

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

ビリアード錠[®] 300mg

Viread[®] Tab.300mg

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（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	1錠中 テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 300 mg （テノホビル ジソプロキシシルとして 245 mg）含有
一 般 名	和名：テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 洋名：Tenofovir Disoproxil Fumarate
製 造 販 売 承 認 年 月 日	製造販売承認年月日：2004年3月25日
薬 価 基 準 収 載 年 月 日	薬価基準収載年月日：2004年4月2日
発 売 年 月 日	発 売 年 月 日：2004年4月12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/>)^{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、添付文書で赤字・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	6
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	13
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	14
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	3	1. 警告内容とその理由	16
4. 有効成分の定量法	3	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	4	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	4	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	4	5. 慎重投与内容とその理由	16
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	4	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	4	7. 相互作用	18
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	8. 副作用	21
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5	9. 高齢者への投与	26
7. 溶出性	5	10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	26
8. 生物学的試験法	5	11. 小児等への投与	26
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
10. 製剤中の有効成分の定量法	5	13. 過量投与	26
11. 力価	5	14. 適用上の注意	26
12. 混入する可能性のある夾雑物	5	15. その他の注意	26
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ..	5	16. その他	26
14. その他	5	IX. 非臨床試験に関する項目	27
V. 治療に関する項目	6	1. 薬理試験	27
1. 効能又は効果	6	2. 毒性試験	27
2. 用法及び用量	6		

X. 管理的事項に関する項目	30
1. 規制区分.....	30
2. 有効期間又は使用期限	30
3. 貯法・保存条件.....	30
4. 薬剤取扱い上の注意点	30
5. 承認条件等	30
6. 包装	30
7. 容器の材質.....	30
8. 同一成分・同効薬.....	30
9. 国際誕生年月日.....	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
11. 薬価基準収載年月日	31
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	31
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容 ..	31
14. 再審査期間	31
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	31
16. 各種コード.....	31
17. 保険給付上の注意.....	31
XI. 文献	32
1. 引用文献.....	32
2. その他の参考文献	33
XII. 参考資料	34
1. 主な外国での発売状況.....	34
2. 海外における臨床支援情報	37
XIII. 備考	39
その他の関連資料	39

1. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アデニンヌクレオチド誘導体、テノホビルの経口プロドラッグであるテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩は米国ギリアド・サイエンシズ社により合成された化合物である。

テノホビルは、*in vitro* でヒト免疫不全ウイルス（HIV-1 及び HIV-2）に対し抗ウイルス作用が認められたが、非臨床試験において経口吸収性に劣ることが示されたために、薬物動態特性、経口吸収性を改善する目的で、テノホビルの経口プロドラッグであるテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩が選択され、開発が進められたり。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の海外臨床試験はギリアド・サイエンシズ社によって、1997 年に開始され、抗レトロウイルス療法治療歴のある患者において有効性が認められた臨床試験の結果などにに基づき、2001 年 5 月に米国において申請を行い、同年 10 月に承認されており、また、ヨーロッパ（EU 加盟 15 カ国）においては 2002 年 2 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、2003 年 12 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 2004 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) テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩は体内で速やかにヌクレオチド系化合物であるテノホビルへと代謝される。テノホビルは細胞内に取り込まれた後に活性型のテノホビル二リン酸に代謝され HIV-1 逆転写酵素を阻害する。（10 頁）
- 2) 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せ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*）。また、血中半減期は約 17 時間であり（外国人による成績）、通常の用法は 1 日 1 回投与である。（11、14 頁）
- 3) 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 ジソプロキシルフマル酸塩はプラセボに対し優れ、その効果は 48 週間の試験期間中持続した。（6、7 頁）
- 4) 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た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 ジソプロキシルフマル酸塩はサニルブジンと同等の効果を示した。（7 頁）
- 5) 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、近位腎尿管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等）、肺炎（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かった。（9、21～25 頁）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビリアード錠[®]300 mg

(2) 洋名

Viread[®] Tab. 300 mg

(3) 名称の由来

“ウイルス” (virus) 並びに海外における開発会社名 (Gilead Sciences, Inc.) を合わせ命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Tenofovir Disoproxil Fumarate (JAN)

Tenofovir Disoproxil Fumarate (USAN)

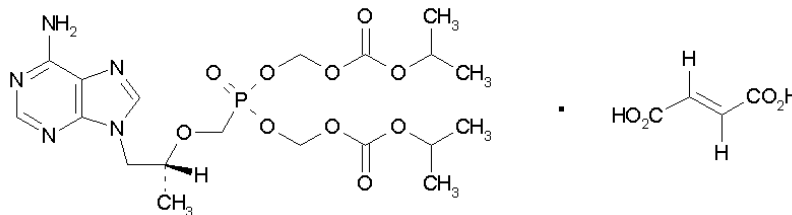
tenofovir (INN) : (フリー体)

(3) ステム

抗ウイルス薬 : -vir

3. 構造式又は示性式

構造式 :



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₉H₃₀N₅O₁₀P · C₄H₄O₄

分子量 : 635.51

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

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

略号 : TDF

記号番号 : GS-4331-05 (テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩)

GS-4331 (テノホビル ジソプロキシル)

7. CAS 登録番号

202138-50-9 (テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩)

201341-05-1 (テノホビル ジソプロキシル)

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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

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

融点：114～118℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 3.75

(6) 分配係数

1.25 (1-オクタノール/pH6.5 のリン酸塩緩衝液)

(7) その他の主な示性値

旋光度：-16.4° (2% w/v 0.1 mol/L 塩酸 20℃)

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
5℃ (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℃・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 200W・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つ た。

(主な分解物) テノヒビルモノエステル体

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)

3,220 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

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	ビリアード錠®300 mg		
外形	上面	下面	側面
			
サイズ	長径 約 17.0 mm, 短径 約 10.5 mm, 重量 約 690 mg		
剤形区別/性状	錠剤/うすい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 4331-300 (上面に「GILEAD」及び「4331」, 下面に「300」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 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	48 ヶ月	高密度ポリエチレン瓶包装品	48 ヶ月にわたり含量, 分解物, 溶出率及び水分等の変化は全て規格の範囲内であった。
加速試験	40°C, 75%RH	6 ヶ月	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 ヶ月保存後も, 規格の範囲内であった。
過酷試験	120 万 Lux・hr 以上, 近紫外放射エネルギー 200W・hr/m ²	—	ガラス製ペトリ皿, 透明ポリエチレンフィルム	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：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、成人にはテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩として 1 回 300 mg (テノホビル ジソプロキシシルとして 245 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>

- 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 (CLcr)	投与方法
50 mL/min 以上	本剤 1 錠を 1 日 1 回投与
30~49 mL/min	本剤 1 錠を 2 日間に 1 回投与
10~29 mL/min	本剤 1 錠を 1 週間に 2 回投与
血液透析患者	本剤 1 錠を 1 週間に 1 回投与 ^{注)} 又は累積約 12 時間の透析終了後に本剤 1 錠を投与

注) 血液透析実施後

なお、CLcr 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。

- 本剤の有効成分であるテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を含む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. 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

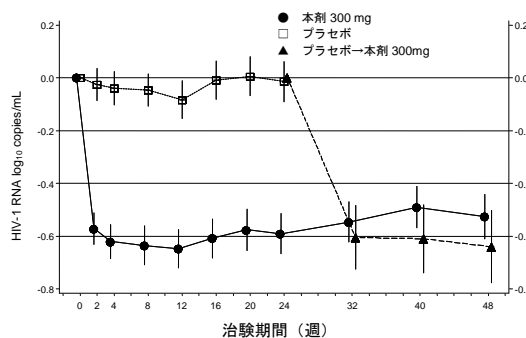
(2) 臨床効果

1) 907 試験：標準的治療に本剤又はプラセボを併用した比較試験²⁾

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本剤 (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本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 (log₁₀ copies/mL) を図に示す。

投与開始後 48 週までの HIV-1 RNA 量の経時的変化 (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 未満であった患者の比率は、本剤投与群で各々 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 未満であった患者の比率は、本剤投与群で 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、本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、本剤投与群の試験開始後 48 週の変化量は +4 cells/mm³ であった。

2) 903 試験：ラミブジン+エファビレンツに本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 600 例を対象とし、ラミブジン及びエファビレンツに本剤（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 超の患者は 43%、CD4 リンパ球数が 200 cells/mm³ 未満の患者は 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

	48 週評価		144 週評価	
	本剤投与群 (299 例)	サニルブジン投与群 (301 例)	本剤投与群 (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 未満であった患者の比率は、本剤投与群で 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、本剤投与群で 263 cells/mm³、サニルブジン投与群で 283 cells/mm³ であった。

3) 薬剤耐性

① 抗レトロウイルス療法経験例における抗ウイルス作用（遺伝子型解析）⁴⁾

治療経験を有する患者を対象として、本剤投与前におけるウイルス遺伝子型が本剤のウイルス学的反応に及ぼす影響を検討した（222 例）。本剤投与開始前の患者から分離した HIV-1 株の 94% に 1 ヶ所以上の NRTI 変異が検出され、また、評価した患者の大部分において、プロテアーゼ阻害薬又は非核酸系逆転写酵素阻害薬に関連した変異が認められた。特定の変異あるいは変異数と HIV-1 RNA 量の変化との関係を下表に示した。

ジドブジン関連耐性変異数ごとの試験開始後 24 週の HIV-1 RNA 量の変化

試験開始前のジドブジン関連変異数 ^{注1)}	HIV-1 RNA 量の変化量 ^{注2)} (例数)	
	本剤 300 mg	プラセボ
なし	-0.80 (68)	-0.11 (29)
あり	-0.50 (154)	0 (81)
1~2	-0.66 (55)	-0.04 (33)
M41L あるいは L210W を含む 3 個以上の変異	-0.21 (57)	+0.01 (29)
M41L あるいは L210W 以外の 3 個以上の変異	-0.67 (42)	+0.07 (19)

注 1) 逆転写酵素の M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F 又は K219Q/E/N 変異

注 2) 試験開始時から 24 週までの HIV-1 RNA 量時間加重平均の変化を log₁₀ copies/mL で示した。

本剤投与により、M41L 又は L210W を含む 3 個以上のジドブジン関連変異を伴う場合にウイルス学的効果は低下したが、プラセボと比較した場合には効果が認められた。

一方、M184V (ラミブジン/エムトリシタビン/アバカビル関連変異) の変異は本剤のウイルス学的効果に影響を与えず、M184V 変異があってもジドブジン関連の変異が無ければ、プラセボ群と比較し 0.84 log₁₀ copies/mL 減少した。また、K65R の変異により本剤のウイルス学的効果が減少する傾向が認められた。

② 抗レトロウイルス療法経験例における抗ウイルス作用 (表現型解析)

治療経験を有する患者を対象に、本剤投与前におけるウイルス表現型が本剤投与のウイルス学的効果に及ぼす影響を検討した (100 例)。本剤投与開始前の患者から分離した HIV-1 株の本剤に対する感受性と本剤のウイルス学的効果とには相関が見られ、その関係を下表に示した。

試験開始前の本剤感受性と試験開始後 24 週 of HIV-1 RNA 量の変化

治療開始前の本剤感受性 ^{注1)}	HIV-1 RNA の変化量 ^{注2)} (例数)
≤1	-0.74 (35)
1<~≤3	-0.56 (49)
3<~≤4	-0.3 (7)
≤4	-0.61 (91)
>4	-0.12 (9)

注 1) 野生型からの感受性変化 (倍数)

注 2) 試験開始時から 24 週までの HIV-1 RNA 量時間加重平均の変化を log₁₀ copies/mL で示した。

③ 抗レトロウイルス療法未経験例における薬剤耐性³⁾

903 試験におけるウイルス学的失敗例から分離した HIV-1 株では、エファビレンツ関連変異及びラミブジン関連変異が最も高頻度に認められ、本剤投与群とサニルブジン投与群との間に差は認められなかった。K65R 変異は試験開始後 144 週までに本剤投与群の 8 例及びサニルブジン投与群の 2 例から分離した HIV-1 株に認められたが、本剤投与群の 8 例のうち、7 例では 48 週までに、1 例では 96 週までに発現した。K65R 以外にテノホビル耐性に関連する変異は認められなかった。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

902 試験：標準的治療に本剤又はプラセボ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本剤 (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本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。

* 本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 (919 試験)

腎機能障害を有する患者を対象に、本剤 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本剤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

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。

平均値±標準偏差

② 肝障害の影響 (931 試験) 6)

中等度から高度の肝機能障害を有する非 HIV 感染者に本剤 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患者に本剤を投与しても、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。

肝障害を有する患者における本剤 (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・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 989 例から、本剤の投与期間が不明で副作用のない症例 2 例を除く 987 例が安全性解析対象症例とされた。発現した副作用は 335 例 616 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 33.9% (335/987 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、「代謝および栄養障害」10.9% (108 例)、「臨床検査」10.2% (101 例)、「肝胆道系障害」7.8% (77 例)、「胃腸障害」5.5% (54 例)、「皮膚および皮下組織障害」4.4% (43 例) であった。これらの主な内訳は、高トリグリセリド血症 (血中トリグリセリド増加を含む) 51 件、高ビリルビン血症 (血中ビリルビン増加を含む) 44 件、高脂血症 39 件、肝機能異常 (肝機能検査値異常を含む) 33 件、下痢 23 件、発疹 (薬疹、湿疹及び全身性皮膚疹を含む) 21 件であった。

・製造販売後臨床試験

実施していない。

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，エムトリシタビン，テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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化誘導体である。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⁷⁾。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⁸⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用 (*in vitro*)

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 IC₅₀ 値は、0.04~8.5 μ M 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⁹⁾。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 (IC₅₀ 値：0.5~2.2 μ M)¹⁰⁾。また、HIV-2 に対しても抗ウイルス活性を示した (IC₅₀ 値：4.9 μ M)¹¹⁾。

2) 薬剤耐性

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¹²⁾。

3) 交差耐性¹³⁾

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。

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 分離株に対するテノホビルの活性を *in vitro* で評価した。20 例から分離した複数 (平均 3 ヶ所) のジドブジン関連変異を有する HIV-1 分離株において、テノホビルに対する感受性は 3.1 倍低下していた。また、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

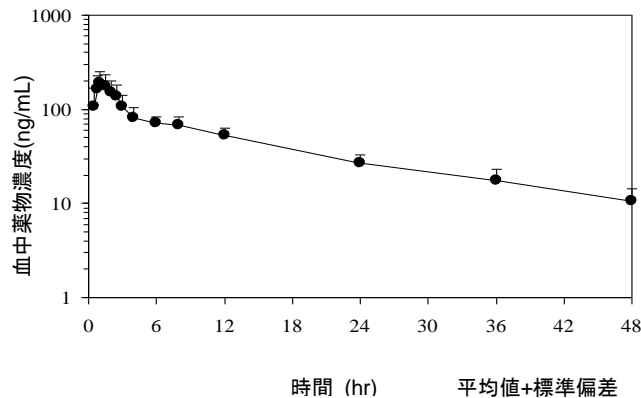
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与試験

〈日本人における成績〉¹⁴⁾

日本人健康成人男性 6 例に本剤 300 mg を空腹時に経口投与した場合、本剤の活性成分であるテノホビルの血清中濃度は 1.2±0.5 時間後に最高値に達し、 C_{max} 及び AUC はそれぞれ 212 ± 43 ng/mL 及び $2,197\pm 516$ 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 15.1 ± 2.3 時間であった。また、投与後 48 時間までのテノホビルの尿中排泄率は $24\pm 4\%$ であり、 CL_{renal} は 287 ± 64 mL/min であった。

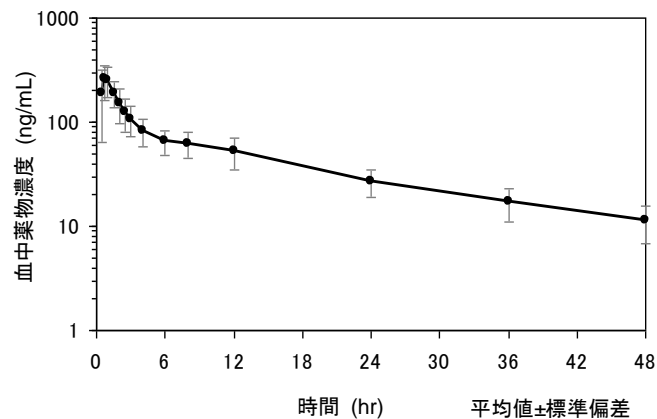
単回投与時の血中薬物濃度



〈外国人における成績〉

健康成人 37 例に本剤 300 mg を空腹時単回経口投与した場合、本剤の活性成分であるテノホビルの血清中濃度は投与 1.0±0.4 時間後に最高値に達し、 C_{max} 及び AUC は、それぞれ 296 ± 90 ng/mL 及び $2,287\pm 685$ ng·hr/mL であった。またテノホビルの β 相半減期は約 17 時間であった。

単回投与時の血中薬物濃度



2) 反復投与試験¹⁵⁾

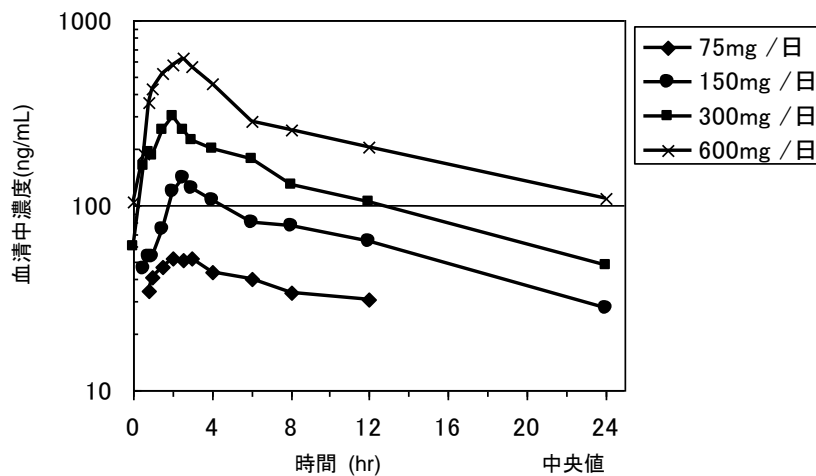
HIV-1 感染症患者に本剤を 28 日間食後反復投与したとき、本剤 300 mg/日の投与においてテノホビルの薬物動態は反復投与による影響を受けなかった。

反復投与におけるテノホビルの薬物動態パラメータ (1 回 300 mg 1 日 1 回投与, n=8)

投与後日数	1 日目	8 日目	28 日目
AUC (ng·hr/mL)	3,179	2,937	3,020
C _{max} (ng/mL)	375	303	326
T _{max} (hr)	2.0	3.0	2.3

また、テノホビルの薬物動態は、本剤の投与量が 75~600 mg/日の範囲において用量に比例した。

反復投与 7 日目の血中薬物濃度 (8~9 例/群)



(4) 中毒域

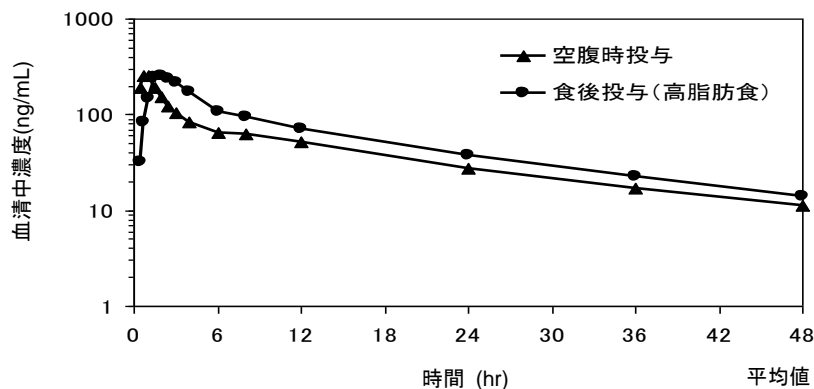
該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人 37 例に本剤 300 mg を空腹時及び高脂肪食 (食事内容 約 700~1,000 kcal, 脂肪由来のカロリー 40~50%) 摂取後にそれぞれ単回投与したとき、食後投与で空腹時に比較しテノホビルの AUC 及び C_{max} は、それぞれ約 40% 及び約 14% 上昇した。

食後投与が血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¹⁵⁾

約 25% (テノホビルとしてのバイオアベイラビリティ 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¹⁵⁾

(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

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

テノホビルのヒト血漿及び血清蛋白結合率 (*in vitro*) は、0.01～25 µg/mL のテノホビル濃度範囲においてそれぞれ 0.7%未満及び 7.2%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：イヌにおける成績>

¹⁴C-テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 時間後の放射能は脳を除く全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：サルにおける成績>

テノホビル 30mg/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

テノホビルのヒト乳汁への移行が報告されている¹⁶⁾。

<参考：ラットにおける成績>

50～600mg/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

該当資料なし

<参考：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全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 時間後には全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

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

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

In vitro 試験から、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 450 の基質ではないことが示されている。

(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：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

テノホビルについては [「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¹⁷⁾

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。

(2) 排泄率

HIV-1 感染症患者に本剤 300 mg を 1 日 1 回食後反復経口投与した際、投与量の 32±10% (テノホビル換算) が 24 時間以内に尿中に回収された。また、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回収された¹⁷⁾。本剤 (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。

(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*)⁷⁾>

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ッ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

テノホビル ジソプロキシルは P-gp 及び BCRP の基質である¹⁸⁾。

テノホビルは OAT1, OAT3 及び MRP4 の基質である¹⁹⁾。また, OAT1 に対する弱い阻害作用を示した²⁰⁾。

8. 透析等による除去率

血液透析：

本剤 300 mg 単回投与時の血液透析による除去率は 54% で, 血液透析患者に本剤 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、海外及び国内で B 型慢性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

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」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」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では、本剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が上昇し、用量調節が必要となることから記載した。

〔「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

(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) 類薬（ヌクレオシド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。**これら肝疾患を発現する危険因子を有する患者においては注意すること。

（解説）

本剤の活性代謝物であるテノホビルリン酸のヒトミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ に対する作用（ミトコンドリア毒性）は、3TCTP（ラミブジンの活性代謝物）より 10 倍、ジダノシン、サニルブジン、ザルシタピンより 100 倍以上低く、臨床試験等においても重篤な乳酸アシドーシスの報告は少なく、肝腫大は報告されていないが、類薬において多くの報告があり、本剤においても発現の可能性がある。

(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）

クレアチンクリアランスが 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では用量調節が必要であり、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、腎機能障害が発現する場合がある。

(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、本剤の試験において、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)

ラット、イヌ及びサル毒性試験において、骨塩量減少や骨軟化症が報告されており、臨床試験においても本剤投与群で平均の骨密度の減少が報告されている。

[「IX.2.(2) 反復投与毒性試験」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3成分併用療法と比べて、概して効果が低いことが報告されている。
また、抗ウイルス薬の使用経験がない患者に対し、**本剤とジダノシン、ラミブジン又は本剤とラミブジン、アバカビルの3剤併用1日1回投与により、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**ので、抗ウイルス薬の使用経験がない患者及び既治療患者に対して本剤を使用する場合には、**これらの組み合わせのみによる治療は避けること**。

(解説)

抗ウイルス薬の使用経験がない患者において、本剤とジダノシン、ラミブジン又は本剤とラミブジン、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り、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. 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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
逆転写酵素阻害剤 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。	ジダノシンの AUC 及び C _{max} が上昇する。
HIV プロテアーゼ阻害剤 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。	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。
HIV プロテアーゼ阻害剤 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。	テノホビルの AUC が 32%、C _{min} が 51% 上昇する。
HIV プロテアーゼ阻害剤 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。
抗 HCV 剤 レジパスビル／ソホスブビル	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗ウイルス化学療法剤 アシクロビル, バラシクロビル塩酸塩 抗サイトメガロウイルス 化学療法剤 ガンシクロビル, バルガンシクロビル塩酸塩 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、これらの薬剤又は本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

(解説)

テノホビルは *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、ヒトチトクローム 450 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中濃度が上昇する可能性がある。

本剤と主な薬剤との併用による、薬物動態への影響を表に示した。

併用薬投与時のテノホビル (本剤 300 mg, 1 日 1 回投与) 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	400 mg 1 日 1 回, 14 日間	33	↑14 (↑8~↑20)	↑24 (↑21~↑28)	↑22 (↑15~↑30)
アデホビル ピボキシル	10 mg 1 回	22	⇔	⇔	—
エムトリシタビン	200 mg 1 日 1 回, 7 日間	17	⇔	⇔	⇔
ネルフィナビル	1,250 mg 1 日 2 回, 14 日間	29	⇔	⇔	⇔
サキナビル/リトナビル	1,000/100 mg 1 日 2 回, 14 日間	35	⇔	⇔	↑23 (↑16~↑30)
ダルナビル/リトナビル	300/100 mg 1 日 2 回	12	↑24 (↑8~↑42)	↑22 (↑10~↑35)	↑37 (↑19~↑57)
レジパスビル/ソホスブビル ^{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, 14 日間	15	↑79 (↑56~↑104)	↑98 (↑77~↑123)	↑163 (↑132~↑197)
レジパスビル/ソホスブビル ^{注5)}	90/400 mg 1 日 1 回, 10 日間	14	↑32 (↑25~↑39)	↑40 (↑31~↑50)	↑91 (↑74~↑110)

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}
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) アタザナビル硫酸塩, リトナビル, エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠との併用

注3) ダルナビル エタノール付加物, リトナビル, エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠との併用

注4) エファビレンツ／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠との併用

注5) リルビピリン塩酸塩／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩／エムトリシタビン配合錠との併用

注6) ドルテグラビル+エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を用いた薬物動態試験

本剤 (300mg, 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	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／リトナビル	400 mg 1日1回, 14日間	34	↓21 (↓27~↓14)	↓25 (↓30~↓19)	↓40 (↓48~↓32)
	300/100 mg 1日1回, 42日間	10	↓28 (↓50~↑5)	↓25 ^{注1)} (↓42~↓3)	↓23 ^{注1)} (↓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 代謝物	1,250 mg	29	⇔	⇔	⇔
	1日2回, 14日間		⇔	⇔	⇔
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 mg/100mg 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1) HIV 感染症患者において, 本剤にアタザナビル 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。

本剤（300mg, 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 ／投与方法 ^{注1)}		本剤の投与方法 ^{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~↑13)	⇔
	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 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。（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 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。

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かった。

(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（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（0.2%）

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（0.1%）

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。

(解説)

本剤の使用成績調査で得られたデータを基に、副作用の再集計を行った。重大な副作用の発現頻度に関する算定根拠は、下記のとおりである。

1) 腎不全又は重度の腎機能障害 (1.2%)

安全性解析対象症例 987 例中、腎関連の重篤な副作用が 12 例 (急性腎不全 2 例, 後天性ファンコニー症候群 1 例, 腎機能障害 5 例, 腎障害 3 例, 蛋白尿 1 例, 尿細管間質性腎炎 1 例, 慢性腎不全 1 例: 重複 2 例) 発現した。

2) 膵炎 (0.2%)

安全性解析対象症例 987 例中、膵関連の重篤な副作用が 2 例 (急性膵炎 2 例) 発現した。

3) 乳酸アシドーシス (0.1%)

安全性解析対象症例 987 例中、重篤な「高乳酸血症」が 1 例発現した。

(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	食欲減退 (3.2%), 体重減少 (2.1%), 体脂肪の再分布/蓄積 (2.1%)	高コレステロール血症, 高脂血症	低リン酸血症, 低カリウム血症, 糖尿病, 高尿酸血症
精神障害		うつ病, 睡眠障害, リビドー減退, 神経過敏, 不安	
神経系障害	頭痛 (5.6%), 錯感覚 (3.7%), 浮動性めまい (3.4%)	不眠症, 末梢性ニューロパチー, 味覚異常, 異常な夢, 傾眠, ニューロパチー, 思考異常, 振戦	感覚鈍麻
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害		気管支炎, 鼻炎, 咽頭炎	呼吸困難
胃腸障害	悪心 (10.5%), 下痢 (9.1%), 腹痛 (5.2%), 嘔吐 (4.4%), 鼓腸 (3.0%), 消化不良 (2.3%)	口内乾燥, 胃腸障害, 便秘, アフタ性潰瘍, 胃炎, おくび, 腹部膨満	
肝胆道系障害		肝炎	脂肪肝, 肝機能異常
皮膚及び皮下組織障害	発疹 (3.3%)	そう痒症, 多汗症, 脱毛症, 湿疹, ざ瘡, 皮膚乾燥, 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	骨障害 (2.1%)	筋肉痛, 関節痛, 背部痛, 側腹部痛, 筋痙攣	骨軟化症, ミオパチー
一般・全身障害及び投与部位の状態	無力症 (6.3%), 疼痛 (2.4%)	倦怠感, 胸痛, 発熱, 悪寒, 末梢性浮腫	
臨床検査 ^{注2)}	CK (CPK) 増加 (12.3%), 血中トリグリセリド増加 (7.8%), 血中アミラーゼ増加 (7.5%), AST (GOT) 増加 (5.1%), ALT (GPT) 増加 (4.3%), 好中球数減少 (2.4%), 尿糖 (2.1%), 血中ブドウ糖増加 (2.0%)	血中ビリルビン増加, 血中リン減少, AI-P 増加, 血小板数減少	リパーゼ増加, 血尿, 蛋白尿, 血中クレアチニン増加, γ -GTP 増加
その他		頻尿, 視覚異常, 多尿	アレルギー反応, 高血圧

注 1) 市販後の調査, 自発報告等にて報告された副作用

注 2) 臨床検査についてはグレード 3 及び 4 (NIAID 分類) の臨床検査値異常

(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	31	精神障害	-	11(1.1)
調査症例数	0	987	異常な夢	-	2(0.2)
副作用等の発現症例数	0	335	うつ病	-	4(0.4)
副作用等の発現件数	0	616	不眠症	-	3(0.3)
副作用等の発現症例率	-	33.9%	抑うつ症状	-	1(0.1)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		* 不安障害	-	1(0.1)
感染症および寄生虫症	-	13(1.3)	神経系障害	-	19(1.9)
* 播種性結核	-	1(0.1)	* 小脳出血	-	1(0.1)
* 帯状疱疹	-	4(0.4)	浮動性めまい	-	6(0.6)
* 爪真菌症	-	1(0.1)	* 異常感覚	-	1(0.1)
* 敗血症性ショック	-	1(0.1)	* 頭蓋内出血	-	1(0.1)
* 足部白癬	-	1(0.1)	* 感覚鈍麻	-	5(0.5)
* サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	-	1(0.1)	末梢性ニューロパチー	-	3(0.3)
* ブドウ球菌感染	-	1(0.1)	末梢性感覚ニューロパチー	-	1(0.1)
* マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	-	1(0.1)	傾眠	-	2(0.2)
サイトメガロウイルス血症	-	1(0.1)	眼障害	-	1(0.1)
* 急性B型肝炎	-	1(0.1)	* 緑内障	-	1(0.1)
口腔ヘルペス	-	1(0.1)	* 緑内障性毛様体炎発症	-	1(0.1)
ニューモシスチス・イロベチ肺炎	-	1(0.1)	心臓障害	-	5(0.5)
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）	-	3(0.3)	* 急性心筋梗塞	-	1(0.1)
* カボジ肉腫	-	1(0.1)	* 心房細動	-	1(0.1)
* リンパ腫	-	1(0.1)	* 徐脈	-	1(0.1)
* 肛門癌	-	1(0.1)	* 頻脈	-	1(0.1)
血液およびリンパ系障害	-	8(0.8)	* 僧帽弁疾患	-	1(0.1)
* 貧血	-	2(0.2)	血管障害	-	13(1.3)
* 播種性血管内凝固	-	1(0.1)	* 高血圧	-	13(1.3)
* 鉄欠乏性貧血	-	2(0.2)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	1(0.1)
* 血小板減少症	-	1(0.1)	* しゃっくり	-	1(0.1)
* 出血性素因	-	2(0.2)	胃腸障害	-	54(5.5)
免疫系障害	-	2(0.2)	* 腹部不快感	-	5(0.5)
免疫再構築炎症反応症候群	-	2(0.2)	腹部膨満	-	7(0.7)
内分泌障害	-	3(0.3)	下痢	-	22(2.2)
* 甲状腺腫	-	1(0.1)	* 下痢	-	1(0.1)
* 甲状腺機能亢進症	-	2(0.2)	鼓腸	-	4(0.4)
代謝および栄養障害	-	108(10.9)	* 胃潰瘍	-	1(0.1)
* 脱水	-	1(0.1)	胃炎	-	2(0.2)
* 糖尿病	-	13(1.3)	* 胃食道逆流性疾患	-	2(0.2)
* 耐糖能障害	-	2(0.2)	悪心	-	12(1.2)
高コレステロール血症	-	8(0.8)	* 食道静脈瘤出血	-	1(0.1)
高血糖	-	1(0.1)	急性膵炎	-	2(0.2)
高乳酸血症	-	4(0.4)	口内炎	-	1(0.1)
高トリグリセリド血症	-	35(3.5)	嘔吐	-	1(0.1)
* 高尿酸血症	-	6(0.6)	腹部症状	-	1(0.1)
低リン酸血症	-	1(0.1)	肝胆道系障害	-	77(7.8)
高アルカリホスファターゼ血症	-	6(0.6)	* 急性胆嚢炎	-	1(0.1)
食欲減退	-	1(0.1)	* 胆石症	-	2(0.2)
高脂血症	-	39(4.0)	* 肝硬変	-	1(0.1)
高アマラーゼ血症	-	2(0.2)	肝機能異常	-	31(3.1)
			脂肪肝	-	1(0.1)
			* 劇症肝炎	-	1(0.1)
			高ビリルビン血症	-	26(2.6)
			* 黄疸	-	1(0.1)
			* 肝障害	-	17(1.7)
			皮膚および皮下組織障害	-	43(4.4)
			ざ瘡	-	2(0.2)
			脱毛症	-	2(0.2)
			薬疹	-	6(0.6)
			湿疹	-	1(0.1)
			* 脂肪組織萎縮症	-	6(0.6)

そう痒症	-	2(0.2)
発疹	-	13(1.3)
全身性皮疹	-	1(0.1)
* 蕁麻疹	-	1(0.1)
後天性リポジストロフィー	-	5(0.5)
* 慢性蕁麻疹	-	2(0.2)
全身性そう痒症	-	1(0.1)
脂肪肥大症	-	3(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	-	7(0.7)
関節痛	-	2(0.2)
背部痛	-	1(0.1)
* 関節硬直	-	1(0.1)
筋肉痛	-	1(0.1)
* 骨壊死	-	1(0.1)
* 椎間板突出	-	1(0.1)
腎および尿路障害	-	39(4.0)
* 尿管結石	-	2(0.2)
* 尿路結石	-	1(0.1)
糖尿	-	1(0.1)
血尿	-	2(0.2)
蛋白尿	-	3(0.3)
腎障害	-	9(0.9)
急性腎不全	-	2(0.2)
* 慢性腎不全	-	1(0.1)
腎尿細管障害	-	8(0.8)
尿管間質性腎炎	-	1(0.1)
後天性ファンコニー症候群	-	1(0.1)
腎機能障害	-	16(1.6)
生殖系および乳房障害	-	2(0.2)
* 女性化乳房	-	1(0.1)
* 性機能不全	-	1(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	-	14(1.4)
胸痛	-	1(0.1)
* 死亡	-	2(0.2)
倦怠感	-	4(0.4)
* 多臓器不全	-	1(0.1)
発熱	-	6(0.6)
臨床検査	-	101(10.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	8(0.8)
アミラーゼ増加	-	1(0.1)

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	6(0.6)
* β2 ミクログロブリン増加	-	1(0.1)
* 尿中 β2 ミクログロブリン増加	-	10(1.0)
血中ビリルビン増加	-	18(1.8)
血中コレステロール増加	-	4(0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	5(0.5)
血中クレアチニン増加	-	9(0.9)
* 血中乳酸脱水素酵素増加	-	1(0.1)
血中トリグリセリド増加	-	16(1.6)
* 血中尿素増加	-	3(0.3)
* 血中尿酸増加	-	5(0.5)
* 好酸球数増加	-	1(0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	18(1.8)
尿中ブドウ糖陽性	-	3(0.3)
* 尿中血陽性	-	1(0.1)
* ヘモグロビン減少	-	1(0.1)
肝機能検査異常	-	2(0.2)
* リンパ球数増加	-	2(0.2)
* 単球数増加	-	1(0.1)
好中球数減少	-	2(0.2)
血小板数減少	-	1(0.1)
* 血小板数減少	-	1(0.1)
* 総蛋白増加	-	1(0.1)
尿蛋白	-	4(0.4)
* 赤血球数減少	-	3(0.3)
体重減少	-	2(0.2)
* 白血球数減少	-	4(0.4)
尿中蛋白陽性	-	1(0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	-	10(1.0)
* 肝酵素上昇	-	1(0.1)
腎機能検査異常	-	2(0.2)
* 尿沈渣異常	-	3(0.3)
尿検査異常	-	1(0.1)
* 肝酵素異常	-	2(0.2)
* 頸動脈内膜中膜肥厚増加	-	1(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	-	1(0.1)
* 胸椎骨折	-	1(0.1)

*: 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、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	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増加	71/908	7.8
血中アマラーゼ増加	68/908	7.5
AST(GOT)増加	46/908	5.1
ALT(GPT)増加	39/908	4.3
好中球数減少	22/907	2.4

検査項目	件数/ 測定例数	発現率 (%)
尿糖	19/905	2.1
血中ブドウ糖増加	18/908	2.0
血中ビリルビン増加	5/908	0.6
血中リン減少	4/908	0.4
ALP 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²¹⁾。〕
(2) 本剤服用中は授乳を中止させること。〔テノホビルのヒト乳汁への移行が報告されており¹⁶⁾，動物実験（ラット）において，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（国内での使用経験がない）。

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

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²²⁾

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 $\mu\text{mol/L}$ では影響を及ぼさなかったが、100 $\mu\text{mol/L}$ で抑制（最大 14%）が認められた。テノホビルは 100 $\mu\text{mol/L}$ 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^- 、 Ca^{2+} 、 HCO_3^- ）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²²⁾

(1) 単回投与毒性試験（急性毒性）

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）

1) 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。

2) 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。

3) 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 ヶ月以上で骨軟化症が認められた。このときのテノホビルの曝露量は、ヒトの曝露量（AUC 換算）の約 25 倍であった。テノホビルの骨への影響には、その背景にリンのホメオスタシスにおける負の平衡状態が寄与していると推定されたため、その後、サル 56 日間反復経口投与試験において（30, 250, 600 mg/kg/日）、カルシウム／リンのホメオスタシス及び骨代謝への影響を生化学的マーカーにより検討した。その結果、全群で、血清リン濃度の低下が認められた。このとき、尿中リン排泄は無変化であった。血清リン濃度が低下したサルに食餌と共にリン酸塩を補填すると、血清リンレベルは速やかに正常化した。このことから、リンの負平衡状態には、本薬投与に関連した消化管からのリン吸収の障害が関与していると考えられた。本試験では、この他、600 mg/kg/日群で 6 例中 2 例が、投与 21 日後に腎不全を呈した。また、250 mg/kg/日以上での投与群では腎の組織病変が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 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。

2) 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。

3) 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、母動物で流涎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

1) 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。

2) 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。

3) がん原性 (ラット, マウス)

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：ビリアード錠 300 mg 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：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：4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) 薬剤交付時の取り扱いについて（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

ビリアード錠 300 mg：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：テノゼット錠 300 mg

同 効 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，エムトリ
シタビン，テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

9. 国際誕生年月日

2001年10月31日（米国）

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：2004年3月25日

承認番号：21600AMY00073000

11. 薬価基準収載年月日

2004年4月2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: 2015年9月17日 (厚生労働省発薬食0917第2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: 2004年3月25日~2014年3月24日 (希少疾病用医薬品)

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
ピリアード®錠 300 mg	1157338020101	6250024F1021	620001903

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) Shaw J.P. et al. : Metabolism and pharmacokinetics of novel oral prodrugs of 9-[(R)-2-(phosphonomethoxy)propyl] adenine (PMPA) in dogs.; *Pharm Res.* 14(12): 1824-1829, 1997
- 2) Squires K. et al. : Tenofovir Disoproxil Fumarate in Nucleoside-Resistant HIV-1 Infection: a randomized trial; *Ann. Intern. Med.* 139(5): 313-320, 2003
- 3) 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
- 4) Miller M.D. et al. : Genotypic and phenotypic predictors of the magnitude of response to tenofovir disoproxil fumarate treatment in antiretroviral-experienced patients.; *J Infect Dis.* 189(5): 837-846, 2004
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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(isopropoxyloxymethylcarbonyl)PMPA *Antimicrob Agents Chemother.* 42(3): 612-617, 1998
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 中道 昇, 他 : ビリアード®錠 300mg の日本人健康成人男性を対象とした薬物動態試験; *新薬と臨床.* 54(8): 941-948, 2005
- 15) 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
- 16) 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

- 17) 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
- 18) 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
- 19) Adrian S. Ray et al. : Mechanism of Active Renal Tubular Efflux of Tenofovir. *Antimicrob.; Agents Chemother.* 50(10): 3297–3304, 2006
- 20) 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
- 21) Gilead 社 : テノホビルの薬物動態に関する検討 (社内資料 1278-005)
- 22) Gilead 社 : Viread Pharmacology/Toxicology Studies (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11月現在、以下を含め世界187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、成人にはテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩として1回300mg（テノホビル ジソプロキシシルとして245mg）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	Viread
剤形・規格	VIREAD tablets 150 mg VIREAD tablets 200 mg VIREAD tablets 250 mg VIREAD tablets 300 mg VIREAD oral powder
発売年	2001年
含量	VIREAD tablets 150 mg : 1錠中にテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 150 mg (テノホビル ジソプロキシシルとして 123mg) VIREAD tablets 200 mg : 1錠中にテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 200 mg (テノホビル ジソプロキシシルとして 163 mg) VIREAD tablets 250 mg : 1錠中にテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 250 mg (テノホビル ジソプロキシシルとして 204 mg) VIREAD tablets 300 mg : 1錠中にテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 300 mg (テノホビル ジソプロキシシルとして 245 mg) VIREAD oral powder 40 g : 1g中にテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 40 mg (テノホビル ジソプロキシシルとして 33 mg)
効能又は効果	VIREAD is a nucleotide analog HIV-1 reverse transcriptase inhibitor and an HBV reverse transcriptase inhibitor and is indicated: <ul style="list-style-type: none"> • in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in adults and pediatric patients 2 years of age and older weighing at least 10 kg. (1.1) • for the treatment of chronic hepatitis B in adults and pediatric patients 2 years and older weighing at least 10 kg. (1.2)

用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> • Testing: Prior to or when initiating VIREAD test for hepatitis B virus infection and HIV-1 infection. Prior to initiation and during use of VIREAD, 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 phosphorous. (2.1) • Recommended tablet dosage in adults and pediatric patients weighing at least 35 kg: One VIREAD 300 mg tablet once daily taken orally without regard to food. (2.2) • Recommended dosage in pediatric patients at least 2 years of age and adults: <ul style="list-style-type: none"> o Tablets: For patients weighing at least 17 kg who can swallow an intact tablet, one VIREAD tablet (150 mg, 200 mg, 250 mg, or 300 mg based on body weight) once daily taken orally without regard to food. (2.2) o Oral powder: For patients weighing at least 10 kg and unable to swallow a tablet, 8 mg per kg VIREAD oral powder (up to a maximum of 300 mg) taken once daily with food. (2.3) • Recommended dosage in renally impaired adult patients: <ul style="list-style-type: none"> o Creatinine clearance (CrCl) 30–49 mL/min: 300 mg every 48 hours. (2.4) o CrCl 10–29 mL/min: 300 mg every 72 to 96 hours. (2.4) o Hemodialysis: 300 mg every 7 days or after approximately 12 hours of dialysis. (2.4)
--------	---

国名	欧州
会社名	Gilead Sciences, Inc.
販売名	Viread 123 mg film-coated tablets Viread 163 mg film-coated tablets Viread 204 mg film-coated tablets Viread 245 mg film-coated tablets Viread 33 mg/g granules
剤形・規格	Viread 123 mg tablets Viread 163 mg tablets Viread 204 mg tablets Viread 245 mg tablets Viread 33 mg/g granules
発売年	2002年
含量	Viread 123 mg tablets : 1錠中テノホビル ジソプロキシルとして 123 mg Viread 163 mg tablets : 1錠中テノホビル ジソプロキシルとして 163 mg Viread 204 mg tablets : 1錠中テノホビル ジソプロキシルとして 204 mg Viread 245 mg tablets : 1錠中テノホビル ジソプロキシルとして 245 mg Viread granules : 1g 中テノホビル ジソプロキシルとして 33 mg
効能又は効果	<p><i>HIV-1 infection</i></p> <p>Viread 123 mg film-coated tablets are indicated in combination with other antiretroviral medicinal products for the treatment of HIV-1 infected paediatric patients, with NRTI resistance or toxicities precluding the use of first line agents, aged 6 to < 12 years who weigh from 17 kg to less than 22 kg.</p> <p>The choice of Viread to treat antiretroviral-experienced patients with HIV-1 infection should be based on individual viral resistance testing and/or treatment history of patients.</p>

	<p><i>Hepatitis B infection</i></p> <p>Viread 123 mg film-coated tablets are indicated for the treatment of chronic hepatitis B in paediatric patients aged 6 to < 12 years who weigh from 17 kg to less than 22 kg, with:</p> <ul style="list-style-type: none"> • compensated liver disease and evidence of immune active disease, i.e. active viral replication and persistently elevated serum ALT levels, or histological evidence of moderate to severe inflammation and/or fibrosis. With respect to the decision to initiate treatment in paediatric patients, see sections 4.2, 4.4, 4.8 and 5.1.
用法及び用量	<p>Therapy should be initiated by a physician experienced in the management of HIV infection and/or treatment of chronic hepatitis B.</p> <p><u>Posology</u></p> <p><i>HIV-1 and Chronic hepatitis B</i></p> <p>The recommended dose for the treatment of HIV-1 infection and chronic hepatitis B in paediatric patients aged 6 to < 12 years weighing 17 kg to < 22 kg who are able to swallow film-coated tablets is one 123 mg tablet once daily taken orally with food.</p> <p>Please refer to the Summaries of Product Characteristics for Viread 163 mg and 204 mg film-coated tablets for the treatment of HIV-1 infection and chronic hepatitis B in paediatric patients aged 6 to < 12 years weighing 22 kg to < 28 kg and 28 kg to < 35 kg, respectively.</p> <p>Viread is also available as 33 mg/g granules for the treatment of HIV-1 infection and chronic hepatitis B in paediatric patients aged 2 to < 12 years who weigh < 17 kg or who are unable to swallow film-coated tablets. Please refer to the Summary of Product Characteristics for Viread 33 mg/g granules.</p> <p>The decision to treat paediatric patients should be based on careful consideration of individual patient needs and with reference to current paediatric treatment guidelines including the value of baseline histological information. The benefits of long-term virologic suppression with continued therapy must be weighed against the risk of prolonged treatment, including the emergence of resistant hepatitis B virus and the uncertainties as regards the long term impact of bone and renal toxicity (see section 4.4).</p> <p>Serum ALT should be persistently elevated for at least 6 months prior to treatment of paediatric patients with compensated liver disease due to HBeAg positive chronic hepatitis B; and for at least 12 months in patients with HBeAg negative disease.</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。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。〔テノホビルのヒト乳汁への移行が報告されており，動物実験（ラット）において，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	テノホビル 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（国内での使用経験がない）。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年4月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p><u>Pediatric Patients 2 Years and Older with HIV-1 Infection</u></p> <p>The safety and effectiveness of VIREAD in pediatric patients 2 years to less than 18 years of age is supported by data from two randomized trials. Trial 352 was a randomized controlled trial in 92 HIV-1 treatment experienced subjects 2 years to less than 12 years of age who were virologically suppressed on a stavudine- or zidovudine-containing regimen and were randomized to either switch to a VIREAD-containing regimen (N=44) or stay on their original regimen (N=48) for 48 weeks. At Week 48, 89% of subjects in the VIREAD treatment group and 90% of subjects in the d4T or AZT treatment group had HIV-1 RNA concentrations <400 copies/mL. Trial 321 was a placebo-controlled trial in 87 HIV-1 treatment experienced subjects 12 years to less than 18 years of age who were treated with VIREAD (N=45) or placebo (N=42) in combination with an optimized background regimen for 48 weeks. Overall, the trial failed to show a difference in virologic response between the VIREAD and placebo groups. Subgroup analyses suggest the lack of difference in virologic response may be attributable to imbalances between treatment arms in baseline viral susceptibility to VIREAD and OBR [see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14.3)].</p>

	<p>Although changes in HIV-1 RNA in these highly treatment-experienced subjects in Trial 321 were less than anticipated, the pharmacokinetic profile of tenofovir in patients 2 years to less than 18 years of age at the recommended doses was similar to that found to be safe and effective in adult clinical trials [see Clinical Pharmacology (12.3)].</p> <p>The effects of VIREAD-associated changes in BMD and biochemical markers on long-term bone health and future fracture risk in HIV-1 pediatric patients 2 years and older are unknown. The long-term effect of lower spine and total body BMD on skeletal growth in pediatric patients 2 years and older, and in particular, the effects of long-duration exposure in younger children is unknown [see Warnings and Precautions (5.5), Adverse Reactions (6.1)].</p> <p>Safety and effectiveness of VIREAD in pediatric patients younger than 2 years of age and weighing less than 10 kg with HIV-1 infection have not been established.</p> <p><u>Pediatric Patients 2 Years of Age and Older with Chronic Hepatitis B</u></p> <p>The safety and effectiveness of VIREAD in pediatric patients 2 years to less than 18 years of age is supported by data from two randomized trials (Trial 115 and Trial 144) in which VIREAD was administered to HBV-infected treatment-experienced subjects.</p> <p>In Trial 115, 106 HBeAg negative (9%) and positive (91%) subjects 12 years to less than 18 years of age with chronic HBV infection were randomized to receive blinded treatment with VIREAD or placebo for 72 weeks. At Week 72, 88% of subjects in the VIREAD group and 0% of subjects in the placebo group had HBV DNA <400 copies/mL (69 IU/mL). In Trial 144, 89 HBeAg positive (96%) and negative (4%) subjects 2 years to less than 12 years of age were treated with VIREAD 8 mg/kg up to maximum dose of 300 mg or placebo once daily for 48 weeks. At Week 48, 77% of subjects in the VIREAD group and 7% of subjects in the placebo group had HBV DNA <400 copies/mL (69 IU/mL).</p> <p>The effects of VIREAD-associated changes in BMD and biochemical markers on long-term bone health and future fracture risk in chronic HBV-infected pediatric patients 2 years and older are unknown. The long-term effect of lower spine and total body BMD on skeletal growth in pediatric patients 2 years and older, and in particular, the effects of long-duration exposure in younger children is unknown [see Warnings and Precautions (5.5), Adverse Reactions (6.1)].</p> <p>Safety and effectiveness of VIREAD in chronic HBV-infected pediatric patients younger than 2 years of age and weighing less than 10 kg have not been established.</p>
<p>欧洲製品概要 (SmPC:Summary of Product Characteristics) (2019年5月)</p>	<p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of tenofovir disoproxil in HIV-1 infected children or children with chronic hepatitis B under 2 years of age have not been established. No data are available.</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

VRD19GS0063IF
2019年12月改訂