

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

	抗ウイルス化学療法剤 テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩錠
劇薬 処方箋医薬品 [※]	ビリアード[®]錠 300mg Viread[®] Tab.300mg
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：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 洋名：Tenofovir Disoproxil Fumarate
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日		製造販売承認年月日：2004年3月25日 薬価基準収載年月日：2004年4月 2日 販売開始年月日：2004年4月12日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名		製 造 販 売 元：ギリアド・サイエンシズ株式会社
医薬情報担当者の連絡先		
問 い 合 わ せ 窓 口		ギリアド・サイエンシズ株式会社 メディカルサポートセンター フリーダイヤル 0120-506-295 FAX 03-5958-2959 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

本 IF は、2021 年 6 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

(2020 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	4. 用法及び用量に関連する注意	7
1. 開発の経緯	1	5. 臨床成績	8
2. 製品の治療学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	15
3. 製品の製剤学的特性	2	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	2. 薬理作用	15
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	VII. 薬物動態に関する項目	16
6. RMPの概要	2	1. 血中濃度の推移	16
II. 名称に関する項目	3	2. 薬物速度論的パラメータ	18
1. 販売名	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	19
2. 一般名	3	4. 吸収	19
3. 構造式又は示性式	3	5. 分布	19
4. 分子式及び分子量	3	6. 代謝	20
5. 化学名(命名法)又は本質	3	7. 排泄	20
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3	8. トランスポーターに関する情報	21
III. 有効成分に関する項目	4	9. 透析等による除去率	21
1. 物理化学的性質	4	10. 特定の背景を有する患者	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	11. その他	21
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	4	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	22
IV. 製剤に関する項目	5	1. 警告内容とその理由	22
1. 剤形	5	2. 禁忌内容とその理由	22
2. 製剤の組成	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	22
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	22
4. 力価	5	5. 重要な基本的注意とその理由	22
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	7. 相互作用	25
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	8. 副作用	29
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
9. 溶出性	6	10. 過量投与	34
10. 容器・包装	6	11. 適用上の注意	34
11. 別途提供される資材類	6	12. その他の注意	34
12. その他	6	IX. 非臨床試験に関する項目	35
V. 治療に関する項目	7	1. 薬理試験	35
1. 効能又は効果	7	2. 毒性試験	35
2. 効能又は効果に関連する注意	7		
3. 用法及び用量	7		

X. 管理的事項に関する項目	38
1. 規制区分	38
2. 有効期間	38
3. 包装状態での貯法	38
4. 取扱い上の注意	38
5. 患者向け資材	38
6. 同一成分・同効薬	38
7. 国際誕生年月日	38
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日	38
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	38
10. 再審査結果 再評価結果公表 年月日及びその内容	38
11. 再審査期間	39
12. 投薬期間制限に関する情報	39
13. 各種コード	39
14. 保険給付上の注意	39
XI. 文献	40
1. 引用文献	40
2. その他の参考文献	40
XII. 参考資料	41
1. 主な外国での発売状況	41
2. 海外における臨床支援情報	47
XIII. 備考	53
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	53
2. その他の関連資料	53

略 語 集

略語	略語内容
3TCTP	ラミブジンの活性代謝物
AUC	濃度時間曲線下面積
AUC_{∞}	無限時間まで外挿した濃度時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	0 時間から無限時間まで外挿した濃度時間曲線下面積
AZT	ジドブジン
BCRP	乳癌耐性蛋白
BMC	骨無機質含量
BMD	骨無機質密度
CK (CPK)	クレアチンキナーゼ
CL/F	全身クリアランス
CL_{cr}	クレアチニンクリアランス
C_{max}	最高血中濃度
C_{min}	最低血中濃度
CL_{renal}	腎クリアランス
CYP	シトクローム P450
d4T	サニルブジン
DAVG	時間加重平均変化量
$DAVG_{24}$	ベースラインから 24 週時までの時間加重平均変化量
$DAVG_{48}$	ベースラインから 48 週時までの時間加重平均変化量
HBV	B 型肝炎ウイルス
HCV	C 型肝炎ウイルス
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
IC_{50}	50%阻害濃度
MRP4	多剤耐性関連タンパク質 4
NNRTI	非核酸系逆転写酵素阻害薬
NRTI	核酸系逆転写酵素阻害薬
OAT1	有機アニオントランスポーター1
OAT3	有機アニオントランスポーター3
PBMC	末梢血単核球
P-gp	P 糖蛋白
T_{max}	最高濃度到達時間

I. 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¹⁾。

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。（「VI-2-(1)作用部位・作用機序」の項参照）
- 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。（「VII-1-(2)-1)単回投与試験」、「VII-7 排泄」の項参照）
- 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治療経験のある 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。（「V-5-(4)-1)① 抗レトロウイルス薬による治療経験があり治療効果が不十分な患者を対象とした GS-99-907 試験」の項参照）
- 4) 海外において抗レトロウイルス療法治療経験のない 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。（「V-5-(4)-1)② 抗レトロウイルス薬による治療経験がない患者を対象とした GS-99-903 試験」の項参照）
- 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）、肺炎（0.2%）及び乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（頻度不明）が報告されている。

また、外国における抗レトロウイルス薬による治療経験患者及び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。自他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。（「V-5-(6)-1)使用成績調査（一般使用成績調査、

特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容」, 「VIII-8 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

本剤は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) 含有するうすい青色のフィルムコーティング錠である。 (「IV-1 剤形」, 「IV-2 製剤の組成」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

本剤は希少疾病用医薬品 (オーファンドラッグ) として指定されている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ベリアード[®]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)

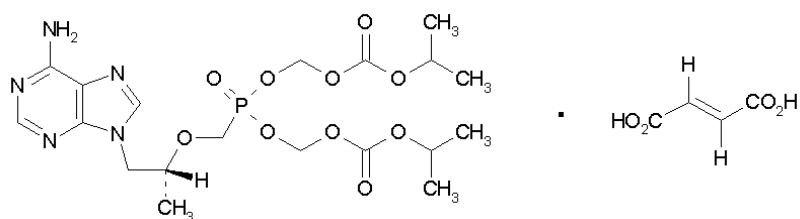
tenofovir (INN) : (フリー体)

(3) ステム (stem)

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 : $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$

分子量 : 635.51

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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)

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

(3) 吸湿性

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°C

(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°C)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
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	規格値範囲内の変動であった。
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	規格値範囲内の変動であった。
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) テノヒビルモノエステル体

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法

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。

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

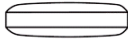
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 剤形の外観及び性状

販売名	ビリアード®錠 300 mg		
色・剤形	うすい青色のフィルムコーティング錠		
外形	上面	下面	側面
			
サイズ	長径 約 17.0 mm, 短径 約 10.5 mm, 厚さ 約 5.0 mm, 重量 約 690 mg		

(3) 識別コード

GILEAD 4331-300（上面に「GILEAD」及び「4331」，下面に「300」と記載）

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（活性成分）の含量

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

添加剤

クロスカルメロース Na, 乳糖, ステアリン酸 Mg, セルロース, 部分アルファー化デンプン, 青色 2 号, ヒプロメロース, 酸化チタン, トリアセチン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

6. 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 200 W・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。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

方法：日局「溶出試験法（パドル法）」

回転数 50 rpm

試験液 0.01 mol/L 塩酸溶液 900 mL

結果：85%以上（30 分）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

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

(2) 包装

ベリアード錠 300 mg：30 錠／瓶〔乾燥剤入り〕

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

プラスチック容器 — 容 器：ポリエチレン

パッキン：ポリプロピレン

キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー法

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

HIV-1 感染症

(解説)

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有するビリアード錠（以下、本剤）は、治療歴があり且つ治療効果が不十分な HIV-1 感染症を対象とした第 II 相臨床試験（GS-98-902 試験）、治療歴のない HIV-1 感染症を対象とした第 III 相臨床試験（GS-99-903 試験）及び治療歴があり且つ治療効果が不十分な HIV-1 感染症を対象とした第 III 相臨床試験（GS-99-907 試験）において有効性及び安全性が示された。このことから、本剤の効能又は効果を HIV-1 感染症とした（「V-5-(3)用量反応探索試験」及び「V-5-(4)-1)有効性検証試験」の項参照）。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはテノホビル ジソプロキ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。

(解説)

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩は、HIV-1 の逆転写酵素を阻害するヌクレオチド系化合物であるテノホビルの経口プロドラッグである。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、治療歴があり且つ治療効果が不十分な HIV-1 感染症を対象とした第 II 相臨床試験（GS-98-902 試験）、治療歴のない HIV-1 感染症を対象とした第 III 相臨床試験（GS-99-903 試験）及び治療歴があり且つ治療効果が不十分な HIV-1 感染症を対象とした第 III 相臨床試験（GS-99-907 試験）の結果に基づき設定した。GS-98-902 試験では、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、有効性については本剤 300 mg 投与群で最も大きな血漿中 HIV-RNA 量の低下を示し、安全性についてはプラセボ群を含めた他の用量群とほぼ同様の成績であったことから 1 日 1 回 300 mg（テノホビル ジソプロキシルとして 245 mg）が臨床推奨用量として妥当であると考えられた（「V-5-(3)用量反応探索試験」の項参照）。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。[8.3, 9.2.1, 10.2, 11.1.1, 16.6.1 参照]

クレアチニンクリアランス (CLcr)	投与方法
50 mL/min 以上	本剤 1 錠を 1 日 1 回投与
30～49 mL/min	本剤 1 錠を 2 日間に 1 回投与
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 1)} 又は累積約 12 時間の透析終了後に本剤 1 錠を投与

注 1) 血液透析実施後

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

7.3 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）

7.1. 「VIII-6-(2)腎機能障害患者」の項参照

7.2. テノホビルを含有する製剤との併用によりテノホビルの過量投与となるおそれがあることから、当該製剤との併用を避けるために設定した。

7.3. 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 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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

＜外国人における成績＞

比較試験

標準的治療に本剤又はプラセボを併用した GS-98-902 試験²⁾：

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及び用量は、1 回 300 mg 1 日 1 回投与である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

＜外国人における成績＞

比較試験

① 抗レトロウイルス薬による治療経験があり治療効果が不十分な患者を対象とした GS-99-907 試験³⁾：

目的	抗レトロウイルス薬による治療を経験しているにもかかわらずウイルス複製が検出される患者を対象として、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の有効性と安全性をプラセボと比較検討する。
試験デザイン	第 III 相・無作為化・二重盲検※・多施設共同・プラセボ対照試験 ※投与 24 週まで（プラセボ投与群は試験開始後 24 週目よりプラセボから本剤へと変更された。）
対象	抗レトロウイルス薬による治療を経験している成人 HIV-1 感染症患者（550 例）
主な選択基準	・ 18 歳から 65 歳までの者 ・ 無作為化の少なくとも 8 週間前より抗レトロウイルス療法（4 剤以下）を受けており、血漿中 HIV-1 RNA 量が 400～10,000 copies/mL で安定している者 ・ 血清クレアチニン濃度が 133 μmol/L（1.5 mg/dL）以下である者 ・ クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式を使用）が 1.00 mL/s（60 mL/min）以上である者 ・ 絶対好中球数が 1.000×10^9 cells/L 以上である者 ・ 血小板数が 50.0×10^9 cells/L 以上である者 ・ ヘモグロビン値 80 g/L 以上である者 ・ 総ビリルビン値 26 μmol/L（1.5 mg/dL）以下である者 ・ 血清リン値 0.71 mmol/L（2.2 mg/dL）以上である者 ・ アラニンアミノトランスフェラーゼ値 108 U/L 未満である者 ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値 90 U/L 未満である者 ・ 妊娠可能な女性では血清妊娠検査が陰性の者 ・ 1 年を超える余命が見込める者
主な除外基準	・ 妊娠中又は授乳中の者 ・ 過去にテノホビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、アデホビル ジピボキシルの静注を用いた臨床試験に参加したことがある者 ・ 試験組み入れ時から 30 日以内に予防接種を受けたことがある者 ・ 試験組み入れ時から 30 日以内に AIDS を定義する活動性の疾患がある者
試験方法	二重盲検期（～24 週）：継続中の抗レトロウイルス薬による治療に本剤（300 mg 1 日 1 回投与）又はプラセボを併用した。 非盲検期（24～48 週）：プラセボ投与群は、全て本剤投与へと変更された。 投与期間：48 週間
主要評価項目	ベースラインから 24 週までの HIV-1 RNA 量の時間加重平均変化量（DAVG ₂₄ ）
主な副次評価項目	・ 試験開始後 24 週及び 48 週の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の比率

	・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 ・ベースラインから 48 週までの HIV-1 RNA 量の時間加重平均変化量 (DAVG₄₈) ・試験開始後 24 週及び 48 週の CD4 リンパ球数の時間加重平均変化量 (DAVG₂₄ 及び DAVG₄₈)
解析計画	Intent-to-treat (ITT) 集団は治験薬が少なくとも 1 回投与された有効性解析の主な対象となった全ての患者, as-treated 集団は治験薬が少なくとも 1 回投与された患者としたが治験薬の恒久的な中止又は他の抗レトロウイルス薬を追加した後の全てのデータは除外した患者として、データを解析した。また、安全性解析対象集団は治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての患者とした。 主要評価項目である DAVG₂₄ は、ベースラインからの時間加重平均値とベースライン値との差とした。90%以上の検出力で DAVG₂₄ における 0.25 log₁₀ copies/mL の群間差を検出するため、ITT 集団 550 例の患者を 2 対 1 で本剤投与群とプラセボ群に無作為に割り付けた (Wilcoxon の順位和検定)。Wilcoxon の順位和検定に基づき両群を比較し、P 値が 0.05 未満であれば統計学的に有意であるとした。

結果

<患者背景>

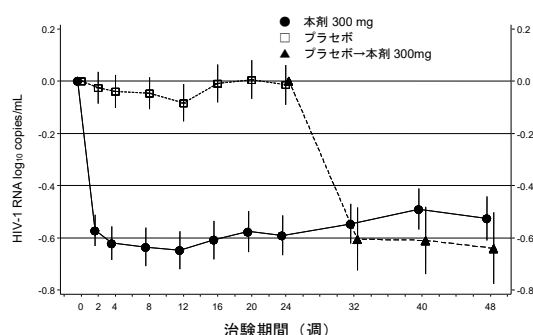
患者の試験開始時の平均 CD4 リンパ球数は 427 cells/mm³、血漿中 HIV-1 RNA 量の中央値は 2,340 copies/mL であり、HIV-1 感染症に対する前治療歴は平均 5.4 年であった。また、患者の平均年齢は 42 歳、85%が男性であり、69%が白人であった。

<有効性>

主要評価項目である DAVG₂₄ は、本剤投与群で -0.61 log₁₀ copies/mL、プラセボ投与群で -0.03 log₁₀ copies/mL であり、両群間に統計学的有意差が認められた (p<0.001, Wilcoxon の順位和検定)。

試験開始後 48 週までの血漿中 HIV-1 RNA 量の経時的変化 (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 (GS-99-907 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。

<有害事象及び副作用>

本剤投与群における 24 週までのグレード 3 又は 4 の有害事象は 13% (49/368 例) であり、下痢及び疼痛が各 1%未満 (3 例)、抑うつ 1%未満 (1 例) であった。本剤投与群における 48 週までのグレード 3 又は 4 の有害事象は 20% (73/368 例) であり、下痢 1% (5 例)、疼痛 2% (6 例)、抑うつ 1%未満 (2 例) であった。

プラセボ投与群における 24 週までのグレード 3 又は 4 の有害事象は 14% (25/182 例) であり、下痢 2% (3 例)、疼痛及び抑うつが各 1%未満 (1 例) であった。投与 24 週よりプラセボから本剤に切り替えた群における 24 週から 48 週までのグレード 3 又は 4 の有害事象は 14% (23/170 例) であり、下痢、疼痛が各 1%未満 (1 例)、抑うつ 3% (2 例) であった。

② 抗レトロウイルス薬による治療経験がない患者を対象とした GS-99-903 試験⁴⁾：

目的	抗レトロウイルス薬による治療経験がない患者を対象として、テノホビル ジソプロキシル フマル酸塩の有効性と安全性をサニルブジンと比較して評価する。
試験デザイン	第 III 相・無作為化・二重盲検・多施設共同・実薬対照試験
対象	抗レトロウイルス薬による治療経験がない HIV 感染症患者 (600 例)
主な選択基準	・抗レトロウイルス療法の治療経験がない者 (NNRTI 又はプロテアーゼ阻害剤による治療歴がなく、NRTI による治療歴が 4 週間未満) ・血漿中の HIV RNA 量が 5,000 copies/mL 超である者 ・血清クレアチニン濃度が 132.6 µmol/L (1.5 mg/dL) 未満である者 ・クレアチニンクリアランス (Cockcroft-Gault 式を使用) が 1.00 mL/s (60 mL/min) 以上である者 ・絶対好中球数が 1,000/µL 以上である者 ・血小板数が $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上である者 ・ヘモグロビン値が 8.0 g/dL 以上である者 ・トランスアミナーゼが正常値上限の 3 倍以下である者
主な除外基準	・次のいずれかの治療を必要とする者 腎毒性のある薬剤・プロベネシド・全身化学療法・全身性ステロイド剤・インターロイキン-2・治験薬 (ギリアド・サイエンス社が承認した薬剤を除く)・エファビレンツと相互作用のある薬剤 ・妊娠中又は授乳中の者 ・悪性腫瘍の疾患がある者。ただし、皮膚カポジ肉腫 (治験中に全身療法が必要になると予測されない場合) 又は基底細胞癌を除く。 ・抗生物質の非経口投与を必要とする活動中の重篤な感染症 (HIV-1 感染症を除く) がある者
試験方法	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。 投与期間：144 週間
主要評価項目	試験開始後 48 週の血漿中 HIV RNA 量が 400 copies/mL 未満であった患者の比率
主な副次評価項目	・試験開始後 48 週、96 週及び 144 週の血漿中 HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の比率 ・試験開始後 48 週、96 週及び 144 週の CD4 リンパ球数の平均増加量

解析計画	HIV RNA の測定値を欠いた患者及び抗レトロウイルス薬を追加又は切り替えた患者を HIV RNA 量が 400 copies/mL 以上であるとみなして ITT 集団とし、解析を行った。 主要評価項目である試験開始後 48 週の血漿中 HIV RNA 量が 400 copies/mL 未満であった患者の比率は、ベースライン時の HIV RNA 及び CD4 細胞数で層別化した層別加重差に対する両側 95%信頼区間を用いて比較した。主要評価項目の群間差の両側 95%信頼区間下限は、本剤のサニルブジンに対する非劣性を決定するために -10% で比較した。 特に指定のない限り、カテゴリーデータは Fisher の正確確率検定、連続データは Wilcoxon の順位和検定を用いて両群を比較し、$P < 0.05$ を統計学的に有意とした。
------	---

結果

<患者背景>

患者の試験開始時の平均 CD4 リンパ球数は 279 cells/mm³、血漿中 HIV RNA 量の中央値は 77,600 copies/mL、血漿中 HIV 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。

<有効性>

試験開始後 48 週及び 144 週の結果を表に示す。

GS-99-903 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 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 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 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。

<有害事象及び副作用>

144 週までのグレード 3 又は 4 の有害事象は、本剤投与群 27% (81/299 例)、サニルブジン投与群 25% (76/301 例)であり、2%以上認められたグレード 3 又は 4 の有害事象は、本剤投与群で発疹及び細菌感染が各 2% (7 例)、抑うつ 2% (6 例)、肺炎及び発熱が各 2% (5 例)、サニルブジン投与群で発疹及び肺炎が各 2% (6 例)、抑うつ 1% (4 例)、細菌感染 1% (3 例)、発熱 1%未満 (2 例)であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

＜外国人における成績＞

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 が上昇した。

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）⁵⁾

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_∞ は以下のとおりであった。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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

・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調査・試験の概要

国内において日本人における薬物動態試験を実施した。

「VII-1-(2)-1)＜日本人における成績＞」の項参照

(7) その他

薬剤耐性

本剤を他の抗レトロウイルス薬と併用した患者から、テノホビルに対して感受性が低下した HIV-1 株が分離された。治療を経験した患者では、本剤による試験開始後 96 週までの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。また、抗レトロウイルス薬による治療を未経験の患者に対する本剤+ラミブジン+エファビレンツの 3 剤併用療法では、試験開始後 144 週までのウイルス学的失敗例 47 例のうち、8 例からテノホビル耐性株が確認された。

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）⁶⁾

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効果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 ^{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 $\log_{10}$ 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変異が無ければ、プラセボ群と比較し $0.84 \log_{10}$ 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、その関係を示した。

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

試験開始前の本剤感受性 ^{注1)}	HIV-1 RNA 量の変化 ^{注2)} (例数)
≤ 1	-0.74 (35)
$1 < \sim \leq 3$	-0.56 (49)
$3 < \sim \leq 4$	-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 $\log_{10}$ 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⁴⁾

GS-99-903 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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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，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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は，最新の添付文書を参照すること。

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 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（アンブレナビル，インジナビル，サキナビル，ネルフィナビル，リトナビル）とテノホビルとの併用試験において，相加～相乗作用が認められた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 μM ）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 μM ）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

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。

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 ヲ所）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。¹³⁾

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

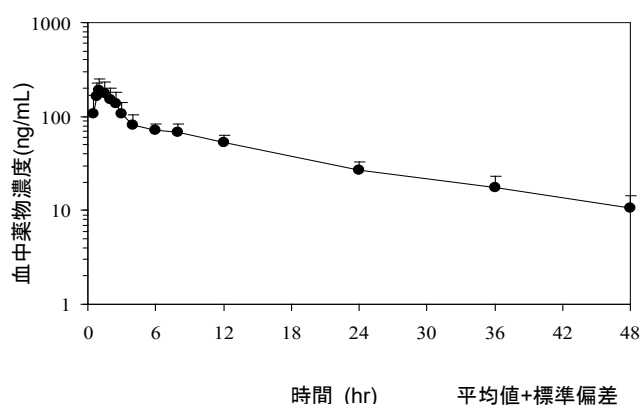
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与試験

＜日本人における成績＞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。

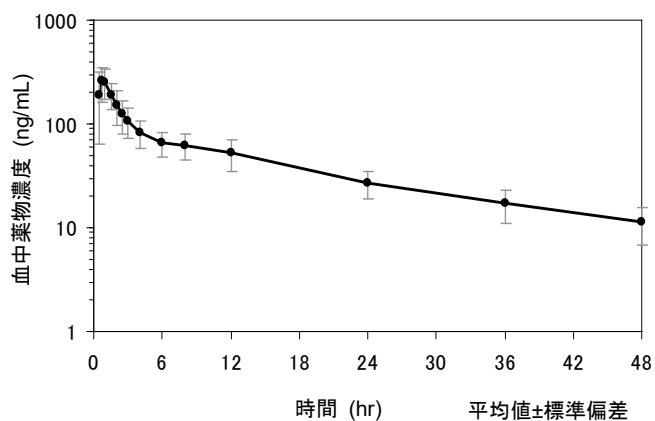
単回投与時の血中薬物濃度



＜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⁾

<外国人における成績>

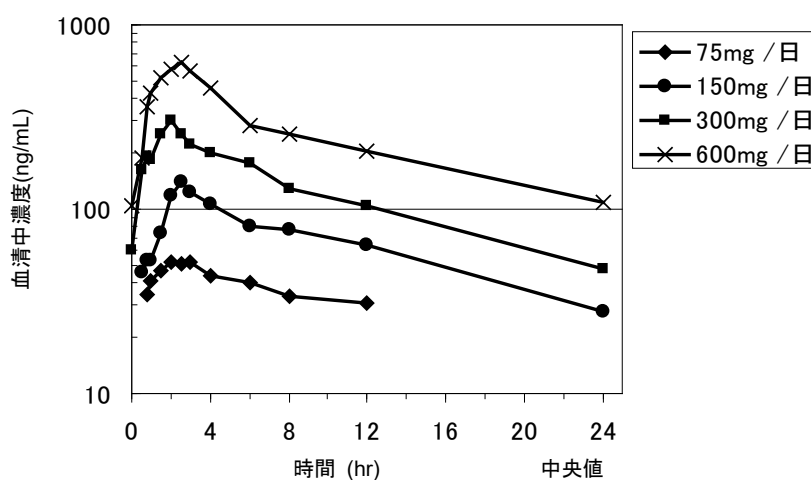
HIV-1 感染症患者に本剤を 28 日間食後反復投与したとき、本剤 300 mg/日の投与においてテノホビルの薬物動態は反復投与による影響を受けなかった。

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)

食後反復投与後日数	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)



* 本剤の承認されている用法及び用量は、1 回 300 mg 1 日 1 回投与である。

(3) 中毒域

該当資料なし

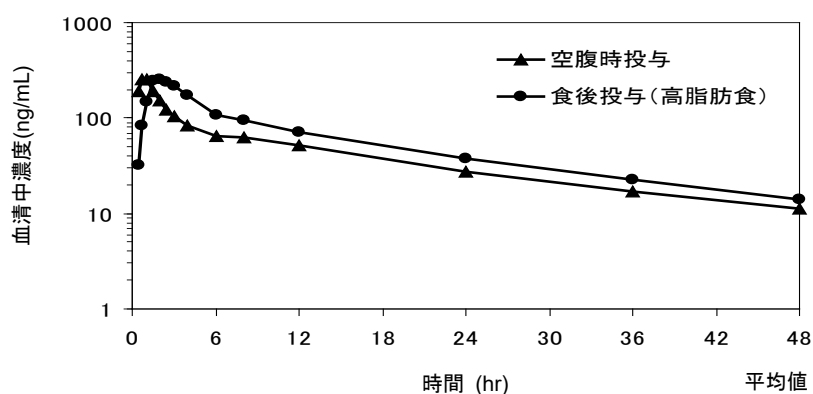
(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

<外国人における成績>

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-(2)併用注意とその理由」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス¹⁵⁾

＜日本人における成績＞

(300 mg 空腹投与時) 腎クリアランス 287±64 mL/min (投与後 48 時間)

＜外国人における成績＞

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

205 mL/min (投与 8 日目)

(5) 分布容積

＜外国人における成績＞

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。

* 本剤の承認されている用法及び用量は、1 回 300 mg 1 日 1 回投与である。

(6) その他

1) バイオアベイラビリティ¹⁵⁾

＜外国人における成績＞

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)

2) 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-(5)分布容積」, 「VII-5-(6)血漿蛋白結合率」の項参照

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当しない

4. 吸収

「VII-1-(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

5. 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 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 $\pm$ 標準偏差）であり、テノホビルの胎児への移行が認められた。

(3) 乳汁への移行性

＜外国人における成績＞

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＞

50～600 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。

* 本剤の承認されている用法及び用量は、1 回 300 mg 1 日 1 回投与である。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

「VII-5-(1)血液－脳関門通過性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

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。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。

(6) 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。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<外国人における成績>

テノホビル ジソプロキ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二リン酸に代謝される。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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。

In vitro 試験から、テノホビル ジソプロキ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活性比、存在比率

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二リン酸が活性本体

代謝物の比率：該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路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

<日本人における成績>

本剤 300 mg を空腹時に経口投与した際、投与後 48 時間までのテノホビルの尿中排泄率は $24 \pm 4\%$ であった。

<外国人における成績>

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 $32 \pm 10\%$ （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⁾。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。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。

* 本剤の承認されている用法及び用量は、1 回 300 mg 1 日 1 回投与である。

(3) 排泄速度

「VII-2-(4)クリアランス」の項参照

<参考：細胞内における薬物動態（*in vivo*）⁷⁾>

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の活性体であるテノホビル二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。

8. 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⁾。

9. 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。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

「V-5-(5)-1)腎障害の影響（919 試験）」の項参照

(2) 肝機能障害患者

「V-5-(5)-2)肝障害の影響（931 試験）」の項参照

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

B 型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B 型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。[9.1.1 参照]

(解説)

本剤は 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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又はそれに代わる適切な者に次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。

8.1.1 本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化についてはすべて担当医に報告すること。

8.1.2 本剤の長期投与による影響については現在のところ不明であること。

8.1.3 抗 HIV 療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者への HIV 感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。

8.1.4 抗 HIV 療法が、血液等による他者への 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。

(解説)

- 8.1. 抗 HIV 療法を開始するにあたり、患者又は患者に代わる適切な者に、正しく服用を続けることが重要であることを十分理解してもらうよう以下の説明を行い、患者の納得のもとで抗 HIV 療法を開始すること。国内外のガイドラインには、効果的なウイルス抑制の具体的な目安を含め、重要な基本的注意に関連する詳細な情報が記載されていることから、本剤の使用時に参照すること。
- 8.1.1 既存の抗 HIV 薬と同様に一般的留意事項として設定している。
本剤投与により、血漿中 HIV-1 RNA 量の減少及び CD4 陽性 T リンパ球数の増加が認められているが、HIV-1 感染症に対する根本治療ではないため、AIDS 関連疾患が発症又は進行する場合がある。そのため、これらの発症及び病勢進行を早期に発見し、適切な対処ができるよう患者の身体状態の異常や変化に十分注意する必要がある。
- 8.1.2 本剤の第 III 相臨床試験 (GS-99-907 試験) では投与後 48 週時まで、第 III 相臨床試験 (GS-99-903 試験) では投与後 144 週時までの有効性及び安全性について検討されている。しかしながら、現時点では、それ以上の長期投与における有効性及び安全性に関する結論は得られていない。
- 8.1.3 最近の多くの研究において、抗 HIV 療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者への感染リスクを低下させることが示されている^{21), 22), 23)}。但し、これらの研究結果の限界についても考慮する必要がある。以上の点を患者へ十分説明すること。
- 8.1.4 抗 HIV 療法によるウイルス抑制が血液等を介した他者への 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から、血液等により患者から他者への感染の危険性があることを十分説明すること。

8.2 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築炎症反応症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

(解説)

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

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

8.3 本剤投与前にクレアチニンクリアランス、尿糖及び尿蛋白の検査を実施すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により患者の状態を注意深く観察すること。[7.1, 9.2.1, 10.2, 11.1.1, 16.6.1 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用量調節が必要である。

8.4 テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む多剤併用療法を長期間行った患者において、骨粗鬆症が現れ、大腿骨頸部等の骨折を起こした症例が報告されている。長期投与時には定期的に骨密度検査を行う等骨密度減少に注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、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. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 B 型肝炎ウイルス感染を合併している患者

本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。B 型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B 型慢性肝炎が再燃するおそれがある。特に非代償性の場合、重症化するおそれがある。 [1.参照]

(解説)

「VIII-1 警告内容とその理由」の項参照

9.1.2 腎機能障害のリスクを有する患者

血清リンの検査を実施すること。

(解説)

腎機能障害のリスクを有する患者に対しては、腎機能検査に加え、血清リンの検査を実施して十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行う必要がある。また、腎毒性を有する薬剤との併用は避けること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度及び重度の腎機能障害のある患者

本剤の血中濃度が上昇する。 [7.1, 8.3, 10.2, 11.1.1, 16.6.1 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-5-(5)患者・病態別試験」の項参照

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（サル）においてテノホビルの子供への移行が報告されている²⁴⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。テノホビルの母乳への移行が報告されており¹⁶⁾，動物実験（ラット）において，母乳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。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の肝，腎及び心機能の低下，合併症，併用薬等を十分に考慮すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
逆転写酵素阻害剤 ジダノシン [16.7 参照]	ジダノシンによる有害事象を増強するおそれがあるので、ジダノシンの減量を考慮すること。	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 [16.7 参照]	アタザナビルの治療効果が減弱するおそれがあるので、本剤とアタザナビル硫酸塩を併用する場合には、本剤とアタザナビル 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 [16.7 参照]	本剤による有害事象を増強するおそれがある。	テノホビルの AUC 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 [16.7 参照]	本剤による有害事象を増強するおそれがある。	テノホビルの AUC, C_{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 [16.7 参照]		
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。
腎毒性を有する薬剤 [7.1, 8.3, 9.2.1, 11.1.1, 16.6.1 参照]	併用は避けることが望ましい。	腎毒性を有する薬剤は腎機能障害の危険因子となる。

(解説)

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)
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) リルピビルン塩酸塩・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（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 代謝物	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 mg/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，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（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 ／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～↑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

11. 副作用

次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 腎不全又は重度の腎機能障害（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、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。〔7.1, 8.3, 9.2.1, 10.2, 16.6.1 参照〕

11.1.2 膵炎（0.2%）

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。

11.1.3 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（頻度不明）

乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常（アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等）が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。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。

（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。

11.1.1 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。

11.1.2 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。

11.1.3 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（頻度不明）

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。

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、ザルシタビンより 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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	2%以上	2%未満	頻度不明 ^{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 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 増加 (5.1%) , ALT 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, Al-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

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	うつ病	-	4(0.4)
調査施設数	0	31	不眠症	-	3(0.3)
調査症例数	0	987	抑うつ症状	-	1(0.1)
副作用等の発現症例数	0	335	* 不安障害	-	1(0.1)
副作用等の発現件数	0	616	神経系障害	-	19(1.9)
副作用等の発現症例率	-	33.9%	* 小脳出血	-	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（%）		浮動性めまい	-	6(0.6)
感染症および寄生虫症	-	13(1.3)	* 異常感覚	-	1(0.1)
* 播種性結核	-	1(0.1)	* 頭蓋内出血	-	1(0.1)
* 帯状疱疹	-	4(0.4)	* 感覚鈍麻	-	5(0.5)
* 爪真菌症	-	1(0.1)	末梢性ニューロパチー	-	3(0.3)
* 敗血症性ショック	-	1(0.1)	末梢性感覚ニューロパチー	-	1(0.1)
* 足部白癬	-	1(0.1)	傾眠	-	2(0.2)
* サイトメガロウイルス性脈 絡網膜炎	-	1(0.1)	眼障害	-	1(0.1)
* ブドウ球菌感染	-	1(0.1)	* 緑内障	-	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)	* 緑内障性毛様体炎発症	-	1(0.1)
サイトメガロウイルス血症	-	1(0.1)	心臓障害	-	5(0.5)
* 急性 B 型肝炎	-	1(0.1)	* 急性心筋梗塞	-	1(0.1)
口腔ヘルペス	-	1(0.1)	* 心房細動	-	1(0.1)
ニューモシスチス・イロベ チ肺炎	-	1(0.1)	* 徐脈	-	1(0.1)
			* 頻脈	-	1(0.1)
			* 僧帽弁疾患	-	1(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）	-	3(0.3)	血管障害	-	13(1.3)
* カポジ肉腫	-	1(0.1)	* 高血圧	-	13(1.3)
* リンパ腫	-	1(0.1)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	1(0.1)
* 肛門癌	-	1(0.1)	* しゃっくり	-	1(0.1)
血液およびリンパ系障害	-	8(0.8)	胃腸障害	-	54(5.5)
* 貧血	-	2(0.2)	* 腹部不快感	-	5(0.5)
* 播種性血管内凝固	-	1(0.1)	腹部膨満	-	7(0.7)
* 鉄欠乏性貧血	-	2(0.2)	下痢	-	22(2.2)
血小板減少症	-	1(0.1)	* 下痢	-	1(0.1)
* 出血性素因	-	2(0.2)	鼓腸	-	4(0.4)
免疫系障害	-	2(0.2)	* 胃潰瘍	-	1(0.1)
免疫再構築炎症反応症候群	-	2(0.2)	胃炎	-	2(0.2)
内分泌障害	-	3(0.3)	* 胃食道逆流性疾患	-	2(0.2)
* 甲状腺腫	-	1(0.1)	悪心	-	12(1.2)
* 甲状腺機能亢進症	-	2(0.2)	* 食道静脈瘤出血	-	1(0.1)
代謝および栄養障害	-	108(10.9)	急性膵炎	-	2(0.2)
* 脱水	-	1(0.1)	口内炎	-	1(0.1)
* 糖尿病	-	13(1.3)	嘔吐	-	1(0.1)
* 耐糖能障害	-	2(0.2)	腹部症状	-	1(0.1)
高コレステロール血症	-	8(0.8)	肝胆道系障害	-	77(7.8)
高血糖	-	1(0.1)	* 急性胆嚢炎	-	1(0.1)
高乳酸血症	-	4(0.4)	* 胆石症	-	2(0.2)
高トリグリセリド血症	-	35(3.5)	* 肝硬変	-	1(0.1)
* 高尿酸血症	-	6(0.6)	肝機能異常	-	31(3.1)
低リン酸血症	-	1(0.1)	脂肪肝	-	1(0.1)
高アルカリホスファターゼ 血症	-	6(0.6)	* 劇症肝炎	-	1(0.1)
食欲減退	-	1(0.1)	高ビリルビン血症	-	26(2.6)
高脂血症	-	39(4.0)	* 黄疸	-	1(0.1)
高アマラーゼ血症	-	2(0.2)	* 肝障害	-	17(1.7)
精神障害	-	11(1.1)	皮膚および皮下組織障害	-	43(4.4)
異常な夢	-	2(0.2)	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)
尿細管間質性腎炎	-	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
血中アミラーゼ増加	68/908	7.5
AST(GOT)増加	46/908	5.1
ALT(GPT)増加	39/908	4.3
好中球数減少	22/907	2.4

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

注) グレード 3 及び 4 (NIAID 分類) の臨床検査値異常

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

薬物アレルギーに対する注意及び試験法

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は血液透析により一部除去される。 [16.6.1 参照]

（解説）

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

なお，テノホビルは血液透析により約 54%除去される²⁵⁾。

「V-5-(5)患者・病態別試験」の項参照

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）

(2) 安全性薬理試験²⁶⁾

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。

(3) その他の薬理試験

該当しない

2. 毒性試験²⁶⁾

(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 の投与群では腎の組織病変が認められた。

(3) 遺伝毒性試験

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

(4) がん原性試験

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。

(5) 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，母動物で流産及び体重の増加抑制，450 mg/kg/日以上で死産の増加がみられた。出生児では，150 mg/kg/日以上で周産期死亡の増加及び体重の増加抑制，450 mg/kg/日以上で性成熟の軽度な遅延が認められた。

(6) 局所刺激性試験

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

(7) その他の特殊毒性

皮膚感作性（抗原性）

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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

有効期間：48 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

開栓後は，湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：テノゼット錠 300 mg
同 効 薬：ジドブジン，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

7. 国際誕生年月日

2001 年 10 月 31 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ビリアード®錠 300 mg	2004 年 3 月 25 日	21600AMY00073000	2004 年 4 月 2 日	2004 年 4 月 12 日

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：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。

11. 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）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (13 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ピリアード®錠 300 mg	6250024F1021	6250024F1021	1157338020101	620001903

14. 保険給付上の注意

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

XI. 文献

1. 引用文献

- | | [管理番号] |
|--|-----------|
| 1) Shaw J.P. et al. Pharm Res. 1997 ; 14 (12) : 1824-1829. (PMID : 9453075) | [L06581] |
| 2) Schooley R.T. et al. AIDS. 2002 ; 16 (9) : 1257-1263. (PMID : 12045491) | [L06573] |
| 3) Squires K. et al. Ann. Intern. Med. 2003 ; 139 (5) : 313-320. (PMID : 12965939) | [VAD-004] |
| 4) Gallant J.E. et al. JAMA. 2004 ; 292 (2) : 191-201. (PMID : 15249568) | [L06579] |
| 5) Kearney B.P. et al. Clin Pharmacokinet. 2006 ; 45 (11) : 1115-1124. (PMID : 17048975) | [L05265] |
| 6) Miller M.D. et al. J Infect Dis. 2004 ; 189 (5) : 837-846. (PMID : 14976601) | [L06583] |
| 7) Robbins B.L. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1998 ; 42 (3) : 612-617. (PMID : 9517941) | [VAD-005] |
| 8) Cihlar T. et al. Antivir. Chem. Chemother. 1997 ; 8 (3) : 187-195. | [VAD-006] |
| 9) Mulato A.S. et al. Antiviral Res. 1997 ; 36 (2) : 91-97. (PMID : 9443665) | [L06584] |
| 10) Palmer S. et al. AIDS Res Hum Retroviruses. 2001 ; 17 (12) : 1167-1173. (PMID : 11522186) | [L06585] |
| 11) Balzarini J. et al. Antimicrob Agents Chemother. 1993 ; 37(2) : 332-338. (PMID : 8452366) | [L06586] |
| 12) Wainberg M.A. et al. Antivir Ther. 1999 ; 4(2) : 87-94. (PMID : 10682153) | [L06541] |
| 13) Miller M.D. et al. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2001 ; 20 (4-7) : 1025-1028. (PMID : 11562951) | [VAD-007] |
| 14) 中道昇, 他. 新薬と臨牀. 2005 ; 54 (8) : 941-948. | [VAD-003] |
| 15) Barditch-Crovo P. et al. Antimicrob Agents Chemother. 2001 ; 45 (10) : 2733-2739. (PMID : 11557462) | [L06588] |
| 16) Benaboud S. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2011 ; 55 (3) : 1315-1317. (PMID : 21173182) | [VAD-002] |
| 17) Deeks S.G. et al. Antimicrob Agents Chemother. 1998 ; 42 (9) : 2380-2384. (PMID : 9736567) | [L06589] |
| 18) Neumanova Z. et al. AIDS. 2014 ; 28 (1) : 9-17. (PMID : 24413260) | [L06578] |
| 19) Adrian S. Ray et al. Antimicrob Agents Chemother. 2006 ; 50 (10) : 3297-3304. (PMID : 17005808) | [L06549] |
| 20) Cihlar T. et al. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2001 ; 20 (4-7) : 641-648. (PMID : 11563082) | [L06550] |
| 21) Cohen MS, et al. N Engl J Med. 2016; 375: 830-839. (PMID : 27424812) | [L10583] |
| 22) Rodger AJ, et al. JAMA. 2016; 316(2): 171-181. (PMID : 27404185) | [L10581] |
| 23) Bavinton BR, et al. Lancet HIV. 2018; 5: e438-e447. (PMID : 30025681) | [L10582] |
| 24) 社内資料 : 1278-005 試験 (VAD 承認年月日 : 2004.3.25) | [VAD-001] |
| 25) Kearney BP, et al. Clin Pharmacokinet 45(11): 1115-1124, 2006 (PMID: 17048975) | [L05265] |
| 26) 社内資料 : Viread Pharmacology/Toxicology Studies (CTD : 3.4) | |

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

2021 年 11 月現在，米国，EU 加盟国等世界 92 ヶ国で承認を取得している。

なお，本邦における効能又は効果，用法及び用量は以下のとおりであり，外国における承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

HIV-1 感染症

6. 用法及び用量

通常，成人にはテノホビル ジソプロキ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。

米国及び EU 加盟国における承認状況（2022 年 2 月時点）

国名 承認年月日	販売名	適応症，用法・用量
米国 2001 年 10 月	VIREAD	警告：投与中止後の B 型肝炎の急性増悪 VIREAD を含む抗 B 型肝炎治療を中止した HBV 感染患者において，HBV の重症急性増悪が報告されている。VIREAD を含む抗 B 型肝炎治療を中止した HBV 感染患者では，少なくとも数ヵ月間は臨床状態及び臨床検査値の両方のフォローアップを行い，肝機能を注意深く観察すること。必要に応じて，抗 B 型肝炎治療の再開が必要となる場合がある。[警告及び使用上の注意（5.1）参照]。 効能・効果 ・ HIV-1 感染症 VIREAD は，成人及び 2 歳以上の体重 10 kg 以上の小児における HIV-1 感染症治療に対し，他の抗レトロウイルス剤との併用で適応がある。 ・ B 型慢性肝炎 VIREAD は，成人及び 2 歳以上の体重 10 kg 以上の小児における B 型慢性肝炎の治療に対し適応がある。 用法・用量 ・ HIV 感染症又は B 型慢性肝炎の治療に対する VIREAD 投与開始前の検査 VIREAD 投与開始前又は投与開始時に，患者に HBV 感染及び HIV-1 感染の検査を行うこと。HIV-1 感染症の患者では，VIREAD は単独で使用しないこと[警告及び使用上の注意（5.3）参照]。 VIREAD 投与開始前及び投与中に，臨床的に適切な投与スケジュールで血清クレアチニン，クレアチニンクリアランス（CL_{Cr}）推定値，尿糖及び尿蛋白をすべての患者で評価すること。慢性腎疾患を有する患者の場合は血清リンも評価すること[警

告及び使用上の注意 (5.2) 参照。

・成人及び2歳以上の体重 17 kg 以上の小児における錠剤での推奨用量

成人及び体重 35 kg 以上の小児における VIREAD の推奨用量は 300 mg 錠 1 錠を食事に関係なく 1 日 1 回経口投与である。VIREAD の用量は HIV と HBV の適応症ともに同じである。

成人及び2歳以上の体重 17 kg 以上の小児における VIREAD の推奨用量は、体重 kg あたりテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) として 8 mg (最大 300 mg) を 1 日 1 回である。錠剤をそのまま飲み込むことができる 2 歳以上の体重 17 kg から 35 kg の小児患者に対する用量は表 1 の通りである。体重は定期的に測定し、それに応じて VIREAD の用量を調節すること。

表 1 VIREAD 錠の 2 歳以上の体重 17 kg 以上の小児に対する推奨用量

体重 (kg)	VIREAD 錠の用量
17 以上 22 未満	150 mg 錠 1 錠 1 日 1 回
22 以上 28 未満	200 mg 錠 1 錠 1 日 1 回
28 以上 35 未満	250 mg 錠 1 錠 1 日 1 回
35 以上	300 mg 錠 1 錠 1 日 1 回

・成人及び2歳以上の体重 10 kg 以上の小児における経口散剤の推奨用量

錠剤を飲むことができない成人及び 2 歳以上の体重 17 kg 以上の小児における VIREAD 経口散剤の推奨用量は、体重 kg あたり TDF として 8 mg (最大 300 mg) を経口散剤として 1 日 1 回投与である (表 2 参照)。体重を定期的にモニタリングし、それに応じて VIREAD の用量を調節すべきである。

VIREAD 経口粉末剤は、添付の計量器でのみ量ること。一杯で 1 g の粉末 (40 mg の TDF が含まれる) が得られる。VIREAD 経口散剤は、嚥む必要のない柔らかい食物 (例えば、アップルソース、ベビーフード、ヨーグルト) 2~4 オンスを容器に入れて混ぜること。苦味を避けるために、混ぜたものすべてを直ちに摂取すること。攪拌した後も液体の上に浮遊することがあるので、VIREAD 経口散剤は液体に入れて投与しないこと。添付の計量器を用いた VIREAD 経口散剤投与方法についてのさらなる患者指示は、FDA 承認の患者向け説明書 (患者向け情報) に記載されている。

表2 VIREAD 経口粉末剤の2歳以上の体重10 kg以上の小児に対する推奨用量

体重 (kg)	VIREAD 経口散剤の用量	1日総用量 (40 mg/杯)
10 以上 12 未満	1 日 1 回 2 杯	80 mg
12 以上 14 未満	1 日 1 回 2.5 杯	100 mg
14 以上 17 未満	1 日 1 回 3 杯	120 mg
17 以上 19 未満	1 日 1 回 3.5 杯	140 mg
19 以上 22 未満	1 日 1 回 4 杯	160 mg
22 以上 24 未満	1 日 1 回 4.5 杯	180 mg
24 以上 27 未満	1 日 1 回 5 杯	200 mg
27 以上 29 未満	1 日 1 回 5.5 杯	220 mg
29 以上 32 未満	1 日 1 回 6 杯	240 mg
32 以上 34 未満	1 日 1 回 6.5 杯	260 mg
34 以上 35 未満	1 日 1 回 7 杯	280 mg
35 以上	1 日 1 回 7.5 杯	300 mg

・腎機能障害のある患者における用量調節

中等度から重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 50 mL/min 未満）を有する患者に VIREAD を投与した場合、薬物曝露量が有意に増加した。腎機能障害患者における投与間隔の調節は表3のとおりである。軽度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 50～80 mL/min）に対する VIREAD 錠 300 mg の用量調節は不要である[警告及び使用上の注意 (5.3) , 特定の集団における使用 (8.6) 及び臨床薬理試験 (12.3) 参照]。

表3 成人患者におけるクレアチニンクリアランス別投与間隔調節

	クレアチニンクリアランス (mL/min) ^a			血液透析患者
	50 以上	30～49	10～29	
300 mg の推奨投与間隔	24 時間ごと	48 時間ごと	72 時間から 96 時間ごと	7 日ごと、または合計 約 12 時間の透析後 ^b

a. 理想体重（除脂肪体重）を使用して計算した。

b. 通常、約4時間の週3回血液透析と仮定し、週1回としている。VIREAD は透析終了後に投与する。

血液透析を受けていないクレアチニンクリアランスが 10 mL/min 未満の患者における推奨用量を示すデータはない。

腎機能障害を有する小児患者における推奨用量を示すデータはない。

国名 承認年月日	販売名	適応症，用法・用量
EU 加盟国 2002 年 2 月	Viread	効能・効果 <i>HIV-1 感染症</i> Viread 245 mg フィルムコーティング錠は，成人の HIV-1 感染症の治療に他の抗レトロウイルス薬との併用で適応がある。 成人における HIV-1 感染症に対する有効性は，高ウイルス量（100,000 copies/ml 以上）の患者を含む治療経験がない患者を対象とした試験及び早期にウイルス学的失敗（10,000 copies/ml 未満，大半の患者は 5,000 copies/ml 未満）を経験した抗レトロウイルス薬による前治療のある患者において安定した既治療法（主に 3 剤併用療法）に Viread を追加した試験結果に基づいている。 Viread 245 mg フィルムコーティング錠は，NRTI 耐性又は毒性により第一選択薬での使用ができない 12 歳以上 18 歳未満の青年にも HIV-1 感染の治療で適応がある。 抗レトロウイルス薬による治療経験がある HIV-1 感染症患者における Viread の選択は，個々のウイルス耐性試験及び／又は患者の治療歴に基づくべきである。 <i>B 型肝炎感染症</i> Viread 245 mg フィルムコーティング錠は，以下に該当する成人における B 型慢性肝炎の治療で適応がある。 ・代償性肝疾患で，活動性ウイルス増殖の所見があり，血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値が持続的に上昇し，活動性炎症及び／又は線維症の組織学的所見がある（5.1 参照）。 ・ラミブジン耐性 HBV の所見（4.8 及び 5.1 参照）。 ・非代償性肝疾患（4.4，4.8 及び 5.1 参照） Viread 245 mg フィルムコーティング錠は，以下に該当する 12 歳以上 18 歳未満の青年における B 型慢性肝炎の治療で適応がある。 ・代償性肝疾患，及び免疫活性疾患の所見，すなわち，活動性ウイルス複製及び血清 ALT 値の持続的な上昇，又は中等度から重度の炎症及び／又は線維症の組織学的所見がある。小児患者における治療開始の決定に関しては，4.2，4.4，4.8 及び 5.1 を参照のこと。 用法・用量 HIV 感染症の管理及び／又は B 型慢性肝炎の治療経験を有する医師により治療を開始すること。 <u>用量</u> <i>HIV-1 及び B 型慢性肝炎</i> 12 歳以上 18 歳未満の体重 35 kg 以上の成人及び青年： HIV 感染症治療又は B 型慢性肝炎治療に対する Viread の推奨用量は，245 mg（1 錠）を食事とともに 1 日 1 回経口投与である。 Viread は，固形製剤が適さない成人又は青年における HIV-1 感染症及び B 型慢性肝

	炎の治療に、33 mg/g の顆粒剤も使用できる。 小児患者（青年）の治療は、個々の患者のニーズを慎重に検討し、ベースライン時の組織学的情報の評価を含む現行の小児治療ガイドラインを参考にして決定すべきである。治療継続による長期のウイルス学的抑制の有益性は、耐性 HBV の出現や骨及び腎毒性への不確かな長期的影響を含む長期治療のリスクと比較検討すべきである（4.4 参照）。 代償性肝疾患を有する小児患者では治療前に、HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎により少なくとも 6 ヶ月以上、HBe 抗原陰性の患者では 12 ヶ月以上、血清 ALT は持続して上昇している。 B 型慢性肝炎の成人及び青年患者における治療期間 最適な投与期間は不明である。投与中止は、以下のように検討してもよい。 - HBe 抗原陽性で肝硬変を有しない場合、HBe セロコンバージョン（少なくとも 3 ～6 ヶ月の間隔をあけた 2 つの連続した血清サンプルでの HBe 抗原陰性及び HBe 抗体検出を伴う HBV DNA 陰性）が確認されてから少なくとも 12 ヶ月以上の間、又は HBs セロコンバージョンまで、もしくは有効性が失われるまで治療すること（4.4 参照）。遅発性ウイルス学的再発が生じた場合に発見できるように、投与中止後は血清 ALT 及び HBV DNA 量を定期的に追跡すること。 - HBe 抗原陰性で肝硬変を有しない場合、少なくとも HBs セロコンバージョンまで又は有効性が失われた所見が出るまで治療すること。投与中止はウイルス学的抑制が安定して得られた後（少なくとも 3 年間）も検討してもよい。ただし、遅発性ウイルス学的再発が生じた場合に発見できるように、投与中止後は血清 ALT 及び HBV DNA 量を定期的に追跡すること。2 年を超えて長期間投与した場合は、選択した治療を継続することが患者にとって適切であり続けることを確認するために定期的な再評価が推奨される。 非代償性肝疾患又は肝硬変の成人患者では、治療の中止は推奨されない。 <i>小児集団</i> Viread は、2 歳以上 12 歳未満の小児患者における HIV-1 感染症及び B 型慢性肝炎の治療に対し顆粒、6 歳以上 12 歳未満の小児患者における HIV-1 感染症及び B 型慢性肝炎の治療に対し低用量錠剤もある（5.1 参照）。Viread 33 mg/g 顆粒、Viread 123 mg, 163 mg 及び 204 mg フィルムコーティング錠については、製品概要参照のこと。 2 歳未満の HIV-1 感染症又は B 型慢性肝炎の小児患者に対するテノホビル ジソプロキシルの安全性及び有効性は確立していない。該当データはない。 <i>飲み忘れ</i> 通常の服用時刻から 12 時間以内に飲み忘れに気が付いた場合は、できるだけ早く Viread を食事と共に服用し、その後通常の投与スケジュールを再開すること。12 時間以上経過して次の服用時間が迫っている場合は、服用せず、通常の投与スケジュールで服薬を再開すること。 Viread 服用後 1 時間以内に嘔吐した場合は、新たに 1 錠を服用すること。Viread 服用
--	--

		後 1 時間以上経過してから嘔吐した場合は、新たに 1 錠服用する必要はない。 <u>特殊集団</u> <u>高齢者</u> 65 歳を超えた患者に対する推奨投与量に関するデータはない（4.4 参照）。 <u>腎機能障害</u> テノホビルは腎排泄により除去される。腎機能障害のある患者ではテノホビルの曝露量が増加する。 <u>成人</u> 中等度及び重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 50 ml/min 未満）を有する成人患者におけるテノホビル ジソプロキシルの安全性及び有効性に関するデータは限られており、軽度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 50～80 ml/min）に対する長期的な安全性データは評価されていない。したがって、腎機能障害のある成人患者においては、治療による潜在的な利益が潜在的なリスクを上回ると考えられる場合にのみ、テノホビル ジソプロキシルを使用すること。クレアチニンクリアランスが 50 ml/min 未満の成人患者（血液透析患者を含む）には、テノホビル ジソプロキシルの 1 日投与量を減らすために、Viread 33 mg/g 顆粒の投与が推奨される。Viread 33 mg/g 顆粒の製品概要参照のこと。 <u>軽度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 50～80 ml/min）</u> 軽度の腎機能障害を有する患者にテノホビル ジソプロキシル 245 mg を 1 日 1 回投与することを支持する臨床試験のデータは限られている。 <u>中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30～49 ml/min）</u> テノホビル ジソプロキシルの顆粒を服用できない患者には、245 mg フィルムコート錠を用いて投与間隔を延長することができる。テノホビル ジソプロキシル 245 mg の 48 時間ごとの投与は、血液透析を必要とする末期腎不全を含む様々な程度の腎機能障害を有する HIV 陰性及び HBV 非感染者における単回投与の薬物動態データのモデルに基づいて投与できるが、臨床試験では検討されていない。したがって、これらの患者では、治療に対する臨床反応と腎機能を注意深く観察する必要がある（4.4 及び 5.2 参照）。 <u>重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 ml/min 未満）及び血液透析患者</u> テノホビル ジソプロキシルの顆粒を服用できず、代替治療のない患者に対しては、以下のように Viread 245 mg フィルムコート錠を用いて投与間隔を延長することができる： 重度の腎障害：テノホビル ジソプロキシル 245 mg を 72～96 時間ごとに投与してもよい（週 2 回投与）。 血液透析患者：テノホビル ジソプロキシル 245 mg を血液透析終了後、7 日ごとに投与してもよい*。 これらの投与間隔の調節は、臨床試験では検討されていない。シミュレーションによると、Viread 245 mg フィルムコート錠を用いた投与間隔の延長は最適ではなく、毒性
--	--	---

		の増加や不十分な効果を引き起こす可能性がある。そのため、治療に対する臨床反応と腎機能を注意深く観察する必要がある（4.4 及び 5.2 参照）。 *通常、週 1 回の投与は、各々約 4 時間で週 3 回の血液透析、又は 12 時間の累積血液透析を想定している。 クレアチニンクリアランスが 10 ml/min 未満の血液透析を受けていない患者に対しては、投与量の推奨はない。 <u>小児</u> 腎機能障害のある小児患者にテノホビル ジソプロキシルの服用は推奨されない（4.4 参照）。 <u>肝機能障害</u> 肝機能障害患者において用量調節は不要である（4.4 及び 5.2 参照）。 HIV に重複感染しているかどうかに関わらず B 型慢性肝炎患者で Viread の投与を中止する場合は、肝炎悪化の所見について注意深く観察する必要がある（4.4 参照）。 <u>投与方法</u> Viread 錠は、1 日 1 回、食事とともに経口投与する。 フィルムコーティング錠を飲み込むことが困難な患者には、テノホビル ジソプロキシルの顆粒が使用できる。ただし、例外的に、Viread 245 mg フィルムコート錠は、少なくとも 100 ml の水、オレンジジュース又はグレープジュースで錠剤を崩壊させてから服用することができる。
--	--	--

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

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

9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（サル）においてテノホビルの胎児への移行が報告されている²⁴⁾。 9.6 授乳婦 授乳を避けさせること。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。
--

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019 年 4 月)	8.1 Pregnancy <u>Pregnancy Exposure Registry</u> There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to VIREAD during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) at 1-800-258-4263.

	<u>Risk Summary</u> Available data from the APR show no increase in the overall risk of major birth defects with first trimester exposure for tenofovir disoproxil fumarate (TDF) (2.1%) compared with the background rate for major birth defects of 2.7% in a U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) (<i>see Data</i>). The rate of miscarriage for individual drugs is not reported in the APR. In the U.S. general population, the estimated background risk of miscarriage in clinically recognized pregnancies is 15–20%. Published studies in HBV-infected subjects do not report an increased risk of adverse pregnancy-related outcomes with the use of VIREAD during the third trimester of pregnancy (<i>see Data</i>). In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed when TDF was administered at doses/exposures ≥ 14 (TDF) and 2.7 (tenofovir) times those of the recommended daily dose of VIREAD (<i>see Data</i>). <u>Data</u> <i>Human Data</i> Based on prospective reports from the APR exposures to TDF-containing regimens during pregnancy resulting in live births (including 3,342 exposed in the first trimester and 1,475 exposed in the second/third trimester), there was no increase in overall major birth defects with TDF compared with the background birth defect rate of 2.7% in a U.S. reference population of the MACDP. The prevalence of major birth defects in live births was 2.3% (95% CI: 1.8% to 2.8%) with first trimester exposure to TDF-containing regimens, and 2.1% (95% CI: 1.4% to 3.0%) with the second/third trimester exposure to TDF-containing regimens. Prospective reports from the APR of overall major birth defects in pregnancies exposed to TDF are compared with a U.S. background major birth defect rate. Methodological limitations of the APR include the use of MACDP as the external comparator group. Limitations of using an external comparator include differences in methodology and populations, as well as confounding due to the underlying disease. In published data from three controlled clinical trials, a total of 327 pregnant women with chronic HBV infection were administered VIREAD from 28 to 32 weeks gestation through 1 to 2 months postpartum and followed for up to 12 months after delivery. There were no new safety findings in pregnant women compared with the known safety profile of VIREAD in HBV-infected adults. An increased risk of adverse pregnancy-related outcomes was not observed; 2 stillbirths were identified, and there was 1 major birth defect (talipes) and 1 occurrence of multiple congenital abnormalities (not further specified) in VIREAD-exposed infants. Infants were followed for up to 12 months after delivery; there were no clinically relevant drug-related safety findings in infants exposed to VIREAD during late gestation.
--	---

	<i>Animal Data</i> TDF was administered orally to pregnant rats (at 0, 50, 150, or 450 mg/kg/day) and rabbits (at 0, 30, 100, or 300 mg/kg/day) through organogenesis (on gestation days 7 through 17, and 6 through 18, respectively). No significant toxicological effects were observed in embryo-fetal toxicity studies performed with TDF in rats at doses up to 14 times the human dose based on body surface area comparisons and in rabbits at doses up to 19 times the human dose based on body surface area comparisons. In a pre/postnatal development study in rats, TDF was administered orally through lactation at doses up to 600 mg/kg/day; no adverse effects were observed in the offspring at tenofovir exposures of approximately 2.7 times higher than human exposures at the recommended daily dose of VIREAD. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> Based on published data, tenofovir has been shown to be present in human breast milk (<i>see Data</i>). It is not known if tenofovir affects milk production or has effects on the breastfed child. <i>Treatment of HIV-1 infection:</i> The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-1 infected mothers not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1. Because of the potential for: (1) HIV transmission (in HIV-negative infants); (2) developing viral resistance (in HIV-positive infants); and (3) adverse reactions in a breastfed infant similar to those seen in adults, instruct mothers not to breastfeed if they are taking VIREAD for the treatment of HIV-1. <i>Treatment of HBV infection:</i> The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VIREAD and any potential adverse effects on the breastfed infant from VIREAD or from the underlying maternal condition. <u>Data</u> In a study of 50 HIV-uninfected, breastfeeding women on a tenofovir-containing regimen initiated between 1 and 24 weeks postpartum (median 13 weeks), tenofovir was undetectable in the plasma of most infants after 7 days of treatment in mothers. There were no serious adverse events in mothers or infants.
--	--

欧州の添付文書 (2021 年 5 月)	4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> A large amount of data on pregnant women (more than 1,000 pregnancy outcomes) indicate no malformations or foetal/neonatal toxicity associated with tenofovir disoproxil. Animal studies do not indicate reproductive toxicity (see section 5.3). The use of tenofovir disoproxil may be considered during pregnancy, if necessary. In the literature, exposure to tenofovir disoproxil in the third trimester of pregnancy has been shown to reduce the risk of HBV transmission from mother to infant if tenofovir disoproxil is given to mothers, in addition to hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine in infants. In three controlled clinical trials, a total of 327 pregnant women with chronic HBV infection were administered tenofovir disoproxil (245 mg) once daily from 28 to 32 weeks gestation through 1 to 2 months postpartum; women and their infants were followed for up to 12 months after delivery. No safety signal has emerged from these data. <u>Breastfeeding</u> Generally, if the newborn is adequately managed for hepatitis B prevention at birth, a mother with hepatitis B may breast-feed her infant. Tenofovir is excreted in human milk at very low levels and exposure of infants through breast milk is considered negligible. Although long-term data is limited, no adverse reactions have been reported in breast-fed infants, and HBV-infected mothers using tenofovir disoproxil may breast-feed. As a general rule, it is recommended that HIV infected mothers do not breastfeed their infants in order to avoid transmission of HIV to the infant. <u>Fertility</u> There are limited clinical data with respect to the effect of tenofovir disoproxil on fertility. Animal studies do not indicate harmful effects of tenofovir disoproxil on fertility.
---------------------------------	--

出典	記載内容
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) (2021 年 4 月)	<u>Category B3</u> 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.

(2) 小児等に関する海外情報

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019 年 4 月)	8.4 Pediatric Use <u><i>Pediatric Patients 2 Years and Older with HIV-1 Infection</i></u> 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 <i>Adverse Reactions</i> (6.1) and <i>Clinical Studies</i> (14.3)]. 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 <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)]. 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 <i>Warnings and Precautions</i> (5.5), <i>Adverse Reactions</i> (6.1)]. 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.

	<u><i>Pediatric Patients 2 Years of Age and Older with Chronic Hepatitis B</i></u> 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. 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). 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 <i>Warnings and Precautions</i> (5.5), <i>Adverse Reactions</i> (6.1)]. 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.
欧州の添付文書 (2021 年 5 月)	<i>Paediatric population</i> Viread is also available as granules for the treatment of HIV-1 infection and chronic hepatitis B in paediatric patients aged 2 to < 12 years and as reduced tablet strengths for the treatment of HIV-1 infection and chronic hepatitis B in paediatric patients aged 6 to < 12 years (see section 5.1). Please refer to the Summaries of Product Characteristics for Viread 33 mg/g granules and Viread 123 mg, 163 mg and 204 mg film-coated tablets. 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.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

関連資料掲載ページ

ギリアド・サイエンシズ株式会社：医療関係者向けホームページ

<https://www.g-station-plus.com/ta/hiv/viread>

ギリアド・サイエンシズ株式会社

VRD21GS0138IF
2022 年 2 月改訂