

# 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 2013 に準拠して作成

<b>劇薬</b> <b>処方箋医薬品<sup>注)</sup></b>	<b>抗ウイルス化学療法剤</b> <b>エムトリバ<sup>®</sup>カプセル200mg</b> <b>Emtriva<sup>®</sup> Capsules 200mg</b>
<small>注) 注意－医師等の処方箋により使用すること</small>	

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬, 処方箋医薬品
規格・含量	1カプセル中 エムトリシタビン 200 mg含有
一般名	和名：エムトリシタビン 洋名：Emtricitabine
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：2005年3月23日 薬価基準収載年月日：2005年4月6日 発売年月日：2005年4月19日
開発・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、2019年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂しました。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> 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、添付文書と略す）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さらに詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

さらに 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)<sup>注1)</sup>から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法<sup>注2)</sup>・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

## [IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

## [IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は，平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については，「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては，PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ<sup>注1)</sup>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」にしたがって作成・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薬剤師等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，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信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，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり，その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし，薬事法<sup>注2)</sup>や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。また製薬企業は，IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり，今後インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法<sup>注2)</sup>上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

注1) 現（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>)

注2) 現 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

# 目次

I. 概要に関する項目 .....	1	3. 臨床成績 .....	7
1. 開発の経緯.....	1	VI. 薬効薬理に関する項目 .....	10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群...	10
II. 名称に関する項目 .....	2	2. 薬理作用 .....	10
1. 販売名 .....	2	VII. 薬物動態に関する項目 .....	11
2. 一般名 .....	2	1. 血中濃度の推移・測定法 .....	11
3. 構造式又は示性式.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ .....	12
4. 分子式及び分子量.....	2	3. 吸収.....	13
5. 化学名(命名法).....	2	4. 分布.....	13
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号.....	2	5. 代謝.....	14
7. CAS 登録番号 .....	2	6. 排泄.....	15
III. 有効成分に関する項目 .....	3	7. トランスポーターに関する情報 .....	15
1. 物理化学的性質.....	3	8. 透析等による除去率.....	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 .....	16
3. 有効成分の確認試験法 .....	4	1. 警告内容とその理由 .....	16
4. 有効成分の定量法.....	4	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) .....	16
IV. 製剤に関する項目 .....	5	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 ..	16
1. 剤形 .....	5	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 ..	16
2. 製剤の組成.....	5	5. 慎重投与内容とその理由.....	17
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意.....	5	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ..	17
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	5	7. 相互作用 .....	19
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	6	8. 副作用 .....	21
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化).....	6	9. 高齢者への投与.....	24
7. 溶出性 .....	6	10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 .....	24
8. 生物学的試験法.....	6	11. 小児等への投与.....	24
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	24
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	6	13. 過量投与 .....	24
11. 力価 .....	6	14. 適用上の注意.....	25
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	6	15. その他の注意 .....	25
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ...	6	16. その他.....	25
14. その他 .....	6	IX. 非臨床試験に関する項目 .....	26
V. 治療に関する項目 .....	7	1. 薬理試験 .....	26
1. 効能又は効果.....	7	2. 毒性試験 .....	27
2. 用法及び用量.....	7		

<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>29</b>
1. 規制区分 .....	29
2. 有効期間又は使用期限 .....	29
3. 貯法・保存条件 .....	29
4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	29
5. 承認条件等 .....	29
6. 包装 .....	29
7. 容器の材質 .....	29
8. 同一成分・同効薬 .....	29
9. 国際誕生年月日 .....	29
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	29
11. 薬価基準収載年月日 .....	30
12. 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 .....	30
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容 ...	30
14. 再審査期間 .....	30
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	30
16. 各種コード .....	30
17. 保険給付上の注意 .....	30
<b>XI. 文献</b> .....	<b>31</b>
1. 引用文献 .....	31
2. その他の参考文献 .....	32
<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>33</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	33
2. 海外における臨床支援情報 .....	36
<b>XIII. 備考</b> .....	<b>38</b>
その他の関連資料 .....	38



## 1. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

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(エムトリバカプセル 200 mg)は、米国ギリアド・サイエンズ社により開発された化合物である。

エムトリシタビンは、*in vitro* でヒト免疫不全ウイルス (HIV-1 及び HIV-2) に対し強い抗ウイルス作用を示し、また血漿中半減期は約 10 時間、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 時間と体内で安定であったことから 1 日 1 回投与型の薬剤として開発が進められた。

エムトリシタビンは抗レトロウイルス療法未経験の患者を対象にした臨床試験及び治療歴のある患者における標準的療法との非劣性が認められた臨床試験の結果などに基づき、米国では 2003 年 7 月に承認された。また、ヨーロッパ (EU 加盟 15 カ国及びノルウェー並びにアイスランド) では 2003 年 10 月に承認されている。

一方、国内では、日本たばこ産業株式会社により開発が進められ、2004 年 10 月に希少疾病用医薬品の指定を受け、海外のデータにより 2005 年 1 月に申請され、同年 3 月に承認された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) エムトリシタビンは細胞内に取り込まれた後に活性型のエムトリシタビン 5'-三リン酸となり、デオキシシチジン 5'-三リン酸と競合し、HIV-1 逆転写酵素を阻害する。(10 頁)
- 2) エムトリシタビンの血漿中半減期は約 10 時間であり、活性型であるエムトリシタビン 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、食事による薬物動態への影響もなく、通常の用法・用量は 1 日 1 回 1 カプセル (200 mg) 投与である。(7, 15 頁)
- 3) 海外において、抗レトロウイルス療法経験のない 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。(7~8 頁)
- 4) 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。(8 頁)
- 5) 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未治療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>註)</sup>) が報告されている。(9, 21~23 頁)

註)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

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

エムトリバ®カプセル 200 mg

#### (2) 洋名

Emtriva® Capsules 200 mg

#### (3) 名称の由来

海外における商品名“Emtriva”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）

#### (2) 洋名（命名法）

Emtricitabine（JAN）

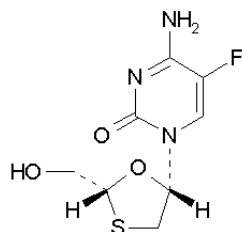
emtricitabine（INN）

#### (3) ステム

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

### 3. 構造式又は示性式

構造式：



### 4. 分子式及び分子量

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

### 5. 化学名（命名法）

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」

### 6. 慣用名，別名，略号，記号番号

同意語：cis-(*-*)-FTC，(*-*)-FTC

略号：FTC

記号番号：GS-9019，TP-0006

### 7. CAS 登録番号

143491-57-0



### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～帯黄白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

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 N HCl	170	溶けやすい
0.1 N NaOH	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

##### (3) 吸湿性

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。

##### (4) 融点 (分解点)，沸点，凝固点

融点：約 155°C

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=2.65

##### (6) 分配係数

-0.43 (オクタノール/水)

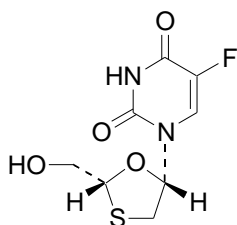
##### (7) その他の主な示性値

旋光度：-137.9° (1% w/v メタノール 25°C)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

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	ほとんど変化を示さず安定であった。
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	ほとんど変化を示さず安定であった。
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



### 3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル（臭化カリウム錠剤法）

3,420  $\text{cm}^{-1}$ , 1,694  $\text{cm}^{-1}$ , 1,625  $\text{cm}^{-1}$ , 1,520  $\text{cm}^{-1}$ , 1,092  $\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

### 4. 有効成分の定量法

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：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

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

販売名	エムトリバ®カプセル 200 mg
外形	
サイズ	長径 約 19.3 mm, 外径 約 6.9 mm, 重量 約 480 mg
剤形区別/性状	カプセル剤/キャップが青色不透明, ボディが白色不透明の 1 号硬カプセル剤

#### (2) 製剤の物性

該当しない

#### (3) 識別コード

GILEAD-200 mg

#### (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 カプセル中 エムトリシタビン 200 mg 含有

#### (2) 添加物

クロスポビドン, ステアリン酸マグネシウム, セルロース, ポビドン  
カプセル本体にゼラチン, 酸化チタン, 青色 2 号

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

#### 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	12ヵ月	高密度ポリエチレン瓶包装品	12ヵ月保存した結果, 含量, 水分, 溶出率はほとんど変化しなかった。分解物は定量限界 (0.05%) 未満であった。
加速試験	40°C, 75%RH	6ヵ月	高密度ポリエチレン瓶包装品	わずかに分解物及び水分の増加が認められた。
苛酷試験	総照度180万Lux・hr, 総近紫外放射エネルギー 224W・hr/m <sup>2</sup>	—	ペトリ皿 (開放)	光による影響は認められなかった。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

方法：日局「溶出試験法（パドル法）」

回転数 50 rpm

試験液 0.1 mol/L 塩酸溶液 900 mL

結果：85%以上（30分）

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

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。

14. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

HIV-1 感染症

### 2. 用法及び用量

通常、成人にはエムトリシタビンとして 1 回 200 mg 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。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤の有効成分であるエムトリシタビンを含む製剤と併用しないこと。
2. 腎機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇するので、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）。

クレアチニンクリアランス (CL <sub>cr</sub> )	投与方法
50 mL/min 以上	本剤 1 カプセルを 1 日 1 回投与
30~49 mL/min	本剤 1 カプセルを 2 日間に 1 回投与
15~29 mL/min	本剤 1 カプセルを 3 日間に 1 回投与
15 mL/min 未満	本剤 1 カプセルを 4 日間に 1 回投与
血液透析患者	本剤 1 カプセルを 4 日間に 1 回投与 透析日に投与する場合は、透析後投与

### 3. 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) 臨床効果

##### 1) 301A 試験：ジダノシン+エファビレンツ治療に本剤又はサニルブジン併用した比較試験<sup>1)</sup>

抗レトロウイルス薬による治療を未経験の患者 571 例を対象に、本剤（200 mg 1 日 1 回投与）と共にジダノシン及びエファビレンツを併用する療法と、サニルブジンと共にジダノシン及びエファビレンツを併用する療法とを 48 週間投与の多施設二重盲検試験で比較した。

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 超の患者は 38%、CD4 リンパ球数が 200 cells/mm<sup>3</sup> 未満の患者は 31%であった。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		本剤投与群（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 未満	81%	68%
	HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	78%	59%
無効例 <sup>注2)</sup>		3%	11%
死亡例		0%	<1%
有害事象による中止例		7%	13%
その他の理由による中止例 <sup>注3)</sup>		9%	8%

注1) 血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 未満（又は 50 copies/mL 未満）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 未満に至らなかった症例及び至った後に再上昇した症例

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

試験開始後 48 週の CD4 リンパ球数の平均増加量は、本剤投与群で 168 cells/mm<sup>3</sup>、サニルブジン投与群で 134 cells/mm<sup>3</sup>であった。また、試験開始後 48 週までに CDC 分類 C 症状を新たに発現した症例は、本剤投与群で 4 例 (1.4%)、サニルブジン投与群で 7 例 (2.5%) であった。

2) 303 試験：安定した基礎療法(Stable Background Therapy)に本剤又はラミブジンを併用した比較試験<sup>2)</sup> 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+プロテアーゼ阻害薬又は非核酸系逆転写酵素阻害薬)を 12 週間以上受けており、血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 未満の患者 440 例を対象に、ラミブジン (150 mg 1 日 2 回投与) を継続する投与群、又はラミブジンを本剤 (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て、48 週間投与の多施設非盲検試験で比較した。なお、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+プロテアーゼ阻害薬又は非核酸系逆転写酵素阻害薬) を継続した。

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 cells/mm<sup>3</sup> (範囲 37~1,909 cells/mm<sup>3</sup>)、血漿中 HIV-1 RNA 量の中央値は 1.7 log<sub>10</sub> copies/mL (範囲 1.7~4.0 log<sub>10</sub> 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。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		本剤投与群 (294 例)	ラミブジン投与群 (146 例)
有効例 <sup>注1)</sup>	HIV-1 RNA 量 400 copies/mL 未満	77%	82%
	HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	67%	72%
無効例 <sup>注2)</sup>		7%	8%
死亡例		0%	<1%
有害事象による中止例		4%	0%
その他の理由による中止例 <sup>注3)</sup>		12%	10%

注1) 血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 未満 (又は 50 copies/mL 未満) 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 未満に至らなかった症例及び至った後に再上昇した症例

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

試験開始後 48 週の CD4 リンパ球数の平均増加量は、本剤投与群で 29 cells/mm<sup>3</sup>、ラミブジン投与群で 61 cells/mm<sup>3</sup>であった。また、試験開始後 48 週までに CDC 分類 C 症状を新たに発現した症例は、本剤投与群で 2 例 (0.7%)、ラミブジン投与群で 2 例 (1.4%) であった。

### 3) 薬剤耐性

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>1)2)3)</sup>。抗レトロウイルス薬による治療を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>1)</sup>。

### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

[「V.3. (4) 探索的試験：用量反応探索試験」の項] 参照

### (4) 探索的試験：用量反応探索試験

#### 101 試験、102 試験：短期単独投与試験<sup>3)4)</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。

\*本剤の承認されている用法・用量は 1 回 200 mg 1 日 1 回投与である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

[「V. 3. (2) 臨床効果」の項] 参照

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

腎障害の影響 (107 試験)

クレアチニンクリアランス (CL<sub>cr</sub>) 50 mL/min 未満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<sub>max</sub> 及び AUC が上昇した。

腎機能障害を有する患者における本剤 (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 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：—

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査) ・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

・使用成績調査

収集された 46 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 9 例 17 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 19.6% (9/46 例) であった。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、「胃腸障害」6.5% (3 例)、「血液およびリンパ系障害」及び「皮膚および皮下組織障害」, 「臨床検査」各 4.3% (各 2 例) であった。これらの内訳は、貧血, 出血性素因, 腹部膨満, 下痢, 口内炎, 発疹, 後天性リポジストロフィー, 血中ビリルビン増加, 好酸球数増加及び単球数増加が各 1 件であった。(再審査終了時)

・製造販売後臨床試験<sup>5)</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発現例は認められず、また、因果関係の有無に関わらず有害事象は発現しなかった。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. (3) 1) <日本人における成績>」の項] 参照

## 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薬：ジドブジン，ジダノシン，サニルブジン，ラミブジン，アバカビル硫酸塩，テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩，テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

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>6)</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>7)</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>8)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗ウイルス作用 (*in vitro*)

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  $\mu\text{M}$  (0.0003～0.158  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) の範囲であった<sup>9)10)</sup>。

核酸系逆転写酵素阻害薬（アバカビル，ラミブジン，サニルブジン，テノホビル，ザルシタビン，ジドブジン，ジダノシン），非核酸系逆転写酵素阻害薬（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薬（アンブレナビル，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>11)</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  $\mu\text{M}$ ），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  $\mu\text{M}$ ）<sup>10)</sup>。

##### 2) 薬剤耐性 (*in vitro*)

*In vitro* 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<sup>12)</sup>。

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。抗レトロウイルス薬による治療を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。

##### 3) 交差耐性

これまでに一部の核酸系逆転写酵素阻害薬の間には交差耐性が認められている。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，サニルブジン，テノホビル，ジドブジン及び非核酸系逆転写酵素阻害薬（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>12)13)</sup>。アバカビル，ジダノシン，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>12)14)</sup>。非核酸系逆転写酵素阻害薬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) 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・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

[「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項] 参照

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与試験

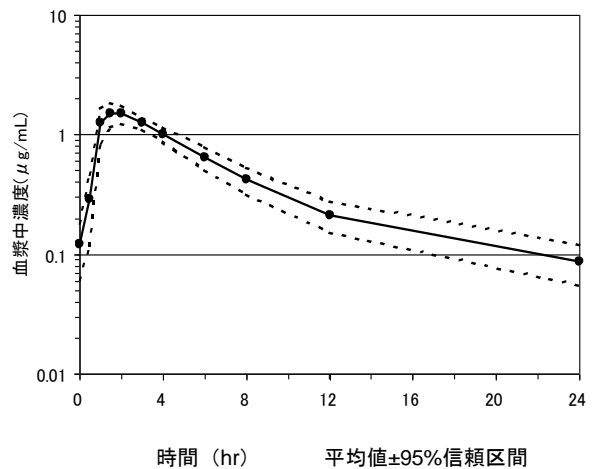
<日本人における成績><sup>5)</sup>

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 1.1 時間後に最高値に達し、 $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ  $2.8 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$  及び  $11.5 \pm 1.1 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  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、 $10.5 \pm 0.9$  時間であり、投与 48 時間後までの累積尿中排泄率は  $82 \pm 5\%$  であった。

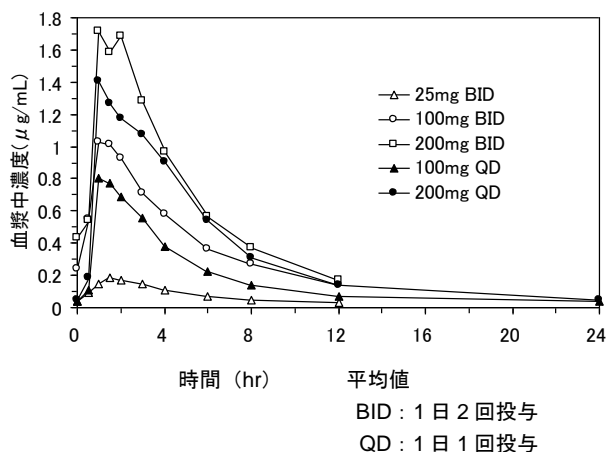
<外国人における成績><sup>15)</sup>

HIV-1 感染症患者 20 例に本剤 200 mg を 1 日 1 回反復投与した後の、定常状態のエムトリシタビンの平均血漿中濃度推移を図に示す。血漿中濃度は経口投与後 1~2 時間で  $C_{max}$  に達した。反復投与後の定常状態下での  $C_{max}$  (平均値 $\pm$ 標準偏差) は  $1.8 \pm 0.7 \mu\text{g/mL}$  で、24 時間後の AUC (平均値 $\pm$ 標準偏差) は  $10.0 \pm 3.1 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  であった。また、投与から 24 時間後の血漿中濃度トラフ値は平均  $0.09 \mu\text{g/mL}$  で、生物学的利用率の中央値は 92% (範囲 83.1~106.4%) であった。なお、本剤の反復投与時の薬物動態は、25~200 mg の用量範囲で用量比例性が認められた。

200 mg 反復投与後の定常状態での  
血漿中薬物濃度



25～200 mg 反復投与後の定常状態での  
血漿中薬物濃度（7～9 例／群）



(4) 中毒域

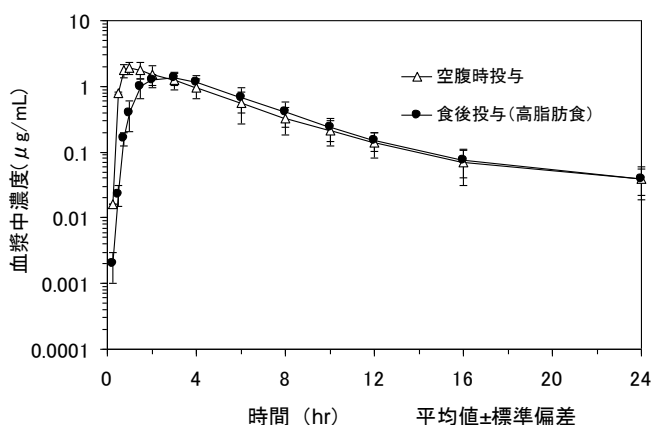
該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人 24 例を対象とし、本剤(200 mg)を空腹時及び高脂肪食(約 1,000 kcal, 脂肪由来のカロリー 62%) 摂取後にそれぞれ単回投与したとき、食後投与では空腹時と比較してエムトリシタビンの  $C_{max}$  は 29% 低下したが、AUC は影響を受けなかった。

高脂肪食が血漿中薬物濃度に及ぼす影響



2) 併用薬の影響

[「VIII. 7. 相互作用」の項] 参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当しない

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) バイオアベイラビリティ

92%（中央値；範囲 83.1～106.4%，200 mg 空腹時反復投与時）

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

(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)

(6) 分布容積

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  $3.19 \pm 0.63$  L/kg であった。

(7) 血漿蛋白結合率

*In vitro* におけるエムトリシタビンのヒト血漿タンパク結合率は、0.02~200  $\mu\text{g/mL}$  の濃度範囲で 4% 未満であった。

3. 吸収

[「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項] 参照

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

サルにおける成績<sup>16)</sup>

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<sup>16)</sup>

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。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

マウスにおける成績<sup>16)17)</sup>

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<sup>16)17)</sup>

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  $C_{\text{max}}$ ) は、母動物、胎児のいずれにおいても用量と共に線形に増加した。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。

(3) 乳汁への移行性

エムトリシタビンのヒト乳汁への移行が報告されている<sup>18)</sup>。

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考>

[「VII. 4. (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

<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。

<参考>

サルにおける成績<sup>16)</sup>

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 組織の全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<sup>16)</sup>

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 組織の全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。

### 5. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

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。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。

#### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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 450 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。

#### (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比率

代謝物の活性の有無: 該当資料なし

代謝物の比率: [「VII. 5. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項] 参照

#### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

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、糸球体濾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。

### (2) 排泄率

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、投与された放射能量の 86% は尿中に、また 14% は糞便中に回収された。いずれも未変化体が主な成分として回収されており、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。エムトリシタビンの血漿中半減期は約 10 時間であった。

### (3) 排泄速度

[「VII. 2. (5) 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*)<sup>15)</sup>

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、定常状態でのヒト末梢血単核球（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。

## 7. トランスポーターに関する情報

エムトリシタビンは、OAT3 の基質である。

## 8. 透析等による除去率

血液透析：

エムトリシタビン 200 mg の投与から 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）。

## 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

#### 【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。

#### （解説）

本剤は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。本剤では、海外でB型慢性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。海外では、HBV感染患者において、本剤の投与中止後にB型慢性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（原則禁忌を含む）

#### 【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使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

〔「V.2. 用法及び用量」の項〕参照

## 5. 慎重投与内容とその理由

### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

腎機能障害のある患者 [中等度及び重篤な腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇する（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）。]

（解説）

クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満の中等度及び高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  $C_{max}$  及び AUC が増加するため、用法・用量の調節が必要となる。

[「V.3. (5) 4) 患者・病態別試験」の項] 参照

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

(1) 本剤の使用に際しては、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。

- 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。
- 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。
- 3) 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者への HIV 感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。

(2) 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ので、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。

（解説）

本剤の活性型であるエムトリシタビン 5'-三リン酸は、他の核酸系逆転写酵素阻害薬に比べて、哺乳類のミトコンドリア 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、他の核酸系逆転写酵素阻害薬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。

(3) 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。

(4) **核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI）3 剤のみを用いる一部の治療は、NRTI 2 剤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 3 剤併用療法と比べて、概して効果が低いことが報告されているので、NRTI 3 剤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)

抗レトロウイルス薬の使用経験がない患者において、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩とジダノシン、ラミブジン又はテノホビル ジソプロキ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。本剤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薬（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薬又は非核酸系逆転写酵素阻害薬による併用療法と比較し、有効性に劣るとする報告がある。

(5) **本剤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)

エムトリシタピ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、エムトリシタピ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。従って、本剤とラミブジンを併用することによる効果は期待できないことから、本剤とラミブジンを含む製剤は併用しないこと。



(6) アジア系人種における本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)

本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 1.5 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。

(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)

本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る。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

該当しない

#### <参考>

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表に示す。

## 併用薬投与時のエムトリシタビン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:—

## エムトリシタビン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 ラメータの変化率 (%) (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 (↑10~↑38)	↑13 (↑15~↑20)	⇔

上昇:↑, 不変:⇔, 算出不能:—

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

使用成績調査：使用成績調査において、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。（再審査終了時）

海外臨床試験：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未治療患者を対象とした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。（承認時）

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 乳酸アシドーシス（頻度不明<sup>注)</sup>）

乳酸アシドーシスが現れることがあるので、このような場合には、**投与を中止する等、適切な処置を行うこと。**

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

### (3) その他の副作用

下記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は適切な処置を行うこと。

種類 \ 頻度	2%以上	2%未満	頻度不明
代謝及び栄養障害	高脂血症(2.8%)	食欲減退、体脂肪の再分布／蓄積、高コレステロール血症、高血糖	
精神障害		神経過敏、不安、うつ病、リビドー減退、感情不安定	
神経系障害	浮動性めまい(9.3%)、頭痛(5.3%)、不眠症(5.0%)、異常な夢(3.1%)、錯感覚(2.2%)	前庭障害、ニューロパシー、傾眠、末梢性ニューロパシー、思考異常	
胃腸障害	下痢(10.7%)、悪心(8.1%)、腹痛(6.0%)、消化不良(2.9%)、嘔吐(2.2%)	鼓腸、便秘、胃炎、腹部膨満、口臭、口内乾燥、胃腸障害	
皮膚及び皮下組織障害	発疹(3.8%)	皮膚変色、そう痒症、皮膚乾燥、多汗症、脂漏、帯状疱疹	
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、関節痛、背部痛	
一般・全身障害及び投与部位の状態	無力症(4.8%)、疼痛(2.1%)		倦怠感、発熱
臨床検査	AST(GOT)増加(3.1%)、ALT(GPT)増加(2.9%)、血中アミラーゼ増加(2.4%)、CK(CPK)増加(2.2%)	Al-P増加	
その他	白血球減少症(3.6%)	血管拡張、感染、インフルエンザ症候群	

## (4) 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	12
調査症例数	0	46
副作用等の発現症例数	0	9
副作用等の発現件数	0	17
副作用等の発現症例率	-	19.6%
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	-	2(4.3)
* 貧血	-	1(2.2)
* 出血性素因	-	1(2.2)
代謝および栄養障害	-	1(2.2)
高コレステロール血症	-	1(2.2)
* 高トリグリセリド血症	-	1(2.2)
* 高尿酸血症	-	1(2.2)
高脂血症	-	1(2.2)
神経系障害	-	1(2.2)
* 感覚鈍麻	-	1(2.2)
胃腸障害	-	3(6.5)
腹部膨満	-	1(2.2)
下痢	-	1(2.2)
* 口内炎	-	1(2.2)
肝胆道系障害	-	1(2.2)
* 肝障害	-	1(2.2)
皮膚および皮下組織障害	-	2(4.3)
発疹	-	1(2.2)
後天性リポジストロフィー	-	1(2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	-	1(2.2)
* 発熱	-	1(2.2)
臨床検査	-	2(4.3)
* 血中ビリルビン増加	-	1(2.2)
* 好酸球数増加	-	1(2.2)
* 単球数増加	-	1(2.2)

\*: 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

外国での抗レトロウイルス薬による治療経験患者及び未治療患者を対象とした2つの比較試験における、本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)
ニューロパシー	11 (1.9)
傾眠	10 (1.7)
末梢性ニューロパシー	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)

	症例数(%)
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)
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)
血中アマラーゼ <sup>®</sup> 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>®</sup> 症候群	3 (0.5)

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度  
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】（抜粋）**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。本剤の投与に際しては，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。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。]
- (2) 本剤服用中は授乳を中止させること。[エムトリシタビンのヒト乳汁への移行が報告されている<sup>18)</sup>。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。]

11. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（18歳未満の患者に対する使用経験がない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

13. 過量投与

本剤を過量投与した症例は報告されておらず，過量投与時に特有の徴候や症状は不明である。過量投与時には，本剤の副作用（「副作用」の項参照）について十分に観察を行い，必要に応じ一般的な対症療法を行うこと。本剤は血液透析により一部除去される（「薬物動態」の項参照）。

[「V.3. (5) 4) 患者・病態別試験」の項] 参照

14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

## 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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当しない

(3) 安全性薬理試験<sup>16)</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；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；4例/群）及びラット（250, 500, 1,000 mg/kg；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；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；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；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 µmol/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 µmol/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 µmol/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 µmol/L）において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 µmol/L）、モルモットの摘出心房（収縮力及び拍動数；100 µmol/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；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；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 [α1, α2, β]、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 µmol/L で影響を及ぼさなかった。

#### (4) その他の薬理試験

該当しない

## 2. 毒性試験<sup>16)</sup>

### (1) 単回投与毒性試験

#### 急性毒性 (マウス, ラット)

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。

### (2) 反復投与毒性試験 (亜急性及び慢性毒性)

#### 1) マウスにおける反復投与試験

マウスの 1 及び 6 ヶ月間経口投与試験 (120, 600, 3,000 mg/kg/日 ; 雌雄各 14 例/群 (1 ヶ月試験), 雌雄各 25 例/群 (6 ヶ月試験)) において、ごく軽度の赤血球数 (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、2~3 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。

#### 2) ラットにおける反復投与試験

ラットの 3 ヶ月間経口投与試験 (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。

#### 3) サルにおける反復投与試験

サルの 1 ヶ月間経口投与試験 (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。

### (3) 生殖発生毒性試験<sup>17)</sup>

#### 1) 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。

#### 2) 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。

#### 3) 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。

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 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。

##### 2) 遺伝毒性 (*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において、いずれも陰性であった。

##### 3) がん原性 (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)において、がん原性は認められなかった。



11. 薬価基準収載年月日

2005年4月6日

12. 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

13. 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（厚生労働省発薬生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。

14. 再審査期間

10年（2005年3月23日～2015年3月22日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

販 売 名	HOT(13桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 コード
エムトリバ®カプセル 200 mg	1166224020101	6250028M1029	620002488

17. 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

- 1) Saag M.S. et al. : Efficacy and Safety of Emtricitabine vs Stavudine in Combination Therapy in Antiretroviral-Naive Patients : A randomized trial  
JAMA. 292(2):180-190, 2004
- 2) Benson C.A. et al. : A randomized study of emtricitabine and lamivudine in stably suppressed patients with HIV  
AIDS. 18:2269-2276, 2004
- 3) Rousseau F.S. et al. : Prototype trial design for rapid dose selection of antiretroviral drugs: an example using emtricitabine (Coviracil)  
J Antimicrob Chemother. 48:507-513, 2001
- 4) Rousseau F.S. et al. : Prospective Randomized Trial of Emtricitabine versus Lamivudine Short-Term Monotherapy in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients  
J Infect Dis. 188:1652-1658, 2003
- 5) 古家 英寿, 他 : エムトリバカプセル 200mg の日本人健康成人男性を対象とした薬物動態試験  
新薬と臨牀 55(9):1374-1382, 2006
- 6) Paff M.T. et al. : Intracellular Metabolism of (-)- and(+)-*cis*-5-Fluoro-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-Oxathiolan-5-yl] Cytosine in HepG2 Derivative 2.2.15 (Subclone P5A) Cells  
Antimicrob. Agents. Chemother. 38(6):1230-1238, 1994
- 7) Feng J.Y. et al. : Mechanistic studies show that (-)-FTC-TP is a better inhibitor of HIV-1 reverse transcriptase than 3TC-TP  
Faseb J. 13(12):1511-1517, 1999
- 8) George R.P. et al. : Anti-HIV, Anti-hepatitis B virus  
Drugs Future. 20(8):761-765, 1995
- 9) Jeong L.S. et al. : Asymmetric Synthesis and Biological Evaluation of beta-L-(2*R*,5*S*)- alpha-L-(2*R*,5*R*)-1,3-Oxathiolane-Pyrimidine and -Purine Nucleosides as Potential Anti-HIV Agents  
J Med Chem. 36(2):181-195, 1993
- 10) Schinazi R.F. et al. : Selective Inhibition of Human Immunodeficiency Viruses by Racemates and Enantiomers of *cis*-5-Fluoro-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-Oxathiolan-5-yl]Cytosine  
Antimicrob Agents Chemother. 36(11):2423-2431, 1992
- 11) Bridges E.G. et al. : Favorable Interaction of beta-L(-) Nucleoside Analogues with Clinically Approved Anti-HIV Nucleoside Analogues for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus  
Biochem Pharmacol. 51(6):731-736, 1996
- 12) Tisdale M. et al. : Rapid in vitro selection of human immunodeficiency virus type 1 resistant to 3'-thiacytidine inhibitors due to a mutation in the YMDD region of reverse transcriptase  
Proc Natl Acad Sci U S A. 90(12):5653-5656, 1993
- 13) Wainberg M.A. et al. : In vitro selection and characterization of HIV-1 with reduced susceptibility to PMPA  
Antivir Ther. 4(2):87-94, 1999
- 14) Van Draanen N.A. et al. : Influence of Stereochemistry on Antiviral Activities and Resistance Profiles of Dideoxycytidine Nucleosides  
Antimicrob Agents Chemother. 38(4):868-871, 1994
- 15) Wang L.H. et al. : Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Emtricitabine Support Its Once Daily Dosing for the Treatment of HIV Infection  
AIDS Res Hum Retroviruses. 20(11):1173-1182, 2004

- 16) GILEAD 社 : Emtricitabine Pharmacology/Toxicology Studies (社内資料)
- 17) Szczech G.M. et al. : Reproductive toxicology profile of emtricitabine in mice and rabbits  
Reprod Toxicol. 17(1):95-108, 2003
- 18) Benaboud S. et al. : Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2.  
Antimicrob Agents Chemother. 55(3):1315-1317, 2011

## 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

2019年8月現在、以下を含め世界72カ国で承認されている。

なお、本邦における効能・効果、用法・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。

#### 【効能・効果】

HIV-1 感染症

#### 【用法・用量】

通常、成人にはエムトリシタビンとして1回200mg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。

米国及びEU加盟国における承認状況（2019年11月時点）

国名	米 国				
会社名	Gilead Sciences, Inc.				
販売名	Emtriva				
剤形・規格	経口剤：カプセル剤，経口服液				
発売年	2003年				
含 量	1カプセル中：エムトリシタビン 200 mg 1 mL 中：エムトリシタビン 10 mg				
効能又は効果	EMTRIVA, a nucleoside analog HIV-1 reverse transcriptase inhibitor, is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection. (1)				
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testing: Prior to or when initiating EMTRIVA test for hepatitis B virus infection. (2.1)</li> <li>• EMTRIVA may be taken without regard to food. (2.2)</li> <li>• Adult Patients (18 years of age and older) (2.3):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ EMTRIVA capsules: One 200 mg capsule administered once daily orally.</li> <li>○ EMTRIVA oral solution: 240 mg (24 mL) administered once daily orally.</li> </ul> </li> <li>• Pediatric Patients (0–3 months of age) (2.4):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ EMTRIVA oral solution: 3 mg/kg administered once daily orally.</li> </ul> </li> <li>• Pediatric Patients (3 months through 17 years of age) (2.5):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ EMTRIVA capsules: For children weighing more than 33 kg who can swallow an intact capsule, one 200 mg capsule administered once daily orally.</li> <li>○ EMTRIVA oral solution: 6 mg/kg up to a maximum of 240 mg (24 mL) administered once daily orally.</li> </ul> </li> <li>• Dose interval adjustment in adult patients with renal impairment (2.6):</li> </ul>				
	<b>Creatinine Clearance (mL/min)</b>				
	<b>Formulation</b>	<b>≥50 mL/min</b>	<b>30–49 mL/min</b>	<b>15–29 mL/min</b>	<b>&lt;15 mL/min or on hemodialysis<sup>a</sup></b>
Capsule (200 mg)	200 mg every	200 mg every	200 mg every	200 mg every	

		24 hours	48 hours	72 hours	96 hours
	Oral Solution (10 mg/mL)	240 mg every 24 hours (24 mL)	120 mg every 24 hours (12 mL)	80 mg every 24 hours (8 mL)	60 mg every 24 hours (6 mL)
a. Hemodialysis Patients: If dosing on day of dialysis, give dose after dialysis.					

国名	欧州
会社名	Gilead Sciences, Inc.
販売名	Emtriva
剤形・規格	経口剤：カプセル剤，経口服液
発売年	2003年
含量	1カプセル中：エムトリシタビン 200 mg 1 mL 中：エムトリシタビン 10 mg
効能又は効果	<p>Emtriva is indicated in combination with other antiretroviral medicinal products for the treatment of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infected adults and children aged 4 months and over.</p> <p>This indication is based on studies in treatment-naïve patients and treatment-experienced patients with stable virological control. There is no experience of the use of Emtriva in patients who are failing their current regimen or who have failed multiple regimens (see section 5.1).</p> <p>When deciding on a new regimen for patients who have failed an antiretroviral regimen, careful consideration should be given to the patterns of mutations associated with different medicinal products and the treatment history of the individual patient. Where available, resistance testing may be appropriate.</p>
用法及び用量	<p>Therapy should be initiated by a physician experienced in the management of HIV infection.</p> <p><u>Posology</u> Emtriva 200 mg hard capsules may be taken with or without food.</p> <p><i>Adults:</i> The recommended dose of Emtriva is one 200 mg hard capsule, taken orally, once daily.</p> <p>If a patient misses a dose of Emtriva within 12 hours of the time it is usually taken, the patient should take Emtriva with or without food as soon as possible and resume their normal dosing schedule. If a patient misses a dose of Emtriva by more than 12 hours and it is almost time for their next dose, the patient should not take the missed dose and simply resume the usual dosing schedule.</p> <p>If the patient vomits within 1 hour of taking Emtriva, another dose should be taken. If the patient vomits more than 1 hour after taking Emtriva they do not need to take another dose.</p>



### Special populations

*Elderly:* There are no safety and efficacy data available in patients over the age of 65 years. However, no adjustment in the recommended daily dose for adults should be required unless there is evidence of renal insufficiency.

*Renal insufficiency:* Emtricitabine is eliminated by renal excretion and exposure to emtricitabine was significantly increased in patients with renal insufficiency (see section 5.2). Dose or dose interval adjustment is required in all patients with creatinine clearance < 30 mL/min (see section 4.4).

Table 1 below provides dose interval adjustment guidelines for the 200 mg hard capsules according to the degree of renal insufficiency. The safety and efficacy of the dose interval adjustments to every 72 or 96 hours in patients with creatinine clearance < 30 mL/min have not been clinically evaluated. Therefore, clinical response to treatment and renal function should be closely monitored in these patients (see section 4.4).

Patients with renal insufficiency can also be managed by administration of Emtriva 10 mg/mL oral solution to provide a reduced daily dose of emtricitabine. Please refer to the Summary of Product Characteristics for Emtriva 10 mg/mL oral solution.

**Table 1: Dose interval guidelines for 200 mg hard capsules adjusted according to creatinine clearance**

	Creatinine clearance (mL/min)		
	≥ 30	15-29	< 15 (functionally anephric, requiring intermittent haemodialysis)*
Recommended dose interval for 200 mg hard capsules	One 200 mg hard capsule every 24 hours	One 200 mg hard capsule every 72 hours	One 200 mg hard capsule every 96 hours

\* Assumes a 3-hour haemodialysis session three times a week commencing at least 12 h after administration of the last dose of emtricitabine.

Patients with end-stage renal disease (ESRD) managed with other forms of dialysis such as ambulatory peritoneal dialysis have not been studied and no dose recommendations can be made.

*Hepatic insufficiency:* No data are available on which to make a dose recommendation for patients with hepatic insufficiency. However, based on the minimal metabolism of emtricitabine and the renal route of elimination it is unlikely that a dose adjustment would be required in patients with hepatic insufficiency (see section 5.2).

If Emtriva is discontinued in patients co-infected with HIV and hepatitis B virus (HBV), these patients should be closely monitored for evidence of exacerbation of hepatitis (see section 4.4).

*Paediatric population:* The recommended dose of Emtriva for children aged 4 months and over and adolescents up to 18 years of age weighing at least 33 kg who are able to swallow hard capsules is one 200 mg hard capsule, taken orally, once daily.

	<p>There are no data regarding the efficacy and only very limited data regarding the safety of emtricitabine in infants below 4 months of age. Therefore Emtriva is not recommended for use in those aged less than 4 months (for pharmacokinetic data in this age group, see section 5.2).</p> <p>No data are available on which to make a dose recommendation in paediatric patients with renal insufficiency.</p>
--	--

## 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリアにおける分類）

本邦における使用上の注意「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり，オーストラリアにおける分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」

- 1) 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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。]
- 2) 本剤服用中は**授乳を中止させること**。[エムトリシタビンのヒト乳汁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。]

	分 類
オーストラリア : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	エムトリシタビン B1

参考：分類の概要

オーストラリア：An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy

B1 : 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.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

## 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びEUのSPCとは異なる。

### 【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（18歳未満の患者に対する使用経験がない）。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2018年12月)</p>	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>The safety and efficacy of FTC in patients between 3 months and 21 years of age is supported by data from three open-label, nonrandomized clinical trials in which FTC was administered to 169 HIV-1 infected treatment-naïve and experienced (defined as virologically suppressed on a 3TC containing regimen for which FTC was substituted for 3TC) subjects [see Clinical Studies (14.4)].</p> <p>The pharmacokinetics of FTC were studied in 20 neonates born to HIV-1 positive mothers [see Clinical Studies (14.4)]. All neonates were HIV-1 negative at the end of the trial; the efficacy of FTC in preventing or treating HIV-1 could not be determined.</p>
<p>欧州製品概要 (SmPC:Summary of Product Characteristics) (2019年10月)</p>	<p><b>Emtriva 200 mg hard capsules</b></p> <p><i>Paediatric population:</i></p> <p>The recommended dose of Emtriva for children aged 4 months and over and adolescents up to 18 years of age weighing at least 33 kg who are able to swallow hard capsules is one 200 mg hard capsule, taken orally, once daily.</p> <p>There are no data regarding the efficacy and only very limited data regarding the safety of emtricitabine in infants below 4 months of age. Therefore Emtriva is not recommended for use in those aged less than 4 months (for pharmacokinetic data in this age group, see section 5.2).</p> <p>No data are available on which to make a dose recommendation in paediatric patients with renal insufficiency.</p> <p><b>Emtriva 10 mg/ml oral solution</b></p> <p><i>Paediatric population:</i></p> <p>The recommended dose of Emtriva 10 mg/ml oral solution is 6 mg/kg up to a maximum of 240 mg (24 ml) once daily.</p> <p>Children aged 4 months and over, who weigh at least 33 kg may either take one 200 mg hard capsule daily or may take emtricitabine as the oral solution up to a maximum of 240 mg once daily.</p> <p>There are no data regarding the efficacy and only very limited data regarding the safety of emtricitabine in infants below 4 months of age. Therefore Emtriva is not recommended for use in those aged less than 4 months (for pharmacokinetic data in this age group, see Section 5.2).</p> <p>No data are available on which to make a dose recommendation in paediatric patients with renal insufficiency.</p>

### XIII. 備考

その他の関連資料

なし



ギリアド・サイエンシズ株式会社

EMT19GS0064IF  
2019年12月改訂