

吉他韋® 膜衣錠

Biktrvy® Tablets

衛部藥輸字第027570號

本品須由醫師處方使用

<p>警語：治療後B型肝炎急性惡化</p> <p>在合併感染 HIV-1 與 HBV 並併用含有 emtricitabine (FTC) 及/或 tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 成分之產品的患者中，曾有發生 B 型肝炎嚴重急性惡化的報告，因此，停用 Biktrvy 時也可能會發生這個問題。</p> <p>對合併感染 HIV-1 與 HBV 並併用 Biktrvy 的患者，應嚴密監測肝功能，並進行臨床與實驗室追蹤至少數個月。在適當的情況下，可能須開始進行抗 B 型肝炎治療【參見警語及注意事項 (5.1)】。</p>
--

1 適應症與用途

Biktrvy 適用於治療感染第一型人類免疫缺乏病毒 (HIV-1) 且尚未對嵌入酶抑制劑類藥品、emtricitabine 或 tenofovir 產生抗藥性突變的成人患者。

2 劑量與用法

2.1 開始使用 Biktrvy 治療前與治療期間應進行的檢測

在開始使用 Biktrvy 治療之前或開始治療時，應檢測患者是否患有 B 型肝炎病毒 (HBV) 感染症【參見警語及注意事項 (5.1)】。建議所有患者在開始使用 Biktrvy 治療之前或開始治療時，以及使用 Biktrvy 治療期間，只要臨床狀況適合，都應評估血清肌酸酐、估計肌酸酐廓清率、尿酸及尿蛋白。對慢性腎病患者者，也應評估血磷【參見警語及注意事項 (5.4)】。

2.2 建議劑量

Biktrvy 是一種由三種藥物構成的固定劑量複方產品，內含 50 毫克的 bictegrovir (BIC)、200 毫克的 emtricitabine (FTC) 與 25 毫克的 tenofovir alafenamide (TAF)。Biktrvy 的建議劑量為每日一次，隨食物或不隨食物口服一錠【參見臨床藥理學 (12.3)】。

2.3 不建議用於重度腎功能不全的患者

Biktrvy 不建議用於肌酸酐廓清率估計值低於 30 毫升/分鐘的患者【參見特定族群之使用 (8.6)】。

2.4 不建議用於重度肝功能不全的患者

Biktrvy 不建議用於重度肝功能不全 (Child-Pugh C 級) 的患者【參見特定族群之使用 (8.7) 及臨床藥理學 (12.3)】。

3 劑型與含量規格

每顆 Biktrvy 錠劑含有 50 毫克的 bictegrovir (BIC) (相當於 52.5 毫克 bictegrovir sodium)、200 毫克 emtricitabine (FTC) 與 25 毫克 tenofovir alafenamide (TAF) (相當於 28 毫克 tenofovir alafenamide fumarate)。本錠劑為茶褐色的膠囊形膜衣錠，一面刻有「GSJ」字樣，另一面刻有「9883」字樣。

4 禁忌症

Biktrvy 禁止與下列藥物併用：

- dofetilide，因為可能會導致 dofetilide 的血中濃度升高，從而引發嚴重且/或危及生命的事件【參見藥物交互作用 (7.5)】。
- rifampin，因為會使 BIC 的血中濃度降低，這可能會導致療效喪失及對 Biktrvy 產生抗藥性【參見藥物交互作用 (7.5)】。

5 警語及注意事項

5.1 合併感染 HIV-1 與 HBV 的患者可能會發生 B 型肝炎嚴重急性惡化

對感染 HIV-1 的患者，在開始抗反轉錄病毒治療之前或開始治療時，應檢測是否患有慢性 B 型肝炎病毒 (HBV) 感染症【參見劑量與用法 (2.1)】。

在合併感染 HIV-1 與 HBV 並併用含有 FTC 及/或 tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 成分之產品的患者中，曾有發生 B 型肝炎嚴重急性惡化(如肝臟代償失調與肝臟衰竭)的報告，因此，停用 Biktrvy 時也可能會發生這個問題。對合併感染 HIV-1 與 HBV 並併用 Biktrvy 的患者，應嚴密監視，且在停止治療後應進行臨床與實驗室追蹤至少數個月。在適當的情況下，可能須進行抗 B 型肝炎治療，尤其是患有晚期肝病或肝硬化的患者，因為治療後肝炎惡化可能會導致肝臟代償失調與肝臟衰竭。

5.2 因藥物交互作用而發生不良反應或喪失病毒學療效反應的風險

將 Biktrvy 與某些其他藥物併用可能會引發已知或潛在重大的藥物交互作用，其中有些可能會導致【參見禁忌 (4) 及藥物交互作用 (7.5)】：

- Biktrvy 的療效喪失，並可能引發抗藥性。
- 因併用藥物的暴露量升高而發生可能具臨床意義的不良反應。

這些可能發生及已知的重大藥物交互作用的預防或處置步驟，包括給藥建議，請參見表 3。在使用 Biktrvy 治療之前與治療期間都應考慮發生藥物交互作用的可能性；在使用 Biktrvy 治療期間，應針對併用藥物進行評估；並應監視是否發生與併用藥物相關的不良反應。

5.3 免疫重建症候群

在接受複合式抗反轉錄病毒藥物治療的患者中，曾有發生免疫重建症候群的報告。在開始進行複合式抗反轉錄病毒治療期間，免疫系統有反應的患者可能會因無症狀或殘留的伺機性感染【如鳥型支桿菌感染、巨細胞病毒感染、肺囊蟲肺炎 (PCP) 或結核病】而出現發炎反應，並可能需要進一步的評估與治療。

在免疫重建的情況下，也曾有發生自體免疫疾病 (如 Graves 氏症、多發性肌炎與 Guillain-Barré 症候群) 的報告；不過，開始發生的時間較為多變，並可能會在開始治療許多個月之後才發生。

5.4 新發生或惡化的腎功能不全

在動物毒理學研究與人體試驗中都曾有在使用 tenofovir 前驅藥時發生腎功能不全的報告，包括急性腎衰竭與 Fanconi 氏症候群（腎小管受損合併重度低血磷）的病例。在 Biktrvy 的臨床試驗中，並無任何發生 Fanconi 氏症候群或近端腎小管病變 (PRT) 的病例。

在針對先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療紀錄且 eGFRs 高於 30 毫升/分鐘之受試者，以及達到病毒學抑制效果後轉換成 Biktrvy 且 eGFRs 高於 50 毫升/分鐘之受試者所進行的 Biktrvy 臨床試驗中，到第 48 週時，使用 Biktrvy 治療的受試者只有不到 1% 發生腎臟嚴重不良事件【參見不良反應 (6.1)】。Biktrvy 不建議用於估計肌酸酐廓清率低於 30 毫升/分鐘的患者。使用 tenofovir 前驅藥治療且腎功能不全的患者，以及使用腎毒性藥物 (包括非類固醇抗發炎藥) 治療的患者，發生腎臟相關不良反應的風險都會升高。

建議所有患者在開始使用 Biktrvy 治療之前或開始治療時，以及使用 Biktrvy 治療期間，只要臨床狀況適合，都應評估血清肌酸酐、估計肌酸酐廓清率、尿酸及尿蛋白。對慢性腎病患者，也應評估血磷。如果患者發生具臨床意義的腎功能降低或出現 Fanconi 氏症候群的跡象，則應停用 Biktrvy。

5.5 乳酸中毒/嚴重肝臟腫大合併脂肪肝

單獨使用核苷類似物，包括 emtricitabine (Biktrvy 的成分之一) 與 tenofovir DF (另一種 tenofovir 前驅藥)，或與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用時，曾有發生乳酸中毒及嚴重肝臟腫大合併脂肪肝 (包括死亡病例) 的報告。任何患者只要臨床或實驗室檢驗結果顯示發生乳酸中毒或明顯的肝毒性 (可能包括肝臟腫大及脂肪肝，即使沒有明顯的轉胺酶升高現象)，都應暫停使用 Biktrvy 治療。

6 不良反應

下列不良反應在本仿單的其他段落中有詳細的說明：

- B 型肝炎嚴重急性惡化【參見警語及注意事項 (5.1)】
- 免疫重建症候群【參見警語及注意事項 (5.3)】
- 新發生或惡化的腎功能不全【參見警語及注意事項 (5.4)】
- 乳酸中毒/嚴重肝臟腫大合併脂肪肝【參見警語及注意事項 (5.5)】

6.1 臨床試驗的經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反應實務中所觀察到的發生率。

針對先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療紀錄之成人患者所進行的臨床試驗

Biktrvy 之主要安全性評估的依據為兩項總共收錄 1274 位感染 HIV-1 且先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療紀錄之成人受試者的隨機、雙盲、活性藥物對照試驗 (試驗 1489 與試驗 1490) 的 48 週資料。共有 634 位受試者接受每日一次錠Biktrvy 的治療【參見臨床研究 (14.2)】。

在試驗 1489 或試驗 1490 之 Biktrvy 組中有至少 5% 之受試者通報的最常見不良反應 (所有等級) 為腹瀉、噁心與頭痛。因發生不良事件 (不考慮嚴重度) 而停止使用 Biktrvy、abacavir [ABC]/dolutegravir [DTG]/lamivudine [3TC] 或 DTG+FTC/TAF 治療的受試者比例分別為 1%、1% 及 <1%。表 1 所示為 Biktrvy 組中之發生頻率高於或等於 2% 的不良反應 (所有等級)。

表 1 在試驗 1489 與 1490 中，有 ≥ 2% 接受 Biktrvy 治療之受試者通報的藥物治療紀錄之 Biktrvy 組成人受試者通報的不良反應^a (所有等級) (48 週分析)

	試驗 1489		試驗 1490	
不良反應	BIKTRVY N=314	ABC/DTG/3TC N=315	BIKTRVY N=320	DTG+FTC/TAF N=325
腹瀉	6%	4%	3%	3%
噁心	5%	17%	3%	5%
頭痛	5%	5%	4%	3%
疲倦	3%	3%	2%	2%
異常作夢	3%	3%	<1%	1%
暈眩	2%	3%	2%	1%
失眠	2%	3%	2%	<1%

^a 不良反應的發生頻率乃是以被研究者人認為可能歸因於試驗藥物的所有不良事件為基礎。在使用 Biktrvy 治療的受試者中，並無任何第 2 級 (含) 以上之不良反應的發生率 ≥1%。

在試驗 1489 與 1490 的 Biktrvy 組受試者中，發生率低於 2% 的其他不良反應 (所有等級) 包括嘔吐、胃腸脹氣、消化不良、腹痛、皮疹及憂鬱症。有 <1% 的 Biktrvy 組受試者發生自殺意念、自殺意圖及憂鬱症自殺；所有的事件都屬於嚴重事件，且主要都是發生於原先即有憂鬱症病史、先前曾試圖自殺或患有精神疾病的受試者。大部份 (87%) 與 Biktrvy 相關的不良反應都屬於第 1 級反應。

針對已達到病毒學抑制效果之成人患者所進行的臨床試驗

Biktrvy 用於已達到病毒學抑制效果之成人患者的安全性乃是依據一項隨機、雙盲、活性藥物對照試驗 (試驗 1844 中) 之 282 位受試者的 48 週資料，這項試驗乃是讓已達到病毒學抑制效果的受試者從 DTG+ABC/3TC 或 ABC/DTG/3TC 轉換成 Biktrvy；以及一項開放性、活性藥物對照試驗中之 290 位患者的 48 週資料，這項試驗亦是讓已達到病毒學抑制效果的受試者從含有 atazanavir (ATV) (與 cobicistat 或 ritonavir 合併給藥) 或 darunavir (DRV) (與 cobicistat 或 ritonavir 合併給藥) 加 FTC/TDF 或 ABC/3TC 之療法轉換成 Biktrvy (試驗 1878)。整體而言，在試驗 1844 與 1878 中，已達到病毒學抑制效果之成人受試者中的安全性概況和先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療紀錄的受試者相似【參見臨床研究 (14.3)】。

實驗室檢驗異常

在試驗 1489 與 1490 中有至少 2% 接受 Biktrvy 治療之受試者發生之實驗室檢驗異常 (第 3-4 級) 的發生頻率如表 2 所示。

表 2 在試驗 1489 或 1490 中，有 ≥ 2% 接受 Biktrvy 治療之受試者通報的實驗室檢驗異常 (第 3-4 級) (48 週分析)

	試驗 1489		試驗 1490	
實驗室參數異常 ^a	Biktrvy N=314	ABC/DTG/3TC N=315	Biktrvy N=320	DTG+FTC/TAF N=325
澱粉酶 (>2.0 × ULN)	2%	2%	2%	2%
ALT (> 5.0 × ULN)	1%	1%	2%	1%
AST (>5.0 × ULN)	2%	1%	1%	2%
肌酸激酶 (≥ 10.0 × ULN)	4%	3%	4%	2%
嗜中性白血球 (< 750 mm ³)	2%	3%	2%	1%
LDL 膽固醇(空腹)(> 190 mg/dL)	2%	3%	3%	3%

ULN = 正常值上限

^a 發生頻率是根據於治療期間出現的實驗室檢驗異常。

血清肌酸酐的變化：BIC 已證實會抑制腎小管的肌酸酐分泌作用，進而升高血清肌酸酐，但不會影響腎絲球體的功能【參見臨床藥理學 (12.2)】。血清肌酸酐升高的現象會於開始治療後 4 週內出現，然後會維持穩定至第 48 週。在試驗 1489 與 1490 中，Biktrvy 組中的第 48 週血清肌酸酐較基礎期升高之幅度的中位數 (Q1，Q3) 為 0.10(0.03，0.17) mg/dL，和接受 ABC/DTG/3TC 或 DTG+FTC/TAF 治療的對照組大致相當。在 Biktrvy 的臨床試驗中，直到第 48 週都未發現任何因發生腎臟不良事件而停藥的病例。

膽紅素的變化：在試驗 1489 與 1490 中，到第 48 週時，共有 12% 使用 Biktrvy 治療的受試者出現總膽紅素升高的現象。這些升高現象主要皆為第 1 級 (1.0 至 1.5 倍 ULN) (9%) 與第 2 級 (1.5 至 2.5 倍 ULN) (3%) 的反應。在 ABC/DTG/3TC 組與 DTG+FTC/TAF 組中，各等級之膽紅素升高的發生率分別為 4% 與 6%。這些升高現象主要皆為第 1 級 (ABC/DTG/3TC 組 3%，DTG+FTC/TAF 組 5%) 或第 2 級 (ABC/DTG/3TC 組 1%，DTG+FTC/TAF 組 1%) 的反應。在 Biktrvy 的臨床研究中，直到第 48 週都未發現任何因發生肝臟不良事件而停藥的病例。

7 藥物交互作用

7.1 其他抗反轉錄病毒藥物

由於 Biktrvy 是一種完整的治療配方，因此並不建議與其他用於治療 HIV-1 感染症的抗反轉錄病毒藥物併用【參見適應症與用途 (1)】。在此並未提供與其他抗反轉錄病毒藥物間可能發生之藥物–藥物交互作用方面的詳細資訊，因為目前並不確知併用 HIV-1 抗反轉錄病毒療法的安全性與療效。

7.2 Biktrvy 對其他藥物造成影響的可能性

體外試驗結果顯示，BIC 在具抑制有機陽離子運輸蛋白 2 (OCT2) 與多重藥物及毒素排出運輸蛋白 1 (MATE1) 的作用。將 Biktrvy 與屬於 OCT2 及 MATE1 之作用受質的藥物 (如：dofetilide) 併用可能會升高這些藥物的血中濃度 (參見表 3)。

7.3 其他藥物對 Biktrvy 中之一種或多種成分造成影響的可能性

BIC 是 CYP3A 與 UGT1A1 的受質。屬於強效 CYP3A 誘導劑且為 UGT1A1 誘導劑的藥物可能會使 BIC 的血中濃度明顯降低，這可能會導致 Biktrvy 的療效喪失及產生抗藥性【參見臨床藥理學 (12.3)】。

將 BIC 與屬於強效 CYP3A 抑制劑且為 UGT1A1 抑制劑的藥物併用可能會使 BIC 的血中濃度明顯升高 (參見表 3)。

TAF 是 P-糖蛋白 (P-gp) 與乳癌抗性蛋白 (BCRP) 的作用受質。與會抑制 P-gp 與 BCRP 的藥物併用可能會增進 TAF 的吸收並升高其血中濃度【參見臨床藥理學 (12.3)】。與會誘導 P-gp 活性的藥物併用預期會降低 TAF 的吸收，從而導致 TAF 的血中濃度降低，這可能會導致 Biktrvy 的療效喪失及產生抗藥性 (參見表 3)。

7.4 會影響腎功能的藥物

由於 FTC 與 tenofovir 主要都是透過腎絲球體過濾作用與腎小管主動分泌作用經由腎臟排泄，因此，將 Biktrvy 與會降低腎功能或競爭腎小管主動分泌作用的藥物併用時，可能會升高 FTC、tenofovir 及其他透過腎臟排除之藥物的濃度，這可能會升高發生不良反應的風險。透過腎小管主動分泌作用排出的藥物包括但不限於 acyclovir、cidofovir、ganciclovir、valacyclovir、valganciclovir、aminoglycosides (如：gentamicin) 及高劑量或多重 NSAID 類藥物【參見警語及注意事項 (5.4)】。

7.5 已確立及可能具重要意義的藥物交互作用

表 3 列出了已確立或可能具臨床意義的藥物交互作用，以及建議的預防或處理措施。在此論及的藥物交互作用乃是以針對 Biktrvy 或 Biktrvy 之個別成分 (BIC、FTC 與 TAF) 所進行的研究為基礎，或是使用 Biktrvy 時可能會發生的藥物交互作用【參見禁忌 (4)、警語及注意事項 (5.2) 及臨床藥理學 (12.3)】。

表 3 已確立及可能具重要意義的藥物交互作用^a: 可能的建議方案

併用藥物類別；藥物名稱	對濃度的影響 ^b	臨床建議
抗心律不整藥物：dofetilide	↑ Dofetilide	禁止併用，因為可能會發生與使用 dofetilide 治療相關的嚴重及/或危及生命的事件【參見禁忌 (4)】。
抗癲癇藥物：carbamazepine ^c oxcarbazepinephenobarbitalphenytoin	↓ BIC↓ TAF	應考慮併用其他抗癲癇藥物。
抗抗枝桿菌藥物：rifabutin ^{c,d} rifampin ^{c,d} rifapentine	↓ BIC↓ TAF	禁止與 rifampin 併用，因為 rifampin 會對 Biktrvy 中的 BIC 成分造成影響【參見禁忌 (4)】。不建議與 rifabutin 或 rifapentine 併用。
草藥製劑：聖約翰草 ^e	↓ BIC↓ TAF	不建議與聖約翰草併用。
含有多價陽離子 (如鎂、鋁、鈣、鐵) 的藥物或口服補充劑：鈣或鐵補充劑 ^f 含有陽離子的制酸劑或緩瀉劑 ^g	↓ BIC	含有鋁/鎂或鈣的制酸劑：可於服用含有鋁/鎂或鈣之制酸劑的 2 小時前空腹服用 Biktrvy。不建議在服用含有鋁/鎂或鈣之制酸劑的同時或 2 小時後投予 Biktrvy。含有鈣或鐵的補充劑：Biktrvy 與含有鈣或鐵的補充劑可同時隨食物服用。不建議在空腹狀態下同時服用含有鈣或鐵之補充劑及 Biktrvy，或在服用含有鈣或鐵之補充劑的 2 小時後投與 Biktrvy。
Buffered medications		參閱之處方資訊中的 Biktrvy 與 metformin 併用的效益/風險評估。
Metformin	↑ Metformin	

^a 此表並未列出所有的狀況。

^b ↑ = 升高，↓ = 降低

^c 藥物–藥物交互作用研究為以 Biktrvy 或其個別成分所進行而得到之結果。

- ^d 強效的 CYP3A 與 P-gp 誘導劑，以及 UGT1A1 誘導劑。
- ^e 聖約翰草的誘導效力可能會因不同的製備而有很大的差異。

7.6 與 Biktrvy 不會發生具臨床意義之交互作用的藥物

根據以 Biktrvy 或 Biktrvy 之個別成分所進行的藥物交互作用研究，將 Biktrvy 與下列藥物併用時，並未觀察到任何具臨床意義的藥物交互作用：ethinyl estradiol、ledipasvir/sofosbuvir、midazolam、norgestimate、sertraline、sofosbuvir、sofosbuvir/velpatasvir、以及 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir。

8 特定族群之使用

8.1 懷孕

孕婦懷孕登錄中心

目前已設立了一個孕婦懷孕登錄中心，旨在監測曾於懷孕期間暴露於 Biktrvy 之婦女的懷孕結果。鼓勵健康照護人員透過全球資訊網 www.apregistry.com/ 登錄患者。

風險摘要

在懷孕期間使用 Biktrvy 的人類資料尚不足以確認發生出生缺陷及流產的藥物相關風險。目前尚未評估過婦女在懷孕期間使用 bictegrovir (BIC) 與 tenofovir alafenamide (TAF) 的影響；不過，曾針對向 APR 通報的有限婦女評估過於懷孕期間使用 emtricitabine (FTC) 的影響。現有的 APR 資料顯示，FTC 的整體重大出生缺陷風險和大多會亞特蘭大先天缺陷研究計劃 (MACDP) 之美國參考人口中的重大出生缺陷背景發生率 (2.7%) 並無差異 (參見試驗資料)。APR 中並無流產發生率方面的報告。在美國的一般族群中，經臨床確認之懷孕族群中的估計流產背景發生率為 15–20%。APR 的方法學限制包括採用 MACDP 做為外部對照組。MACDP 中的族群並不具疾病專一性，僅針對有限地理區域中的婦女和嬰兒進行評估，且未包含妊娠週數少於 20 週的出生結果。

在動物生殖毒理試驗中，投予 Biktrvy 的個別成分時，在不具母體毒性 (兔子) 之藥品暴露量或高於人類建議劑量 (RHD) 之藥品暴露量 (大鼠與小鼠) 下，並未發現任何不良發育結果的跡象 (參見試驗資料)。在器官發生期間，BIC 的全身藥品暴露量 (AUC) 約為在 Biktrvy 之 RHD 劑量下所達到之暴露量的 36 倍 (大鼠) 與 0.6 倍 (兔子)，FTC 約為 60 倍 (小鼠) 與 108 倍 (兔子)，TAF 約為 2 倍 (大鼠) 與 78 倍 (兔子)。在大鼠出生前/後發育試驗中，母體全身藥品暴露量 (AUC) 為人類於 RHD 劑量下所達到之個別成分暴露量的 30 倍 (BIC)、60 倍 (FTC) 與 19 倍 (TDF)。

試驗資料

人體試驗資料

Emtricitabine：根據總共涵蓋 3,406 個在懷孕期間暴露於含 FTC 之療法且產下活產兒之病例 (包括 2,326 個在第一孕期暴露的病例，以及 1,080 個在第二/三孕期暴露的病例) 的 APR 前瞻性報告，FTC 的整體出生缺陷風險和 MACDP 之美國參考族群中的出生缺陷背景發生率 (2.7%) 並無差異。在第一孕期暴露於含 FTC 之療法的活產兒中，出生缺陷的盛行率為 2.3% (95% CI: 1.7% 至 3.0%)，在第二/三孕期暴露於含 FTC 之療法的活產兒則為 2.0% (95% CI: 1.3% 至 3.1%)。

動物試驗資料

Bictegrovir：曾對懷孕的大鼠 (5、30 或 300 毫克/公斤/日) 和兔子 (100、300 或 1000 毫克/公斤/日) 分別於懷孕第 7 至 17 天及第 7 至 19 天口服投予 BIC。在最高約為人類於 Biktrvy 之 RHD 劑量下所達到之藥品暴露量 (AUC) 的 36 倍 (大鼠) 及 0.6 倍 (兔子) 的 BIC 暴露量下，並未發現任何胚胎–胎兒不良影響。在兔子的試驗中，在母體毒性劑量下 (1000 毫克/公斤/日)；比人類於 RHD 劑量下所達到之暴露量高出約 1.4 倍，曾發現自發性胚胎吸收、臨床徵兆增加【排泄物變化、身體瘦小及觸感冰冷】及體重減輕的現象。

在一項出生前/後發育試驗中，曾對懷孕大鼠從懷孕第 6 天至哺乳/產後第 24 天口服投予 BIC (最高達 300 毫克/公斤/日)。在出生前至哺乳期間每天暴露於藥品的仔鼠中，在分別較人類於 RHD 劑量下所達到之藥品暴露量 (AUC) 高出約 30 倍與 11 倍的母體暴露量與仔鼠暴露量下，並未發現任何明顯不良反應。

Emtricitabine：曾對懷孕的小鼠 (250、500 或 1000 毫克/公斤/日) 和兔子 (100、300 或 1000

毫克/公斤/日) 在器官發生期間 (分別為懷孕第 6 至 15 天，以及第 7 至 19 天) 口服投予 FTC。在以 emtricitabine 進行的胚胎–胎兒毒性試驗中，在較人類於 RHD 劑量下所達到之藥品暴露量高出約 60 倍 (小鼠) 及 108 倍 (兔子) 的暴露量下，並未發現任何明顯的毒性作用。

在一項以 FTC 進行的出生前/後發育試驗中，曾對小鼠投予最高達 1000 毫克/公斤/日的劑量；在出生前至性成熟期間每天暴露於藥物的仔鼠中，在較人類於 RHD 劑量下所達到之暴露量 (AUC) 高出約 60 倍的每日暴露量下，並未發現任何與藥物直接相關的明顯不良反應。

Tenofovir alafenamide：曾對懷孕的大鼠 (25、100 或 250 毫克/公斤/日) 和兔子 (10、30 或 100 毫克/公斤/日) 在器官發生期間 (分別為懷孕第 6 至 17 天，以及第 7 至 20 天) 口服投予 TAF。在大鼠和兔子的試驗中，在較人類於 Biktrvy 之每日建議劑量下所達到之藥品暴露量高出約 2 倍 (大鼠) 及 78 倍 (兔子) 的 TAF 暴露量下，並未發現任何胚胎–胎兒不良影響。TAF 會快速轉化成 tenofovir；在大鼠和兔子中所觀察到的 tenofovir 暴露量分別要比人類在 RHD 劑量下所達到的 tenofovir 暴露量高出 55 倍 (大鼠) 與 86 倍 (兔子)。由於 TAF 會快速轉化成 tenofovir，且對大鼠和小鼠投予 TAF 後所達到的 tenofovir 暴露量較投予 TDF 時低，因此僅曾以 TDF 進行過一項大鼠出生前/後發育試驗。這項試驗係持續投予最高達 600 毫克/公斤/日的劑量至哺乳期間；在懷孕第 7 天【及哺乳第 20 天】時，在較人類於 Biktrvy 之 RHD 劑量下所達到之藥品暴露量高出約 12[19] 倍的 tenofovir 暴露量下，在仔鼠中並未發現任何不良影響。

8.2 授乳

風險摘要

衛生福利部疾病管制署建議，感染 HIV-1 的母親不要為她們的嬰兒哺乳，以避免產後傳染 HIV-1 的風險。

目前並不確知 Biktrvy 或 Biktrvy 的所有個別成分是否會出現於人類的乳汁中、影響人類乳汁生成作用或是對餵哺母乳的嬰兒造成影響。根據已發表的資料，FTC 已證實會出現於人類的乳汁中。曾在哺乳大鼠之仔鼠的血漿中檢出 BIC，這可能是因為 BIC 出現於乳汁中的緣故；投予 TDF 之後，tenofovir 已證實會出現於哺乳之大鼠及恆河猴的乳汁中 (參見試驗資料)。目前並不確知 TAF 是否會出現於動物的乳汁中。

由於餵哺母乳的嬰兒可能會 (1) 被母親傳染 HIV (HIV 陰性的嬰兒)，(2) 出現病毒抗藥性 (HIV 陽性的嬰兒)，(3) 發生和在成人中所見者類似的不良反應，因此應囑咐母親在接受 Biktrvy 治療期間不要餵哺母乳。

試驗資料

動物試驗資料

Bictegrovir：在產前/產後發育研究 (產後第 10 天) 中，曾在哺乳大鼠之仔鼠的血漿中檢出 BIC，這可能是因為 BIC 出現於乳汁中的緣故。

Tenofovir alafenamide：大鼠與猴子的研究顯示，tenofovir 會分泌進入乳汁。口服投予 TDF (最高達 600 毫克/公斤/日) 之後，tenofovir 會分泌進入哺乳大鼠的乳汁中，在投予最高劑量的動物中，哺乳第 11 天時所達到的濃度約為血漿濃度中位數的 24%。皮下注射單劑 (30 毫克/公斤) tenofovir 之後，tenofovir 會分泌進入哺乳猴子的乳汁中，濃度最高約為血漿濃度的 4%，所達到的暴露量 (AUC) 約為血漿暴露量的 20%。

主要排除途徑	代謝	腎絲球過濾作用與腎小管主動分泌作用	代謝
排入尿液的劑量比例(%) ^a	35	70	<1
排入糞便的劑量比例(%) ^a	60.3	13.7	31.7

PBMCs＝周邊血液單核細胞；CES1＝羧酸酯酶1。

^a此數值係反映隨食物或不隨食物投予Biktarvy的結果。

^b此數值係表示PK參數的幾何平均比率【高脂食物/空腹】與（90%信賴區間）。高脂食物約含800大卡，50%脂肪。

^ct_{1/2} 係表示終端血漿半衰期中位數(Q1, Q3)。註：TAF的活性代謝物(tenofovir diphosphate)在PBMCs中的半衰期為150-180小時。

^d體內研究顯示，TAF會在細胞內水解成tenofovir（主要代謝物），然後經磷酸化作用形成活性代謝物(tenofovir diphosphate)。體外研究顯示，TAF會被PBMCs與巨噬細胞中的組織蛋白酶A及肝細胞中的CES1代謝成tenofovir。

^e質量平衡研究所採用的劑量：投予單劑 [¹⁴C]BIC；於連續10天多次投予FTC之後投予單劑 [¹⁴C]FTC)；投予單劑 [¹⁴C]TAF)。

參數平均值 (CV%)	Bictogravir	Emtricitabine	Tenofovir Alafenamide
C _{max} (微克/毫升)	6.15(22.9)	2.13(34.7)	0.121(15.4)
AUC _{0-∞} (微克·小時/毫升)	102(26.9)	12.3(29.2)	0.142(17.3)
C _{through} (微克/毫升)	2.61(35.2)	0.096(37.4)	NA

CV＝變異係數；NA＝不適用

特定族群

腎功能不全患者

在重度腎功能不全（以 Cockcroft-Gault 法估算而得的 CL_{cr} 為 15 至 29 毫升/分鐘）的受試者與健康受試者之間，並未發現 BIC、TAF 或其代謝物 tenofovir 的藥物動力學表現有任何具臨床關聯性的差異。

肝功能不全患者

Bictegravir：在中度（Child-Pugh B 級）肝功能不全的受試者中，並未發現 BIC 的藥物動力學表現有任何具臨床關聯性的變化。

Emtricitabine：目前尚未研究過 FTC 在肝功能不全之受試者中的藥物動力學表現；不過，由於 FTC 並未明顯透過肝臟酵素的作進行代謝，因此，肝功能不全的影響應該有限。

Tenofovir Alafenamide：在輕度或中度（Child-Pugh A 級與 B 級）肝功能不全的受試者中，並未發現 TAF 或其代謝物 tenofovir 的藥物動力學表現有任何具臨床關聯性的變化【參見**特定族群之使用**（8.7）】。

合併感染 B 型及/或 C 型肝炎病毒

目前尚未評估過 BIC、FTC 與 TAF 在合併感染 B 型及/或 C 型肝炎病毒之受試者中的藥物動力學表現。

老年病患

目前尚未充分評估過 BIC、FTC 與 TAF 在老年人（65 歲（含）以上）中的藥物動力學表現。針對 Biktarvy 之第 3 期試驗中的 HIV 感染患者所進行的群體藥物動力學分析顯示，在最高達 74 歲的年齡範圍內，年齡對 BIC 與 TAF 的暴露量並不會造成任何具臨床關聯性的影響【參見**特定族群之使用**（8.5）】。

種族與性別

在 BIC、FTC 及 TAF 的藥物動力學中並未觀察任何可歸因於性別或種族的臨床相關變化。

藥物交互作用研究

由於 Biktarvy 是一種完整的 HIV-1 感染症治療配方，因此，在此並未提供與其他抗反轉錄病毒藥物間可能發生之藥物－藥物交互作用方面的詳細資訊。

BIC 是 CYP3A 與 UGT1A1 的受質。

BIC 是 OCT2 與 MATE1 的抑制劑。在臨床相關濃度下，BIC 並非 OATP1B1、OATP1B3、OCT1、BSEP 等肝臟運輸蛋白、OAT1 及 OAT3 等腎臟運輸蛋白、或 CYP（包括 CYP3A）或 UGT1A1 等酵素的抑制劑。

TAF 是 P-gp 與 BCRP 的受質。

在臨床相關濃度下，TAF 並非 P-gp、BCRP 等藥物運輸蛋白、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、BSEP 等肝臟運輸蛋白、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 等腎臟運輸蛋白、或 CYP（包括 CYP3A）或 UGT1A1 等酵素的抑制劑。

藥物交互作用研究乃是以 Biktarvy 或其組成成分進行的。表 6 與表 7 分別簡列了其他藥物對 BIC 及 TAF 的藥物動力學影響。表 8 簡列了 Biktarvy 或其組成成分對其他藥物的藥物動力學影響。

其他藥物對 Biktarvy 之組成成分的影響

表 6 其他藥物對 BIC 的影響^a

併用藥物	併用藥物的劑量 (毫克)	BIC (毫克)	BIC 之藥物動力學參數的平均比率 (90% CI) ^b ；無任何影響=1.00		
			C _{max}	AUC	C _{min}
Ledipasvir/ Sofosbuvir (進食)	90/400 每日一次	75 每日一次	0.98 (0.94, 1.03)	1.00 (0.97, 1.03)	1.04 (0.99, 1.09)
Rifabutin (空腹)	300 每日一次	75 每日一次	0.80 (0.67, 0.97)	0.62 (0.53, 0.72)	0.44 (0.37, 0.52)
Rifampin (進食)	600 每日一次	單劑 75	0.72 (0.67, 0.78)	0.25 (0.22, 0.27)	NA
Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir (進食)	400/100/100+100 每日一次	50 每日一次	0.98 (0.94, 1.01)	1.07 (1.03, 1.10)	1.10 (1.05, 1.17)
Voriconazole (空腹)	300 每日兩次	單劑 75	1.09 (0.96, 1.23)	1.61 (1.41, 1.84)	NA
最大強度制酸劑 (同時投予，空腹)	單劑 20 毫升 ^c (口服)	單劑 50	0.20 (0.16, 0.24)	0.21 (0.18, 0.26)	NA
最大強度制酸劑 (於投予 Biktarvy 的 2 小時後投予，空腹)	單劑 20 毫升 ^c (口服)	單劑 50	0.93 (0.88, 1.00)	0.87 (0.81, 0.93)	NA
最大強度制酸劑 (於投予 Biktarvy 的 2 小時前投予，空腹)	單劑 20 毫升 ^c (口服)	單劑 50	0.42 (0.33, 0.52)	0.48 (0.38, 0.59)	NA
最大強度制酸劑 (同時投予，進食 ^d)	單劑 20 毫升 ^c (口服)	單劑 50	0.51 (0.43, 0.62)	0.53 (0.44, 0.64)	NA
碳酸鈣 (同時投予，空腹)	單劑 1200	單劑 50	0.58 (0.51, 0.67)	0.67 (0.57, 0.78)	NA
碳酸鈣 (同時投予，進食 ^e)	單劑 1200	單劑 50	0.90 (0.78, 1.03)	1.03 (0.89, 1.20)	NA
Ferrous fumarate (同時投予，空腹)	單劑 324	單劑 50	0.29 (0.26, 0.33)	0.37 (0.33, 0.42)	NA
Ferrous fumarate (同時投予，進食 ^e)	單劑 324	單劑 50	0.75 (0.65, 0.87)	0.84 (0.74, 0.95)	NA

NA＝不適用

^a 所有交互作用研究的進行對象皆為健康志願者。

^b 額外使用 voxilaprevir 100 毫克進行研究是為了達到預期在 HCV 感染患者中會達到的 voxilaprevir 暴露量。

^c 最大強度制酸劑每毫升含有 80 毫克氫氧化鋁、80 毫克氫氧化鎂及 8 毫克 simethicone。

^d 對照組為空腹狀態投予。

表 7 其他藥物對 TAF 的影響^a

併用藥物	併用藥物的劑量 (毫克)	Tenofovir Alafenamide (毫克)	Tenofovir Alafenamide 之藥物動力學參數的平均比率 (90% CI)；無任何影響=1.00		
			C _{max}	AUC	C _{min}
Carbamazepine	300 每日兩次	單劑 25 ^b	0.43 (0.36, 0.51)	0.46 (0.40, 0.54)	NA
Ledipasvir/ sofosbuvir	90/400 每日一次	25 每日一次	1.17 (1.00, 1.38)	1.27 (1.19, 1.34)	NA
Sofosbuvir/ velpastasvir/ voxilaprevir	400/100/100+100 voxilaprevir ^c 每日一次	25 每日一次	1.28 (1.09, 1.51)	1.57 (1.44, 1.71)	NA

NA＝不適用

^a 所有交互作用研究的進行對象皆為健康志願者。

^b 研究所使用的藥物為 emtricitabine/tenofovir alafenamide。

^c 額外使用 voxilaprevir 100 毫克進行研究是為了達到預期在 HCV 感染患者中會達到的 voxilaprevir 暴露量。

Biktarvy 之組成成分對其他藥物的影響

表 8 Biktarvy 之組成成分對其他藥物的影響^a

併用藥物	併用藥物的劑量 (毫克)	BIC (毫克)	TAF (毫克)	併用藥物之藥物動力學參數的平均比率 (90% CI)；無任何影響=1.00		
				C _{max}	AUC	C _{min}
Ledipasvir				0.85(0.81, 0.90)	0.87(0.83, 0.92)	0.90(0.84, 0.96)
Sofosbuvir	90/400 每日一次	75 每日一次	25 每日一次	1.11(1.00, 1.24)	1.07(1.01, 1.13)	NA
GS-331007 ^b				1.10(1.07, 1.13)	1.11(1.08, 1.14)	1.02(0.99, 1.06)
Metformin	500 每日兩次	50 每日一次	25 每日一次	1.28(1.21, 1.36)	1.39(1.31, 1.48)	1.36(1.21, 1.53)
Midazolam	單劑 2	50 每日一次	25 每日一次	1.03(0.87, 1.23)	1.15(1.00, 1.31)	NA
Norelgestromin	Norgestimate 0.180/0.215/0.250 每日一次/ ethinyl estradiol 0.025 每日一次	75 每日一次	-	1.23(1.14, 1.32)	1.08(1.05, 1.10)	1.10(1.05, 1.15)
Norgestrel	0.250 每日一次/ ethinyl estradiol 0.025 每日一次	75 每日一次	-	1.15(1.10, 1.21)	1.13(1.07, 1.19)	1.14(1.06, 1.22)
Ethinyl estradiol				1.15(1.03, 1.27)	1.04(0.99, 1.10)	1.05(0.95, 1.14)

Norelgestromin	Norgestimate 0.180/0.215/0.250 每日一次/ ethinyl estradiol 0.025 每日一次	-	25 每日一次 ^c	1.17(1.07, 1.26)	1.12(1.07, 1.17)	1.16(1.08, 1.24)
Norgestrel				1.10(1.02, 1.18)	1.09(1.01, 1.18)	1.11(1.03, 1.20)
Ethinyl estradiol				1.22(1.15, 1.29)	1.11(1.07, 1.16)	1.02(0.92, 1.12)
Sertraline	單劑 50	-	10 每日一次 ^d	1.14(0.94, 1.38)	0.93(0.77, 1.13)	NA
Sofosbuvir				1.14(1.04, 1.25)	1.09(1.02, 1.15)	NA
GS-331007 ^b				1.03(0.99, 1.06)	1.03(1.00, 1.06)	1.01(0.98, 1.05)
Velpatasvir	400/100/100+100 ^e 每日一次	50 每日一次	25 每日一次	0.96(0.91, 1.01)	0.96(0.90, 1.02)	0.94(0.88, 1.01)
Voxilaprevir				0.90(0.76, 1.06)	0.91(0.80, 1.03)	0.97(0.88, 1.06)

NA＝不適用

^a 所有交互作用研究的進行對象皆為健康志願者。

^b Sofosbuvir 的主要循環核苷代謝物。

^c 研究所使用的藥物為 emtricitabine/tenofovir alafenamide。

^d 研究所使用的藥物為 elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide。

^e 額外使用 voxilaprevir 100 毫克進行研究是為了達到預期在 HCV 感染患者中會達到的 voxilaprevir 暴露量。

12.4 微生物學

作用機制

Bictegravir：BIC 會抑制 HIV-1 嵌合酶的鍵轉移活性（嵌合酶鍵轉移抑制劑；INSTI），HIV-1 嵌合酶是一種錄有 HIV-1 基因譯碼的酵素，也是病毒複製所必需的酵素。抑制嵌合酶可阻止線性 HIV-1 DNA 嵌入宿主的基因組 DNA，從而遏阻 HIV-1 原病毒的形成與病毒的繁殖。

Emtricitabine：FTC 是一種合成的 cytidine 核苷類似物，FTC 會被細胞酵素磷酸化，形成 emtricitabine 5'-triphosphate。Emtricitabine 5'-triphosphate 會和天然受質 deoxycytidine 5'-triphosphate 競爭，並會和新生的病毒 DNA 結合，從而抑制 HIV-1 反轉錄酶的活性，並導致 DNA 鏈終止。Emtricitabine 5'-triphosphate 對哺乳動物的 DNA 聚合酶 α、β、ε 及粒線體 DNA 聚合酶 γ 而言是一種弱效的抑制劑。

Tenofovir Alafenamide：TAF 為 tenofovir 的氨基磷酸酯前驅藥（2'-去氧腺苷單磷酸類似物）。TAF 的血漿暴露量使其得以滲透進入細胞，然後，TAF 在細胞內會透過組織蛋白酶 A 的水解作用轉化成 tenofovir。Tenofovir 隨後會再經細胞激酶的磷酸化作用形成活性代謝物 tenofovir diphosphate。Tenofovir diphosphate 會透過 HIV 反轉錄酶的作用嵌入病毒 DNA，導致 DNA 鏈終止，從而抑制 HIV-1 的複製作用。

Tenofovir diphosphate 是一種弱效的哺乳動物 DNA 聚合酶（包括粒線體 DNA 聚合酶 γ）抑制劑，且在細胞培養試驗中並無任何證據顯示其具有粒線體毒性。

細胞培養試驗中的抗病毒活性

細胞培養試驗顯示，BIC、FTC 與 TAF 這三種藥物的組合在抗病毒活性方面並不會產生拮抗作用。

Bictegravir：曾針對 BIC 評估其在類淋巴瘤細胞株、PBMCs、初級單核球/巨噬細胞及 CD4+ T 淋巴細胞中對 HIV-1 之實驗室病毒株及臨床分離病毒株的抗病毒活性。在急性感染 HIV-1 IIIB 的 MT-4 細胞（人類類淋巴瘤細胞 T 細胞系）中，平均 50% 有效濃度（EC₅₀）為 2.4 ± 0.4 nM，蛋白質修正 EC₅₀ 值為 361 nM(0.162 微克/毫升)。在活化的 PBMCs 中，BIC 對 HIV-1 代表分群 M、N 及 O 的臨床分離病毒株都可產生抗病毒活性，包括亞型 A、B、C、D、E、F 及 G，且 EC₅₀ 值的中位數為 0.55 nM（範圍為 <0.05 至 1.71 nM）。對單獨 HIV-2 分離病毒株的 EC₅₀ 值為 1.1 nM。

Emtricitabine：曾針對 FTC 評估其在 T 類淋巴瘤細胞株、MAGI-CCR5 細胞株及 PBMCs 中對 HIV-1 之實驗室病毒株及臨床分離病毒株的抗病毒活性。在急性感染 HIV-1 亞型 A、B、C、D、E、F 及 G 的 PBMCs 中，FTC 的中位 EC₅₀ 值為 9.5 nM（範圍為 1 至 30 nM），對 HIV-2 則為 7 nM。

Tenofovir Alafenamide：曾針對 TAF 評估其在類淋巴瘤細胞株、PBMCs、初級單核球/巨噬細胞及 CD4+T 淋巴球中對 HIV-1 亞型 B 之實驗室病毒株及臨床分離病毒株的抗病毒活性。TAF 之 EC₅₀ 值的範圍為 2.0 至 14.7 nM。細胞培養試驗顯示，TAF 對所有的 HIV-1 分群（M、N 及 O）都可產生抗病毒活性，包括亞型 A、B、C、D、E、F 及 G（EC₅₀ 值的範圍為 0.1 至 12 nM），對 HIV-2 亦可產生具病毒株特異性的對抗活性（EC₅₀ 值的範圍為 0.9 至 2.6 nM）。

抗藥性

細胞培養試驗

Bictegravir：曾在細胞培養試驗中篩選出對 BIC 敏感性降低的 HIV-1 分離病毒株。在其中一次以 BIC 進行的篩選中，曾出現一種 HIV-1 嵌合酶帶有胺基酸取代 M50I 與 R263K 的病毒。透過定點突變將 M50I、R263K 及 M50I+R263K 取代導入野生型病毒時，對 BIC 的敏感性分別降低了 1.3、2.2 及 2.9 倍。在另一次篩選中曾檢出胺基酸取代 T66I 與 S153F，且 T66I、S153F 及 T66I+S153F 分別會使病毒對 BIC 的敏感性降低 0.4、1.9 及 0.5 倍。此外，在篩選過程中也曾出現 S24G 及 E157K 取代。

Emtricitabine：曾在細胞培養試驗及使用 FTC 治療的受試者中篩選出對 FTC 敏感性降低的 HIV-1 分離病毒株。對 FTC 的敏感性降低和 HIV-1 RT 發生 M184V 或 I184V 有關。

Tenofovir Alafenamide：曾在細胞培養試驗中篩選出對 TAF 敏感性降低的 HIV-1 分離病毒株。以 TAF 篩選出來的 HIV-1 分離病毒株乃是在 HIV-1 RT 發生 K65R 取代，有時也會出現 S68N 或 L429I 取代；此外，也曾觀察到 HIV-1 RT 發生 K70E 取代的病毒株。

臨床試驗

先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療治療紀錄的受試者：曾針對在試驗 1489 與 1490【參見**臨床研究**（14）】中接受 *Bictogravir* 治療至第 48 週，且在確定病毒學治療失敗時、第 48 週時或提早停用研究藥物時檢出 HIV-1 RNA 高於或等於 200 copies/mL 之受試者的成對基礎期與治療中 HIV-1 分離病毒株進行整合基因型抗藥性分析。在 8 位有可評估之基因型抗藥性資料的治療失敗受試者中皆未出現任何特定的胺基酸取代反應，因此無法確立其與基因型 BIC 抗藥性的關聯性。在 8 株經過評估的治療失敗分離病毒株中，並未檢出任何於治療期間出現的 NRTI 抗藥性相關取代反應。針對治療失敗分離病毒株進行表現型抗藥性分析的結果發現，和野生型對照 HIV-1 相比較，其對 BIC、FTC 與 TFV 的藥物敏感性倍數變化都在生物學截點或臨床截點之下。*已達到病毒學抑制效果的受試者*：在 2 項針對已達病毒學抑制效果之 HIV-1 感染者（n=572）所進行之轉換試驗（試驗 1844 與 1878）【參見**臨床研究**（14）】的抗藥性分析族群中，只有 1 位出現病毒學反彈現象的受試者有 IN 基因型及表現型資料，以及 2 位出現反彈現象的受試者有 RT 基因型及表現型資料。並無任何受試者帶有於治療期間出現基因型或表現型之 BIC、FTC 或 TAF 抗藥性的 HIV-1。

交叉抗藥性

Bictegravir：曾在 INSTIs 中觀察到交叉抗藥性。曾針對 64 株帶有 IAS-USA 所列出之已知 INSTI 抗藥性相關取代的臨床分離病毒株（20 株帶有單一取代，44 株帶有 2 種或更多種取代）檢測其對 BIC 的敏感性。帶有單一 INSTI 抗藥性取代（包括 E92Q、T97A、Y143C/R、Q148R 及 N155H）之分離病毒株的 BIC 敏感性降低幅度皆低於 2 倍。BIC 敏感性降低幅度超過 2.5 倍（超過 BIC 的生物學截點）的所有分離病毒株（n=14）都帶有 G140A/C/S 及 Q148H/R/K 取代；其中大部份（64.3%、9/14）都呈現複合性的 INSTI 抗藥性模式，亦即另外帶有 INSTI 抗藥性取代 L74M、T97A 或 E138A/K。在所評估的帶有 G140A/C/S 及 Q148H/R/K 取代但未另外帶有其他 INSTI 抗藥性取代的分離病毒株中，有 38.5%（5/13）的降低幅度超過 2.5 倍。此外，帶有 G118R（於使用 dolutegravir 與 raltegravir 治療期間出現的取代）及 G118R+T97A 的定點突變病毒對 BIC 的敏感性分別會降低 3.4 倍及 2.8 倍。和野生型病毒株相比較，BIC 對帶有與 NNRTI、NRTI 及 PI 抗藥性相關之取代的 HIV-1 突變病毒株可產生等效的抗病毒活性，且敏感性降低幅度低於 2 倍。

Emtricitabine：曾在 NRTIs 中觀察到交叉抗藥性。HIV-1 RT 帶有 M184V/I 取代的 FTC 抗藥性病毒會對 lamivudine 產生交叉抗藥性。利用 abacavir、didanosine 及 tenofovir 在體內篩選出來的帶有 K65R RT 取代的 HIV-1 分離病毒株對 FTC 之抑制作用的敏感性會降低。

Tenofovir Alafenamide：曾在 NRTIs 中觀察到交叉抗藥性。Tenofovir 抗藥性相關取代 K65R 與 K70E 會使病毒對 abacavir、didanosine、emtricitabine、lamivudine 及 tenofovir 的敏感性降低。細胞培養試驗顯示，帶有多重 thymidine 類似物取代（M41L、D67N、K70R、L210W、T215F/Y、K219Q/E/N/R）的 HIV-1 或帶有 T69S 雙重嵌入突變或 Q151M 複合取代（包括 K65R）的多重核苷抗藥性 HIV-1 對 TAF 的敏感性會降低。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

Bictegravir

在一項 6 個月 rasH2 基因轉殖小鼠試驗中，在最高達 100 毫克/公斤/日（公鼠）與 300 毫克/公斤/日（母鼠）的劑量下，BIC 皆未顯現致癌性。在一項為期 2 年的大鼠試驗中，在最高達 300 毫克/公斤/日之劑量下，BIC 未顯現致癌性。

BIC 在細菌回復突變試驗（Ames 試驗）、小鼠淋巴瘤分析或大鼠微核分析中皆未顯現基因毒性。在較人類於 Biktarvy 之建議劑量（50 毫克 BIC）下所達到之暴露量（AUC）高出 29 倍的暴露量下，BIC 並不會影響公大鼠及母大鼠的生育力、生殖期或胚胎存活力。

Emtricitabine

在 FTC 的長期致癌性試驗中，對小鼠投予最高達 750 毫克/公斤/日的劑量（藥品暴露量相當於人類在 Biktarvy 之建議劑量（每日 200 毫克）下所達到之全身藥品暴露量的 25 倍），或對大鼠投予最高達 600 毫克/公斤/日的劑量（藥品暴露量相當於人類在 Biktarvy 之建議劑量下所達到之全身藥品暴露量的 30 倍）之後，並未發現任何與藥品相關的腫瘤發生率升高的現象。FTC 在細菌回復突變試驗（Ames 試驗）、小鼠淋巴瘤分析或小鼠微核分析中皆未顯現基因毒性。

在較人類於 Biktarvy 之建議劑量（每日 200 毫克）下所達到之藥品暴露量（AUC）高出約 140 倍（公大鼠）或 60 倍（公小鼠及母小鼠）的藥品暴露量下，FTC 並不會影響生育力。在出生前（母體內）至性成熟期間每天暴露於藥品（每日藥品暴露量（AUC）較人類於 Biktarvy 之建議劑量（每日 200 毫克）下所達到的藥品暴露量高出約 60 倍）的小鼠中，生育力呈正常狀態。

Tenofovir Alafenamide
由於 TAF 會快速轉化成 tenofovir，且對大鼠與小鼠投予 TAF 後所達到的 tenofovir 暴露量要比投予 TDF 後所達到者低，因此僅曾使用 TDF 進行致癌性研究。曾以小鼠和大鼠進行 TDF 的長期口服致癌性試驗，研究劑量所達到的暴露量最高約相當於人類在 TDF 之 HIV-1 感染症建議劑量（300 毫克）下所達到之暴露量的 10 倍（小鼠）和 4 倍（大鼠）。這些試驗中的 tenofovir 暴露量約為人類在投予 Biktarvy 之每日建議劑量後所達到之 tenofovir 暴露量的 151 倍（小鼠）與 51 倍（大鼠）。在母小鼠中，在 tenofovir 暴露量約為人類暴露量之 10 倍（300 毫克 TDF）與 151 倍（Biktarvy）的高劑量下，肝臟腫瘤有增加的現象。就大鼠而言，這項研究的致癌性相關結果為陰性。

在細菌回復突變試驗（Ames 試驗）、小鼠淋巴瘤分析或大鼠微核分析中，FTC 皆未顯現基因毒性。對公大鼠在交配前 28 天期間投予劑量相當於人類劑量之 155