

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。

## 再審査結果及び使用上の注意等改訂のお知らせ

2016年11月



販売元  
鳥居薬品株式会社  
東京都中央区日本橋本町3-4-1



製造販売元  
日本たばこ産業株式会社  
東京都中央区日本橋本町3-4-1

### 抗ウイルス化学療法剤

劇薬，処方箋医薬品<sup>注)</sup>

# ビリアード<sup>®</sup>錠300mg

## Viread<sup>®</sup> Tab.300mg

(テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩錠)

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

謹啓 時下，ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。平素は弊社製品につきまして格別のご高配を賜り，厚くお礼申し上げます。

さて，この度，抗ウイルス化学療法剤「ビリアード<sup>®</sup>錠300mg」の再審査が終了し，2015年9月17日付で再審査結果が通知されました。再審査の結果，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 第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない（カテゴリー 1）とされ，「効能・効果」及び「用法・用量」に変更はございませんでした。

また，再審査結果通知及びその他の自主改訂等により，本剤添付文書の【使用上の注意】等の改訂を行いましたので，ご案内申し上げます。

今後のご使用に際しましては，改訂後の添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。

謹白

最新の添付文書情報は「独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ  
(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)」に掲載しております。  
また医薬品安全対策情報（DSU）No.255に掲載されますので，併せてご参照ください。

【お問い合わせ先】

鳥居薬品株式会社 お客様相談室  
東京都中央区日本橋本町 3-4-1 TEL.0120-316-834 FAX.03-3231-6890

# 1. 自主改訂

[改訂内容] 下線部追加改訂箇所

## (1) 用法・用量に関連する使用上の注意

改訂後	改訂前
<p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>1. <u>腎機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇するので、腎機能の低下に応じて、次の投与方法を目安とする（外国人における薬物動態試験成績による）。</u> (省略)</p> <p>2. <u>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。</u></p>	<p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>腎機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇するので、腎機能の低下に応じて、次の投与方法を目安とする（外国人における薬物動態試験成績による）。 (省略)</p>

### ■ 改訂理由

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して、本剤承認後にツルバダ配合錠、スタリビルド配合錠、テノゼット錠300mg及びコムプレラ配合錠が上市されました。これら製剤を本剤と併用することで過量投与となり、本剤に関連する有害事象が発現する可能性があることから、注意喚起を行うこととしました。

## (2) 重要な基本的注意

改訂後	改訂前
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(4) <u>本剤投与前にクレアチンクリアランス、尿糖及び尿蛋白の検査を実施すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者には血清リンの検査も実施すること。</u>腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。</p> <p>(5) <u>本剤の144週投与の結果において、腰椎と大腿骨頸部の骨密度の減少及び骨代謝マーカー（骨型アルカリホスファターゼ、血清オステオカルシン、血清I型コラーゲン架橋C-テロペプチド及び尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド）の増加が認められ、骨代謝回転の亢進が示唆されている。また、血清副甲状腺ホルモン及び1,25ビタミンDの増加も認められている。病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患を有する患者では、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。</u></p> <p>(改訂項目のみ抜粋)</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(4) 腎障害の既往、合併又はリスクを有する患者に本剤を投与する場合には、<b>血中クレアチニン、血中リン酸塩の変動を注意深く観察し、投与方法を調節する等の適切な処置を行うこと。</b>また、腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。</p> <p>(5) 本剤投与群では、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週目まで安定していた。臨床的意義は不明であるが、病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患を有する患者では、<b>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。</b></p> <p>(改訂項目のみ抜粋)</p>

## ■ 改訂理由

2013年6月に海外提携企業である Gilead Sciences Inc. (以下, Gilead社) は, FDA から Safety Labeling Change notification letter を受領しました。この letter には, FDA による Adverse Event Reporting System と文献調査のレビュー結果として, 以下の内容が記載されていました。

- 腎機能障害のリスクを有する患者では, 事前に腎尿細管障害のモニタリングを推奨すること。
- 本剤投与開始時及び服用時に, 尿糖, 尿蛋白及び血清リンを測定することで, 医療関係者は急性腎障害が発現する前に適切な措置をとることが出来るとともに, 腎尿細管障害を診断する機会を有する。

これらのことから, Gilead社 は2013年10月に米国添付文書の改訂を行いました。

本邦においても, 措置内容を検討し, 本剤投与前の腎機能検査の徹底を図ることは適切であると判断し, 米国添付文書の改訂内容に沿った追記を行うこととしました。

また, 本剤を含有する他製品の添付文書にあわせて, 臨床試験で変動が見られた検査項目に関する記載整備を行いました。

## (3) 相互作用

改訂後			改訂前		
3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)			3. 相互作用 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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗HCV剤 レジパスビル/ ソホスブビル	本剤による有害事象を増強するおそれがある (「薬物動態」の項参照)。	テノホビルのAUC, C <sub>max</sub> 及びC <sub>min</sub> が上昇する。	(記載なし)		
(改訂項目のみ抜粋)			(改訂項目のみ抜粋)		

## ■ 改訂理由

レジパスビル/ソホスブビルと, 下記の薬剤との薬物相互作用を検討する臨床薬理試験を実施したところ, テノホビルの薬物動態パラメータ (AUC, C<sub>max</sub> 及び C<sub>min</sub>) が上昇したことから, 注意喚起を行うこととしました。薬物動態パラメータについては, 「2. その他の改訂」(6ページ) をご参照ください。

なお, レジパスビル/ソホスブビルと, 薬物相互作用を検討した薬剤は, 下記のとおりです。

- リトナビルでブーストしたアタザナビル硫酸塩+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
- リトナビルでブーストしたダルナビル エタノール付加物+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
- リルピピリン塩酸塩/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

#### (4) 副作用

改訂後	改訂前
<p><b>4. 副作用</b>  <u>国内使用成績調査（再審査終了時）：使用成績調査において987例中335例（33.9%）に副作用が認められた。</u>  <u>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。</u>  <u>主な臨床検査値異常は、血中ビリルビン増加、<math>\gamma</math>-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。</u>  <u>海外臨床試験（治験）：外国における抗レトロウイルス薬による治療経験患者及び…（以下省略）</u></p>	<p><b>4. 副作用</b>            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…（以下、省略）</p>
<p>(1) 重大な副作用            1) 腎不全又は重度の腎機能障害（<u>1.2%</u>）            （省略）            2) 膵炎（<u>0.2%</u>）            （省略）            3) 乳酸アシドーシス（<u>0.1%</u>）            （省略）</p>	<p>(1) 重大な副作用            1) 腎不全又は重度の腎機能障害（頻度不明）            （省略）            2) 膵炎（&lt;1%）            （省略）            3) 乳酸アシドーシス（&lt;1%）            （省略）</p>

#### ■ 改訂理由

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いました。重大な副作用の発現頻度に関する算定根拠は、下記のとおりです。

➤ 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、尿管管間質性腎炎1例、慢性腎不全1例：重複2例）発現しました。

➤ 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）発現しました。

➤ 乳酸アシドーシス（0.1%）

安全性解析対象症例987例中、重篤な「高乳酸血症」が1例発現しました。

改訂後				改訂前					
<b>(2) その他の副作用</b> 下記の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。				<b>(2) その他の副作用</b> 下記の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。					
種類	頻度	2%以上	2%未満	頻度不明 <sup>注3)</sup>	種類	頻度	2%以上	2%未満	頻度不明 <sup>注3)</sup>
代謝及び栄養障害		食欲減退 (3.2%), 体重減少 (2.1%), 後天性リポジストロフィー (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	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, アフタ性口内炎, 胃炎, おくび, 腹部膨満	
精神障害			うつ病, 睡眠障害, リビドー減退, 神経過敏, 不安		全身障害及び投与局所様態		無力症 (6.3%), 疼痛 (2.4%)	倦怠感, 胸痛, 発熱, 悪寒, 末梢性浮腫	
神経系障害		頭痛 (5.6%), 錯覚 (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	神経系障害		頭痛 (5.6%), 錯覚 (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	
呼吸器, 胸部及び縦隔障害			気管支炎, 鼻炎, 咽喉炎	呼吸困難	精神障害			うつ病, 睡眠障害, リビドー減退, 神経過敏, 不安	
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		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	
肝胆道系障害			肝炎	脂肪肝, 肝機能異常	代謝及び栄養障害		食欲不振 (3.2%), 体重減少 (2.1%), 後天性リポジストロフィー (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
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		肝胆道系障害			肝炎	脂肪肝, 肝機能異常
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	筋骨格系及び結合組織障害		骨障害 (2.1%)	筋痛, 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		呼吸器, 胸部及び縦隔障害			気管支炎, 鼻炎, 咽喉炎	呼吸困難
臨床検査 <sup>注4)</sup>		CK (CPK) 増加 (12.3%), 血中トリグリセリド増加 (7.8%), 血中アマラーゼ増加 (7.5%), AST (GOT) 増加 (5.1%), ALT (GPT) 増加 (4.3%), 好中球数減少 (2.4%), 尿糖 (2.1%), 血中ブドウ糖増加 (2.0%)	血中ビリルビン増加, 血中リン減少, ALP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	臨床検査 <sup>注4)</sup>		CK (CPK) 増加 (12.3%), 血中トリグリセリド増加 (7.8%), 血中アマラーゼ増加 (7.5%), AST (GOT) 増加 (5.1%), ALT (GPT) 増加 (4.3%), 好中球数減少 (2.4%), 尿糖 (2.1%), 血中ブドウ糖増加 (2.0%)	血中ビリルビン増加, 血中リン減少, ALP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	その他			頻尿, 視覚異常, 多尿	アレルギー反応
注3) 市販後の調査, 自発報告等にて報告された副作用				注3) 市販後の調査, 自発報告等にて報告された副作用					
注4) 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				注4) 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					

## ■ 改訂理由

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いました。使用成績調査で新規に認められた副作用は，「糖尿病」，「高尿酸血症」，「感覚鈍麻」及び「高血圧」でした。これらの事象については，頻度不明欄に追記を行いました。

その他，副作用の記載順序を「国際合意順」に変更するとともに，MedDRA/J Ver.19.0を用いて再集計を行いました。その結果，「食欲減退」，「アフタ性潰瘍」及び「筋肉痛」については，事象名の変更を行いました。

## 2. その他の改訂

相互作用に関連し，「使用上の注意」以外にも，薬物動態の部分について，改訂（追記）しました。

### 【薬物動態】

#### 6. 薬物相互作用

表2 併用薬投与時のテノホビル（本剤300mg，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	テノホビルの薬物動態パラメータの変化率（%）（90%信頼区間）		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
レジパスビル／ソホスブビル <sup>注8)</sup>	90/400mg	24	↑ 47 (↑ 37～↑ 58)	↑ 35 (↑ 29～↑ 42)	↑ 47 (↑ 38～↑ 57)
レジパスビル／ソホスブビル <sup>注9)</sup>	1日1回，10日間	23	↑ 64 (↑ 54～↑ 74)	↑ 50 (↑ 42～↑ 59)	↑ 59 (↑ 49～↑ 70)
レジパスビル／ソホスブビル <sup>注10)</sup>	90/400mg 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 <sup>注11)</sup>	90/400mg 1日1回，10日間	14	32 (↑ 25～↑ 39)	40 (↑ 31～↑ 50)	91 (↑ 74～↑ 110)

上昇：↑，低下：↓，不変：⇔，未算出：－

注8) 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 ジソプロキシシルフマル酸塩配合錠との併用

注9) 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 ジソプロキシシルフマル酸塩配合錠との併用

注10) エファビレンツ／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩配合錠との併用

注11) リルピビリン塩酸塩／テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩／エムトリシタビン配合錠との併用

(改訂項目のみ抜粋)

以上