

表 7. テノホビル製剤 (300 mg 1 日 1 回) 投与時の併用薬の薬物動態パラメータ変化率

併用薬	併用薬の用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータの変化率 (%) (90%信頼区間)		
			Cmax	AUC	Cmin
アバカビル	300mg 1 回	8	↑12 (↓1~↑26)	⇔	—
ラミブジン	150mg 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	800mg 1 日 3 回, 7 日間	12	↓11 (↓30~↑12)	⇔	⇔
ロピナビル	ロピナビル/リトナ ビル: 400 / 100mg 1 日 2 回, 14 日間	24	⇔	⇔	⇔
リトナビル	ロピナビル/リトナ ビル: 400 / 100mg 1 日 2 回, 14 日間	24	⇔	⇔	⇔
エファビレン ツ	600mg 1 日 1 回, 14 日間	30	⇔	⇔	⇔
硫酸アタザナ ビル	400mg 1 日 1 回, 14 日間	34	↓21 (↓27~↓14)	↓25 (↓30~↓19)	↓40 (↓48~↓32)
硫酸アタザナ ビル	アタザナビル/リト ナビル: 300/100mg 1 日 1 回, 42 日間	10	↓28 (↓50~↑5)	↓25 ^{注)} (↓42~↓3)	↓23 ^{注)} (↓46~↑10)
リバビリン	600mg 1 回	22	⇔	⇔	—
アデホビルピ ボキシル	10mg 1 回	22	⇔	⇔	—
エムトリシタ ビン	200mg 1 日 1 回, 7 日間	17	⇔	⇔	↑20 (↑12~↑29)

増加: ↑, 減少: ↓, 不変: ⇔, 算出不能: —

注) HIV 感染患者において, テノホビル製剤にアタザナビル 300 mg 及びリトナビル 100 mg を併用した
場合,アタザナビルの AUC 及び C_{min} は,アタザナビル 400 mg を単独投与した場合と比較してそれぞ
れ 2.3 倍及び 4 倍上昇した。

表 8. テノビル製剤 (300 mg 1 日 1 回) 投与時のジダノシンの薬物動態パラメータ変化率

ジダノシンの用量 (mg) /投与方法 ^{注1)}		テノビル製剤の投与方法 ^{注1)}	例数	ジダノシン空腹時 400 mg 投与時に対する薬物動態パラメータの変化率 (%) (90%信頼区間)	
				Cmax	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)

増加：↑，減少：↓，不変：⇔

注 1) 食後投与の食事は軽食 (約 373 kcal 脂肪 20%含有)

注 2) 体重 60kg 以下の症例 4 例含む (ジダノシンは 250 mg 投与)

【臨床成績】

<外国人における成績>

本剤による HIV-1 感染症患者を対象とした市販後臨床試験及びエムトリシタビン製剤とテノホビル製剤の併用による、有効性と安全性を評価する臨床試験が実施中である。

なお、エムトリシタビン製剤の臨床成績（テノホビル製剤は併用されていない）及びテノホビル製剤の臨床成績（エムトリシタビン製剤は併用されていない）を以下に示す。

1. エムトリシタビン製剤の成績

(1) 303 試験：安定した基礎療法（Stable Background Therapy）にエムトリシタビン製剤又はラミブジンを併用した比較試験¹⁾

試験参加前にラミブジンを含む抗レトロウイルス薬の3剤併用療法（ラミブジン＋サニルブジン又はジドブジン＋プロテアーゼ阻害薬又は非核酸系逆転写酵素阻害薬）を12週間以上受けており、血漿中 HIV-1 RNA 量が <400 copies/mL の患者 440 例を対象に、ラミブジン（150 mg 1 日 2 回投与）を継続する投与群、又はラミブジンをエムトリシタビン製剤（200 mg 1 日 1 回投与）へ変更する投与群のいずれかに 1：2 の比率で患者を無作為に割り付けて、48 週間投与の多施設非盲検試験で比較した。なお、すべての患者が各自の安定した基礎療法（Stable Background Therapy：サニルブジン又はジドブジン＋プロテアーゼ阻害薬又は非核酸系逆転写酵素阻害薬）を継続した。

患者の平均年齢は 42 歳、86% が男性であり、64% が白人であった。試験開始時の平均 CD4 リンパ球数は 527 cells/mm³、血漿中 HIV-1 RNA 量の中央値は 1.7 log₁₀ copies/mL であった。抗レトロウイルス薬による前治療の継続期間の中央値は 27.6 ヶ月であった。試験開始後 48 週の結果を表 9 に示す。

表 9. 303 試験臨床試験結果（48 週評価）

結果		エムトリシタビン製剤 投与群 (N=294) (%)	ラミブジン投与群 (N=146) (%)
有効例 ^{注1)}	HIV-1 RNA 量 < 400 copies/mL	77	82
	HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL	67	72
無効例 ^{注2)}		7	8
死亡例		0	<1
有害事象による中止例		4	0
その他の理由による中止例 ^{注3)}		12	10

注 1) 血漿中 HIV-1 RNA 量が <400 copies/mL（又は <50 copies/mL）に至り試験開始後 48 週まで維持していた症例

注 2) 血漿中 HIV-1 RNA 量が <400 copies/mL に至らなかった症例及び至った後に再上昇した症例

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

試験開始後 48 週の CD4 リンパ球数の平均増加量は、エムトリシタビン製剤投与群で 29 cells/mm³、ラミブジン投与群で 61 cells/mm³ であった。

(2) 301A 試験: ジダノシン + エファビレンツ 治療にエムトリシタビン製剤又はサニルブジンを併用した比較試験²⁾

抗レトロウイルス薬による治療を未経験の患者 571 例を対象に、エムトリシタビン製剤 (200mg 1 日 1 回投与) と共にジダノシン及びエファビレンツを併用する療法と、サニルブジンと共にジダノシン及びエファビレンツを併用する療法とを 48 週間投与の多施設二重盲検試験で比較した。患者の平均年齢は 36 歳、85%が男性であり、52%が白人であった。試験開始時の平均 CD4 リンパ球数は 318 cells/mm³、血漿中 HIV-1 RNA 量の中央値は 4.9 log₁₀ copies/mL、血漿中 HIV-1 RNA 量が >100,000 copies/mL の患者は 38%、CD4 リンパ球数が <200 cells/mm³ の患者は 31%であった。試験開始後 48 週の結果を表 10 に示す。

表 10. 301A 試験臨床試験結果 (48 週評価)

結果		エムトリシタビン製剤 投与群 (N=286) (%)	サニルブジン投与群 (N=285) (%)
有効例 ^{注1)}	HIV-1 RNA 量 < 400 copies/mL	81	68
	HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL	78	59
無効例 ^{注2)}		3	11
死亡例		0	<1
有害事象による中止例		7	13
その他の理由による中止例 ^{注3)}		9	8

注 1) 血漿中 HIV-1 RNA 量が <400 copies/mL (又は <50 copies/mL) に至り試験開始後 48 週まで維持していた症例

注 2) 血漿中 HIV-1 RNA 量が <400 copies/mL に至らなかった症例及び至った後に再上昇した症例

注 3) 患者追跡不能例, 患者申出による脱落例, 服薬不良例, プロトコール不遵守例など

試験開始後 48 週の CD4 リンパ球数の平均増加量は、エムトリシタビン製剤投与群で 168 cells/mm³、サニルブジン投与群で 134 cells/mm³であった。

2. テノホビル製剤の成績

(1) 907 試験: 標準的治療にテノホビル製剤又はプラセボ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経験した患者 550 例を対象とし、継続中の抗レトロウイルス薬による治療にテノホビル製剤 (300mg 1 日 1 回投与) 又はプラセボを併用した多施設二重盲検試験を実施した。なお、本試験において、プラセボ投与群は試験開始後 24 週目よりプラセボ投与からテノホビル製剤投与へと変更された。患者の試験開始時の平均 CD4 リンパ球数は 427 cells/mm³、血漿中 HIV-1 RNA 量の中央値は 2,340 copies/mL であり、HIV-1 感染症に対する前治療歴は平均 5.4 年であった。また、患者の平均年齢は 42 歳、85%が男性であり、69%が白人であった。

試験開始後の 48 週までの血漿中 HIV-1 RNA 量の経時的変化 (log₁₀ copies/mL) を図 1 に示す。

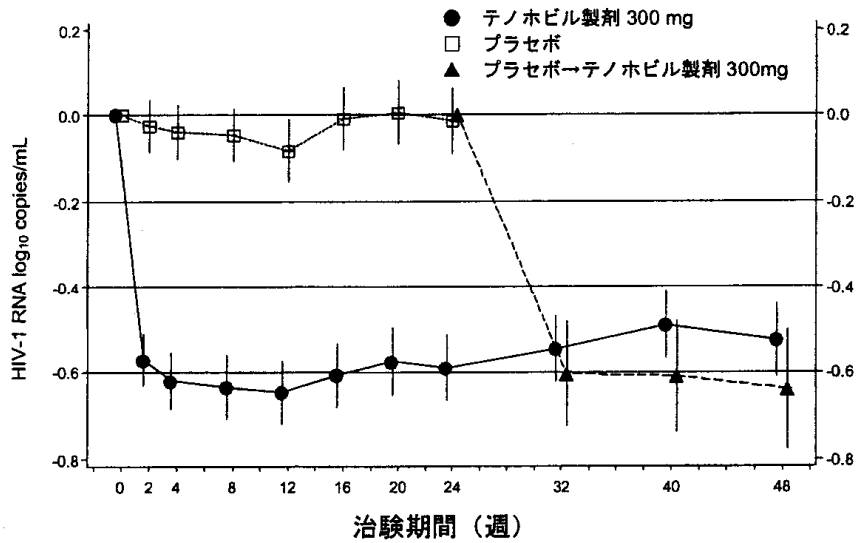


図1. 試験開始後 48 週までの血漿中 HIV-1 RNA 量の経時的変化 (907 試験)

試験開始後 24 週及び 48 週の血漿中 HIV-1 RNA 量が <400 copies/mL であった患者の比率は、テノホビル製剤投与群で各々 40% 及び 28% であり、プラセボ投与群では 24 週後 11% であった。さらに試験開始後 24 週の血漿中 HIV-1 RNA 量が <50 copies/mL であった患者の比率は、テノホビル製剤投与群で 19%、プラセボ投与群で 1% であった。

また、試験開始後 24 週の CD4 リンパ球数の平均変化量は、テノホビル製剤投与群及びプラセボ投与群で各々 +11 cells/mm³ 及び -5 cells/mm³ であり、テノホビル製剤投与群の試験開始後 48 週の変化量は +4 cells/mm³ であった。

(2) 903 試験：ラミブジン+エファビレンツにテノホビル製剤又はサニルブジンを併用した比較試験

抗レトロウイルス薬による治療を未経験の患者 600 例を対象とし、ラミブジン及びエファビレンツにテノホビル製剤 (300 mg 1 日 1 回投与)、又はサニルブジンを併用した多施設二重盲検試験を実施した。患者の試験開始時の平均 CD4 リンパ球数は 279 cells/mm³、血漿中 HIV-1 RNA 量の中央値は 77,600 copies/mL、血漿中 HIV-1 RNA 量が >100,000 copies/mL の患者は 43%、CD4 リンパ球数が <200 cells/mm³ の患者は 39% であった。患者の平均年齢は 36 歳、74% が男性であり、64% が白人であった。

試験開始後 48 週の結果を表 11 に示す。

表 11. 903 試験臨床試験結果 (48 週評価)

結果		テノホビル製剤投与群 (N=299) (%)	サニルブジン投与群 (N=301) (%)
有効例 ^{注1)}	HIV-1 RNA 量 < 400 copies/mL	79	82
	HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL	76	79
無効例 ^{注2)}		6	4
再上昇例		5	3
無反応例		0	1
他剤追加例		1	1
死亡例		<1	1
有害事象による中止例		6	6
その他の理由による中止例 ^{注3)}		8	7

注 1) 血漿中 HIV-1 RNA 量が <400 copies/mL (又は <50 copies/mL) に至り試験開始後 48 週まで維持していた症例

注 2) 血漿中 HIV-1 RNA 量が <400 copies/mL に至らなかった症例及び至った後に再上昇した症例

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

CD4 リンパ球数の平均増加量は、テノホビル製剤投与群で 169 cells/mm³、サニルブジン投与群で 167 cells/mm³ であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

エムトリシタビン：エムトリシタビンは、シチジンの合成核酸誘導体であり、細胞内酵素によりリン酸化されエムトリシタビン 5'-三リン酸となる。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 に取り込まれて DNA 鎖伸長を停止することにより、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 , 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。

フマル酸テノホビル ジソプロキシル：フマル酸テノホビル ジソプロキシルは、アデノシン-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。フマル酸テノホビル ジソプロキシル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。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。

2. 抗ウイルス作用 (*in vitro*)⁴⁾

エムトリシタビン+フマル酸テノホビル ジソプロキシル：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する試験では、相乗的な抗ウイルス作用が認められた。

エムトリシタビン：ヒトリンパ芽球様細胞株、MAGI-CCR5 細胞株及び末梢血単核細胞を用いて、HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対するエムトリシタビンの抗ウイルス活性を評価した。エムトリシタビンの 50% 阻害濃度 (IC₅₀ 値) は、0.0013~0.64 μ M の範囲であった。

フマル酸テノホビル ジソプロキシル：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。

3. 薬剤耐性

エムトリシタビン+フマル酸テノホビル ジソプロキシル：エムトリシタビンとテノホビルの *in vitro* での併用により、両剤に対する感受性が低下した HIV-1 株を選択した。これらの分離株での遺伝子型解析の結果、ウイルス逆転写酵素に M184V/I 及び（あるいは）K65R 変異が認められた。

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

エムトリシタビンを単独投与又は他の抗レトロウイルス薬と併用投与した患者より、エムトリシタビン耐性 HIV-1 株が検出されている。抗レトロウイルス薬による治療を未経験の患者を対象とした臨床試験では、ウイルス学的失敗が認められた患者の 35% から分離されたウイルスで、M184V/I 変異が認められた。

フマル酸テノホビル ジソプロキシル：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。

テノホビル製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。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テノホビル製剤+ラミブジン+エファビレンツの 3 剤併用療法では、ウイルス学的失敗例 29 例のうち、7 例からテノホビル耐性株が確認された。また、治療を経験した患者では、テノホビル製剤の治療によるウイルス学的失敗例 304 例のうち 14 例からテノホビル耐性株が認められた。分離された耐性株を遺伝子型解析したところ、HIV-1 逆転写酵素遺伝子に K65R 変異が発現していた。

4. 交差耐性⁵⁾

エムトリシタビン+フマル酸テノホビル ジソプロキシル：これまでに、核酸系逆転写酵素阻害薬間での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* において選択された M184V/I 及び (あるいは) K65R 変異は、テノホビルとラミブジンあるいはエムトリシタビンの併用による治療、アバカビルによる治療、あるいはジダノシンによる治療に失敗した患者由来の HIV-1 分離株からも認められている。したがって、これらの変異の両方あるいは一方を持つウイルスを有する患者では、これらの薬剤間で交差耐性を起こす可能性がある。

エムトリシタビン：エムトリシタビン耐性株 (M184V/I) はラミブジン及びザルシタビンに対して交差耐性を示したが、ジダノシン、サニルブジン、テノホビル、ジドブジン及び非核酸系逆転写酵素阻害薬 (デラビルジン、エファビレンツ及びネビラピン) に対しては *in vitro* で感受性を維持した。治療経験患者由来で M184V/I 変異を持つ分離株は、他の核酸系逆転写酵素阻害薬関連耐性変異があっても、テノホビルに対する感受性を保持している可能性がある。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* において選択された K65R 変異を有する HIV-1 分離株では、エムトリシタビンの阻害作用に対する感受性の低下が確認された。ジドブジン関連変異 (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) 又はジダノシン関連変異 (L74V) を有するウイルスは、エムトリシタビンに対する感受性を維持した。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。

フマル酸テノホビル ジソプロキシル：平均 3 ヲ所のジドブジン関連変異 (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F 又は K219Q/E/N) を有する HIV-1 臨床分離株 (20 例) では、テノホビルに対する感受性が 3.1 倍低下していた。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。

【有効成分に関する理化学的知見】

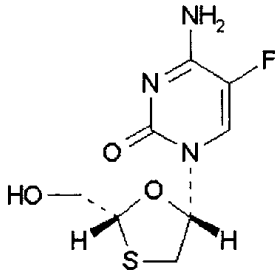
一般名：エムトリシタビン Emtricitabine

化学名：4-Amino-5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-one

分子式：C₈H₁₀FN₃O₃S

分子量：247.25

化学構造式：



性状：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 °C

分配係数：-0.43（オクタノール／水）

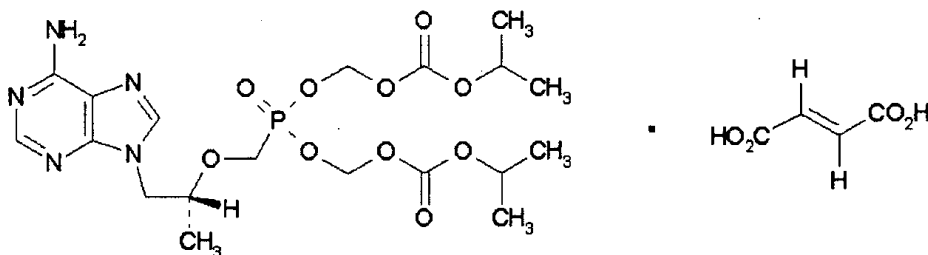
一般名：フマル酸テノホビル ジソプロキシル Tenofovir Disoproxil Fumarate

化学名：Bis(isopropoxycarbonyloxymethyl){[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phosphonate monofumarate

分子式：C₁₉H₃₀N₅O₁₀P · C₄H₄O₄

分子量：635.51

化学構造式：



性状：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 °C

分配係数：1.25（1-オクタノール／pH 6.5 のリン酸塩緩衝液）

【承認条件】

1. 本剤については、現在、国内外において臨床試験を実施中であることから、使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。
2. 我が国における薬物動態試験については、進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。また、海外において現在実施中又は計画中の臨床試験についても、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
3. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした市販後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること。

【包装】

ツルバダTM錠 30錠／瓶

【主要文献】

- 1) Benson C.A. et al. : AIDS. 18 (17) 2269, 2004
- 2) Saag M.S. et al. : JAMA. 292 (2) 180, 2004
- 3) Squires K. et al. : Ann. Intern. Med. 139 (5) 313, 2003
- 4) Schinazi R.F. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 36 (11) 2423, 1992
- 5) Miller M.D. et al. : Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 20 (4-7) 1025, 2001

輸入販売元

日本たばこ産業株式会社
東京都港区虎ノ門二丁目2番1号

提携先

ギリアド・サイエンシズ社（米国カリフォルニア州）