

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

抗ウイルス化学療法剤

ツルバダ[®] 配合錠

Truvada[®] Combination Tab.

(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^{注)}

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
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配合錠 洋名：Emtricitabine, Tenofovir Disoproxil Fumarate
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：2008年12月15日 薬価基準収載年月日：2009年9月25日 発売年月日：2009年9月25日 注：ツルバダ錠として2005年4月19日販売開始
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 ー日本病院薬剤師会ー

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/>)^{注1}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^{注2}・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^{注1)}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^{注2)}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^{注2)}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	11
1. 開発の経緯.....	1	VI. 薬効薬理に関する項目	19
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	19
II. 名称に関する項目	4	2. 薬理作用	19
1. 販売名	4	VII. 薬物動態に関する項目	22
2. 一般名	4	1. 血中濃度の推移・測定法	22
3. 構造式又は示性式.....	4	2. 薬物速度論的パラメータ	25
4. 分子式及び分子量.....	5	3. 吸収.....	26
5. 化学名(命名法).....	5	4. 分布.....	26
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	5	5. 代謝.....	28
7. CAS 登録番号	5	6. 排泄.....	29
III. 有効成分に関する項目	6	7. トランスポーターに関する情報	30
1. 物理化学的性質.....	6	8. 透析等による除去率.....	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	7	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 ...	31
3. 有効成分の確認試験法	8	1. 警告内容とその理由	31
4. 有効成分の定量法.....	8	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	31
IV. 製剤に関する項目	9	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	31
1. 剤形	9	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	31
2. 製剤の組成.....	9	5. 慎重投与内容とその理由.....	31
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意.....	9	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	32
4. 製剤の各種条件下における安定性	9	7. 相互作用	35
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	10	8. 副作用	39
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化).....	10	9. 高齢者への投与.....	48
7. 溶出性	10	10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	48
8. 生物学的試験法.....	10	11. 小児等への投与.....	48
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	48
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	10	13. 過量投与	48
11. 力価	10	14. 適用上の注意.....	48
12. 混入する可能性のある夾雑物	10	15. その他の注意	48
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10	16. その他.....	49
14. その他	10	IX. 非臨床試験に関する項目	50
V. 治療に関する項目	11	1. 薬理試験	50
1. 効能又は効果.....	11	2. 毒性試験	51
2. 用法及び用量.....	11		

X. 管理的事項に関する項目	56
1. 規制区分	56
2. 有効期間又は使用期限	56
3. 貯法・保存条件	56
4. 薬剤取扱い上の注意点	56
5. 承認条件等	56
6. 包装	56
7. 容器の材質	56
8. 同一成分・同効薬	56
9. 国際誕生年月日	57
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	57
11. 薬価基準収載年月日	57
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	57
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容 ..	57
14. 再審査期間	57
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	57
16. 各種コード	57
17. 保険給付上の注意	57
XI. 文献	58
1. 引用文献	58
2. その他の参考文献	60
XII. 参考資料	61
1. 主な外国での発売状況	61
2. 海外における臨床支援情報	64
XIII. 備考	67
その他の関連資料	67

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 カ国）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。

2. 製品の治療学的・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 ジソプロキシシルフマル酸塩の 2 成分を配合する製剤である。（4 頁）
- 2) 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。（16 頁）
- 3) 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球でそれぞれ約 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。（11, 29 頁）
- 4) 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。（9 頁）
- 5) 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、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 週間の間で成績で、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は非劣性であったが、ウイルス学的及び免疫学的指標において有意に優れた効果を示した。（11～12 頁）
- 6) 使用成績調査（再審査終了時）において、総症例 2645 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未治療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), 膵炎 (0.1%) 及び乳酸アシドーシス (頻度不明^{注)}) が報告されている。(18, 39~45 頁)

注) 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。

<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。(12~13 頁)
- (2) 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。(13~14 頁)
- (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^{注)}) が報告されている。(46 頁)

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。(14 頁)
- (2) 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、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。(14~15 頁)
- (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、 γ -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の重度の腎機能障害), 膵炎 (0.2%)

及び乳酸アシドーシス（0.1%）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未治療患者を対象とした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。（47頁）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ツルバダ[®]配合錠

(2) 洋名

Truvada[®] 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

エムトリシタビン：

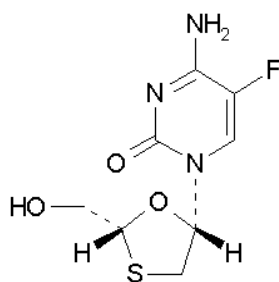
ヌクレオシド系抗ウイルス又は抗腫瘍薬，シタラビン又はアザラビン誘導体：-citabine

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：

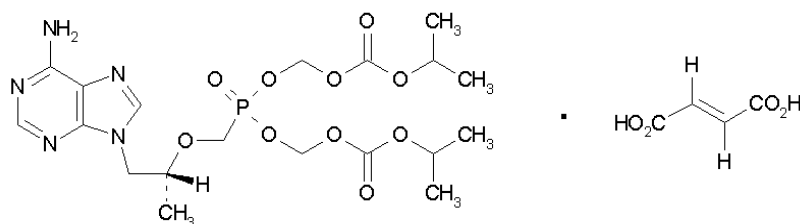
抗ウイルス薬：-vir

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：C₈H₁₀FN₃O₃S

分子量：247.25

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：

分子式：C₁₉H₃₀N₅O₁₀P・C₄H₄O₄

分子量：635.51

5. 化学名（命名法）

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 ジソプロキシシルフマル酸塩：

Bis(isopropoxycarbonyloxymethyl) {[*(1R)*]-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 ジソプロキシシルフマル酸塩)

GS-4331 (テノホビル ジソプロキシシル)

7. CAS 登録番号

エムトリシタビン：143491-57-0

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：202138-50-9

(参考) テノホビル ジソプロキシシル：201341-05-1

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 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

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
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 (pH7.2)	12.1	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/pH 6.5 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：

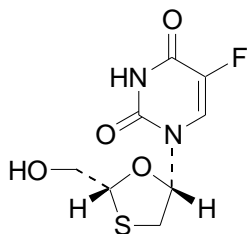
旋光度：-16.4°（2% w/v 0.1 mol/L 塩酸 20°C）

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 カ月	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 カ月	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 ² （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 カ月	ポリエチレン袋（密閉） + 高密度ポリエチレン容器	ごくわずかに分解物の増加及び含量低下が認められた。
25°C・60%RH (加速試験)	6 カ月	ポリエチレン袋（密閉） + 高密度ポリエチレン容器	ごくわずかに分解物の増加及び含量低下が認められた。
120 万 Lux・hr 以上, 近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m ² （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

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

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

3,220 cm^{-1} , 2,990 cm^{-1} , 1,760 cm^{-1} , 1,680 cm^{-1} , 1,270 cm^{-1} , 1,102 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

4. 有効成分の定量法

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

テノホビル 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, 外観及び性状

販売名	ツルバダ [®] 配合錠		
外形	上面	下面	側面
			
サイズ	長径 約 19.2 mm, 短径 約 8.7 mm, 重量 約 1,040 mg		
剤形区別/性状	錠剤/青色のフィルムコーティング錠		

(2) 製剤の物性

該当しない

(3) 識別コード

GILEAD-701 (上面に「GILEAD」, 下面に「701」と記載)

(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 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) 含有

(2) 添加物

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

(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	36ヵ月	高密度ポリエチレン瓶包装品	わずかに分解物の増加及び含量低下が認められたが, 36ヵ月保存後も規格の範囲内であった。
加速試験	40°C, 75%RH	6ヵ月	高密度ポリエチレン瓶包装品	分解物の増加及び含量低下が認められたが, 6ヵ月保存後も, 規格の範囲内であった。
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 ² 以上	—	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 0.01 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 ジソプロキシシルフマル酸塩ともに 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

紫外可視吸光度測定法

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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（ピリアード[®]錠 300 mg）を用いること。なお、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使用にあたっては、それぞれの製品添付文書を熟読すること。
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。
3. 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）。

クレアチニンクリアランス (CL _{Cr})	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

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) 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

①934 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¹⁾

抗レトロウイルス薬による治療を未経験者の患者 511 例を対象とし、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

た多施設非盲検試験を実施した。

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/mm³，血漿中 HIV-1 RNA 量の中央値は 5.01 log₁₀copies/mL であった。試験開始時の CD4 リンパ球数が<200 cells/mm³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。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 ^{注1)}	84%	73%
無効例 ^{注2)}	2%	4%
再上昇例	1%	3%
無反応例	0%	0%
他剤変更例	1%	1%
死亡例	<1%	1%
有害事象による中止例	4%	9%
その他の理由による中止例 ^{注3)}	10%	14%

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

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

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/mm³，ジドブジン/ラミブジン配合剤投与群で 158 cells/mm³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。

2) エムトリシタビン製剤

①303 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²⁾

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 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/mm³（範囲 37～1,909 cells/mm³），血漿中 HIV-1 RNA 量の中央値は 1.7 log₁₀copies/mL（範囲 1.7～4.0 log₁₀copies/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 ヶ月であった。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		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 ^{注1)}	HIV-1 RNA 量<400 copies/mL	77%	82%
	HIV-1 RNA 量<50 copies/mL	67%	72%
無効例 ^{注2)}		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 ^{注3)}		12%	10%

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

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，エムトリシタビン製剤投与群で 29 cells/mm³，ラミブジン投与群で 61 cells/mm³であった。また，試験開始後 48 週までに CDC 分類のカテゴリ 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。

②301A 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³⁾

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，エムトリシタビン製剤（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/mm³（範囲 5～1,317 cells/mm³），血漿中 HIV-1 RNA 量の中央値は 4.9 log₁₀copies/mL（範囲 2.6～

7.0 log₁₀copies/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/mm³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		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 ^{注1)}	HIV-1 RNA 量<400 copies/mL	81%	68%
	HIV-1 RNA 量<50 copies/mL	78%	59%
無効例 ^{注2)}		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 ^{注3)}		9%	8%

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

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，エムトリシタビン製剤投与群で 168 cells/mm³，サニルブジン投与群で 134 cells/mm³であった。また，試験開始後 48 週までに CDC 分類のカテゴリ

一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。

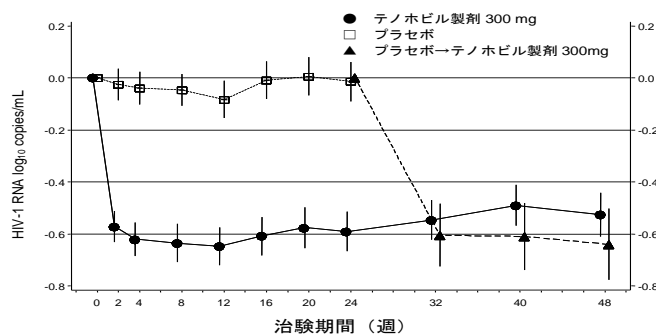
3) テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤

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

抗レトロウイルス薬による治療を経験した患者 550 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した多施設二重盲検試験を実施した。なお、本試験において、プラセボ投与群は試験開始後 24 週目よりプラセボ投与からテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤投与へと変更された。患者の試験開始時の平均 CD4 リンパ球数は 427 cells/mm³、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。

試験開始後 48 週までの血漿中 HIV-1 RNA 量の経時的変化（log₁₀copies/mL）を図に示す。

投与開始後 48 週までの HIV-1 RNA 量の経時的変化（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/mm³ 及び -5 cells/mm³ であり、テノホビル ジソプロキ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/mm³ であった。

②903 試験：ラミブジン+エファビレンツにテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤又はサニルブジンを併用した比較試験⁵⁾

抗レトロウイルス薬による治療を未経験の患者 600 例を対象とし、ラミブジン及びエファビレンツにテノホビル 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した多施設二重盲検試験を実施した。患者の試験開始時の平均 CD4 リンパ球数は 279 cells/mm³、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/mm³ 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。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 ^{注1)}	79%	82%	68%	62%
無効例 ^{注2)}	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%
死亡例	<1%	1%	<1%	2%
有害事象による中止例	6%	6%	8%	13%
その他の理由による中止例 ^{注3)}	8%	7%	14%	15%

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

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

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/mm³, サニルブジン投与群で 283 cells/mm³ であった。

4) 薬剤耐性

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¹⁾

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²⁾³⁾⁶⁾。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⁾。

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を未経験の患者では、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。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(参考 生物学的同等性試験) 7)

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。

(4) 探索的試験：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⁶⁾⁸⁾

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_{10} copies/mL であり、200 mg 1 日 1 回投与で 1.6～1.9 \log_{10} 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・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⁹⁾

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・用量は 1 回 300 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

①腎障害の影響

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}) 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_{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_{cr} mL/min)	例数	投与前の CL_{cr} 平均値(mL/min)	C_{max} (μ g/mL)	AUC (μ g·hr/mL)	CL/F (mL/min)	CL_{renal} (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: —

テノホビル ジソプロキ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_{cr}) が 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において、テノホビルの 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テノホビル ジソプロキ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_{cr} mL/min)	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	CL/F (mL/min)	CL_{renal} (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_{cr} 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肝障害の影響

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤（931 試験）¹⁰⁾

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_{max} 及び AUC_{∞} 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 (Child-Pugh-Turcotte score)	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (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）

(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 2645 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 1442 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% (785/2645 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 β_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）

・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。

・製造販売後臨床試験¹¹⁾

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 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

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¹²⁾。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¹³⁾。哺乳類の DNA ポリメラーゼ α , β , ε 及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ 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¹⁴⁾。

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¹⁵⁾。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 α , β 及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ に対するテノホビル二リン酸の阻害作用は弱い¹⁶⁾。

(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 EC₅₀ 値は、0.0013~0.64 μM の範囲であった¹⁷⁾¹⁸⁾。

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¹⁹⁾。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（EC₅₀ 値 0.007~0.075 μM ），HIV-2 に対しても抗ウイルス活性を示した（EC₅₀ 値 0.007~1.5 μM ）¹⁸⁾。

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 EC₅₀ 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薬（ジドブジン，ジダノシン，ザルシタビン，サニルブジン，ラミブジン，アバカビル），非核酸系逆転写酵素阻害薬（エファビレンツ，ネビラピン，デラビルジン）又は HIV プロテアーゼ阻害薬（アンプレナビル，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²⁰⁾。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（EC₅₀ 値が 0.5~2.2 µM）²¹⁾。また，HIV-2 に対しても抗ウイルス活性を示した（EC₅₀ 値 4.9 µM）²²⁾。

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²³⁾

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²⁴⁾

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

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，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^{23) 24)}。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薬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²⁵⁾。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^{23) 26)}。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 テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩²⁵⁾

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ヵ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。

(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

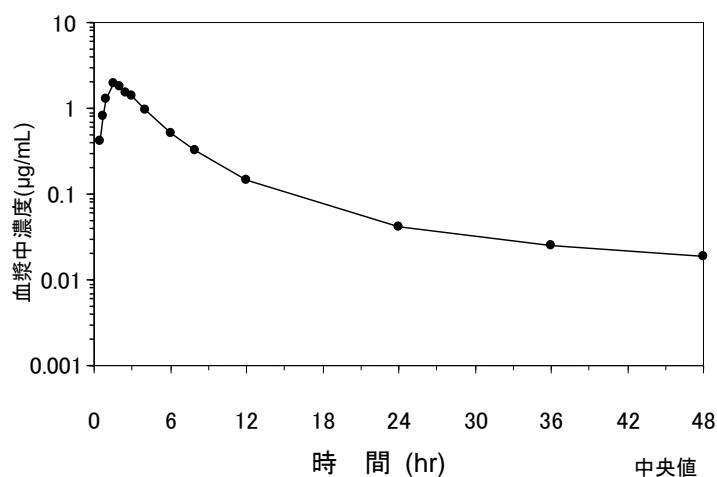
1) 単回投与試験

<日本人における成績>¹¹⁾

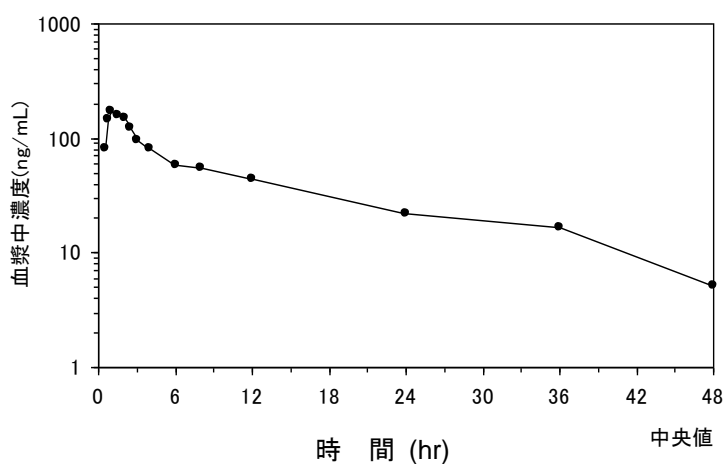
日本人健康成人男性 6 例に本剤 1 錠を空腹時に経口投与した場合、エムトリシタビンの血漿中濃度は投与 1.9±0.7 時間後に最高値に達し、 C_{max} 及び AUC はそれぞれ $2,330\pm 692$ ng/mL, $10,845\pm 1,241$ ng·hr/mL であった。エムトリシタビンの消失は二相性を示し、最終相の半減期は、 12.0 ± 2.1 時間であり、投与 48 時間後までの累積尿中排泄率は $79\pm 6\%$ であった。

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 ± 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 ± 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

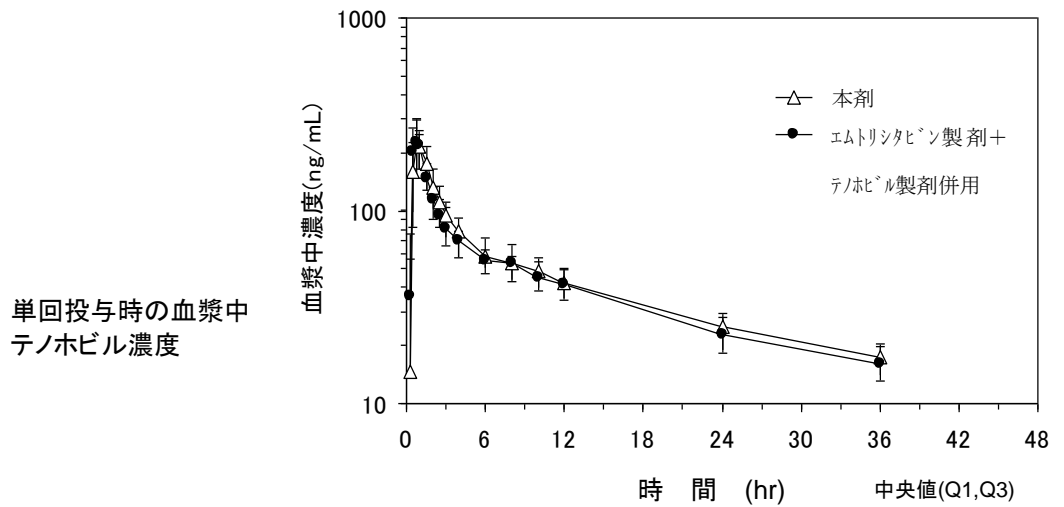
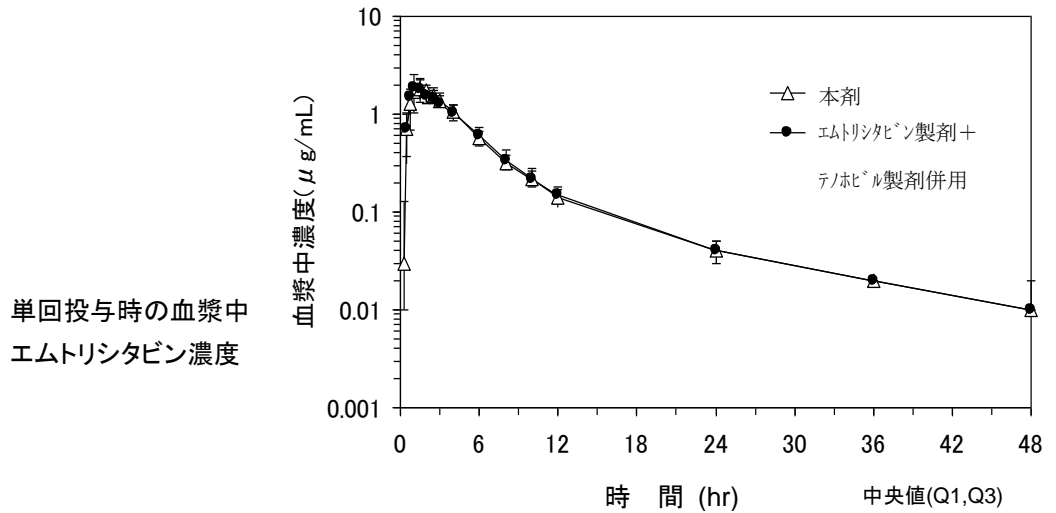


単回投与時の血漿中
テノホビル濃度



<外国人における成績>⁷⁾

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 fumarate 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 fumarate 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} (hr) ^{注)}	1.50(0.75, 3.0)	0.75(0.50, 2.50)

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 _{max}	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 _{max} (hr) ^{注)}	1.25(0.75, 3.0)	0.75(0.50, 2.50)

注) 中央値 (最小値, 最大値)

平均値±標準偏差

2) 反復投与試験²⁷⁾

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 _{max}	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 _{max}	2.98 (1.98, 4.00) hr	2.00 (0.98, 3.98) hr

中央値 (最小値, 最大値)

(4) 中毒域

該当資料なし

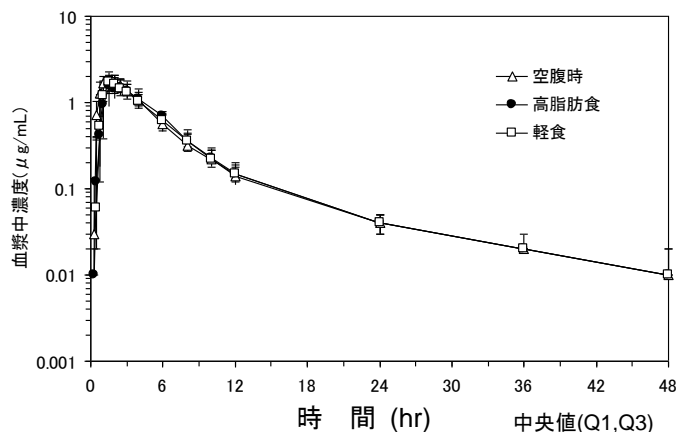
(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響⁷⁾

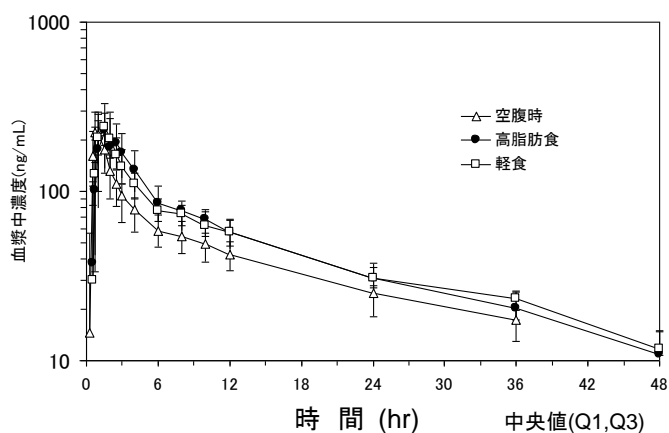
健康成人 39 例に本剤を空腹時及び高脂肪食 (784 kcal, 脂肪由来のカロリー 約 58%) と共に服用した場合, 空腹時に比較しテノホビルの T_{max} は約 0.75 時間延長し, AUC は約 35%, C_{max} は約 16% 上昇した。また, 本剤を軽食 (373 kcal, 脂肪由来のカロリー約 20%) と共に服用したときも同様の变化 (T_{max} が約 0.75 時間延長, AUC が約 34% 上昇, C_{max} が約 14% 上昇) が認められた。

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

(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

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²⁸⁾：

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）

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) 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²⁸⁾：

（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）

(6) 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。

(7) 血漿蛋白結合率

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。

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>

エムトリシタビン²⁹⁾ :

(サルにおける成績) サル (4例) に¹⁴C-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 µg/g) は、血漿中濃度 (77 µg/g) の約 3%であった。

(ラットにおける成績) ラット (26例) に¹⁴C-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 µg/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)¹⁴C-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²⁹⁾³⁰⁾ :

(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 µg/mL, 胎児 56 µg/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 C_{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±0.07 (平均値±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³¹⁾。

<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. 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

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, ¹⁴C-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) ²⁹ サル (4 例) に ¹⁴C-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) ²⁹ 有色ラット (6 例) 及びアルビノラット (20 例) に ¹⁴C-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 ジソプロキシシルフマル酸塩：

(イヌにおける成績) ¹⁴C-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。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。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

エムトリシタビン：

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、¹⁴C-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。

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) 代謝に関する酵素（CYP450 等）の分子種

エムトリシタビン^{32) 33)}：

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。¹⁴C-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³⁴⁾：

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. 5. (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

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

エムトリシタビン：

該当資料なし

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩：

[「VII. 2. 薬物速度論的パラメータ」の項] 参照

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

エムトリシタビン^{33) 35)} :

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 ¹⁴C-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^{36) 37) 38)} :

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。

<参考>

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. 6. (1) 排泄部位及び経路」の項] 参照

(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*)

エムトリシタビン³⁹⁾ :

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、¹⁴C-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。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩¹⁵⁾ :

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末梢血単核球（PBMC）において、それぞれ約 50 時間及び約 10 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：

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⁴⁰⁾。

テノホビルは OAT1, OAT3 及び MRP4 の基質である⁴¹⁾。また, OAT1 に対する弱い阻害作用を示した⁴²⁾。

8. 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 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)。

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。

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（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、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（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）。]

（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・用量の調節が必要となる。また、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 ジソプロキシシルフマル酸塩製剤により個別に用法・用量を調節する必要がある。

[「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'-三リン酸及びテノホビル二リン酸は、他の核酸系逆転写酵素阻害薬に比べて、ミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ 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。

(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。

- (4) 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し、腎機能障害のリスクを有する患者には血清リンの検査も実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。

(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・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・用量を調節する必要がある。

- (5) 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) テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩」の項] 参照

- (6) 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、NRTI 2 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 NRTI 1 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)

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。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、有効性に劣るとの報告がある。

(7) 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) 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。

(9) 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。

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

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	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 _{max} が上昇する。
アタザナビル硫酸塩	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 300 mg をリトナビル 100 mg 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 _{max} が 21%、C _{min} が 40% 低下し、テノホビルの AUC が 24%、C _{max} が 14%、C _{min} が 22% 上昇する。
ロピナビル／リトナビル	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 _{min} 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	本剤による有害事象を増強するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。	テノホビルの AUC、C _{max} 及び C _{min} が上昇する。
レジパスビル／ソホスブビル		

(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 ジソプロキシシルフマル酸塩製剤の併用投与と、両製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>

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 _{max}	AUC	C _{min}
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 _{max}	AUC	C _{min}
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 _{max}	AUC	C _{min}
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 ^{注1)} 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	⇔	⇔	⇔
アタザナビル硫酸塩	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 ^{注2)}	90/400 mg 1 日 1 回, 10 日間	24	↑ 47 (↑ 37~↑ 58)	↑ 35 (↑ 29~↑ 42)	↑ 47 (↑ 38~↑ 57)
レジパスビル/ ソホスブビル ^{注3)}		23	↑ 64 (↑ 54~↑ 74)	↑ 50 (↑ 42~↑ 59)	↑ 59 (↑ 49~↑ 70)
レジパスビル/ ソホスブビル ^{注4)}	90/400 mg 1 日 1 回, 10 日間	15	↑ 79 (↑ 56~↑ 104)	↑ 98 (↑ 77~↑ 123)	↑ 163 (↑ 132~↑ 197)
レジパスビル/ ソホスブビル ^{注5)}	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 ^{注6)}	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/リルピビルン/テノホビル ジソプロキシ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 _{max}	AUC	C _{min}
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 ^{注)} (↓ 42~↓ 3)	↓ 23 ^{注)} (↓ 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_{min} 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の薬物動態パラメータ変化率

ジダノシンの用量(mg) / 投与方法 ^{注1)}		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 ^{注1)}	例数	ジダノシン空腹時 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 _{max}	AUC
制酸剤含有製剤 400 mg ^{注2)} 1日1回, 7日間		空腹時 ジダノシン投与後1時間	14	↑28 (↑11~↑48)	↑44 (↑31~↑59)
腸 溶 剤	空腹時 400 mg, 1回	食後 ジダノシン投与後2時間	26	↑48 (↑25~↑76)	↑48 (↑31~↑67)
	食後 400 mg, 1回	ジダノシンと同時投与	26	↑64 (↑41~↑89)	↑60 (↑44~↑79)
	空腹時 250 mg, 1回	食後 ジダノシン投与後2時間	28	↓11 (↓22~↑3)	⇔
	空腹時 250 mg, 1回	ジダノシンと同時投与	28	⇔	↑14 (0~↑31)
	食後 250 mg, 1回	ジダノシンと同時投与	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（ジダノシンは 250 mg 投与）

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総症例 2645 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。（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未治療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いて、257 例中 84 例（32.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、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。（承認時）

(2) 重大な副作用と初期症状

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、定期的に検査を行う等、観察を十分に行い、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。

2) 膵炎（0.1%）^{注1)}

膵炎が現れることがあるので、血中アミラーゼ、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。

3) 乳酸アシドーシス（頻度不明）^{注1)}

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。

(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 ^{注1)}
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фта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
筋骨格系及び結合組織障害			筋肉痛, 関節痛, 骨障害, 背部痛, 側腹部痛, 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 ^{注2)}	血中アミラーゼ増加 (7.5%), CK(CPK)増加 (7.1%), 血中トリグリセリド増加 (4.3%), AST(GOT)増加 (2.8%), 好中球数減少 (2.8%), ALT(GPT)増加 (2.0%), 血尿 (2.0%)	AI-P増加, 血中ブドウ糖増加, 尿酸	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, γ -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 ジソプロキシルフマル酸塩製剤の併用による比較試験で発現した臨床検査はグレード3及び4 (NIAID分類) の臨床検査値異常を示した。

(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	33
調査症例数	0	2645
副作用等の発現症例数	0	785
副作用等の発現件数	0	1442
副作用等の発現症例率	-	29.7%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）	
感染症および寄生虫症	-	52(2.0)
* 慢性B型肝炎	-	1(0.0)
* 毛包炎	-	2(0.1)
* B型肝炎	-	5(0.2)
* C型肝炎	-	3(0.1)
* 帯状疱疹	-	2(0.1)
帯状疱疹	-	13(0.5)
* リンパ節結核	-	1(0.0)
* 食道カンジダ症	-	1(0.0)
* 腹膜炎	-	1(0.0)
* 肺結核	-	1(0.0)
* 足部白癬	-	1(0.0)
* 結核	-	2(0.1)
* クラミジア性尿道炎	-	1(0.0)
* サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	-	1(0.0)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	-	5(0.2)
* 細菌性関節炎	-	1(0.0)
* 癩風	-	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)
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)
* 消化器結核	-	1(0.0)
* 非定型マイコバクテリア感染	-	2(0.1)
* 梅毒	-	1(0.0)
* 耳帯状疱疹	-	1(0.0)
* 播種性帯状疱疹	-	1(0.0)
* エイズ認知症複合	-	2(0.1)
口腔ヘルペス	-	1(0.0)
* クリプトコッカス性肺炎	-	1(0.0)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	-	3(0.1)
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)
* 結腸癌	-	1(0.0)

* カボジ肉腫	-	2(0.1)
* リンパ腫	-	1(0.0)
* 骨腫	-	1(0.0)
血液およびリンパ系障害	-	11(0.4)
* 貧血	-	6(0.2)
* 大球性貧血	-	1(0.0)
* 鉄欠乏性貧血	-	2(0.1)
血小板減少症	-	1(0.0)
* 免疫性血小板減少性紫斑病	-	1(0.0)
免疫系障害	-	41(1.6)
* 薬物過敏症	-	2(0.1)
過敏症	-	1(0.0)
免疫再構築炎症反応症候群	-	39(1.5)
内分泌障害	-	7(0.3)
* 副腎機能不全	-	1(0.0)
* バセドウ病	-	1(0.0)
* 甲状腺機能亢進症	-	3(0.1)
* 甲状腺機能低下症	-	2(0.1)
* 甲状腺炎	-	1(0.0)
代謝および栄養障害	-	228(8.6)
* 糖尿病	-	19(0.7)
* 耐糖能障害	-	1(0.0)
高コレステロール血症	-	20(0.8)
高血糖	-	6(0.2)
高トリグリセリド血症	-	77(2.9)
* 高尿酸血症	-	15(0.6)
* 低アルブミン血症	-	1(0.0)
* 低カリウム血症	-	1(0.0)
* 低ナトリウム血症	-	1(0.0)
低リン酸血症	-	1(0.0)
* 代謝性アシドーシス	-	1(0.0)
* 多飲症	-	1(0.0)
* 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)
高アマラーゼ血症	-	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)
* 薬疹	-	1(0.0)
薬疹	-	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)
* β2 ミクログロブリン増加	-	4(0.2)
* 尿中 β2 ミクログロブリン増加	-	61(2.3)
* β-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)
* 血中尿素増加	-	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)
γ-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 β_2 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未治療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 ^{注)}	
	症例数(%)
臨床検査	
血中アミラーゼ [*] 増加	19/254 (7.5)
CK(CPK)増加	18/254 (7.1)
血中トリグリセリド [*] 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 [*] 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未治療患者を対象とした 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 [®] 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未治療患者を対象とした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^{注)}

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 ^a 増加	71/908	7.8
血中アマラーゼ ^b 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

(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していない。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⁴³⁾。〕

(2) 本剤服用中は授乳を中止させること。〔エムトリシタビン及びテノホビルのヒト乳汁への移行が報告されており³¹⁾，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。〕

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

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。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（「薬物動態」の項参照）。

14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

テノホビル ジソプロキ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。

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

エムトリシタビン²⁹⁾：

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⁺, K⁺, Cl⁻）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, Ca²⁺チャンネル[ジヒドロピリジン系, フェニルアルキルアミン系], Ca²⁺遊離チャンネル[ライアノジン感受性], ムスカリン[M1, M2], ドパミン[D2], GABA_A・Cl⁻チャンネル, 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。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩⁴⁴⁾：

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⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, HCO₃⁻）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。

(4) 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²⁹⁾：

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⁴⁴⁾ :

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)⁴⁵⁾

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。

エムトリシタビン²⁹⁾ :

(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 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。

(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。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩⁴⁴⁾ :

(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/日以上投与群では腎の組織病変が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験

エムトリシタピン²⁹⁾³⁰⁾ :

(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。

テノヒビル ジソプロキシシルフマル酸塩⁴⁴⁾ :

(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。

(4) その他の特殊毒性

エムトリシタビン²⁹⁾ :

(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。

(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は、いずれも陰性であった。

(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) のいずれにおいて、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⁴⁴⁾：

(局所刺激性及び皮膚感作性 (抗原性))

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。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。

(遺伝毒性 (*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。

(がん原性 (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。

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^{注)}
注) 注意－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. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱及びラベルに表示の使用期限を参照のこと）

3. 貯法・保存条件

乾燥剤を同封した気密容器，室温保存
開栓後は湿気を避けて保存すること

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

〔「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項〕参照

患者向医薬品ガイド：有り，くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

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。

6. 包装

ツルバダ配合錠：30錠／瓶

7. 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

8. 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，ラミブジン，サニルブジン，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

9. 国際誕生年月日

2004年8月2日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008年12月15日

承認番号：22000AMX02432000

[注] ツルバダ錠 (旧販売名) 承認年月日：2005年3月23日

承認番号：21700AMY00142000

11. 薬価基準収載年月日

ツルバダ配合錠 (新販売名)：2009年9月25日

[注] ツルバダ錠 (旧販売名)：2005年4月6日 経過措置期間終了：2010年6月末日

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
ツルバダ配合錠	1166231020101	6250103F1036	621662301

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) Gallant J.E. et al. : Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs. Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV. N Engl J Med. 354(3): 251-260, 2006
- 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) 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
- 4) Squires K. et al. : Tenofovir Disoproxil Fumarate in Nucleoside-Resistant HIV-1 Infection: a randomized trial. Ann Intern Med. 139(5): 313-320, 2003
- 5) Gallant J.E. et al. : Efficacy and Safety of Tenofovir DF vs Stavudine in Combination Therapy in Antiretroviral-Naive Patients: A 3-Year Randomized Trial. JAMA. 292(2): 191-201, 2004
- 6) 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
- 7) GILEAD 社 : GS-US-104-0172 (社内資料)
- 8) 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
- 9) Schooley R.T. et al. : Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. AIDS. 16(9): 1257-1263, 2002
- 10) Kearney B.P. et al. : Pharmacokinetics and Dosing Recommendations of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Hepatic or Renal Impairment. Clin Pharmacokinet. 45(11):1115-1124, 2006
- 11) 古家英寿 他 : ツルバダ[®]錠(エムトリシタビン・テノホビル DF 配合剤)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(10): 1515-1528, 2006
- 12) 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
- 13) 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
- 14) George R.P. et al. : 524W91: Anti-HIV, anti-hepatitis B virus. Drugs Future. 20(8): 761-765, 1995
- 15) Robbins B.L. et al. : Anti-Human Immunodeficiency Virus Activity and Cellular Metabolism of a Potential Prodrug of the Acyclic Nucleoside Phosphonate 9-R-(2-Phosphonomethoxypropyl)adenine (PMPA), Bis(isopropylloxymethylcarbonyl)PMPA. Antimicrob Agents Chemother. 42(3): 612-617, 1998

- 16) Cihlar T. et al. : Incorporation of selected nucleoside phosphonates and anti-human immunodeficiency virus nucleotide analogues into DNA by human DNA polymerases α , β and γ . *Antivir Chem Chemother.* 8(3): 187-195, 1997
- 17) Jeong L.S. et al. : Asymmetric synthesis and biological evaluation of beta-L-(2R,5S)- and alpha-L-(2R,5R)-1,3-oxathiolane-pyrimidine and -purine nucleosides as potential anti-HIV agents. *J Med Chem.* 36(2): 181-195, 1993
- 18) 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
- 19) 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
- 20) Mulato A.S. et al. : Anti-HIV activity of adefovir (PMEA) and PMPA in combination with antiretroviral compounds: in vitro analyses. *Antiviral Res.* 36(2): 91-97, 1997
- 21) Palmer S. et al. : Tenofovir, Adefovir, and Zidovudine Susceptibilities of Primary Human Immunodeficiency Virus Type 1 Isolates with Non-B Subtypes or Nucleoside Resistance. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 17(12): 1167-1173, 2001
- 22) Balzarini J. et al. : Differential Antiherpesvirus and Antiretrovirus Effects of the (S) and (R) Enantiomers of Acyclic Nucleoside Phosphonates: Potent and Selective In Vitro and In Vivo Antiretrovirus Activities of (R)-9-(2-Phosphonomethoxypropyl)-2,6-Diaminopurine. *Antimicrob Agents Chemother.* 37(2): 332-338, 1993
- 23) 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
- 24) 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
- 25) Miller M.D. et al. : ANTIVIRAL ACTIVITY OF TENOFOVIR (PMPA) AGAINST NUCLEOSIDE-RESISTANT CLINICAL HIV SAMPLES. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 20(4-7): 1025-1028, 2001
- 26) 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
- 27) Robert Blum M. et al. : Steady-State Pharmacokinetics of Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Administered Alone and in Combination in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol.* 47: 751-759, 2007
- 28) Barditch-Crovo P. et al. : Phase I/II Trial of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiretroviral Activity of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 45(10): 2733-2739, 2001
- 29) GILEAD 社 : Emtriva Pharmacology/Toxicology Studies. (社内資料)
- 30) Szczech G.M. et al. : Reproductive toxicology profile of emtricitabine in mice and Rabbits. *Reprod Toxicol.* 17(1): 95-108, 2003

- 31) 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
- 32) GILEAD 社 : エムトリシタビンの薬物動態に関する検討 (社内資料 15396)
- 33) GILEAD 社 : エムトリシタビンの薬物動態に関する検討 (社内資料 FTC-106)
- 34) Kearney B.P. et al. : Tenofovir disoproxil fumarate: clinical pharmacology and Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 43(9): 595-612, 2004
- 35) GILEAD 社 : エムトリシタビンの薬物動態に関する検討 (社内資料 FTC-101)
- 36) Deeks S.G. et al. : Safety, Pharmacokinetics, and Antiretroviral Activity of Intravenous 9-[2-(R)-(Phosphonomethoxy)propyl]adenine, a Novel Anti-Human Immunodeficiency Virus (HIV) Therapy, in HIV-Infected Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 42(9): 2380-2384, 1998
- 37) GILEAD 社 : テノホビルの薬物動態に関する検討 (社内資料 901, 701 試験)
- 38) Ray A.S. et al. : Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir. *Abstract. Antimicrobial. Agents and Chemotherapy.* 50(10): 3297-3304, 2006
- 39) 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
- 40) Neumanova Z. et al. : Interactions of tenofovir and tenofovir disoproxil fumarate with drug efflux transporters ABCB1, ABCG2, and ABCC2; role in transport across the placenta. *AIDS.* 28(1): 9-17, 2014
- 41) Adrian S. Ray et al. : Mechanism of Active Renal Tubular Efflux of Tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother.* 50(10): 3297-3304, 2006
- 42) Cihlar T. et al. : Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the nephrotoxicity of antiviral nucleotide analogs. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 20(4-7): 641-648, 2001
- 43) GILEAD 社 : テノホビルの薬物動態に関する検討 (社内資料 1278-005)
- 44) GILEAD 社 : Viread Pharmacology/Toxicology Studies. (社内資料)
- 45) GILEAD 社 : TX-164-2001 (社内資料)

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10月現在、以下を含め世界112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1回1錠（エムトリシタピンとして200mg及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として300mg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。

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	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）
効能又は効果	<p>TRUVADA is a two-drug combination of emtricitabine (FTC) and tenofovir disoproxil fumarate (TDF), both HIV-1 nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors, and is indicated:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in adults and pediatric patients weighing at least 17 kg. (1.1) • in combination with safer sex practices for HIV-1 pre-exposure prophylaxis (PrEP) to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 in at-risk adults and adolescents weighing at least 35 kg. (1.2)
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> • Testing: Prior to or when initiating TRUVADA test for hepatitis B virus infection. Prior to initiation and during use of TRUVADA, on a clinically appropriate schedule, assess serum creatinine, estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein in all patients. In patients with chronic kidney disease, also assess serum phosphorus. (2.1) • HIV-1 Screening: Screen all patients for HIV-1 infection before initiating TRUVADA for HIV-1 PrEP and at least once every 3 months while taking TRUVADA. (2.2) <p><u>Treatment of HIV-1 Infection</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Recommended dosage in adults and pediatric patients weighing at least 35 kg: One TRUVADA tablet (containing 200 mg of FTC and 300 mg of TDF) once daily taken orally with or without food. (2.3)

	<ul style="list-style-type: none"> • Recommended dosage in pediatric patients weighing at least 17 kg: One TRUVADA low-strength tablet (100 mg/150 mg, 133 mg/200 mg, or 167 mg/250 mg based on body weight) once daily taken orally with or without food. (2.4) • Recommended dosage in renally impaired HIV-1 infected adult patients: <ul style="list-style-type: none"> ○ Creatinine clearance (CrCl) 30–49 mL/min: 1 tablet every 48 hours. (2.6) ○ CrCl below 30 mL/min or hemodialysis: TRUVADA is not recommended. (2.6) <p><u>HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Recommended dosage in HIV-1 uninfected adults and adolescents weighing at least 35 kg: One TRUVADA tablet (containing 200 mg of FTC and 300 mg of TDF) once daily taken orally with or without food. (2.5) • Recommended dosage in renally impaired HIV-uninfected individuals: TRUVADA is not recommended in HIV-uninfected individuals if CrCl is below 60 mL/min. (2.6)
--	---

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 ジソプロキシシル 245 mg (テノホビル ジソプロキシ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><i>Treatment of HIV-1 infection:</i></p> <p>Truvada is indicated in antiretroviral combination therapy for the treatment of HIV-1 infected adults (see section 5.1).</p> <p>Truvada is also indicated for the treatment of HIV-1 infected adolescents, with NRTI resistance or toxicities precluding the use of first line agents (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).</p> <p><i>Pre-exposure prophylaxis (PrEP):</i></p> <p>Truvada is indicated in combination with safer sex practices for pre-exposure prophylaxis to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 infection in adults and adolescents at high risk (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).</p>
用法及び用量	<p>Truvada should be initiated by a physician experienced in the management of HIV infection.</p> <p><u>Posology</u></p> <p><i>Treatment of HIV in adults and adolescents aged 12 years and older, weighing at least 35 kg: One tablet, once daily.</i></p> <p><i>Prevention of HIV in adults and adolescents aged 12 years and older, weighing at least 35 kg: One tablet, once daily.</i></p>

Separate preparations of emtricitabine and tenofovir disoproxil are available for treatment of HIV-1 infection if it becomes necessary to discontinue or modify the dose of one of the components of Truvada. Please refer to the Summary of Product Characteristics for these medicinal products.

If a dose of Truvada is missed within 12 hours of the time it is usually taken, Truvada should be taken as soon as possible and the normal dosing schedule should be resumed. If a dose of Truvada is missed by more than 12 hours and it is almost time for the next dose, the missed dose should not be taken and the usual dosing schedule should be resumed.

If vomiting occurs within 1 hour of taking Truvada, another tablet should be taken. If vomiting occurs more than 1 hour after taking Truvada a second dose should not be taken.

Special populations

Elderly: No dose adjustment is required (see section 5.2).

Renal impairment: Emtricitabine and tenofovir are eliminated by renal excretion and the exposure to emtricitabine and tenofovir increases in individuals with renal dysfunction (see sections 4.4 and 5.2).

Adults with renal impairment:

Truvada should only be used in individuals with creatinine clearance (CrCl) < 80 mL/min if the potential benefits are considered to outweigh the potential risks. See Table 1.

Table 1: Dosing recommendations in adults with renal impairment

	Treatment of HIV-1 infection	Pre-exposure prophylaxis
Mild renal impairment (CrCl 50-80 mL/min)	Limited data from clinical studies support once daily dosing (see section 4.4).	Limited data from clinical studies support once daily dosing in HIV-1 uninfected individuals with CrCl 60-80 mL/min. Use is not recommended in HIV-1 uninfected individuals with CrCl < 60 mL/min as it has not been studied in this population (see sections 4.4 and 5.2).
Moderate renal impairment (CrCl 30-49 mL/min)	Administration every 48 hours is recommended based on modelling of single-dose pharmacokinetic data for emtricitabine and tenofovir disoproxil in non-HIV infected subjects with varying degrees of renal impairment (see section 4.4).	Not recommended for use in this population.
Severe renal impairment (CrCl < 30 mL/min) and haemodialysis patients	Not recommended because appropriate dose reductions cannot be achieved with the combination tablet.	Not recommended for use in this population.

Paediatrics with renal impairment:

Not recommended for use in individuals under the age of 18 years with renal impairment (see section 4.4).

	<p><i>Hepatic impairment:</i> No dose adjustment is required in patients with hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).</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>
--	--

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。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。〕
- (2) 本剤服用中は**授乳を中止させる**こと。〔エムトリシタビン及びテノホビルのヒト乳汁への移行が報告されており，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）で，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。〕

	分 類
オーストラリア：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B3

参考：分類の概要

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

B3：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 shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

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5月)</p>	<p>8.4 Pediatric Use</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 Warnings and Precautions (5.5), Adverse Reactions (6.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]. TRUVADA is not 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 Dosage and Administration (2.5), Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3 and 12.4), and Clinical Studies (14.3 and 14.4)].</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 Adverse Reactions (6.1)].</p> <p>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 Microbiology (12.4)].</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.</p>

<p>欧州製品概要 (SmPC:Summary of Product Characteristics) (2019年5月)</p>	<p><i>Paediatric population:</i> 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

その他の関連資料

なし

ギリアド・サイエンシズ株式会社

TVD19GS0062IF
2019年12月改訂