

電子添文改訂のお知らせ

2024 年 8 月

ギリアド・サイエンシズ株式会社

抗ウイルス化学療法剤

ツルバダ[®] 配合錠

ツルバダ[®]配合錠は、2023年8月30日第56回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本剤のHIV-1感染症の曝露前予防に対して医療上の必要性があると判断され、公知申請への該当性報告書が取り纏められました。当該報告書に基づき、2024年2月5日薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会において、本剤の公知申請に関する事前評価が行われ、公知申請は可能と判断されました。

この度、上記の公知申請を経て、HIV-1感染症の曝露前予防の効能・効果及び用法・用量追加の承認に至り、製品の電子添文を改訂いたしましたのでご案内申し上げます。

また、エムトリシタビン製剤（エムトリバ[®]カプセル200mg）の承認整理による自主改訂もあわせて行いました。

今後のご使用に際しましては、最新の電子添文並びに本書を適正使用情報としてご参照くださいますようお願い申し上げます。

1. 主な改訂の概要

4. 効能又は効果

「HIV-1感染症の曝露前予防」を追記しました。

5. 効能又は効果に関連する注意

追加の効能・効果に対して以下の注意喚起を追加しました。

- 5.1 国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤は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こと
- 5.2 本剤を使用する場合は、他のHIV-1感染予防手段と併用すること
- 5.3 本剤を使用する場合は、検査によりHIV-1陰性であることを確認すること

6. 用法及び用量

HIV-1感染症の曝露前予防について、以下のとおり追記しました。

○HIV-1感染症の曝露前予防

通常、成人には1回1錠（エムトリシタビンとして200mg及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩として300mgを含有）を1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

既存の効能・効果に対する7.3（旧7.4）項にてクレアチニンクリアランスが30mL/min未満又は血液透析患者の投与方法を「本剤は投与しない」へ変更しました。

8. 重要な基本的注意

追加の効能・効果に対して以下の注意喚起を追加しました。

- 8.7 本剤服用中は、少なくとも3カ月ごとに、検査によりHIV-1陰性であることを確認すること
- 8.8 本剤の効果の獲得と維持のため、服用者へ1日1回連日投与を遵守するよう指導すること
- 8.9 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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2.1 中等度及び重度の腎機能障害のある患者の項において、追加の効能・効果に対し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ことを追加しました。

全ての改訂内容及び改訂理由については別添にて一覧としておりますのでご参照ください。

2. その他

- ・本お知らせ文書及び最新電子添文は弊社製品ホームページ (<https://www.g-station-plus.com/>)にてご覧いただけます。
- ・本改訂内容は医薬品安全対策情報 (Drug Safety Update) No.330号に掲載される予定です。
- ・最新電子添文は医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページ (<https://www.pmda.go.jp/>)にてご覧いただけます。添付文書閲覧アプリ「添文ナビ」を用いて、以下のGS1バーコードを読み取ることで、同ホームページ上の最新の電子添文等をご覧いただけます。

	GS1バーコード
ツルバダ®配合錠	 (01)14987884000308

以上

ギリアド・サイエンシズ株式会社

〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号

グラントウキョウサウスタワー

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）

別添

電子添文の改訂箇所と改訂理由

該当箇所	改訂後(下線部改訂)	改訂前	改訂理由
4.効能又は効果	○HIV-1感染症 ○HIV-1感染症の曝露前予防	HIV-1感染症	海外での承認状況等を踏まえて設定しました。
5.効能又は効果に関連する注意	〈曝露前予防〉 5.1 本剤は、<u>HIV-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こと。</u> 5.2 本剤はHIV-1感染症を完全に予防できるとは限らない。本剤を使用する場合は、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こと。 5.3 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、本剤を使用する場合は、検査によりHIV-1陰性であることを確認すること。急性HIV-1感染症と一致する臨床症状がある場合は、本剤を投与しないこと。	記載なし	海外での承認状況、国内外のガイドライン及び本剤の企業中核データシート等を踏まえ設定しました。
6.用法及び用量	○HIV-1感染症 通常、成人には1回1錠（エムトリシタビンとして200mg及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩として300mgを含有）を1日1回経口投与する。なお、投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること。 ○HIV-1感染症の曝露前予防 <u>通常、成人には1回1錠（エムトリシタビンとして200mg及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩として300mgを含有）を1日1回経口投与する。</u>	通常、成人には1回1錠（エムトリシタビンとして200mg及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩として300mgを含有）を1日1回経口投与する。なお、投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること。	海外での承認状況等を踏まえて設定しました。

該当箇所	改訂後(下線部改訂)	改訂前	改訂理由																
7.用法及び用量 に関連する注意	＜効能共通＞ 7.1 本剤の成分を含む製剤と併用しないこと。また、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含む製剤についても併用しないこと。 ＜治療＞ 7.2 本剤の有効成分であるエムトリシタビンの薬剤耐性を含むウイルス学的特性はラミブジンと類似しているため、本剤とラミブジンを含む製剤を併用しないこと。また、ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む抗HIV療法においてウイルス学的効果が得られず、HIV-1逆転写酵素遺伝子のM184V/I変異が認められた場合、ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を本剤に変更することのみで効果の改善は期待できない。 7.3 腎機能障害のある患者では、エムトリシタビン製剤及びテノホビル ジソプロキシ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）。[8.1, 9.2.1, 10.2, 11.1.1, 16.6.1 参照] <table><tr><th>クレアチニン クリアランス (CL_{cr})</th><th>投与方法</th></tr><tr><td>50mL/min以上</td><td>本剤1錠を1日1回投与</td></tr><tr><td>30～49mL/min</td><td>本剤1錠を2日間に1回投与</td></tr><tr><td>30mL/min未満 又は血液透析患者</td><td>本剤は投与しない</td></tr></table> 7.4 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、NRTI2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NRTI1成分のみによる治療で効果が認められない場合には他の組み合わせを考慮すること。	クレアチニン クリアランス (CL _{cr})	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	7.1 本剤はエムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の固定用量を含有する配合剤であるため、エムトリシタビン又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の個別の用法・用量の調節が必要な患者には、個別のエムトリシタビン製剤（エムトリバ®カプセル200mg）又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤（ビリアード®錠300mg）を用いること。 7.2 本剤の成分を含む製剤と併用しないこと。また、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含む製剤についても併用しないこと。 7.3 本剤の有効成分であるエムトリシタビンの薬剤耐性を含むウイルス学的特性はラミブジンと類似しているため、本剤とラミブジンを含む製剤を併用しないこと。また、ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む抗HIV療法においてウイルス学的効果が得られず、HIV-1逆転写酵素遺伝子のM184V/I変異が認められた場合、ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を本剤に変更することのみで効果の改善は期待できない。 7.4 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とテノホビルの血中濃度が上昇したとの報告があるので、腎機能の低下に応じて、次の投与方法を目安とする（外国人における薬物動態試験成績による）。[8.3, 9.2.1, 10.2, 11.1.1, 16.6.1 参照] <table><tr><th>クレアチニン クリアランス (CL_{cr})</th><th>投与方法</th></tr><tr><td>50mL/min以上</td><td>本剤1錠を1日1回投与</td></tr><tr><td>30～49mL/min</td><td>本剤1錠を2日間に1回投与</td></tr><tr><td>30mL/min未満 又は血液透析患者</td><td>本剤は投与せず、エムトリシタビン製剤及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤により、個別に用法・用量の調節を行う</td></tr></table> 7.5 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、NRTI2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NRTI1成分のみによる治療で効果が認められない場合には他の組み合わせを考慮すること。	クレアチニン クリアランス (CL _{cr})	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	本剤は投与せず、エムトリシタビン製剤及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤により、個別に用法・用量の調節を行う	エムトリシタビン製剤であるエムトリバ®カプセル200mgは承認整理しましたので旧7.1を削除しました。 7.3エムトリバ®カプセル200mgの承認整理に伴い、30mL/min未満又は血液透析患者に対して本剤は投与しないこととしました。
クレアチニン クリアランス (CL _{cr})	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																		
クレアチニン クリアランス (CL _{cr})	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	本剤は投与せず、エムトリシタビン製剤及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤により、個別に用法・用量の調節を行う																		

該当箇所	改訂後(下線部改訂)	改訂前	改訂理由
8.重要な基本的注意	<u><効能共通></u> 8.1 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。[7.3, 9.2.1, 10.2, 11.1.1, 16.6.1 参照] 8.2 テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む多剤併用療法を長期間行った患者において、骨粗鬆症が現れ、大腿骨頸部等の骨折を起こした症例が報告されている。長期投与時には定期的に骨密度検査を行う等骨密度減少に注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の試験において、144週間の投与により腰椎と大腿骨頸部の骨密度の減少が見られている。骨密度の減少した患者の大部分は、投与開始後24～48週目にかけて発現し、以降は144週目まで持続していた。 8.3 アジア系人種におけるエムトリシタビン製剤の薬物動態は十分検討されていないが、少数例の健康成人及びB型慢性肝炎のアジア系人種において、C_{max}の上昇を示唆する成績が得られているので、HBV感染症合併患者を含め、副作用の発現に注意すること。 8.4 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。 <u><治療></u> 8.5 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。 8.5.1 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。 8.5.2 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。 8.6 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こと。	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。 8.2 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。 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。[7.4, 9.2.1, 10.2, 11.1.1, 16.6.1 参照] 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、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。 8.5 本剤の有効成分であるエムトリシタビンの薬剤耐性を含むウイルス学的特性はラミブジンと類似しているため、本剤とラミブジンを含む製剤を併用しないこと。また、ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む抗HIV療法においてウイルス学的効果が得られず、HIV-1逆転写酵素遺伝子のM184V/I変異が認められた場合、ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を本剤に変更することのみで効果の改善は期待できない。	旧8.1～8.2を<治療>に関する注意として8.5～8.6としました。 旧8.3, 8.4, 8.6及び8.7を<効能共通>の注意として、それぞれ8.1, 8.2, 8.3及び8.4としました。 旧8.5は旧7.3と重複しているため削除しました。

該当箇所	改訂後(下線部改訂)	改訂前	改訂理由						
(前ページからの続き)	<u>〈曝露前予防〉</u> 8.7 本剤を服用している間は、少なくとも3カ月ごとに、検査によりHIV-1陰性であることを確認すること。 8.8 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こと。 8.9 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。	8.6 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こと。 8.7 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。	8.7～8.9は海外での承認状況、国内外のガイドライン及び本剤の企業中核データシート等を踏まえ設定しました。						
9.特定の背景を有する患者に関する注意	9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 (省略) 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。 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 <u>〈効能共通〉</u> 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。 [7.3, 8.1, 10.2, 11.1.1, 16.6.1 参照] <u>〈曝露前予防〉</u> 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。[8.1, 10.2, 11.1.1 参照]	9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 (省略) 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。 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 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。 [7.4, 8.3, 10.2, 11.1.1, 16.6.1 参照]	9.2.1 クレアチニンクリアランスが60mL/min未満のHIV-1陰性者において、曝露前予防を目的とした本剤の投与は検討されておらず、本剤では腎不全又は重度の腎機能障害等の重大な副作用が認められていることから設定しました。						
10.相互作用	10.2 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><td>薬剤名等</td></tr><tr><td>腎毒性を有する薬剤</td></tr><tr><td>[7.3, 8.1, 9.2.1, 11.1.1, 16.6.1 参照]</td></tr></table>	薬剤名等	腎毒性を有する薬剤	[7.3, 8.1, 9.2.1, 11.1.1, 16.6.1 参照]	10.2 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><td>薬剤名等</td></tr><tr><td>腎毒性を有する薬剤</td></tr><tr><td>[7.4, 8.3, 9.2.1, 11.1.1, 16.6.1 参照]</td></tr></table>	薬剤名等	腎毒性を有する薬剤	[7.4, 8.3, 9.2.1, 11.1.1, 16.6.1 参照]	記載整備しました。
薬剤名等									
腎毒性を有する薬剤									
[7.3, 8.1, 9.2.1, 11.1.1, 16.6.1 参照]									
薬剤名等									
腎毒性を有する薬剤									
[7.4, 8.3, 9.2.1, 11.1.1, 16.6.1 参照]									
11.副作用	11.2 その他の副作用 (省略) 注2) エムトリシタビン製剤とテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤の併用による比較試験で発現したグレード3及び4（NIAID <u>DAIDS</u> の重症度分類）の臨床検査値異常を示した。	11.2 その他の副作用 (省略) 注2) エムトリシタビン製剤とテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤の併用による比較試験で発現したグレード3及び4（NIAID基準）の臨床検査値異常を示した。	記載整備しました。						
16.薬物動態	16.6 特定の背景を有する患者 16.6.1 腎不全患者 (省略) [7.3, 8.1, 9.2.1, 10.2, 11.1.1, 13.1 参照]	16.6 特定の背景を有する患者 16.6.1 腎不全患者 (省略) [7.4, 8.3, 9.2.1, 10.2, 11.1.1, 13.1 参照]	記載整備しました。						

該当箇所	改訂後(下線部改訂)	改訂前	改訂理由
17.臨床成績	17.1 有効性及び安全性に関する試験 <u>〈治療〉</u> 17.1.1 海外第Ⅲ相試験（934試験） (省略)	17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1 海外第Ⅲ相試験（934試験） (省略)	記載整備しました。
25.保険給付上の注意	<u>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。</u>	記載なし	令和6年2月5日保医発0205第3号に基づき追記しました。

以上