

日本標準商品分類番号	
87625	
承認番号	23100AMX00302000
販売開始	2019年4月

規制区分	劇薬 処方箋医薬品 ^(注)
貯法	室温保存
有効期間	36ヵ月

抗ウイルス化学療法剤

ビクテグラビルナトリウム・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配合剤

ビクトルビ[®] 配合錠

BIKTARVY[®] Combination Tablets

(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。

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)、エムトリシタビン 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、三二酸化鉄、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 ヶ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、エムトリシタビ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、エムトリシタビンとして 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、エムトリシタビン及びテノホビル 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 エムトリシタビ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ビ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 エムトリシタビ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

エムトリシタビ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¹⁾。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ビンはヒト乳汁への移行が報告されている²⁾。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³⁻⁵⁾: OCT2 及び MATE1 を阻害する。CYP3A 及び UGT1A1 の基質である。

テノホビル及びエムトリシタビン⁶⁾: 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⁷⁾: 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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ビ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ビ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。エムトリシタビ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	

器官分類	2% 以上	0.3% 以上 2% 未満	頻度不明
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

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。エムトリシタビン及びテノホビル 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人における薬物動態

健康成人に本剤を空腹時に単回経口投与した時の、ビクテグラビル、エムトリシタビン、テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータを表 16-1 に示す⁸⁾。

表 16-1 ビクタルビ配合錠単回経口投与時のビクテグラビル、エムトリシタビン、テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータ

	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	テノホビル
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	6.56 (17.9)	2.68 (39.9)	0.30 (58.3)	0.01 (30.3)
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	115 (21.2)	11.2 (18.2)	0.17 (51.6)	0.33 (24.0)
$t_{1/2}$ (hr)	17.0 (11.8, 23.4)	18.0 (10.7, 39.1)	0.35 (0.25, 1.15)	46.2 (36.1, 106)

C_{max} 及び AUC_{inf} : 平均値 (CV%)

$t_{1/2}$: 中央値 (最小値、最大値)

被験者数 : 25 例 (テノホビル アラフェナミドの $t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} は 24 例)

16.1.2 成人 HIV 感染症患者における薬物動態

成人 HIV 感染症患者に本剤を反復経口投与した時の、ビクテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータを表 16-2 に示す (外国人のデータ)⁹⁻¹¹⁾。

表 16-2 ビクタルビ配合錠反復経口投与時のビクテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ^{a)}

	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
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	6.80 (30.1)	2.13 (34.7)	0.277 (62.4)
AUC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	94.2 (34.7)	12.3 (29.2)	0.229 (63.0)
C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	2.26 (47.3) ^{b)}	0.096 (37.4) ^{c)}	NA
$t_{1/2}$ (hr)	16.11 (6.76, 28.32)	6.82 (2.33, 9.40)	0.39 (0.17, 1.14)

C_{max} 、 AUC_{tau} 及び C_{trough} : 平均値 (CV%)

$t_{1/2}$: 中央値 (最小値、最大値)

NA : 該当なし

a) GS-US-380-1489、1490、1844 及び 1878 試験で得られた 77 例のデータを用いた薬物動態解析 (ビクテグラビル及びエムトリシタビンの C_{trough} を除く)

b) GS-US-380-1489、1490、1844 及び 1878 試験で得られた 75 例のデータを用いた薬物動態解析

c) GS-US-380-1489、1490、1844 及び 1878 試験で得られた 74 例のデータを用いた薬物動態解析

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

ビクテグラビルを高脂肪食摂取時に投与した場合、空腹時と比べて、AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ約 24% 及び約 13% 上昇した。同様に、中脂肪食摂取時のビクテグラビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は、空腹時と比べて上昇した。

食事はエムトリシタピンの AUC_{inf} に影響を及ぼさなかったが、高脂肪食摂取時に投与した場合、C_{max} は空腹時に比べて 14% 減少した。

テノホビル アラフェナミドを高脂肪食摂取時に投与した場合の AUC_{inf} は、空腹時と比べて約 67% 上昇した。中脂肪食摂取時の AUC_{inf} は空腹時と比べて約 48% 上昇したが、C_{max} は影響を受けなかった（外国人のデータ）¹²⁾。

16.3 分布

ビクテグラビル^{13,14)}：*In vitro* 試験において、ヒト血漿蛋白に対する結合率は 99% を超えていた（遊離型の割合は約 0.25%）。*In vitro* ヒト血液/血漿中濃度比は 0.64 であった。

エムトリシタピン¹⁵⁾：*In vitro* 試験において、ヒト血漿蛋白に対する結合率は 4% 未満であり、0.02 ~ 200 µg/mL の範囲で濃度の影響を受けなかった。

テノホビル アラフェナミド¹⁶⁾：臨床試験で採取した検体における *ex vivo* でのヒト血漿蛋白に対する結合率は約 80% であった。

テノホビル¹⁷⁾：*In vitro* 試験において、ヒト血漿蛋白に対する結合率は 0.7% 未満であり、0.01 ~ 25 µg/mL の範囲で濃度の影響を受けなかった（外国人のデータ）。

16.4 代謝

ビクテグラビル^{4,5)}：ヒトでは、代謝が主な消失経路であり、経口投与されたビクテグラビルの 90% 超が代謝により消失した。*In vitro* 代謝酵素同定試験において、ビクテグラビルは主に CYP3A 及び UGT1A1 により代謝されることが示された。

エムトリシタピン⁶⁾：ヒトでは、エムトリシタピンの代謝は、3-スルホキシドジアステレオマーを生成（投与量の約 9%）するチオール部分の酸化と、2-O-グルクロニドを生成（投与量の約 4%）するグルクロン酸抱合から成ることが示された。

テノホビル アラフェナミド^{16,18-20)}：ヒトでは、代謝が主な消失経路であり、経口投与されたテノホビル アラフェナミドの 80% 超が代謝により消失した。*In vitro* 試験において、PBMC（リンパ球及びその他の HIV の標的細胞を含む）及びマクロファージのカテプシン A 及び肝細胞のカルボキシルエステラーゼ 1 によりテノホビルに代謝された。*In vivo* 試験において、細胞内でテノホビル（主要代謝物）に加水分解された後、活性代謝物であるテノホビル二リン酸へとリン酸化された。CYP 分子種発現系酵素を用いた *in vitro* 試験において、テノホビル アラフェナミドは CYP3A でわずかに代謝された（外国人のデータ）。

16.5 排泄

ビクテグラビル²¹⁾：主に肝代謝により消失し、腎臓からの未変化体のわずかな排泄（投与量の約 1%）は主要な経路ではない。¹⁴C 標識ビクテグラビルを単回経口投与したとき、投与量の約 60% が未変化体、デスフルオロ-ヒドロキシ-ビクテグラビル-システイン抱合体及びその他の微量の酸化代謝物として糞中から回収された。尿中回収率は 35% であり、主な代謝物はビクテグラビルのグルクロン酸抱合体及びその他の微量の酸化代謝物、並びにそれらの第 2 相反応の抱合体であった。

エムトリシタピン⁶⁾：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。¹⁴C 標識エムトリシタピンを投与したときの尿中（約 86%）及び糞中（約 14%）からの総回収率は 100% であった。投与量の 13% が 3 種の推定代謝物として尿中に回収された。

テノホビル アラフェナミド²²⁾：テノホビルに代謝された後、排泄される。腎臓からの未変化体のわずかな排泄（投与量の約 1%）は主要な経路ではない。テノホビルは腎臓での糸球体ろ過と尿細管への能動輸送の両方により排泄された。健康被験者に ¹⁴C 標識テノホビル アラフェナミド フマル酸塩を単回投与したとき、投与量の 47.2% が糞中に、36.2% が尿中に排泄された。その主要代謝物はテノホビルであり、糞中の 99%、尿中の 86% を占めた。また、投与量の 1.4% がテノホビル アラフェナミドとして尿中に排泄された（外国人のデータ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者における薬物動態

ビクテグラビル²³⁾：中等度の肝機能障害を有する被験者の AUC_{inf} 及び C_{max} は、肝機能正常被験者と比べてそれぞれ 41.3% 及び 36.5% 低下した。しかし、中等度肝機能障害被験者のビクテグラビルの血漿蛋白非結合型分率は、肝機能正常被験者と比べて高いため、遊離型ビクテグラビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は両群で同程度であった（最小二乗幾何平均値の比は 77 ~ 83%）。重度の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。

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 アラフェナミド^{24,25)}：肝機能正常被験者と比べて、テノホビル アラフェナミドの AUC_{inf} 及び C_{max} は、軽度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 7.5% 及び 11.0% 低下し、中等度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 12.7% 及び 18.7% 上昇した。テノホビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は、軽度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 10.8% 及び 3.0% 低下し、中等度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 2.8% 及び 12.4% 低下した。重度の肝機能障害を有する被験者では、テノホビル アラフェナミドの結合型及び非結合型の総 AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 46.0% 及び 54.9% 低下し、テノホビルの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 36.9% 及び 10.1% 低下した。蛋白結合率（重度の肝機能障害を有する被験者で 37.8%、肝機能正常被験者で 20.4%）で補正したとき、重度の肝機能障害を有する被験者における遊離型（非結合型）テノホビル アラフェナミドの AUC_{inf} 及び C_{max} は、肝機能正常被験者と比べてそれぞれ 5.6% 及び 17.8% 低下した（外国人のデータ）。[9.3.1 参照]

16.6.2 腎機能障害患者における薬物動態

ビクテグラビル²⁶⁾：重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：15mL/分以上 30mL/分未満）を有する被験者の血漿中ビクテグラビルの結合型及び非結合型の総 AUC_{inf} 及び C_{max} は、腎機能正常被験者と比べてそれぞれ 27% 及び 20% 低下した。重度の腎機能障害を有する被験者のビクテグラビルの血漿蛋白非結合型分率は、腎機能正常被験者と比べて高いため、遊離型ビクテグラビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は両群間で同程度であった。

エムトリシタピン²⁷⁾：重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：30mL/分未満）を有する被験者の AUC 及び C_{max} は、クレアチニンクリアランスが 80mL/分超の被験者と比べて、それぞれ約 200% 及び約 30% 上昇した。

テノホビル アラフェナミド^{28,29)}：腎機能正常被験者と比べて、重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：15mL/分以上 30mL/分未満）を有する被験者では、テノホビル アラフェナミドの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 1.9 倍及び 1.8 倍上昇し、テノホビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は、それぞれ 5.7 倍及び 2.8 倍上昇した（外国人のデータ）。[7.2、8.3、9.2.1、11.1.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 非臨床における薬物相互作用試験

ビクテグラビル³⁻⁵⁾：ビクテグラビルは P-gp 及び BCRP の基質であり、OCT2 及び MATE1 に対する阻害作用を示した。

エムトリシタピン³⁰⁾ : *In vitro* では OAT3 の基質である。
 テノホビル アラフェナミド⁷⁾ : テノホビル アラフェナミドは、P-gp 及び BCRP の基質である。[10. 参照]

16.7.2 臨床における薬物相互作用試験

薬物相互作用試験の結果を、表 16-3 から表 16-7 に示す(外国人のデータ)。[10.2 参照]

表 16-3 併用薬投与時のビクテグラビルの薬物動態パラメータ比^{a)}

併用薬	併用薬の用量	ビクテグラビル	例数	他剤併用時 / 非併用時のビク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}
アタザナビル(食後) ³¹⁾	300mg+ コピスタット 150mg 1日1回	75mg 単回	15	1.31 (1.23, 1.40)	4.06 (3.76, 4.37)	NA
アタザナビル(食後) ³¹⁾	400mg 1日1回	75mg 単回	15	1.28 (1.23, 1.33)	4.15 (3.81, 4.51)	NA
ダルナビル(食後) ³¹⁾	800mg+ コピスタット 150mg 1日1回	75mg 1日1回	13	1.52 (1.40, 1.64)	1.74 (1.62, 1.87)	2.11 (1.95, 2.29)
レジバスビル・ソホスビル(食後) ³²⁾	90/400mg 1日1回	75mg 1日1回 ^{b)}	30	0.98 (0.94, 1.03)	1.00 (0.97, 1.03)	1.04 (0.99, 1.09)
リファブチン(空腹時) ³¹⁾	300mg 1日1回	75mg 1日1回	13	0.80 (0.67, 0.97)	0.62 (0.53, 0.72)	0.44 (0.37, 0.52)
リファンピシン(食後) ³¹⁾	600mg 1日1回	75mg 単回	15	0.72 (0.67, 0.78)	0.25 (0.22, 0.27)	NA
ソホスビル・ベルパタスビル/voxilaprevir(食後) ³³⁾	400mg/100mg/ 100mg+100mg voxilaprevir ^{c)} 1日1回	50mg 1日1回 ^{b)}	30	0.98 (0.94, 1.01)	1.07 (1.03, 1.10)	1.10 (1.05, 1.17)
ポリコゾール(空腹時) ³¹⁾	300mg 1日2回	75mg 単回	15	1.09 (0.96, 1.23)	1.61 (1.41, 1.84)	NA
高用量制酸剤(本剤と同時に投与/空腹時) ³⁴⁾	20mL ^{d)} 単回(経口)	50mg 単回 ^{b)}	14	0.20 (0.16, 0.24)	0.21 (0.18, 0.26)	NA
高用量制酸剤(本剤投与の2時間後/空腹時) ³⁴⁾	20mL ^{d)} 単回(経口)	50mg 単回 ^{b)}	13	0.93 (0.88, 1.00)	0.87 (0.81, 0.93)	NA
高用量制酸剤(本剤投与の2時間前/空腹時) ³⁴⁾	20mL ^{d)} 単回(経口)	50mg 単回 ^{b)}	13	0.42 (0.33, 0.52)	0.48 (0.38, 0.59)	NA
高用量制酸剤(本剤と同時に投与/食後) ³⁴⁾	20mL ^{d)} 単回(経口)	50mg 単回 ^{b)}	14	0.51 (0.43, 0.62)	0.53 (0.44, 0.64)	NA
炭酸カルシウム(本剤と同時に投与/空腹時) ³⁴⁾	1200mg 単回	50mg 単回 ^{b)}	14	0.58 (0.51, 0.67)	0.67 (0.57, 0.78)	NA
炭酸カルシウム(本剤と同時に投与/食後) ³⁴⁾	1200mg 単回	50mg 単回 ^{b)}	14	0.90 (0.78, 1.03)	1.03 (0.89, 1.20)	NA
フマル酸第一鉄(本剤と同時に投与/空腹時) ³⁴⁾	324mg 単回	50mg 単回 ^{b)}	14	0.29 (0.26, 0.33)	0.37 (0.33, 0.42)	NA
フマル酸第一鉄(本剤と同時に投与/食後) ³⁴⁾	324mg 単回	50mg 単回 ^{b)}	14	0.75 (0.65, 0.87)	0.84 (0.74, 0.95)	NA

NA= 該当なし

- いずれの相互作用試験も健康被験者を対象として実施した。
- 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剤を用いて試験を実施した。
- HCV 感染症患者で予測される voxilaprevir の曝露量を達成するため、voxilaprevir 100mg を追加増量して試験を実施した。
- 高用量制酸剤は、1mL 中に水酸化アルミニウム 80mg、水酸化マグネシウム 80mg 及びシメチコン 8mg を含有する。
- 比較対照の投与は空腹時に行った。

表 16-4 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^{a)}

併用薬	併用薬の用量	エムトリシタピン	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}
レジバスビル・ソホスビル(食後) ³²⁾	90mg/400mg 1日1回	200mg 1日1回 ^{b)}	30	0.99 (0.94, 1.05)	0.99 (0.95, 1.02)	1.03 (0.99, 1.07)
ソホスビル・ベルパタスビル/voxilaprevir(食後) ³³⁾	400mg/100mg/ 100mg+100mg voxilaprevir ^{c)} 1日1回	200mg 1日1回 ^{b)}	30	0.89 (0.83, 0.94)	0.95 (0.93, 0.97)	1.10 (1.05, 1.16)

- いずれの相互作用試験も健康被験者を対象として実施した。
- 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剤を用いて試験を実施した。
- HCV 感染症患者で予測される voxilaprevir の曝露量を達成するため、voxilaprevir 100mg を追加増量して試験を実施した。

表 16-5 併用薬投与時のテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ比^{a)}

併用薬	併用薬の用量	テノホビルアラフェナミド	例数	他剤併用時 / 非併用時のテノホビルアラフェナミド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 ³⁵⁾	300mg 1日2回	25mg 単回 ^{b)}	22	0.43 (0.36, 0.51)	0.46 (0.40, 0.54)	NA
レジバスビル・ソホスビル(食後) ³²⁾	90mg/400mg 1日1回	25mg 1日1回 ^{c)}	30	1.17 (1.00, 1.38)	1.27 (1.19, 1.34)	NA
ソホスビル・ベルパタスビル/voxilaprevir(食後) ³³⁾	400mg/100mg/ 100mg+100mg voxilaprevir ^{d)} 1日1回	25mg 1日1回 ^{c)}	30	1.28 (1.09, 1.51)	1.57 (1.44, 1.71)	NA

NA = 該当なし

- いずれの相互作用試験も健康被験者を対象として実施した。
- 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剤を用いて試験を実施した。
- 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剤を用いて試験を実施した。
- HCV 感染症患者で予測される voxilaprevir の曝露量を達成するため、voxilaprevir 100mg を追加増量して試験を実施した。

表 16-6 併用薬投与時のテノホビルの薬物動態パラメータ比^{a)}

併用薬	併用薬の用量	テノホビルアラフェナミド	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}
カルバマゼピン ³⁵⁾	300mg 1日2回	25mg 単回 ^{b)}	22	0.70 (0.65, 0.74)	0.77 (0.74, 0.81)	NA
レジバスビル・ソホスビル(食後) ³²⁾	90mg/400mg 1日1回	25mg 1日1回 ^{c)}	30	1.43 (1.37, 1.50)	1.67 (1.60, 1.74)	1.81 (1.73, 1.90)
ソホスビル・ベルパタスビル/voxilaprevir(食後) ³³⁾	400mg/100mg/ 100mg+100mg voxilaprevir ^{c)} 1日1回	25mg 1日1回 ^{c)}	30	1.51 (1.45, 1.58)	1.67 (1.62, 1.73)	1.74 (1.68, 1.80)

NA = 該当なし

- いずれの相互作用試験も健康被験者を対象として実施した。
- 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剤を用いて試験を実施した。
- 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剤を用いて試験を実施した。
- HCV 感染症患者で予測される voxilaprevir の曝露量を達成するため、voxilaprevir 100mg を追加増量して試験を実施した。

表 16-7 本剤の成分を投与時の併用薬の薬物動態パラメータ比^{a)}

併用薬	併用薬の用量	ビクテグラビル	テノホビルアラフェナミド	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 (90% 信頼区間 CI)		
					C _{max}	AUC	C _{min}
レジバスビル ³²⁾	90mg/400mg 1日1回	75mg 1日1回 ^{c)}	25mg 1日1回 ^{c)}	30	0.85 (0.81, 0.90)	0.87 (0.83, 0.92)	0.90 (0.84, 0.96)
ソホスビル ³²⁾					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)
メトホルミン ³⁶⁾	500mg 1日2回	50mg 1日1回 ^{c)}	25mg 1日1回 ^{c)}	30	1.28 (1.21, 1.36)	1.39 (1.31, 1.48)	1.36 (1.21, 1.53)
ミダゾラム ³⁷⁾	2mg 単回	50mg 1日1回 ^{c)}	25mg 1日1回 ^{c)}	14	1.03 (0.87, 1.23)	1.15 (1.00, 1.31)	NA
Norelgestromin ³⁸⁾	norgestimate 0.180mg/ 0.215mg/ 0.250mg/ 1日1回	75mg 1日1回	-	15	1.23 (1.14, 1.32)	1.08 (1.05, 1.10)	1.10 (1.05, 1.15)
ノルゲステレ ³⁸⁾	1.15 (1.10, 1.21)				1.13 (1.07, 1.19)	1.14 (1.06, 1.22)	
エチニルエストラジオール ³⁸⁾	1.15 (1.03, 1.27)				1.04 (0.99, 1.10)	1.05 (0.95, 1.14)	
Norelgestromin ³⁸⁾	norgestimate 0.180mg/ 0.215mg/ 0.250mg/ 1日1回	-	25mg 1日1回 ^{d)}	14	1.17 (1.07, 1.26)	1.12 (1.07, 1.17)	1.16 (1.08, 1.24)
ノルゲステレ ³⁸⁾	1.10 (1.02, 1.18)				1.09 (1.01, 1.18)	1.11 (1.03, 1.20)	
エチニルエストラジオール ³⁸⁾	1.22 (1.15, 1.29)				1.11 (1.07, 1.16)	1.02 (0.92, 1.12)	
セルトラリン ³⁹⁾	50mg 単回	-	10mg 1日1回 ^{e)}	19	1.14 (0.94, 1.38)	0.93 (0.77, 1.13)	NA

併用薬	併用薬の用量	ビクテグラビル	テノホビルアラフェナミド	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間 CI)		
					C _{max}	AUC	C _{min}
ソホスブビル ³³⁾					1.14 (1.04, 1.25)	1.09 (1.02, 1.15)	NA
GS-331007 ³³⁾	400mg/100mg/ 100mg+100mg ^{d)}	50mg 1日1回 ^{e)}	25mg 1日1回 ^{e)}	30	1.03 (0.99, 1.06)	1.03 (1.00, 1.06)	1.01 (0.98, 1.05)
ペルバタスビル ³³⁾	1日1回	1日1回 ^{c)}	1日1回 ^{c)}		0.96 (0.91, 1.01)	0.96 (0.90, 1.02)	0.94 (0.88, 1.01)
Voxilaprevir ³³⁾					0.90 (0.76, 1.06)	0.91 (0.80, 1.03)	0.97 (0.88, 1.06)

NA= 該当なし

- a. いずれの相互作用試験も健康被験者を対象として実施した。
b. 循環血液中のソホスブビルの主要ヌクレオシド代謝物
c. ビクテグラビルナトリウム・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配合剤を用いて試験を実施した。
d. 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配合剤を用いて試験を実施した。
e. エルビテグラビル・コピシスタット・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配合剤を用いて試験を実施した。
f. HCV 感染症患者で予測される voxilaprevir の曝露量を達成するため、voxilaprevir 100mg を追加増量して試験を実施した。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験

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、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、ドルテグラビル (DTG)・アバカビル (ABC)・ラミブジン (3TC) レジメンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 [GS-US-380-1489 試験 (1489 試験)] を実施した (外国人のデータ)⁴⁰⁾。治験薬投与 48 週時の結果は表 17-1 のとおりであり、対照に対する本剤の非劣性が検証された (非劣性マージン: - 12%)。

表 17-1 1489 試験の結果 (治験薬投与 48 週時、FAS)

	1489 試験	
	本剤群	DTG/ABC/3TC 群
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合 ^{a)}	92.4% (290/314 例)	93.0% (293/315 例)
群間差 [95.002% 信頼区間] ^{a, b)}	-0.6 [-4.8, 3.6] %	
ウイルス学的失敗例の割合 ^{a, c)}	1.0% (3/314 例)	2.5% (8/315 例)

- a) 欠測値は FDA snapshot algorithm に従い取り扱われた。
b) スクリーニング時点での HIV-1 RNA 量 (100,000copies/mL 以下、100,000copies/mL 超) 及び地域 (米国、米国以外) を層別因子として調整。
c) 以下①～③のいずれかに該当した被験者。
①投与 48 週時の HIV-1 RNA 量 50copies/mL 以上、②有効性の欠如による中止例、③有効性の欠如以外の理由による中止例のうち、最終検査時に HIV-1 RNA 量 50copies/mL 以上

本剤を投与された 314 例中 82 例 (26.1%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、下痢 19 例 (6.1%)、悪心 17 例 (5.4%)、頭痛 16 例 (5.1%) 等であった (承認時)。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験

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、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、DTG + エムトリシタビン (FTC)・テノホビルアラフェナミド (TAF) レジメンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 [GS-US-380-1490 試験 (1490 試験)] を実施した (外国人のデータ)⁴¹⁾。治験薬投与 48 週時の結果は表 17-2 のとおりであり、対照に対する本剤の非劣性が検証された (非劣性マージン: - 12%)。

表 17-2 1490 試験の結果 (治験薬投与 48 週時、FAS)

	1490 試験	
	本剤群	DTG+FTC/TAF 群
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合 ^{a)}	89.4% (286/320 例)	92.9% (302/325 例)
群間差 [95.002% 信頼区間] ^{a, b)}	-3.5 [-7.9, 1.0] %	
ウイルス学的失敗例の割合 ^{a, c)}	4.4% (14/320 例)	1.2% (4/325 例)

- a) 欠測値は FDA snapshot algorithm に従い取り扱われた。
b) スクリーニング時点での HIV-1 RNA 量 (100,000copies/mL 以下、100,000copies/mL 超) 及び地域 (米国、米国以外) を層別因子として調整。
c) 以下①～③のいずれかに該当した被験者。

①投与 48 週時の HIV-1 RNA 量 50copies/mL 以上、②有効性の欠如による中止例、③有効性の欠如以外の理由による中止例のうち、最終検査時に HIV-1 RNA 量 50copies/mL 以上

本剤を投与された 320 例中 57 例 (17.8%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 13 例 (4.1%)、下痢 10 例 (3.1%)、悪心 9 例 (2.8%) 等であった (承認時)。

17.1.3 国際共同第Ⅲ相臨床試験

ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジン (DTG/ABC/3TC) レジメンにより 3 カ月以上持続してウイルス学的抑制 (HIV-1 RNA 量 50copies/mL 未満) が得られている HIV-1 感染症患者を対象とし、本剤に切替えた場合の有効性及び安全性を検討することを目的として、スクリーニング時に施行されていたレジメン継続投与を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 [GS-US-380-1844 試験 (1844 試験)] を実施した (外国人のデータ)⁴²⁾。治験薬投与 48 週時の結果は表 17-3 のとおりであり、対照に対する本剤の非劣性が検証された (非劣性マージン: 4%)。

表 17-3 1844 試験の結果 (治験薬投与 48 週時、FAS)

	1844 試験	
	本剤群	DTG/ABC/3TC 継続群
ウイルス学的失敗例の割合 ^{a, b)}	1.1% (3/282 例)	0.4% (1/281 例)
群間差 [95.002% 信頼区間] ^{a)}	0.7 [-1.0, 2.8] %	
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合 ^{a)}	93.6% (264/282 例)	95.0% (267/281 例)

- a) 欠測値は FDA snapshot algorithm に従い取り扱われた。
b) 以下①～③のいずれかに該当した被験者。
①投与 48 週時の HIV-1 RNA 量 50copies/mL 以上、②有効性の欠如による中止例、③有効性の欠如以外の理由による中止例のうち、最終検査時に HIV-1 RNA 量 50copies/mL 以上

本剤を投与された 282 例中 23 例 (8.2%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 7 例 (2.5%) 等であった (承認時)。

17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験

リトナビル (RTV) 又はコピシスタット (COBI) + プロテアーゼ阻害薬 [PI: アタザナビル (ATV) 又はダルナビル (DRV)] + 核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI: エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩又は ABC/3TC) の併用レジメンにより、6 カ月以上持続してウイルス学的抑制 (HIV-1 RNA 量 50copies/mL 未満) が得られている HIV-1 感染症患者を対象とし、本剤に切替えた場合の有効性及び安全性を検討することを目的として、スクリーニング時に施行されていたレジメン継続投与を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 [GS-US-380-1878 試験 (1878 試験)] を実施した (外国人のデータ)⁴³⁾。治験薬投与 48 週時の結果は表 17-4 のとおりであり、対照に対する本剤の非劣性が検証された (非劣性マージン: 4%)。

表 17-4 1878 試験の結果 (治験薬投与 48 週時、FAS)

	1878 試験	
	本剤群	PI+NRTI 継続群
ウイルス学的失敗例の割合 ^{a, b)}	1.7% (5/290 例)	1.7% (5/287 例)
群間差 [95.002% 信頼区間] ^{a)}	-0.0 [-2.5, 2.5] %	
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合 ^{a)}	92.1% (267/290 例)	88.9% (255/287 例)

a) 欠測値は FDA snapshot algorithm に従い取り扱われた。

b) 以下①～③のいずれかに該当した被験者。

①投与 48 週時の HIV-1 RNA 量 50copies/mL 以上、②有効性の欠如による中止例、③有効性の欠如以外の理由による中止例のうち、最終検査時に HIV-1 RNA 量 50copies/mL 以上

本剤を投与された 290 例中 54 例 (18.6%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 14 例 (4.8%)、鼓腸及び悪心各 2 例 (2.4%) 等であった (承認時)。

17.3 その他

17.3.1 心電図に対する影響

ビクテグラビル⁴⁴⁾：健康被験者 48 例を対象として心電図に対する影響を評価し、推奨治療用量の 1.5 倍及び 6 倍の用量でビクテグラビルを投与したところ、QT/QTc 間隔に影響を与えず、PR 間隔を延長させなかった。

エムトリシタピン：エムトリシタピンが QT/QTc 間隔に与える影響は不明である。

テノホビル アラフェナミド⁴⁵⁾：健康被験者 48 例を対象として心電図に対する影響を評価し、推奨治療用量及びその 5 倍の用量でテノホビル アラフェナミドを投与したところ、QT/QTc 間隔に影響を与えず、PR 間隔を延長させなかった (外国人のデータ)。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ビクテグラビル⁴⁶⁻⁴⁹⁾：ビクテグラビルはインテグラーゼ阻害剤であり、インテグラーゼの活性部位と結合し、HIV の複製サイクルに必要なレトロウイルス DNA の組込み過程における DNA 鎖のトランスファーを阻害する。

エムトリシタピン⁵⁰⁻⁵²⁾：エムトリシタピンは、核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) 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。エムトリシタピン 5'-三リン酸は、HIV 逆転写酵素によるウイルス DNA への取込みを介して HIV 複製を阻害し、DNA 鎖の伸長を停止させる。

テノホビル アラフェナミド^{20-22, 53-56)}：テノホビル アラフェナミドは、NRTI であり、テノホビルのプロドラッグである。テノホビル アラフェナミドは、PBMC 及びマクロファージ中のカテプシン A により加水分解を受けて細胞内にテノホビルを送達する。その後、細胞内でリン酸化を受け、テノホビル二リン酸となり、HIV 逆転写酵素によるウイルス DNA への取込みを介して HIV 複製を阻害し、DNA 鎖の伸長を停止させる。

18.2 抗ウイルス活性

ビクテグラビル、エムトリシタピン及びテノホビル アラフェナミドを細胞培養系で評価した結果、相乗的な抗ウイルス活性が認められた。

ビクテグラビル^{46, 47, 57, 58)}：ヒト T リンパ芽球様細胞株、PBMC、単球/マクロファージ初代培養細胞及び CD4 陽性 T 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ビクテグラビルの抗ウイルス活性を評価した。ビクテグラビルの 50% 効果濃度 (EC₅₀ 値) は 0.05nmol/L 未満～6.6nmol/L の範囲であった。野生型 HIV-1 に対するビクテグラビルのタンパク質補正 EC₉₅ 値は 361nmol/L (0.162 μg/mL) であった。HIV-1 グループ M、N 及び O (サブタイプ A～G を含む) に対するビクテグラビルの EC₅₀ 値は 0.05nmol/L 未満～1.71nmol/L の範囲であった。HIV-2 に対する EC₅₀ 値は 1.1nmol/L であった。

エムトリシタピン⁵⁹⁻⁶¹⁾：ヒト T リンパ芽球様細胞株、MAGI-CCR5 細胞株及び PBMC 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 μmol/L の範囲であった。HIV-1 サブタイプ A～G に対するエムトリシタピンの EC₅₀ 値は 0.007～0.075 μmol/L の範囲であった。HIV-2 に対する EC₅₀ 値は 0.007～1.5 μmol/L の範囲であった。

テノホビル アラフェナミド⁶²⁾：ヒト T リンパ芽球様細胞株、PBMC、単球/マクロファージ初代培養細胞及び CD4 陽性 T 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 アラフェナミドの抗ウイルス活性を評価した。テノホビル アラフェナミドの EC₅₀ 値は 2.0～14.7nmol/L の範囲であった。HIV-1 グループ M、N 及び O (サブタイプ A～G を含む) に対するテノホビル アラフェナミドの EC₅₀ 値は 0.10～12.0nmol/L の範囲であった。HIV-2 に対する EC₅₀ 値は 0.91～2.63nmol/L の範囲であった。

18.3 薬剤耐性

18.3.1 *In vitro* 試験

ビクテグラビル^{63, 64)}：ビクテグラビルに対する感受性が低下した HIV-1 株では、M50I、R263K 及び S153F 変異が認められた。

エムトリシタピン⁶⁵⁾：エムトリシタピンに対する感受性の低下は、HIV-1 逆転写酵素の M184V/I 変異と関連が認められた。テノホビル アラフェナミド⁶⁶⁾：テノホビル アラフェナミド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、K70E 変異も一過性に認められた。

18.3.2 臨床試験

抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染症患者：1489 試験及び 1490 試験の併合解析では、ウイルス学的失敗と判定された時点、投与 48 週後又は早期に試験中止となった時点の HIV-1 RNA 量が 200copies/mL 以上であった 8 例の遺伝子型及び表現型解析において、新たな耐性変異の発現は認められなかった。

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：1878 試験では、ウイルス学的失敗と判定された時点、投与 48 週後又は早期に試験中止となった時点の HIV-1 RNA 量が 200copies/mL 以上であった 1 例の遺伝子型及び表現型解析において、新たな耐性変異の発現は認められなかった (外国人のデータ)。

18.4 交差耐性

ビクテグラビル^{67, 68)}：G140A/C/S 及び Q148H/R/K の両変異を有する HIV-1 株 (14 株) は、ビクテグラビルに対する感受性が 2.5 倍を超えて低下した。これら 14 株のうち 9 株では、さらに L74M、T97A 又は E138A/K の変異が認められた。また、G118R 及び T97A+G118R の部位特異の変異を導入した HIV-1 株では、ビクテグラビルに対する感受性がそれぞれ 3.4 倍及び 2.8 倍に低下した。INSTI 耐性関連変異 (E92Q、T97A、Y143C/R、Q148R、N155H 等) を有する HIV-1 株では、ビクテグラビルに対する感受性が 2 倍未満に低下した。

エムトリシタピン^{69, 70)}：M184V/I 変異を有するエムトリシタピン耐性株はラミブジンに対する交差耐性を示した。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出現した K65R 変異を有する HIV-1 株は、エムトリシタピンに対する感受性の低下を示した。

テノホビル アラフェナミド^{71, 72)}：K65R 及び K70E 変異を持つ HIV-1 株は、アバカビル、ジダノシン、ラミブジン、エムトリシタピン及びテノホビルに対する感受性の低下を示したが、ジドブジンに対する感受性を維持した。T69S 二重挿入変異又は K65R を含む Q151M 複合変異を持ち、NRTI に多剤耐性を示す HIV-1 は、テノホビル アラフェナミドに対する感受性の低下を示した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ビクテグラビルナトリウム

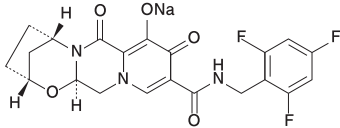
Bictegravir sodium (JAN)

化学名：Monosodium (2*R*,5*S*,13*aR*)-7,9-dioxo-10-
[(2,4,6-trifluorophenyl)methyl]carbamoyl]-
-2,3,4,5,7,9,13,13*a*-octahydro-2,5-methanopyrido
[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazepin-8-olate

分子式：C₂₁H₁₇F₃N₃NaO₅

分子量：471.36

化学構造式：



性状：微黄白色～黄色の固体

溶解性：酢酸に溶けやすく、*N*-メチルピロリジノンにやや
溶けにくく、ジメチルスルホキシドに溶けにくく、水 (pH
8.8) 又はメタノールに極めて溶けにくく、水 (pH 1.8-
7.8)、エタノール又はジクロロメタンにほとんど溶けない。

融点：約 330℃ (分解)

分配係数：Log P=1.45 (1-オクタノール / pH 6.0 の緩衝液)

一般的名称：エムトリシタビン

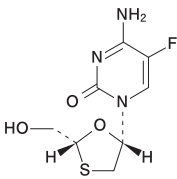
Emtricitabine (JAN)

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

分子式：C₈H₁₀FN₃O₃S

分子量：247.25

化学構造式：



性状：白色～帯黄白色の粉末

溶解性：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。

融点：約 155℃

分配係数：Log P=-0.43 (オクタノール / 水)

一般的名称：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

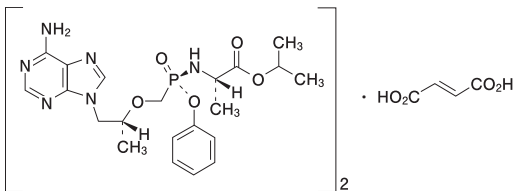
Tenofovir alafenamide fumarate (JAN)

化学名：1-Methylethyl *N*-[(*S*)-[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-
purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl]phenoxyphosphinoyl]-
-L-alaninate hemifumarate

分子式：(C₂₁H₂₉N₆O₅P)₂ · C₄H₄O₄

分子量：1069.00

化学構造式：



性状：白色～灰白色又は白色～くすんだ黄赤色の粉末

溶解性：メタノールに溶けやすく、エタノール (99.5) にや
や溶けやすく、水又は 2-プロパノールにやや溶けにくく、
アセトニトリル又はアセトンに溶けにくく、トルエンに極
めて溶けにくい。

融点：約 132℃

分配係数：Log P=1.6 (1-オクタノール / pH 7 のリン酸塩
緩衝液)

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]

23. 主要文献

- 1) Zash R et al. N Engl J Med 2018; 379 (10) : 979-81.
- 2) Bonaboud S, et al. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55 (3) : 1315-7.
- 3) BIC-in vitro transporters inhibition: AD-141-2285 (承認年月日：2019年3月26日, CTD 2.6.4.7)
- 4) BIC-in vitro metabolism by CYP: AD-141-2290 (承認年月日：2019年3月26日, CTD 2.6.4.7)
- 5) BIC-in vitro metabolism by UGT: AD-141-2291 (承認年月日：2019年3月26日, CTD 2.6.4.7)
- 6) FTC-Mass balance study: FTC-106 (承認年月日：2019年3月26日, CTD 2.7.2.3, 2.6.4.5, 2.7.6.1)
- 7) In vitro DDI study with transporters: AD-120-2018 (承認年月日：2019年3月26日, CTD 2.6.4.7, 2.6.5.11)
- 8) Japanese ethnic sensitivity study: GS-US-380-1991 (承認年月日：2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.2, 2.7.6.1)
- 9) BIC-Population PK analysis (承認年月日：2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.3)
- 10) FTC-PK analysis (承認年月日：2019年3月26日, CTD 2.7.2.3)
- 11) TAF-Population PK analysis (承認年月日：2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.3)
- 12) Food effect: GS-US-141-1233 (承認年月日：2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.2, 2.7.6.1)
- 13) BIC-In vitro protein binding: AD-141-2287 (承認年月日：2019年3月26日, CTD 2.6.4.4, 2.7.2.3)
- 14) BIC-Blood to plasma ratio: AD-141-2312 (承認年月日：2019年3月26日, CTD 2.6.4.4, 2.7.2.3)
- 15) FTC-In vitro protein binding: TBZZ/93/0025 (承認年月日：2019年3月26日, CTD 2.6.4.4, 2.6.5.6, 2.7.2.3)
- 16) TAF-Examination of pharmacokinetics: GS-US-120-0108/0114 (承認年月日：2019年3月26日, CTD 2.6.4.4, 2.7.2.3)
- 17) In vitro human plasma protein binding: P0504-00039.1 (承認年月日：2019年3月26日, CTD 2.6.4.4, 2.6.5.6)
- 18) Birkus G et al. Antimicrob Agents Chemother 2007;51 (2) :543-50.
- 19) Birkus G et al. Mol Pharmacol 2008; 74 (1) :92-100.
- 20) Eisenberg EJ et al. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2001;20 (4-7) :1091-8.
- 21) BIC-Mass balance study: GS-US-141-1481 (承認年月日：2019年3月26日, CTD 2.7.2.2, 2.7.2.3)

- 22) TAF-Mass Balance study: GS-US-120-0109 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.3)
- 23) BIC-Hepatic impairment: GS-US-141-1478 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.3)
- 24) TAF-Hepatic impairment: GS-US-120-0114 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.4.4, 2.7.2.3)
- 25) TAF-Hepatic impairment: GS-US-320-1615 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.3)
- 26) BIC-Renal impairment: GS-US-141-1479(承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.2, 2.7.2.3)
- 27) FTC-Renal impairment: FTC-107 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.3)
- 28) TAF-Renal impairment: GS-US-120-0108 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.4.4, 2.7.2.3)
- 29) TAF-Population PK in patients with dialysis and ESRD: QP 2015-1004 TAF ESRD (承認年月日: 2016年12月19日, Vemlidy CTD 2.7.2.3)
- 30) FTC-In vitro Interaction study: AD-236-2010 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.4.7, 2.6.5.11)
- 31) BIC DDI study: GS-US-141-1485 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.2, 2.7.2.3)
- 32) BIC/F/TAF-DDI study: GS-US-380-1761 (承認年月日: 2019年3月26日 CTD 2.7.2.1, 2.7.2.2, 2.7.2.3)
- 33) BIC/F/TAF-DDI study: GS-US-380-1999 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.2, 2.7.2.3)
- 34) BIC/F/TAF-DDI study: GS-US-380-3909 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.2, 2.7.2.3)
- 35) DESCOVY-DDI study: GS-US-311-1387(承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.2, 2.7.2.3)
- 36) BIC/F/TAF-DDI study: GS-US-380-3908 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.2, 2.7.2.3)
- 37) BIC-Drug interaction potential: GS-US-380-4270 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.2, 2.7.2.3)
- 38) DDI study with: GS-US-311-1790 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.2, 2.7.2.3)
- 39) GENVOYA-DDI study: GS-US-292-1316(承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.2, 2.7.2.3)
- 40) Phase 3 study: GS-US-380-1489 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.3, 2.7.2.4, 2.7.3.2, 2.7.3.3, 2.7.4.2, 2.7.6.1)
- 41) Phase 3 study: GS-US-380-1490 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.3, 2.7.2.4, 2.7.3.2, 2.7.3.3, 2.7.4.2, 2.7.6.1)
- 42) Phase 3 study: GS-US-380-1844 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.3, 2.7.2.4, 2.7.3.2, 2.7.3.3, 2.7.4.2, 2.7.6.1)
- 43) Phase 3 study: GS-US-380-1878 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.1, 2.7.2.3, 2.7.2.4, 2.7.3.2, 2.7.3.3, 2.7.4.2, 2.7.6.1)
- 44) QT/QTc interval study: GS-US-141-1480(承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.7.2.2, 2.7.2.3, 2.7.6.1)
- 45) QT/QTc interval study: GS-US-120-0107(承認年月日: 2019年3月26日, CTD, 2.7.2.1, 2.7.2.3, 2.7.6.1)
- 46) BIC-In vitro antiviral activity: PC-141-2032 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2, 2.6.2.3, 2.6.6.3, 2.6.7.7)
- 47) BIC-In vitro antiviral activity: PC-141-2034 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2, 2.6.2.3, 2.6.6.6, 2.6.7.11, 2.6.7.13)
- 48) BIC-In vitro antiviral activity: PC-141-2036 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2, 2.6.2.3, 2.6.6.6, 2.6.7.11, 2.6.7.13)
- 49) BIC-In vitro antiviral activity: PC-141-2043 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2, 2.6.2.3)
- 50) Paff MT, et al. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38 (6) : 1230-8.
- 51) George RP, et al. Drugs Future 1995; 20 (8) : 761-5.
- 52) Feng JY et al. FASEB J. 1999;13 (12) :1511-17
- 53) Robbins BL et al. Pharmacotherapy 2003;23(6):695-701.
- 54) Anti-virus activity against human and animal virus: PC-120-2003 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2, 2.6.4.7, 2.6.5.11)
- 55) Robbins BL et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1998;42 (3) :612-17
- 56) Cihlar T et al. Antivir. Chem. Chemother. 1997;8 (3) :187-95
- 57) BIC-In vitro antiviral activity: PC-141-2057 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2, 2.6.2.3)
- 58) BIC-In vitro antiviral activity: PC-141-2035 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2, 2.6.2.3)
- 59) Schinazi RF, et al. Antimicrob Agents Chemother 1992;36 (11) :2423-31.
- 60) Painter G, et al. Anti-HIV, Anti-Hepatitis B Virus. Drugs of the Future 1995;20 (8) :761-5.
- 61) Jeong LS, et al. J Med Chem 1993;36 (2) :181-95.
- 62) TAF-In vitro antiviral activity: PC-120-2003/2004/2007/2017(承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2, 2.6.4.7, 2.6.5.11)
- 63) BIC- In vitro antiviral activity: PC-141-2052 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2, 2.6.3.1)
- 64) BIC- In vitro antiviral activity: PC-141-2056 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2, 2.6.3.1)
- 65) Ntemgwa M, et al. Antimicrob Agents Chemother 2009;53 (2) :708-15.
- 66) Kagan RM, et al. Antiviral Res 2007;75 (3) :210-8.
- 67) BIC-In vitro antiviral activity: PC-141-2055 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2, 2.7.2.2)
- 68) BIC-In vitro antiviral activity: PC-141-2040 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2, 2.7.2.2)
- 69) Schinazi RF, et al. Antimicrob Agents Chemother 1993;37 (4) :875-81.
- 70) TAF-In vitro antiviral activity: PC-120-2011 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.4.4, 2.6.5.5, 2.6.6.7, 2.6.7.16)
- 71) Margot NA, et al. Antimicrob Agents Chemother 2006;50 (12) :4087-95
- 72) TAF-In vitro antiviral activity: PC-120-2015 (承認年月日: 2019年3月26日, CTD 2.6.2.2)

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
 〒100-6616

