

テノホビル及びエムトリシタピン：糸球体過剰と能動的な尿細管分泌により腎排泄される。

テノホビル アラフェナミド：P糖蛋白 (P-gp) の基質である。[8.1.6、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
リファンピシン(リファジン) [2.2 参照]	ビクテグラビルの血漿中濃度が低下するため、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性があることから、併用しないこと。また、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度も低下する可能性がある。	リファンピシンのCYP3A、UGT1A1及びP-gpの誘導作用によるため。
カルバマゼピン(テグレート) フェノバルビタール(フェノバル) フェニトイン(アレビアチン) ホスフェニトイン(ホストイン) セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 [2.2 参照]	ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するため、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性がある。	これらの薬剤のCYP3A及びP-gpの誘導作用によるため。

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
ビルシカイニド	ビルシカイニドの血漿中濃度が上昇するため、ビルシカイニドの重大な副作用として報告された心室性頻脈、洞停止及び心室細動等が発現又は増悪する可能性がある。	ビクテグラビルのOCT2及びMATE1の阻害作用により、ビルシカイニドの排出が阻害される可能性がある。ビルシカイニドの治療域が狭いため。
リファブチン	ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するため、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性がある。	これらの薬剤のCYP3A及びP-gpの誘導作用によるため。
アタザナビル	ビクテグラビルの血漿中濃度が上昇する。	アタザナビルのCYP3A及びUGT1A1の阻害作用によるため。
制酸剤 マグネシウム アルミニウム [16.7.2 参照]	ビクテグラビルの血漿中濃度が低下するため、本剤はこれらの製剤の投与2時間以上前の投与が推奨される。	ビク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。
鉄剤、カルシウム含有製剤(サプリメント等) [16.7.2 参照]	ビクテグラビルの血漿中濃度が低下するため、これらの製剤を併用する場合は、食後に本剤を投与することが推奨される。	ビク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。
メトホルミン [16.7.2 参照]	メトホルミンの血漿中濃度が上昇する。注意深く観察し、必要に応じてメトホルミンを減量する等慎重に投与すること。	ビクテグラビルのOCT2及びMATE1の阻害作用によるため。
アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 バルガンシクロビル塩酸塩	これらの薬剤、テノホビル又はエムトリシタピンの血漿中濃度が上昇し、これらの薬剤又は本剤による有害事象を増強する可能性がある。	排泄経路の競合によるため。
腎毒性を有する薬剤 [8.3、11.1.1 参照]	これらの薬剤との併用は避けることが望ましい。	テノホビル及びエムトリシタピンは主に腎臓での糸球体過剰と尿細管への能動輸送により排泄されるため。

11. 副作用

次の副作用があらわ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(頻度不明)

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、急性尿管細管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害があらわ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。[7.2、8.3、9.2.1、10.2、16.6.2 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)が多く報告されている。[9.3.1 参照]

11.2 その他の副作用

器官分類	2%以上	0.3%以上2%未満	頻度不明
心臓障害		動悸	
神経系障害	頭痛、浮動性めまい	傾眠	
胃腸障害	悪心、下痢	便秘、腹部膨満、嘔吐、腹痛、鼓腸、消化不良、腹部不快感、軟便	
腎及び尿路障害		頻尿	
皮膚及び皮下組織障害		寝汗、脱毛症、そう痒症、発疹	血管性浮腫、蕁麻疹
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	
代謝及び栄養障害		食欲減退	体脂肪の再分布/蓄積
血管障害		ほてり	
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	倦怠感	
免疫系障害		免疫再構築炎症反応症候群	
精神障害		不眠症、異常な夢、睡眠障害、抑うつ気分、悪夢、リビドー減退	
臨床検査		腎クレアチンクリアランス減少	

13. 過量投与

13.1 処置

ビクテグラビルは血漿蛋白との結合率が高いため、血液透析及び腹膜透析により除去される可能性は低い。エムトリシタピン及びテノホビル アラフェナミドの代謝物であるテノホビルは、血液透析により一部除去される。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

20. 取扱い上の注意

開封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

30錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]

28錠[7錠(PTP)×4、乾燥剤入り]

製造販売元：
ギリアド・サイエンシズ株式会社
〒100-6616 東京都千代田区丸の内1-9-2 クラントウキョウサワスタワー
https://www.gilead.co.jp/

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
フリーダイヤル: 0120-506-295 9:00-17:30(土日祝日及び会社休日を除く)

** 2022年4月改訂(第3版)
* 2021年6月改訂(第2版)

第96回日本感染症学会総会・学術講演会

共催セミナー 3 (共催:ギリアド・サイエンシズ株式会社)

HIV・HBV共感染の特徴と対策

—単独感染と何が違うのか—

開催
日時

2022年4月22日(金)
13:00～13:45 (LIVE配信)

司会

湯永博之 先生

国立国際医療研究センター
エイズ治療・研究開発センター

演者

畠山修司 先生

自治医科大学附属病院
総合診療内科・感染症科

ギリアド・サイエンシズ株式会社

各薬剤のご使用にあたっては、製品添付文書をご参照ください

2022年10月作成

HIV・HBV共感染の特徴と対策

— 単独感染と何が違うのか —

司会 **瀧永博之 先生**
国立国際医療研究センター
エイズ治療・研究開発センター

演者 **畠山修司 先生**
自治医科大学附属病院
総合診療内科・感染症科

HIV・HBV共感染の現状と抗HIV薬の抗HBV作用

現在、世界におけるHIV感染者(People with HIV: PWH)は約4,000万人、HBs抗原陽性者は約2億5,700万人で、その約7.5% (300万人) がHIVとHBVの共感染者であると推定されている¹⁾。HIVとHBVの主な感染経路はいずれも性交渉、血液、注射、母子感染であり、日本を含め先進国においては男性と性交渉を持つ男性(MSM)や静脈注射薬使用者(People who inject drugs: PWID)において特に共感染率が高いことが知られている¹⁾。

このようにHIVとHBVは高い共感染率を示すが、抗HIV薬のうち、ラミブジン(3TC)、3TCのフッ素化誘導体であるエムトリシタピン(FTC)、テノホビルジソプロキシルマル酸塩(TDF)およびテノホビルアラフェナミド(TAF)は抗HBV作用も有している²⁾。また、これらの抗HBV作用

を有する抗HIV薬は、HIVの標準治療とされている多くの抗レトロウイルス療法(ART)レジメンに含まれている。

HIV感染者におけるHBVの共感染のリアルワールドの実態

現在、私が診療を行っている国内4施設のHIV感染者約300人('My' PWH cohort)の2021年の集計では、男性が93.4%、MSMが89.1%、年齢中央値は48歳(四分位範囲38~57歳)であった。また、ARTの導入率は97%を超えており、ART導入後のHIV RNAは検出感度未満(20コピー/mL未満)が94.0%、200コピー/mL未満が99.6%であった(表1)。

またARTのレジメンは、インテグラーゼ阻害剤(INSTI)ベースが84%と最も多く、INSTI+プロテアーゼ阻害剤(PI)ベースが2.6%、非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)ベースが6.9%、

表1 'My' PWH cohortの概要

Cohort	施設	ART 導入率
関東4施設	関東4施設	治療中 >97% 準備中 ~1% なし・不明
Characteristics		治療指標
N = 約300人		CD4中央値 559 (IQR, 385-752) / μ L
男性 93.4%, MSM 89.1%		[治療導入後]
年齢中央値 48歳 (IQR, 38~57歳)		HIV RNA <20 94.0%
追跡期間中央値 9.3年 (IQR, 4.8-15.3年)		HIV RNA <200 99.6%

'My' PWH cohort 2021

※ビクトルビの効能又は効果: HIV-1 感染症

「警告、禁忌を含む注意事項等情報」等は、DIページをご参照ください

PIベースが6.5%であった。

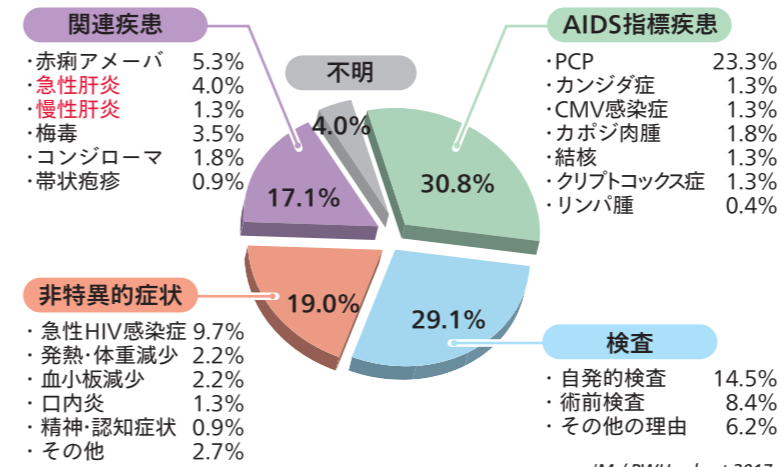
HIV感染症の発見のきっかけは、ニューモシスチス肺炎(PCP)などのAIDS指標疾患、自発的検査や術前検査、急性HIV感染症、発熱・体重減少などの非特異的の症状に加えて、B型を含む急性肝炎や慢性肝炎も一定数認められた(図1左)。

さらに、HBs抗原陽性率は全体で8.2%、MSMでは9.6%で、HBc抗体陽性率は全体で59.1%、MSMでは63.8%であった(図1右)。

このように、日本のリアルワールドにおいても、HIV・HBVの共感染率は高い状況にある。

図1 'My' PWH cohortにおけるHIV発見の契機とSTI/肝炎

HIV発見の契機



PWHにおけるSTI/肝炎

	全体	MSM
梅毒		
RPR \geq 4.0	16.5%	19.4%
TPLA (+)	61.0%	67.6%
HBV		
HBs Ag (+)	8.2%	9.6%
HBc Ab (+)	59.1%	63.8%
HCV		
CH(C) 治療後を含む	6.4%	6.9%
HCV Ab (+)	8.4%	9.3%

HIV・HBV共感染の特徴

HBVの慢性化

未治療のHIV・HBV共感染者では、HIVによる免疫異常のためにHBV単独感染に比べて急性感染後の慢性化率が高い、HBe抗原やHBs抗原の消失率が低い、HBe抗体やHBs抗体の出現率が低い、HBV複製が亢進しHBV DNA

量が多い、CD4陽性Tリンパ球数が低く再活性化率が高いなどの特徴がある²⁾。自験例('My' PWH cohort 2021)では、未治療のHIV・HBV共感染者においてHBV DNA量が8 Log IU/mLを超えていた。

米国におけるHIV感染症の診断時にHBV陰性であった患者を対象とした研究では、観察期間中に9.7%がHBVに感染し、うち20.4%が慢性化したことが報告されている(図2左)³⁾。

図2 HIV感染者におけるHBVの慢性化率とHBVジェノタイプAの増加

HIV感染者はHBVの慢性化率が高い

免疫異常の影響やHBVジェノタイプ

- 米国 HIV診断時にHBV陰性だった1872人 - 1989-2008年
- 観察期間中に9.7%がHBVに感染、うち20.4%が慢性化
- Pre ART期: 1.2/100人年
- Post ART期: 0.12/100人年

Chun HM. Clin Infect Dis 2010;50:426

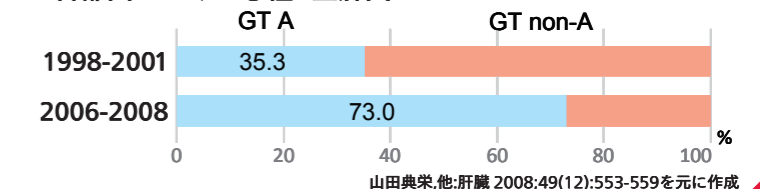
【参考】DHHS guideline 2003
・ART: AIDS発症またはCD4<200の場合に導入
・推奨薬: LPVr+3TC+AZT or d4T または EFV+3TC+(AZT or d4T or TDF)

HBVジェノタイプAの増加 (STI)

GT	地域特異性	日本における臨床的特徴
A	欧米型(HBV/A2/Ae) アジア型/アフリカ型(HBV/A1/Aa)	慢性化しやすい(5~10%) 若年者を中心に増加傾向
B	アジア型(HBV/Ba) 日本型(HBV/B1/Bj)	劇症化しやすい 10数%を占める

日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編「B型肝炎診療ガイドライン(第3.4版)」2021年5月.P16
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html (2022年6月参照)より一部抜粋

● 首都圏における急性B型肝炎



またHBVの慢性化率は、ジェノタイプによっても異なる。慢性化しやすいとされるジェノタイプAは欧米に多いとされていたが、日本でも若者を中心に増加傾向にある(図2右中)⁴⁾。実際に、日本の首都圏の急性B型肝炎患者を対象とした研究では、ジェノタイプAの増加傾向が報告されている(図2右下)⁵⁾。また、'My' PWH cohortの2021年の集計、すなわちHIV・HBV共感染者ではジェノタイプAが81%を占めていた(図2右上)。

肝臓関連死のリスク

HIV・HBV共感染者では、十分な治療が行われなければ予後は格段に悪化する。例えば、TDFが登場する以前の米国におけるMSMを対象とした研究では、HIV・HBV共感染では肝臓関連死のリスクがHIV単独感染の8倍、HBV単独感染の19倍高かったことが報告されている⁶⁾。

肝細胞癌リスクとHBV-active ART

HIV・HBV共感染者では、肝細胞癌(HCC)のリスクが高いが、HBVの長期抑制によりHCCの発生リスクが低下することも報告されている。例えば、米国の研究では、HIV・HBV共感染者におけるHCCの発生率は1.8イベント/1,000人年であったが、抗HBV作用を有する抗HIV薬を含むART(HBV-active ART)を行い、1年以上HBV DNAが非検出であった患者ではHCC発生ハザード比が0.42と、リスクが低下したことが報告されている⁷⁾。

またTDFを含むARTで治療を行ったHIV・HBV共感染者のメタ解析では、HBV DNAが非検出となった患者の割合は陽性・陰性にかかわらず治療開始1年後で57.4%、2年後で79.0%、3年後で85.6%であったことが報告されている(図3)⁸⁾。

図3 TDFを使用したHIV・HBV共感染者におけるHBV DNA非検出の割合

● 共感染におけるHBV DNA抑制率

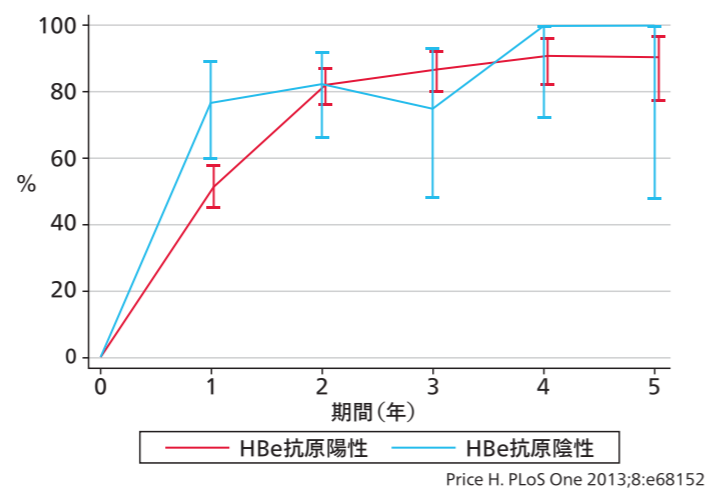
- Tenofovir使用のHIV・HBV共感染550人、23研究の系統的レビュー・メタ解析
- 追跡期間最大7年、解析は3年に限定

HBV DNAがundetectableになる割合

- 1年:57.4%
- 2年:79.0%
- 3年:85.6%

Tenofovirにより、共感染者の大部分でHBV DNAが抑制されるようになる

TDFを使用したHIV・HBV共感染者におけるHBV DNA非検出の割合(HBe抗原陽性・陰性別)



Price H. PLoS One 2013;8:e68152

自験例('My' PWH cohort 2021)では、テノホビルなどを含むHBV-active ARTを2年以上使用したHIV・HBV共感染者の95.8%でHBV DNAの陰性化が、79.2%でHBe抗原の陰性化が、25.0%でHBs抗原の陰性化がみられた。

さらに欧州の研究では、46歳未満でTDFを含むARTを開始した肝硬変のないHIV・HBV共感染者ではHCC発生率が低値のまま維持されたことも報告されている⁹⁾。

これらの結果は、HIV・HBV共感染者に対して、テノホビルを含むHBV-active ARTによりHIVの治療を継続することで、HBVが長期抑制され、HBV慢性化とHCC発生のリスク低下が期待できることを示している。

HBVワクチンについて

予防できるB型肝炎は予防することが重要である。HBV

ワクチンの推奨について紹介すると、B型肝炎の未感染者、すなわちHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体がすべて陰性の場合には、HBVワクチンを3回接種して1~2ヵ月後にHBs抗体が10mIU/mL未満であれば2シリーズ目を接種する。HBc抗体の単独陽性、つまりHBs抗原陰性、HBs抗体陰性、HBc抗体陽性という場合もたまにある。その場合はHBV DNAが陰性であること、すなわちoccult HBV infectionを除外して、そのあとにワクチンを1回だけ打つ。1~2ヵ月後にHBs抗体を確認して、100mIU/mLを超えていればその1回で終了し、100mIU/mL以下であれば残りの2回を接種するようDHHSのガイドラインでは定められている^{10,11)}。数値に10倍の差があるが、これはHBc抗体単独陽性の場合に1回接種でHBs抗体が100mIU/mLを超えていなければそのあとしばらく10mIU/mL以上が残るという研究に基づいている¹²⁾。HBVワクチン接種による抗体獲得率は、非HIV感染者では

高いが、HIV感染者では低く、自験例('My' PWH cohort 2021)の集計では、HBVワクチン接種による抗体獲得率は61.5%であった(図4下)。

なお、1シリーズ目で抗体を獲得しなかったために2シリーズ目を接種した人では40%が抗体を獲得したものの、全員が

2シリーズ目の接種終了1年以内に抗体が10未満に消失してしまった。欧州のHIVガイドラインEACSでは、B型肝炎ワクチンに不応だった場合にはTDF/TAFを含むARTを行うことが推奨されている¹³⁾。

図4 PWHにおけるHBVワクチン推奨と、ワクチンによる抗体獲得率

● PWHにおけるHBVワクチン推奨

状態	推奨
HBsAg 陰性 HBsAb 陰性	HBcAb ワクチン接種。3回接種1~2ヵ月後にsAb<10mIU/mLなら、2シリーズ目を接種
HBcAb 陽性	HBV DNAが陰性(occult HBV infectionの除外)なら、ワクチン接種。 1回接種1~2ヵ月後にHBsAbを確認し ・ ≥100mIU/mLなら終了 ・ <100mIU/mLなら残りの2回を接種

DHHS guideline 2022, DHHS Adult and Adolescent Opportunistic Infection Guidelines 2022より作成

Piroth LJ Infect Dis 2016;213:1735

● PWHにおけるワクチンによる抗体獲得率

ワクチン	Non-HIV	PWH	'My' PWH cohort
HBV	>90%	18~80%	61.5%*
HAV	~100%	97%	93.5%

* HBVワクチン2シリーズ目を接種した人の40%が抗体獲得(全例1年以内に消失)

Isolated anti-HBc (HIV+) に1回HBVワクチン接種
 ・ 15%:high responder (≥100mIU/mL)
 --100%:18ヵ月以上sAb>10
 ・ 46%:responder (10~100mIU/mL)
 --23%:18ヵ月以上sAb>10

HBVワクチン不応者にはTDF/TAFを含むARTを行う

EACS guideline ver.11.0(2021)

スクリーニング

スクリーニングの重要性

HIV感染者ではHBVだけでなくHCV、さらに性感染症(STI)の共感染も高率であるため、適切なタイミングでのスクリーニングが必要である(表2)^{10,13)}。

梅毒は初診時と年に1回以上、さらにリスク行為があった場合、肝機能異常や関連症状がみられた場合などにスクリーニングが必要である。

またHBVは初診時、未感染(非免疫)の場合は年に1回、さらにART開始/変更時など臨床的に必要時にはスクリーニングが必要である。

HIV感染者では急性C型肝炎としてHCV感染が確認されることも多いが、急性C型肝炎は自覚症状がないことが多い。そのため、初診時と高リスク(MSMやPWIDなど)の場合は年に1回、さらに肝機能異常がみられた場合など臨床的に必要時にはHCVのスクリーニングを行うべきである。

なお、HIV感染者の自験例('My' PWH cohort 2021)の集計では、梅毒トレポネーマ抗体陽性は61~68%、HBc抗体陽性は59~64%、HCV抗体陽性は8.4~93%であった(図1右)。

表2 HIV感染者におけるSTI・肝炎関連の推奨スクリーニング

梅毒:初診時,年1回(MSMなどリスク行為が多い者はより頻回),必要時(リスク行為,肝機能異常,関連症状など)

HBsAb, HBsAg, HBcAb:
 初診時,未感染(非免疫)の場合は12ヵ月毎,ART開始/変更時,臨床的に必要時(HCVに対するDAA開始前を含む)HBcAbのみ陽性(isolated HBc)の場合,HBV DNA測定を考慮

HCV抗体(必要ならRNA):
 初診時,高リスク者(MSM, PWIDなど)は12ヵ月毎,臨床的に必要時(肝機能異常など)

DHHS guideline 2022
 EACS guideline ver.11.0(2021)

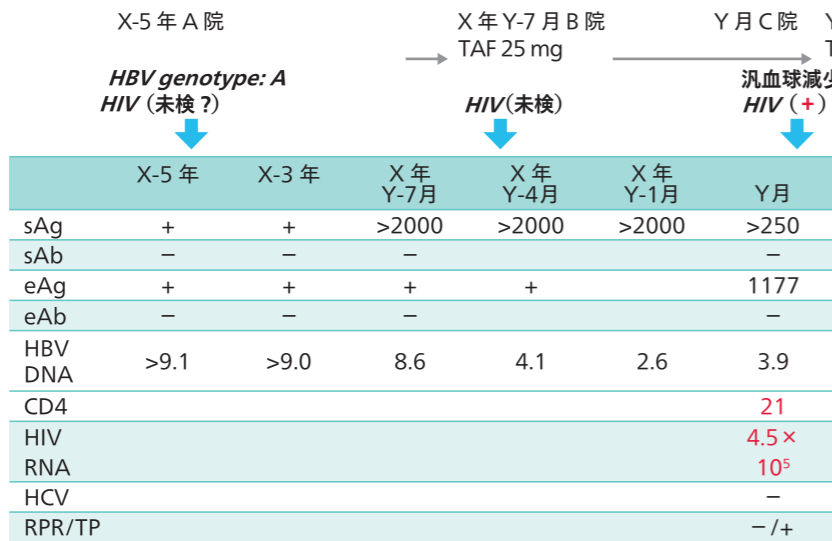
慢性B型肝炎のTAF単剤治療によりHIV耐性が発現した症例

HIVの確認がなされず、慢性B型肝炎の治療をTAF単剤で開始したため、HIVの薬剤耐性変異が出現した症例を紹介する。50歳代のMSMで、5年前に慢性B型肝炎を指摘され、7ヵ月前に他院でTAF単剤による治療を開始し

たが、その時点でHIV感染症の確認はなされていなかった。その後、血球減少の精査のために別の病院に入院してHIVの検査を行ったところ、HIVの共感染が判明し紹介受診した。HIVの薬剤耐性遺伝子変異の検査を行った結果、すでに本症例はK65R変異を獲得しており、テノホビル(TAF/TDF)およびアバカビル(ABC)耐性となっていた(図5)。

図5 慢性B型肝炎のTAF単剤治療によりHIVの薬剤耐性が発現した症例

症例.50歳代, MSM. 術前検査で慢性B型肝炎を指摘(5年前). 梅毒既往(20歳代)



HIV薬剤耐性変異(TAF投与7ヵ月)

NRTIs	変異	判定
Zidovudine (AZT)	-	△
3TC/FTC	K65R	R △
Abacavir (ABC)	K65R	R
Tenofovir (TAF/TDF)	K65R	R

自験例

このほか、核酸アナログによる慢性B型肝炎の治療開始時の検査ではHIV感染症はなかったが、治療中にHIVに感染し、しばらくたって気づいた時にはHIVが薬剤耐性を獲得していた症例もある。そのため、HBV単独感染者では

HIVなどの、HIV感染者ではHBVなどの重複感染のスクリーニング検査を、治療開始前はもちろん、特にMSMやPWIDなどの高リスク者に対しては定期的に行うことが重要である。

まとめ

HIVとHBVの共感染率は高く、肝臓関連合併症のリスクが高まる。しかし、テノホビル(TAF/TDF)を含むHBV-active ARTを使用してHIV治療を継続することで、HBV DNAの抑制によるHCC発生のリスク低下や、HBs抗原の陰性化(機能的治癒)率の向上が期待される。HIV感染者では、HBVの共感染の有無を定期的に確認し、適切な治療を選択することが重要である。また、慢性B型肝炎を治療する際にも、治療前に必ず、高リスク者は治療開始後も定期的に、HIV検査を行うべきである。

文献

- Bollinger RC et al.: Lancet HIV. 7: e443-8, 2020
- Puoti M et al.: J Hepatol. 44(1 Suppl): S65-70, 2006
- Chun HM et al.: Clin Infect Dis. 50: 426-36, 2010
- 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編: B型肝炎治療ガイドライン(第3.4版), 2021
- 山田典栄他: 肝臓. 49: 553-9, 2008
- Thio CL et al.: Lancet. 360: 1921-6, 2002
- Kim HN et al.: Hepatology. 74: 1190-1202, 2021
- Price H et al.: PLoS One. 8:e68152, 2013
- Wandeler G et al.: J Hepatol. 71: 274-80, 2019
- Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV (updated Jan 20, 2022). 2022年6月21日閲覧. <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf>
- Department of Health and Human Services. HIV Clinical Guidelines: Adult and Adolescent Opportunistic Infections (updated, may 2022). 2022年9月16日閲覧. <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-oi/guidelines-adult-adolescent-oi.pdf>
- Piroth L et al.: J Infect Dis. 213: 1735, 2016
- European AIDS Clinical Society. EACS guidelines ver.11.0 (updated oct, 2021). 2022年6月21日閲覧. https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf

- 詳細は電子化された添付文書をご参照ください。
- 電子化された添付文書の改訂にご留意ください。



日本標準商品分類番号	87625		
貯法	室温保存	薬価基準収載年月	2019年4月
有効期間	36ヵ月	販売開始年月	2019年4月
承認番号	23100AMX00302000	国際誕生年月	2018年2月
承認年月	2019年3月	再審査期間満了年月	2029年3月

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。

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: リファンピシン、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、セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品[10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ビクトルビ®配合錠
有効成分・含量(1錠中)	ビクトグラビルナトリウム52.5mg(ビクトグラビルとして50mg)、エムトリシタピン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)
添加物	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、黒酸化鉄、三酸化鉄、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、酸化チタン

3.2 製剤の性状

色・剤形	紫褐色のフィルムコーティング錠
外形	
大きさ	長径約15mm、短径約8mm、重量約721mg
識別コード	GSI-9883

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3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、ビクトグラビル、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 本剤による治療に当たっては、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、成人には1回1錠(ビクトグラビルとして50mg、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25mgを含有)を1日1回経口投与する。

- 7. 用法及び用量に関連する注意**
- 7.1 本剤はビクトグラビルナトリウム、エムトリシタピン及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩の3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 本剤投与後、クレアチニンクリアランスが30mL/分未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること。[8.3、9.2.1、11.1.1、16.6.2 参照]
7.3 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。
7.4 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。

- 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。[10. 参照]
8.2 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。
8.3 本剤投与前は、クレアチニンクリアランス等の腎機能検査を実施し、クレアチニンクリアランスが30mL/分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。[7.2、9.2.1、11.1.1、16.6.2 参照]
8.4 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。
8.5 エムトリシタピン製剤の試験において皮膚発赤が発現し、その発現頻度は有色人種に高いことが示唆されている。

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 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。テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含有する製剤の非臨床試験及び臨床試験において、骨密度の低下と骨代謝の生化学マーカーの上昇が認められ、骨代謝の亢進が示唆された。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。

9.1.2 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。

9.1.3 腎機能障害のリスクを有する患者
クレアチニンクリアランス及び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 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。[7.2、8.3、11.1.1、16.6.2 参照]
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝機能障害患者
重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[11.1.2、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。他のインテグラーゼ阻害薬であるドルテグラビルでは、海外で進行中の観察研究において、無脳症や二分脊椎などの神経管閉鎖障害が報告されている。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。

9.6 授乳婦
授乳を避けさせること。動物試験(ラット)でビクトグラビルは乳汁中に分泌され、胎児に移行することが報告されている。テノホビル及びエムトリシタピンはヒト乳汁への移行が報告されている。なお、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。
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、合併症や他の薬剤の併用が多い。

10. 相互作用
ビクトグラビル: OCT2及びMATE1を阻害する。CYP3A及びUGT1A1の基質である。