

ビリアード[®]錠300mgを 安全にご使用いただくために

日本たばこ産業株式会社
鳥居薬品株式会社

弊社製品「ビリアード[®]錠300mg」を腎障害患者に投与する場合の注意及び本剤投与中の腎障害の発現に関しては、本剤の用法・用量に関連する使用上の注意、使用上の注意の慎重投与、重要な基本的注意及び副作用の各項に記載し、投与に際しての注意をお願いしているところですが、このたび、腎障害に関連する諸注意をまとめましたので、ビリアード錠300mgを適正にご使用いただくためにご活用いただければ幸甚に存じます。

- **本剤の投与開始前に腎機能をご確認ください。**
- **本剤投与中、血中クレアチニン、血中リン酸塩等の変動にご注意ください。**
- **本剤とツルバダ[®]配合錠との併用は行わないでください。**

本剤の投与開始前に腎機能をご確認ください。

腎機能に異常が認められる患者への投与は用法・用量の調節が必要な場合がありますので、本剤を投与する前に腎機能をご確認ください。腎機能に異常が認められた患者については、クレアチニンクリアランスを算出のうえ、以下の＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に従って用法・用量を調節して投与を開始するようお願いします。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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）。

クレアチニンクリアランス (CLcr)	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
10～29mL/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)} 又は累積約12時間の透析終了後に本剤1錠を投与

注) 血液透析実施後

なお、CLcrが10mL/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。

なお、クレアチニンクリアランス (CLcr) の計算方法として、海外ではCockcroft-Gault式を用いています。

$$\text{CLcr (mL/min)} = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} \div [72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}]$$

※ 女性の場合は計算値に0.85を掛ける

本剤投与中、血中クレアチニン、血中リン酸塩等の変動にご注意ください。

腎機能に異常のある患者や腎障害の既往、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、血中クレアチニン、血中リン酸塩等の腎機能検査値の変動を注意深く観察し、異常が認められた場合には、投与方法の調節、あるいは投与を中止するなどの適切な処置を行うようお願いします。また、血中クレアチニン値に変動が見られた場合には、再度クレアチニンクリアランスを算出のうえ、上記の＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に従って用法・用量を調節していただくようお願いします。

本剤とツルバダ[®] 配合錠との併用は行わないでください。

エムトリシタピンと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の配合剤であるツルバダ配合錠を併用すると過量投与になり、副作用発現のリスクが増大する可能性があります。本剤とツルバダ配合錠との併用は行わないようご注意ください。

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

腎障害のある患者〔中等度及び重篤な腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇する（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」＜外国人における成績＞の「5. 腎不全患者」の項参照）。〕

2. 重要な基本的注意

(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、**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**、投与法を調節する等の適切な処置を行うこと。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。

4. 副作用

(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^{注)}）

腎機能不全、腎不全、急性腎不全、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**があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、**臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止するなど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。

注) 市販後の調査、自発報告等にて報告された副作用

参考

腎障害患者における薬物動態（【薬物動態】抜粋）

＜外国人における成績＞

5. 腎不全患者（919試験）

腎障害を有する患者を対象に、本剤300mgを単回投与した場合、クレアチニンクリアランス（CLcr）が50mL/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、テノヒルのCmax及びAUCが上昇した（表1）。

表1 腎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

CLcr (mL/min)	例数	Cmax (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	CL/F (mL/min)	CLrenal (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

平均値±標準偏差

注) CLcrが10mL/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。

なお、血液透析による除去率は54%で、本剤300mg単回投与時には4時間の血液透析により投与量の約10%が除去された。

劇薬
処方せん医薬品^(※1)

ビリアード錠 300mg

** (テノホビル ジソプロキシル fumarate)

Drug Information

貯法等	乾燥剤を同封した気密容器、室温保存 開栓後は湿気を避けて保存すること
使用期限	3年 (外箱及びラベルに表示の使用期限 を参照のこと)


注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

商品名	和名 ピリアード®錠300mg	日本標準品分類番号	87625	販売開始	2004年4月
	洋名 Viread® Tab. 300mg	承認番号	21600AMY00073000	再審査期間	2014年3月
**一般名	テノホビル ジソプロキシル fumarate (Tenofovir Disoproxil Fumarate)	承認年月	2004年3月	販売元	鳥居薬品株式会社
		薬価収載	2004年4月	製造販売元	日本たばこ産業株式会社

【警告】
B型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。

【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

*組成・性状

有効成分 (1錠中)	テノホビル ジソプロキシル fumarate 300mg (テノホビル ジソプロキシルとして245mg)
*添加物	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
性状・剤形	うすい青色のフィルムコーティング錠
外形	
サイズ	長径: 約17.0mm、短径: 約10.5mm、厚さ: 約5.0mm
識別コード	GILEAD4331-300

効能・効果

HIV-1感染症

用法・用量

通常、成人にはテノホビル ジソプロキシル fumarate として1回300mg (テノホビル ジソプロキシルとして245mg) 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>
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)。

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 ^(※2) 又は累積約12時間の透析終了後に本剤1錠を投与

注2) 血液透析実施後
なお、CLcrが10mL/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。

使用上の注意

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
腎機能不全のある患者 [中等度及び重度な腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇する (「用法・用量」に関連する使用上の注意)、「重要な基本的注意」及び添付文書の「薬物動態」(外国人における成績)の「5腎不全患者」の項参照。]
- 重要な基本的注意
(1) 本剤の使用に際しては、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。
1) 本剤はHIV感染症の根治療法ではないことから、日和見感染症を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発生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全て担当医に報告すること。
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。
3) 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者への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。
(2) 類薬 (ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬) の単剤投与又はこれらの併用療法により、重度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ので、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。これら肝疾患を発症する危険因子を有する患者においては注意すること。
(3) 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、症候群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ため、これらの炎症性の症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。
(4) 腎機能の既往、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、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、投与を調節する等の適切な処置を行うこと。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。
(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、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。
(6) 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、本剤とジダラジン、ラズナビル又は本剤とラズナビル、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で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往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。
(7) 抗HIV薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

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
ジダラジン	ジダラジンによる有害事象を増強するおそれがあるので、ジダラジンの減量を考慮すること。	ジダラジンのAUC及びCmaxが上昇する。
アタザナビル硫酸塩	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。	アタザナビルのAUCが25%、Cmaxが21%、Cminが40%低下し、テノホビルのAUCが24%、Cmaxが14%、Cminが22%上昇する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロビナビル/リトナビル	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%、Cminが51%上昇する。
アシクロビル、バラシクロビル、ガングシクロビル、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。	尿管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。

4. 副作用
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週までの評価において、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、錯覚及び浮動性めまい等であり、胃腸障害が多かった。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。

- (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^(※3))
腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位尿管管機能障害、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あらわれることがあるので、定期的な検査を行うなど観察を十分に行い、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止するなど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。
2) 肺炎 (<1%)
肺炎があらわれることがあるので、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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
3) 乳酸アシドーシス (<1%)
乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (2) その他の副作用
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 ^(※3)
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、アブタ性口内炎、胃炎、おくび、腹部膨満	
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	
精神障害			うつ病、睡眠障害、リビド減退、神経過敏、不安	
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、皰疹、皮膚乾燥、単純ヘルペス、皮膚良性新生物	
*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
*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%)	筋痛、関節痛、背部痛、胸腹部痛、筋硬直	骨軟化症、ミオパチー
呼吸器、胸部及び縦隔障害			気管支炎、鼻炎、咽頭炎	呼吸困難
臨床検査値 ^(※4)		CK (CPK) 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 (GOT) 増加 (5.1%)、ALT (GPT) 増加 (4.3%)、好中球数減少 (2.4%)、尿酸 (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、AI-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

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) 臨床検査値についてはクレアチン3及び4 (NIAID分類) の臨床検査値異常

- 高齢者への投与
本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。本剤の投与に際しては、患者の肝、腎及び心機能の低下、合併症、併用薬等を十分考慮すること。
- 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。]
(2) 本剤服用中は授乳を中止させること。[動物実験 (ラット) で、乳汁中への移行が報告されている。また、HIV感染女性患者は、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。]
- 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない (国内での使用経験がない)。
- 過量投与
本剤を過量投与した症例は報告されておらず、過量投与時に特有の徴候や症状は不明である。過量投与時には、本剤の副作用 (「副作用」の項参照) について十分に観察を行い、必要に応じた一般的な対症療法を行うこと。本剤は血液透析により一部除去される (添付文書の「薬物動態」(外国人における成績)の「5腎不全患者」の項参照)。
- その他の注意
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倍で雌に肝細胞癌腫が高頻度で発現したとの報告がある。

承認条件

- 日本人における薬物動態試験を実施し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。その際、肝機能障害患者における薬物動態についても併せて検討を行うこと。
- 実施中の臨床試験については、定期的に試験成績を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。
- 今後、再審査期間の終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り重点調査施設的全投与症例を市販後調査の対象とし、患者背景、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。
- 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。
- 治療にあたっては、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること等、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。

包装

ピリアード錠 300mg 30錠/瓶

●詳細は製品添付文書等をご参照下さい。 ●警告・禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意下さい。

販売元
鳥居薬品株式会社
〒103-8439 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
〒105-8422 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号

提携
GILEAD

資料請求先
鳥居薬品株式会社 お客様相談室
TEL 0120-316-834
FAX 0120-797-335