷⁾。[7.4, 8.3, 9.2.2, 10.2, 11.1.1, 15.1 参照]

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：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、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩300mg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80mL/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30mL/min以上50mL/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300mg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80mL/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（外国人における成績）¹⁸⁾。[7.4, 8.3, 9.2.2, 10.2, 11.1.1, 15.1 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

エルビテグラビル及びコピシタット：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150mg及びコピシタット150mg単回投与時のエルビテグラビル及びコピシタットの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、コピシタットでは変化は認められなかった（外国人における成績）¹⁹⁾。[9.3.2 参照]

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 ジソプロキシルフマル酸塩：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300mg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（外国人における成績）²⁰⁾。

16.6.3 妊娠中のHIV-1感染症患者

妊娠中のHIV-1感染症患者における、エルビテグラビル150mg及びコピシタット150mgを含むレジメン投与時のエルビテグラビル及びコピシタットの薬物動態を検討した。その結果、出産後（6~12週）に対し妊娠中期（14例）では、エルビテグラビルのC_{max}、AUC_{0-24h}及びC_{min}がそれぞれ8%、24%及び82%低下し、コピシタットのC_{max}、AUC_{0-24h}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（24例）では、エルビテグラビルのC_{max}、AUC_{0-24h}及びC_{min}がそれぞれ28%、44%及び86%低下し、コピシタットのC_{max}、AUC_{0-24h}及びC_{min}がそれぞれ38%、59%及び67%低下した（外国人における成績）²¹⁾。[9.5 参照]

16.7 薬物相互作用

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3~7に示す（外国人における成績）。

表3 併用薬投与時のエルビテグラ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 ^{注3)}	エルビテグラビルの用量	コピシタット又はリトナビルの用量	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}
カルバマゼピン ²²⁾ [2.2, 10.1 参照]	200mg 同時 1日2回	150mg 1日1回	コピシタット 150mg 1日1回	12	0.55 (0.49, 0.61)	0.31 (0.28, 0.33)	0.03 (0.02, 0.04)
マグネシウム・アルミニウム含有制酸剤 ²³⁾ [10.2 参照]	20mL 4hr前 単回	50mg 単回	リトナビル 100mg 単回	8	0.95 (0.84, 1.07)	0.96 (0.88, 1.04)	1.04 (0.93, 1.17)
	20mL 4hr後 単回			10	0.98 (0.88, 1.10)	0.98 (0.91, 1.06)	1.00 (0.90, 1.11)
	20mL 2hr前 単回			11	0.82 (0.74, 0.91)	0.85 (0.79, 0.91)	0.90 (0.82, 0.99)
	20mL 2hr後 単回			10	0.79 (0.71, 0.88)	0.80 (0.75, 0.86)	0.80 (0.73, 0.89)
ファモチジン ²³⁾	40mg 12hr後 1日1回	150mg 1日1回	コピシタット 150mg 1日1回	10	1.02 (0.89, 1.17)	1.03 (0.95, 1.13)	1.18 (1.05, 1.32)
	40mg 同時 1日1回			16	1.00 (0.92, 1.10)	1.03 (0.98, 1.08)	1.07 (0.98, 1.17)
ケトコナゾール ²⁴⁾	200mg 1日2回	150mg 1日1回	リトナビル 100mg 1日1回	18	1.17 (1.04, 1.33)	1.48 (1.36, 1.62)	1.67 (1.48, 1.88)
レジバスピル・ソホスプリル ²⁵⁾ [10.2 参照]	90/400mg 1日1回	150mg 1日1回	コピシタット 150mg 1日1回	29	0.88 (0.82, 0.95)	1.02 (0.95, 1.09)	1.36 (1.23, 1.49)
オメプラゾール ²³⁾	40mg 2hr前 1日1回	50mg 1日1回	リトナビル 100mg 1日1回	9	0.93 (0.83, 1.04)	0.99 (0.91, 1.07)	0.94 (0.85, 1.04)
	20mg 2hr前 1日1回	150mg 1日1回	コピシタット 150mg 1日1回	11	1.16 (1.04, 1.30)	1.10 (1.02, 1.19)	1.13 (0.96, 1.34)
	20mg 12hr後 1日1回			11	1.03 (0.92, 1.15)	1.05 (0.93, 1.18)	1.10 (0.92, 1.32)
リファブチン ²⁶⁾ [10.2 参照]	150mg 隔日1回	150mg 1日1回	コピシタット 150mg 1日1回	12	0.91 (0.84, 0.99)	0.79 (0.74, 0.85)	0.33 (0.27, 0.40)
ロスバスタチン ²⁷⁾	10mg 単回	150mg 1日1回	コピシタット 150mg 1日1回	10	0.94 (0.83, 1.07)	1.02 (0.91, 1.14)	0.98 (0.83, 1.16)
テラプレビル ²⁸⁾	750mg 1日3回	150mg 1日1回	コピシタット 150mg 1日1回	16	0.79 (0.74, 0.85)	0.84 (0.79, 0.89)	1.29 (1.14, 1.46)

注3) エルビテグラビル製剤投与からの時間 (hr : 時間)

表4 併用薬投与時のコピシタットの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量・投与方法 ^{注4)}	エルビテグラビルの用量	コピシタットの用量	例数	他剤併用時/非併用時のコピシ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 ²²⁾ [2.2, 10.1 参照]	200mg 同時 1日2回	150mg 1日1回	150mg 1日1回	12	0.28 (0.24, 0.33)	0.16 (0.14, 0.18)	0.10 (0.07, 0.14)
ファモチジン ²³⁾	40mg 12hr後 1日1回	150mg 1日1回	150mg 1日1回	10	1.04 (0.99, 1.08)	1.05 (1.02, 1.08)	1.15 (1.06, 1.26)
	40mg 同時 1日1回			16	1.06 (0.99, 1.13)	1.03 (0.97, 1.11)	1.11 (1.00, 1.24)
レジバスピル・ソホスプリル ²⁵⁾ [10.2 参照]	90/400mg 1日1回	150mg 1日1回	150mg 1日1回	29	1.25 (1.18, 1.32)	1.59 (1.49, 1.70)	4.25 (3.47, 5.22)
オメプラゾール ²³⁾	20mg 2hr前 1日1回	150mg 1日1回	150mg 1日1回	11	0.90 (0.82, 0.99)	0.92 (0.85, 1.01)	0.93 (0.74, 1.17)
	20mg 12hr後 1日1回			11	0.94 (0.85, 1.05)	0.99 (0.89, 1.09)	1.02 (0.82, 1.28) ^(注5)

併用薬	併用薬の用量・投与方法 ^(注4)	エルビテグラビルの用量	コピシスタットの用量	例数	他剤併用時/非併用時のコピ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}
テラプレビル ⁽²⁸⁾	750mg 同時 1日3回	150mg 1日1回	150mg 1日1回	16	0.87 (0.82, 0.93)	1.02 (0.95, 1.09)	3.32 (2.82, 3.92)
ダルナビル ⁽²⁹⁾	800mg 1日1回	NA ^(注6)	150mg 1日1回 ^(注5)	14	1.06 (1.00, 1.12)	1.09 (1.03, 1.15)	1.11 (0.98, 1.25)

NA：投与せず

注4) コピシスタット製剤投与からの時間 (hr：時間)

注5) C_{min}のみ10例

注6) 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を用いた薬物動態試験

表5 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}
セルトラリン ⁽³⁰⁾	50mg 単回	200mg 1日1回 ^(注7)	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・バルパタスビル ⁽³¹⁾	400/100mg 1日1回	200mg 1日1回 ^(注7)	24	1.02 (0.97, 1.06)	1.01 (0.98, 1.04)	1.02 (0.97, 1.07)
タクロリムス ⁽³²⁾ [10.2 参照]	0.05mg/kg 1日2回	200mg 1日1回 ^(注8)	21	0.89 (0.83, 0.95)	0.95 (0.91, 0.99)	1.03 (0.96, 1.10)
ファミシクロビル ⁽³³⁾	500mg 単回	200mg 単回	12	0.90 (0.80, 1.01)	0.93 (0.87, 0.99)	NC

NC：未算出

注7) エルビテグラビル・コピシスタット・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を用いた薬物動態試験

注8) 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6 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 ジソプロキシルフマル酸塩の用量	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}
テラプレビル ⁽²⁸⁾	750mg 1日3回	300mg 1日1回 ^(注9)	16	1.03 (0.91, 1.16)	1.06 (1.02, 1.09)	1.08 (1.05, 1.12)
レジパスビル・ソホスブビル ⁽²⁵⁾ [10.2 参照]	90/400mg 1日1回	300mg 1日1回 ^(注10)	24	1.47 (1.37, 1.58)	1.35 (1.29, 1.42)	1.47 (1.38, 1.57)
		300mg 1日1回 ^(注11)	23	1.64 (1.54, 1.74)	1.50 (1.42, 1.59)	1.59 (1.49, 1.70)
		300mg 1日1回 ^(注12)	15	1.79 (1.56, 2.04)	1.98 (1.77, 2.23)	2.63 (2.32, 2.97)
		300mg 1日1回 ^(注13)	14	1.32 (1.25, 1.39)	1.40 (1.31, 1.50)	1.91 (1.74, 2.10)
		300mg 1日1回 ^(注14)	29	1.61 (1.51, 1.72)	1.65 (1.59, 1.71)	2.15 (2.05, 2.26)

注9) 本剤を用いた薬物動態試験

注10) アタザナビル・リトナビル+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

注11) ダルナビル・リトナビル+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

注12) エファピレンツ・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

注13) エムトリシタピン・リルピリン・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

注14) ドルテグラビル+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7 エルビテグラビル製剤及びコピシスタット製剤、コピシスタット製剤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	エルビテグラビルの用量	コピシスタットの用量	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 ⁽²²⁾ [2.2, 10.1 参照]	200mg 1日2回	150mg 1日1回	150mg 1日1回	12	1.40 (1.32, 1.49)	1.43 (1.36, 1.52)	1.51 (1.41, 1.62)
ブプレノルフィン ⁽³⁴⁾	16~24mg 1日1回	150mg 1日1回	150mg 1日1回	17	1.12 (0.98, 1.27)	1.35 (1.18, 1.55)	1.66 (1.43, 1.93)
ノルブプレノルフィン ⁽³⁴⁾					1.24 (1.03, 1.49)	1.42 (1.22, 1.67)	1.57 (1.31, 1.88)
デシプラミン (国内未承認) ⁽³⁵⁾	50mg 単回	NA	150mg 1日1回	8	1.24 (1.08, 1.44)	1.65 (1.36, 2.02)	NC
ジゴキシシン ⁽³⁵⁾ [10.2 参照]	0.5mg 単回	NA	150mg 1日1回	22	1.41 (1.29, 1.55)	1.08 (1.00, 1.17)	NC
レジパスビル ⁽²⁵⁾	90mg 1日1回	150mg 1日1回	150mg 1日1回	29	1.63 (1.51, 1.75)	1.78 (1.64, 1.94)	1.91 (1.76, 2.08)
ソホスブビル ⁽²⁵⁾	400mg 1日1回				1.33 (1.14, 1.56)	1.36 (1.21, 1.52)	NC
ソホスブビル主要代謝物 ⁽²⁵⁾					1.33 (1.22, 1.44)	1.44 (1.41, 1.48)	1.53 (1.47, 1.59)
ナロキソン ⁽³⁴⁾	4~6mg 1日1回	150mg 1日1回	150mg 1日1回	17	0.72 (0.61, 0.85)	0.72 (0.59, 0.87)	NC
ノルゲスチメート及びエチニルエストラジール ⁽³⁶⁾ [10.2 参照]	0.180/0.215 /0.250mg 1日1回	150mg 1日1回 ^(注15)	150mg 1日1回 ^(注15)	13	2.08 (2.00, 2.17)	2.26 (2.15, 2.37)	2.67 (2.43, 2.92)
					0.025mg エチニルエストラジール 1日1回	0.94 (0.86, 1.04)	0.75 (0.69, 0.81)
R-メサドン ⁽³⁷⁾	80~120mg 1日1回	150mg 1日1回	150mg 1日1回	11	1.01 (0.91, 1.13)	1.07 (0.96, 1.19)	1.10 (0.95, 1.28)
S-メサドン ⁽³⁷⁾				11	0.96 (0.87, 1.06)	1.00 (0.89, 1.12)	1.02 (0.89, 1.17)
リファブチン ⁽²⁶⁾ [10.2 参照]	150mg 隔日1回	150mg 1日1回	150mg 1日1回	12	1.09 (0.98, 1.20) ^(注16)	0.92 (0.83, 1.03) ^(注16)	0.94 (0.85, 1.04) ^(注16)
25-脱アセチル体代謝物 ⁽²⁶⁾				12	4.84 (4.09, 5.74) ^(注16)	6.25 (5.08, 7.69) ^(注16)	4.94 (4.04, 6.04) ^(注16)
ロスバスタチン ⁽²⁷⁾	10mg 単回	150mg 1日1回	150mg 1日1回	10	1.89 (1.48, 2.42)	1.38 (1.14, 1.67)	NC
テラプレビル ⁽²⁸⁾	750mg 1日3回	150mg 1日1回 ^(注15)	150mg 1日1回 ^(注15)	15	1.06 (0.97, 1.16)	1.13 (1.00, 1.29)	1.15 (1.05, 1.25)
ダルナビル ⁽²⁹⁾	800mg 1日1回	NA ^(注17)	150mg 1日1回 ^(注17)	14	1.02 (0.96, 1.09)	0.99 (0.92, 1.07)	0.97 (0.82, 1.15)

NA：投与せず, NC：未算出

注15) 本剤を用いた薬物動態試験

注16) リファブチン300mg 1日1回投与時との比較

注17) 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Ⅲ相試験 (236-0102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、エファピレンツ・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配合錠 (EFV・FTC・TDF) を対照とした二重盲検比較試験の結果を表1に示す (投与後144週時)⁽³⁸⁾。

表1 236-0102試験 (投与後144週時)

	本剤投与群 (348例)	EFV・FTC・TDF 投与群 (352例)
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量 50copies/mL未満	279 (80.2%)	265 (75.3%)
群間差 (95%信頼区間)	4.9% (-1.3%, 11.1%)	
ウイルス学的失敗例 ^{注1)}	26 (7.5%)	34 (9.7%)

例数 (%)

注1) 投与後144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、48.9% (170/348例)であった。主な副作用は、悪心16.4% (57/348例)、下痢11.2% (39/348例)、疲労4.6% (16/348例)であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (236-0103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、リトナビルでブーストしたアタザナビル硫酸塩 (ATV/r) 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配合錠 (FTC・TDF) を対照とした二重盲検比較試験の結果を表2に示す (投与後144週時)³⁹⁾。

表2 236-0103試験の結果 (投与後144週時)

	本剤投与群 (353例)	ATV/r及びFTC・TDF 投与群 (355例)
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量 50copies/mL未満	274 (77.6%)	265 (74.6%)
群間差 (95%信頼区間)	3.1% (-3.2%, 9.4%)	
ウイルス学的失敗例 ^{注2)}	28 (7.9%)	26 (7.3%)

例数 (%)

注2) 投与後144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、46.7% (165/353例)であった。主な副作用は、悪心15.0% (46/353例)、下痢13.0% (46/353例)であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験 (236-0115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、リトナビルでブーストしたプロテアーゼ阻害薬 (PI/r) 及びFTC・TDFから本剤に切り替えた際の、本剤の有効性及び安全性を検討するために実施した、PI/r及びFTC・TDF継続投与を対照とした非盲検比較試験の結果を表3に示す (投与後48週時)⁴⁰⁾。

表3 236-0115試験の結果 (投与後48週時)

	本剤投与群 (290例)	PI/r及びFTC・TDF継続 投与群 (139例)
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量 50copies/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 ^{注3)}	2 (0.7%)	2 (1.4%)

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、24.9% (73/293例)であった。主な副作用は、悪心3.4% (10/293例)、鼓腸2.4% (7/293例)であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験 (236-0121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、非核酸逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) 及びFTC・TDFから本剤に切り替えた際の、本剤の有効性及び安全性を検討するために実施した、NNRTI及びFTC・TDF継続投与を対照とした非盲検比較試験の結果を表4に示す (投与後48週時)⁴¹⁾。

表4 236-0121試験の結果 (投与後48週時)

	本剤投与群 (290例)	NNRTI及び FTC・TDF継続 投与群 (143例)
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量 50copies/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 ^{注4)}	3 (1.0%)	1 (0.7%)

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、23.4% (68/291例)であった。主な副作用は、悪心4.8% (14/291例)、頭痛3.4% (10/291例)であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験 (236-0123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、ラルテグラビルカリウム (RAL) 及びFTC・TDFから本剤に切り替えた際の、本剤の有効性及び安全性を検討するために実施した、非盲検試験の結果を表5に示す (投与後48週時)⁴²⁾。

表5 236-0123試験の結果 (投与後48週時)

	本剤投与群 (48例)
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量 50copies/mL未満	48 (100%)
ウイルス学的失敗例 ^{注5)}	0

例数 (%)

注5) 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、25.0% (12/48例)であった。主な副作用は、疲労6.3% (3/48例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 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、ヒトポインソメラーゼⅠ及びⅡをいずれも阻害しない⁴³⁾。

コピシタット：コピシタットは、CYP3Aの選択的な阻害薬である⁴⁴⁾。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⁴⁴⁾。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。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ピン5'-三リン酸の阻害作用は弱い⁴⁵⁾。

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-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⁴⁶⁾。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⁴⁷⁾。

18.2 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、エムトリシタピン及びテノホビルの3薬併用による拮抗作用はなく、コピシ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50%阻害濃度 (EC₅₀値)は0.02~1.7nMの範囲であった⁴⁸⁾。

コピシタット：コピシタットは、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、エムトリシタピ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⁴⁹⁾。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、0.0013~0.64 μMの範囲であった^{50), 51)}。
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：ヒトTリン芽球様細胞株、単球/マクロファージ初代培養細胞及び末梢血リンパ球を用いてHIV-1の実験室株及び臨床分離株に対するテノホビル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。

18.3 薬剤耐性

18.3.1 *in vitro*試験

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。

エムトリシタピン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：エムトリシタピ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⁵³⁾。

18.3.2 臨床試験

(1) 抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染症患者

236-0102試験, 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を超えた被験者のHIV-1分離株42例 (6%, 42/701例)の遺伝子型解析の結果から、エルビテグラビル, 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18例 (43%, 18/42例)に認められた。18例のうち13例は試験開始後48週間に認められ, 3例は49週から96週, 2例は97週から144週間に認められた。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、エムトリシタピ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。

(2) 抗HIV薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されているHIV-1感染症患者

236-0115試験, 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。

18.4 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。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、エムトリシタピ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、エムトリシタピ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ヵ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⁵⁴⁾。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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エルビテグラビル (Elvitegravir)

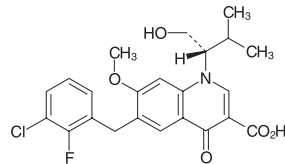
化学名：6-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)methyl]-1-[(2S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

分子式：C₂₃H₂₅ClFNO₅

分子量：447.88

性状：白色~微黄色の粉末であり、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランに溶けやすく、アセトニトリル、メタノール又はエタノール (95) にやや溶けにくく、2-プロパノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



融点：約163°C

分配係数：LogD=4.5 (pH6.8)

一般的名称：コピシスタット (Cobicistat)

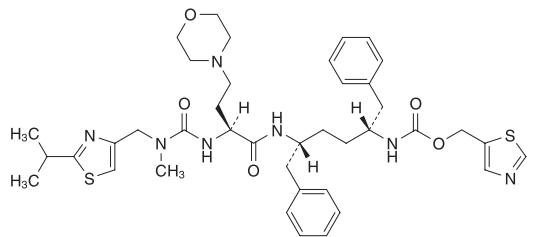
化学名：1,3-Thiazol-5-ylmethyl[(2R,5R)-5-[(2S)-2-(3-methyl-3-[(2-1-methylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl]ureido)-4-(morpholin-4-yl)butanamido]-1,6-diphenylhexan-2-yl] carbamate

分子式：C₄₀H₅₃N₇O₅S₂

分子量：776.02

性状：白色~微黄色の固体であり、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド又はメタノールに溶けやすく、水又はヘプタンにほとんど溶けない。

化学構造式：



融点：ガラス転移温度35°C, 約200°C (分解)

分配係数：4.3 (1-オクタノール/pH8.5のリン酸塩緩衝液)

一般的名称：エムトリシタピン (Emtricitabine)

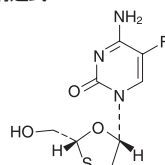
化学名：4-Amino-5-fluoro-1-[(2R,5S)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1H)-one

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°C

分配係数：-0.43 (オクタノール/水)

一般的名称：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩

(Tenofovir Disoproxil Fumarate)

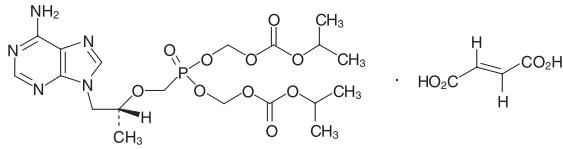
化学名：Bis(isopropoxycarbonyloxymethyl)[{(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl]phosphonate monofumarate

分子式：C₁₉H₃₀N₅O₁₀P · C₄H₄O₄

分子量：635.51

性状：白色~帯黄白色の結晶性の粉末であり、メタノール、エタノール (95) にやや溶けやすく、アセトン、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

化学構造式：



融点：114～118℃

分配係数：1.25 (1-オクタノール/pH6.5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 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。

21.2 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。

21.3 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。

22. 包装

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) [STB-001]
- Benaboud S. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2011 ; 55 (3) : 1315-1317. [STB-002]
- Ramanathan S. et al. Clin Pharmacokinet. 2011 ; 50 (4) : 229-244. [STB-003]
- 社内資料：216-2025試験 (STB承認年月日：2013.3.25, CTDm 5-3-2-2) [STB-004]
- 社内資料：216-2072試験 (STB承認年月日：2013.3.25, CTDm 5-3-2-3) [STB-005]
- 社内資料：FTC-101試験 (EMT承認年月日：2005.3.23) [STB-006]
- 社内資料：901/701試験 (VAD承認年月日：2004.3.25) [STB-007]
- Shiomi M. et al. J Clin Pharmacol. 2014 ; 54 (6) : 640-648. [STB-008]
- 社内資料：183-0126試験 (STB承認年月日：2013.3.25, CTDm 5-3-3-1) [STB-009]
- 社内資料：216-2026試験 (STB承認年月日：2013.3.25, CTDm 5-3-2-1) [STB-010]
- 社内資料：216-0111試験 (STB承認年月日：2013.3.25, CTDm 5-3-3-1) [STB-011]
- 社内資料：15396試験 (EMT承認年月日：2005.3.23) [STB-012]
- 社内資料：FTC-106試験 (EMT承認年月日：2005.3.23) [STB-013]
- Kearney B.P. et al. Clin Pharmacokinet. 2004 ; 43 (9) : 595-612. [STB-014]
- Ray A.S. et al. Abstract. Antimicrobial. Agents and Chemotherapy. 2006 ; 50 (10) : 3297-3304. [STB-015]
- 社内資料：216-0124試験 (STB承認年月日：2013.3.25, CTDm 5-3-3-3) [STB-016]
- 社内資料：FTC-107試験 (EMT承認年月日：2005.3.23) [STB-017]
- 社内資料：919試験 (VAD承認年月日：2004.3.25) [STB-018]
- Joseph M. C. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2014 ; 58 (5) : 2564-2569. [STB-019]
- Kearney B.P. et al. Clin Pharmacokinet. 2006 ; 45 (11) : 1115-1124. [STB-020]
- Jeremiah D.M. et al. AIDS. 2018 ; 32 (17) : 2507-2516. [STB-021]
- 社内資料：216-0137試験 [STB-022]
- Ramanathan S. et al. J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 2013 ; 64 (1) : 45-50. [STB-023]
- 社内資料：183-0146試験 (STB承認年月日：2013.3.25, CTDm 5-3-3-4) [STB-024]
- 社内資料：344-0102, 337-0127/1306試験 [STB-025]
- 社内資料：216-0123試験 (STB承認年月日：2013.3.25, CTDm 5-3-3-4) [STB-026]
- Joseph M. C. et al. J Clin Pharmacol. 2014 ; 54 (6) : 649-656. [STB-027]
- 社内資料：236-0135試験 (STB承認年月日：2013.3.25) [STB-028]
- 社内資料：311-0101試験 (GEN承認年月日：2016.6.17, CTDm 5-3-3-4) [STB-029]

- 社内資料：292-1316試験 (GEN承認年月日：2016.6.17, CTDm 5-3-3-4) [STB-030]
- 社内資料：342-1167試験 [STB-031]
- 社内資料：174-0105試験 [STB-032]
- 社内資料：FTC-108試験 [STB-033]
- Robert D. B. et al. J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 2013 ; 63 (4) : 480-484. [STB-034]
- 社内資料：216-0112試験 (STB承認年月日：2013.3.25, CTDm 5-3-4-1) [STB-035]
- 社内資料：236-0106試験 (STB承認年月日：2013.3.25, CTDm 5-3-3-4) [STB-036]
- Robert D. B. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2013 ; 57 (12) : 6154-6157. [STB-037]
- Wohl D.A. et al. J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 2014 ; 65 (3) : e118-121. [STB-038]
- Clumuck N. et al. J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 2014 ; 65 (3) : e121-124. [STB-039]
- Arribas J.R. et al. Lancet Infect Dis. 2014 ; 14 (7) : 581-589. [STB-040]
- Pozniak A. et al. Lancet Infect Dis. 2014 ; 14 (7) : 590-599. [STB-041]
- Mills A. et al. HIV Clin Trials. 2014 ; 15 (2) : 51-56. [STB-042]
- 社内資料：303-001/002/004試験 (STB承認年月日：2013.3.25, CTDm 5-3-5-4 (303-001/002), CTDm 4-2-1-2 (303-004)) [STB-043]
- Paff M.T. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1994 ; 38 (6) : 1230-1238. [STB-044]
- George R.P. et al. Drugs Future. 1995 ; 20 (8) : 761-765. [STB-045]
- Robbins B.L. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1998 ; 42 (3) : 612-617. [STB-046]
- Cihlar T. et al. Antivir. Chem. Chemother. 1997 ; 8 (3) : 187-195. [STB-047]
- 社内資料：303-010試験 (STB承認年月日：2013.3.25, CTDm 5-3-5-4) [STB-048]
- 社内資料：216-2001試験 (STB承認年月日：2013.3.25, CTDm 5-3-5-4) [STB-049]
- Jeong L.S. et al. J. Med. Chem. 1993 ; 36 (2) : 181-195. [STB-050]
- Schinazi R.F. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1992 ; 36 (11) : 2423-2431. [STB-051]
- Tisdale M. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 1993 ; 90 (12) : 5653-5656. [STB-052]
- Margot N.A. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2006 ; 50 (12) : 4087-4095. [STB-053]
- Miller M.D. et al. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2001 ; 20 (4-7) : 1025-1028. [STB-054]

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