

emtricitabine・tenofovir disoproxil fumarate

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

抗ウイルス化学療法剤

625

【基本電子添文】 ツルバダ配合錠2024年8月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方], [保険通知]

ツルバダ Truvada 配合錠（ギリアド）

【組成】 〔錠剤〕：1錠中エムトリシタビン200mg及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩300mg（テノホビル ジソプロキシルとして245mg）

【効能・効果】 ①HIV-1感染症 ②HIV-1感染症の曝露前予防

効能関連注意：曝露前予防 ①HIV-1感染症の曝露前予防に関する国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、HIV-1感染リスクの高い者における性的接触によるHIV-1感染の予防にのみ使用する ②本剤はHIV-1感染症を完全に予防できるとは限らない。使用する場合は、他のHIV-1感染予防手段（コンドームの使用、パートナーのHIV-1感染状態の把握、性感染症の定期的な検査等）と併用して使用する ③本剤単独ではHIV-1感染症に対する治療としては不十分であり、薬剤耐性変異を誘導する可能性があるため、使用する場合は、検査によりHIV-1陰性であることを確認する。急性HIV-1感染症と一致する臨床症状がある場合は、投与しない

【用法・用量】 ①HIV-1感染症：1日1回1錠（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として200mg/300mg）経口投与。なお、投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用する ②HIV-1感染症の曝露前予防：1日1回1錠（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として200mg/300mg）経口投与

用法関連注意 ①効能共通：本剤の成分を含む製剤と併用しない。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 ②治療 ④本剤の有効成分であるエムトリシタビンの薬剤耐性を含むウイルス学的特性はラミブジンと類似しているので、本剤とラミブジンを含む製剤を併用しない。また、ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む抗HIV療法においてウイルス学的効果が得られず、HIV-1逆転写酵素遺伝子のM184V/I変異が認められた場合、ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を本剤に変更することのみで効果の改善は期待できない ⑤腎機能障害のある患者では、エムトリシタビン製剤及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤の薬物動態試験において、エムトリシタビン及びテノホビルの血中濃度が上昇したとの報告があるので、腎機能の低下に応じて、次の投与方法を目安とする（外国人における薬物動態試験成績による）（重要な基本的注意①③、特定背景関連注意②、相互作用、重大な副作用③、薬物動態⑥参照）

クレアチニンクリアランス（CL _{C_r} ）	投与方法
50mL/min以上	本剤1錠を1日1回投与
30～49mL/min	本剤1錠を2日間に1回投与

30mL/min未満又は血液透析患者	本剤は投与しない
--------------------	----------

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併用療法と比べて、概して効果が低いことが報告されているので、本剤と他のNRTI 1成分のみによる治療で効果が認められない場合には他の組み合わせを考慮する

【警告】 B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤を中断する場合には十分注意する。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（特定背景関連注意①③参照）

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①効能共通 ④本剤投与前にクレアチニンクリアランス、尿糖及び尿蛋白の検査を実施する。また、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（用法関連注意②⑥、特定背景関連注意②、相互作用、重大な副作用④、薬物動態⑥参照） 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。なお、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の試験において、144週間の投与により腰椎と大腿骨頸部の骨密度の減少が見られている。骨密度の減少した患者の大部分は、投与開始後24～48週目にかけて発現し、以降は144週目まで持続していた ⑥アジア系人種におけるエムトリシタビン製剤の薬物動態は十分検討されていないが、少数例の健康成人及びB型慢性肝炎のアジア系人種において、C_{max}の上昇を示唆する成績が得られているので、HBV感染症合併患者を含め、副作用の発現に注意する ④エムトリシタビン製剤の臨床試験において皮膚変色が発現し、その発現頻度は有色人種で高いことが示唆されている。その原因は現在のところ不明である ②治療 ④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 ⑦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、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 ④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 ⑥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 ③曝露前予防 ④服用している間は、少なくとも3ヵ月ごとに、検査によりHIV-1陰性であることを確認する ⑥本剤によるHIV-1感染症の曝露前予防効果が認められているのは、1日

1回連日投与した場合であるため、服用者に対して1日1回連日投与を遵守するよう指導する ③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 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ④B型肝炎ウイルス感染を合併している患者：本剤を中断する場合には十分注意する。B型慢性肝炎を合併している患者では、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（警告参照） ⑤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 ⑥腎機能障害患者：中等度及び重度の腎機能障害のある患者 ⑦効能共通：エムトリシタビン及びテノホビルの血中濃度が上昇する（用法関連注意②⑥、重要な基本的注意①④、相互作用、重大な副作用④、薬物動態⑥参照） ⑧曝露前予防：クレアチニンクリアランスが60mL/min未満の者への投与は推奨されない（重要な基本的注意①④、相互作用、重大な副作用④参照） ⑨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。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 ⑩授乳婦：授乳を避けさせる。エムトリシタビン及びテノホビルのヒト乳汁への移行が報告されており、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を用いた動物実験（ラット）において、テノホビルの乳汁中への移行が報告されている。また、女性のHIV感染症患者は、乳児のHIV感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい ⑪小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑫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

【相互作用】 併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジダノシン （薬物動態⑦⑥参照）	ジダノシンによる有害事象を増強するおそれがあるため、ジダノシンの減量を考慮する	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤とジダノシン製剤の併用により、ジダノシンのAUC及びC _{max} が上昇する
アタザナビル硫酸塩 （薬物動態⑦⑥参照）	アタザナビルの治療効果が減弱するおそれがあるため、本剤とアタザナビル硫酸塩を併用する場合には、本剤とアタザナビル300mgをリトナビル100mgとともに投与することが望ましい。また、本剤による有害事象を増強するおそれがある	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤とアタザナビル硫酸塩製剤の併用により、アタザナビルのAUCが25%、C _{max} が21%、C _{min} が40%低下し、テノホビルのAUCが24%、C _{max} が14%、C _{min} が22%上昇する
ロピナビル・リトナビル （薬物動態⑦⑥参照）	本剤による有害事象を増強するおそれがある	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤とロピナビル・リトナビル製剤の併用により、テノホビルのAUCが32%、C _{min} が51%上昇する
アシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル等	これらの薬剤又は本剤による有害事象を増強するおそれがある	尿細管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合、排泄経路の競合により排泄が遅延し、これらの薬剤、エムトリシタビン又はテノホビルの血中濃度が上昇するおそれがある

ダルナビル+リトナビル （薬物動態⑦⑥参照）	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
レジバシル・ソホスビル （薬物動態⑦⑥参照）		
腎毒性を有する薬剤 （用法関連注意②⑥、重要な基本的注意①④、特定背景関連注意②、重大な副作用④、薬物動態⑥参照）	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

【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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ①腎不全又は重度の腎機能障害（0.3%）：腎機能不全、腎不全、急性腎障害、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害が現れることがあるので、臨床検査値に異常が認められた場合には、中止する等、適切な処置を行う。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（用法関連注意②⑥、重要な基本的注意①④、特定背景関連注意②、相互作用、薬物動態⑥参照） ②肺炎（0.1%）：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、中止する等、適切な処置を行う 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、本剤を一時中止する。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。本剤を含む核酸系逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が、女性に多く報告されている

②その他の副作用

	2%以上	2%未満	頻度不明※1
代謝及び栄養障害		食欲不振、食欲亢進、食欲減退	高脂血症、体脂肪の再分布/蓄積、体重減少、高コレステロール血症、高血糖、低リン酸血症、低カリウム血症、高尿酸血症、糖尿病
精神障害			うつ病、神経過敏、不安、リビドー減退、睡眠障害、感情不安定
神経系障害	頭痛（2.7%）	浮動性めまい、不眠症、傾眠	錯感覚、異常な夢、ニューロパチー、末梢性ニューロパチー、前庭障害、思考異常、味覚異常、振戦
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			気管支炎、鼻炎、呼吸困難、咽頭炎
胃腸障害	悪心（10.9%）、下痢（7.0%）	嘔吐、鼓腸、腹部膨満、口内乾燥、腹痛、上腹部痛	消化不良、便秘、胃炎、胃腸障害、口臭、ア

			フタ性潰瘍、お くび
肝胆道系障害			脂肪肝、肝炎、 肝機能異常
皮膚及び皮下組織 障害	皮膚色素過剰 (2.3%)	発疹	痒疹症、皮膚変 色、多汗症、皮 膚乾燥、脱毛 症、湿疹、瘡 瘡、脂漏、帯状 疱疹、単純ヘル ペス、皮膚良性 新生物
筋骨格系及び結合 組織障害			筋肉痛、関節 痛、骨障害、背 部痛、側腹部 痛、筋痙攣、骨 軟化症、ミオパ チー、骨粗鬆症
一般・全身障害及 び投与部位の状態	疲労 (3.1%)	発熱、ほてり	無力症、疼痛、 倦怠感、悪寒、 胸痛、末梢性浮 腫
臨床検査※2	血中アミラーゼ増 加 (7.5%)、CK増 加 (7.1%)、血中 トリグリセリド増 加 (4.3%)、AST 増加 (2.8%)、好 中球数減少 (2.8%)、ALT増 加 (2.0%)、血尿 (2.0%)	Al-P増加、血中ブ ドウ糖増加、尿糖	リパーゼ増加、 血中ビリルビン 増加、血中リン 減少、血小板数 減少、蛋白尿、 血中クレアチニ ン増加、 γ - GTP増加
その他			白血球減少症、 血管拡張、感 染、頻尿、イン フルエンザ症候 群、視覚異常、 多尿、アレルギー 反応、高血圧

※1：エムトリシタビン製剤又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤の臨床試験、市販後の調査及び自発報告等で報告された副作用を示した。※2：エムトリシタビン製剤とテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤の併用による比較試験で発現したグレード3及び4（NIAID DAIDSの重症度分類）の臨床検査値異常を示した

【過量投与】 処置：エムトリシタビン及びテノホビルは血液透析により一部除去される（薬物動態⑥参照） 【その他の注意】
①非臨床試験に基づく情報：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩のマウスを用いたがん原性試験（2年間）において、臨床用量におけるヒトの全身曝露量の16倍で雌に肝細胞腺腫が高頻度に発現したとの報告がある **②**（保険給付上の注意）：本剤はHIV-1感染症の治療目的で使用した場合にのみ保険給付される 【取扱い上の注意】 開栓後は、湿気を避けて保存する
【保存等】 室温保存。有効期間：36ヵ月

【薬物動態】 **①**血中濃度 **③**日本人健康成人男性6例に本剤1錠を空腹時経口投与時、エムトリシタビンの血漿中濃度は投与1.9 ± 0.7時間後に最高値に達し、C_{max} 及びAUCはそれぞれ2,330 ± 692ng/mL, 10,845 ± 1,241ng・hr/mL。エムトリシタビンの消失は二相性を示し、最終相の半減期は12.0 ± 2.1時間。また、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の活性成分であるテノホビルの血漿中濃度は投与1.1 ± 0.5時間後に最高値に達し、C_{max} 及びAUCはそれぞれ233 ± 62.4ng/mL, 1,972 ±

229ng・hr/mL。テノホビルの消失は二相性を示し、最終相の半減期は16.4 ± 1.3時間 **④**エムトリシタビン製剤又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤単独投与での血中濃度（外国人の成績） **⑦**エムトリシタビン製剤：エムトリシタビンの血漿中濃度は、エムトリシタビン製剤（200mg）単回経口投与1～2時間後にC_{max} に達した。エムトリシタビン製剤（200mg）経口投与後のエムトリシタビンの血漿中半減期は約10時間 **④**テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤：テノホビルの血清中濃度は、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤（300mg）経口投与1.0 ± 0.4時間後にC_{max} に達した。テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤（300mg）単回経口投与後のテノホビルのβ相半減期は約17時間

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

※1：％中央値（範囲）。※2：算出不能。※3：定常状態での値
②吸収（外国人の成績） **③**生物学的同源性：健康成人志願者（39例）に空腹時単回投与時、本剤1錠と、エムトリシタビン製剤（200mg）1カプセル及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤（300mg）1錠の併用とは生物学的に同等 **④**食事の影響：本剤を高脂肪食（784kcal、約58%が脂肪由来）と共に服用時、テノホビルのT_{max} は約0.75時間延長、AUCは約35%、C_{max} は約16%上昇。本剤を軽食（373kcal、約20%が脂肪由来）と共に服用時も同様の変化（T_{max} が約0.75時間延長、AUCが約34%上昇、C_{max} が約14%上昇）。本剤を高脂肪食又は軽食と共に服用した場合、エムトリシタビンのAUC及びC_{max} は、影響を受けなかった **⑤**分布（外国人の成績） **③**エムトリシタビン：ヒト血漿蛋白に対する結合率は、0.02～200μg/mLの濃度範囲において濃度に依存せず4%未満 **④**テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：ヒト血漿蛋白に対する結合率は0.01～25μg/mLの濃度範囲において濃度に依存せず0.7%未満 **④**代謝（外国人の成績） **③**エムトリシタビン：ヒト肝ミクロソームを用いた各種検討において、2%未満の代謝物を検出。¹⁴C-エムトリシタビンを単回投与時、投与量の13%の代謝物がヒト尿中に検出 **④**テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：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。*in vitro*試験において、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P450の基質ではないことが示された **⑤**排泄 **③**エムトリシタビン：日本人健康被験者に本剤1錠を空腹時に経口投与時、エムトリシタビンの投与48時間後までの累積尿中排泄率は79 ± 6%。外国人健康被験者にエムトリシタビン200mgを反復投与後¹⁴C-エムトリシタビンを単回投与時、投与量の86%は尿中に、14%は糞中に回収。腎クリアランスが推定クレアチニンクリアランスを上回ったことから、糸球体ろ過と尿細管への能動輸送の両方による排泄が示唆された **④**テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：日本人健康被験者に本剤1錠を空腹時に経口投与時、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の活性成分であ

るテノホビルの投与48時間後までの累積尿中排泄率は21 ± 3%。外国人HIV-1感染症患者にテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩300mg 1日1回食後反復経口投与時、投与量の32%（テノホビル換算）が24時間以内に尿中に排泄され、テノホビル静注時は、投与量の70～80%が72時間までに、テノホビルとして尿中に排泄。腎クリアランスは推定クレアチニンクリアランスを超えていると考えられたことから、糸球体ろ過と尿細管への能動輸送による腎排泄が示唆された ⑥特定の背景を有する患者腎不全患者：本剤による腎不全患者を対象とした臨床試験成績はないため、エムトリシタビン製剤（200mg）又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤（300mg）の単独投与での成績を示す。クレアチニンクリアランス（CL_{c r}；mL/min）が50未満の患者あるいは透析を必要とする末期腎不全患者では、エムトリシタビンとテノホビルのC_{m a x}とAUCがそれぞれ上昇（外国人の成績）。なお、エムトリシタビン製剤（200mg）単回投与時には、1.5時間以内に開始した3時間の血液透析（血液流量400mL/min、透析液流量600mL/min）により約30%が除去。また、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤（300mg）単回投与時には4時間の血液透析（テノホビルの除去率は54%）により約10%が除去（用法関連注意②⑥、重要な基本的注意①④a、特定背景関連注意②、相互作用、重大な副作用④a、過量投与参照）

《エムトリシタビン製剤200mg単回投与後（6例）》

CL _{c r}	投与前CL _{c r} 平均値	C _{m a x} (μg/mL)	AUC (μg・hr/mL)	CL/F (mL/min)	CL _{r e n a l} (mL/min)
>80	107 ± 21	2.2 ± 0.6	11.8 ± 2.9	302 ± 94	213.3 ± 89.0
50-80	59.8 ± 6.5	3.8 ± 0.9	19.9 ± 1.1	168 ± 10	121.4 ± 39.0
30-49	40.9 ± 5.1	3.2 ± 0.6	25.1 ± 5.7	138 ± 28	68.6 ± 32.1
<30※1	22.9 ± 5.3	2.8 ± 0.7	33.7 ± 2.1	99 ± 6	29.5 ± 11.4
<30※2	8.8 ± 1.4	2.8 ± 0.5	53.2 ± 9.9	64 ± 12	算出不能

※1：5例。※2：透析を必要とする末期腎不全患者、5例

《テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤300mg単回投与後》

CL _{c r}	C _{m a x} (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)	CL/F (mL/min)	CL _{r e n a l} (mL/min)
A群	335.5 ± 31.8	2,184.5 ± 257.4	1,043.7 ± 115.4	243.5 ± 33.3
B群	330.4 ± 61.0	3,063.8 ± 927.0	807.7 ± 279.2	168.6 ± 27.5
C群	372.1 ± 156.1	6,008.5 ± 2,504.7	444.4 ± 209.8	100.6 ± 27.5
D群	601.6 ± 185.3	15,984.7 ± 7,223.0	177.0 ± 97.1	43.0 ± 31.2

A群：>80、3例。B群：50-80、10例。C群：30-49、8例。D群：<30（12-28）[#]、11例。[#]：CL_{c r}が10mL/min未満で透析を行っていない患者での薬物動態は検討されていない

⑦薬物相互作用：本剤による薬物相互作用試験は実施されていないため、エムトリシタビン製剤又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤による成績を示す。エムトリシタビン製剤及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤の併用投与と、両製剤の単独投与の比較では、エムトリシタビン及びテノホビルの定常状態の薬物動態に変化は認められなかった ④aエムトリ

シタビン製剤の薬物相互作用（外国人の成績）：臨床使用量で血漿中に認められた濃度の14倍まで上昇させても、エムトリシタビンはヒトチトクロームP450分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4）による*in vitro*薬物代謝を阻害せず、グルクロン酸抱合を担う酵素（ウリジン-5'-二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ）も阻害しなかった。これらの*in vitro*実験結果及び確認されているエムトリシタビンの排泄経路を考慮すると、ヒトチトクロームP450を介するエムトリシタビンと他の薬剤との相互作用が生じる可能性は低い。健康成人志願者を対象にエムトリシタビンと併用薬の薬物動態に及ぼす影響を次表に示す

《併用薬投与時のエムトリシタビン（エムトリシタビン製剤投与）の薬物動態パラメータ変化率（%）〔他剤併用時/非併用時（90%信頼区間）〕》

併用薬	エムトリシタビン	C _{m a x} , AUC, C _{m i n}
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 1日1回7日間	200mg 1日1回7日間 (17例)	⇔, ⇔, ↑20 (↑12~↑29)
インジナビル 800mg 1回	200mg 1回 (12例)	⇔, ⇔, -
サニルブジン 40mg 1回	200mg 1回 (6例)	⇔, ⇔, -
ジドブジン 300mg 1日2回7日間	200mg 1日1回7日間 (27例)	⇔, ⇔, ⇔

《エムトリシタビン製剤投与時の併用薬の薬物動態パラメータ変化率（%）〔他剤併用時/非併用時（90%信頼区間）〕》

併用薬	エムトリシタビン	C _{m a x} , AUC, C _{m i n}
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 1日1回7日間	200mg 1日1回7日間 (17例)	⇔, ⇔, ⇔
インジナビル 800mg 1回	200mg 1回 (12例)	⇔, ⇔, -
サニルブジン 40mg 1回	200mg 1回 (6例)	⇔, ⇔, -
ジドブジン 300mg 1日2回7日間	200mg 1日1回7日間 (27例)	↑17 (↑0~↑38), ↑13 (↑5~↑20), ⇔

↑：上昇、⇔：不変、-：算出不能

⑥テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤の薬物相互作用（外国人の成績）：*in vivo*で認められる濃度よりもはるかに高濃度（約300倍）で、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。テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤と主な薬剤との併用による、薬物動態への影響及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤とジダノシンとの相互作用を次表に示す

《併用薬投与時のテノホビル（テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤300mg 1日1回投与）の薬物動態パラメータ変化率（%）〔他剤併用時/非併用時（90%信頼区間）〕》

併用薬	併用薬の用量	C _{m a x} , AUC, C _{m i n}
アバカビル（8例）	300mg 1回	⇔, ⇔, -
ラミブジン（15例）	150mg 1日2回 7日間	⇔, ⇔, ⇔
ジダノシン 〔腸溶剤〕 （25例） （相互作用参照）	400mg 1回	⇔, ⇔, ⇔

ジダノシン〔制酸剤含有〕（14例） （相互作用参照）	250あるいは400mg ^{#1} 1日1回7日間	⇔, ⇔, ⇔
インジナビル（13例）	800mg 1日3回 7日間	↑14（↓3～↑33）, ⇔, ⇔
ロビナビル・リトナビル（24例） （相互作用参照）	400/100mg 1日2回 14日間	⇔, ↑32（↑25～↑38）, ↑51（↑37～↑66）
エファビレンツ（29例）	600mg 1日1回 14日間	⇔, ⇔, ⇔
アタザナビル（33例） （薬物動態 ^⑦ ^⑥ 参照）	400mg 1日1回 14日間	↑14（↑8～↑20）, ↑24（↑21～↑28）, ↑22（↑15～↑30）
アデホビルボキシル（22例）	10mg 1回	⇔, ⇔, －
エムトリシタビン（17例）	200mg 1日1回 7日間	⇔, ⇔, ⇔
ネルフィナビル（29例）	1,250mg 1日2回 14日間	⇔, ⇔, ⇔
サキナビル・リトナビル（35例）	1,000/100mg 1日2回14日間	⇔, ⇔, ↑23（↑16～↑30）
ダルナビル＋リトナビル（12例） （相互作用参照）	300/100mg 1日2回	↑24（↑8～↑42）, ↑22（↑10～↑35）, ↑37（↑19～↑57）
レジバスビル・ソホスブビル ^{#2} （24例） （相互作用参照）	90/400mg 1日1回 10日間	↑47（↑37～↑58）, ↑35（↑29～↑42）, ↑47（↑38～↑57）
レジバスビル・ソホスブビル ^{#3} （23例） （相互作用参照）	90/400mg 1日1回 10日間	↑64（↑54～↑74）, ↑50（↑42～↑59）, ↑59（↑49～↑70）
レジバスビル・ソホスブビル ^{#4} （15例） （相互作用参照）	90/400mg 1日1回 14日間	↑79（↑56～↑104）, ↑98（↑77～↑123）, ↑163（↑132～↑197）
レジバスビル・ソホスブビル ^{#5} （14例） （相互作用参照）	90/400mg 1日1回 10日間	↑32（↑25～↑39）, ↑40（↑31～↑50）, ↑91（↑74～↑110）
レジバスビル・ソホスブビル ^{#6} （29例） （相互作用参照）	90/400mg 1日1回 10日間	↑61（↑51～↑72）, ↑65（↑59～↑71）, ↑115（↑105～↑126）

↑：上昇，↓：低下，⇔：不変，－：算出不能。^{#1}：体重60kg未満；250mg，60kg以上；400mg。^{#2}：アタザナビル・リトナビル＋エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を用いた薬物動態試験。^{#3}：ダルナビル・リトナビル＋エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を用いた薬物動態試験。^{#4}：エファビレンツ・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を用いた薬物動態試験。^{#5}：エムトリシタビン・リルビピリン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を用いた薬物動態試験。^{#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

《テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤（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（％）〔他剤併用時/非併用時（90％信頼区間）〕》

併用薬	併用薬の用量	C _{max} ・AUC, C _{min}
アバカビル（8例）	300mg 1回	↑12（↓1～↑26）, ⇔, －
ラミブジン（15例）	150mg 1日2回 7日間	↓24（↓34～↓12）, ⇔, ⇔
経口避妊薬（20例）	エチニルエストラジオール・ノルゲステメート 1日1回7日間	⇔, ⇔, ⇔

インジナビル（12例）	800mg 1日3回 7日間	↓11（↓30～↑12）, ⇔, ⇔
ロビナビル・リトナビル（24例） （相互作用参照）	400/100mg 1日2回14日間	⇔, ⇔, ⇔
エファビレンツ（30例）	600mg 1日1回 14日間	⇔, ⇔, ⇔
アタザナビル（34例） （薬物動態 ^⑦ ^⑥ 参照）	400mg 1日1回 14日間	↓21（↓27～↓14）, ↓25（↓30～↓19）, ↓40（↓48～↓32）
アタザナビル・リトナビル（10例）	300/100mg 1日1回42日間	↓28（↓50～↑5）, ↓25 [#] （↓42～↓3）, ↓23 [#] （↓46～↑10）
リバビリン（22例）	600mg 1回	⇔, ⇔, －
アデホビルボキシル（22例）	10mg 1回	⇔, ⇔, －
エムトリシタビン（17例）	200mg 1日1回 7日間	⇔, ⇔, ↑20（↑12～↑29）
ネルフィナビル（29例）	1,250mg 1日2回 14日間	⇔, ⇔, ⇔
ネルフィナビル M8代謝物（29例）	1,250mg 1日2回 14日間	⇔, ⇔, ⇔
サキナビル（32例）	1,000/100mg 1日2回14日間	↑22（↑6～↑41）, ↑29（↑12～↑48）, ↑47（↑23～↑76）
リトナビル（32例）	1,000/100mg 1日2回14日間	⇔, ⇔, ↑23（↑3～↑46）
ダルナビル（12例）	300/100mg 1日2回	↑16（↓6～↑42）, ↑21（↓5～↑54）, ↑24（↓10～↑69）

↑：上昇，↓：低下，⇔：不変，－：算出不能。[#]：HIV感染症患者で，テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤にアタザナビル300mg及びリトナビル100mgを併用時，アタザナビルのAUC及びC_{min}は，アタザナビル400mgを単独投与時と比較してそれぞれ2.3倍及び4倍上昇

《テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤（300mg 1日1回）併用時のジダノシン空腹時400mg投与時に対する薬物動態パラメータ変化率（％）（90％信頼区間）》（相互作用参照）

ジダノシン	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤 ^{#1}	上：C _{max} 下：AUC
制酸剤含有製剤：400mg ^{#2} 1日1回 7日間（14例）	空腹時，ジダノシン投与後1時間	↑28（↑11～↑48） ↑44（↑31～↑59）
腸溶剤：空腹時400mg 1回（26例）	食後，ジダノシン投与後2時間	↑48（↑25～↑76） ↑48（↑31～↑67）
腸溶剤：食後400mg 1回（26例）	ジダノシンと同時に投与	↑64（↑41～↑89） ↑60（↑44～↑79）
腸溶剤：空腹時250mg 1回（28例）	食後，ジダノシン投与後2時間	↓11（↓22～↑3） ⇔
腸溶剤：空腹時250mg 1回（28例）	ジダノシンと同時に投与	⇔ ↑14（0～↑31）
腸溶剤：食後250mg 1回（28例）	ジダノシンと同時に投与	↓29（↓39～↓18） ↓11（↓23～↑2）

↑：上昇，↓：低下，⇔：不変。^{#1}：食後投与の食事は軽食（約373kcal，20％が脂肪由来）。^{#2}：体重60kg以下の症例4例含む（ジダノシンは250mg投与）

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 治療：海外第Ⅲ相試験（934試験） ①抗レトロウイルス薬による治療を未経験者の患者511例を対象とし，エファビレンツにエムトリシタビン製剤＋テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤（A群）又はジドブジン・ラミブジン配合剤（B群）を併用した多施設非盲検試験を実施。患者の平均年齢は38歳，86％が男性で，59％

が白人，23%が黒人。試験開始時の平均CD4リンパ球数は， 245cells/mm^3 ，血漿中HIV-1 RNA量の中央値は $5.01\log_{10}\text{copies/mL}$ 。試験開始時のCD4リンパ球数が $<200\text{cells/mm}^3$ の患者は41%，血漿中HIV-1 RNA量が $>100,000\text{copies/mL}$ の患者は51%。試験開始時にエファビレンツ抵抗性を有していなかった患者の試験開始後48週の結果を次表に示す

結果	A群 (244例)	B群 (243例)
有効例※1	84%	73%
無効例※2	2%	4%
・再上昇例	1%	3%
・無反応例	0%	0%
・他剤変更例	1%	1%
死亡例	<1%	1%
有害事象による中止例	4%	9%
その他の理由による中止例※3	10%	14%

※1：血漿中HIV-1 RNA量が $<400\text{copies/mL}$ に至り試験開始後48週まで維持していた症例。※2：血漿中HIV-1 RNA量が $<400\text{copies/mL}$ に至らなかった症例及び至った後に再上昇した症例。※3：患者追跡不能例，患者申出による脱落例，服薬不良例，プロトコール不遵守例等

また，試験開始後48週の血漿中HIV-1 RNA量が $<50\text{copies/mL}$ であった患者の比率は，A群で80%，B群で70%。更に，試験開始後48週のCD4リンパ球数の平均増加量は，A群で

190cells/mm^3 ，B群で 158cells/mm^3 。試験開始後48週でCDC分類のカテゴリーCの事象を発現した症例は，A群で7例，B群で5例

②副作用発現頻度は，A群で32.7% (84/257例)。主な副作用は，悪心10.9% (28/257例)，下痢7.0% (18/257例) 及び疲労3.1% (8/257例)

【薬効薬理】①作用機序

③エムトリシタビン：エムトリシタビンは，シチジンの合成ヌクレオシド誘導体で，細胞内酵素によりリン酸化されエムトリシタビン5'-三リン酸となる。エムトリシタビン5'-三リン酸はHIV-1逆転写酵素の基質であるデオキシシチジン5'-三リン酸と競合すること，及び新生ウイルスDNAに取り込まれた後に，DNA鎖伸長を停止させることにより，HIV-1逆転写酵素の活性を阻害。哺乳類のDNAポリメラーゼ α ， β ， ϵ 及びミトコンドリアDNAポリメラーゼ γ に対するエムトリシタビン5'-三リン酸の阻害作用は弱い

⑥テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩は，アデノシンーリン酸の非環状ヌクレオシド・ホスホン酸ジエステル誘導体である。テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩からテノホビルへの変換には，ジエステルの加水分解が必要で，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。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。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

②抗ウイルス作用 (*in vitro*) ③エムトリシタビン+テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：エムトリシタビンとテノホビルの併用により抗ウイルス活性を評価した試験では，相乗的な抗ウイルス作用が認められた

⑤エムトリシタビン：ヒトリンパ芽球様細胞株，MAGI-CCR5細胞株及び末梢血単核細胞を用いた，HIV-1の実験室株及び臨床分離株に対するエムトリシタビンの抗ウイルス活性は， EC_{50} 値 $0.0013\sim 0.64\mu\text{mol/L}$ の範囲

⑤エムトリシタビン：ヒトリンパ芽球様細胞株，MAGI-CCR5細胞株及び末梢血単核細胞を用いた，HIV-1の実験室株及び臨床分離株に対するエムトリシタビンの抗ウイルス活性は， EC_{50} 値 $0.04\sim 8.5\mu\text{mol/L}$ の範囲

③薬剤耐性 ④エムトリシタビン+テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：エムトリシタビンとテノホビルの*in vitro*での併用で，両剤に対する感受性が低下したHIV-1株を選択。これらの分離株での遺伝子型解析の結果，ウイルス逆転写酵素遺伝子にM184V/I及び（あるいは）K65R変異が認められた。934試験開始後144週までに血漿中HIV-1 RNA量が $>400\text{copies/mL}$ となりウイルス学的失敗となった症例又は試験中止となった症例から分離したHIV-1株の遺伝子型解析を行った結果，エファビレンツ関連変異が最も高頻度に認められたが，エムトリシタビン製剤+テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤投与群とジドブジン・ラミブジン配合剤投与群との間に差は認められなかった。エムトリシタビン及びラミブジンに関連した変異であるM184Vが，エムトリシタビン製剤+テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤投与群では19例中2例（11%）に，ジドブジン・ラミブジン配合剤投与群では29例中10例（34%）に認められた。K65R変異は試験開始後144週まで通常の遺伝子型解析で認められなかったが，更に投与期間を延長した場合については不明

⑥エムトリシタビン：*in vitro*及び*in vivo*でエムトリシタビン耐性HIV-1株を得た。これらの分離株の遺伝子型解析により，エムトリシタビンに対する感受性の低下と，HIV-1逆転写酵素遺伝子のM184V/I変異との間に関連性が認められた

③テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：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*試験で選択した結果，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，テノホビルに対する感受性が3～4倍低下。抗レトロウイルス薬による治療未経験の患者では，テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤による144週までの治療でK65R変異を持つHIV-1株が8例に認められたが，そのうち7例は48週までに，1例は96週までに検出。また，治療を経験した患者では，テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤の治療によるウイルス学的失敗例304例のうち14例からテノホビル耐性株が認められた。分離された耐性株を遺伝子型解析したところ，HIV-1逆転写酵素遺伝子にK65R変異が発現

④交差耐性 ⑤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：これまでに一部の核酸系逆転写酵素阻害薬の間には交差耐性が認められている。エムトリシタビンとテノホビルの併用で*in vitro*で選択されたM184V/I及び（あるいは）K65R変異は，テノホビルとラミブジンあるいはエムトリシタビンの併用による治療，アバカビルによる治療，あるいはジダノシンによる治療に失敗した患者由来のHIV-1分離株からも認められている。したがって，これらの変異の両方あるいは一方を持つウイルスを有する患者では，これらの薬剤間で交差耐性を起こす可能性がある

⑥エムトリシタビン：エムトリシタビン耐性株（M184V/I）はラミブジン及びザルシタビンに対して交差耐性を示したが，ジダノシン，サニルブジン，テノホビル，ジドブジン及び非核酸系逆転写酵素阻害薬（デラビルジン，エファビレンツ及びネビラピン）に対しては*in vitro*で感受性を維持。アバカビル，ジダノシン，テノホビル及びザルシタビンにより*in vivo*で選択されるK65R変異を有するHIV-1分離株では，エムトリシタビンに対する感受性の低下を確認。ジドブジン関連変異（M41L，D67N，K70R，L210W，T215Y/F，K219Q/E）又はジダノシン関連変異（L74V）を有するウイルスは，エムトリシ

タビンに対する感受性を維持。非核酸系逆転写酵素阻害薬耐性と関連づけられるK103N変異を有するHIV-1は、エムトリシタビンに対して感受性を示した。③テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：テノホビルで選択されるK65R変異は、アバカビル、ジダノシン及びザルシタビンにより治療された症例から分離したHIV-1株でも認められている。この変異株はエムトリシタビンやラミブジンに対する感受性も低下していたことから、K65R変異を持つウイルスを有する患者では、これらの薬剤間で交差耐性を起こす可能性がある。また、平均3ヵ所のジドブジン関連変異（M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F又はK219Q/E/N）を有するHIV-1臨床分離株（20例）では、テノホビルに対する感受性が3.1倍低下。更に、T69S変異の後にニ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

【性状】 エムトリシタビン（JAN）は白色～帯黄白色の粉末であり、水、メタノールに溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、酢酸イソプロピルに極めて溶けにくい。融点：約155℃

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（JAN）は白色～帯黄白色の結晶性の粉末であり、メタノール、エタノール（95）にやや溶けやすく、アセトン、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。融点：114～118℃

【保険通知】 平成17年4月6日保医発第0406001号（令和6年2月5日保医発0205第3号により改正済） ツルバダ配合錠 ①本製剤の特殊性に鑑み、本製剤を使用した患者に係る診療報酬明細書等の取扱いにおいては、当該患者の秘密の保護に十分配慮すること ②本製剤は、HIV-1 感染症の治療を目的として使用した場合に限り、算定できるものであること