

第71回 日本感染症学会東日本地方会学術集会

第69回 日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会 イブニングセミナー1

長期療養時代を見据えた 抗HIV療法

開催日時

2022年10月26日(水)

16:20 ~ 17:10 (現地開催+LIVE 配信)

会場

第1会場京王プラザホテル札幌2階
「エミネンスホール」



司会

吉田 正樹先生

東京慈恵会医科大学 感染制御科 教授



演者

遠藤 知之先生

北海道大学病院 血液内科 診療准教授 / HIV診療支援センター
副センター長

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

長期療養時代を見据えた抗HIV療法

司会 吉田 正樹先生 東京慈恵会医科大学 感染制御科 教授

演者 遠藤 知之先生 北海道大学病院 血液内科
診療准教授 / HIV診療支援センター 副センター長

2022年10月26日(水)～28日(金)に京王プラザホテル札幌で開催された第71回日本感染症学会 東日本地方会学術集会・第69回日本化学療法学会 東日本支部総会 合同学会のイブニングセミナー1では、北海道大学病院 血液内科 診療准教授 / HIV診療支援センター 副センター長の遠藤知之先生が「長期療養時代を見据えた抗HIV療法」と題する講演を行った。

近年、HIV感染者の死亡者数の減少に伴い、長期生存者が増加し、平均余命は改善された。しかし、平均健康余命の改善は十分とはいえない。そのため、現在ではHIVとともに生きる人々のための長期的な治療成功、すなわち、LTTS (Long Term Treatment Success) が求められるようになった。今回は、HIV感染症の現状やご施設での診療状況を紹介するとともに、ビクトルビ配合錠の実臨床データなどについて解説した。

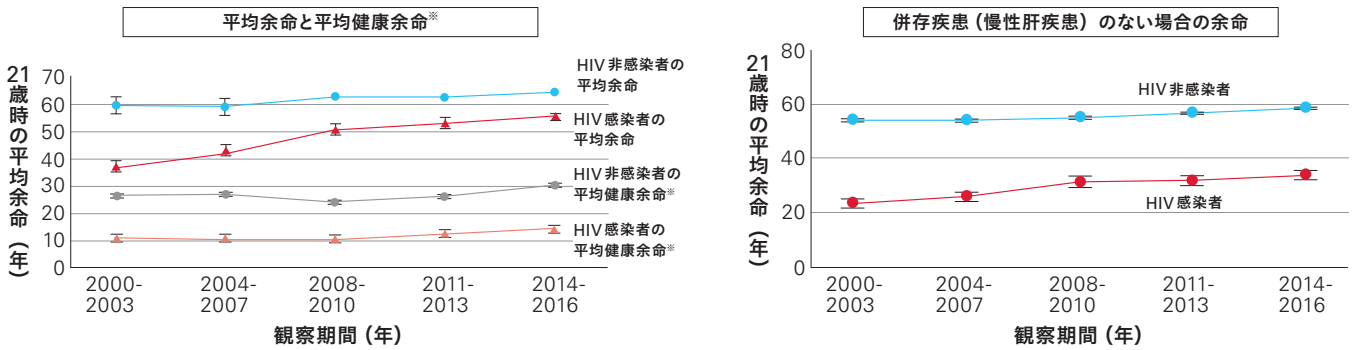
▶ HIV感染症の現状

HIV感染症は、世界的な新規感染者数は1995～1998年頃が約300万人でピークとなり、2021年では150万人と推計されている¹。AIDSによる死亡者数は、治療薬の進歩や診断の迅速化により、2004年頃をピークに減少がみられている¹。そのため、people living with HIV (PLWH) となるHIV感染者数は増加を続け、2021年では3,800万人となった¹。本邦においては、1990年代から増加し、2014～2015年頃をピークとして減少傾向が見受けられるが²、2020年、2021年は新型コロナ感染症により検査件数が減少しており、十分に検証された結果であるとはいえない。

平均余命に関しては、米国の調査においてHIV感染有無別の差は減少していることが報告された³。デンマークのコホート研究でも、25歳時点のHIV感染者の余命の推移について、1995～1996年では約35歳で半数が亡くなっていたが、2010～2015年には約75歳となったことが報告されている(海外データ)⁴。日本全国健康保険請求・特定健診データベース(NDB)を用い、2009年4月～

2019年3月までに抗レトロウイルス療法(ART)を受けていたHIV感染者(28,089名)の臨床情報をレトロスペクティブに解析した報告では、日本のHIV感染者の35%は50歳以上になっていることが示されている⁵。では、生命予後も改善された今HIV感染症治療において求められるものは何か。米国のデータでは、HIV感染者における平均余命と平均健康余命の差が検討された(図1、海外データ)⁶。平均健康余命とは一般的な併存疾患(慢性肝疾患、慢性腎疾患、慢性肺疾患、糖尿病、がん、心血管疾患、生活習慣病など)が診断されるまでの平均期間である。前述の報告と同様に、本報告でもHIV感染者とHIV非感染者の平均余命の差は減少していたが、平均健康余命の差は減少していなかった。つまり、平均健康余命はHIV感染者では改善していないことがわかる。その理由の一つとして、慢性併存疾患の存在が考えられる。本邦のHIV感染者の慢性併存疾患を調査したレトロスペクティブ観察研究では、HIV非感染者では、10代から30代まで全く併存疾患がない方が80%前後を占めるが、HIV感染者では18～29歳の段階で半数程度となっていた(図2)⁷。そのため、慢性併存疾患は最終的には生命予後に影響することをふまえ、若年から慢性併存疾患を管理しつつ、診療する必要が

図1 HIV感染者とHIV非感染者における併存疾患のない場合の余命(海外データ)



※: 平均健康余命とは一般的な併存疾患(慢性肝疾患、慢性腎疾患、慢性肺疾患、糖尿病、がん、心血管疾患)のいずれかが診断されるまでの平均期間
エラーバーは95%信頼区間を示す。
目的: 米国の成人HIV感染の有無および併存疾患の有無において余命を比較する。
対象: 2000年1月1日から2016年12月31日までのKaiser Permanenteの医療センターにおける21歳以上のHIV感染者39,000例、HIV非感染者387,785例。
方法: 米国におけるKaiser Permanenteのデータを用いたコホート研究。HIV感染者とHIV非感染者の死亡率、併存疾患、各個人の併存疾患の発生率などを推定した。簡易生命表を用いて、HIV感染者とHIV非感染者における21歳時の平均余命および平均健康余命のいずれかが診断されるまでの平均期間を評価した。非感染者については、年齢(2歳ごと)、性別、人種/民族、医療施設、観察期間に基づいてマッチング(1:10)した。100人年当たりの粗死亡率と併存疾患率および95%信頼区間(CI)を算出した。データは2019年9月1日から2020年3月31日まで分析した。

Marcus JL, et al. : JAMA Netw Open 2020 ; 3(6) : e207954.
Copyright © 2020 American Medical Association. All rights reserved.
本試験はギリアド・サイエンズ社より支援を受けています。著者にギリアド・サイエンズ社より支援を受けている者が含まれます。

あるといえる。

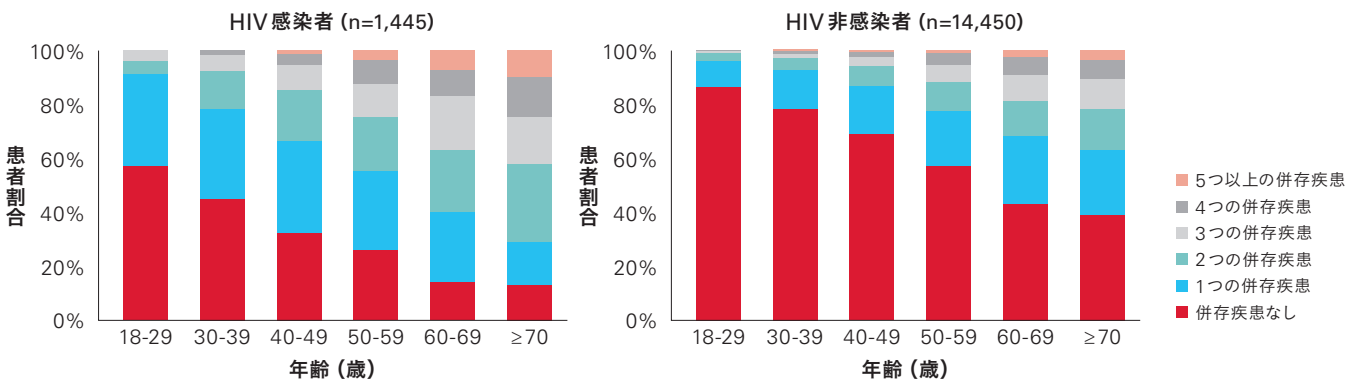
HIV感染者の目標としては、現在では「長く、しかも健康的(耐性や肝炎を起こさない)に生きる」ことが目標であると考えている。それこそが、HIVとともに生きる人々のための長期的な治療成功、すなわち、LTTS (Long Term Treatment Success) である。

▶ LTTS達成に必要なものは?

LTTSのフレームワークは、「HIVとともに生きるすべての人々が自分らしい充実した人生を送れること」であり、そのために必要なものとして、「ウイルス抑制の維持」「治

図2 年齢層別における慢性併存疾患数の患者割合

日本のレセプトデータを用いたレトロスペクティブ観察研究

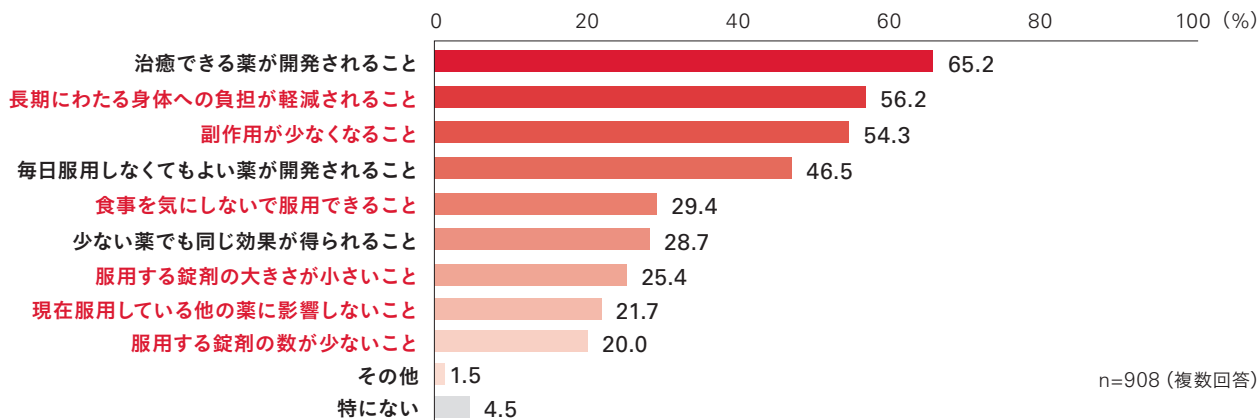


目的: 日本における抗レトロウイルス薬を服用しているHIV感染者の慢性併存疾患および併用薬についてHIV非感染者と比較して検討する。
対象: 2010年1月から2015年12月の間に抗レトロウイルス薬の処方を受けた18歳以上のHIV感染者1,445例およびHIV非感染者のデータから年齢、性別、病院をマッチさせた14,450例。
方法: DPC対象の特定機能病院のレセプトデータベースから対象となる患者を抽出した観察、レトロスペクティブ、横断的データベース研究。

Ruzicka DJ, et al. : J Infect Chemother 2019 ; 25 (2) : 89-95.

図3 今後抗 HIV治療に望むこと

HIV陽性者を対象とした「第3回 HIV陽性者のためのウェブ調査」(Futures Japan)



目的：HIV陽性者健康保持・増進に対するHIV関連情報や医療関係者とのコミュニケーションに関する支援ニーズを明らかにする。

対象：2019年11月27日から2020年7月31日にインターネット上のウェブ調査に回答があった日本国内在住のHIV陽性者908例。

方法：質問紙調査において、回答者に固有の特性を探索し、当事者参加型ウェブ調査の有用性を検討するため、無記名自記式ウェブ調査データを精査し分析した。

Futures Japan：第3回調査サマリー：106-107, 2021 https://survey.futures-japan.jp/doc/summary_3rd_part10.pdf 2022/11/11閲覧

本試験はギリアド・サイエンシズ社より支援を受けています。

療やモニタリングの負担の最小化」「健康関連QOLの最適化」「生涯にわたる包括的医療の提供」「スティグマや差別からの解放」の5つが挙げられる。「生涯にわたる包括的医療の提供」に関して、日本の場合は拠点病院を活用することと同時に、保険診療外の対応や土日診療など、患者個別のニーズに合わせていける体制を確立する必要があると考えている。

実際に患者がHIV治療に望むことについて、HIV感染者を対象としたWebのアンケート調査(図3)⁸では、「今後抗HIV治療に望むこと」として最も多かった回答は「治癒できる薬が開発されること」であった。次いで「長期にわたる身体への負担が軽減されること」「副作用が少なくなること」であった。このほか、「服用する錠剤の数が少ないこと」も含めて薬の負担という点が上位に挙げられた。

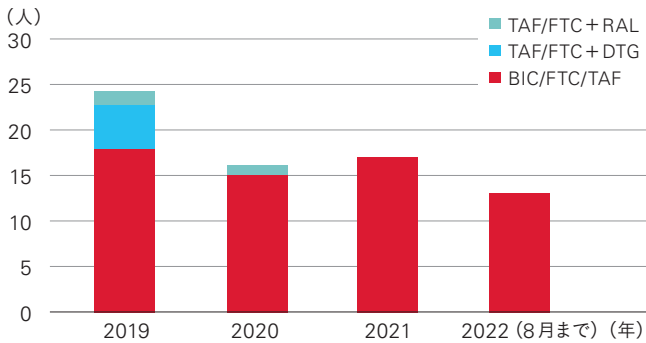
また、「毎日服用しなくてもよい薬が開発されること」も挙げられていた。現在では錠数、服薬回数ともに減り、1日1回1錠で済む薬剤が多くを占めてはいるが、毎日の服用が必要である。そのような中、2022年には4週～8週に1回の筋注で使用できる注射剤^{9,10}が上市された。利点としては、服薬忘れの不安による服薬疲れの軽減、注射剤のため薬物相互作用の回避がある。一方で、懸念点としては来院頻度が増えることがあり、来院時に自己負担支払

いを行っていることから、来院回数が増えることにより支払金額が増えるため、選ばれなくなる場合もある。このほか、「少ない薬でも同じ効果が得られること」という回答も挙げられていた。これまでの治療では3剤(3成分)併用が一般的であったが、厚生労働省のガイドライン¹¹の「大部分のHIV感染者に推奨される組み合わせ」に、初回治療で適応となった初めての2DR(2 Drug Regimen)が掲載された。利点としては、長期的な併存疾患、副作用の軽減が考えられている。また医療費の削減も期待でき、患者の自己負担はそれほど変わるわけではないが、医療費が2/3程度になるということで選択する患者もみられる。一方で、懸念点としては長期的な有効性や安全性のほか、実臨床においてアドヒアランス不良の場合の耐性発現の可能性や、一方の成分に対して耐性ウイルスがあった場合の有効性などが考えられる。

▶ 当院におけるHIV感染症の診療状況

当院でのHIV感染症の診療状況について紹介する。当院では新規患者は年間30例前後、2021年時点で累計547例を受け入れた。近年はHIV感染者の高齢化が認められ

図4 北海道大学病院における新規 ART 処方例数



初回治療はほとんどがビクトルビ配合錠となっている

BIC: ビクテグラビル、DTG: ドルテグラビル、FTC: エムトリシタビン、TAF: テノホビルアラフェナミド、RAL: ラルテグラビル

提供: 遠藤先生

ており、60歳以上の患者数が2021年で63例、最高齢は90歳代となった。HIV新規診断者の初回治療のARTでは、ほぼ100%でビクトルビ配合錠を投与している(図4)。従来のHIV治療薬は、食事との関係や服薬回数、服薬錠数、B型肝炎ウイルス感染などを考え合わせて処方していたが、現在はビクトルビ配合錠であれば、これらの要件を満たしており、当院では制限がないことからビクトルビ配

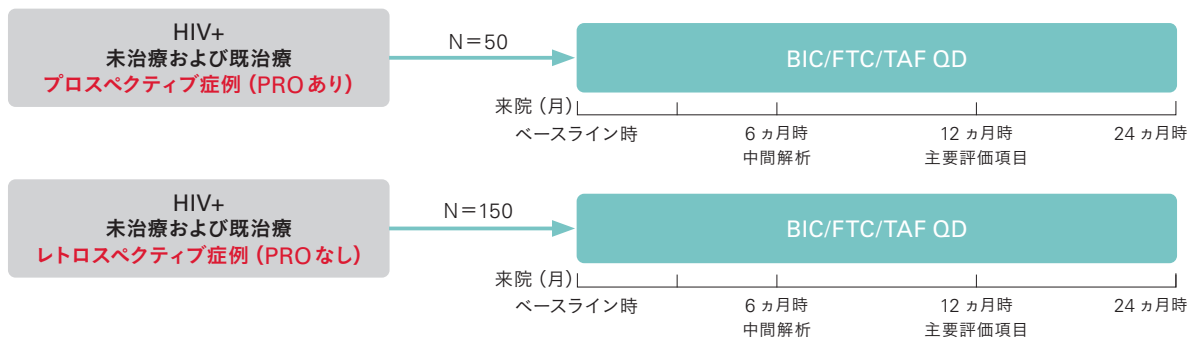
合錠が処方されている。

▶ LTTS達成におけるビクトルビ配合錠の役割

本講演では、実臨床でビクトルビ配合錠の安全性と忍容性を検討したBICSTaR Japanのレトロスペクティブ解析について紹介する(図5)^{12,13}。対象患者にはART未治療が39例、ART既治療が46例含まれており、ベースライン時の併存疾患は61.2% (高脂血症; 17.6%、高血圧; 9.4%等)であった。主要な薬剤耐性変異はART未治療に1例(1.2%)認められた。投与開始12ヵ月時に血漿中HIV-1 RNA量が評価可能な77例のうち、血漿中HIV-1 RNA量<50 copies/mLはART未治療33/35例(94.3%)、ART既治療40/42例(95.2%) (missing=excluded解析)で、ビクトルビ配合錠の耐性関連変異の発現は認めなかった。CD4細胞数はART未治療で300→485cells/ μ L、ART既治療で573→580 cells/ μ Lに変化した。投与開始12ヵ月時における投与継続率はART未治療で97%、ART既治療で98%であった。試験医判定による有害事象は、勃起障害、女性化乳房、下痢および体重増加(各1

図5 BICSTaR Japan Study: 試験デザイン

非介入、プロスペクティブ/レトロスペクティブ多施設共同コホート試験



登録基準: HIV-1感染症、未治療および既治療、20歳以上の成人、HBVおよびHCV感染を含む

主要評価項目: BIC/FTC/TAF投与開始および変更12ヵ月時の血漿中HIV-1 RNA 50 copies/mL未満の割合

副次評価項目: 副作用/有害事象、アドヒアランス、継続率、中止例、HIV-SIQ、SF-36、HIV-TSQ

参加地域: 札幌、東京、名古屋、大阪、福岡

北海道大学病院、国立国際医療研究センター病院、国立病院機構 名古屋医療センター、国立病院機構 大阪医療センター、国立病院機構 九州医療センター

BIC/FTC/TAF: 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、HBV: B型肝炎ウイルス、HCV: C型肝炎ウイルス

HIV-SIQ: HIV Symptom Index、HIV-TSQ: HIV Treatment Satisfaction Questionnaire、PRO: Patient Reported Outcome、QD: Quaque Die、

SF-36: Health Survey Short Form

今橋ら、第35回日本エイズ学会学術集会・総会、21-23、Nov 2021

Endo T, et al.: Asia-Pacific AIDS & Co-Infections Conference (APACC) 2022, 16-18 June 2022

図6 ビクトルビ配合錠 PTP 包装

PTP 包装の利点

- 持ち運びに便利
- 衛生的
- 服薬管理がしやすい (1 週間で 1 シート)
- それぞれの薬剤の下に乾燥剤がはいっているので安定性が保たれる

患者さんの QOL 向上に寄与できる可能性がある

QOL: 生活の質



提供: 遠藤先生

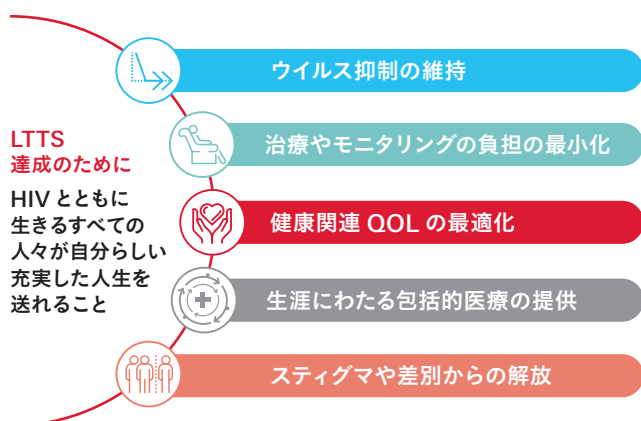
例) の4件 (4.7%) で、重篤な有害事象の報告はなかった。投与中止に関しては、ART 未治療の1例が患者希望、ART 既治療の1例が有害事象 (下痢) であり、いずれも腎又は骨関連の有害事象による投与中止の報告はなかった。体重増加は68.2kg が治療後半年で84kg、12 ヶ月で86kg であったが、薬剤との因果関係は不明である。

BICSTaR Japan 中間解析では、未治療および既治療の HIV 陽性者におけるビクトルビ配合錠の忍容性が示されたことから、LTTS 達成に貢献することが期待される。ほとんどの患者で服用が可能であるが、ビクトルビ配合錠が推奨されない症例として、併用禁忌薬を内服中の症例、妊娠中もしくは妊娠の可能性のある女性、高度な腎機能障害のある症例が挙げられる¹⁴。しかし、これらに該当する症例は少ないため、多くの患者にビクトルビ配合錠の恩恵を届けることができるのではないかと考えている。また、最近では、1週間で1シートとなるビクトルビ配合錠のPTP包装が発売された (図6)。従来のボトルを好む患者もみら

れるが、選択肢が増えたことは患者にとって良いことだと考えている。PTP包装は、持ち運びの際にはかさばらず、個包装であることから衛生的であり、QOL 向上にも寄与することを期待している。また、ビクトルビ配合錠は、前述のアンケート調査で示された患者ニーズのうち、多くに寄与すると考えられる (図3赤字)⁸。

最後に、LTTS のフレームワーク (図7) と照らし合わせると、「ウイルス抑制の維持」についてはビクトルビ配合錠を含め、現在用いられている HIV 治療薬では達成できており、「治療やモニタリングの負担の最小化」にも寄与していると考える。一方で「スティグマや差別からの解放」については、現状では達成されておらず、医療者だけでなく、行政との協働なども必要であろう。

図7 LTTS フレームワーク



- 1) UNAIDS: HIV ESTIMATES WITH UNCERTAINTY BOUNDS 1990-PRESENT
http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/HIV_estimates_from_1990-to-present.xlsx
2022/11/11 閲覧
- 2) 厚生労働省: API-Net 日本の状況: エイズ動向委員会
<https://api-net.jfap.or.jp/status/japan/data/2021/nenpo/bunseki.pdf>
2022/11/11 閲覧
- 3) Marcus JL, et al.: J Acquir Immune Defic Syndr 2016; 73 (1): 39-46.
- 4) Lohse N, et al.: Ann Intern Med 2016; 165 (10): 749-750.
- 5) Naito T, et al.: HIV Med 2022; 23 (5): 485-493.
- 6) Marcus JL, et al.: JAMA Netw Open 2020; 3 (6): e207954.
- 7) Ruzicka DJ, et al.: J Infect Chemother 2019; 25 (2): 89-95.
- 8) Futures Japan: 第3回調査サマリー: 106-107, 2021
https://survey.futures-japan.jp/doc/summary_3rd_part10.pdf
2022/11/11 閲覧
- 9) ポカプリア水懸筋注 添付文書 2022年6月作成 (第1版)
- 10) リカムビス水懸筋注 添付文書 2022年6月作成 (第1版)
- 11) 厚生労働省: 抗HIV治療ガイドライン 2022年3月
<https://hiv-guidelines.jp/pdf/guideline2022.pdf> 2022/11/11 閲覧
- 12) 今橋ら、第35回日本エイズ学会学術集会・総会、21-23, Nov 2021
- 13) Endo T, et al.: Asia-Pacific AIDS & Co-Infections Conference (APACC) 2022, 16-18 June 2022
- 14) ビクトルビ配合錠 添付文書 2022年4月改訂 (第3版)

6, 8 の試験はギリアド・サイエンシズ社より支援を受けています。3, 6 の試験は著者にギリアド・サイエンシズ社より支援を受けている者が含まれます。

「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

- 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

(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

創薬、処方箋医薬品[※]

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ム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：糸球体ろ過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]	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 パ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ろ過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シートの誤読により、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]