

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の「使用上の注意」等の改
訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	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	ビクトルビ配合錠（ギリアド・ サイエンシズ株式会社）
効能・効果	HIV-1 感染症	
改訂の概要	「用法及び用量に関連する注意」の項について、本剤投与後、クレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満に低下した場合は、維持血液透析を行っている患者を除き、投与の中止を考慮する旨及び透析日に本剤を投与する際は、透析後に 1 日用量を投与する旨を追記する。 「重要な基本的注意」の項について、本剤投与前にクレアチニンクリアランスが 30 mL/分以上である又は維持血液透析を行っていることを確認する旨を追記する。 「特定の背景を有する患者に関する注意」の項について、「重度の腎機能障害患者」の項を変更し、「末期腎不全患者」の項を追加する。 「薬物動態」の項について、維持血液透析中の末期腎不全患者におけるビクテグラビル等の薬物動態を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	維持血液透析中の末期腎不全（クレアチニンクリアランス：15 mL/分未満）を有する HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GS-US-292-1825 試験）の成績等から、改訂することは可能と判断した。	

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
7. 用法及び用量に関連する注意 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. 用法及び用量に関連する注意 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、<u>維持血液透析を行っている患者を除き</u>、投与の中止を考慮すること。<u>なお、透析日に本剤を投与する際は、透析後に 1 日用量を投与すること。</u>[8.3、9.2.1、<u>9.2.2</u>、11.1.1、16.6.2 参照]
8. 重要な基本的注意 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. 重要な基本的注意 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<u>又は維持血液透析を行っていることを</u>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、<u>9.2.2</u>、<u>10.2</u>、11.1.1、16.6.2 参照]
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.2 腎機能障害患者 9.2.1 重度の腎機能障害<u>のある患者</u> 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. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.2 腎機能障害患者 9.2.1 重度の腎機能障害患者 エムトリシタビンの血中濃度が上昇する。<u>維持血液透析を行っていない重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 15mL/分以上 30mL/分未満）を対象とした臨床試験は実施していない。</u>[7.2、8.3、<u>10.2</u>、11.1.1、16.6.2 参照]

(新設)	<u>9.2.2 末期腎不全患者</u> <u>エムトリシタビン及びテノホビルの血中濃度が上昇する。ビクテグラビルの血中濃度が低下する。維持血液透析を行っていない末期腎不全患者（クレアチニンクリアランスが 15mL/分未満）を対象とした臨床試験は実施していない。[7.2、8.3、10.2、11.1.1、16.6.2 参照]</u>																		
10. 相互作用	10. 相互作用																		
10.2 併用注意（併用に注意すること）	10.2 併用注意（併用に注意すること）																		
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td></tr><tr><td>腎毒性を有する薬剤 [8.3、11.1.1 参照]</td><td>これらの薬剤との併用は避けることが望ましい。</td><td>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。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(略)	(略)	(略)	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。	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td></tr><tr><td>腎毒性を有する薬剤 [8.3、<u>9.2.1、9.2.2</u>、11.1.1 参照]</td><td>これらの薬剤との併用は避けることが望ましい。</td><td>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。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(略)	(略)	(略)	腎毒性を有する薬剤 [8.3、 <u>9.2.1、9.2.2</u> 、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。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
(略)	(略)	(略)																	
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。																	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
(略)	(略)	(略)																	
腎毒性を有する薬剤 [8.3、 <u>9.2.1、9.2.2</u> 、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。																	
16. 薬物動態	16. 薬物動態																		
16.6 特定の背景を有する患者	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	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	ビクテグラビル ²³⁾ : 中等度の肝機能障害を有する被験者 <u>にビクテグラビル 75mg を単回投与した際の</u> 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																		

有する被験者における薬物動態は検討していない。 エムトリシタビン：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、<u>テノホビル アラフェナミドの結合同型及び非結合同型の総 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（非結合同型）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）。</u> [9.3.1 参照]	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。 エムトリシタビン：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、<u>軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者にテノホビル アラフェナミド 25mg を単回投与した際の</u>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。<u>肝機能正常被験者と比べて、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者にテノホビル アラフェナミド 25mg を単回投与した際の</u>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。<u>肝機能正常被験者と比べて、重度の肝機能障害を有する被験者にテノホビル アラフェナミド 25mg を単回投与した際の</u>テノホビル アラフェナミドの結合同型及び非結合同型の総 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（非結合同型）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
---	---

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。 エムトリシタビン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。	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^{26,73)}：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<u>にビクテグラビル 75mg を単回投与した際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。維持血液透析を行っている末期腎不全（クレアチニンクリアランス：15mL/分未満）を有する HIV-1 感染症患者に本剤を 1 日 1 回反復投与した際の血漿中ビクテグラビルの結合型及び非結合型の総 C_{trough} は、腎機能正常 HIV-1 感染症患者と比べて 65%低かった⁷⁴⁾。</u> エムトリシタビン^{27,73)}：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<u>にエムトリシタビン 200mg を単回投与した際の 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。維持血液透析を行っている末期腎不全（クレアチニンクリアランス 15mL/分未満）を有する HIV-1 感染症患者にエルビテグラビル・コビスタット・エムトリシタビ</u>
---	---

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]	<u>ン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合剤（150・150・200・10mg）を 1 日 1 回反復投与した際の AUC_{tau} 及び C_{max} は、腎機能正常 HIV-1 感染症患者と比べてそれぞれ 438%及び 137%上昇した⁷⁵⁾。</u> テノホビル アラフェナミド^{28,29,73)}：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）を有する被験者にテノホビル アラフェナミド 25mg を単回投与した際のテノホビル 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。<u>腎機能正常 HIV-1 感染症患者と比べて、維持血液透析を行っている末期腎不全（クレアチニンクリアランス：15mL/分未満）を有する HIV-1 感染症患者にエルビテグラビル・コビススタット・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（150・150・200・10mg）を 1 日 1 回反復投与した際のテノホビルの AUC_{tau} 及び C_{max} は、それぞれ 27.0 倍及び 2.4 倍⁷⁵⁾、テノホビル アラフェナミドの AUC_{last} 及び C_{max} は、それぞれ 1.0 倍及び 1.1 倍であった⁷⁵⁾（外国人のデータ）。[7.2、8.3、9.2.1、9.2.2、11.1.1 参照]</u>
23. 主要文献 1) ～72)（略） （新設）	23. 主要文献 1) ～72)（略） <u>73) E/C/F/TAF, BIC/F/TAF ESRD: GS-US-292-1825</u> <u>74) BIKTARVY 米国添付文書</u> <u>75) Eron J et.al. Lancet HIV 2019; 6: e15-24</u>