

Gilead Infectious Disease Symposium 2022

BIKTARVY® 3rd Anniversary Meeting

開催日時

2022年6月25日(土)

Hybrid 開催 (web開催 + 現地開催)

第一部

– Long Term Treatment Success Overview –

座長 | **岡 慎一先生**
国立国際医療研究センター
エイズ治療・研究開発センター長

演者 | **Cal Cohen M.D.**
Executive Director,
HIV Medical Affairs, Gilead Sciences

第二部

Long Term Treatment Success

達成のために求められる治療薬

座長 | **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 治療開発室長

演者 | **田沼 順子先生**
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 医療情報室長・救済医療室長

横幕 能行先生
国立病院機構 名古屋医療センター
エイズ総合診療部長

渡邊 大先生
国立病院機構 大阪医療センター 臨床研究センター・
エイズ先端医療研究部 HIV 感染制御研究室長

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、電子化された添付文書をご参照ください。

座長 岡 慎一 先生
国立国際医療研究センター
エイズ治療・研究開発センター長

演者 Cal Cohen M.D.
Executive Director, HIV Medical Affairs,
Gilead Sciences

HIV 治療で目指すべき「LTTS」とは

HIV 治療の進歩により、HIV 感染者の寿命が延長するとともに、高齢化が急速に進んでいる¹。それに伴い、HIV 感染が確認されてから生涯を通しての HIV 治療の長期継続を必要とする患者が増えている。しかしながら、高齢の HIV 感染者では加齢による全身機能の低下がみられるだけでなく、糖尿病、高血圧、脂質異常症、慢性腎臓病、骨粗鬆症など様々な併存症がみられ、抗 HIV 薬以外の複数の併用薬を服用していることが多い¹。そのため、長期にわたり高いウイルス学的効果を維持可能で耐性発現リスクが低いことに加えて、併存症や併用薬への影響が少なく、忍容性と安全性プロファイルが良好で、服用しやすい抗 HIV 薬が必要とされている。

そのようななか、すべての HIV 感染者が長期的にわたり治療に成功し、より良い人生を生涯にわたり全うできることを目指して LTTS (Long Term Treatment Success; 長期的な治療成功) という概念が提唱された。LTTS には5つの柱があり、①ウイルス抑制の維持、②治療や臨床モニタリングの負担の最小化、③健康関連 QOL の最適化、④生涯にわたる包括的医療の提供、⑤スティグマや差別からの解放一となっている。これらの柱を達成することで LTTS が実現される。

LTTS の達成を目指して、核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) であるテノホビル ジソプロキシルマル酸塩 (TDF) が開発され、続いて TDF のプロドラッグであるテノホビル アラフェナミドマル酸塩 (TAF) が開発された。TAF は米国で約10年前に開発されて以降、現

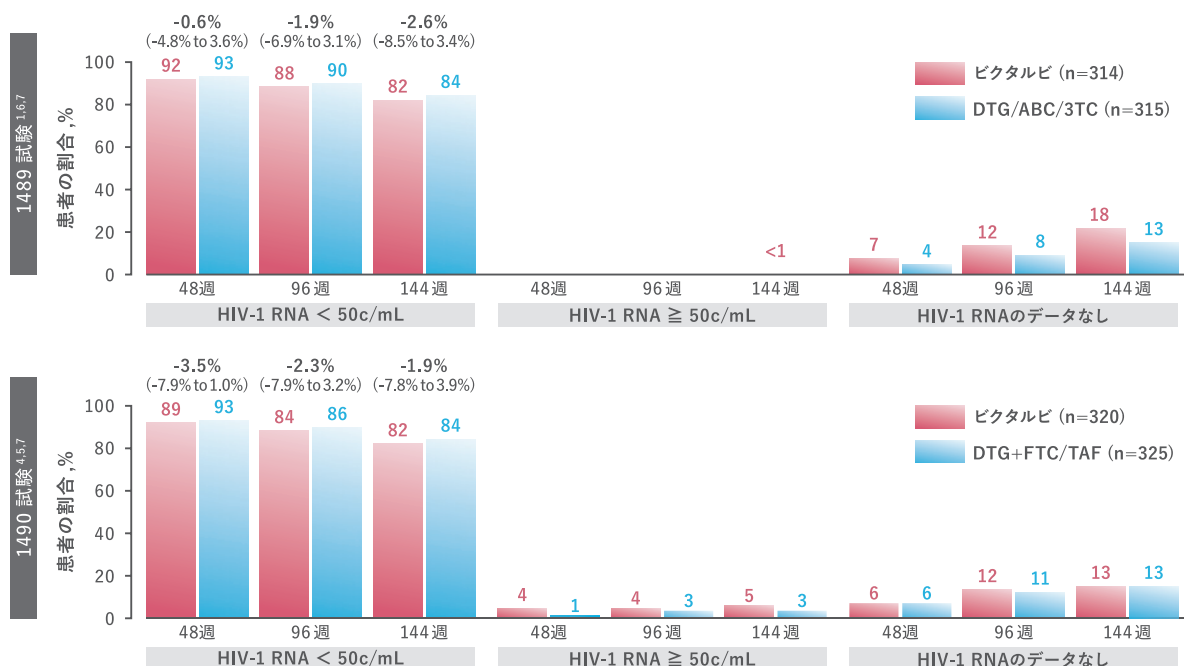
在では抗レトロウイルス療法 (ART) のレジメンに含まれる主要な抗 HIV 薬の1つとして広く使用され、2021年8月31日時点の集計では、TAF を含む ART を受けているのは全世界で4,681,815患者-年と推定されている²。さらに、インテグラーゼ阻害剤であるビクテグラビルを含む、ビクテグラビル/エムトリシタビン/TAF (BIC/FTC/TAF) の1日1回1錠投与 (STR) の配合錠であるビクトルビ配合錠 (以下、ビクトルビ) が開発され、2021年8月31日時点の集計では、ビクトルビによる治療を受けているのは全世界で846,953患者-年と推定されている²。

抗ウイルス薬の有用性～ビクトルビの有効性と安全性 (5年データを含む)

ビクトルビは、日本では2019年に承認された。ビクトルビの未治療 HIV 感染者に対する有効性と安全性は国際共同無作為化二重盲検実薬対照並行群間非劣性試験である1489試験および1490試験において検討された。両試験は未治療の HIV 感染者を対象に、ドルテグラビル/アバカビル/ラミブジン (DTG/ABC/3TC) またはドルテグラビル+エムトリシタビン/TAF (DTG+FTC/TAF) を対照として、ビクトルビの有効性と安全性の検討が行われた³⁻⁷。その結果、1489試験における HIV-1 RNA < 50copies/mL 達成の割合は、ビクトルビ群では48週目92%、96週目88%、144週目82%で、DTG/ABC/3TC 群の48週目93%、96週目90%、144週目84%に対して非劣性であった (図1上)³⁻⁵。一方、1490試験における HIV-1 RNA < 50copies/mL 達成の割合は、ビクトルビ群では48週

図1 ウイルス学的効果（ビクトルビ、DTG/ABC/3TC、DTG+FTC/TAF）（海外データ）

FDA スナップショット解析*



各時点でビクトルビとドルテグラビルベースの3剤併用療法の群間差の両側95%信頼区間の下限値が事前に設定したマージン-12%を上回ったことから[1489試験:群間差(95%信頼区間):48週時;-0.6%(-4.8%~3.6%)、96週時;-1.9%(-6.9%~3.1%)、144週時;-2.6%(-8.5%~3.4%)、1490試験:群間差(95%信頼区間):48週時;-3.5%(-7.9%~1.0%)、96週時;-2.3%(-7.9%~3.2%)、144週時;-1.9%(-7.8%~3.9%)]、ビクトルビは3剤併用療法に対し、非劣性が示された。*差(95%CI)

目89%、96週目84%、144週目82%で、DTG+FTC/TAF群の48週目93%、96週目86%、144週目84%に対して非劣性であった(図1下)⁵⁻⁷。このようにビクトルビはDTG/ABC/3TC、DTG+FTC/TAFと同程度のウイルス学的効果を示すことが立証された。さらに、240週目までの解析において、両試験のビクトルビ群合計634例で2回連続してウイルス量が200copies/mL以上になった患者は9例(1489試験1例、1490試験8例)であり、いずれの患者でも耐性獲得はみられなかった。

ビクトルビ群における240週を通しての試験薬関連全有害事象の発現率は1489試験が32%、1490試験が24%、Grade 3/4の試験薬関連全有害事象の発現率は1489試験が1%、1490試験が2%であった。いずれかの試験のビクトルビ群で5%以上に発現した試験薬関連全有害事象は下痢(1489試験6%、1490試験3%)、頭痛(1489試験5%、1490試験5%)、悪心(1489試験5%、1490試験3%)であった。これらの有害事象は通常、最初の数週間で発生し、この後の24週目にはほとんど現れず、いずれかが報告された

患者は1%未満になった。ビクトルビ群における有害事象による投与中止は、1489試験が4/314例(1%)、1490試験が6/320例(2%)の合計10例であった(表1)⁸。そのうち試験薬関連全有害事象による投与中止は、1489試験が1例、1490試験が4例の合計5例であった(表1の赤字)。

LTTSの課題～腎、骨、脂質への影響

LTTSを達成するにおいて重要な課題とされているのが、抗HIV薬が腎、骨、脂質などに及ぼす影響である。TDFにおいても腎、骨への影響が懸念されている^{9,10}。しかし、TDFのプロドラッグであるTAFにはTDFの持つこれらの懸念を解決できる可能性が示唆されている。例えば、未治療のHIV感染者を対象にTAFとTDFを比較した26件の第II/III相試験のプール解析において、近位尿細管症(Proximal Renal Tubulopathy; PRT)の発現はTDF群では2,962例中10例であったが、

TAF群では6,360例中0例であった ($p < 0.001$, Fisher exact test)。また、腎の有害事象による治療中止はTDF群では2,962例中14例であったが、TAF群では6,360例中3例で有意に少なく ($p < 0.001$, Fisher exact test)、さらに、この3例はいずれも試験医師により試験薬との関係なしと判定されたことが報告されている (図2)¹¹。

加えて、前述の1489試験、1490試験において、ビクトルビ群では、推算糸球体濾過量 (eGFR) が治療開始後に一時的に低下したものの、その後回復して240週を通して大きな低下はみられなかったこと (図3)、腰椎と大腿骨近位部の骨密度 (BMD) も治療開始後に一時的に低下したものの、その後回復して240週を通して大きな低下はみられなかったことが報告されている。

さらにベースラインと比較して240週目の脂質プロファイル (総コレステロール (TC)、LDL コレステロール (LDL)、HDL コレステロール (HDL)、中性脂肪 (TG)、TC:HDL 比) に大きな変化はみられなかったことが報告されている (図4)⁸。ここにデータを示していない体重についても同様の結果であった。

まとめ

HIV感染者の高齢化が急速に進むとともに、生涯を通してHIV治療の長期継続を必要とする患者が増えている。そのようななか、LTTS達成の面から、今回の5年

表1 ビクトルビ群の有害事象 (240週目) (海外データ)⁸

■ 有害事象 (%)	1489 試験 ビクトルビ:n=314	1490 試験 ビクトルビ:n=320
全有害事象	97	93
いずれかの試験で > 10%		
下痢	19	24
頭痛	16	21
鼻咽頭炎	18	19
上気道感染症	17	17
梅毒	18	16
関節痛	14	14
背部痛	15	13
咳嗽	13	13
悪心	14	11
疲労	13	9
不安	14	8
不眠症	11	11
インフルエンザ	8	13
四肢疼痛	8	10
皮疹	12	6
咽頭痛	10	8
高血圧	10	7

■ 試験薬に関連する有害事象 (%)	1489 試験 ビクトルビ:n=314	1490 試験 ビクトルビ:n=320
試験薬関連全有害事象*1	32	24
Grade 3/4	1	2
いずれかの群で >5%		
下痢	6	3
頭痛	5	5
悪心	5	3

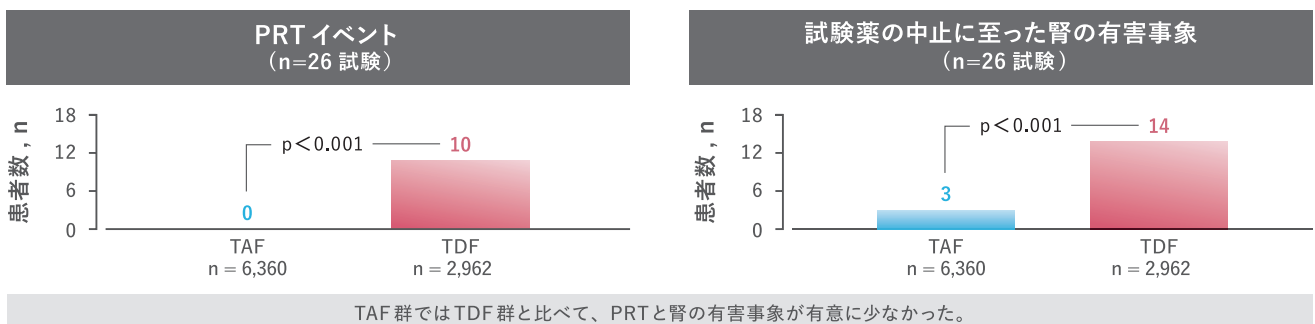
■ 中止に至った有害事象*2 (試験薬関連の有害事象を含む) (%)	1489 試験 ビクトルビ:n = 4/314 (1%)	1490 試験 ビクトルビ:n=6/320 (2%)
椎間板炎 (Day 1366)		胸部痛 (Day 1)
各種薬剤毒性 (Day 1549)		腹部膨満 (Day 1)
肥満 (Day 1634)		睡眠障害、消化不良および緊張性頭痛 (Day15); 抑うつ気分と不眠 (Day63)
COVID-19 (Day 1748)		心停止 (Day28)
		偏執病 (Day299)
		抑うつ (Day337)

● 最初にビクトルビ群に無作為化された患者のみの有害事象

*1 ほとんどは Grade 1 で中止に至ったのはまれであった。

*2 赤字は 試験薬関連の有害事象を示す。各列は 1 患者を示す。

図2 中止に至った近位尿細管症 (PRT) と腎の有害事象 (TAF vs TDF)



● PRT/ファンコニー症候群は TAF への曝露 12,519 患者 - 年で 0 例、TDF への曝露 5,947 患者 - 年で 10 例であった ($p < 0.001$, Fisher exact test)。

● 腎の有害事象は TAF 群では 3 例で、TDF 群の 14 例より有意に少なかった ($p < 0.001$, Fisher exact test)。

● TAF 群の 3 イベント (急性腎不全、間質性腎炎、急性腎障害) はいずれも試験医師により試験薬との関係なしと判定された

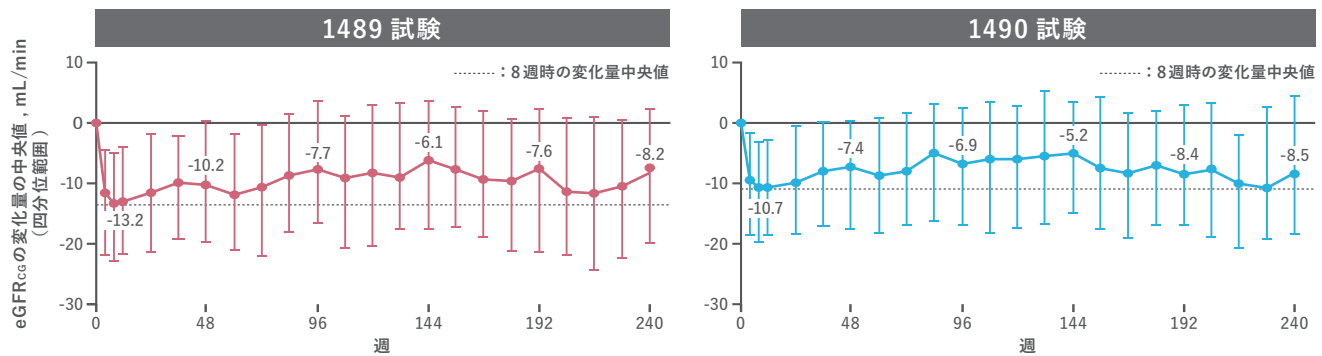
データによる長期的な安全性および、耐性バリアの高さなどの面からみてビクトルビの可能性に期待が寄せられている。ビクトルビは、従来の3剤併用療法と同様の高い抗ウイルス学的効果を示し、耐性発現リスクが低いことが確認されているだけでなく、LTTSの達成のための課題である腎、骨、脂質への影響が少ないことも示唆されている。

以上のことから、HIVの長期治療に対してビクトルビが有用な選択肢であることの裏付けとして、240週のデー

タを紹介した。また、体重のデータは一般集団と同様で、ビクトルビに起因する体重の増加はないと考えられる。長く続くHIV治療において、高い耐性バリアを有するレジメンであるビクトルビの使用により、生涯にわたってHIVをうまくコントロールできるようになることを期待している。

今後も、HIV治療の長期継続を必要とする患者はさらに増加すると予測されるが、ビクトルビは、LTTSの達成に貢献できる重要な抗HIV薬であると考えられる。

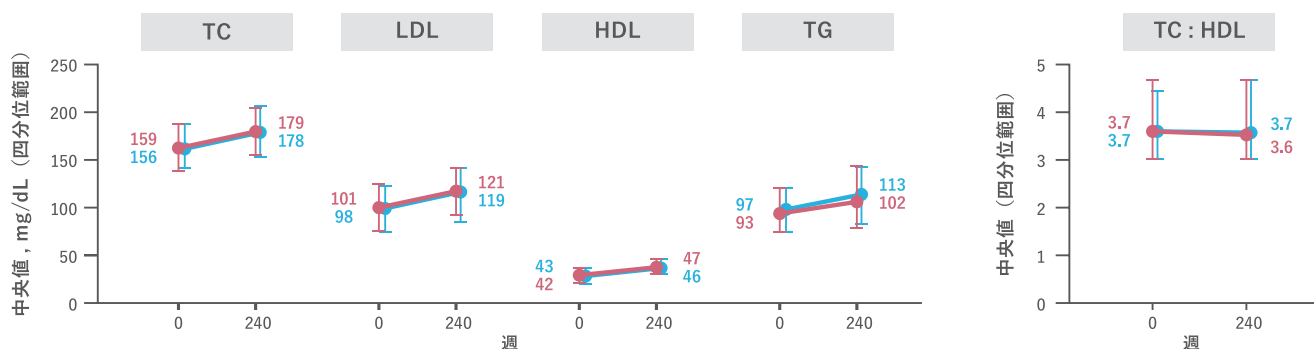
図3 ビクトルビ群におけるベースラインからのeGFRの変化量(240週目まで)* (参考情報)⁸



ビクトルビ群において、近位尿管症候群 (PRT) と腎の有害事象による中止の症例は報告されなかった。

* 最初にビクトルビ群に無作為化された患者のみを含む。

図4 ビクトルビ群における240週時*までの空腹時脂質の変化 (参考情報)



■ 脂質低下薬の服用者、%

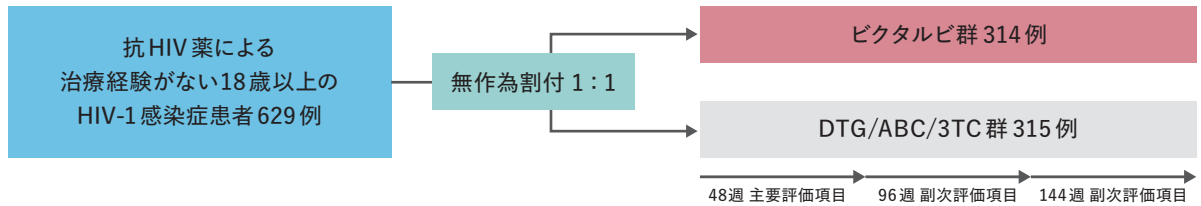
	ベースライン時	期間				
		48週	48-96週*	96-144週*	144-192週*	192-240週*
1489 試験 : n = 314	4	3	2	1	2	1
1490 試験 : n = 320	7	2	2	1	2	1

ベースラインから240週目までの間に脂質低下薬を開始した被験者は少数であった。

* 最初にビクトルビ群に無作為に割り付けられた患者のみを含む。

【 1489 試験の試験概要 】（海外データ）^{3,4}

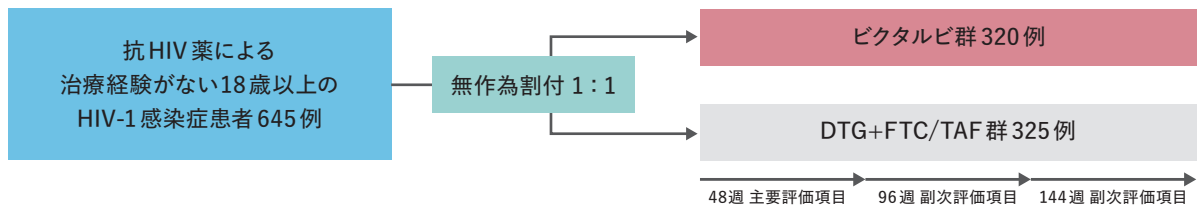
- **目的：** 未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象に、ビクトルビ（BIC/FTC/TAF）と DTG/ABC/3TC（対照）との安全性および有効性を比較評価する。
- **試験デザイン：** 国際共同無作為化二重盲検実薬対照並行群間非劣性試験
- **対象：** 抗 HIV 薬による治療経験がない18歳以上の HIV-1 感染症患者 629 例
- **方法：** 患者をビクトルビ群（BIC 50mg/FTC 200mg/TAF 25mg）314 例と DTG/ABC/3TC 群（DTG 50mg/ABC 600mg/3TC 300mg）（対照群）315 例に無作為に割り付け、食事に関係なく1日1回経口投与した。



- **主要評価項目：** FDAのスナップショットアルゴリズムによる投与48週時点の血漿中 HIV-1 RNA 量が50copies/mL未満であった患者の割合の対照群との比較評価（非劣性）
- **副次評価項目：** 投与48週、96週および144週までの2投与群間での有効性〔血漿中 HIV-1 RNA 量 50copies/mL未満の患者割合（非劣性）、血漿中 HIV-1 RNA 量 20copies/mL未満の患者割合、CD4細胞数のベースラインからの変化等〕、安全性および忍容性（有害事象の発現状況、脂質パラメータ、体重）の評価、投与48週、96週および144週までの寛骨（大腿骨近位部）および脊椎の骨密度（BMD）、腎機能（腎バイオマーカー / 尿中クレアチニン比）のベースラインからの変化率、ベースライン、投与4週、12週、48週時の PRO〔HIV-SI（HIV 症状インデックス）、PSQI（ピッツバーグ睡眠質問票）〕等
- **解析計画：** 主要評価項目における実薬対照に対するビクトルビの非劣性は、投与群間差の95.002%信頼区間の下限値が、事前に設定した非劣性マージン-12%を下回らない場合と定義した。

【 1490 試験の試験概要 】（海外データ）⁵⁻⁷

- **目的：** 未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象に、ビクトルビ（BIC/FTC/TAF）と DTG+FTC/TAF（対照）との安全性および有効性を比較評価する。
- **試験デザイン：** 国際共同無作為化二重盲検実薬対照並行群間非劣性試験
- **対象：** 未治療の18歳以上の HIV-1 感染症患者 645 例
- **方法：** 患者をビクトルビ群（BIC 50mg/FTC 200mg/TAF 25mg）320 例と DTG+FTC/TAF 群（DTG 50mg+FTC 200mg/TAF 25mg）（対照群）325 例に無作為に割り付け、食事に関係なく1日1回経口投与した。



- **主要評価項目：** FDAのスナップショットアルゴリズムによる投与48週時点の血漿中 HIV-1 RNA 量が50copies/mL未満であった患者の割合の対照群との比較評価（非劣性）
- **副次評価項目：** 投与48週、96週および144週までの2投与群間での有効性〔血漿中 HIV-1 RNA 量 50copies/mL未満の患者割合（非劣性）、血漿中 HIV-1 RNA 量 20copies/mL未満の患者割合、CD4細胞数のベースラインからの変化等〕、安全性および忍容性（有害事象の発現状況、腎機能、脂質パラメータ、体重）の評価 等
- **解析計画：** 主要評価項目における実薬対照に対するビクトルビの非劣性は、投与群間差の95.002%信頼区間の下限値が、事前に設定した非劣性マージン-12%を下回らない場合と定義した。

Beyond viral suppression—
患者中心の治療方針決定と評価

演者

田沼 順子 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 医療情報室長・救済医療室長

2015年1月～2022年1月に当院で初診を受けたART未治療のHIV感染者746例のうち、727例(97%)が初回ARTでインテグラーゼ阻害剤(INSTI)を使用していた¹²。また、746例のうち1日1回1錠投与(STR)で初回ARTを開始したのは499例であったが、このうち半数以上の257例(52%)でビクトルビ(ビクテグラビル/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;BIC/FTC/TAF)が処方された¹²。さらに、ビクトルビが承認を受けた2019年以降の集計では、INSTIの中でもビクテグラビルの使用割合が最も高くなり、2020年には90%を超え¹²、HIV感染者の初回ARTにおいてビクトルビの使用が増加している。

治療の変更は251例(34%)の患者が経験しており、このうちARTの簡素化を理由に治療を変更した患者は79例(11%)であった¹²。1日1回1錠と1日1回2錠以上のレジメンのアドヒアランスへの影響を比較した論文によると、1日1回1錠のほうがアドヒアランスを95%以上達成する可能性が高いことが示された¹³。ARTの簡素化は、アドヒアランス向上に対して、非常に重要な要素となる。

HIV感染者の治療方針を決定する際には、ウイルス抑制効果や耐性バリアが高いだけでなく、QOLの改善がみられ患者満足度の高いARTを選択することが重要である。

近年の臨床試験において使用されることの多い患者報告のアウトカム(Patient Reported Outcome; PRO)は、患者の主観に基づく健康状態に関するすべての報告に基づき治療のアウトカムを評価するもので、一般的にはSF-36(MOS 36-Item Short-Form Health Survey)などが代表的である。また、HIV感染者に特異的なHRQOL尺度としてMOS-HIVも開発されている。さらに、HIV治療への満足度を評するHIV Treatment Satisfaction Questionnaire(HIVTSQs)や、HIVに関連する自覚症状を評価するHIV Symptom Index(HIV-SI)も開発されている。

ビクトルビ群とDTG/ABC/3TC群を比較した1489試験、1490試験の併合解析におけるPROのデータ(参考情報)を紹介する。HIV-SIにおいて、疲労/エネルギー喪失、悪心/嘔吐、食欲不振などの症状で「困っている」と回答した患者の割合は、DTG/ABC/3TC群に比べ、ビクトルビ群で有意に少ないことが報告された¹⁴。

HIV感染者の治療方針の決定においては、患者個人の価値観を考慮することも重要である。そのためには、患者個人の価値観、目的、意向、懸念事項などをよく聞き、医師の主観ではなくエビデンスに基づいた治療選択肢を考慮し、さらに治療選択肢とそのエビデンスを患者にうまく伝え、共同で意思決定(Shared Decision Making; SDM)を行うことが重要である。従来の医師中心の治療方針決定とアウトカム評価だけでなく、患者中心の治療方針決定とアウトカム評価を行うことで、高いウイルス抑制効果だけでなく、QOLの改善とより患者満足度の高いHIV治療が可能になると考えられる。

まとめ

- 抗HIV薬の選択およびアウトカムの評価において、積極的に患者の価値観(Value)を取り入れる努力が必要である。
- EBMと患者の価値観に基づく医療を両立させる方針決定の手法に、共同意思決定がある。

ビクトルビを処方しにくい症例とは？

演者

横幕 能行 先生

国立病院機構 名古屋医療センター
エイズ総合診療部長

ビクトルビ(ビクテグラビル/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;BIC/FTC/TAF)はウイルス抑制効果と耐性バリアの面からだけでなく、食事に関係なく1日1回1錠投与のSTRである。投与に注意の必要な症例としては、抗酸菌感染、腎機能低下、経口内服困難、妊婦・小児などがあるものの、幅広い患者に使いやすい抗HIV薬である。当院では、ビクトルビが2019年に承認されて以降、処方が増加し、初回治療患者では2021年には91%、2022年には97%がビクトルビを使用している。また、治療継続患者でも2021年には41%、2022年には43%がビクトルビを使用している。

ビクトルビの併用禁忌薬はリファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトインおよびセイヨウオトギリソウ含有食品で、そのうちカルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトインの4剤が抗てんかん薬である。

リファンピシンはAIDS患者では非結核抗酸菌症、活動性結核などの抗酸菌感染症の治療に必要とされることが多い。ビクトルビ服用患者で抗酸菌感染症がみられた場合には、併用禁忌薬のリファンピシンではなく、併用注意薬であるリファブチンの使用を検討する。

ここで問題になるのが腎機能ということになる。添付文書上、クレアチニンクリアランスが30mL/分まで使用できることになっているため、腎不全が進んでいるとき以外では、他の腎代謝ではない薬剤と組み合わせる、といった工夫で乗り越えられるメリットがあると考えられる。実際、当院では2021年、2022年ともにビクトルビが9割の使用状況になっている。

ビクトルビに限らず、これまでの抗HIV薬はすべて内服薬であったため、経口内服による治療が困難な症例(腹部外科手術患者、化学療法施行患者、認知症・精神疾患・服薬忘れのある患者、高齢患者、緩和療法中の患者など)では、胃管や胃瘻から薬剤を注入するし

かなかった。しかし、2022年5月に静注の抗HIV薬が初めて承認され、経口内服で治療が困難な症例に対して新しい治療オプションが現れた。

妊婦に対して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し、授乳婦には授乳を避けさせる必要があり、小児などに対する臨床試験は実施されていない。

国連共同エイズ計画が掲げる90-90-90の目標について、我が国では2020年末時点で「second 90 (診断されたHIV陽性者の90%が治療を受ける)」「third 90 (診断されたHIV陽性者の90%が治療を受ける)」を高いレベルで達成しており、「first 90 (HIV陽性者の90%が診断)」の達成が課題である。ビクトルビは多くの医師にとって処方しやすく、多くの患者にとって飲みやすい薬であり、これからさらに高みを目指した“95-95-95”にも貢献する薬だと考える。

私見ではこのようにビクトルビを使いにくい、または使えない症例を経験することはあるが、実際にはそのような症例は多くはないと考える。

まとめ

- ビクトルビは抗酸菌感染、腎機能低下、経口内服困難、妊婦・小児など、投与に注意すべき患者像はあるものの、STRとして幅広く使用されている抗HIV薬である。
- ビクトルビは、クレアチニンクリアランスが30mL/分までは使用できるため、腎不全が進んでいる場合を除いた腎機能の低下したHIV患者に対しても、使用が検討できる薬剤である。

Long Term Treatment Success達成のための 抗ウイルス効果、耐性バリアとアドヒアランス

演者

渡邊 大 先生

国立病院機構 大阪医療センター 臨床研究センター・
エイズ先端医療研究部 HIV感染制御研究室長

HIV感染症治療のゴールには、利便性やQOLの向上、寿命・健康寿命の延伸など様々なものが含まれる。しかし、第一に重要なゴールはウイルス抑制の達成である。1995～2012年に報告された未治療HIV感染者を対象とした初回ARTの有効性を検討した114件の臨床試験のメタ解析では、治療成功率は、2000年より以前には推定47%であったのに対し、2008年以降には推定82%に上昇したことが報告された¹⁵。その治療成功率上昇の理由には、テノホビル ジソプロキシル fumarate (TDF) と第1世代インテグラーゼ阻害剤 (INSTI) の導入が関連しているとされている¹⁵。その後、テノホビル アラフェナミド fumarate (TAF) と第2世代 INSTI の導入により、さらなる治療成功率の上昇、腎毒性の軽減、長期安全性、小型のSTR製剤、耐性バリアの改善などが達成された。

ビクトルビは、TAFと第2世代INSTIであるビクテグラビル (BIC)、およびエムトリシタビン (FTC) の3剤を含有する1日1回1錠投与 (STR) の配合錠である。未治療HIV-1感染症患者を対象とした1489試験および1490試験において、240週の試験期間を通して高いウイルス抑制効果を示した⁸。

抗HIV薬は、高いウイルス抑制効果を長期にわたり継続できるだけでなく、耐性バリアの高さ、つまり耐性が発現しにくいことも重要なポイントである。前述の未治療HIV-1感染症患者を対象とした1489試験と1490試験、ならびに既治療でウイルス量が抑制されたHIV感染者を対象とした7試験のいずれにおいても、治療期間中にビクトルビに対する耐性発現は認められなかった¹⁶⁻²²。将来の治療の選択肢を狭めないために、またrapid ARTのために、耐性バリアを考慮した治療戦略も念頭に置く必要がある。実際、日本と米国の抗HIV治療ガイドラインにおいても、最上位に位置している推奨レジメンのキードラッグは第2世代インテグラーゼ阻害剤のみとなった。

ビクトルビは高いウイルス抑制効果と高い耐性バリアを示すだけでなく、食事に関係なく1日1回1錠投与のSTRで使いやすい抗HIV薬である。そのため、ビクトルビは、Long Term Treatment Success達成のために適した抗HIV薬であると考えられる。実際に当院においても、2019年にビクトルビが承認されて以降、使用割合が増えており、2021年には初回抗HIV療法導入例の88%がビクトルビで治療を開始した。初回治療と変更を併せて600例以上に対してビクトルビによる治療を行なったが、新たな耐性を獲得した症例はいなかった。

近年の抗HIV療法は高い抗ウイルス効果を示すために、アドヒアランスが不良でもウイルス抑制を達成する危険性があり、ウイルス量でアドヒアランスを推測することは困難になっている。一方で、ウイルス抑制が得られているアドヒアランス不良例では炎症性マーカーは上昇していたが、その上昇の多くはアドヒアランス以外の喫煙・合併症などの背景因子が関連したことが報告されている。したがって、アドヒアランスについては個々の患者ごとに考慮すべきであり、長期的な治療を成功に導くためには、チーム医療など、全人的な医療が必要になる。

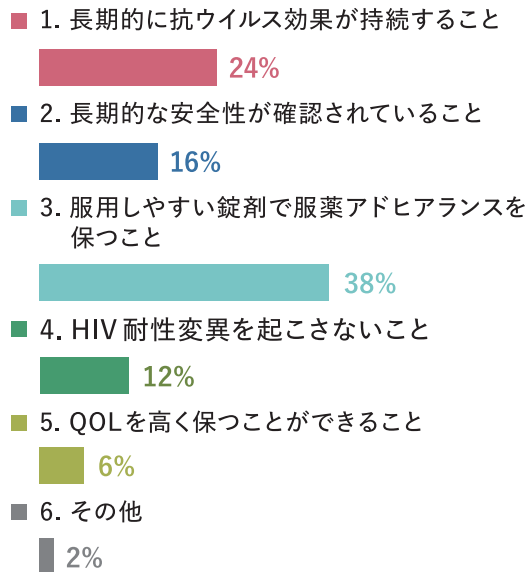
まとめ

- ウイルス抑制は重要な治療ゴールの1つである。
- 抗HIV薬は耐性を獲得しにくいことも重要である。ビクトルビは高い耐性バリアを示すことから、LTTS達成に適した薬剤の1つと考えられる。
- 長期的治療の成功のためには、アドヒアランスのみではなく、全人的な医療が必要になる。

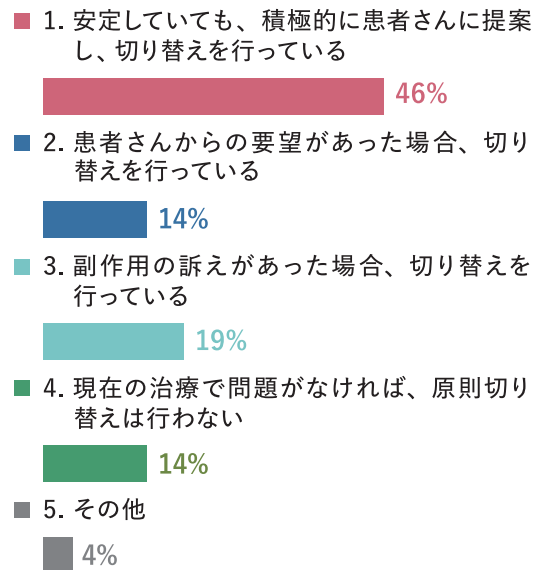
Voice of Doctors

本講演会の会場およびWeb視聴にご参加いただいた先生方約400名にLTTS (Long Term Treatment Success) について意見を伺い、回答をまとめたところ、以下のような結果になった。

Q1 | LTTS (Long Term Treatment Success) を達成するためのARTのプロファイルとして、重要と思われる項目を1つお選びください。



Q2 | どのようなときに、治療薬の切り替えを患者さんにご提案されますか？



参考文献

- 1) Naito T, et al. : HIV Med 2022; 23(5):485-493.
- 2) Gilead Sciences. : Data on File as of 31 Aug 2021.
- 3) Gallant J, et al. : Lancet 2017; 390(10107):2063-2072.
- 4) Wohl DA, et al. : Lancet HIV 2019; 6(6):e355-e363.
- 5) Orkin C, et al. : Lancet HIV 2020; 7:e389-e400.
- 6) Sax PE, et al. : Lancet 2017; 390(10107):2073-2082.
- 7) Stellbrink H-J, et al. : Lancet HIV 2019; 6(6):e364-e372.
- 8) Wohl DA, et al. : CROI 2022; Poster 494.
- 9) Arribas JR, et al. : J Acquir Immune Defic Syndr 2017; 75(2):211-218.
- 10) Wohl D, et al. : J Acquir Immune Defic Syndr 2016; 72(1):58-64.
- 11) Gupta SK, et al. : AIDS 2019; 33(9):1455-1465.
- 12) Nakamura Y, et al. : PA-4, 11 Asia-Pacific AIDS & Co-Infections Conference 2022.
- 13) Altice F, et al. : Patient Prefer Adherence 2019; 13:475-490.
- 14) https://www.g-station-plus.com/ta/hiv/biktarvy/clinical/naive1489_pro 2022/8/30閲覧
- 15) Lee FJ, et al. : PLoS One 2014; 9(5):e97482.
- 16) Andreatta K, et al. : CROI 2019; Poster 552.
- 17) Kityo C, et al. : IAS 2019; Oral MOAB0106.
- 18) Maggiolo F, et al. : HIV Drug Therapy 2020; P038.
- 19) Sax PE, et al. : Clin Infect Dis 2021; 73(2):e485-e493.
- 20) Hagins D, et al. : IDWeek 2020; Poster #1046.
- 21) Gaur A, et al. : CROI 2019; Oral 46.
- 22) Rodriguez CA, et al. : CROI 2020; Poster 3929.

- 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。



抗ウイルス化学療法剤

ビクトルビ® 配合錠

BIKTARVY® COMBINATION TABLETS

創薬・処方薬医薬品^{※1}

〔薬価基準収載〕

(ビクテグラビルナトリウム・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)
注) 注意→医師等の処方箋により使用すること

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〕

- 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、クレアチンクリアランス等の腎機能検査を実施し、クレアチンクリアランスが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変色が発現し、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)でビクテ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

ビクテグラビル：OCT2及びMATE1を阻害する。CYP3A及びUGT1A1の基質である。

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)	ビクテグラビルナトリウム52.5mg(ビクテグラビルとして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(ビクテグラビルとして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 本剤はビクテ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。

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]	ピ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(アレピアチン) 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]	ピ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。	ピクテグラビルの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	ピ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	ピ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]	ピ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。	ピ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]	ピ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。	ピ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。	ピクテグラビルの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、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害が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		腎クレアチニンクリアランス減少	

13. 過量投与

13.1 処置

ピ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]