

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤  
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配合錠

劇薬  
処方箋医薬品<sup>注)</sup>

**ツルバダ<sup>®</sup> 配合錠**  
**Truvada<sup>®</sup> Combination Tab.**

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中 エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300 mg （テノホビル ジソプロキシルとして 245 mg）含有
一般名	和名：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 洋名：Emtricitabine, Tenofovir Disoproxil Fumarate
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008年12月15日 薬価基準収載年月日：2009年9月25日 販売開始年月日：2005年4月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ギリアド・サイエンシズ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 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）

本IFは、2023年8月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ  
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」, 「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020 年 4 月改訂)

# 目次

I. 概要に関する項目	1	4. 用法及び用量に関連する注意	13
1. 開発の経緯	1	5. 臨床成績	14
2. 製品の治療学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	30
3. 製品の製剤学的特性	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	30
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	2. 薬理作用	30
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	VII. 薬物動態に関する項目	33
6. RMPの概要	3	1. 血中濃度の推移	33
II. 名称に関する項目	4	2. 薬物速度論的パラメータ	36
1. 販売名	4	3. 母集団(ポピュレーション)解析	37
2. 一般名	4	4. 吸収	37
3. 構造式又は示性式	4	5. 分布	38
4. 分子式及び分子量	5	6. 代謝	39
5. 化学名(命名法)又は本質	5	7. 排泄	40
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	5	8. トランスポーターに関する情報	41
III. 有効成分に関する項目	6	9. 透析等による除去率	41
1. 物理化学的性質	6	10. 特定の背景を有する患者	41
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	11. その他	42
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	7	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	43
IV. 製剤に関する項目	9	1. 警告内容とその理由	43
1. 剤形	9	2. 禁忌内容とその理由	43
2. 製剤の組成	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	43
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	43
4. 力価	9	5. 重要な基本的注意とその理由	43
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	46
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	7. 相互作用	48
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	8. 副作用	53
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	63
9. 溶出性	10	10. 過量投与	63
10. 容器・包装	10	11. 適用上の注意	63
11. 別途提供される資材類	11	12. その他の注意	63
12. その他	11	IX. 非臨床試験に関する項目	64
V. 治療に関する項目	12	1. 薬理試験	64
1. 効能又は効果	12	2. 毒性試験	65
2. 効能又は効果に関連する注意	12		
3. 用法及び用量	12		

<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>69</b>
1. 規制区分 .....	69
2. 有効期間 .....	69
3. 包装状態での貯法 .....	69
4. 取扱い上の注意 .....	69
5. 患者向け資材 .....	69
6. 同一成分・同効薬 .....	69
7. 国際誕生年月日 .....	69
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準 収載年月日, 販売開始年月日 .....	69
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容 .....	69
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びそ の内容 .....	70
11. 再審査期間 .....	70
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	70
13. 各種コード .....	70
14. 保険給付上の注意 .....	70
<b>XI. 文献</b> .....	<b>71</b>
1. 引用文献 .....	71
2. その他の参考文献 .....	72
<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>73</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	73
2. 海外における臨床支援情報 .....	78
<b>XIII. 備考</b> .....	<b>83</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあつ ての参考情報 .....	83
2. その他の関連資料 .....	83

## 略語集

略語	略語内容
AUC	濃度時間曲線下面積
AUC <sub>0-t</sub>	0 時間から最後の定量可能な濃度に到達した時間までの濃度時間曲線下面積
AUC <sub>0-∞</sub>	0 時間から無限時間まで外挿した濃度時間曲線下面積
BCRP	乳癌耐性蛋白
BMC	骨無機質含量
BMD	骨無機質密度
CK (CPK)	クレアチンキナーゼ
CL/F	見かけの全身クリアランス
CL <sub>cr</sub>	クレアチニンクリアランス
CL <sub>renal</sub>	腎クリアランス
C <sub>max</sub>	最高血漿中濃度
C <sub>min</sub>	最低血漿中濃度
CNS	中枢神経系
CYP	チトクローム P450
DAVG	時間加重平均変化量
DAVG <sub>24</sub>	ベースラインから 24 週までの時間加重平均変化量
DAVG <sub>48</sub>	ベースラインから 48 週までの時間加重平均変化量
HBV	B 型肝炎ウイルス
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
MRP4	多剤耐性関連タンパク質 4
OAT1	有機アニオントランスポーター1
OAT3	有機アニオントランスポーター3
PBMC	末梢血単核細胞
P-gp	P 糖蛋白
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤は、シチジン誘導体のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤であるエムトリシタビンと、アデノシン誘導体のヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤であるテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の配合剤である。両成分の単剤はそれぞれエムトリバカプセル 200 mg（以下、エムトリシタビン製剤と表記する）、ビリアード錠 300 mg（以下、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤と表記する）として、海外では米国ギリアド・サイエンシズ社により開発された。また、国内では日本たばこ産業株式会社が導入し、開発を進め、エムトリシタビン製剤は 2005 年 3 月に、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤は 2004 年 3 月に、それぞれ承認された。

ツルバダ配合錠は、HIV 感染症に対する多剤併用療法（HAART; highly active antiretroviral therapy）において、処方単剤の単純化や服薬負担の軽減を目的とし、エムトリシタビン製剤及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤の配合剤として開発された。海外では、ギリアド・サイエンシズ社により開発が進められ、米国では 2004 年 8 月に、ヨーロッパ（EU 加盟 25 ヶ国）では 2005 年 2 月に承認された。

一方、国内では、日本たばこ産業株式会社が導入し、海外のデータにより 2005 年 1 月に申請を行い、2005 年 3 月に承認された。なお、本剤の成分であるエムトリシタビンは 2004 年 10 月に、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩は 2003 年 12 月に希少疾病用医薬品の指定を受けた。

なお、「ツルバダ錠」の販売名を「ツルバダ配合錠」に変更し（2004 年 6 月 2 日付厚生労働省薬食発第 0602009 号「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」に基づく）、2008 年 12 月 15 日製造販売承認を取得した。また、2016 年 9 月 30 日（厚生労働省発薬生 0930 第 33 号）に第 14 条第 2 項第 3 号イからハマでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤 1 錠投与とエムトリシタビン製剤及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤の併用投与において生物学的同等性が確認されている。[「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項] 参照
- (2) エムトリシタビンの血中半減期は約 10 時間であり、活性型のエムトリシタビン 5'-三リン酸の細胞内半減期は約 39 時間であった（外国人による成績）。また、テノホビルの血中半減期は約 17 時間であり（外国人による成績）、活性型のテノホビル二リン酸の細胞内半減期は、休止期及び活性化されたヒト末梢血単核細胞（PBMC）でそれぞれ約 50 時間、10 時間であった（*in vitro*）。本剤の通常の用法は、1 日 1 回投与である。[「V. 3. 用法及び用量」、 「VII. 7. 排泄」の項] 参照
- (3) 海外において、抗レトロウイルス薬による治療未経験の HIV-1 感染症患者を対象とし、エファビレンツを併用薬とした、ジドブジン・ラミブジン配合剤との非盲検比較試験の 48 週間の間成績で、エムトリシタビン製剤+テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤は非劣性であった。[「V. 5. (4) 1) ① 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」の項] 参照
- (4) 使用成績調査（再審査終了時）において、総症例 2,645 例中 785 例（29.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、脂質異常症、肝機能異常及び下痢等であった。主な臨床検査値異常は、血中トリグリセリド増加、Al-P 増加等であった。  
また、外国における抗レトロウイルス薬による治療未経験の患者を対象とした比較試験において、エムトリシタビン製剤とテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤の投与群の 257 例中 84 例（32.7%）に副作用が認められた。主な副作用は悪心、下痢、疲労等であった。臨床検査値異常では、血中アミラーゼ増加、CK（CPK）増加、血中トリグリセリド増加等が多かった。また、重大な副作用として、腎不全又は重度の腎機能障害（0.3%：腎機能不全、腎不全、急性腎障害、近位腎尿管

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)、  
膵炎 (0.1%)、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) が報告  
されている。[「V. 5. (4) 1) ① エムトリシタビン+テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩」, 「V.  
5. (6) 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後デ  
ータベース調査, 製造販売後臨床試験の内容」, 「VIII. 8 副作用」の項] 参照

#### <参考>

##### <エムトリシタビン製剤の有効性・安全性>

- (1) 海外において、ラミブジンを含む抗レトロウイルス療法経験のある HIV-1 感染症患者 (HIV-1 RNA < 400 copies/mL) を対象とした臨床試験の 48 週間の成績で、ラミブジンからエムトリシタビンへの変更投与群は、ウイルス学的及び免疫学的指標においてラミブジン継続投与群と同等の効果を示した。[「V. 5. (4) 1) ② i) 303 試験: 安定した基礎療法 (Stable Background Therapy) にエムトリシタビン製剤又はラミブジンを併用した比較試験」の項] 参照
- (2) 海外において、抗レトロウイルス薬による治療未経験の HIV-1 感染症患者を対象とし、ジダノシン\*及びエファビレンツを併用薬とした臨床試験の 48 週間の成績で、エムトリシタビンはウイルス学的及び免疫学的指標において有効性を示した。[「V. 5. (4) 1) ② ii) 301A 試験: ジダノシン\*+エファビレンツ治療にエムトリシタビン製剤又はサニルブジン\*を併用した比較試験」の項] 参照

※国内では販売中止

- (3) 使用成績調査 (再審査終了時) において、46 例中 9 例 (19.6%) に副作用が認められた。主な副作用として胃腸障害が 3 例 (6.5%) であった。  
また、外国における抗レトロウイルス薬による治療経験患者及び治療未経験の患者を対象としたエムトリシタビンによる 2 つの比較試験において、本剤投与群の 580 例中 303 例 (52.2%) に副作用が認められた。主な副作用は下痢、浮動性めまい、悪心、腹痛、頭痛、不眠症、無力症等であった。また、重大な副作用として、乳酸アシドーシス (頻度不明<sup>注)</sup>) が報告されている。[「VIII. 8 副作用」の項] 参照

注) 外国における集計対象外の臨床試験にて報告された副作用

##### <テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤の有効性・安全性>

- (1) 海外において、ジドブジン関連耐性変異やラミブジン関連耐性変異を保有していた患者を含む、抗レトロウイルス療法経験のある HIV-1 感染症患者を対象としたプラセボとの二重盲検比較試験で、ウイルス学的指標においてテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩はプラセボに対し有意に優り、その効果は 48 週間の試験期間中持続した ( $p < 0.001$ , Wilcoxon の順位和検定)。[「V. 5. (4) 1) ③ i) 907 試験: 抗レトロウイルス薬による治療経験があり治療効果が不十分な患者を対象とした比較試験 (GS-99-907 試験)」の項] 参照
- (2) 海外において、抗レトロウイルス薬による治療未経験の HIV-1 感染症患者を対象とし、ラミブジン及びエファビレンツを併用薬とした、サニルブジン\*との二重盲検比較試験の 144 週間の成績で、ウイルス学的及び免疫学的指標においてテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩はサニルブジン\*と同等の効果を示した。[「V. 5. (4) 1) ③ ii) 903 試験: 抗レトロウイルス薬による治療未経験の患者を対象とした比較試験 (GS-99-903 試験)」の項] 参照

※国内では販売中止

- (3) 使用成績調査 (再審査終了時) において、987 例中 335 例 (33.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、高脂血症、高トリグリセリド血症、肝機能異常、高ビリルビン血症及び下痢等であった。主な臨床検査値異常は、血中ビリルビン増加、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中トリグリセリド増加及び血中アルカリホスファターゼ増加等であった。なお、重大な副作用として、腎不全又は重度の腎機能障害 (1.2%: 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), 膵炎 (0.2%) 及び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) が報告されている。

また, 外国における抗レトロウイルス薬による治療経験患者及び治療未経験の患者を対象とした3つの二重盲検比較試験の最大144週の評価において, 本剤投与群の912例中404例(44.3%)に副作用が認められた。主な副作用は悪心, 下痢, 無力症, 頭痛, 腹痛, 嘔吐, 錯感覚及び浮動性めまい等であり, 胃腸障害が多かった。自覚症状を伴わない臨床検査値異常では, CK (CPK) 増加, 血中トリグリセリド増加, 血中アミラーゼ増加等が多く認められた。[「VIII.8 副作用」の項] 参照

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は, 核酸系逆転写酵素阻害剤であるエムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の2成分を配合する製剤である。[「IV. 2. (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤」の項] 参照
- (2) 本剤の1錠投与でエムトリシタビンとテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の2成分が服用できることから, 服薬負担の軽減や, 服薬率の改善が期待できる。[「IV. 2. (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤」の項] 参照

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料, 最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

本剤は希少疾病用医薬品 (オーファンドラッグ) として指定されている。

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件  
該当しない
- (2) 流通・使用上の制限事項  
該当しない

### 6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ツルバダ<sup>®</sup>配合錠

#### (2) 洋名

Truvada<sup>®</sup> Combination Tab.

#### (3) 名称の由来

海外における商品名“Truvada”の表音から命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

エムトリシタビン（JAN）・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

Emtricitabine（JAN）・Tenofovir Disoproxil Fumarate（JAN）

#### (3) ステム（stem）

エムトリシタビン：

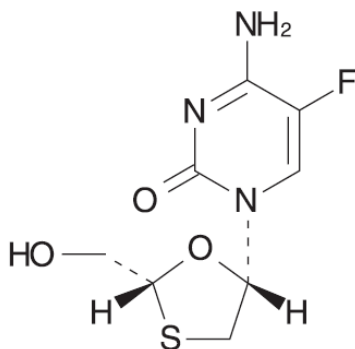
ヌクレオシド系抗ウイルス又は抗腫瘍薬，シタラビン又はアザラビン誘導体：-citabine

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：

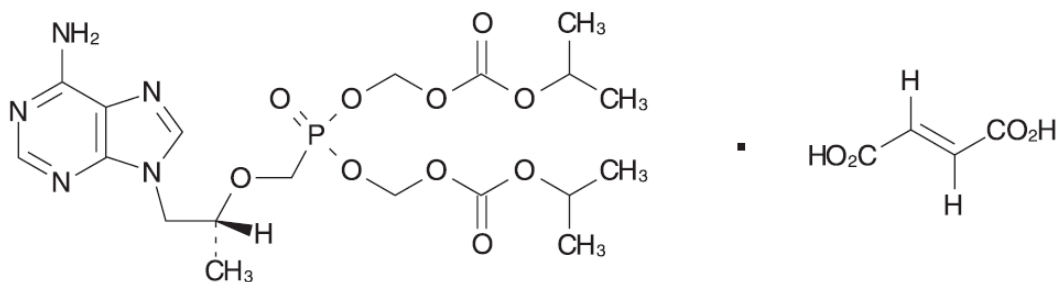
抗ウイルス薬：-vir

### 3. 構造式又は示性式

構造式： 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



#### 4. 分子式及び分子量

エムトリシタビン：

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

分子量：247.25

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：

分子式：C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub>P・C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量：635.51

#### 5. 化学名（命名法）又は本質

エムトリシタビン：

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

「IUPAC 命名法による」

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：

Bis(isopropoxycarbonyloxymethyl){[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phosphonate monofumarate 「IUPAC 命名法による」

#### 6. 慣用名，別名，略号，記号番号

エムトリシタビン：

同意語：cis-(-)-FTC, (-)-FTC

略号：FTC

記号番号：GS-9019, TP-0006

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：

同意語：bis-POC PMPA fumarate, PMPA Prodrug (fumarate salt)

略号：TDF

記号番号：GS-4331-05 (テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩)

GS-4331 (テノホビル ジソプロキシル)

### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

エムトリシタビン：白色～帯黄白色の粉末である。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

エムトリシタビン (25°C)：

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
水	112	溶けやすい
メタノール	113	溶けやすい
0.1 mol/L 塩酸	170	溶けやすい
0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液	115	溶けやすい
アセトニトリル	4	溶けにくい
酢酸イソプロピル	0.3	極めて溶けにくい

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 (室温)：

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
メタノール	69.1	やや溶けやすい
0.1 mol/L 塩酸	43.0	やや溶けやすい
エタノール (95)	35.0	やや溶けやすい
アセトン	23.9	やや溶けにくい
水	13.4	やや溶けにくい
水 (pH7.2 に調整したもの)	12.1	やや溶けにくい
0.01 mol/L リン酸塩緩衝液, pH3.6	11.5	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	<0.1	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

エムトリシタビン：

相対湿度 5～90%，室温 (25±0.1°C) 下で保存した結果，吸湿性は認められなかった。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：

相対湿度 92%，室温下で 37 日間保存した結果，吸湿性は認められなかった。

##### (4) 融点 (分解点)，沸点，凝固点

エムトリシタビン：

融点：約 155°C

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：

融点：114～118°C

##### (5) 酸塩基解離定数

エムトリシタビン：pKa=2.65

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：pKa=3.75

##### (6) 分配係数

エムトリシタビン：-0.43 (オクタノール/水)

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：1.25 (1-オクタノール/pH6.5 のリン酸塩緩衝液)

##### (7) その他の主な示性値

エムトリシタビン：

旋光度：-137.9° (1% w/v メタノール 25°C)

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：

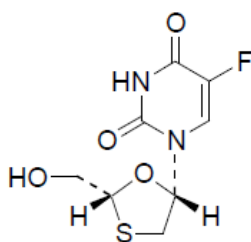
旋光度：-16.4° (2% w/v 0.1 mol/L 塩酸 20°C)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

エムトリシタビン：

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C・60%RH (長期保存試験)	24 ヶ月	エチレン酢酸ビニルコポリマー袋 (密閉) +高密度ポリエチレン容器	規格内
40°C・75%RH (加速試験)	6 ヶ月	エチレン酢酸ビニルコポリマー又は ポリエチレン袋 (密閉) +高密度ポリエチレン容器	規格内
総照度 180 万 Lux・hr, 総近紫外放射エネルギー 224 W・hr/m <sup>2</sup> (苛酷試験)	—	石英製ペトリ皿	光による影響は認められなかった。

(主な分解物) FTU



テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：

保存条件	保存期間	保存形態	結果
5°C (長期保存試験)	36 ヶ月	ポリエチレン袋 (密閉) +高密度ポリエチレン容器	規格内
25°C・60%RH (加速試験)	6 ヶ月	ポリエチレン袋 (密閉) +高密度ポリエチレン容器	規格内
120 万 Lux・hr 以上, 近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m <sup>2</sup> (苛酷試験)	—	ガラス製ペトリ皿, 石英製の蓋	光による影響は認められなかった。

(主な分解物) テノホビルモノエステル体

## 3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法

エムトリシタビン：赤外吸収スペクトル (臭化カリウム錠剤法)

3,420 cm<sup>-1</sup>, 1,694 cm<sup>-1</sup>, 1,625 cm<sup>-1</sup>, 1,520 cm<sup>-1</sup>, 1,092 cm<sup>-1</sup> 付近に吸収を認める。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：赤外吸収スペクトル (臭化カリウム錠剤法)

3,220 cm<sup>-1</sup>, 2,990 cm<sup>-1</sup>, 1,760 cm<sup>-1</sup>, 1,680 cm<sup>-1</sup>, 1,270 cm<sup>-1</sup>, 1,102 cm<sup>-1</sup> 付近に吸収を認める。

定量法

エムトリシタビン：液体クロマトグラフィー法

検出器：紫外吸光度計 (測定波長：282 nm)

カラム充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル

移動相 A：酢酸アンモニウム・酢酸・アセトニトリル

移動相 B：アセトニトリル・メタノール・酢酸

テノヒビル ジソプロキシシルフマル酸塩：液体クロマトグラフィー法  
検出器：紫外吸光光度計（測定波長：262 nm）  
カラム充填剤：フェニル化シリカゲル  
移動相 A, B：酢酸アンモニウム・酢酸・アセトニトリル




## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 剤形の外観及び性状

性状・剤形	青色のフィルムコーティング錠，長い楕円形の錠剤		
外形	 上面	 下面	 側面
サイズ	長径 約 19.2 mm, 短径 約 8.7 mm, 厚さ 約 7.1 mm, 重量 約 1,030 mg		

#### (3) 識別コード

GILEAD-701（上面に「GILEAD」，下面に「701」と記載）

#### (4) 製剤の物性

該当しない

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分 (1錠中)	エムトリシタピン 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300 mg (テノホビル ジソプロキシルとして 245 mg)
添加剤	クロスカルメロース Na, 乳糖, ステアリン酸 Mg, セルロース, 部分アルファ ー化デンプン, 青色 2 号, ヒプロメロース, 酸化チタン, トリアセチン

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### (1)各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C, 60%RH	36 ヶ月	高密度ポリエチレン瓶包装品	規格内
加速試験	40°C, 75%RH	6 ヶ月	高密度ポリエチレン瓶包装品	規格内
苛酷試験	総照度 120 万 Lux・hr 以上, 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m <sup>2</sup> 以上	—	ペトリ皿 (開放)	光による影響は認められなかった。

### (2) 開封後の安定性

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	30°C, 75%RH	6 週間	高密度ポリエチレン瓶包装品 / 開栓*	規格内

\* : 開封してインダクションシール除去

### (3) 無包装状態での安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C, 60%RH	5 日	ペトリ皿 (開放)	規格内

高密度ポリエチレン瓶包装品より取り出してペトリ皿 (開放) で保存した。

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

## 9. 溶出性

方法 : 日局「溶出試験法 (パドル法)」

回転数 50 rpm

試験液 0.01 mol/L 塩酸溶液 900 mL

結果 : エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩ともに 85%以上 (30 分)

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

本剤のボトルは, チャイルドレジスタンス仕様になっている。キャップを上部から押しながら左に回転させ, 開封する。

### (2) 包装

ツルバダ配合錠 : 30 錠 / 瓶 [乾燥剤入り]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

プラスチック容器 — 容 器 : ポリエチレン

パッキン : ポリプロピレン

キャップ : ポリプロピレン



11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー法

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

HIV-1 感染症

(解説)

本剤の有効成分であるエムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩は、HIV-1 感染症の治療薬として、それぞれ承認されている。

本剤 1 錠と、エムトリシタビン製剤 (200 mg) 1 カプセル及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤 (300 mg) 1 錠の併用との生物学的同等性を確認した海外第 I 相試験 (GS-US-104-0172 試験)、エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩との間の薬物相互作用を確認した海外第 I 相試験 (FTC-114 試験) 及び抗レトロウイルス薬による治療未経験の患者を対象とし、エファビレンツにエムトリシタビン製剤+テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤又はジドブジン・ラミブジン配合剤を併用した海外第 III 相試験 (934 試験) に基づき設定した。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

通常、成人には 1 回 1 錠 (エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩として 300 mg を含有) を 1 日 1 回経口投与する。なお、投与に際しては必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤は、エムトリシタビンとテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩の配合剤である。

海外第 I 相試験 (GS-US-140-0172 試験) において、本剤 1 錠と、エムトリシタビン製剤 (200 mg) 1 カプセル及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤 (300 mg) 1 錠の併用における生物学的同等性が確認され、海外第 I 相試験 (FTC-114 試験) において、エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩の間には、薬物相互作用は認められていないことが確認された。また、海外第 III 相試験 (934 試験) では、抗レトロウイルス薬による治療未経験の患者に、エムトリシタビン製剤 (200 mg) 及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤 (300 mg) を投与し、本剤の有効性及び安全性が確認されている。

以上より、エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩の用法及び用量と同じく、本剤の用法及び用量を「1 回 1 錠 (エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩として 300 mg を含有) を 1 日 1 回経口投与」と設定した。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤はエムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩の固定用量を含有する配合剤であるので、エムトリシタビン又はテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩の個別の用法・用量の調節が必要な患者には、個別のエムトリシタビン製剤（エムトリバ®カプセル 200 mg）又はテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤（ビリアード®錠 300 mg）を用いること。

7.2 本剤の成分を含む製剤と併用しないこと。また、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩を含む製剤についても併用しないこと。

7.3 本剤の有効成分であるエムトリシタビンの薬剤耐性を含むウイルス学的特性はラミブジンと類似しているため、本剤とラミブジンを含む製剤を併用しないこと。また、ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を含む抗 HIV 療法においてウイルス学的効果が得られず、HIV-1 逆転写酵素遺伝子の M184V/I 変異が認められた場合、ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を本剤に変更することのみで効果の改善は期待できない。

7.4 腎機能障害のある患者では、エムトリシタビン製剤及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤の薬物動態試験においてエムトリシタビンとテノホビルの血中濃度が上昇したとの報告があるので、腎機能の低下に応じて、次の投与方法を目安とする（外国人における薬物動態試験成績による）。[8.3, 9.2.1, 10.2, 11.1.1, 16.6.1 参照]

クレアチニンクリアランス (CLcr)	投与方法
50 mL/min 以上	本剤 1 錠を 1 日 1 回投与
30~49 mL/min	本剤 1 錠を 2 日間に 1 回投与
30 mL/min 未満又は血液透析患者	本剤は投与せず、エムトリシタビン製剤及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤により、個別に用法・用量の調節を行う

7.5 核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) 3 成分のみを用いる一部の治療は、NRTI2 成分に非核酸系逆転写酵素阻害薬又は HIV-1 プロテアーゼ阻害薬を併用する併用療法と比べて、概して効果が低いことが報告されているので、本剤と他の NRTI1 成分のみによる治療で効果が認められない場合には他の組み合わせを考慮すること。

##### (解説)

7.1. クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の腎機能障害患者又は血液透析患者等エムトリシタビン又はテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩の個別の用法及び用量の調節が必要な患者には、本剤の使用が適切でないため設定した。

7.2. 本剤の有効成分と同一の成分を同時併用した場合、その成分が過量投与となる可能性があるため、本剤の成分を含む製剤と併用しないこと。また、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩は、本剤の有効成分であるテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩と同様にテノホビルのプロドラッグであるため、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含む製剤についても併用しないこと。

7.3. エムトリシタビンにより選択される HIV-1 逆転写酵素遺伝子の耐性変異はラミブジンと同様に M184V/I が主であり、エムトリシタビンとラミブジンの薬剤耐性を含むウイルス学的特性は類似していることから、本剤とラミブジンを含む製剤は併用しないこと。また、ラミブジンと本剤の有効成分であるテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を含む抗 HIV 療法において、ウイルス学的効果が得られず、HIV-1 逆転写酵素遺伝子の M184V/I 変異が認められた場合には、他の併用薬剤を変更せずに、ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を本剤に変更するのみ

では、効果の改善は期待できない。

- 7.4. 腎機能障害患者を対象としたエムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩の単剤による個別の臨床試験では、クレアチニンクリアランスが 30~49 mL/min の患者群での薬物動態パラメータに基づいたシミュレーションにより、それぞれ 48 時間毎に 1 回の投与間隔が設定されている。エムトリシタビンとテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩の薬物相互作用は認められず、本剤 1 錠と、エムトリシタビン製剤 (200 mg) 1 カプセル及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤 (300 mg) 1 錠の併用との生物学的同等性も確認されていることから、クレアチニンクリアランスが 30~49 mL/min の患者への投与方法の目安として、本剤 1 錠を 2 日間に 1 回投与と設定した。

クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の腎機能障害患者又は血液透析患者には、本剤の至適な投与間隔、用量調節は設定されておらず、2 成分の個別製剤による用法及び用量の調節が必要である。

[「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項] 参照

- 7.5. 抗レトロウイルス薬による治療未経験の患者において、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩とジダノシン<sup>※</sup>、ラミブジン又はテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩とラミブジン、アバカビルの 3 剤併用により、初期のウイルス学的応答の欠如が高頻度に認められたとの報告がある。エムトリシタビンはラミブジンに構造的に類似していることから、本剤をラミブジンの代替としてこれらの組合せに使用した場合、同様の現象を示す可能性がある。また、これらの組合せ以外にも核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) 3 剤のみを用いた併用療法が、NRTI 2 剤とプロテアーゼ阻害剤又は非核酸系逆転写酵素阻害剤による併用療法と比較し、有効性に劣るとの報告がある。

※国内では販売中止

## 5. 臨床成績

### <外国人における成績>

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(参考 生物学的同等性試験)<sup>1)</sup>

健康成人 39 例を対象とし、空腹時に本剤 (エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 300 mg を含有する配合剤) 1 錠、及び空腹時にエムトリシタビン製剤 (200 mg) 1 カプセル及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤 (300 mg) 1 錠を併用投与し、生物学的同等性を評価した。本剤投与時とエムトリシタビン製剤及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤の併用投与時におけるエムトリシタビン及びテノホビルの  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  は、生物学的同等性の判定基準 (平均値の比の 90%信頼区間が 80%~125%の範囲内) を満たし、生物学的同等性が示された。

### (3) 用量反応探索試験

#### 1) エムトリシタビン製剤

101 試験, 102 試験: 短期単独投与試験<sup>2)3)</sup>

2つの臨床試験で101例の患者に1日あたり25~400 mgのエムトリシタビン製剤を単独療法として10~14日間投与し、エムトリシタビンの*in vivo* 活性を評価した。用量依存的な抗ウイルス作用が認められ、血漿中 HIV-1 RNA 量の試験開始時からの減少の中央値は、1日投与量25 mg (1日1回投与) ~400 mg (200 mg 1日2回投与) で1.3~1.9 log<sub>10</sub> copies/mLであり、200 mg 1日1回投与で1.6~1.9 log<sub>10</sub> copies/mLであった。

\*エムトリシタビン製剤の承認されている用法及び用量は1回200 mg 1日1回投与である。

#### 2) テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤

902 試験: 標準的治療にテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤又はプラセボを併用した比較試験<sup>4)</sup>

抗レトロウイルス薬による治療を経験した患者186例を対象とし、継続中の抗レトロウイルス薬による治療にテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤(75 mg, 150 mg 又は300 mg 1日1回投与) 又はプラセボを24週間併用した結果、ウイルス学的指標においてテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤投与群はいずれの投与量においてもプラセボ投与群と比べ有意に優れていたが、300 mg 投与群でその効果は最大であった。

\*テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤の承認されている用法及び用量は1回300 mg 1日1回投与である。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### ①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

934 試験：エファビレンツにエムトリシタビン製剤+テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤又はジドブジン・ラミブジン配合剤を併用した比較試験<sup>5)</sup>

目的	抗レトロウイルス薬による治療未経験の患者を対象に、エファビレンツにエムトリシタビン製剤+テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤又はジドブジン・ラミブジン配合剤を併用した際の非劣性を評価する。
試験デザイン	第Ⅲ相・無作為化・非盲検・多施設・並行群間・実薬対照試験
対象	抗レトロウイルス薬による治療未経験の HIV-1 感染症患者 (511 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・抗レトロウイルス薬による治療未経験の者</li><li>・スクリーニング時に血漿中 HIV-1 RNA 量が &gt;10,000 copies/mL</li><li>・Cockcroft-Gault 式により算出したクレアチニンクリアランスが <math>\geq 50</math> mL/min</li></ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・非核酸系逆転写酵素阻害剤、核酸系逆転写酵素阻害剤又はプロテアーゼ阻害剤による前治療歴のある者</li><li>・ベースラインから 30 日以内に新たな AIDS 指標疾患 (CD4 基準に基づく場合を除く) があると診断された者</li><li>・腎毒性薬、プロベネシド、全身化学療法薬、全身コルチコステロイド、インターロイキン-2 又はエファビレンツと相互作用のある薬剤による継続的治療を受けている者</li><li>・妊娠中又は授乳中の女性</li><li>・皮膚カポジ肉腫又は基底細胞癌以外の悪性腫瘍がある者。生検でカポジ肉腫が確認された者は適格としたが、ベースライン前 30 日以内にカポジ肉腫に対する全身療法を受けておらず、試験期間中に全身療法を開始する予定がない。</li><li>・腎疾患又は骨疾患の既往がある者</li></ul>
試験方法	<p>エファビレンツにエムトリシタビン製剤+テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤を投与する群 (エムトリシタビン製剤+テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤投与群) 又はエファビレンツにジドブジン・ラミブジン配合剤を投与する群 (ジドブジン・ラミブジン配合剤投与群) に 1:1 の割合で無作為化し、下記の用量で各製剤を投与した。</p> <p>患者はスクリーニング時の CD4 リンパ球数 (<math>&lt; 200</math> cells/mm<sup>3</sup> 又は <math>\geq 200</math> cells/mm<sup>3</sup>) で層別化された。</p> <p>エムトリシタビン製剤+テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤投与群： エファビレンツ 600 mg+エムトリシタビン製剤 200 mg+テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤 300 mg をそれぞれ 1 日 1 回経口投与</p> <p>ジドブジン・ラミブジン配合剤投与群： エファビレンツ 600 mg を 1 日 1 回+ジドブジン・ラミブジン配合剤 300・150 mg を 1 日 2 回をそれぞれ経口投与</p> <p>エファビレンツに関連する CNS 毒性が発現した場合は、ネビラピン 200 mg 1 日 2 回 (ネビラピンの添付文書に従う) に変更した。</p> <p>試験期間：48 週間</p>

主要評価項目	FDA Time to Loss of Virologic Response (TLOVR) 解析アルゴリズムによる試験開始後 48 週時点の血漿中 HIV-1 RNA 量が <400 copies/mL の患者の割合
主な副次評価項目	<有効性> 試験開始後 48 週時点の血漿中 HIV-1 RNA 量が <50 copies/mL の患者の割合 <安全性> 有害事象, 臨床検査
解析計画	有効性の主要評価項目は, 48 週時点での血漿中 HIV-1 RNA 量が <400 copies/mL を達成した各治療群の患者の割合として要約した。両治療群の同等性は, 48 週時点での血漿中 HIV-1 RNA 量が <400 copies/mL を達成した各治療群の患者の割合の群間差 (エムトリシタビン製剤+テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤投与群-ジドブジン・ラミブジン配合剤投与群) に基づきスクリーニング時の CD4 リンパ球数により層別化した両側 95%信頼区間で評価した。同等性の定義は, 0.15 の Δ を用いた。すなわち, 下限信頼限界が $\geq -0.15$ であれば, エムトリシタビン製剤+テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤投与群はジドブジン・ラミブジン配合剤投与群に対し同等であるとした。この解析は, intent-to-treat (ITT) 集団を用いた。

## 結果

### <患者背景>

患者の平均年齢は 38 歳, 86%が男性であり, 59%が白人, 23%が黒人であった。試験開始時の平均 CD4 リンパ球数は, 245 cells/mm<sup>3</sup>, 血漿中 HIV-1 RNA 量の中央値は 5.01 log<sub>10</sub> copies/mL であった。試験開始時の CD4 リンパ球数が <200 cells/mm<sup>3</sup> の患者は 41%, 血漿中 HIV-1 RNA 量が >100,000 copies/mL の患者は 51%であった。

### <有効性>

試験開始時にエファビレンツ抵抗性を有していなかった患者の試験開始後 48 週の結果を表に示す。

934 試験臨床試験結果 (48 週評価)

結果	エムトリシタビン製剤+テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤投与群 (244 例)	ジドブジン・ラミブジン配合剤投与群 (243 例)
有効例 <sup>注 1)</sup>	84%	73%
無効例 <sup>注 2)</sup>	2%	4%
再上昇例	1%	3%
無反応例	0%	0%
他剤変更例	1%	1%

注 1) 血漿中 HIV-1 RNA 量が <400 copies/mL に至り試験開始後 48 週まで維持していた症例

注 2) 血漿中 HIV-1 RNA 量が <400 copies/mL に至らなかった症例及び至った後に再上昇した症例

また, 試験開始後 48 週の血漿中 HIV-1 RNA 量が <50 copies/mL であった患者の比率は, エムトリシタビン製剤+テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤投与群で 80%, ジドブジン・ラミブジン配合剤投与群で 70%であった。

さらに, 試験開始後 48 週の CD4 リンパ球数の平均増加量は, エムトリシタビン製剤+テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤投与群で 190 cells/mm<sup>3</sup>, ジドブジン・ラミブジン配合剤投与群で 158 cells/mm<sup>3</sup>であった。試験開始後 48 週で CDC 分類のカテゴリー C の事象を発現した症例は, エ

ムトリシタビン製剤+テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤投与群で7例，ジドブジン・ラミブジン配合剤投与群で5例であった。

#### <安全性>

副作用発現頻度は，エムトリシタビン製剤+テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤投与群で32.7% (84/257例) であった。主な副作用は，悪心 10.9% (28/257例) ，下痢 7.0% (18/257例) 及び疲労 3.1% (8/257例) であった。

有害事象による中止例は，エムトリシタビン製剤+テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤投与群で4%，ジドブジン・ラミブジン配合剤投与群で9%であり，その他の理由による中止例<sup>注3)</sup>はそれぞれ10%及び14%であった。

死亡例はエムトリシタビン製剤+テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤投与群で1%未満，ジドブジン・ラミブジン配合剤投与群で1%であった。

注3) 患者追跡不能例，患者申出による脱落例，服薬不良例，プロトコール不遵守例等



## ②エムトリシタビン製剤

i) 303 試験：安定した基礎療法（Stable Background Therapy）にエムトリシタビン製剤又はラミブジンを併用した比較試験<sup>6)</sup>

目的	エムトリシタビン製剤とラミブジンの抗ウイルス効果の同等性を、48 週時点での血漿 HIV-1 RNA 量が $\leq 400$ copies/mL の患者の割合により評価する。
試験デザイン	第Ⅲ相・無作為化・非盲検・多施設・並行群間試験
対象	試験参加前にラミブジンを含む抗レトロウイルス薬の 3 剤併用療法（ラミブジン+サニルブジン*又はジドブジン+プロテアーゼ阻害剤又は非核酸系逆転写酵素阻害剤）を 12 週間以上受けており、血漿中 HIV-1 RNA 量が $< 400$ copies/mL の患者（440 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング時に血漿中 HIV-1 RNA 量が<math>&lt; 400</math> copies/mL</li> <li>・18 歳以上</li> <li>・試験参加前にラミブジン+サニルブジン*又はジドブジン+プロテアーゼ阻害剤又は非核酸系逆転写酵素阻害剤を 12 週間以上受けており安定している者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・妊娠中又は授乳中の女性</li> <li>・末梢神経障害のある者</li> <li>・重度の慢性下痢又は 30 日以内の臨床的に重大な急性の医学的事象のある者</li> <li>・Hydroxyurea を服用中の者</li> <li>・スクリーニング時の以下の臨床検査値異常のある者 <ul style="list-style-type: none"> <li>－ヘモグロビン値が<math>&lt; 9.2</math> g/dL（男性），<math>&lt; 8.8</math> g/dL（女性）</li> <li>－好中球数が<math>&lt; 1,000 \times 10^6</math> cells/L</li> <li>－血小板数が<math>&lt; 75 \times 10^9</math>/L</li> <li>－ALT 又は AST が正常値上限の 5 倍以上</li> <li>－クレアチニンが正常値上限の 1.6 倍以上</li> <li>－膾アミラーゼが正常値上限の 1.6 倍以上</li> <li>－総ビリルビンが<math>\geq 1.6</math> mg/dL（インジナビル*を服用していない場合），<math>\geq 3.0</math> mg/dL（インジナビル*を服用している場合）</li> </ul> </li> </ul>
試験方法	<p>ラミブジン（150 mg 1 日 2 回投与）を継続する投与群，又はラミブジンをエムトリシタビン製剤（200 mg 1 日 1 回投与）へ変更する投与群のいずれかに 1：2 の比率で患者を無作為に割り付けた。</p> <p>無作為化にあたり、試験前のレジメンにおけるプロテアーゼ阻害剤又は非核酸系逆転写酵素阻害剤の使用、及びスクリーニング時に測定された血漿中 HIV-1 RNA 量に基づいて層別化した。</p> <p>すべての患者が各自の安定した基礎療法（Stable Background Therapy：サニルブジン*又はジドブジン+プロテアーゼ阻害剤又は非核酸系逆転写酵素阻害剤）を継続した。</p> <p>試験期間：48 週間</p>
主要評価項目	試験開始後 48 週時点まで、血漿中 HIV-1 RNA 量が $\leq 400$ copies/mL で継続的に抑制された患者の比率
解析計画	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Intent-to-treat（ITT）集団は、少なくとも 1 回の治験薬を投与された無作為化された全患者とした。フォローアップ未完了のためデータが欠落した患者は「失敗」とみなした。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性の主要評価項目の治療群間の比較は、血漿中 HIV-1 RNA 量が<math>\leq 400</math> copies/mL の患者の割合の差について、層別調整両側 95%信頼区間を用いた。未調整の信頼区間も計算し、感度分析の一部として用いた。</li> <li>・有害事象は COSTART 辞書 (Version5.0) を用いてコード化し、器官分類別にグループ化した。</li> </ul>
--	---

※国内では販売中止

## 結果

### <患者背景>

患者の平均年齢は 42 歳 (範囲 22~80 歳)、86%が男性であり、白人は 64%、アフリカ系アメリカ人は 21%、ヒスパニックは 13%であった。試験開始時の平均 CD4 リンパ球数は  $527 \text{ cells/mm}^3$  (範囲  $37 \sim 1,909 \text{ cells/mm}^3$ )、血漿中 HIV-1 RNA 量の中央値は  $1.7 \log_{10} \text{ copies/mL}$  (範囲  $1.7 \sim 4.0 \log_{10} \text{ copies/mL}$ ) であった。抗レトロウイルス薬による前治療の継続期間の中央値は 27.6 カ月であった。

### <有効性>

試験開始後 48 週の結果を表に示す。

303 試験臨床試験結果 (48 週評価)

結果		エムトリシタビン製剤投与群 (294 例)	ラミブジン投与群 (146 例)
有効例 <sup>注1)</sup>	HIV-1 RNA 量 $\leq 400$ copies/mL	77%	82%
	層別調整両側 95%信頼区間 (%)	-10.0~4.7	
	HIV-1 RNA 量 $\leq 50$ copies/mL	67%	72%
	層別調整両側 95%信頼区間 (%)	-11.0~5.7	
無効例 <sup>注2)</sup>		7%	8%
群間差 (%)		-0.6	
層別調整両側 95%信頼区間 (%)		-4.4~3.1	

注 1) 血漿中 HIV-1 RNA 量が $\leq 400$  copies/mL (又は $\leq 50$  copies/mL) に至り試験開始後 48 週まで維持していた症例

注 2) 血漿中 HIV-1 RNA 量が $\leq 400$  copies/mL に至らなかった症例及び至った後に再上昇した症例

試験開始後 48 週の CD4 リンパ球数の平均増加量は、エムトリシタビン製剤投与群で  $29 \text{ cells/mm}^3$ 、ラミブジン投与群で  $61 \text{ cells/mm}^3$  であった。また、試験開始後 48 週までに CDC 分類のカテゴリー C の事象を新たに発現した症例は、エムトリシタビン製剤投与群で 2 例 (0.7%)、ラミブジン投与群で 2 例 (1.4%) であった。

### <安全性>

有害事象の大部分は軽度~中等度であった。

有害事象による中止例は、エムトリシタビン製剤投与群で 4%、ラミブジン投与群で 0%であり、その他の理由による中止例<sup>注3)</sup>はそれぞれ 12%及び 10%であった。

死亡例はラミブジン投与群の 1 例であったが、ヘロインの過剰摂取であり、治験責任医師により治験薬との関連性はないと判断された。

注 3) 患者追跡不能例、患者申出による脱落例、服薬不良例、プロトコール不遵守例等

ii) 301A 試験：ジダノシン<sup>®</sup>+エファビレンツ治療にエムトリシタビン製剤又はサニルブジン<sup>®</sup>を併用した比較試験<sup>7)</sup>

目的	核酸系逆転写酵素阻害剤（ジダノシン <sup>®</sup> ）及び非核酸系逆転写酵素阻害剤（エファビレンツ）を含むバックグラウンドレジメンを継続しながら、エムトリシタビン製剤の有効性及び安全性を、サニルブジン <sup>®</sup> と比較して評価する。
試験デザイン	第Ⅲ相・無作為化・二重盲検・多施設・実薬対照試験
対象	抗レトロウイルス薬による治療未経験の HIV-1 感染症患者（571 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18 歳以上</li> <li>・スクリーニング時に血漿中 HIV-1 RNA 量が<math>\geq 5,000</math> copies/mL の抗レトロウイルス薬による治療未経験の者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング時に肝機能、血液学的又は腎機能に重度の異常が認められた者</li> </ul>
試験方法	<p>エムトリシタビン製剤投与群とサニルブジン<sup>®</sup>投与群に 1:1 の比率で患者を無作為に割り付けた。</p> <p>エムトリシタビン製剤投与群：</p> <p>エムトリシタビン製剤（200 mg 1 日 1 回）＋サニルブジン<sup>®</sup>のプラセボ製剤（1 日 2 回）＋ジダノシン<sup>®</sup>（体重 60kg 以上は 400 mg, 60kg 未満は 250 mg 1 日 1 回）＋エファビレンツ（600 mg 1 日 1 回）</p> <p>サニルブジン<sup>®</sup>投与群：</p> <p>エムトリシタビンのプラセボ製剤（1 日 1 回）＋サニルブジン<sup>®</sup>（体重 60kg 以上は 40 mg, 60kg 未満は 30 mg 1 日 2 回）＋ジダノシン<sup>®</sup>（体重 60kg 以上は 400 mg, 60kg 未満は 250 mg 1 日 1 回）＋エファビレンツ（600 mg 1 日 1 回）</p> <p>患者はスクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量及び地域で層別化された。</p> <p>試験期間：48 週間以上</p>
主要評価項目	試験開始後 48 週時点の、血漿中 HIV-1 RNA 量が $\leq 50$ copies/mL の患者の割合
解析計画	<ul style="list-style-type: none"> <li>・解析のための主要集団 [Intent-to-Treat (ITT) 集団] は、盲検下で治験薬を 1 回以上投与されたすべての無作為化された患者とした。主要解析は、48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が検出限界以下の患者の割合の差に対する層別調整（無作為化層）95%信頼区間を用いて実施した。48 週時の有効性の横断的解析に加え、本試験全体（すべての時点で入手可能なデータ）の解析を実施した（試験全体に対する ITT 集団）。</li> <li>・有害事象は COSTART 辞書（Version5.0）を用いてコード化し器官分類別にグループ化した。</li> </ul>

結果

<患者背景>

患者の平均年齢は 36 歳（範囲 18～69 歳）、85%が男性であり、白人は 52%、アフリカ系アメリカ人は 16%、ヒスパニックは 26%であった。試験開始時の平均 CD4 リンパ球数は 318 cells/mm<sup>3</sup>（範囲 5～1,317 cells/mm<sup>3</sup>）、血漿中 HIV-1 RNA 量の中央値は 4.9 log<sub>10</sub> copies/mL（範囲 2.6～7.0 log<sub>10</sub> copies/mL）、血漿中 HIV-1 RNA 量が $> 100,000$  copies/mL の患者は 38%、CD4 リンパ球数が $< 200$  cells/mm<sup>3</sup>の患者は 31%であった。

<有効性>

試験開始後 48 週の結果を表に示す。

301A 試験臨床試験結果 (48 週評価)

結果		エムトリシタビン製剤 投与群 (286 例)	サニルブジン※投与群 (285 例)
有効例 <sup>注1)</sup>	HIV-1 RNA 量 ≤ 400 copies/mL	81%	68%
	群間差 (%)	-13.3	
	層別調整両側 95%信頼区間 (%)	-20.1 ~ -6.5	
	HIV-1 RNA 量 ≤ 50 copies/mL	78%	59%
	群間差 (%)	-19.4	
	層別調整両側 95%信頼区間 (%)	-26.7 ~ -12.1	
無効例 <sup>注2)</sup>		3%	11%

注 1) 血漿中 HIV-1 RNA 量が ≤ 400 copies/mL (又は ≤ 50 copies/mL) に至り試験開始後 48 週まで維持していた症例

注 2) 血漿中 HIV-1 RNA 量が ≤ 400 copies/mL に至らなかった症例及び至った後に再上昇した症例

試験開始後 48 週の CD4 リンパ球数の平均増加量は、エムトリシタビン製剤投与群で 153.4 cells/mm<sup>3</sup>, サニルブジン※投与群で 119.6 cells/mm<sup>3</sup> であった。また、試験開始後 48 週までに CDC 分類のカテゴリー C の事象を新たに発現した症例は、エムトリシタビン製剤投与群で 4 例 (1.4%), サニルブジン※投与群で 7 例 (2.5%) であった。

<安全性>

有害事象による中止例はエムトリシタビン製剤投与群で 7%, サニルブジン※投与群で 13%, その他の理由による中止例<sup>注3)</sup>はそれぞれ 9%及び 8%であった。

サニルブジン※投与群の 2 例に死亡が報告された。1 例は胆石症、創傷感染及び裂開に対する外科手術後の死亡であり、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。別の 1 例は肺炎及び乳酸アシドーシスに続発した代謝性アシドーシスによる死亡であり、治験責任医師により代謝性アシドーシスは盲検下の治験薬の使用はおそらく関連があり、ジダノシン※及びイブプロフェンの使用は関連があり得る、エファビレンツの使用は関連が低いと判断された。

注 3) 患者追跡不能例, 患者申出による脱落例, 服薬不良例, プロトコール不遵守例等

※国内では販売中止

③テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤

i) 907 試験：抗レトロウイルス薬による治療経験があり治療効果が不十分な患者を対象とした比較試験 (GS-99-907 試験)<sup>8)</sup>

目的	抗レトロウイルス薬による治療を受けているにもかかわらずウイルス学的抑制が得られていない患者を対象として、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の有効性と安全性をプラセボと比較検討する。
試験デザイン	第 III 相・無作為化・二重盲検*・多施設共同・プラセボ対照試験 ※投与 24 週まで（プラセボ投与群は試験開始後 24 週目よりプラセボからテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤へと変更された。）
対象	抗レトロウイルス薬による治療を受けている成人 HIV-1 感染症患者（550 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 18 歳から 65 歳までの者</li> <li>・ 無作為化の少なくとも 8 週間前より一定の抗レトロウイルス療法（4 剤以下）を受けており、血漿中 HIV-1 RNA 量が 400～10,000 copies/mL である者</li> <li>・ 血清クレアチニン濃度が <math>\leq 133 \mu\text{mol/L}</math>（1.5 mg/dL）である者</li> <li>・ クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式を使用）が <math>\geq 60 \text{ mL/min}</math></li> <li>・ 絶対好中球数が <math>\geq 1.000 \times 10^9 \text{ cells/L}</math></li> <li>・ 血小板数が <math>\geq 50.0 \times 10^9 \text{ cells/L}</math></li> <li>・ ヘモグロビン値 <math>\geq 80 \text{ g/L}</math></li> <li>・ 総ビリルビン値 <math>\leq 26 \mu\text{mol/L}</math>（1.5 mg/dL）</li> <li>・ 血清リン値 <math>\geq 0.71 \text{ mmol/L}</math>（2.2 mg/dL）</li> <li>・ アラニンアミノトランスフェラーゼ値 <math>&lt; 108 \text{ U/L}</math></li> <li>・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値 <math>&lt; 90 \text{ U/L}</math></li> <li>・ 妊娠可能な女性では血清妊娠検査が陰性の者</li> <li>・ 1 年を超える余命が見込める者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 妊娠中又は授乳中の者</li> <li>・ 過去にテノホビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、アデホビル ジピボキシルの静注を用いた臨床試験に参加したことがある者</li> <li>・ 試験組み入れ時から 30 日以内に予防接種を受けたことがある者</li> <li>・ 試験組み入れ時から 30 日以内に AIDS を定義する活動性の疾患がある者</li> </ul>
試験方法	<p>二重盲検期（～24 週）：継続中の抗レトロウイルス薬による治療にテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤（300 mg 1 日 1 回投与）又はプラセボを併用する群に 2：1 の比率で患者を無作為に割り付けた。</p> <p>非盲検期（24～48 週）：プラセボ投与群は、すべてテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤投与へと変更された。</p> <p>投与期間：48 週間</p>
主要評価項目	ベースラインから 24 週までの HIV-1 RNA 量の時間加重平均変化量（DAVG <sub>24</sub> ）
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 試験開始後 24 週及び 48 週の血漿中 HIV-1 RNA 量が <math>&lt; 50 \text{ copies/mL}</math> であった患者の比率</li> <li>・ 試験開始後 24 週及び 48 週の血漿中 HIV-1 RNA 量が <math>&lt; 400 \text{ copies/mL}</math> であった患者の比率</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ベースラインから48週までのHIV-1 RNA量の時間加重平均変化量 (DAVG<sub>48</sub>)</li> <li>・試験開始後24週及び48週のCD4リンパ球数の時間加重平均変化量(DAVG<sub>24</sub>及びDAVG<sub>48</sub>)</li> </ul>
解析計画	<p>Intent-to-treat (ITT) 集団は治験薬が少なくとも1回投与された有効性解析の主な対象となったすべての患者、as-treated 集団は治験薬が少なくとも1回投与された患者としたが治験薬の恒久的な中止又は他の抗レトロウイルス薬を追加した後のすべてのデータは除外した患者として、データを解析した。また、安全性解析対象集団は治験薬が少なくとも1回投与されたすべての患者とした。</p> <p>主要評価項目である DAVG<sub>24</sub> は、ベースラインからの時間加重平均値とベースライン値との差とした。90%以上の検出力で DAVG<sub>24</sub> における 0.25 log<sub>10</sub> copies/mL の群間差を検出するため、ITT 集団 550 例の患者を 2 対 1 でテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤投与群とプラセボ群に無作為に割り付けた (Wilcoxon の順位和検定)。Wilcoxon の順位和検定に基づき両群を比較し、P 値が &lt;0.05 であれば統計学的に有意であるとした。</p>

## 結果

### <患者背景>

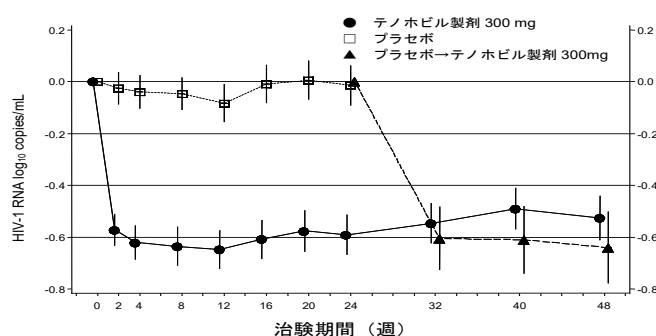
患者の試験開始時の平均 CD4 リンパ球数は 427 cells/mm<sup>3</sup>、血漿中 HIV-1 RNA 量の中央値は 2,340 copies/mL であり、HIV-1 感染症に対する前治療歴は平均 5.4 年であった。また、患者の平均年齢は 42 歳、85%が男性であり、69%が白人であった。

### <有効性>

主要評価項目である DAVG<sub>24</sub> は、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤投与群で -0.61 log<sub>10</sub> copies/mL、プラセボ投与群で -0.03 log<sub>10</sub> copies/mL であり、両群間に統計学的有意差が認められた (p<0.001, Wilcoxon の順位和検定)。

試験開始後 48 週までの血漿中 HIV-1 RNA 量の経時的变化 (log<sub>10</sub> copies/mL) を図に示す。

投与開始後 48 週までの HIV-1 RNA 量の経時的变化 (907 試験)



試験開始後 24 週及び 48 週の血漿中 HIV-1 RNA 量が <400 copies/mL であった患者の比率は、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤投与群で各々 40% 及び 28% であり、プラセボ投与群では 24 週後で 11% であった。さらに試験開始後 24 週の血漿中 HIV-1 RNA 量が <50 copies/mL であった患者の比率は、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤投与群で 19%、プラセボ投与群で 1% であった。

また、試験開始後 24 週の CD4 リンパ球数の平均変化量は、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤投与群及びプラセボ投与群で各々+11 cells/mm<sup>3</sup> 及び-5 cells/mm<sup>3</sup> であり、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤投与群の試験開始後 48 週の変化量は+4 cells/mm<sup>3</sup>であった。

<有害事象及び副作用>

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤投与群における24週までのグレード3又は4の有害事象は13% (49/368例) であり、下痢及び疼痛が各1%未満 (3例) , 抑うつ1%未満 (1例) であった。テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤投与群における48週までのグレード3又は4の有害事象は20% (73/368例) であり、下痢1% (5例) , 疼痛2% (6例) , 抑うつ1%未満 (2例) であった。プラセボ投与群における24週までのグレード3又は4の有害事象は14% (25/182例) であり、下痢2% (3例) , 疼痛及び抑うつが各1%未満 (1例) であった。投与24週よりプラセボからテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤に切り替えた群における24週から48週までのグレード3又は4の有害事象は14% (23/170例) であり、下痢, 疼痛が各1%未満 (1例) , 抑うつ2% (3例) であった。

ii) 903 試験：抗レトロウイルス薬による治療未経験の患者を対象とした比較試験（GS-99-903 試験）<sup>9)</sup>

目的	抗レトロウイルス薬による治療未経験の患者を対象として、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の有効性と安全性をサニルブジン※と比較して評価する。
試験デザイン	第 III 相・無作為化・二重盲検・多施設共同・実薬対照試験
対象	抗レトロウイルス薬による治療未経験の HIV 感染症患者（600 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・抗レトロウイルス薬による治療未経験の者（非核酸系逆転写酵素阻害剤又はプロテアーゼ阻害剤による治療歴がなく、核酸系逆転写酵素阻害剤による治療歴が 4 週間未満）</li> <li>・血漿中の HIV RNA 量が &gt;5,000 copies/mL である者</li> <li>・血清クレアチニン濃度が &lt;132.6 μmol/L（1.5 mg/dL）</li> <li>・クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式を使用）が ≥60 mL/min</li> <li>・絶対好中球数が ≥1,000/μL</li> <li>・血小板数が ≥50×10<sup>3</sup>/μL</li> <li>・ヘモグロビン値が ≥8.0 g/dL</li> <li>・トランスアミナーゼが正常値上限の 3 倍以下</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・次のいずれかの治療を必要とする者 腎毒性のある薬剤・プロベネシド・全身化学療法・全身性ステロイド剤・インターロイキン-2・治験薬（ギリアド・サイエンス社が承認した薬剤を除く）・エファビレンツと相互作用のある薬剤</li> <li>・妊娠中又は授乳中の女性</li> <li>・悪性腫瘍の疾患がある者。ただし、皮膚カポジ肉腫（治験中に全身療法が必要になると予測されない場合）又は基底細胞癌を除く。</li> <li>・抗生物質の非経口投与を必要とする活動中の重篤な感染症（HIV-1 感染症を除く）がある者</li> </ul>
試験方法	<p>ラミブジン（150 mg 1 日 2 回投与）及びエファビレンツ（600 mg 1 日 1 回投与）にテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤（300 mg 1 日 1 回投与）又はサニルブジン※を併用する群に 1：1 の比率で患者を無作為に割り付けた。</p> <p>投与期間：144 週間</p>
主要評価項目	試験開始後 48 週の血漿中 HIV RNA 量が <400 copies/mL であった患者の比率
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・試験開始後 48 週、96 週及び 144 週の血漿中 HIV RNA 量が &lt;50 copies/mL であった患者の比率</li> <li>・試験開始後 48 週、96 週及び 144 週の CD4 リンパ球数の平均増加量</li> <li>・144 週間の治験薬投与期間を通じて、両投与レジメンの安全性、有効性及び忍容性の比較</li> </ul>
解析計画	<p>HIV RNA の測定値を欠いた患者及び抗レトロウイルス薬を追加又は切り替えた患者を HIV RNA 量が ≥400 copies/mL であるとみなして ITT 集団とし、解析を行った。</p> <p>主要評価項目である試験開始後 48 週の血漿中 HIV RNA 量が &lt;400 copies/mL であった患者の比率は、ベースライン時の HIV RNA 及び CD4 細胞数で層別化した層別加重差に対する両側 95%信頼区間を用いて比較した。主要評価項目の群間差の両側 95%信頼区間下限は、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤のサニルブジン※に対する非劣性を決定するために</p>



-10%で比較した。

結果

<患者背景>

患者の試験開始時の平均 CD4 リンパ球数は 279 cells/mm<sup>3</sup>，血漿中 HIV-1 RNA 量の中央値は 77,600 copies/mL，血漿中 HIV-1 RNA 量が >100,000 copies/mL の患者は 43%，CD4 リンパ球数が <200 cells/mm<sup>3</sup> の患者は 39%であった。患者の平均年齢は 36 歳，74%が男性であり，64%が白人であった。

<有効性>

試験開始後 48 週及び 144 週の結果を表に示す。

903 試験臨床試験結果

結果	48 週評価		144 週評価	
	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤投与群 (299 例)	サニルブジン※投与群 (301 例)	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤投与群 (299 例)	サニルブジン※投与群 (301 例)
有効例 <sup>注1)</sup>	79%	82%	68%	62%
無効例 <sup>注2)</sup>	6%	4%	10%	8%
再上昇例	5%	3%	8%	7%
無反応例	0%	1%	0%	0%
他剤追加例	1%	1%	2%	1%

注 1) 血漿中 HIV-1 RNA 量が <400 copies/mL に至り試験開始後 48 週及び 144 週まで維持していた症例

注 2) 血漿中 HIV-1 RNA 量が <400 copies/mL に至らなかった症例及び至った後に再上昇した症例

本試験における試験開始後 144 週の HIV-1 RNA 量が <50 copies/mL であった患者の比率はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤投与群で 62%，サニルブジン※投与群で 58%であった。また，CD4 リンパ球数の平均増加量は，テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤投与群で 263 cells/mm<sup>3</sup>，サニルブジン※投与群で 283 cells/mm<sup>3</sup>であった。

<有害事象及び副作用>

144 週までのグレード 3 又は 4 の有害事象は，テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤投与群 27% (81/299 例)，サニルブジン※投与群 25% (76/301 例) であり，2%以上認められたグレード 3 又は 4 の有害事象は，テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤投与群で発疹及び細菌感染が各 2% (7 例)，抑うつ 2% (6 例)，肺炎及び発熱が各 2% (5 例)，サニルブジン※投与群で発疹及び肺炎が各 2% (6 例)，抑うつ 1% (4 例)，細菌感染 1% (3 例)，発熱 1%未満 (2 例) であった。有害事象による中止例は，試験開始後 48 週のテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤投与群で 6%，サニルブジン※投与群で 6%，試験開始後 144 週のテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤投与群で 8%，サニルブジン※投与群で 13%であり，その他の理由による中止例<sup>注3)</sup>はそれぞれ 8%，7%及び 14%，15%であった。

死亡例は試験開始後 48 週のテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤投与群で 1%未満，サニルブジン※投与群で 1%，試験開始後 144 週のテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤投与群で 1%未満，サニルブジン※投与群で 2%であった。

注 3) 患者追跡不能例，患者申出による脱落例，服薬不良例，プロトコール不遵守例等

※国内では販売中止

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

#### ①使用成績調査

収集された 2,645 例全例が安全性解析対象症例とされた。発現した副作用は 785 例 1,442 件であり，副作用発現症例の安全性解析対象症例全体に占める割合（以下，「副作用発現割合」）は 29.7%（785/2,645 例）であった。本調査において発現した器官別大分類別の主な副作用及びその発現割合は，「臨床検査」9.9%（262 例），「代謝および栄養障害」8.6%（228 例），「肝胆道系障害」5.2%（137 例），「胃腸障害」4.8%（128 例），「腎および尿路障害」3.8%（101 例），「皮膚および皮下組織障害」2.9%（77 例）及び「感染症および寄生虫症」2.0%（52 例）であった。これらの主な内訳は，高トリグリセリド血症 77 件，高脂血症 68 件，尿中  $\beta 2$  ミクログロブリン増加 61 件，下痢 58 件及び腎機能障害 52 件であった。（再審査申請時）

#### ②特定使用成績調査（妊産婦に対する調査）

6 例の妊産婦及び 5 例の出生児の症例が収集された。5 例は帝王切開により出産し，残り 1 例は人工中絶が行われた。妊産婦において，副作用は 1 例 2 件認められた。その内訳は，高脂血症及び高血糖であり，いずれも非重篤であった。

#### ③製造販売後臨床試験<sup>10)</sup>

収集された日本人健康成人男性 6 例全例が，安全性解析対象症例とされた。死亡例又は重篤な有害事象はなかった。有害事象による観察の中止例はなく，他の重要な有害事象はなかった。本試験において発現した有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 6 例中 1 例に 1 件であった。発現した有害事象の重症度は「軽度」であり，治療を要することなく消失した。また，副作用は発現しなかった。この他に安全性に関して特記すべき事項はなかった。

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

国内において日本人における薬物動態試験を実施した。

[「VII. 1. (2) 1) 単回投与試験<日本人における成績>」の項] 参照

## (7) その他

### 薬剤耐性

#### 1) エムトリシタビン+テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩<sup>5)</sup>

934 試験において、試験開始後 144 週までに血漿中 HIV-1 RNA 量が >400 copies/mL となりウイルス学的失敗となった症例又は試験中止となった症例から分離した HIV-1 株の遺伝子型解析を行った。その結果、エファビレンツ関連変異が最も高頻度に認められたが、エムトリシタビン製剤+テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤投与群とジドブジン・ラミブジン配合剤投与群との間に差は認められなかった。エムトリシタビン及びラミブジンに関連した変異である M184V が、エムトリシタビン製剤+テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤投与群では 19 例中 2 例 (11%) に、ジドブジン・ラミブジン配合剤投与群では 29 例中 10 例 (34%) に認められた。K65R 変異は試験開始後 144 週まで通常の遺伝子型解析で認められなかったが、さらに投与期間を延長した場合については不明である。

#### 2) エムトリシタビン製剤

エムトリシタビンを単独投与又は他の抗レトロウイルス薬と併用投与した患者より、エムトリシタビン耐性 HIV-1 株が検出されている<sup>2) 6) 7)</sup>。抗レトロウイルス薬による治療未経験の患者を対象とした臨床試験では、ウイルス学的失敗が認められた患者の 35% から分離されたウイルスで、M184V/I 変異が認められた<sup>7)</sup>。

#### 3) テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤

抗レトロウイルス薬による治療未経験の患者では、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤による 144 週までの治療で K65R 変異を持つ HIV-1 株が 8 例に認められたが、そのうち 7 例は 48 週までに、1 例は 96 週までに検出された。また、治療を経験した患者では、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤の治療によるウイルス学的失敗例 304 例のうち 14 例からテノホビル耐性株が認められた。分離された耐性株を遺伝子型解析したところ、HIV-1 逆転写酵素遺伝子に K65R 変異が発現していた。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

核酸系逆転写酵素阻害剤：ジドブジン，ジダノシン<sup>※</sup>，サニルブジン<sup>※</sup>，ラミブジン，アバカビル硫酸塩，テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

※国内では販売中止

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は，最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 1) エムトリシタビン

エムトリシタビンは，シチジンの合成ヌクレオシド誘導体であり，細胞内酵素によりリン酸化されエムトリシタビン 5'-三リン酸となる<sup>11)</sup>。エムトリシタビン 5'-三リン酸は HIV-1 逆転写酵素の基質であるデオキシシチジン 5'-三リン酸と競合すること，及び新生ウイルス DNA に取り込まれた後に DNA 鎖伸長を停止させることにより，HIV-1 逆転写酵素の活性を阻害する<sup>12)</sup>。哺乳類の DNA ポリメラーゼ  $\alpha$ ， $\beta$ ， $\epsilon$  及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ  $\gamma$  に対するエムトリシタビン 5'-三リン酸の阻害作用は弱い<sup>13)</sup>。

##### 2) テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩は，アデノシンーリン酸の非環状ヌクレオシド・ホスホン酸ジエステル誘導体である。テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩からテノホビルへの変換には，ジエステルの加水分解が必要であり，その後細胞内酵素によりリン酸化を受け，テノホビル二リン酸となる<sup>14)</sup>。テノホビル二リン酸は，HIV-1 逆転写酵素の基質であるデオキシアデノシン 5'-三リン酸と競合すること及び DNA に取り込まれた後に DNA 鎖伸長を停止させることにより，HIV-1 逆転写酵素の活性を阻害する。哺乳類の DNA ポリメラーゼ  $\alpha$ ， $\beta$  及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ  $\gamma$  に対するテノホビル二リン酸の阻害作用は弱い<sup>15)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗ウイルス作用 (*in vitro*)

###### ①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

エムトリシタビンとテノホビルの併用により抗ウイルス活性を評価した試験では，相乗的な抗ウイルス作用が認められた。

###### ②エムトリシタビン

ヒトリンパ芽球様細胞株，MAGI-CCR5 細胞株及び末梢血単核細胞を用いて，HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対するエムトリシタビンの抗ウイルス活性を評価した。エムトリシタビンの EC<sub>50</sub> 値は，0.0013～0.64  $\mu$ M の範囲であった<sup>16) 17)</sup>。

核酸系逆転写酵素阻害剤（アバカビル，ラミブジン，サニルブジン<sup>※</sup>，テノホビル，ザルシタビン，ジドブジン，ジダノシン<sup>※</sup>），非核酸系逆転写酵素阻害剤（デラビルジン，エファビレンツ，ネビラピン）及びプロテアーゼ阻害剤（アンプレナビル，ネルフィナビル，リトナビル，サキナビル）とエムトリシタビンとの併用試験において，相加～相乗効果が認められた<sup>18)</sup>。エムトリシタビンは，*in vitro* で HIV-1 サブタイプ A，B，C，D，E，F 及び G に対しても抗ウイルス活性を示し（EC<sub>50</sub> 値 0.007～0.075  $\mu$ M），HIV-2 に対しても抗ウイルス活性を示した（EC<sub>50</sub> 値 0.007～1.5  $\mu$ M）<sup>17)</sup>。

### ③テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩

HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対するテノホビルの抗ウイルス活性を、ヒトリンパ芽球様細胞株、単球/マクロファージ初代培養細胞及び末梢血リンパ球において評価した。テノホビルの EC<sub>50</sub> 値は、0.04~8.5 µM の範囲であった。

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（ジドブジン，ジダノシン<sup>※</sup>，ザルシタビン，サニルブジン<sup>※</sup>，ラミブジン，アバカビル），非核酸系逆転写酵素阻害剤（エファビレンツ，ネビラピン，デラビルジン）又は HIV プロテアーゼ阻害剤（アンブレナビル，インジナビル，サキナビル，ネルフィナビル，リトナビル）とテノホビルとの併用試験において，相加～相乗作用が認められた<sup>19)</sup>。テノホビルは，*in vitro* で HIV-1 のサブタイプ A，B，C，D，E，F，G 及び O に対して抗ウイルス活性を示した（EC<sub>50</sub> 値が 0.5~2.2 µM）<sup>20)</sup>。また，HIV-2 に対しても抗ウイルス活性を示した（EC<sub>50</sub> 値 4.9 µM）<sup>21)</sup>。

## 2) 薬剤耐性

### ①エムトリシタビン+テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩

エムトリシタビンとテノホビルの *in vitro* での併用により，両剤に対する感受性が低下した HIV-1 株を選択した。これらの分離株での遺伝子型解析の結果，ウイルス逆転写酵素遺伝子に M184V/I 及び（あるいは）K65R 変異が認められた。

### ②エムトリシタビン<sup>22)</sup>

*In vitro* 及び *in vivo* においてエムトリシタビン耐性 HIV-1 株を得た。これらの分離株の遺伝子型解析により，エムトリシタビンに対する感受性の低下と，HIV-1 逆転写酵素遺伝子の M184V/I 変異との間に関連性が認められた。

### ③テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩<sup>23)</sup>

テノホビルに対する感受性が低下した HIV-1 分離株を *in vitro* 試験により選択した結果，これらのウイルスは逆転写酵素遺伝子に K65R 変異が発現しており，テノホビルに対する感受性が 3~4 倍低下していた。

## 3) 交差耐性

### ①エムトリシタビン+テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩

これまでに一部の核酸系逆転写酵素阻害剤の間には交差耐性が認められている。エムトリシタビンとテノホビルとの併用で *in vitro* において選択された M184V/I 及び（あるいは）K65R 変異は，テノホビルとラミブジンあるいはエムトリシタビンの併用による治療，アバカビルによる治療，あるいはジダノシン<sup>※</sup>による治療に失敗した患者由来の HIV-1 分離株からも認められている。したがって，これらの変異の両方あるいは一方を持つウイルスを有する患者では，これらの薬剤間で交差耐性を起こす可能性がある。

### ②エムトリシタビン

エムトリシタビン耐性株（M184V/I）はラミブジン及びザルシタビンに対して交差耐性を示したが，ジダノシン<sup>※</sup>，サニルブジン<sup>※</sup>，テノホビル，ジドブジン及び非核酸系逆転写酵素阻害剤（デラビルジン，エファビレンツ及びネビラピン）に対しては *in vitro* で感受性を維持した<sup>22) 23)</sup>。治療経験患者由来で M184V/I 変異を持つ分離株は，他の核酸系逆転写酵素阻害剤関連耐性変異があっても，テノホビルに対する感受性を保持している可能性がある<sup>24)</sup>。アバカビル，ジダノシン<sup>※</sup>，テノホビル及びザルシタビンにより *in vivo* で選択される K65R 変異を有する HIV-1 分離株では，エムトリシタビンに対する感受性の低下が確認された。ジドブジン関連変異（M41L，D67N，K70R，L210W，T215Y/F，K219Q/E）又はジダノシン<sup>※</sup>関連変異（L74V）を有するウイルスは，エムトリシタビンに対する感受性を維持した<sup>22) 25)</sup>。非核酸系逆転写酵素阻害剤耐性と関連づけられる K103N 変異を有する HIV-1 は，エムトリシタビンに対して感受性を示した。

### ③テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩<sup>24)</sup>

テノホビルで選択される K65R 変異は、アバカビル、ジダノシン※及びザルシタビンにより治療された症例から分離した HIV-1 株でも認められている。この変異株はエムトリシタビンやラミブジンに対する感受性も低下していたことから、K65R 変異を持つウイルスを有する患者では、これらの薬剤間で交差耐性を起こす可能性がある。また、平均3カ所のジドブジン関連変異(M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F 又は K219Q/E/N)を有する HIV-1 臨床分離株(20例)では、テノホビルに対する感受性が3.1倍低下していた。さらに、T69S 変異の後に二アミノ酸が挿入される変異を持つ多剤耐性株においても、テノホビルに対する感受性は低下していた。

※国内では販売中止

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

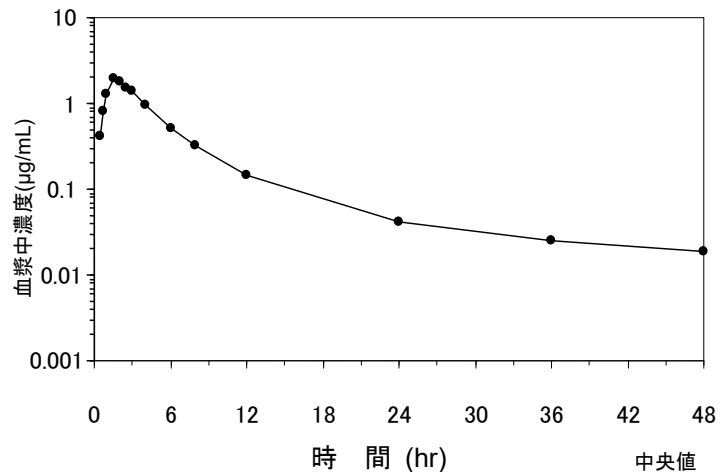
##### 1) 単回投与試験

<日本人における成績><sup>10)</sup>

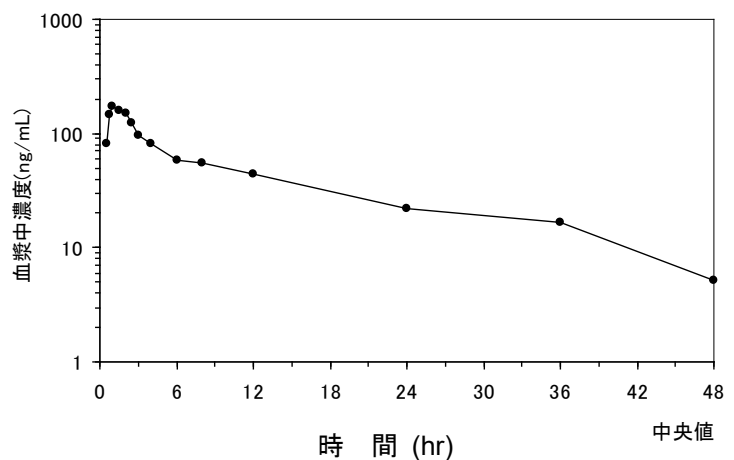
日本人健康成人男性 6 例に本剤 1 錠を空腹時に経口投与した場合、エムトリシタビンの血漿中濃度は投与 1.9±0.7 時間後に最高値に達し、 $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ  $2,330 \pm 692$  ng/mL,  $10,845 \pm 1,241$  ng·hr/mL であった。エムトリシタビンの消失は二相性を示し、最終相の半減期は、 $12.0 \pm 2.1$  時間であり、投与 48 時間後までの累積尿中排泄率は  $79 \pm 6\%$  であった。

また、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の活性成分であるテノホビルの血漿中濃度は投与 1.1±0.5 時間後に最高値に達し、 $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ  $233 \pm 62.4$  ng/mL,  $1,972 \pm 229$  ng·hr/mL であった。テノホビルの消失は二相性を示し、最終相の半減期は、 $16.4 \pm 1.3$  時間であり、投与 48 時間後までの累積尿中排泄率は  $21 \pm 3\%$  であった。

単回投与時の血漿中  
エムトリシタビン濃度



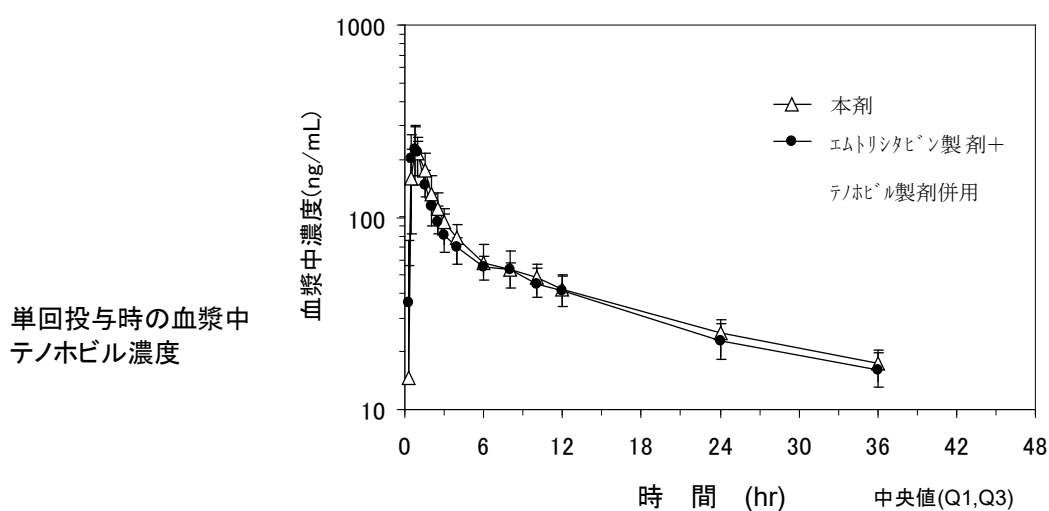
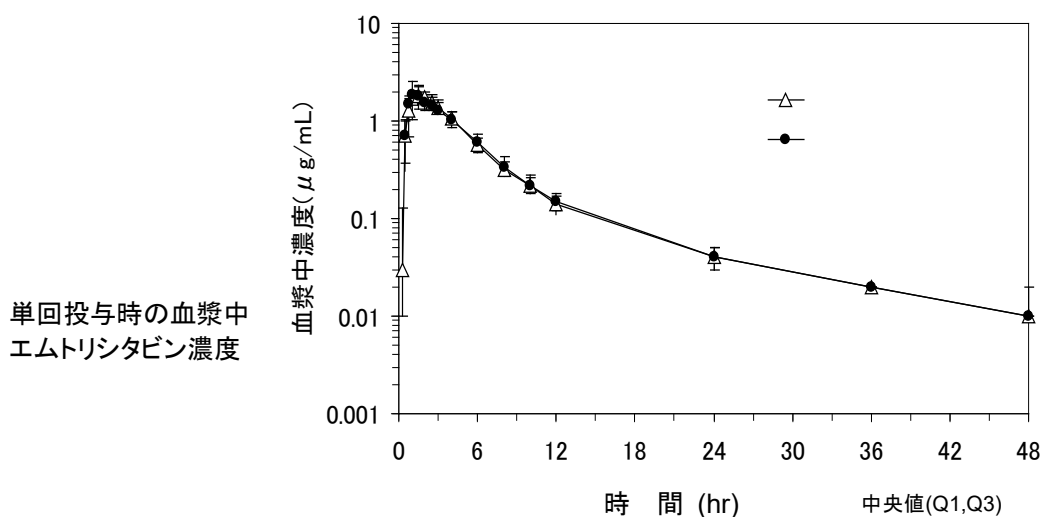
単回投与時の血漿中  
テノホビル濃度



<外国人における成績><sup>1)</sup>

①本剤の単独投与又はエムトリシタビン製剤及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤を併用投与したときの血中濃度

健康成人 39 例を対象とし，空腹時に，本剤（エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300 mg を含有する配合剤）1 錠，又はエムトリシタビン製剤（200 mg）1 カプセル及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤（300 mg）1 錠を併用投与した場合のエムトリシタビン及びテノホビルの血漿中濃度を以下に示す。



本剤投与時におけるエムトリシタビン及びテノホビルの薬物動態パラメータ

	エムトリシタビン	テノホビル
$C_{max}$	2.13±0.60 μg/mL	253.63±83.46 ng/mL
AUC	10.62±2.15 μg·hr/mL	1,961.07±594.47 ng·hr/mL
$T_{max}$ <sup>注)</sup>	1.50(0.75, 3.0) hr	0.75(0.50, 2.50) hr

注) 中央値 (最小値, 最大値)

平均値±標準偏差



各製剤の併用投与時におけるエムトリシタビン及びテノホビルの薬物動態パラメータ

	エムトリシタビン	テノホビル
C <sub>max</sub>	2.21±0.59 µg/mL	267.59±80.61 ng/mL
AUC	10.70±2.14 µg·hr/mL	1,944.98±510.23 ng·hr/mL
T <sub>max</sub> <sup>注)</sup>	1.25(0.75, 3.0) hr	0.75(0.50, 2.50) hr

注) 中央値 (最小値, 最大値)

平均値±標準偏差

②エムトリシタビン製剤又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤単独投与したときの血中濃度

エムトリシタビン製剤：

エムトリシタビンの血漿中濃度は、エムトリシタビン製剤 (200 mg) 単回経口投与後 1~2 時間後に C<sub>max</sub> に達した。エムトリシタビン製剤 (200 mg) 経口投与後のエムトリシタビンの血漿中半減期は約 10 時間であった。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤：

テノホビルの血清中濃度は、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤 (300 mg) 経口投与後 1.0±0.4 時間後に C<sub>max</sub> に達した。テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤 (300 mg) 単回経口投与後のテノホビルの β 相半減期は約 17 時間であった。

成人単回単独投与時のエムトリシタビン又はテノホビルの薬物動態パラメータ

	エムトリシタビン	テノホビル
空腹時の 生物学的利用率 <sup>注1)</sup>	92(83.1-106.4) %	25(NC <sup>注2)</sup> -45.0) %
β相半減期 <sup>注1)</sup>	10(7.4-18.0) hr <sup>注3)</sup>	17(12.0-25.7) hr
C <sub>max</sub> <sup>注4)</sup>	1.8±0.7 µg/mL <sup>注3)</sup>	0.30±0.09 µg/mL
AUC <sup>注4)</sup>	10.0±3.1 µg·hr/mL <sup>注3)</sup>	2.29±0.69 µg·hr/mL
CL/F <sup>注4)</sup>	302±94 mL/min	1,044±115 mL/min
CL <sub>renal</sub> <sup>注4)</sup>	213±89 mL/min	243±33 mL/min

注1) : 中央値 (範囲)

注2) : 算出不能

注3) : 定常状態での値

注4) : 平均値±標準偏差

2) 反復投与試験<sup>26)</sup>

健康成人 17 例を対象とし、エムトリシタビン製剤 (200 mg) 1 カプセル及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤 (300 mg) 1 錠の併用 (1 日 1 回) を 7 日間反復投与した場合のエムトリシタビン及びテノホビルの薬物動態は以下の通りであった。

各製剤併用の反復投与におけるエムトリシタビン及びテノホビルの薬物動態パラメータ (投与7日目)

	エムトリシタビン	テノホビル
C <sub>max</sub>	1.65(1.25, 2.46) µg/mL	0.292(0.169, 0.391) µg/mL
AUC	11.0(8.81, 13.1) µg·hr/mL	2.65(1.91, 3.80) µg·hr/mL
T <sub>max</sub>	2.98(1.98, 4.00) hr	2.00(0.98, 3.98) hr

中央値 (最小値, 最大値)

(3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

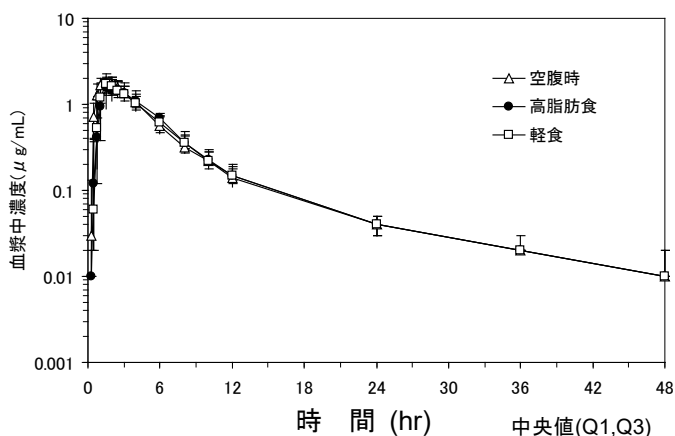
##### 1) 食事の影響<sup>1)</sup>

###### <外国人における成績>

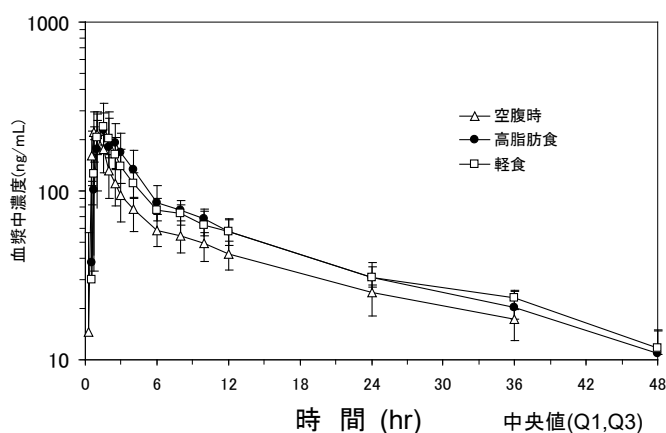
健康成人 39 例に本剤を空腹時及び高脂肪食（784 kcal, 脂肪由来のカロリー 約 58%）と共に服用した場合、空腹時に比較しテノホビルの  $T_{max}$  は約 0.75 時間延長し、AUC は約 35%、 $C_{max}$  は約 16% 上昇した。また、本剤を軽食（373 kcal, 脂肪由来のカロリー約 20%）と共に服用したときも同様の変化（ $T_{max}$  が約 0.75 時間延長、AUC が約 34% 上昇、 $C_{max}$  が約 14% 上昇）が認められた。

また、本剤を高脂肪食又は軽食と共に服用した場合、空腹時に比較しエムトリシタビンの AUC 及び  $C_{max}$  は影響を受けなかった。

空腹時、高脂肪食後、軽食後における本剤単回投与時の血中エムトリシタビン濃度



空腹時、高脂肪食後、軽食後における本剤単回投与時の血中テノホビル濃度



##### 2) 併用薬の影響

[「VIII. 7.相互作用」の項] 参照

#### 2. 薬物速度論的パラメータ

##### (1) 解析方法

該当資料なし

##### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

##### (3) 消失速度定数

該当資料なし

#### (4) クリアランス

エムトリシタビン：

(200 mg 空腹時反復投与時) 腎クリアランス 194 mL/min (投与 1 日目)  
207 mL/min (投与 11 日目)

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩<sup>27)</sup>：

(300 mg 食後反復投与時) 腎クリアランス 253 mL/min (投与 1 日目)  
205 mL/min (投与 8 日目)

#### (5) 分布容積

エムトリシタビン：

健康成人 12 例を対象とし、エムトリシタビン 200 mg を静脈内投与した場合の分布容積は 3.19±0.63 L/kg であった。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：

HIV-1 感染症患者にテノホビル 1.0 mg/kg 及び 3.0 mg/kg を静脈内投与後の定常状態での分布容積は、それぞれ 1.3±0.6 L/kg 及び 1.2±0.4 L/kg であった。

#### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当しない

### 4. 吸収

#### バイオアベイラビリティ

エムトリシタビン：

92% (中央値；範囲 83.1～106.4% エムトリシタビン製剤 200 mg 空腹時反復投与時)

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩<sup>27)</sup>：

約 25% (テノホビルとしてのバイオアベイラビリティ テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤 300 mg 空腹時単回投与時)

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

エムトリシタビン：

(サルにおける成績) サル (4例) に  $^{14}\text{C}$ -エムトリシタビン 200 mg/kg を単回経口投与したとき、投与1時間後の CNS 組織 (脳及び脳脊髄液[CSF]) において認められた濃度 (2.2~2.4  $\mu\text{g/g}$ ) は、血漿中濃度 (77  $\mu\text{g/g}$ ) の約3%であった。

(ラットにおける成績) ラット (26例) に  $^{14}\text{C}$ -エムトリシタビン 200 mg/kg を単回経口投与したとき、投与1時間後の CNS 組織において認められた濃度 (1.1~5.4  $\mu\text{g/g}$ ) は、血漿中濃度の約2~10%であった。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：

(イヌにおける成績)  $^{14}\text{C}$ -テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与1時間後の放射能は脳を除くすべての組織より検出された。

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

エムトリシタビン<sup>28)</sup>：

(マウスにおける成績) 妊娠マウス (7例) にエムトリシタビン 1,000 mg/kg/日を妊娠6~14日にかけて反復経口投与 (1日2回, 6時間間隔) した後、妊娠15日に500 mg/kg を単回投与したとき、投与1時間後の胎児と母体の平均血漿中エムトリシタビン濃度は母体 137  $\mu\text{g/mL}$ 、胎児 56  $\mu\text{g/mL}$  であった。胎児/母体薬物濃度比は約0.4であり、エムトリシタビンの胎児への移行が認められた。

(ウサギにおける成績) 妊娠ニュージーランド白色ウサギ (3~5例) にエムトリシタビン 100, 300 及び 1,000 mg/kg/日を妊娠7~19日にかけて反復経口投与 (1日2回, 6時間間隔) した後、妊娠20日に同様の投与量を投与し、投与1時間後の母体/胎児血液検体を採取して胎児への曝露を評価した。100~1,000 mg/kg/日の用量範囲におけるエムトリシタビンの全身曝露量 (AUC 及び  $\text{C}_{\text{max}}$ ) は、母動物、胎児のいずれにおいても用量と共に線形に上昇した。胎児/母体薬物濃度比は、すべての用量において約0.4~0.5であり、エムトリシタビンの胎児への移行が認められた。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：

(サルにおける成績) テノホビル 30 mg/kg/日を妊娠111, 115, 127, 134, 140 及び 150日目に皮下投与したとき、投与30分後の胎児と母体の血清中テノホビル濃度の比は  $0.17 \pm 0.07$  (平均値  $\pm$  標準偏差) であり、テノホビルの胎児への移行が認められた。

### (3) 乳汁への移行性

エムトリシタビン及びテノホビルのヒト乳汁への移行が報告されている<sup>29)</sup>。

<参考>

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：

(ラットにおける成績) 50~600 mg/kg/日経口投与時の乳汁中のテノホビルの濃度は血漿中濃度の~23.5%であり、テノホビルの乳汁への移行が認められた。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

[「VII. 5. (1) 血液－脳関門通過性」の項] 参照

## (5) その他の組織への移行性

エムトリシタビン：

### <外国人における成績>

健康成人5例を対象とし、エムトリシタビン（200 mg 1日1回、空腹時）反復投与後、<sup>14</sup>C-エムトリシタビン 200 mg を単回経口投与したところ、最高血漿中濃度において、血中濃度に対する血漿中濃度の比の平均は1.0、血漿中濃度に対する精液中濃度の比の平均は4.0であった。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：

該当資料なし

### <参考>

エムトリシタビン：

（サルにおける成績）サル（4例）に<sup>14</sup>C-エムトリシタビン 200 mg/kg を単回経口投与したとき、投与1時間後の22組織のすべてに放射能は検出され、血漿中に比べ高濃度に存在したのは腎臓、肝臓、腸管であった。

（ラットにおける成績）有色ラット（6例）及びアルビノラット（20例）に<sup>14</sup>C-エムトリシタビン 200 mg/kg を単回経口投与したとき、検討した54組織のすべてに放射能は検出された。多くの組織において放射能濃度は、血漿中濃度とほぼ同様の推移を示し、投与後1時間で最大濃度に達した後、投与8時間後までに検出不可能な濃度まで低下し、投与72時間後には体内に残存する放射能は認められなかった。血漿中に比べ高濃度に存在したのは腎臓、肝臓、腸管であった。なお、有色ラットとアルビノラットとの間に組織分布の差は認められなかった。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：

（イヌにおける成績）<sup>14</sup>C-テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与1時間後の放射能は脳を除くすべての組織より検出された。大部分の放射能（>66%）は消化管、空腸組織及び肝臓に存在し、放射能濃度は胆汁、腎臓、肝臓及び空腸が最も高かった。投与6時間後にはすべての組織で放射能が減少した。投与24時間後では腎臓、肝臓及び腸内容物の放射能濃度が高かった。

## (6) 血漿蛋白結合率

### <外国人における成績>

エムトリシタビン：

ヒト血漿蛋白に対する結合率は、0.02～200 µg/mL の濃度範囲において濃度に依存せず4%未満であった。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：

ヒト血漿蛋白に対する結合率は0.01～25 µg/mL の濃度範囲において濃度に依存せず0.7%未満であった。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

エムトリシタビン：

### <外国人における成績>

健康成人5例を対象とし、エムトリシタビン製剤（200 mg 1日1回、空腹時）反復投与後、<sup>14</sup>C-エムトリシタビン 200 mg を単回経口投与したところ、投与量は尿中（86%）と糞便中（14%）に完全に回収された。いずれも未変化体が主な成分であり、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<sup>30)</sup>。エムトリシタビンの代謝は、チオール部分の酸化による3'-スルホキシドジアステレオマーの生成（投与量の9%）とグルクロン酸抱合による2'-O-グルクロニドの生成（投与量の4%）から成る。その他の代謝物は確認されていない。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩は活性成分をテノホビルとするジエステル化プロドラッグであり、経口投与後、速やかにテノホビルに代謝され、その後細胞内でテノホビルニリン酸に代謝される。

## (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種，寄与率

＜外国人における成績＞

エムトリシタビン<sup>30)31)</sup>：

ヒト肝ミクロソームを用いた各種検討において、2%未満の代謝物が検出された。<sup>14</sup>C-エムトリシタビンを単回投与したところ、投与量の13%の代謝物がヒト尿中に検出された。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩<sup>32)</sup>：

経口投与後、速やかにテノホビルに代謝され、その後、細胞内でテノホビルニリン酸に代謝された。*In vitro* 試験において、テノホビル ジソプロキシシル及びテノホビルはいずれもチトクローム P450 の基質ではないことが示された。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4) 代謝物の活性の有無及び活性比，存在比率

エムトリシタビン：

代謝物の活性の有無：該当資料なし

代謝物の比率：[「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項] 参照

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：

代謝物の活性の有無：細胞内での代謝物であるテノホビルニリン酸が活性本体

代謝物の比率：該当資料なし

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

エムトリシタビン<sup>30)33)</sup>：

腎クリアランスが推定クレアチニンクリアランス（平均値：90 mL/min）を上回ったことから、エムトリシタビンは、糸球体ろ過と尿細管への能動輸送の両方による腎排泄が示唆された。

＜参考＞

健康被験者にエムトリシタビン 200 mg を反復投与後 <sup>14</sup>C-エムトリシタビンを単回投与したところ、投与量の86%は尿中に、14%は糞中に回収された。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。エムトリシタビンの血漿中半減期は約10時間であった。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩<sup>34)35)36)</sup>：

テノホビルは糸球体ろ過と尿細管への能動輸送により腎排泄される。

＜参考＞

＜外国人における成績＞

HIV-1 感染症患者にテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤 300 mg 1 日 1 回食後反復経口投与したところ、投与量の32%（テノホビル換算）が24時間以内に尿中に排泄され、テノホビルを静脈内投与した場合は、投与量の70～80%が72時間までに、テノホビルとして尿中に排泄された。腎クリアランスは推定クレアチニンクリアランスを超えていると考えられたことから、糸球体ろ過と尿細管への能動輸送による腎排泄が示唆された。テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤（300 mg）単回経口投与後のテノホビルのβ相半減期は約17時間であった。

## (2) 排泄率

[「VII. 7. (1) 排泄部位及び経路」の項] 参照

## (3) 排泄速度

[「VII. 2. (4) クリアランス」の項] 参照

<参考>

細胞内における薬物動態 (*in vivo*)

エムトリシタビン<sup>37)</sup> :

健康成人 5 例を対象とし、エムトリシタビン製剤 (200 mg 1 日 1 回, 空腹時) 反復投与後, <sup>14</sup>C-エムトリシタビン 200 mg を単回経口投与したところ, 定常状態でのヒト PBMC 中のエムトリシタビン 5'-三リン酸の細胞内半減期は平均 39 時間であった。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩<sup>14)</sup> :

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩の活性体であるテノホビルニリン酸の細胞内半減期は休止期及びフィトヘモアグルチニンで活性化させたヒト PBMC において, それぞれ約 50 時間及び約 10 時間であった。

## 8. トランスポーターに関する情報

エムトリシタビン :

OAT3 の基質である。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩

テノホビル ジソプロキシシルは P-gp 及び BCRP の基質である<sup>38)</sup>。

テノホビルは OAT1, OAT3 及び MRP4 の基質である<sup>36)</sup>。また, OAT1 に対する弱い阻害作用を示した<sup>39)</sup>。

## 9. 透析等による除去率

血液透析 :

エムトリシタビン :

エムトリシタビン製剤 200 mg 単回投与時には, 投与から 1.5 時間以内に血液透析を開始し, 3 時間透析することによりエムトリシタビンの投与量の約 30%が除去された (血液流量 400 mL/min, 透析液流量 600 mL/min)。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 :

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤 300 mg 単回投与時の血液透析による除去率は 54% で, 血液透析患者にテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤 300 mg を単回投与した時には 4 時間の血液透析により投与量の約 10%が除去された。

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎機能障害患者

#### 1) エムトリシタビン製剤 (107 試験)

腎機能障害を有する患者を対象に, エムトリシタビン製剤 200 mg を単回投与した場合, クレアチニンクリアランス ( $CL_{cr}$ ) が < 50 mL/min の患者あるいは透析を必要とする末期腎不全患者では, 腎クリアランスの低下によりエムトリシタビンの  $C_{max}$  及び AUC が増加した。

腎機能障害を有する患者におけるエムトリシタビン製剤（200 mg）の  
単回投与後の薬物動態パラメータ

患者群 (CL <sub>cr</sub> mL/min)	例数	投与前の CL <sub>cr</sub> 平均値(mL/min)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC (μg·hr/mL)	CL/F (mL/min)	CL <sub>renal</sub> (mL/min)
>80	6	107±21	2.2±0.6	11.8±2.9	302±94	213.3±89.0
50-80	6	59.8±6.5	3.8±0.9	19.9±1.1	168±10	121.4±39.0
30-49	6	40.9±5.1	3.2±0.6	25.1±5.7	138±28	68.6±32.1
<30	5	22.9±5.3	2.8±0.7	33.7±2.1	99±6	29.5±11.4
透析を必要とする 末期腎不全患者 <30	5	8.8±1.4	2.8±0.5	53.2±9.9	64±12	—

平均値±標準偏差，算出不能：—

2) テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤（919 試験）

腎機能障害を有する患者を対象に，テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤 300 mg を単回投与した場合，クレアチニンクリアランス（CL<sub>cr</sub>）が<50 mL/min の患者あるいは透析を必要とする末期腎不全患者において，テノホビルの C<sub>max</sub> 及び AUC が増加した。

腎機能障害を有する患者におけるテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤（300 mg）の  
単回投与後の薬物動態パラメータ

患者群 (CL <sub>cr</sub> mL/min)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	CL/F (mL/min)	CL <sub>renal</sub> (mL/min)
>80	3	335.5± 31.8	2,184.5± 257.4	1,043.7±115.4	243.5±33.3
50-80	10	330.4± 61.0	3,063.8± 927.0	807.7±279.2	168.6±27.5
30-49	8	372.1±156.1	6,008.5±2,504.7	444.4±209.8	100.6±27.5
<30 (12~28) 注)	11	601.6±185.3	15,984.7±7,223.0	177.0±97.1	43.0±31.2

平均値±標準偏差

注) CL<sub>cr</sub>が 10 mL/min 未満で，透析を行っていない患者における薬物動態は検討されていない。

(2) 肝機能障害患者

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤（931 試験）<sup>40)</sup>

中等度から高度の肝機能障害を有する非 HIV 感染者にテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤 300 mg を単回投与した場合，テノホビルの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>∞</sub>は以下の通りであった。肝機能障害を有する被験者にテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤を投与しても，正常例と比較し，テノホビルの薬物動態に用量調整が必要と考えられる変化は認められなかった。

肝機能障害を有する被験者におけるテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤（300 mg）の  
単回投与後の薬物動態パラメータ

被験者群 (Child-Pugh-Turcotte score)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng·hr/mL)
正常例 (5-6)	8	224 (120-353)	1,830 (1,090-4,060)
中等度障害 (7-9)	7	256 (163-552)	2,190 (1,220-4,340)
高度障害 (>9)	8	298 (210-440)	2,470 (1,460-5,230)

中央値（範囲）

11. その他

該当資料なし



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 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。[9.1.1 参照]

(解説)

本剤の有効成分であるエムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩はいずれも B 型肝炎ウイルス (HBV) に対し阻害作用を有することが *in vitro* で確認されている。エムトリシタビン製剤では、海外で B 型肝炎に対する臨床試験等が実施されているが、適応に至っていない。また、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤では、海外及び国内で B 型肝炎に対する適応が承認されている。海外では、本剤の投与中止後に HBV/HIV 合併例において B 型肝炎が悪化した症例が報告されており、また、抗 HBV 作用を有する他剤において、特に非代償性肝疾患を有する患者で投与終了後に肝炎が重症化することがある。これらのことから、本剤の投与開始前に HBV 感染の有無について検査し、感染の状況を確認しておくことが望ましい。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

医薬品における一般的な注意事項であり、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者においては、重篤な過敏症の症状が発現するおそれがある。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

[「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項] 参照

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 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。

(解説)

8.1. 抗 HIV 療法を開始するにあたり、患者又は患者に代わる適切な者に、正しく服用を続けることが重要であることを十分理解してもらうよう以下の説明を行い、患者の納得のもとで抗 HIV 療

法を開始すること。国内外のガイドラインには、効果的なウイルス抑制の具体的な目安を含め、重要な基本的注意に関連する詳細な情報が記載されていることから、本剤の使用時に参照すること。

8.1.1 既存の抗 HIV 薬と同様に一般的留意事項として設定している。

本剤投与により、血漿中 HIV-1 RNA 量の減少及び CD4 陽性 T リンパ球数の増加が認められているが、HIV-1 感染症に対する根本治療ではないため、AIDS 関連疾患が発症又は進行する可能性がある。そのため、これらの発症及び病勢進行を早期に発見し、適切な対処ができるよう患者の身体状態の異常や変化に十分注意する必要がある。

8.1.2 本剤の第 III 相臨床試験（934 試験）で投与後 48 週時までの有効性及び安全性について検討されている。しかしながら、現時点では、それ以上の長期投与における有効性及び安全性に関する結論は得られていない。

8.2 本剤を含む抗 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（マイコバクテリア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。

（解説）

日和見疾患を有する HIV-1 感染症患者において、抗 HIV 療法開始後に血漿中 HIV RNA 量の減少と CD4 リンパ球数の増加に伴って発現する炎症を主体とした日和見感染症、AIDS 関連悪性腫瘍、肝炎等の増悪症状は免疫再構築炎症反応症候群と呼ばれている。日和見疾患を有する HIV-1 感染症患者において抗 HIV 療法を開始する場合には、免疫再構築炎症反応症候群の発現に常に注意をする必要がある。

また、抗 HIV 薬治療による免疫機能の回復に伴い、甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等の自己免疫疾患が発現するとの報告があったことから、これらの自己免疫疾患の発現に関する注意を記載した。

8.3 本剤投与前にクレアチニンクリアランス、尿糖及び尿蛋白の検査を実施すること。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。[7.4, 9.2.1, 10.2, 11.1.1, 16.6.1 参照]

（解説）

腎機能障害の既往、合併又はリスクを有する患者や腎毒性を有する薬剤との併用により、本剤の有効成分であるテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩に起因した腎機能障害を発現する可能性がある。また、本剤は、クレアチニンクリアランス ( $CL_{cr}$ ) が中等度 (30~49 mL/min) の腎機能障害を有する患者では用法及び用量の調節が必要である。高度 ( $CL_{cr}$  30 mL/min 未満) 及び血液透析患者では、エムトリシタビン製剤とテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤の投与方法が異なることから、本剤の投与を避け、エムトリシタビン製剤及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤により個別に用法及び用量を調節する必要がある。

**8.4** テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む多剤併用療法を長期間行った患者において、骨粗鬆症が現れ、大腿骨頸部等の骨折を起こした症例が報告されている。長期投与時には定期的に骨密度検査を行う等骨密度減少に注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の試験において、144 週間の投与により腰椎と大腿骨頸部の骨密度の減少が見られている。骨密度の減少した患者の大部分は、投与開始後 24～48 週目にかけて発現し、以降は 144 週目まで持続していた。

(解説)

海外での臨床試験において、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤投与群で平均の骨密度の減少が報告されている。また、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩は、ラット、イヌ及びサル毒性試験において、骨密度減少や骨軟化症が認められている。

[「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験 (亜急性及び慢性毒性) テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩」の項] 参照

**8.5** 本剤の有効成分であるエムトリシタビンの薬剤耐性を含むウイルス学的特性はラミブジンと類似しているため、本剤とラミブジンを含む製剤を併用しないこと。また、ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む抗 HIV 療法においてウイルス学的効果が得られず、HIV-1 逆転写酵素遺伝子の M184V/I 変異が認められた場合、ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を本剤に変更することのみで効果の改善は期待できない。

(解説)

エムトリシタビンにより選択される HIV-1 逆転写酵素遺伝子の耐性変異はラミブジンと同様に M184V/I が主であり、エムトリシタビンとラミブジンの薬剤耐性を含むウイルス学的特性は類似していることから、本剤とラミブジンを含む製剤は併用しないこと。また、ラミブジンと本剤の有効成分であるテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む抗 HIV 療法において、ウイルス学的効果が得られず、HIV-1 逆転写酵素遺伝子の M184V/I 変異が認められた場合には、他の併用薬剤を変更せずに、ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を本剤に変更するのみでは、効果の改善は期待できない。

**8.6** アジア系人種におけるエムトリシタビン製剤の薬物動態は十分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。

(解説)

エムトリシタビン製剤のアジア系人種における薬物動態は十分に検討されていないが、アジア系人種の健康成人 (3 例) の単回投与時の  $C_{max}$  は白人及びヒスパニックに比べ高値 (約 1.6 倍) であった。また、定常状態の  $C_{max}$  も、アジア系人種 (HBV 感染患者 8 例) で高い傾向が認められた。従って、日本人患者でも同程度に  $C_{max}$  が高値となる可能性、及びそれに伴う副作用の発現の可能性が否定できないことから、留意する必要がある。

8.7 エムトリシタビン製剤の臨床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で高いことが示唆されている。その原因は現在のところ不明である。

(解説)

エムトリシタビン製剤の外国での主要な 2 つの比較臨床試験において、総症例 580 例中における皮膚変色の副作用の発現が 10 例 (1.7%) に報告され、発現頻度は有色人種で高い傾向が認められている。現在、皮膚変色の発現機序等については不明であり、外国において皮膚変色についての検討が行われている。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 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。 [1.参照]

(解説)

[「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項] 参照

##### 9.1.2 腎機能障害のリスクを有する患者

血清リンの検査を実施すること。

(解説)

腎機能障害のリスクを有する患者に対しては、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤の重要な基本的注意と同様に、腎機能検査に加え、血清リンの検査を実施して十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行う必要がある。また、腎毒性を有する薬剤との併用は避けること。

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 中等度及び重度の腎機能障害のある患者

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。 [7.4, 8.3, 10.2, 11.1.1, 16.6.1 参照]

(解説)

中等度 (クレアチニンクリアランス ;  $CL_{cr}$  30~49 mL/min) に腎機能が障害されている患者においては、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ため、用法及び用量の調節が必要となる。また、エムトリシタビンは主に尿中に排泄されることから、重度の腎機能障害を有する患者においては、エムトリシタビンの血中濃度が上昇する。さらに、高度 ( $CL_{cr}$  30 mL/min 未満) に腎機能が障害されている患者及び血液透析患者では、エムトリシタビン製剤とテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤の投与方法が異なることから、本剤の投与を避け、エムトリシタビン製剤及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤により個別に用法及び用量を調節する必要がある。

[「VII. 10. (1) 腎機能障害患者」の項] 参照

- (3) 肝機能障害患者  
設定されていない
- (4) 生殖能を有する者  
設定されていない

(5) 妊婦

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。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<sup>41)</sup>。

(解説)

本剤の特定使用成績調査において、安全性解析対象症例として、6例\*の妊産婦及び5例の出生児の症例が収集された。5例は帝王切開により出産し、残り1例は人工中絶が行われた。妊産婦において、副作用は1例2件認められた。その内訳は、高脂血症及び高血糖であり、いずれも非重篤であった。出生児5例については、全て正常新生児であったが、2例の体重は2,500g以下であった。アプガースコアは全例が8点以上であった。出生2ヵ月後に貧血が1例1件に認められ、溶性ピロリン酸第二鉄の投与で発現から4ヵ月後に軽快が認められた。この児にはミコナゾール硝酸塩、メナテトレノン、ペラミビル水和物及びジドブジンが投与されていた。調査担当医師はジドブジンとの関連が最も疑われることから、本剤との関連は不明と判断している。

※使用成績調査から妊娠ありは11例であったが妊娠期間中に本剤が投与されていた症例は8例であり、この8例中、医師から協力が得られた症例が4例であり特定使用成績調査へ組み入れられた。残り2例は自発報告（公表文献、学会発表の情報を含む）から収集された。

エムトリシタビンのマウス及びウサギにおける生殖毒性試験では、AUC換算で臨床用量の60～120倍に相当する用量が投与されたが、受胎能の障害や胎児への有害な影響は認められなかった<sup>28)</sup>。

[「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項] 参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。エムトリシタビン及びテノホビルのヒト乳汁への移行が報告されており<sup>29)</sup>、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を用いた動物実験（ラット）において、テノホビルの乳汁中への移行が報告されている。また、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。

(解説)

海外の臨床試験において、エムトリシタビン及びテノホビルのヒト母乳中への分泌が報告されている<sup>31)</sup>。5例の妊婦に対し、陣痛発現時にネビラピン200mg、エムトリシタビン400mg及びテノホビル600mgを単回投与し、出産後にエムトリシタビン200mg及びテノホビル300mgを1日1回7日間投与して、母親の乳汁中及び血中のエムトリシタビン及びテノホビルを測定した。その結果、乳汁中のエムトリシタビンの最高濃度及び最低濃度は、それぞれ679ng/mL及び177ng/mLであった。また、TFVの最高濃度及び最低濃度は、それぞれ14.1ng/mL及び6.8ng/mLであった。これら乳汁中の濃度（中央値）と母乳量を基に、乳児が授乳時に摂取するエムトリシタビン量とテノホビル量を算出した結果、母親の1日経口投与量のそれぞれ2%及び0.03%に相当した。

母乳はHIV伝播の媒体となり得るため、HIVに感染した母親は授乳しないよう注意する必要がある。授

乳を受けた乳児において本剤による重篤な副作用を発現する可能性があるため、授乳中の患者に対して本剤服用中は授乳を中止させるよう指導すること。

[「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項] 参照

#### (7) 小児等

##### 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。

(解説)

国内において小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、使用経験がないことから、安全性は確立していない。

#### (8) 高齢者

##### 9.8 高齢者

患者の肝、腎及び心機能の低下、合併症、併用薬等を十分に考慮すること。

(解説)

使用成績調査において65歳以上の高齢者は72例が安全性解析対象症例として収集された。副作用発現割合は、高齢者(65歳以上)で43.1%(31/72例)、非高齢者(64歳以下)で29.3%(754/2,571例)であった。高齢者に特徴的と考えられる副作用はなかったが、器官別大分類別の「腎および尿路障害」の副作用発現割合は、高齢者で11.1%(8/72例)、非高齢者で3.6%(93/2,571例)と高齢者で高い傾向にあった。一般的に、高齢者では生理機能が低下しているため、本剤の代謝や排泄が遅延し、副作用が増強される可能性があることから、副作用の症状等について十分に観察しながら慎重に投与すること。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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
ジダノシン [16.7.2 参照]	ジダノシンによる有害事象を増強するおそれがあるので、ジダノシンの減量を考慮すること。	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤とジダノシン製剤の併用により、ジダノシンの AUC 及び C <sub>max</sub> が上昇する。
アタザナビル硫酸塩 [16.7.2 参照]	アタザナビルの治療効果が減弱するおそれがあるので、本剤とアタザナビル硫酸塩を併用する場合には、本剤とアタザナビル 300mg をリトナビル 100mg とともに投与することが望ましい。また、本剤による有害事象を増強するおそれがある。	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤とアタザナビル硫酸塩製剤の併用により、アタザナビルの AUC が 25%、C <sub>max</sub> が 21%、C <sub>min</sub> が 40%低下し、テノホビルの AUC が 24%、C <sub>max</sub> が 14%、C <sub>min</sub> が 22% 上昇する。
ロピナビル・リトナビル [16.7.2 参照]	本剤による有害事象を増強するおそれがある。	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤とロピナビル・リトナビル製剤の併用により、テノホビルの AUC が 32%、C <sub>min</sub> が 51%上昇する。
アシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル等	これらの薬剤又は本剤による有害事象を増強するおそれがある。	尿細管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合、排泄経路の競合により排泄が遅延し、これらの薬剤、エムトリシタビン又はテノホビルの血中濃度が上昇するおそれがある。
ダルナビル+リトナビル [16.7.2 参照]	本剤による有害事象を増強するおそれがある。	テノホビルの AUC、C <sub>max</sub> 及び C <sub>min</sub> が上昇する。
レジパスビル・ソホスブビル [16.7.2 参照]		
腎毒性を有する薬剤 [7.4, 8.3, 9.2.1, 11.1.1, 16.6.1 参照]	併用は避けることが望ましい。	腎毒性を有する薬剤は腎機能障害の危険因子となる。

(解説)

本剤による薬物相互作用試験は実施されていないため、エムトリシタビン製剤又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤による成績より記載した。また、アシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル等は排泄機序が競合するため可能性を考慮して記載した。

エムトリシタビン製剤及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤の併用投与と、両薬剤の単独投与とを比較したところ、エムトリシタビン及びテノホビルの定常状態の薬物動態に変化は認められなかった。

<エムトリシタビン製剤>

<外国人における成績>

臨床使用量で血漿中に認められた濃度の 14 倍まで濃度を上昇させても、エムトリシタビンはヒトチトクローム P450 分子種 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4) による *in vitro* 薬物代謝を阻害しなかった。エムトリシタビンはグルクロン酸抱合を担う酵素 (ウリジン-5'-二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ) を阻害しなかった。これらの *in vitro* 実験結果及び確認

されているエムトリシタビンの排泄経路を考慮すると、ヒトチトクローム P450 を介するエムトリシタビンと他の薬剤との相互作用が生じる可能性は低い。

健康成人志願者を対象にエムトリシタビンとテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩、インジナビル、サニルブジン\*及びジドブジンとの併用における薬物動態の評価を行った。併用薬がエムトリシタビンの薬物動態に及ぼす影響及びエムトリシタビンが併用薬の薬物動態に及ぼす影響について下表 1, 2 に示す。

表 1 併用薬投与時のエムトリシタビン（エムトリシタビン製剤投与）の薬物動態パラメータ変化率

併用薬	併用薬の用量	エムトリシタビンの用量	例数	他剤併用時／非併用時のエムトリシタビンの薬物動態パラメータ変化率 (%) (90%信頼区間)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩	300 mg 1日1回 7日間	200 mg 1日1回 7日間	17	⇔	⇔	↑20 (↑12~↑29)
インジナビル	800 mg 1回	200 mg 1回	12	⇔	⇔	—
サニルブジン*	40 mg 1回	200 mg 1回	6	⇔	⇔	—
ジドブジン	300 mg 1日2回 7日間	200 mg 1日1回 7日間	27	⇔	⇔	⇔

上昇:↑, 不変:⇔, 算出不能:—

表 2 エムトリシタビン製剤投与時の併用薬の薬物動態パラメータ変化率

併用薬	併用薬の用量	エムトリシタビンの用量	例数	他剤併用時／非併用時の併用薬の薬物動態パラメータ変化率 (%) (90%信頼区間)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩	300 mg 1日1回 7日間	200 mg 1日1回 7日間	17	⇔	⇔	⇔
インジナビル	800 mg 1回	200 mg 1回	12	⇔	⇔	—
サニルブジン*	40 mg 1回	200 mg 1回	6	⇔	⇔	—
ジドブジン	300 mg 1日2回 7日間	200 mg 1日1回 7日間	27	↑17 (↑0~↑38)	↑13 (↑5~↑20)	⇔

上昇:↑, 不変:⇔, 算出不能:—

<テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤>

*In vivo* において認められる濃度よりもはるかに高濃度（約 300 倍）において、テノホビルはヒトチトクローム P450 分子種（CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 又は CYP2E1）を阻害しなかったが、CYP1A をわずかに（6%）阻害した。

テノホビルは、糸球体濾過と尿細管への能動輸送により腎排泄される。尿細管への能動輸送により排泄される薬剤と本剤を併用した場合、この排泄経路における競合によりテノホビル又は併用薬の血清中濃度が上昇する可能性がある。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤と主な薬剤との併用による、薬物動態への影響を下表 3, 4 に示す。また、表 5 にテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤とジダノシン\*との相互作用を示す。



表 3 併用薬投与時のテノホビル（テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤 300 mg 1 日 1 回）  
の薬物動態パラメータ変化率

併用薬	併用薬の用量	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変化率 (%) (90%信頼区間)		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
アバカビル	300 mg 1 回	8	⇔	⇔	—
ラミブジン	150 mg 1 日 2 回, 7 日間	15	⇔	⇔	⇔
ジダノシン* (腸溶剤)	400 mg 1 回	25	⇔	⇔	⇔
ジダノシン* (制酸剤含有)	250 あるいは 400 mg <sup>注 1)</sup> 1 日 1 回, 7 日間	14	⇔	⇔	⇔
インジナビル	800 mg 1 日 3 回, 7 日間	13	↑ 14 (↓ 3 ~ ↑ 33)	⇔	⇔
ロピナビル/ リトナビル	400/100 mg 1 日 2 回, 14 日間	24	⇔	↑ 32 (↑ 25 ~ ↑ 38)	↑ 51 (↑ 37 ~ ↑ 66)
エファビレンツ	600 mg 1 日 1 回, 14 日間	29	⇔	⇔	⇔
アタザナビル	400 mg 1 日 1 回, 14 日間	33	↑ 14 (↑ 8 ~ ↑ 20)	↑ 24 (↑ 21 ~ ↑ 28)	↑ 22 (↑ 15 ~ ↑ 30)
アデホビルピボキシル	10 mg 1 回	22	⇔	⇔	—
エムトリシタビン	200 mg 1 日 1 回, 7 日間	17	⇔	⇔	⇔
ネルフィナビル	1,250 mg 1 日 2 回, 14 日間	29	⇔	⇔	⇔
サキナビル/ リトナビル	1,000/100 mg 1 日 2 回, 14 日間	35	⇔	⇔	↑ 23 (↑ 16 ~ ↑ 30)
ダルナビル/ リトナビル	300/100 mg 1 日 2 回	12	↑ 24 (↑ 8 ~ ↑ 42)	↑ 22 (↑ 10 ~ ↑ 35)	↑ 37 (↑ 19 ~ ↑ 57)
レジパスビル/ ソホスブビル <sup>注 2)</sup>	90/400 mg	24	↑ 47 (↑ 37 ~ ↑ 58)	↑ 35 (↑ 29 ~ ↑ 42)	↑ 47 (↑ 38 ~ ↑ 57)
レジパスビル/ ソホスブビル <sup>注 3)</sup>	1 日 1 回, 10 日間	23	↑ 64 (↑ 54 ~ ↑ 74)	↑ 50 (↑ 42 ~ ↑ 59)	↑ 59 (↑ 49 ~ ↑ 70)
レジパスビル/ ソホスブビル <sup>注 4)</sup>	90/400 mg 1 日 1 回, 14 日間	15	↑ 79 (↑ 56 ~ ↑ 104)	↑ 98 (↑ 77 ~ ↑ 123)	↑ 163 (↑ 132 ~ ↑ 197)
レジパスビル/ ソホスブビル <sup>注 5)</sup>	90/400 mg 1 日 1 回, 10 日間	14	↑ 32 (↑ 25 ~ ↑ 39)	↑ 40 (↑ 31 ~ ↑ 50)	↑ 91 (↑ 74 ~ ↑ 110)
レジパスビル/ ソホスブビル <sup>注 6)</sup>	90/400 mg 1 日 1 回, 10 日間	29	↑ 61 (↑ 51 ~ ↑ 72)	↑ 65 (↑ 59 ~ ↑ 71)	↑ 115 (↑ 105 ~ ↑ 126)

上昇：↑，低下：↓，不変：⇔，未算出：—

注 1) 体重 60 kg 未満:250 mg, 60 kg 以上:400 mg

注 2) アタザナビル/リトナビル+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を用いた薬物動態試験

注 3) ダルナビル/リトナビル+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を用いた薬物動態試験

注 4) エファビレンツ/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を用いた薬物動態試験

注 5) エムトリシタビン/リルビピリン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を用いた薬物動態試験

注 6) ドルテグラビル+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を用いた薬物動態試験

表4 テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤（300 mg 1日1回）投与時の併用薬の  
薬物動態パラメータ変化率

併用薬	併用薬の用量	例数	他剤併用時／非併用時の併用薬の薬物動態パラメータ変化率 (%) (90%信頼区間)		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
アバカビル	300 mg 1回	8	↑12 (↓1~↑26)	⇔	—
ラミブジン	150 mg 1日2回, 7日間	15	↓24 (↓34~↓12)	⇔	⇔
経口避妊薬	エチニルエストラ ジオール／ノルゲ スチメート 1日1回, 7日間	20	⇔	⇔	⇔
インジナビル	800 mg 1日3回, 7日間	12	↓11 (↓30~↑12)	⇔	⇔
ロピナビル/ リトナビル	400/100 mg 1日2回, 14日間	24	⇔	⇔	⇔
エファビレンツ	600 mg 1日1回, 14日間	30	⇔	⇔	⇔
アタザナビル	400 mg 1日1回, 14日間	34	↓21 (↓27~↓14)	↓25 (↓30~↓19)	↓40 (↓48~↓32)
アタザナビル/ リトナビル	300/100 mg 1日1回, 42日間	10	↓28 (↓50~↑5)	↓25 <sup>注)</sup> (↓42~↓3)	↓23 <sup>注)</sup> (↓46~↑10)
リバビリン	600 mg 1回	22	⇔	⇔	—
アデホビルピボキシル	10 mg 1回	22	⇔	⇔	—
エムトリシタビン	200 mg 1日1回, 7日間	17	⇔	⇔	↑20 (↑12~↑29)
ネルフィナビル M8代謝体	1,250 mg 1日2回, 14日間	29	⇔ ⇔	⇔ ⇔	⇔ ⇔
サキナビル	1,000/100 mg 1日2回, 14日間	32	↑22 (↑6~↑41)	↑29 (↑12~↑48)	↑47 (↑23~↑76)
リトナビル			⇔	⇔	↑23 (↑3~↑46)
ダルナビル	300/100 mg 1日2回	12	↑16 (↓6~↑42)	↑21 (↓5~↑54)	↑24 (↓10~↑69)

上昇：↑，低下：↓，不変：⇔，算出不能：—

注) HIV 感染症患者において、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤にアタザナビル 300 mg 及びリトナビル 100 mg を併用した場合、アタザナビルの AUC 及び C<sub>min</sub> は、アタザナビル 400 mg を単独投与した場合と比較してそれぞれ 2.3 倍及び 4 倍上昇した。

表5 テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤（300 mg 1日1回）併用時のジダノシン<sup>※</sup>の薬物動態パラメータ変化率

ジダノシン <sup>※</sup> の用量(mg) ／投与方法 <sup>注1)</sup>		テノホビル ジソプロキシシルフ マル酸塩製剤の投与方法 <sup>注1)</sup>	例数	ジダノシン <sup>※</sup> 空腹時 400 mg 投与時に 対する薬物動態パラメータ変化率 (%) (90%信頼区間)	
				C <sub>max</sub>	AUC
制酸剤含有製剤 400 mg <sup>注2)</sup> 1日1回, 7日間		空腹時 ジダノシン <sup>※</sup> 投与後1時間	14	↑28 (↑11~↑48)	↑44 (↑31~↑59)
腸 溶 剤	空腹時 400 mg, 1回	食後 ジダノシン <sup>※</sup> 投与後2時間	26	↑48 (↑25~↑76)	↑48 (↑31~↑67)
	食後 400 mg, 1回	ジダノシン <sup>※</sup> と同時投与	26	↑64 (↑41~↑89)	↑60 (↑44~↑79)
	空腹時 250 mg, 1回	食後 ジダノシン <sup>※</sup> 投与後2時間	28	↓11 (↓22~↑3)	⇔
	空腹時 250 mg, 1回	ジダノシン <sup>※</sup> と同時投与	28	⇔	↑14 (0~↑31)
	食後 250 mg, 1回	ジダノシン <sup>※</sup> と同時投与	28	↓29 (↓39~↓18)	↓11 (↓23~↑2)

上昇：↑，低下：↓，不変：⇔

注1) 食後投与の食事は軽食（約 373 kcal, 20%が脂肪由来）

注2) 体重 60 kg 以下の症例 4 例含む（ジダノシン<sup>※</sup>は 250 mg 投与）

※国内では販売中止

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用が現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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 腎不全又は重度の腎機能障害（0.3%）

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現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。[7.4, 8.3, 9.2.1, 10.2, 16.6.1 参照]

##### 11.1.2 膵炎（0.1%）

血中アマラーゼ，リパーゼ，血中トリグリセリド等の検査値の上昇がみられた場合には，投与を中止する等，適切な処置を行うこと。

##### 11.1.3 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。本剤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、女性に多く報告されている。

（解説）

- 11.1.1 テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を有効成分とする製品の使用成績調査で安全性解析対象症例 987 例中、腎関連の重篤な副作用が 12 例（急性腎不全 2 例，後天性ファンコニー症候群 1 例，腎機能障害 5 例，腎障害 3 例，蛋白尿 1 例，尿細管間質性腎炎 1 例，慢性腎不全 1 例：重複 2 例）認められていることから，テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩とエムトリシタビンの配合剤である本剤においても，腎不全又は重度の腎機能障害について注意喚起することとした。
- 11.1.2 テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を有効成分とする製品の使用成績調査で安全性解析対象症例 987 例中，膵関連の重篤な副作用が 2 例（急性膵炎 2 例）認められていることから，テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩とエムトリシタビンの配合剤である本剤においても，膵炎について注意喚起することとした。
- 11.1.3 本剤の活性型であるエムトリシタビン 5'-三リン酸及びテノホビル二リン酸は，他の核酸系逆転写酵素阻害剤に比べて，ミトコンドリア DNA ポリメラーゼ  $\gamma$  に対する阻害活性が弱いことから，ミトコンドリア毒性（乳酸アシドーシスを含む）を発現する可能性は比較的低いと考えられる。しかし，外国での臨床試験において，それぞれ，他の核酸系逆転写酵素阻害剤との併用により乳酸アシドーシスの発現が報告されているため，他剤と同様の注意が必要と考えられる。

## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	2%以上	2%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
代謝及び栄養障害		食欲不振，食欲亢進，食欲減退	高脂血症，体脂肪の再分布/蓄積，体重減少，高コレステロール血症，高血糖，低リン酸血症，低カリウム血症，高尿酸血症，糖尿病
精神障害			うつ病，神経過敏，不安，リビドー減退，睡眠障害，感情不安定
神経系障害	頭痛（2.7%）	浮動性めまい，不眠症，傾眠	錯感覚，異常な夢，ニューロパチー，末梢性ニューロパチー，前庭障害，思考異常，味覚異常，振戦
呼吸器，胸郭及び縦隔障害			気管支炎，鼻炎，呼吸困難，咽頭炎
胃腸障害	悪心（10.9%），下痢（7.0%）	嘔吐，鼓腸，腹部膨満，口内乾燥，腹痛，上腹部痛	消化不良，便秘，胃炎，胃腸障害，口臭，アフタ性潰瘍，おくび
肝胆道系障害			脂肪肝，肝炎，肝機能異常
皮膚及び皮下組織障害	皮膚色素過剰（2.3%）	発疹	そう痒症，皮膚変色，多汗症，皮膚乾燥，脱毛症，湿疹，ざ瘡，脂漏，帯状疱疹，単純ヘルペス，皮膚良性新生物
筋骨格系及び結			筋肉痛，関節痛，骨障害，背部痛，側

合組織障害			腹部痛，筋痙攣，骨軟化症，ミオパチー，骨粗鬆症
一般・全身障害 及び投与部位の 状態	疲労（3.1%）	発熱，ほてり	無力症，疼痛，倦怠感，悪寒，胸痛，末梢性浮腫
臨床検査 <sup>注2)</sup>	血中アミラーゼ増加（7.5%），CK増加（7.1%），血中トリグリセリド増加（4.3%），AST増加（2.8%），好中球数減少（2.8%），ALT増加（2.0%），血尿（2.0%）	Al-P増加，血中ブドウ糖増加，尿糖	リパーゼ増加，血中ビリルビン増加，血中リン減少，血小板数減少，蛋白尿，血中クレアチニン増加， $\gamma$ -GTP増加
その他			白血球減少症，血管拡張，感染，頻尿，インフルエンザ症候群，視覚異常，多尿，アレルギー反応，高血圧

注1) エムトリシタビン製剤又はテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤の臨床試験，市販後の調査及び自発報告等で報告された副作用を示した。

注2) エムトリシタビン製剤とテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤の併用による比較試験で発現したグレード3及び4（NIAID分類）の臨床検査値異常を示した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内使用成績調査における副作用・感染症の発現状況（再審査終了時）

時期	承認時迄の状況	合計		
調査施設数	0	33	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	- 5(0.2)
調査症例数	0	2,645	* 結腸癌	- 1(0.0)
副作用等の発現症例数	0	785	* カポジ肉腫	- 2(0.1)
副作用等の発現件数	0	1,442	* リンパ腫	- 1(0.0)
副作用等の発現症例率	-	29.7%	* 骨腫	- 1(0.0)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		血液およびリンパ系障害	- 11(0.4)
感染症および寄生虫症	-	52(2.0)	* 貧血	- 6(0.2)
* 慢性B型肝炎	-	1(0.0)	* 大球性貧血	- 1(0.0)
* 毛包炎	-	2(0.1)	* 鉄欠乏性貧血	- 2(0.1)
* B型肝炎	-	5(0.2)	血小板減少症	- 1(0.0)
* C型肝炎	-	3(0.1)	* 免疫性血小板減少性紫斑病	- 1(0.0)
* 帯状疱疹	-	2(0.1)	免疫系障害	- 41(1.6)
帯状疱疹	-	13(0.5)	* 薬物過敏症	- 2(0.1)
* リンパ節結核	-	1(0.0)	過敏症	- 1(0.0)
* 食道カンジダ症	-	1(0.0)	免疫再構築炎症反応症候群	- 39(1.5)
* 腹膜炎	-	1(0.0)	内分泌障害	- 7(0.3)
* 肺結核	-	1(0.0)	* 副腎機能不全	- 1(0.0)
* 足部白癬	-	1(0.0)	* バセドウ病	- 1(0.0)
* 結核	-	2(0.1)	* 甲状腺機能亢進症	- 3(0.1)
* クラミジア性尿道炎	-	1(0.0)	* 甲状腺機能低下症	- 2(0.1)
* サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	-	1(0.0)	* 甲状腺炎	- 1(0.0)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	-	5(0.2)	代謝および栄養障害	- 228(8.6)
* 細菌性関節炎	-	1(0.0)	* 糖尿病	- 19(0.7)
* 癩風	-	1(0.0)	* 耐糖能障害	- 1(0.0)
* マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	-	1(0.0)	高コレステロール血症	- 20(0.8)
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	-	4(0.2)	高血糖	- 6(0.2)
* 消化器結核	-	1(0.0)	高トリグリセリド血症	- 77(2.9)
* 非定型マイコバクテリア感染	-	2(0.1)	* 高尿酸血症	- 15(0.6)
* 梅毒	-	1(0.0)	* 低アルブミン血症	- 1(0.0)
* 耳帯状疱疹	-	1(0.0)	* 低カリウム血症	- 1(0.0)
* 播種性帯状疱疹	-	1(0.0)	* 低ナトリウム血症	- 1(0.0)
* エイズ認知症複合	-	2(0.1)	低リン酸血症	- 1(0.0)
口腔ヘルペス	-	1(0.0)	* 代謝性アシドーシス	- 1(0.0)
* クリプトコッカス性肺炎	-	1(0.0)	* 多飲症	- 1(0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	-	3(0.1)	* 亜鉛欠乏	- 3(0.1)
			脂質異常症	- 11(0.4)
			高アルカリホスファターゼ血症	- 41(1.6)
			* 脂質代謝障害	- 1(0.0)
			食欲減退	- 1(0.0)
			高脂血症	- 68(2.6)
			高アミラーゼ血症	- 6(0.2)
			高リパーゼ血症	- 1(0.0)

精神障害	-	25(0.9)
不安	-	1(0.0)
抑うつ気分	-	1(0.0)
うつ病	-	6(0.2)
* フラッシュバック	-	1(0.0)
* 関連念慮	-	1(0.0)
* 錯覚	-	1(0.0)
初期不眠症	-	1(0.0)
不眠症	-	11(0.4)
* 悪夢	-	1(0.0)
睡眠障害	-	1(0.0)
* 自殺企図	-	1(0.0)
* 精神症状	-	1(0.0)
* 適応障害	-	1(0.0)
* 精神病的障害	-	1(0.0)
神経系障害	-	22(0.8)
* 手根管症候群	-	1(0.0)
* 脳出血	-	1(0.0)
浮動性めまい	-	7(0.3)
味覚異常	-	3(0.1)
頭痛	-	1(0.0)
* 感覚鈍麻	-	4(0.2)
* 片頭痛	-	1(0.0)
* 重症筋無力症	-	1(0.0)
* 神経系障害	-	4(0.2)
末梢性ニューロパチー	-	2(0.1)
* ラクナ梗塞	-	1(0.0)
眼障害	-	1(0.0)
* 緑内障	-	1(0.0)
* ぶどう膜炎	-	1(0.0)
耳および迷路障害	-	4(0.2)
* 乗物酔い	-	1(0.0)
* 耳鳴	-	2(0.1)
* 回転性めまい	-	1(0.0)
心臓障害	-	9(0.3)
* 狭心症	-	1(0.0)
* 不安定狭心症	-	1(0.0)
* 第二度房室ブロック	-	1(0.0)
* 徐脈	-	3(0.1)
* 心筋虚血	-	1(0.0)
* 動悸	-	1(0.0)
* 上室性頻脈	-	1(0.0)
血管障害	-	25(0.9)
* 高血圧	-	21(0.8)
* リンパ浮腫	-	1(0.0)
* 起立性低血圧	-	1(0.0)
* 上腸間膜動脈症候群	-	1(0.0)
* 末梢動脈閉塞性疾患	-	1(0.0)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	-	5(0.2)
* 間質性肺疾患	-	1(0.0)
* 呼吸不全	-	1(0.0)

* アレルギー性鼻炎	-	3(0.1)
* 上気道の炎症	-	1(0.0)
胃腸障害	-	128(4.8)
* 腹部不快感	-	3(0.1)
腹部膨満	-	15(0.6)
腹痛	-	1(0.0)
上腹部痛	-	3(0.1)
慢性胃炎	-	5(0.2)
* 潰瘍性大腸炎	-	1(0.0)
便秘	-	1(0.0)
* 下痢	-	1(0.0)
下痢	-	57(2.2)
口内乾燥	-	1(0.0)
* 十二指腸炎	-	1(0.0)
消化不良	-	2(0.1)
* 腸炎	-	1(0.0)
おくび	-	1(0.0)
放屁	-	1(0.0)
* 胃潰瘍	-	1(0.0)
胃炎	-	5(0.2)
* 胃食道逆流性疾患	-	8(0.3)
胃腸障害	-	7(0.3)
* 裂孔ヘルニア	-	1(0.0)
* イレウス	-	1(0.0)
* 悪心	-	1(0.0)
悪心	-	16(0.6)
* 食道静脈瘤出血	-	1(0.0)
* 膵仮性嚢胞	-	1(0.0)
急性膵炎	-	2(0.1)
* 口内炎	-	1(0.0)
嘔吐	-	4(0.2)
* 十二指腸狭窄	-	1(0.0)
* 食道静脈瘤	-	1(0.0)
* 胃腸粘膜障害	-	2(0.1)
* 口の錯感覚	-	1(0.0)
* 腹腔内出血	-	1(0.0)
軟便	-	6(0.2)
肝胆道系障害	-	137(5.2)
* 胆道仙痛	-	1(0.0)
* 胆石症	-	2(0.1)
* 肝機能異常	-	1(0.0)
肝機能異常	-	45(1.7)
脂肪肝	-	10(0.4)
高ビリルビン血症	-	51(1.9)
* 黄疸	-	1(0.0)
* 肝障害	-	37(1.4)
高トランスアミナーゼ血症	-	2(0.1)
皮膚および皮下組織障害	-	77(2.9)
ざ瘡	-	1(0.0)
脱毛症	-	4(0.2)
* アレルギー性皮膚炎	-	4(0.2)

* アトピー性皮膚炎	-	3(0.1)
* 蕁麻疹	-	1(0.0)
蕁麻疹	-	7(0.3)
湿疹	-	1(0.0)
* 紅斑	-	1(0.0)
* 多形紅斑	-	1(0.0)
* 嵌入爪	-	1(0.0)
* 脂肪組織萎縮症	-	2(0.1)
* 丘疹	-	1(0.0)
痒疹	-	1(0.0)
* そう痒症	-	1(0.0)
そう痒症	-	8(0.3)
* 発疹	-	2(0.1)
発疹	-	22(0.8)
全身性皮疹	-	1(0.0)
そう痒性皮疹	-	1(0.0)
* 脂漏性皮膚炎	-	3(0.1)
* 皮膚反応	-	1(0.0)
* 蕁麻疹	-	8(0.3)
後天性リポジストロフィー	-	2(0.1)
* 慢性蕁麻疹	-	1(0.0)
* 好酸球性膿疱性毛包炎	-	2(0.1)
* 顔のやせ	-	1(0.0)
色素沈着障害	-	1(0.0)
脂肪肥大症	-	2(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	-	31(1.2)
関節痛	-	1(0.0)
* 関節炎	-	1(0.0)
背部痛	-	1(0.0)
* 筋肉内出血	-	1(0.0)
* 骨壊死	-	4(0.2)
* 骨粗鬆症	-	19(0.7)
* 四肢痛	-	1(0.0)
* 多発性関節炎	-	1(0.0)
* 横紋筋融解症	-	2(0.1)
* 骨減少症	-	2(0.1)
腎および尿路障害	-	101(3.8)
* 尿管結石	-	2(0.1)
* 尿路結石	-	3(0.1)
* 排尿困難	-	1(0.0)
* 緊張性膀胱	-	1(0.0)
* 腎結石症	-	2(0.1)
* ネフローゼ症候群	-	2(0.1)
頻尿	-	1(0.0)
多尿	-	1(0.0)
蛋白尿	-	11(0.4)
腎障害	-	17(0.6)
急性腎不全	-	2(0.1)
* 腎性糖尿	-	1(0.0)
腎尿細管障害	-	7(0.3)

腎尿細管壊死	-	1(0.0)
後天性ファンコニー症候群	-	1(0.0)
* 腎機能障害	-	1(0.0)
腎機能障害	-	51(1.9)
生殖系および乳房障害	-	3(0.1)
* 女性化乳房	-	2(0.1)
* 血精液症	-	1(0.0)
* 前立腺炎	-	1(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	-	15(0.6)
* 胸部不快感	-	3(0.1)
* 死亡	-	3(0.1)
* 冷感	-	1(0.0)
倦怠感	-	4(0.2)
疼痛	-	1(0.0)
発熱	-	3(0.1)
* 突然死	-	1(0.0)
臨床検査	-	262(9.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	9(0.3)
アミラーゼ増加	-	3(0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	7(0.3)
* $\beta 2$ ミクログロブリン増加	-	4(0.2)
* 尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加	-	61(2.3)
* $\beta$ -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	-	1(0.0)
血中ビリルビン増加	-	35(1.3)
血中コレステロール増加	-	7(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	15(0.6)
血中クレアチニン増加	-	31(1.2)
* 血中乳酸脱水素酵素増加	-	4(0.2)
* 血圧上昇	-	1(0.0)
血中トリグリセリド増加	-	31(1.2)
* 血中尿酸増加	-	5(0.2)
* 血中尿酸増加	-	8(0.3)
* C-反応性蛋白増加	-	3(0.1)
* 心胸郭比増加	-	1(0.0)
* 心電図 QT 延長	-	1(0.0)
* 好酸球数増加	-	1(0.0)
$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	45(1.7)
* 糸球体濾過率減少	-	1(0.0)
尿中ブドウ糖	-	4(0.2)



尿中ブドウ糖陽性	-	4(0.2)
尿中血陽性	-	3(0.1)
* ヘモグロビン減少	-	2(0.1)
脂質異常	-	1(0.0)
肝機能検査異常	-	13(0.5)
低比重リポ蛋白増加	-	6(0.2)
血小板数減少	-	2(0.1)
尿蛋白	-	4(0.2)
体重減少	-	1(0.0)
* 体重増加	-	1(0.0)
白血球数減少	-	3(0.1)
* 白血球数増加	-	3(0.1)
血中リン減少	-	2(0.1)
* サイトメガロウイルス検査陽性	-	1(0.0)
尿中蛋白陽性	-	9(0.3)
トランスアミナーゼ上昇	-	3(0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	-	28(1.1)

* 肝酵素上昇	-	5(0.2)
腎機能検査異常	-	5(0.2)
* 尿中β2ミクログロブリン異常	-	1(0.0)
* 尿沈渣異常	-	1(0.0)
* 尿検査異常	-	1(0.0)
* 門脈圧上昇	-	1(0.0)
傷害, 中毒および処置合併症	-	13(0.5)
* 大腿骨頸部骨折	-	2(0.1)
* 大腿骨骨折	-	2(0.1)
* 過量投与	-	4(0.2)
* 肋骨骨折	-	1(0.0)
* 脊椎圧迫骨折	-	4(0.2)
* 各種物質毒性	-	1(0.0)

\*: 再審査申請時に「使用上の注意」等から予測できない副作用または「使用上の注意」の「その他の副作用」に記載があるが重篤な副作用

＜エムトリシタビン製剤＋テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤＞

外国での抗レトロウイルス薬による治療未経験の患者を対象としたエムトリシタビン製剤とテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤の併用による比較試験における、エムトリシタビン製剤＋テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤投与群の副作用一覧を示す。

副作用発現頻度

	症例数(%)
総症例数	257 例
副作用発現症例数	84 (32.7)
胃腸障害	
悪心	28 (10.9)
下痢	18 (7.0)
嘔吐	5 (1.9)
鼓腸	4 (1.6)
腹部膨満	4 (1.6)
口内乾燥	2 (0.8)
腹痛	2 (0.8)
上腹部痛	2 (0.8)
全身障害および投与局所様態	
疲労	8 (3.1)
発熱	2 (0.8)
ほてり	2 (0.8)
神経系障害	
頭痛	7 (2.7)
浮動性めまい	3 (1.2)
不眠症	3 (1.2)
傾眠	2 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	
皮膚色素過剰	6 (2.3)
発疹	5 (1.9)
代謝および栄養障害	
食欲不振	2 (0.8)
食欲亢進	2 (0.8)
食欲減退	2 (0.8)

グレード3以上の臨床検査値異常発現頻度<sup>注)</sup>

	症例数(%)
臨床検査	
血中アミラーゼ <sup>セ</sup> 増加	19/254 (7.5)
CK(CPK)増加	18/254 (7.1)
血中トリグリセリド <sup>ド</sup> 増加	11/254 (4.3)
AST(GOT)増加	7/254 (2.8)
好中球数減少	7/254 (2.8)
ALT(GPT)増加	5/254 (2.0)
血尿	5/254 (2.0)
Al-P 増加	3/254 (1.2)
血中ブドウ糖増加	2/254 (0.8)
尿糖	2/254 (0.8)
リパーゼ <sup>セ</sup> 増加	2/26 (-)

注)グレード3及び4 (NIAID 分類) の臨床検査値異常

<エムトリシタビン製剤>

外国での抗レトロウイルス薬による治療経験患者及び治療未経験の患者を対象とした2つの比較試験における、エムトリシタビン製剤投与群の副作用一覧を示す。

副作用発現頻度

	症例数(%)
総症例数	580 例
副作用発現症例数	303 (52.2)
胃腸障害	
下痢	62 (10.7)
悪心	47 (8.1)
腹痛	35 (6.0)
消化不良	17 (2.9)
嘔吐	13 (2.2)
鼓腸	10 (1.7)
便秘	6 (1.0)
胃炎	5 (0.9)
腹部膨満	3 (0.5)
口臭	3 (0.5)
口内乾燥	3 (0.5)
胃腸障害	3 (0.5)
全身障害および投与局所様態	
無力症	28 (4.8)
疼痛	12 (2.1)
神経系障害	
浮動性めまい	54 (9.3)
頭痛	31 (5.3)
不眠症	29 (5.0)
異常な夢	18 (3.1)
錯感覚	13 (2.2)
前庭障害	11 (1.9)
ニューロパチー	11 (1.9)
傾眠	10 (1.7)
末梢性ニューロパチー	6 (1.0)
思考異常	4 (0.7)
精神障害	
神経過敏	7 (1.2)
不安	7 (1.2)
うつ病	5 (0.9)
リビドー減退	4 (0.7)
感情不安定	3 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	
発疹	22 (3.8)
皮膚変色	10 (1.7)
そう痒症	7 (1.2)
皮膚乾燥	4 (0.7)
多汗症	3 (0.5)
脂漏	3 (0.5)
帯状疱疹	3 (0.5)

	症例数(%)
代謝および栄養障害	
高脂血症	16 (2.8)
食欲不振	8 (1.4)
後天性リポジストロフィー	6 (1.0)
高コレステロール血症	6 (1.0)
高血糖	4 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	
筋痛	7 (1.2)
関節痛	5 (0.9)
背部痛	4 (0.7)
臨床検査	
AST(GOT)増加	18 (3.1)
ALT(GPT)増加	17 (2.9)
血中アミラーゼ増加	14 (2.4)
CK(CPK)増加	13 (2.2)
Al-P 増加	3 (0.5)
その他	
白血球減少症	21 (3.6)
血管拡張	5 (0.9)
感染	4 (0.7)
インフルエンザ <sup>a</sup> 症候群	3 (0.5)

<テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤>

外国での抗レトロウイルス薬による治療経験患者及び治療未経験の患者を対象とした3つの二重盲検比較試験の最大144週までの評価における、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤投与群の副作用一覧を示す。

副作用発現頻度

	症例数(%)
総症例数	912 例
副作用発現症例数	404 (44.3)
胃腸障害	
悪心	96 (10.5)
下痢	83 (9.1)
腹痛	47 (5.2)
嘔吐	40 (4.4)
鼓腸	27 (3.0)
消化不良	21 (2.3)
口内乾燥	7 (0.8)
胃腸障害	7 (0.8)
便秘	5 (0.5)
アフタ性口内炎	5 (0.5)
胃炎	4 (0.4)
おくび	3 (0.3)
全身障害および投与局所様態	
無力症	57 (6.3)
疼痛	22 (2.4)
倦怠感	7 (0.8)
胸痛	4 (0.4)
発熱	4 (0.4)
悪寒	3 (0.3)
末梢性浮腫	3 (0.3)
神経系障害	
頭痛	51 (5.6)
錯感覚	34 (3.7)
浮動性めまい	31 (3.4)
不眠症	17 (1.9)
末梢性ニューロパチー	15 (1.6)
味覚異常	8 (0.9)
異常な夢	8 (0.9)
傾眠	5 (0.5)
ニューロパチー	5 (0.5)
異常思考	4 (0.4)
振戦	3 (0.3)

	症例数(%)
精神障害	
うつ病	8 (0.9)
睡眠障害	6 (0.7)
リビドー減退	4 (0.4)
神経過敏	4 (0.4)
不安	3 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	
発疹	30 (3.3)
そう痒症	14 (1.5)
多汗症	8 (0.9)
脱毛症	8 (0.9)
湿疹	5 (0.5)
ざ瘡	5 (0.5)
皮膚乾燥	4 (0.4)
単純ヘルペス	4 (0.4)
皮膚良性新生物	3 (0.3)
代謝および栄養障害	
食欲不振	29 (3.2)
体重減少	19 (2.1)
後天性リポジストロフィー	19 (2.1)
高コレステロール血症	3 (0.3)
高脂血症	3 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	
骨障害	19 (2.1)
筋痛	15 (1.6)
関節痛	10 (0.7)
背部痛	5 (0.5)
筋痙攣	5 (0.5)
側腹部痛	3 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
気管支炎	3 (0.3)
鼻炎	3 (0.3)
咽頭炎	3 (0.3)
その他	
頻尿	5 (0.5)
視覚異常	4 (0.4)

グレード3以上の臨床検査値異常発現頻度<sup>注)</sup>

検査項目	件数／測定例数	発現率 (%)
CK(CPK)増加	112/908	12.3
血中トリグリセリド増加	71/908	7.8
血中アミラーゼ増加	68/908	7.5
AST(GOT)増加	46/908	5.1
ALT(GPT)増加	39/908	4.3
好中球数減少	22/907	2.4

検査項目	件数／測定例数	発現率 (%)
尿糖	19/905	2.1
血中ブドウ糖増加	18/908	2.0
血中ビリルビン増加	5/908	0.6
血中リン減少	4/908	0.4
Al-P 増加	3/908	0.3
血小板数減少	3/907	0.3

注)グレード3及び4 (NIAID分類)の臨床検査値異常

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 処置

エムトリシタビン及びテノホビルは血液透析により一部除去される。 [16.6.1 参照]

(解説)

本剤の過量投与に対する特別な解毒剤がないため、過量投与した場合にはバイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察等の適切な処置とともに、一般的な支持療法を行うこと。

なお、エムトリシタビンは血液透析により約 30%、テノホビルは血液透析により約 54%除去される<sup>40)</sup> [「VII. 9. 透析等による除去率」の項] 参照

## 11. 適用上の注意

設定されていない

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩のマウスを用いたがん原性試験（2年間）において、臨床用量におけるヒトの全身曝露量の16倍で雌に肝細胞腺腫が高頻度に発現したとの報告がある。

(解説)

[「IX. 2. (4) がん原性試験 テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩」の項] 参照

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）

#### (2) 安全性薬理試験

エムトリシタピン<sup>42)</sup>：

##### 1) 一般症状及び行動に及ぼす影響（マウス，ラット）

マウスの単回経口投与試験（10, 30, 100 mg/kg；各 10 例／群）において，一般症状及び行動に対して影響を及ぼさなかった。また，マウス（100, 250, 500, 750, 1,000 mg/kg；各 4 例／群）及びラット（250, 500, 1,000 mg/kg；各 4 例／群）の高用量の単回経口投与試験において，行動，反射，痛覚，直腸温，呼吸数，体重に対しても影響を及ぼさなかった。

##### 2) 中枢神経系に及ぼす影響（マウス，ラット）

マウスの単回経口投与試験（10, 30, 100 mg/kg；各 8～10 例／群）において，自発運動量，協調運動，麻酔増強作用，抗痙攣作用，痙攣誘発作用及び痛覚に対して影響を及ぼさなかった。ラットにおける直腸温（10, 30, 100 mg/kg；各 5 例／群 単回経口投与），シャトルボックス条件回避学習（30, 100 mg/kg；各 6 例／群 腹腔内投与）に対して影響を及ぼさなかった。

##### 3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響（*in vitro*）

モルモット摘出回腸平滑筋におけるアセチルコリン，ヒスタミン及び塩化バリウム誘発収縮に対して 100  $\mu\text{mol/L}$  では影響を及ぼさなかった。

また，モルモット摘出回腸平滑筋におけるアセチルコリン及びブラジキニン誘発収縮，モルモット摘出心房におけるイソプロテレノール及びヒスタミンによる陽性変時作用，ウサギ摘出大動脈におけるノルエピネフリン及びアンジオテンシン II 誘発収縮，ラット摘出胃底条片におけるセロトニン及びアラキドン酸誘発収縮に対して，いずれも 100  $\mu\text{mol/L}$  で影響を及ぼさなかった。モルモット摘出気管におけるノルエピネフリン誘発弛緩に対して 100  $\mu\text{mol/L}$  で影響を及ぼさなかった。

##### 4) 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響（ラット，イヌ，*in vitro*）

覚醒ラットの単回経口投与試験（250 mg/kg；8 例／群）において，収縮期血圧及び心拍数に対して影響を及ぼさなかった。麻酔ビーグル犬の静脈内投与試験（1.0, 2.5, 5.0, 10, 20 mg/kg；各 4 例／群；総累積投与量：38.5 mg/kg）において，平均血圧，心拍数，心電図(II 誘導)，血圧反応，呼吸数及び分時換気量に対して影響を及ぼさなかった。

また，ネコの摘出乳頭筋（100  $\mu\text{mol/L}$ ）においてはわずかな陽性変力作用（12±6%）を示したが，摘出心房筋においては収縮力及び拍動数に影響を及ぼさなかった。ラットのランゲンドルフ摘出灌流心（心拍数，心室性不整脈の発生；100  $\mu\text{mol/L}$ ），モルモットの摘出心房（収縮力及び拍動数；100  $\mu\text{mol/L}$ ）に対して影響を及ぼさなかった。

##### 5) 胃腸管系に及ぼす影響（マウス）

マウスの単回経口投与試験（10, 30, 100 mg/kg；各 10 例／群）において，小腸内の炭末移動率に対して影響を及ぼさなかった。

##### 6) 腎／泌尿器系に及ぼす影響（ラット）

ラットの単回経口投与試験（10, 30, 100 mg/kg；各 6 例／群）において，尿量，尿中電解質（Na<sup>+</sup>，K<sup>+</sup>，Cl<sup>-</sup>）排泄及び尿 pH に対して影響を及ぼさなかった。

##### 7) その他（各種受容体結合に及ぼす影響：*in vitro*）

19 種類の各種受容体（アデノシン[A1, A2]，アドレナリン[ $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,  $\beta$ ]，アンジオテンシン II，ベンゾジアゼピン，Ca<sup>2+</sup>チャネル[ジヒドロピリジン系，フェニルアルキルアミン系]，Ca<sup>2+</sup>遊離チャネル[ライアノジン感受性]，ムスカリン[M1, M2]，ドパミン[D2]，GABA<sub>A</sub>・Cl<sup>-</sup>チャネル，グルタミン酸，ニューロテンシン，血小板活性化因子，セロトニン[5HT1A, 5HT2]) に対する各種リガンドの結合において，いずれも 10  $\mu\text{mol/L}$  で影響を及ぼさなかった。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩<sup>43)</sup> :

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (ラット)

50 及び 500 mg/kg 経口投与で、一般症状及び行動、自発運動活性に明らかな影響を及ぼさなかった。

2) 自律神経系に及ぼす影響 (in vitro)

モルモット摘出回腸平滑筋のアセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウムによる収縮に対して 10 及び 30 µmol/L では影響を及ぼさなかったが、100 µmol/L で抑制 (最大 14%) が認められた。テノホビルは 100 µmol/L まで影響を及ぼさなかった。

3) 心血管系に及ぼす影響 (イヌ)

30 mg/kg 経口投与で、血圧、心拍数、心電図に影響を及ぼさなかった。また、一般症状にも影響を及ぼさなかった。

4) 消化器系に及ぼす影響 (ラット)

50 及び 500 mg/kg 経口投与で、小腸内の炭末移動率及び胃重量 (内容物含む) に対して、50 mg/kg では影響を及ぼさなかったが、500 mg/kg では胃重量が増加し、胃排泄率の低下が認められた。

5) 腎/尿系に及ぼす影響 (ラット)

50 及び 500 mg/kg 経口投与で、50 mg/kg では影響は認められなかったが、500 mg/kg では尿量及び尿中電解質 (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) 排泄の減少が認められたがクレアチニンクリアランスには影響を及ぼさなかった。

(3) その他の薬理試験

該当しない

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性

エムトリシタビン<sup>42)</sup> :

ラット及びマウスの経口投与試験 (4,000 mg/kg ; 雌雄各 5 例) において、特記すべき所見は認められず、ラット、マウスともに概略の致死量は、>4,000 mg/kg であった。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩<sup>43)</sup> :

ラット (雌雄各 5 例/群) の経口投与試験 (160, 500, 1,500 mg/kg) において、特記すべき所見は認められなかった。ラットにおける概略の致死量は、>1,500 mg/kg であった。

イヌ (雄 1 例, 雌 2 例/群) の経口投与試験 (30, 90, 270 mg/kg) において死亡例はなかった。

90, 270 mg/kg 群で、腎臓に、軽度の尿細管上皮細胞の巨核化及び好塩基性変化が認められた。イヌにおける概略の致死量は、>270 mg/kg であった。

(2) 反復投与毒性試験 (亜急性及び慢性毒性)

エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 :

(ラットにおける反復投与試験)<sup>44)</sup>

ラット (雄 10 例/群) の 14 日間経口投与試験 (エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 ; 0/0, 20/30, 67/100 及び 200/300 mg/kg/日) において、一般状態の変化は流涎のみが認められた。体重、摂餌量、血液学的及び血液生化学的検査、尿検査のパラメータに影響は認められず、病理組織学的検査では、200/300 mg/kg 群において十二指腸粘膜上皮の過形成が認められた。腎臓の損傷を示す生化学的あるいは組織病理学的な所見はいずれの投与群にも認められなかった。副腎重量の増加が認められたが、明らかな用量依存性がなく、病理組織学的変化は全く認められなかった。無毒性量は、エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 67/100 mg/kg/日と考えられた。

エムトリシタピン<sup>42)</sup> :

(マウスにおける反復投与試験)

マウスの1及び6ヵ月間経口投与試験(120, 600, 3,000 mg/kg/日;雌雄各14例/群(1ヵ月試験),雌雄各25例/群(6ヵ月試験))において,ごく軽度な赤血球数(RBC)の低下並びに平均赤血球ヘモグロビン量(MCH),平均赤血球容積(MCV)及び赤血球分布幅(RDW)の上昇が3,000 mg/kg/日群に認められた。これらの変化は,2ないし3週間の休薬期間後に回復した。病理組織学的異常所見は,造血系を含むいずれの臓器・組織にも認められなかった。本試験における無毒性量は,600 mg/kg/日と考えられた。

(ラットにおける反復投与試験)

ラットの3ヵ月間経口投与試験(120, 600, 3,000 mg/kg/日;雌雄各10例/群)において,軽度の貧血が3,000 mg/kg/日群(雌のみ)に認められた。病理組織学的異常所見は,造血系を含むいずれの臓器・組織にも認められなかった。本試験における無毒性量は,600 mg/kg/日と考えられた。

(サルにおける反復投与試験)

サルの1ヵ月間経口投与試験(80, 400, 2,000 mg/kg/日;雌雄各5例/群)では,2,000 mg/kg/日投与下で軟便が認められたのみであった。サルの1年間反復投与試験(50, 200, 500 mg/kg/日;雌雄各4例/群)では,軽度の貧血が500 mg/kg/日群(雌のみ)に認められた。この変化は,4週間の休薬期間後に回復した。病理組織学的異常所見は,造血系を含むいずれの臓器・組織にも認められなかった。本試験における無毒性量は,200 mg/kg/日と考えられた。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩<sup>43)</sup> :

(ラットにおける反復投与試験)

ラットの13及び42週間経口投与試験(30, 100, 300, 1,000 mg/kg/日)において,コレステロール,中性脂肪,ALT,ASTの軽度上昇(300, 1,000 mg/kg/日群)及びクレアチニンのわずかな上昇(1,000 mg/kg/日群)が認められた。病理組織学的変化は,1,000 mg/kg/日群で消化管全体に炎症性,増殖性あるいは萎縮性の変化,300 mg/kg/日群で十二指腸粘膜の過形成,≥100 mg/kg/日の用量で十二指腸粘膜上皮の肥厚が認められた。腎では,≥30 mg/kg/日の用量で,尿細管上皮の巨核化及び色素沈着が認められた。これらの変化は,休薬により回復性が認められた。

また,300 mg/kg/日(雄)及び1,000 mg/kg/日(雌雄)において,骨無機質含量(BMC)及び骨無機質密度(BMD)の減少が認められた。これらの変化は,13週目と比較して42週目の時点で増強は認められず,13週間の休薬期間後には回復性が認められた。本試験における無毒性量は,30 mg/kg/日であった。

(イヌにおける反復投与試験)

イヌの13及び42週間経口投与試験(3, 10, 30 mg/kg/日)において,30 mg/kg/日群で,糖尿,タンパク尿及び尿量増加が認められた。また,軽度の腎尿細管拡張あるいは変性/再生及び間質性腎炎が10, 30 mg/kg/日群において認められた。また,14及び42週目の時点で,3, 10, 30 mg/kg/日群に,軽度から中等度の腎尿細管の核巨大化が認められた。この変化は,55週目(休薬13週目)の時点で低用量群には認められず,回復性のある所見と考えられた。

骨無機質パラメータの検討の結果,30 mg/kg/日群の雌雄で骨吸収の増加とともにBMC及びBMDのごくわずかな減少が認められた。本試験における無毒性量は,3 mg/kg/日と考えられた。

(サルにおける反復投与試験)

高用量のテノホビル(30 mg/kg/日)をサルの新生児に皮下投与したとき,4ヵ月以上で骨軟化症が認められた。このときのテノホビルの曝露量は,ヒトの曝露量(AUC換算)の約25倍であった。テノホビルの骨への影響には,その背景にリンのホメオスタシスにおける負の平衡状態が寄与していると推定されたため,その後,サル56日間反復経口投与試験において(30, 250, 600 mg/kg/日),カルシウム/リンのホメオスタシス及び骨代謝への影響を生化学的マーカーにより検討した。その結果,全群で,血清リン濃度の低下が認められた。このとき,尿中リン排泄は無変化で



あった。血清リン濃度が低下したサルに食餌と共にリン酸塩を補填すると、血清リンレベルは速やかに正常化した。このことから、リンの負平衡状態には、本薬投与に関連した消化管からのリン吸収の障害が関与していると考えられた。本試験では、この他、600 mg/kg/日群で6例中2例が、投与21日後に腎不全を呈した。また、250 mg/kg/日以上での投与群では腎の組織病変が認められた。

### (3) 遺伝毒性試験

エムトリシタビン<sup>42)</sup>：

(*in vitro*, *in vivo*)

*In vitro* 試験の細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンパ腫細胞試験、並びに *in vivo* 試験のマウス骨髄小核試験は、いずれも陰性であった。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩<sup>43)</sup>：

(*in vitro*)

マウスリンパ腫細胞試験において、前進突然変異の誘発に関して陽性であった。しかし、細菌試験 (Ames 試験) 及びマウス骨髄小核試験では陰性であった。

### (4) がん原性試験

エムトリシタビン<sup>42)</sup>：

(マウス, ラット)

ラットにおける試験 (60, 200, 600 mg/kg/日; 雌雄各 60 例/群; 投与期間 2 年) 及びマウスにおける試験 (80, 250, 750 mg/kg/日; 雌雄各 60 例/群; 投与期間 2 年) のいずれにおいても、がん原性は認められなかった。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩<sup>43)</sup>：

(マウス, ラット)

ラットにおける試験では (30, 100, 300 mg/kg/日 投与期間 2 年), がん原性は認められなかった。マウスにおける試験では (100, 300 及び 600 mg/kg/日 投与期間 2 年), 600 mg/kg/日群で消化管病変 (十二指腸粘膜上皮の肥大及び過形成を特徴とする) と関連して十二指腸の腫瘍がごく低率 (雄 1/60 例, 雌 2/60 例) で認められた。この腫瘍の発生にはテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩が消化管内で加水分解を受ける際に生成されたホルムアルデヒドが、消化管局所で高い濃度 (小腸容積を基準にした場合には数百倍と推定される) になることが一因となっていると考えられた。また、肝細胞腺腫が 600 mg/kg/日群の雌で高頻度に認められた (100 mg/kg/日: 1/60 例, 300 mg/kg/日: 0/60 例, 600 mg/kg/日: 9/60 例)。マウス 600 mg/kg/日群の曝露量は、ヒトの約 16 倍 (AUC 換算) であった。

### (5) 生殖発生毒性試験

エムトリシタビン<sup>28) 42)</sup>：

(妊娠前及び妊娠初期投与試験 (マウス, ラット))

ラットの雄性生殖能試験 (150, 750, 3,000 mg/kg/日; 雄 25 例/群) において、生殖能、精子検査及び生殖器官の病理組織学的検査で影響は認められなかった。

マウスの受胎能及び一般生殖能試験 (250, 500, 1,000 mg/kg/日; 雌雄各 20 例/群) において、雌雄の受胎能、一般生殖能あるいは胚の着床及び生存に対して影響は認められなかった。

(器官形成期投与試験 (マウス, ウサギ))

妊娠マウスの妊娠 6 日から 15 日までの投与 (250, 500, 1,000 mg/kg/日; 22~25 例/群) において、胚・胎児の生存及び発育に影響は認められず、催奇形作用も認められなかった。

妊娠ウサギの妊娠 7 日から 19 日までの投与 (100, 300, 1,000 mg/kg/日; 17~19 例/群) において、300 mg/kg/日以上で母動物の体重減少がみられたが、胚・胎児の生存及び発育に影響は認められず、催奇形作用も認められなかった。

(周産期及び授乳期投与試験 (マウス) )

妊娠マウス (F0 世代) の妊娠 6 日から分娩を経て授乳第 20 日までの投与 (250, 500, 1,000 mg/kg/日 ; 25 例/群) において, 出生児 (F1 世代) の生存, 成長, 発達及び生殖能並びにその出生児 (F2 世代) に影響は認められなかった。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩<sup>43)</sup> :

(妊娠前及び妊娠初期投与試験 (ラット) )

ラットの受胎能及び一般生殖能試験 (100, 300, 600 mg/kg/日) において受胎能, 一般生殖能あるいは胚の着床及び生存に対して影響は認められなかった。また, 胎仔に, 肉眼的外表変化, 先天異常あるいは変異は認められなかった。

(器官形成期投与試験 (ラット, ウサギ) )

妊娠ラットの妊娠 7 日から 17 日までの投与 (50, 150, 450 mg/kg/日) において, 胚・胎児の生存及び発育に影響は認められず, 催奇形作用も認められなかった。

妊娠ウサギの妊娠 6 日から 18 日までの投与 (30, 100, 300 mg/kg/日) において, 胚・胎児の生存及び発育に影響は認められず, 催奇形作用も認められなかった。

(周産期及び授乳期投与試験 (ラット) )

妊娠ラット (F0 世代) の妊娠 7 日から分娩を経て授乳第 20 日までの投与 (50, 150, 450, 600 mg/kg/日) において, 150 mg/kg/日以上で, 母動物で流産及び体重の増加抑制, 450 mg/kg/日以上で死産の増加がみられた。出生児では, 150 mg/kg/日以上で周産期死亡の増加及び体重の増加抑制, 450 mg/kg/日以上で性成熟の軽度な遅延が認められた。

## (6) 局所刺激性試験

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩<sup>43)</sup> :

ウサギの眼及び皮膚に対する刺激作用を検討したところ, ウサギの眼組織に対し刺激性を認め, また皮膚に対しても, ごく軽度の刺激性を認めた。

## (7) その他の特殊毒性

エムトリシタピン :

免疫毒性 (ラット)

ラットの 28 日間投与 (60, 240, 1,000 mg/kg/日 ; 雌雄各 5 例/群) における免疫毒性 (ヒツジ赤血球に対する特異的な IgM 抗体にて評価) を検討したところ, ヒツジ赤血球に対する IgM 抗体価に影響は認められなかった。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩<sup>43)</sup> :

皮膚感作性 (抗原性)

モルモットの皮膚感作を検討したところ, 接触感作物質ではないことが確認された。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：ツルバダ配合錠 劇薬，処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意一医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：エムトリシタビン 劇薬  
テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：36 箇月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

開栓後は、湿気を避けて保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り  
くすりのしおり：有り

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし  
同 効 薬：ジドブジン，ジダノシン<sup>\*</sup>，ラミブジン，サニルブジン<sup>\*</sup>，アバカビル硫酸塩，テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

※国内では販売中止

### 7. 国際誕生年月日

2004 年 8 月 2 日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ツルバダ配合錠	2008 年 12 月 15 日	22000AMX02432000	2009 年 9 月 25 日	2009 年 9 月 25 日
(旧販売名) ツルバダ錠	2005 年 3 月 23 日	21700AMY00142000	2005 年 4 月 6 日 経過措置期間終了： 2010 年 6 月末日	2005 年 4 月 19 日

### 9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2016年9月30日（厚生労働省発薬食 0930 第 33 号）

再審査結果：

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）  
第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

10 年：2005 年 3 月 23 日～2015 年 3 月 22 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (13 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ツルバダ配合錠	6250103F1036	6250103F1036	1166231020101	621662301

14. 保険給付上の注意

HIV 感染者の障害者認定が実施された患者には医療費の公費負担制度が適用される。

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- |  | [管理番号]            |
|--|-------------------|
| 1) 社内資料：GS-US-104-0172 試験 (TVD 承認年月日：2005.3.23) (CTD2.7.6.2.7)   |                   |
| 2) Rousseau F.S. et al. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2001 ; 48(4) : 507-513. (PMID : 11581229)                   | L06531            |
| 3) Rousseau F.S. et al. <i>J Infect Dis.</i> 2003 ; 188(11) : 1652-1658. (PMID : 14639535)                         | L06532            |
| 4) Schooley R.T. et al. <i>AIDS.</i> 2002 ; 16(9) : 1257-1263. (PMID : 12045491)                                   | L06573            |
| 5) Gallant J.E. et al. <i>N Engl J Med.</i> 2006 ; 354(3) : 251-260. (PMID : 16421366)                             | TVD-010<br>L06590 |
| 6) Benson C.A. et al. <i>AIDS.</i> 2004 ; 18(17) : 2269-2276. (PMID : 15577539)                                    | L06530            |
| 7) Saag M.S. et al. <i>JAMA.</i> 2004 ; 292(2) : 180-189 (PMID : 15249567)   | L06529            |
| 8) Squires K. et al. <i>Ann Intern Med.</i> 2003 ; 139(5) : 313-320. (PMID : 12965939)                             | L06582            |
| 9) Gallant J.E. et al. <i>JAMA.</i> 2004 ; 292(2) : 191-201. (PMID : 15249568)                                     | L06579            |
| 10) 古家英寿, 他. 新薬と臨牀 2006 ; 55(10) : 1515-1528.  | TVD-003           |
| 11) Paff M.T. et al. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 1994 ; 38(6) : 1230-1238. (PMID : 8092819)                | TVD-011<br>L06534 |
| 12) Feng J.Y. et al. <i>FASEB J.</i> 1999 ; 13(12) : 1511-1517. (PMID : 10463941)                                  | L06535            |
| 13) George R.P. et al. <i>Drugs Future.</i> 1995 ; 20(8) : 761-765.  | TVD-012           |
| 14) Robbins B.L. et al. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 1998 ; 42(3) : 612-617. (PMID : 9517941)               | TVD-013<br>L06546 |
| 15) Cihlar T. et al. <i>Antivir Chem Chemother.</i> 1997 ; 8(3) : 187-195.   | TVD-014           |
| 16) Jeong L.S. et al. <i>J Med Chem.</i> 1993 ; 36(2) : 181-195. (PMID : 8423591)                                  | TVD-015<br>L06537 |
| 17) Schinazi R.F. et al. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 1992 ; 36(11) : 2423-2431. (PMID : 1283296)           | TVD-016<br>L06538 |
| 18) Bridges E.G. et al. <i>Biochem Pharmacol.</i> 1996 ; 51(6) : 731-736. (PMID : 8602867)                         | L06539            |
| 19) Mulato A.S. et al. <i>Antiviral Res.</i> 1997 ; 36(2) : 91-97. (PMID : 9443665)                                | L06584            |
| 20) Palmer S. et al. <i>AIDS Res Hum Retroviruses.</i> 2001 ; 17(12) : 1167-1173. (PMID : 11522186)                | L06585            |
| 21) Balzarini J. et al. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 1993 ; 37(2) : 332-338. (PMID : 8452366)               | L06586            |
| 22) Tisdale M. et al. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 1993 ; 90(12) : 5653-5656. (PMID : 7685907)                 | TVD-017<br>L06540 |
| 23) Wainberg M.A. et al. <i>Antivir Ther.</i> 1999 ; 4(2) : 87-94. (PMID : 10682153)                               | L06541            |
| 24) Miller M.D. et al. <i>Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.</i> 2001 ; 20(4-7) : 1025-1028. (PMID : 11562951) | TVD-018<br>L06575 |
| 25) Van Draanen N.A. et al. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 1994 ; 38(4) : 868-871. (PMID : 7518218)           | L06542            |
| 26) Robert Blum M. et al. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2007 ; 47(6) : 751-759. (PMID : 17519400)                       | L06591            |
| 27) Barditch-Crovo P. et al. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2001 ; 45(10) : 2733-2739. (PMID : 11557462)      | L06588            |
| 28) Szczech G.M. et al. <i>Reprod Toxicol.</i> 2003 ; 17(1) : 95-108. (PMID : 12507664)                            | L06544            |
| 29) Benaboud S. et al. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2011 ; 55(3) : 1315-1317. (PMID : 21173182)             | TVD-002<br>L06545 |
| 30) 社内資料：FTC-106 試験 (EMT 承認年月日：2005.3.23)  | TVD-005           |
| 31) 社内資料：15396 試験 (EMT 承認年月日：2005.3.23)  | TVD-004           |
| 32) Kearney B.P. et al. <i>Clin Pharmacokinet.</i> 2004 ; 43(9) : 595-612. (PMID : 15217303)                       | TVD-006<br>L06577 |
| 33) 社内資料：FTC-101 試験 (EMT 承認年月日：2005.3.23)  | TVD-007           |
| 34) Deeks S.G. et al. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 1998 ; 42(9) : 2380-2384. (PMID : 9736567)               | L06589            |
| 35) 社内資料：901/701 試験 (VAD 承認年月日：2004.3.25)  | TVD-008           |
| 36) Ray A.S. et al. <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> 2006 ; 50(10) : 3297-3304. (PMID : 17005808)              | TVD-009<br>L06549 |
| 37) Wang L.H. et al. <i>AIDS Res Hum Retroviruses.</i> 2004 ; 20(11) : 1173-1182. (PMID : 15588339)                | L06543            |

- 38) Neumanova Z. et al. AIDS. 2014 ; 28(1) : 9-17. (PMID : 24413260) L06578
- 39) Cihlar T. et al. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2001 ; 20(4-7) : 641-648. (PMID : 11563082) L06550
- 40) Kearney B.P. et al. Clin Pharmacokinet. 2006 ; 45(11) : 1115-1124. (PMID : 17048975) L05265
- 41) 社内資料 : 1278-005 試験 (VAD 承認年月日 : 2004.3.25) TVD-001
- 42) 社内資料 : Emtriva Pharmacology/Toxicology Studies. (EMT 承認年月日 : 2005.3.23) (CTD : 5)
- 43) 社内資料 : Viread Pharmacology/Toxicology Studies (VAD 承認年月日 : 2004.3.25) (CTD : 3.4)
- 44) 社内資料 : TX-164-2001 試験 (TVD 承認年月日 : 2005.3.23) (CTD : 2.6.6.3.2.6)

## 2. その他の参考文献

特になし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

2023 年 11 月現在，以下を含め世界 90 カ国で承認されている。

なお，本邦における効能又は効果，用法及び用量は以下のとおりであり，外国における承認状況とは異なる。

<p><b>4. 効能又は効果</b> HIV-1 感染症</p> <p><b>6. 用法及び用量</b> 通常，成人には 1 回 1 錠（エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として 300 mg を含有）を 1 日 1 回経口投与する。なお，投与に際しては必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。</p>
---

米国及び EU 加盟国における承認状況（2023 年 12 月時点）

国名	米国
会社名	Gilead Sciences, Inc.
販売名	Truvada
剤形・規格	経口剤：錠剤
発売年	2004 年
含 量	1 錠中：エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300 mg（テノホビル ジソプロキシルとして 245 mg）
効 能 又 は 効 果	<p><b>1.1 HIV-1 感染症の治療</b> TRUVADA は，他の抗レトロウイルス薬との併用により，成人及び体重 17 kg 以上の小児患者における HIV-1 感染症の治療を適応とする [臨床試験 (14) 参照]。</p> <p><b>1.2 HIV-1 曝露前予防 (PrEP)</b> TRUVADA は，性感染症 HIV-1 のリスクを低減するための曝露前予防 (PrEP) として，リスクのある成人及び体重 35 kg 以上の青年に適応がある。TRUVADA による HIV-1 PrEP の投与を開始する直前に，HIV-1 検査が陰性でなければならない [用法及び用量 (2.2) ，警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。</p>
用 法 及 び 用 量	<p><b>2.1 TRUVADA 投与開始前の HIV-1 感染症又は HIV-1 PrEP の検査</b> TRUVADA の投与開始前又は投与開始時に，B 型肝炎ウイルス感染の検査を行う [警告及び使用上の注意 (5.1 項) 参照]。 TRUVADA の投与開始前及び投与中は，臨床的に適切なスケジュールで，すべての者を対象に血清クレアチニン，クレアチニンクリアランス推定値，尿糖及び尿中タンパクを評価する。慢性腎臓病を有する者では，血清リンも評価する [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。</p> <p><b>2.2 HIV-1 PrEP のために TRUVADA の投与を受ける者のスクリーニング</b> TRUVADA の投与開始直前，HIV-1 PrEP の検査のため，また TRUVADA 服用中は少なくとも 3 ヶ月に 1 回，その他の性感染症の診断時に，HIV-1 感染の有無</p>

についてすべての者をスクリーニングする。[「効能又は効果」(1.2項)、「禁忌」(4項)及び「警告及び使用上の注意」(5.2項)参照]

最近(1ヵ月未満)のHIV-1曝露が疑われる場合、又は急性HIV-1感染症に一致する臨床症状が認められる場合は、急性又は原発性HIV-1感染症の診断の補助として、FDAによって承認又は許可された検査を使用する[警告及び使用上の注意(5.2)、特別な集団への投与(8.4)及び臨床試験(14.3及び14.4)参照]。

### 2.3 成人及び体重 35 kg 以上の小児における HIV-1 感染症の治療に対する推奨用量

TRUVADAは、エムトリシタビン(FTC)及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩(TDF)を含有する2剤からなる固定用量配合剤である。通常、成人及び体重35kg以上の小児には、1日1回1錠(FTCとして200mg及びTDFとして300mg)を食事の有無にかかわらず経口投与する[臨床薬理(12.3)参照]。

### 2.4 体重 17 kg 以上で錠剤を飲み込むことができる小児患者の HIV-1 感染症に対する推奨用量

TRUVADAの体重17kg以上で錠剤を飲み込める小児患者の推奨経口用量を表1に示す。錠剤は食事の有無にかかわらず1日1回服用する。定期的に体重を測定し、それに応じて本剤の用量を調節すること。

表1 体重17kg以上35kg未満の小児患者におけるHIV-1感染症の治療用量

体重(kg)	TRUVADAの用量 (FTC/TDF)
17kg以上22kg未満	100mg/150mg錠1錠を1日1回
22kg以上28kg未満	133mg/200mg錠1錠を1日1回
28kg以上35kg未満	167mg/250mg錠1錠を1日1回

### 2.5 成人及び体重 35 kg 以上の青年における HIV-1 PrEP の推奨用量

HIV-1 PrEPに対するTRUVADAの用法及び用量は、HIV-1に感染していない成人及び体重35kg以上の青年では、食事の有無にかかわらず1日1回1錠(FTC 200mg及びTDF 300mgを含有)を経口投与する[臨床薬理(12.3)参照]。

### 2.6 腎機能障害を有する者における用量調節

#### HIV-1 感染症の治療

腎機能障害患者における投与間隔の調節を表2に示す。軽度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス50-80mL/min)を有するHIV-1感染患者に対する用量調節は不要である。中等度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス30-49mL/min)を有する患者における推奨投与間隔調節の安全性及び有効性については、臨床的に評価されていない。したがって、これらの患者では治療に対する臨床反応及び腎機能を注意深く観察すること[警告及び使用上の注意(5.3)参照]。

腎機能障害を有する小児患者における推奨用量に関するデータは得られていない。



	表 2 クレアチニンクリアランスに変化のある HIV-1 感染成人患者に対する投与 間隔の調節		
	クレアチニンクリアランス(mL/min) <sup>a</sup>		
	≥50	30-49	<30 (血液透析を必要とする患者を含む)
	推奨投与間隔	24 時間毎	48 時間毎

a. 理想（除脂肪）体重を用いて算出

**HIV-1 PrEP**  
 推定クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満の HIV-1 非感染者には、HIV-1 PrEP に対する TRUVADA は推奨されない [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。

HIV-1 PrEP に対する TRUVADA 使用中の非感染者において推定クレアチニンクリアランスの低下が認められた場合、考えられる原因を評価し、使用を継続することのリスクとベネフィットを再評価すること [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。

国名	欧州
会社名	Gilead Sciences, Inc.
販売名	Truvada
剤形・規格	経口剤：錠剤
発売年	2005 年
含量	1 錠中：エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシル 245 mg (テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として 300 mg 又はテノホビルとして 136 mg)
効能又は効果	<p><b>HIV-1 感染症の治療：</b>            Truvada は抗レトロウイルス併用療法において HIV-1 感染成人の治療を適応とする (5.1 項参照)。</p> <p>Truvada は、NRTI 耐性又は毒性により第 1 選択薬が使用できない、HIV-1 感染症の青少年の治療にも適応とする (4.2 項, 4.4 項, 5.1 項を参照)。</p> <p><b>曝露前予防 (PrEP)：</b>            Truvada は、高リスクの成人及び青年における性感感染 HIV-1 感染のリスクを低減するために、曝露前予防として安全な性行為との併用で適応とする (4.2 項, 4.4 項, 5.1 項を参照)。</p>

<p>用法及び用量</p>	<p>Truvada は HIV 感染管理の経験を積んだ医師が開始すべきである。</p> <p><u>用量</u></p> <p>成人及び12歳以上の青年（体重35 kg 以上）の HIV 治療：1 日 1 回1 錠。</p> <p>成人及び12歳以上の青年（体重35 kg 以上）における HIV の予防：1 日 1 回1 錠。</p> <p>Truvada の成分の 1 つの中止又は用量調節が必要となった場合、HIV-1 感染症の治療にはエムトリシタビンとテノホビル ジソプロキシルの個別製剤が利用可能である。これらの医薬品の Summary of Product Characteristics を参照のこと。</p> <p>通常服用する時間から 12 時間以内に Truvada を飲み忘れた場合は、できる限り速やかに Truvada を服用し、通常の投与スケジュールを再開する。Truvada の飲み忘れが 12 時間を超え、次の服用時間が近い場合は、飲み忘れた分は服用せず、通常の服用スケジュールで再開する。</p> <p>Truvada の服用後 1 時間以内に嘔吐した場合は、さらに 1 錠を服用する。Truvada の服用から 1 時間以上経過してから嘔吐した場合は、2 回目の服用は行わないこと。</p> <p><u>特殊集団</u></p> <p>高齢者：用量調節の必要はない（5.2 項参照）。</p> <p>腎機能障害：エムトリシタビン及びテノホビルは腎排泄により消失し、腎機能障害を有する患者ではエムトリシタビン及びテノホビルの曝露量が増加する（4.4 項及び 5.2 項を参照）。</p> <p><u>腎機能障害を有する成人：</u></p> <p>クレアチニンクリアランス（CrCl）が 80 mL/min 未満の患者に対しては、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 Truvada を使用すべきである。表 1 を参照のこと。</p>
---------------	--

表 1: 腎機能障害を有する成人における推奨用量

	HIV-1 感染の治療	曝露前予防
軽度腎機能障害 (CrCl 50-80 mL/min)	1 日 1 回投与を支持する臨床試験データは限られている (4.4 項参照)。	CrCl が 60-80 mL/min の HIV-1 非感染者への 1 日 1 回投与を支持する臨床試験データは限られている。CrCl が 60mL/min 未満の HIV-1 非感染者への投与は、この集団において研究されていないため推奨されない (4.4 項及び 5.2 項を参照)。
中等度腎機能障害 (CrCl 30-49 mL/min)	様々な程度の腎機能障害を有する非 HIV 感染者におけるエムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルの単回投与薬物動態データのモデリングに基づき、48 時間ごとの投与が推奨される (4.4 項参照)。	この集団への使用は推奨されない。
重度腎機能障害 (CrCl 30 mL/min 未満) 及び透析患者	配合剤では適切な減量ができないため推奨しない。	この集団への使用は推奨されない。

腎機能障害を有する小児:

18 歳未満の腎機能障害患者への投与は推奨されない (4.4 項参照)。

肝機能障害: 肝機能障害を有する患者に対する用量調節は不要である (4.4 項及び 5.2 項を参照)。

小児集団:

12 歳未満の小児における Truvada の安全性及び有効性は確立されていない (5.2 項参照)。

投与方法

経口投与。Truvada は食後に服用することが望ましい。

フィルムコート錠は約 100 mL の水、オレンジジュース又はグレープジュースで崩壊させ、直ちに服用することができる。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における「9.5 妊婦」, 「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり, 米国の添付文書, 欧州の添付文書, オーストラリアにおける分類とは異なる。

#### 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。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<sup>41)</sup>。

#### 9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。エムトリシタビン及びテノホビルのヒト乳汁への移行が報告されており<sup>29)</sup>, テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を用いた動物実験 (ラット) において, テノホビルの乳汁中への移行が報告されている。また, 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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年10月)	<p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Pregnancy Exposure Registry</u></p> <p>There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to TRUVADA during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) at 1-800-258-4263.</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Data on the use of TRUVADA during pregnancy from observational studies have shown no increased risk of major birth defects. Available data from the APR show no significant difference in the overall risk of major birth defects with first trimester exposure for emtricitabine (FTC) (2.3%) or tenofovir disoproxil fumarate (TDF) (2.1%) compared with the background rate for major birth defects of 2.7% in a U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) (<i>see Data</i>). The rate of miscarriage for individual drugs is not reported in the APR. In the U.S. general population, the estimated background risk of miscarriage in clinically recognized pregnancies is 15–20%.</p> <p>In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed when the components of TRUVADA were administered separately at doses/exposures <math>\geq 60</math> (FTC), <math>\geq 14</math> (TDF) and 2.7 (tenofovir) times those of the recommended daily dose of TRUVADA (<i>see Data</i>).</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</i></p> <p><i>HIV-1 PrEP</i>: Published studies indicate an increased risk of HIV-1 infection during pregnancy and an increased risk of mother to child transmission during acute HIV-1 infection. In women at risk of acquiring HIV-1, consideration should be given to methods to prevent acquisition of HIV, including continuing or initiating TRUVADA for HIV-1 PrEP, during pregnancy.</p>

Data

*Human Data*

*TRUVADA for HIV-1 PrEP:* In an observational study based on prospective reports to the APR, 78 HIV-seronegative women exposed to TRUVADA during pregnancy delivered live-born infants with no major malformations. All but one were first trimester exposures, and the median duration of exposure was 10.5 weeks. There were no new safety findings in the women receiving TRUVADA for HIV-1 PrEP compared with HIV-1 infected women treated with other antiretroviral medications.

*Emtricitabine:* Based on prospective reports to the APR of exposures to FTC-containing regimens during pregnancy resulting in live births (including over 3,300 exposed in the first trimester and over 1,300 exposed in the second/third trimester), the prevalence of major birth defects in live births was 2.6% (95% CI: 2.1% to 3.2%) and 2.3% (95% CI: 1.6% to 3.3%) following first and second/third trimester exposure, respectively, to FTC-containing regimens.

*Tenofovir Disoproxil Fumarate:* Based on prospective reports to the APR of exposures to TDF-containing regimens during pregnancy resulting in live births (including over 4,000 exposed in the first trimester and over 1,700 exposed in the second/third trimester), the prevalence of major birth defects in live births was 2.4% (95% CI: 2.0% to 2.9%) and 2.4% (95% CI: 1.7% to 3.2%) following first and second/third trimester exposure, respectively, to TDF-containing regimens.

Methodologic limitations of the APR include the use of MACDP as the external comparator group. The MACDP population is not disease-specific, evaluates women and infants from a limited geographic area, and does not include outcomes for births that occurred at <20 weeks gestation. Additionally, published observational studies on emtricitabine and tenofovir exposure in pregnancy have not shown an increased risk for major malformations.

*Animal Data*

*Emtricitabine:* FTC was administered orally to pregnant mice (at 0, 250, 500, or 1,000 mg/kg/day), and rabbits (at 0, 100, 300, or 1,000 mg/kg/day) through organogenesis (on gestation days 6 through 15, and 7 through 19, respectively). No significant toxicological effects were observed in embryo-fetal toxicity studies performed with FTC in mice at exposures (AUC) approximately 60 times higher and in rabbits at approximately 120 times higher than human exposures at the recommended daily dose. In a pre/postnatal development study in mice, FTC was administered orally at doses up to 1,000 mg/kg/day; no significant adverse effects directly related to drug were observed in the offspring exposed daily from before birth (in utero) through sexual maturity at daily exposures (AUC) of approximately 60 times higher than human exposures at the recommended daily dose.

*Tenofovir Disoproxil Fumarate:* TDF was administered orally to pregnant rats (at 0, 50, 150, or 450 mg/kg/day) and rabbits (at 0, 30, 100, or 300 mg/kg/day) through organogenesis (on gestation days 7 through 17, and 6 through 18, respectively). No significant toxicological effects were observed in embryo-fetal toxicity studies performed with TDF in rats at doses up to 14 times the

	<p>human dose based on body surface area comparisons and in rabbits at doses up to 19 times the human dose based on body surface area comparisons. In a pre/postnatal development study in rats, TDF was administered orally through lactation at doses up to 600 mg/kg/day; no adverse effects were observed in the offspring at tenofovir exposures of approximately 2.7 times higher than human exposures at the recommended daily dose of TRUVADA.</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on published data, FTC and tenofovir have been shown to be present in human breast milk (<i>see Data</i>). It is not known if the components of TRUVADA affect milk production or have effects on the breastfed child.</p> <p><i>Treatment of HIV-1 Infection:</i></p> <p>The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-1 infected mothers not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1. Because of the potential for: (1) HIV transmission (in HIV-negative infants); (2) developing viral resistance (in HIV-positive infants); and (3) adverse reactions in a breastfed infant similar to those seen in adults, instruct mothers not to breastfeed if they are taking TRUVADA for the treatment of HIV-1.</p> <p><i>HIV-1 PrEP:</i></p> <p>In HIV-uninfected women, the developmental and health benefits of breastfeeding and the mother's clinical need for TRUVADA for HIV-1 PrEP should be considered along with any potential adverse effects on the breastfed child from TRUVADA and the risk of HIV-1 acquisition due to nonadherence and subsequent mother to child transmission.</p> <p>Women should not breastfeed if acute HIV-1 infection is suspected because of the risk of HIV-1 transmission to the infant.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>HIV-1 PrEP:</i> In a study of 50 breastfeeding women who received TRUVADA for HIV-1 PrEP between 1 and 24 weeks postpartum (median 13 weeks), after 7 days of treatment, tenofovir was undetectable but FTC was detectable in the plasma of most infants. In these infants, the average FTC plasma concentration was less than 1% of the FTC C<sub>max</sub> observed in HIV-infected infants (up to 3 months of age) receiving the therapeutic dose of FTC (3 mg/kg/day). There were no serious adverse events.</p> <p>Two infants (4%) had an adverse event of mild diarrhea which resolved.</p>
<p>欧州の添付文書 (2023年2月)</p>	<p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>A large amount of data on pregnant women (more than 1,000 pregnancy outcomes) indicate no malformations or foetal/neonatal toxicity associated with emtricitabine and tenofovir disoproxil.</p> <p>Animal studies on emtricitabine and tenofovir disoproxil do not indicate reproductive toxicity (see section 5.3). Therefore the use of Truvada may be considered during pregnancy, if necessary.</p>

	<p><u>Breast-feeding</u></p> <p>Emtricitabine and tenofovir have been shown to be excreted in human milk. There is insufficient information on the effects of emtricitabine and tenofovir in newborns/infants. Therefore Truvada should not be used during breast-feeding.</p> <p>In order to avoid transmission of HIV to the infant it is recommended that women living with HIV do not breast-feed their infants.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>No human data on the effect of Truvada are available. Animal studies do not indicate harmful effects of emtricitabine or tenofovir disoproxil on fertility.</p>
--	---

出典	記載内容
<p>オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) (2023年11月)</p>	<p><b><u>Category B3</u></b></p> <p>Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.</p> <p>Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.</p>

(2) 小児等に関する海外情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり，米国の添付文書及び欧州の添付文書とは異なる。

<p><b>9.7 小児等</b></p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
---

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2023年10月)</p>	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p><u>Treatment of HIV-1 Infection</u></p> <p>No pediatric clinical trial was conducted to evaluate the safety and efficacy of TRUVADA in patients with HIV-1 infection. Data from previously conducted trials with the individual drug products, FTC and TDF, were relied upon to support dosage recommendations for TRUVADA. For additional information, consult the prescribing information for EMTRIVA and VIREAD.</p> <p>TRUVADA should only be administered to HIV-1 infected pediatric patients with body weight greater than or equal to 17 kg and who are able to swallow a tablet. Because it is a fixed-dose combination tablet, TRUVADA cannot be adjusted for patients of lower weight [see <i>Warnings and Precautions (5.5), Adverse Reactions (6.1) and Clinical Pharmacology (12.3)</i>]. TRUVADA is not</p>

	<p>approved for use in pediatric patients weighing less than 17 kg.</p> <p><u>HIV-1 PrEP</u></p> <p>The safety and effectiveness of TRUVADA for HIV-1 PrEP in at-risk adolescents weighing at least 35 kg is supported by data from adequate and well-controlled studies of TRUVADA for HIV-1 PrEP in adults with additional data from safety and pharmacokinetic studies in previously conducted trials with the individual drug products, FTC and TDF, in HIV-1 infected adults and pediatric subjects [see <i>Dosage and Administration (2.5)</i>, <i>Adverse Reactions (6.1)</i>, <i>Clinical Pharmacology (12.3 and 12.4)</i>, and <i>Clinical Studies (14.3 and 14.4)</i>].</p> <p>Safety, adherence, and resistance were evaluated in a single-arm, open-label clinical trial (ATN113) in which 67 HIV-1 uninfected at-risk adolescent men who have sex with men received TRUVADA once daily for HIV-1 PrEP. The mean age of subjects was 17 years (range 15 to 18 years); 46% were Hispanic, 52% Black, and 37% White. The safety profile of TRUVADA in ATN113 was similar to that observed in the adult HIV-1 PrEP trials [see <i>Adverse Reactions (6.1)</i>]. In the ATN113 trial, HIV-1 seroconversion occurred in 3 subjects. Tenofovir diphosphate levels in dried blood spot assays indicate that these subjects had poor adherence. No tenofovir- or FTC-associated HIV-1 resistance substitutions were detected in virus isolated from the 3 subjects who seroconverted [see <i>Microbiology (12.4)</i>].</p> <p>Adherence to study drug, as demonstrated by tenofovir diphosphate levels in dried blood spot assays, declined markedly after Week 12 once subjects switched from monthly to quarterly visits, suggesting that adolescents may benefit from more frequent visits and counseling [see <i>Warnings and Precautions (5.2)</i>].</p> <p>Safety and effectiveness of Truvada for HIV-1 PrEP in pediatric patients weighing less than 35 kg have not been established.</p>
<p>欧州製品概要 (SmPC:Summary of Product Characteristics) (2023年2月)</p>	<p><i>Paediatric population:</i></p> <p>The safety and efficacy of Truvada in children under the age of 12 years have not been established (see section 5.2).</p>



### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

##### (1) 粉碎

該当資料なし

##### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

#### 2. その他の関連資料

該当資料なし

ギリアド・サイエンシズ株式会社

TVD23EP0145IF  
2023年12月改訂