

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

### 抗ウイルス化学療法剤

薬価基準収載

# ベムリディ<sup>®</sup>錠 25mg

VEMLIDY<sup>®</sup> Tablets (テノホビルアラフェナミドフマル酸塩錠)

劇薬 処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中テノホビル アラフェナミド25 mg(テノホビル アラフェナミドフマル酸塩として28 mg) を含有
一般名	和名：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩(JAN) 洋名：Tenofovir Alafenamide Fumarate(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年12月19日 薬価基準収載年月日：2017年2月15日 販売開始年月日：2017年2月15日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ギリアド・サイエンシズ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ギリアド・サイエンシズ株式会社 メディカルサポートセンター TEL：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） 医療関係者向けホームページ： <a href="https://www.g-station-plus.com/product/hbv/vemlidy">https://www.g-station-plus.com/product/hbv/vemlidy</a>

本 IF は 2020 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「VII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I F は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の治療学的特性 .....	1
3. 製品の製剤学的特性 .....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	2
6. RMPの概要 .....	3
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>4</b>
1. 販売名 .....	4
2. 一般名 .....	4
3. 構造式又は示性式 .....	4
4. 分子式及び分子量 .....	4
5. 化学名（命名法）又は本質 .....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	5
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>6</b>
1. 物理化学的性質 .....	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	6
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>7</b>
1. 剤形 .....	7
2. 製剤の組成 .....	7
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	7
4. 力価 .....	8
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	8
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	8
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） .....	9
9. 溶出性 .....	9
10. 容器・包装 .....	9
11. 別途提供される資材類 .....	9
12. その他 .....	9
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>10</b>
1. 効能又は効果 .....	10
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	10
3. 用法及び用量 .....	10
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	11
5. 臨床成績 .....	12
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>38</b>
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	38
2. 薬理作用 .....	38
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>43</b>
1. 血中濃度の推移 .....	43
2. 薬物速度論的パラメータ .....	45
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	45
4. 吸収 .....	46
5. 分布 .....	46
6. 代謝 .....	48
7. 排泄 .....	49

8. トランスポーターに関する情報	50
9. 透析等による除去率	50
10. 特定の背景を有する患者	50
11. その他	53
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>54</b>
1. 警告内容とその理由	54
2. 禁忌内容とその理由	54
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	54
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	54
5. 重要な基本的注意とその理由	55
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	55
7. 相互作用	57
8. 副作用	61
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	65
10. 過量投与	66
11. 適用上の注意	66
12. その他の注意	66
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>67</b>
1. 薬理試験	67
2. 毒性試験	69
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>73</b>
1. 規制区分	73
2. 有効期間	73
3. 包装状態での貯法	73
4. 取扱い上の注意点	73
5. 患者向け資材	73
6. 同一成分・同効薬	73
7. 国際誕生年月日	73
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	73
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	73
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	73
11. 再審査期間	74
12. 投薬期間制限に関する情報	74
13. 各種コード	74
14. 保険給付上の注意	74
<b>XI. 文献</b>	<b>75</b>
1. 引用文献	75
2. その他の参考文献	77
<b>XII. 参考資料</b>	<b>78</b>
1. 主な外国での発売状況	78
2. 海外における臨床支援情報	80
<b>XIII. 備考</b>	<b>83</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	83
2. その他の関連資料	83

略語集

略語	略語内容
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ADV-R	アデホビル ピボキシル耐性
AFV	アデホビル
ALT	血清アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCRP	乳癌耐性蛋白
BMD	骨密度
CBZ	カルバマゼピン
CC <sub>50</sub>	50%細胞毒性濃度
CL/F	見かけの全身クリアランス
COX	シトクロム c オキシダーゼ
DAIDS	Division of AIDS
Dpd	デオキシピリジノリン
EC <sub>50</sub>	50%効果濃度
eGFR <sub>CG</sub>	推算クレアチニン・クリアランス
ETV	エンテカビル
ETV-R	エンテカビル耐性
F/TAF	エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド配合剤
FAS	最大の解析対象集団
FTC	エムトリシタビン
HBV	B型肝炎ウイルス
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
Ki	阻害定数
Km	ミカエリス定数
LAM	ラミブジン
LAM-R	ラミブジン耐性
LDV	レジパスビル
LE	Long Evans
mtDNA	ミトコンドリア DNA
OAV	経口抗ウイルス薬
PBMC	末梢血単核球
P-gp	P-糖蛋白
RBC	赤血球
RBP	尿中レチノール結合蛋白
SOF	ソホスブビル
TAF	テノホビル アラフェナミド
TBV	Telbivudine
TDF	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩

TFV	テノホビル
TFV-DP	テノホビル二リン酸
UACR	尿中アルブミン／クレアチニン比
UPCR	尿中蛋白／クレアチニン比
Vc/F	見かけの中央コンパートメントの分布容積
Vp/F	末梢コンパートメントの分布容積
WBC	白血球

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

ベムリディ®錠 25 mg は、有効成分としてテノホビル アラフェナミド (TAF) を 25 mg 含有する B 型慢性肝疾患の治療薬であり、B 型慢性肝疾患における B 型肝炎ウイルス (HBV) の増殖を抑制する。本剤は、米国 Gilead Sciences, Inc.社によって創製され、日本国内での開発はギリアド・サイエンシズ株式会社によって行われた。

TAF は、核酸アナログであるテノホビル (TFV) をホスホンアミデートで修飾したプロドラッグであり、標的細胞 [B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染肝細胞及びヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染リンパ系細胞] 内において TFV に速やかに加水分解され、続いて活性代謝物であるテノホビルニリン酸 (TFV-DP) へとリン酸化される。TFV-DP は、HBV 及び HIV (HIV-1 及び HIV-2) の逆転写酵素により、ウイルス DNA へと取り込まれ、ウイルス DNA の複製を阻害し、ウイルスの DNA 鎖の伸長を停止させる。

多くの B 型肝炎患者では経口抗ウイルス薬 (OAV) による治療を生涯にわたり継続する必要がある。そのため、強力かつ安全で簡便に投与でき、耐性の出現しにくい、既存治療に比較して改善された安全性プロファイルを有する OAV が求められている。

TAF は、同じ TFV のプロドラッグであり、HBV OAV として使用されているテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) より血漿中において安定であり、活性リン酸化代謝物である TFV-DP を標的細胞内において、より高い濃度で産生することが可能である。その結果、治療用量では TFV の循環濃度は TDF と比較して約 90% 低く抑えられる。TAF に特有のこの代謝特性により、TDF と比べて優れた安全性プロファイルが期待される。

日本人患者を含む、B 型肝炎ウイルス e 抗原 (HBe 抗原) 陰性及び HBe 抗原陽性の B 型慢性肝疾患患者\*を対象とした二つの国際共同第 3 相臨床試験における 48 週時までの成績では、いずれの試験でも有効性について、本剤の TDF に対する非劣性が検証され、前治療歴の有無別における有効性も TDF と同程度であること、日本人集団の有効性は全体集団と同様であることが確認された。安全性については、有害事象の発現割合は TDF と同程度であり、骨及び腎機能への影響を示す事前に規定した複数の評価項目 (寛骨及び脊椎の骨密度の平均変化率、並びに血清クレアチニンの平均変化量) に関し、本剤は TDF よりも良好であることが確認された。

これら二つの国際共同第 3 相臨床試験における 48 週時までの成績に基づき、2016 年 3 月に、ギリアド・サイエンシズ株式会社がベムリディ®錠の製造販売承認申請を行った。ベムリディ®錠は、2016 年 12 月に「B 型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認された B 型慢性肝疾患における B 型肝炎ウイルスの増殖抑制」を効能又は効果として承認された。

\* : B 型肝炎又は B 型代償性肝硬変患者

### 2. 製品の治療学的特性

- 核酸アナログ製剤既治療例を含む B 型慢性肝疾患患者\*<sup>1</sup> における HBV DNA 陰性化率\*<sup>2</sup> 94.0%/63.9% (HBe 抗原陰性患者/HBe 抗原陽性患者 : 48 週)、ALT 正常化率\*<sup>3</sup> は 83.1%/71.5% (同上) であった (国際共同第 3 相臨床試験)。(「V-5-(4)-1」有効性検証試験の項参照)



- 薬剤耐性変異の出現はみられなかった（48週）（国際共同第3相臨床試験）。（「V-5-(4)-1」有効性検証試験」および「VI-2-(2)-2」薬剤耐性」の項参照）
- 服用時間を問わず、1日1回1錠を服用する。（「V-3.用法及び用量」の項参照）
- 腎機能低下患者\*4、肝機能低下患者における用量調節が不要である。（「V-3.用法及び用量」、「V-4.用法及び用量に関連する注意」、「VII-10-(1)腎機能障害患者」及び「VII-10-(2)肝機能障害患者」の項参照）
- 二つの国際共同第3相臨床試験における48週時までの成績では、本剤を投与されたB型慢性肝炎患者\*1 866例（日本人56例を含む）中123例（14.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、悪心17例（2.0%）、疲労及び頭痛各12例（1.4%）、腹部膨満9例（1.0%）等であった。（承認時）  
なお、重大な副作用として、腎不全等の重度の腎機能障害（頻度不明\*5）、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\*5）が報告されています。（「VIII-8-(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

\*1：B型慢性肝炎又はB型代償性肝硬変患者

\*2：血漿中HBV DNA量が29 IU/mL未満の患者の割合

\*3：69歳未満では男性43U/L、女性34U/L、69歳以上では男性35U/L、女性32U/L以下

\*4：Cockcroft-Gault式による推算クレアチニン・クリアランス（eGFR<sub>CG</sub>）が15 mL/分未満の腎機能障害患者におけるテノホビル アラフェナミドの薬物動態は検討されていない。

\*5：テノホビル ジソプロキシルマル酸塩を含有する製剤の臨床試験、製造販売後調査及び自発報告等で報告されているため頻度不明

### 3. 製品の製剤学的特性

- 肝臓に効率的に取り込まれ、テノホビルに代謝されるプロドラッグである。（「VI-2-(1)作用部位・作用機序」の項参照）

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 適正使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I.6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件  
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- (2) 流通・使用上の制限事項  
該当しない

6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
投与中止後の肝炎の急性増悪 腎毒性 骨関連の事象／骨密度減少 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大	膵炎 体脂肪の再分布／蓄積	成人における長期使用時の安全性
有効性に関する検討事項		
長期使用時の薬剤耐性 使用実態下における有効性		

↓上記に基づく安全性管理のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査 製造販売後臨床試験 (GS-US-320-0108) 製造販売後臨床試験 (GS-US-320-0110)
有効性に関する調査・試験の計画
使用成績調査 製造販売後臨床試験 (GS-US-320-0108) 製造販売後臨床試験 (GS-US-320-0110)

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動： なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

---

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ベムリディ®錠 25 mg

#### (2) 洋名

VEMLIDY® Tablets 25 mg

#### (3) 名称の由来

Melody of Victory に由来する

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩（JAN）

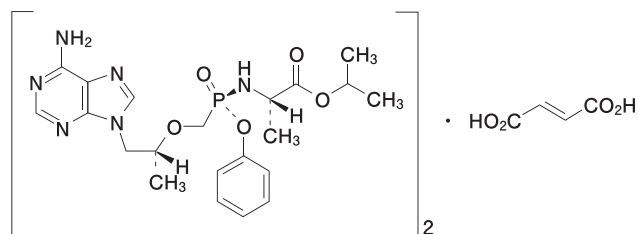
#### (2) 洋名（命名法）

Tenofovir Alafenamide Fumarate（JAN）

#### (3) ステム（stem）

抗ウイルス剤（未定義のグループ）：-vir

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：(C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>P)<sub>2</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量：1069.00

### 5. 化学名（命名法）又は本質

1-Methylethyl *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phenoxyphosphinoyl]-*L*-alaninate hemifumarate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：TAF fumarate

治験成分記号：GS-7340-03 (テノホビル アラフェナミドフマル酸塩)  
GS-7340 (テノホビル アラフェナミド)

### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～灰白色又は白色～くすんだ黄赤色の粉末

##### (2) 溶解性

メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水又は2-プロパノールにやや溶けにくく、アセトニトリル又はアセトンに溶けにくく、トルエンに極めて溶けにくい。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 132℃

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

$\log P=1.6$ （1-オクタノール/pH 7 のリン酸塩緩衝液）

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5℃	48 ヶ月*	二重ポリエチレン袋及び高密度ポリエチレン容器	変化なし
加速試験	25℃/60%RH	6 ヶ月	二重ポリエチレン袋及び高密度ポリエチレン容器	変化なし
苛酷試験（光）	総照度120万 lx・h 以上 及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m <sup>2</sup> 以上照射		ガラスシャーレ （無包装/アルミニウム包装）	変化なし

試験項目：性状、類縁物質、水分、定量法、粉末 X 線回折測定、融点（光安定性試験の試験項目は性状、類縁物質、水分、定量法）

\*：継続中

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー


## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 剤形の外観及び性状

販売名	色・剤形	外形	大きさ		
			直径	厚さ	重さ
ベムリディ®錠 25 mg	黄色の フィルムコーティング錠		8 mm	4 mm	208 mg

#### (3) 識別コード

GSI・25

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（活性成分）の含量

1 錠中テノホビル アラフェナミド 25 mg（テノホビル アラフェナミドフマル酸塩として 28 mg）含有

添加物

クロスカルメロースナトリウム、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、黄色三二酸化鉄、マクロゴール 4000、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、酸化チタン

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

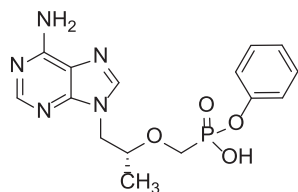
### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

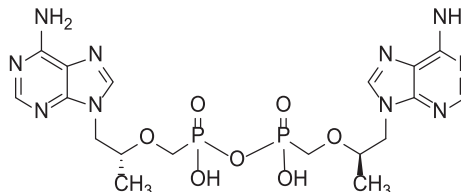
#### 4. 力価

該当しない

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物



Monophenyl PMPA (GS-6948)



PMPA anhydride (GS-645553)

PMPA : 9-[(R)-2-(Phosphonomethoxy)propyl]adenine = TFV

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

##### (1) 各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	30°C/75%RH	48ヵ月*	60 mL の白色高密度 ポリエチレン製容器 (シリカゲル1 g 入り) / 閉栓	変化なし
加速試験	40°C/75%RH	6ヵ月		変化なし
苛酷試験	-20°C	6ヵ月		変化なし
	50°C/成り行き湿度 又は 60°C/成り行き湿度	7日		変化なし
苛酷試験	光	総照度120万 lx・h 以上 及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m <sup>2</sup> 以上照射	ガラスシャーレ (無包装/アルミニウム包装)	変化なし

試験項目：性状、類縁物質、水分、微生物限度（長期保存試験、加速試験）、溶出性、含量

\*：継続中

##### (2) 開封後の安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	30°C/75%RH	90日	60 mL の白色高密度 ポリエチレン製容器 (シリカゲル1 g 入り) / 開栓* 30錠/瓶	水分及び類縁物質の増加 が認められたが、いずれ も規格値範囲内の変動で あった。その他の試験項 目は変化なし。
苛酷試験 (無包装状態)	25°C/60%RH	100日	本剤を包装から取り出し、 ガラスシャーレで保存	水分及び類縁物質の増 加、含量の低下が認めら れたが、いずれも規格値 範囲内の変動であった。 その他の試験項目は変化 なし。
	30°C/75%RH	4週間		変化なし

試験項目：性状（外観）、類縁物質、水分、溶出性、含量

\*：開封してインダクションシール除去し、その後3日毎に開栓して1錠ずつ取り出す。90日目に取り出した錠剤を用いて試験した結果を示す。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

（方法）日局溶出試験法（パドル法）

条件：回転数 75 rpm

試験液：50 mmol/L 酢酸ナトリウム緩衝液（pH 4.5）500 mL

（結果）Q 値：80%（30 分間）に適合する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

容器のスクリーキャップには、チャイルドレジスタンス機能が付いている。容器のキャップを押下したままの状態ですり回りに回すことで開栓する。容器の開口部にはシールが貼られ、内部には製剤の他に乾燥剤（シリカゲル）が含まれる。

(2) 包装

ベムリディ®錠 25mg：14 錠瓶、30 錠瓶

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

瓶：高密度ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

B 型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認された B 型慢性肝疾患における B 型肝炎ウイルスの増殖抑制

(解説)

B 型慢性肝疾患患者\*を対象とした二つの国際共同第 3 相臨床試験 (GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110) <sup>1),2)</sup>での有効性及び安全性の結果に基づき設定した。

GS-US-320-0108 試験では、B 型肝炎ウイルス e (HBe) 抗原陰性の B 型慢性肝疾患患者\*425 例 (日本人 27 例を含む) を対象として、本剤 25 mg 1 日 1 回とテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 (TDF) 300 mg 1 日 1 回の 48 週間投与について比較した。GS-US-320-0110 試験では、HBe 抗原陽性の B 型慢性肝疾患患者\*873 例 (日本人 46 例を含む) を対象として、本剤 25 mg 1 日 1 回と TDF 300 mg 1 日 1 回の 48 週間投与について比較した。両試験の主要評価項目である、48 週時点における血漿中 B 型肝炎ウイルス (HBV) DNA 量が 29 IU/mL 未満の患者の割合において、本剤の TDF に対する非劣性が示され、安全性についても確認された。(「V-5-(4)-1」有効性検証試験」の項参照)

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤投与開始に先立ち、HBV-DNA 定量により、ウイルスの増殖を確認すること。

5.2 本剤の投与開始時期、他の抗ウイルス剤に対する耐性がみられた患者への使用等については、国内外のガイドライン等を参考にすること。

(解説)

5.1 本剤を使用する前に、ウイルス量の定量により、慢性 HBV 感染の確認を行う必要があるため、注意喚起を設定した。

代償性肝硬変を含む未治療及び既治療の、いずれのジェノタイプの B 型慢性肝疾患患者\*も対象とした本剤の二つの国際共同第 3 相臨床試験 (GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110) <sup>1),2)</sup>では、スクリーニング時の HBV DNA 量が  $2 \times 10^4$  IU/mL 以上の HBe 抗原陽性又は陰性の代償性肝硬変を含む B 型慢性肝疾患患者\*が登録された。

\* : B 型肝炎又は B 型代償性肝硬変患者

5.2 本剤による治療に際しては、最新の国内外のガイドライン等の情報を参考にすべきであることから設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

通常、成人にはテノホビル アラフェナミドとして 1 回 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

第 1b 相臨床試験 (GS-US-320-0101) <sup>3)</sup>において、B 型慢性肝疾患患者\*51 例に対しテノホビル アラフェナミド (TAF) 8、25、40 又は 120 mg を 28 日間投与したとき、ベースラインからの HBV DNA 低下量は同様であり、用量依存性がないことが示唆された。また、これら TAF 用量による HBV DNA 低下量は、B 型慢性肝疾患に対するテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 (TDF) の承認用量である 300 mg 投与による HBV DNA 低下量と同程度であった。本剤投与群の代謝物であるテノホビル (TFV) の全身曝露量は、TDF 300 mg 群と比較して低く (約 92%の低下)、HIV 開発プログラム (GS-US-120-0104) にて認められた曝露量と一致する TAF 25 mg が第 3

相臨床試験で使用する用量として選択された。これには、第 2 相臨床試験 (GS-US-292-0102) において、TAF 25 mg と治療効果として等価と考えられる TAF 用量を含有するエルビテグラビル/コビシスタット/エムトリシタピン/テノホビル アラフェナミド (配合剤中 TAF 10 mg 含有) が、好ましい有効性及び安全性プロファイルを示したことも考慮された。

以上の HBV DNA 低下量、TFV 曝露量及び安全性プロファイルに基づき、二つの国際共同第 3 相臨床試験 (GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110) <sup>1),2)</sup> においては、TAF 25 mg が用いられた。第 3 相臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析により TAF の血漿中曝露量と有効性との薬物動態/薬力学相関を検討したところ、両試験ともに TAF 曝露量のレベルによるウイルス学的抑制率に差はみられず、TAF 25 mg を支持する結果が得られた。また、日本人を対象とした薬物動態試験 (GS-US-320-1228) <sup>4)</sup> の結果においては、TAF 25 mg 投与後の TAF 及び TFV の薬物動態が日本人及び外国人の健康成人と同様であり、日本人に対する TAF 25 mg の投与を支持するものであった。(「V-5-(2) 臨床薬理試験」、「V-5-(4) 探索的試験」参照)

\* : B 型慢性肝炎又は B 型代償性肝硬変患者

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤の投与期間、併用薬等については、国内外のガイドライン等を参考にすること。
- 7.2 本剤の有効成分であるテノホビル アラフェナミドの他、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を含む製剤と併用しないこと。
- 7.3 本剤投与後、クレアチニン・クリアランスが 15mL/分未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること。[8.3、9.1.3、11.1.1、16.6.2 参照]

(解説)

- 7.1 本剤による治療に際しては、最新の国内外のガイドライン等の情報を参考にすべきであることから設定した。
- 7.2 TFV を含有する製剤との併用により TFV の過量投与となるおそれがあることから、当該製剤との併用を避けるために設定した。
- 7.3 本剤の二つの国際共同第 3 相臨床試験 (GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110) <sup>1),2)</sup> では、Cockcroft-Gault 式による推算クレアチニン・クリアランス (eGFR<sub>CG</sub>) が 50 mL/分以上である B 型慢性肝疾患患者\*<sup>2</sup> が登録され、有効性及び安全性が確認された。また、重度腎機能障害患者 [スクリーニング時の推算クレアチニン・クリアランス (eGFR<sub>CG</sub>) が 15~29 mL/分] 14 例及び背景が一致する健康成人 [スクリーニング時の推算クレアチニン・クリアランス (eGFR<sub>CG</sub>) が 90 mL/分以上] 13 例に本剤 25 mg を投与した第 1 相薬物動態試験 (GS-US-120-0108) では、重度腎機能障害患者における本剤の AUC<sub>inf</sub> 及び C<sub>max</sub> は、健康成人と比較してそれぞれ 1.9 倍及び 1.8 倍、TFV の AUC<sub>inf</sub> 及び C<sub>max</sub> は、それぞれ 5.7 倍及び 2.8 倍高かったが、本剤又は TFV の薬物動態に臨床的に重要な差は認められなかった。なお、推算クレアチニン・クリアランス (eGFR<sub>CG</sub>) が 15 mL/分未満の腎機能障害患者における TAF の薬物動態は検討されていないことから設定した。

\*1 : GS-US-320-0110 試験における ALT フレアの基準 : ベースラインの 2 倍超、かつ基準範囲上限の 10 倍超の血清 ALT がベースライン後の連続した 2 回の来院で確認され、随伴症状の有無を問わない

\*2 : B 型慢性肝炎又は B 型代償性肝硬変患者

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

#### 評価資料

	試験名	試験デザイン	対象*	概要
第1相	GS-US-120-0107 (海外)	ランダム化、部分盲検、プラセボ及び陽性対照、単回投与、クロスオーバー	外国人健康成人：59例	QT/QTc 間隔に対する影響
	GS-US-320-1228 (海外)	非盲検、単回投与	日本人健康成人：10例 外国人健康成人：10例	人種、民族の薬物動態への影響
	GS-US-320-0101 (海外)	ランダム化、非盲検、実薬対照	未治療の B 型慢性肝炎成人患者（外国人）：51例	薬力学、薬物動態 安全性、ウイルス動態、抗 HBV 活性
第3相	GS-US-320-0108 (国際共同)	ランダム化、二重盲検、非劣性、並行群間	HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎患者：425例（日本人：27例）	本剤 25 mg vs TDF 300 mg 48 週間 有効性、安全性、薬物動態
	GS-US-320-0110 (国際共同)	ランダム化、二重盲検、非劣性、並行群間	HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎患者：873例（日本人：46例）	本剤 25 mg vs TDF 300 mg 48 週間 有効性、安全性、薬物動態

#### 参考資料

	試験名	試験デザイン	対象*	概要
TAF 単剤				
第1相	GS-US-120-0109 (海外)	非盲検、単回投与	外国人健康成人：8例	マスバランス及び忍容性
	GS-US-120-0104 (海外)	ランダム化、部分盲検、実薬及びプラセボ対照	HIV 感染患者（外国人）：38例	薬力学、薬物動態 安全性、ウイルス動態、抗 HIV 活性
	GS-US-120-0108 (海外)	非盲検、並行群間、単回投与	外国人健康成人：13例 腎機能障害患者（外国人）：14例	腎機能障害が薬物動態へ及ぼす影響
	GS-US-120-0114 (海外)	非盲検、並行群間、単回投与	外国人健康成人：20例 軽度肝機能障害患者（外国人）：10例 中等度肝機能障害患者（外国人）：10例	肝機能障害が薬物動態へ及ぼす影響
	GS-US-320-1615 (海外)	非盲検、並行群間、単回投与	外国人健康成人：10例 重度肝機能障害患者（外国人）：10例	肝機能障害が薬物動態へ及ぼす影響
	GS-US-320-1382 (海外)	ランダム化、非盲検、単回投与、クロスオーバー	外国人健康成人：40例	食事の薬物動態への影響
	GS-US-120-0117 (海外)	非盲検、単回投与、クロスオーバー	外国人健康成人：36例	リルピビリンとの薬物相互作用、薬物動態への影響
	GS-US-120-0118 (海外)	非盲検	外国人健康成人：40例	ブーストしたプロテアーゼ阻害薬又はブーストしていないインテグラーゼ阻害薬との薬物相互作用、薬物動態への影響
	GS-US-120-1538 (海外)	非盲検	外国人健康成人：18例	ミダゾラムとの薬物相互作用、薬物動態への影響
	GS-US-120-1554 (海外)	ランダム化、非盲検	外国人健康成人：34例	リルピビリンとの薬物相互作用、薬物動態への影響（反復投与）

	試験名	試験デザイン	対象*	概要
TAF 配合剤				
第1相	GS-US-292-0103 (海外)	ランダム化、非盲検、 クロスオーバー	外国人健康成人：34 例	個別成分に対する単一成分の相 対的バイオアベイラビリティ、薬 物動態
	GS-US-311-1088 (海外)	ランダム化、非盲検、 単回投与、クロスオ ーバー	外国人健康成人：56 例 (配合剤投与：56 例、 単剤投与：55 例)	エムトリシタビン/TAF 配合 錠と、各単剤併用投与の生物学 的同等性
	GS-US-311-1473 (海外)	ランダム化、非盲検、 単回投与、クロスオ ーバー	外国人健康成人：116 例	エムトリシタビン/TAF 配合錠 とエルビテグラビル/コビシス タット/エムトリシタビン/ TAF 配合錠間の生物学的同等性
	GS-US-292-0110 (海外)	ランダム化、非盲検、 クロスオーバー	外国人健康成人：43 例	エルビテグラビル/コビシス タット/エムトリシタビン/ TAF 配合錠における薬物動態 への食事の影響
	GS-US-311-1386 (海外)	ランダム化、非盲検、 単回投与、クロスオ ーバー	外国人健康成人：40 例	エムトリシタビン/TAF 配合 錠における薬物動態への食事 の影響
	GS-US-292-0101 (海外)	ランダム化、非盲検、 クロスオーバー	外国人健康成人：40 例	2 種類のエルビテグラビル/コ ビシスタット/エムトリシタ ビン/TAF 配合錠の相対的バ イオアベイラビリティ、薬物動 態への影響
	GS-US-292-1316 (海外)	非盲検	外国人健康成人：20 例	エルビテグラビル/コビシス タット/エムトリシタビン/ TAF 配合錠とセルトラリンと の薬物相互作用、薬物動態への 影響
	GS-US-311-0101 (海外)	非ランダム化、非盲 検、クロスオーバー	外国人健康成人：50 例	エムトリシタビン/TAF 配合 錠とエファビレンツ又はコビ シスタットでブーストしたダ ルナビルとの薬物相互作用、薬 物動態への影響
	GS-US-311-1387 (海外)	非盲検、アダプティ ブ	外国人健康成人：26 例	エムトリシタビン/TAF 配合 錠とカルバマゼピンとの薬物 相互作用、薬物動態への影響
	GS-US-311-1388 (海外)	非盲検、クロスオ ーバー	外国人健康成人：20 例	エムトリシタビン/TAF 配合 錠とコビシスタットでブース トしたアタザナビルとの薬物 相互作用、薬物動態への影響
	GS-US-366-1689 (海外)	ランダム化、非盲検、 クロスオーバー	外国人健康成人：42 例	エムトリシタビン/リルピビ リン/TAF 配合錠とレジバス ビル/ソホスビル配合錠と の薬物相互作用、薬物動態への 影響
	GS-US-311-1790 (海外)	ランダム化、非盲検	外国人健康成人：32 例	エムトリシタビン/TAF 配合 錠とホルモン避妊薬との薬物 相互作用、薬物動態への影響
	GS-US-342-1167 (海外)	非盲検	外国人健康成人：102 例	エルビテグラビル/コビシス タット/エムトリシタビン/ TAF とソホスビル/ Velpatasvir (国内未承認) 配 合錠との薬物相互作用、薬物動 態への影響

\*：治験薬を投与された安全性解析対象集団を症例数として記載。

注1：本剤の効能又は効果：B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型慢性肝疾患にお  
けるB型肝炎ウイルスの増殖抑制

注2：本剤の用法及び用量：通常、成人にはテノホビル アラフェナミドとして1回25mgを1日1回経口  
投与する。

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 忍容性試験

日本人及び外国人の健康成人を対象とした海外第1相臨床試験：単回投与（GS-US-320-1228）<sup>4)</sup>  
日本人及び外国人の健康成人各10例を対象とし、本剤25 mgを食後に単回経口投与した際の忍容性は良好であった。死亡例、重篤な有害事象、グレード\*3又は4の有害事象、投与中止に至った有害事象は報告されなかった。日本人及び外国人の健康成人において、安全性評価に特記すべき違いは見られなかった。本剤25 mg投与後のテノホビル アラフェナミド（TAF）及びテノホビル（TFV）の薬物動態は日本人及び外国人の健康成人で同様であり、日本人に対するTAF 25 mgの投与を支持するものであった。

\*：有害事象に関する Gilead Sciences, Inc.が設定したグレード評価は、Division of AIDS (DAIDS) のグレード評価と同じであり、中央検査機関の基準範囲に合わせるために特定の検査項目の基準値を修正しているが、有害事象のグレード評価は同一である。

<参考>

外国人 HIV-1 感染患者を対象とした海外第1相臨床試験：反復投与（GS-US-120-0104）<sup>5)</sup>

外国人 HIV-1 感染患者 38 例を対象とし、TAF 8、25、40 mg、テノホビル ジソプロキシシル fumarate（TDF）300 mg 又はプラセボを空腹時に1日1回10日間投与した。TAF 8、25、40 mg 投与時の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは TDF 300 mg 群と類似していた。重篤な有害事象は TAF 25 mg 群の 1/8 例（12.5%）に胸痛が報告されたが、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。TAF 群でグレード\*3 又は 4 の有害事象は認められなかった。死亡例及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

\*：有害事象に関する Gilead Sciences, Inc.が設定したグレード評価は、Division of AIDS (DAIDS) のグレード評価と同じであり、中央検査機関の基準範囲に合わせるために特定の検査項目の基準値を修正しているが、有害事象のグレード評価は同一である。

### 2) QT/QTc に及ぼす影響

外国人健康成人を対象とした海外第1相臨床試験（GS-US-120-0107）<sup>6)</sup>

外国人健康成人 48 例を対象とし、本剤 25、125 mg、モキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）又はプラセボを部分盲検下、ランダム化、4 期クロスオーバーで食後に単回経口投与した。その結果、本剤 25 mg 及び 125 mg は QT/QTc 間隔に影響を与えず、PR 間隔を延長させなかった。死亡例、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

注1：本剤の効能又は効果：B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制  
注2：本剤の用法及び用量：通常、成人にはテノホビル アラフェナミドとして1回25 mgを1日1回経口投与する。

(3) 用量反応探索試験

未治療の B 型慢性肝炎患者を対象とした海外第 1b 相臨床試験 (GS-US-320-0101) <sup>3)</sup>

目的	未治療の B 型慢性肝炎患者に対する、テノホビル アラフェナミド (TAF) の抗ウイルス活性を用量別に評価する。
試験デザイン	非盲検、ランダム化、実薬対照、多施設共同
対象	未治療の B 型慢性肝炎患者 51 例 [TAF 8 mg 群 : 10 例、TAF 25 mg 群 : 10 例、TAF 40 mg 群 : 11 例、TAF 120 mg 群 : 10 例、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) 300 mg 群 : 10 例]
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>18~65 歳の男性及び女性 (妊婦及び授乳婦は除く)</li> <li>未治療で少なくとも 6 ヶ月間慢性 B 型肝炎ウイルス感染症の罹患が確認されている</li> <li>Cockcroft-Gault 式による推算クレアチニン・クリアランス (eGFR<sub>CG</sub>) が 70 mL/分以上</li> <li>生検又は非侵襲的検査で肝硬変を伴わない</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>TAF 8 mg 群 : 8 mg 錠 × 1 錠を 1 日 1 回 28 日間経口投与</li> <li>TAF 25 mg 群 : 25 mg 錠 × 1 錠を 1 日 1 回 28 日間経口投与</li> <li>TAF 40 mg 群 : 40 mg 錠 × 1 錠を 1 日 1 回 28 日間経口投与</li> <li>TAF 120 mg 群 : 40 mg 錠 × 3 錠を 1 日 1 回 28 日間経口投与</li> <li>TDF 300 mg 群 : 300 mg 錠 × 1 錠を 1 日 1 回 28 日間経口投与</li> </ul>
試験期間	投与期間 : 28 日間、安全性追跡期間 : 投与終了後 30 日間
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>有効性 : 血清中 HBV DNA 量 (log<sub>10</sub> IU/mL) のベースラインから 28 日目までの時間加重平均変化量 (DAVG<sub>4</sub>)</li> <li>安全性 : 有害事象</li> <li>薬物動態 : 薬物動態パラメータ</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>

《結果》

<有効性>

28 日間投与後の血清中 HBV DNA 量の DAVG<sub>4</sub> の中央値は、TAF 8、25、40、120 mg 群及び TDF 300 mg 群でそれぞれ -2.18、-2.05、-1.69、-2.15 及び -2.31 log<sub>10</sub> IU/mL であった。

28 日間の投与期間を通じて、すべての TAF 群は同様のウイルス減少を示し、8~120 mg の用量範囲で TAF の効果に差は認められなかった。また、すべての TAF 群におけるウイルスの減少は、TDF 300 mg 投与による減少と同程度であった。

<安全性>

51 例中 18 例に副作用が認められた。内訳は、TAF 8 mg 群 2/10 例 (20.0%)、TAF 25 mg 群 4/10 例 (40.0%)、TAF 40 mg 群 3/11 例 (27.3%)、TAF 120 mg 群 4/10 例 (40.0%)、TDF 300 mg 群 5/10 例 (50.0%) であった。いずれの投与群においても、副作用はグレード\*1 又は 2 であり、死亡例、重篤な有害事象、休薬又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

\* : 有害事象に関する Gilead Sciences, Inc. が設定したグレード評価は、Division of AIDS (DAIDS) のグレード評価と同じであり、中央検査機関の基準範囲に合わせるために特定の検査項目の基準値を修正しているが、有害事象のグレード評価は同一である。

<薬物動態>

TAF 8、25、40 又は 120 mg 単回投与時 (1 日目) のテノホビル (TFV) 曝露量 (AUC<sub>inf</sub>) は TDF 300 mg 投与時と比較して、それぞれ 97%、92%、81% 又は 33% 低下した。

注 1 : 本剤の効能又は効果 : B 型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認された B 型肝炎慢性肝疾患における B 型肝炎ウイルスの増殖抑制

注 2 : 本剤の用法及び用量 : 通常、成人にはテノホビル アラフェナミドとして 1 回 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① HBe 抗原陰性の B 型慢性肝疾患患者を対象とした国際共同第 3 相臨床試験 (GS-US-320-0108) <sup>1)</sup>

目的	未治療及び既治療の HBe 抗原陰性の B 型慢性肝疾患患者*を対象に、48 週時点の本剤 25 mg 1 日 1 回投与とテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 (TDF) 300 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を比較する。 * : B 型慢性肝炎又は B 型代償性肝硬変患者
試験デザイン	二重盲検、ランダム化、非劣性、並行群間、国際共同* * : オーストラリア、カナダ、フランス、香港、インド、イタリア、日本、ニュージーランド、ポーランド、ルーマニア、ロシア、スペイン、韓国、台湾、トルコ、英国及び米国で実施
対象	未治療及び既治療の HBe 抗原陰性の B 型慢性肝疾患患者* 有効性解析対象集団 (最大の解析対象集団 : FAS)、安全性解析対象集団 : 425 例 [本剤群 : 285 例 (日本人 21 例を含む)、TDF 群 : 140 例 (日本人 6 例を含む)] * : B 型慢性肝炎又は B 型代償性肝硬変患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 18 歳以上の男性及び女性 (妊婦及び授乳婦は除く)</li> <li>・ B 型慢性肝炎ウイルス感染患者 (6 ヶ月を超えて HBs 抗原が陽性)</li> <li>・ スクリーニング時に、HBe 抗原陰性かつ HBe 抗体陽性</li> <li>・ HBV DNA 量が <math>2 \times 10^4</math> IU/mL 以上</li> <li>・ 血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が 60 U/L 超 (男性) 又は 38 U/L 超 (女性) かつ中央検査機関の基準範囲*上限の 10 倍以下 *中央検査機関の基準 18 歳以上 69 歳未満の男性 : 43 U/L 以下、69 歳以上の男性 : 35 U/L 以下、 18 歳以上 69 歳未満の女性 : 34 U/L 以下、69 歳以上の女性 : 32 U/L 以下</li> <li>・ Cockcroft-Gault 式による推算クレアチニン・クリアランス (eGFR<sub>CG</sub>) が 50 mL/分以上 等</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ HCV、HDV、HIV の共感染</li> <li>・ 肝細胞癌の兆候がみられる</li> <li>・ 肝非代償期が疑われる (腹水、脳症、静脈瘤出血等の病歴もしくは症状がある) 等</li> </ul>
試験方法*	患者を 2 : 1 の割合で以下の二つの投与群のいずれか一方に無作為割付けした。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本剤群 : テノホビル アラフェナミド (TAF) 25 mg 1 日 1 回を 96 週間投与</li> <li>・ TDF 群 : TDF 300 mg 1 日 1 回を 96 週間投与</li> </ul> ランダム化に際し、スクリーニング時の血漿中 HBV DNA 量 ( $7 \log_{10}$ IU/mL 未満、 $7 \log_{10}$ IU/mL 以上 $8 \log_{10}$ IU/mL 未満、 $8 \log_{10}$ IU/mL 以上) 及び経口抗ウイルス薬 (OAV) による治療歴 (未治療又は既治療) を層別因子とした。 96 週間の二重盲検期間を完了した患者は、非盲検継続投与期間へ移行可能とし、本剤 25 mg 1 日 1 回投与を移行後最長 48 週間 (96 週から 144 週まで) 投与する。
試験期間	投与期間 : 96 週間 (ランダム化二重盲検投与) 継続投与期間 : 48 週間 (非盲検投与) 合計 144 週間

主要評価項目	有効性 ・ 48 週時点の血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった患者の割合 安全性 ・ 48 週までの有害事象、臨床検査値、バイタルサイン
副次評価項目	有効性 ・ 生化学的解析 [ALT 正常化] ・ 血清学的解析 [HBs 抗原消失かつ HBs 抗体へのセロコンバージョン] ・ 線維化の解析 [FibroTest で評価した線維化のベースラインからの変化量] ・ 薬剤耐性変異出現率 安全性 ・ 寛骨（大腿骨近位部）及び脊椎の骨密度（BMD）のベースラインからの変化率 ・ 血清クレアチニンのベースラインからの変化量 ・ 推算クレアチニン・クリアランス（eGFR <sub>CG</sub> ）のベースラインからの変化量 ・ 蛋白尿発現率 等

※：当初のプロトコールでは 96 週間の二重盲検投与に引き続き最長 48 週間の非盲検投与へ移行することになっていたが、プロトコール改訂により、二重盲検投与期間は最長 144 週間まで延長され、非盲検継続投与期間を含む総投与期間は 384 週間とされた。

#### 《結果》

ランダム化された全例が 48 週の来院を完了又は 48 週の来院前に治験薬を中止した時点の試験結果を記述する。

#### <患者背景>

患者背景及びベースライン特性は、本剤群の患者の方が TDF 群の患者よりも若年であったことを除き、投与群間で類似していた。年齢の中央値は、本剤群が 46 歳（範囲：19～80 歳）、TDF 群が 50 歳（25～72 歳）であった（Wilcoxon 順位和検定、 $p = 0.011$ ）。最大の解析対象集団 425 例のうち、男性が 259 例（60.9%）、女性が 166 例（39.1%）であった。

ベースラインの HBV DNA 量の中央値（Q1、Q3）は、5.7（4.9、6.7） $\log_{10}$  IU/mL であった。ベースラインの ALT 値が中央検査機関の基準範囲\*上限を超えていた患者は、本剤群 236 例（82.8%）、TDF 群 121 例（86.4%）であり、割合は同程度であった。

ベースラインの推算クレアチニン・クリアランス（eGFR<sub>CG</sub>）の中央値（Q1、Q3）は、本剤群が 99.6（86.4、120.6）mL/分、TDF 群が 98.4（83.2、112.2）mL/分であった。

インターフェロンの投与歴があった患者は、本剤群 29 例（10.2%）、TDF 群 19 例（13.6%）であった。

HBV ジェノタイプ別の患者の割合は、投与群間で類似していた。両投与群でベースライン時に最も多かった HBV ジェノタイプはジェノタイプ C で、本剤群 115 例（40.4%）、TDF 群 47 例（33.6%）であり、次いでジェノタイプ D で本剤群 90 例（31.6%）、TDF 群 42 例（30.0%）、ジェノタイプ B で本剤群 60 例（21.1%）、TDF 群 40 例（28.6%）、ジェノタイプ A で本剤群 15 例（5.3%）、TDF 群 6 例（4.3%）であった。ジェノタイプが E、H 又は不明であった患者はごく少数であり、ジェノタイプ E は本剤群 5 例（1.8%）、TDF 群 2 例（1.4%）であり、ジェノタイプ H は本剤群では認められず、TDF 群で 2 例（1.4%）、ジェノタイプ不明は本剤群では認められず、TDF 群で 1 例（0.7%）であった。

#### \*中央検査機関の基準

18 歳以上 69 歳未満の男性：43 U/L 以下、69 歳以上の男性：35 U/L 以下、18 歳以上 69 歳未満の女性：34 U/L 以下、69 歳以上の女性：32 U/L 以下



<有効性>

《48週時点の血漿中HBV DNA量が29 IU/mL未満となった患者の割合（主要評価項目）》

全体集団

48週時点の血漿中HBV DNA量が29 IU/mL未満であった患者の割合は、本剤群94.0% (268/285例)、TDF群92.9% (130/140例)であり、群間差（本剤群－TDF群：層別因子調整済み）は1.8%（両側95%信頼区間：-3.6%～7.2%）であった。群間差の両側95%信頼区間の下限値が事前に定めた非劣性マージン（-10%）より大きかったため、本剤のTDFに対する非劣性が示された。

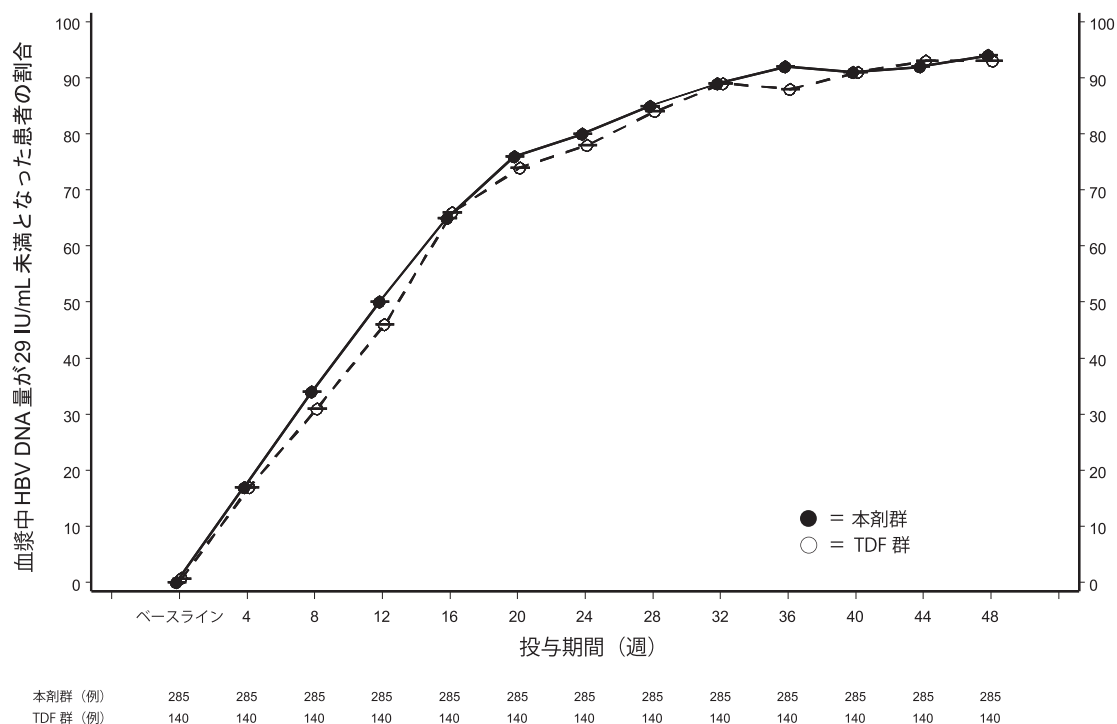
48週時点の血漿中HBV DNA量が29 IU/mL未満であった患者の割合（FAS）

	本剤群 (285例)	TDF群 (140例)	本剤群 vs TDF群
			群間差 [95%信頼区間] a
HBV DNA < 29 IU/mL	94.0% (268/285)	92.9% (130/140)	1.8% [-3.6%, 7.2%]

a. ベースライン時のHBV DNA量及び核酸アナログ治療歴の有無を層としたMantel-Haenszel検定

48週間で血漿中HBV DNA量が29 IU/mL未満となった患者の割合で評価したHBV DNAの抑制の動態は投与群間で類似していた。

血漿中HBV DNA量が29 IU/mL未満となった患者の割合（FAS）



48週時点の血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった患者の割合において、評価したすべての主要なサブグループについて、本剤群と TDF 群の間に統計学的な差は認められなかった。

サブグループ別の 48 週時点の血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満の患者の割合 (FAS)

		本剤群 (285 例)	TDF 群 (140 例)	本剤群 vs TDF 群
				群間差 [95%信頼区間] <sup>a</sup>
年齢	< 50 歳	97.2% (171/176)	92.8% (64/69)	4.9% [-2.7%, 12.4%]
	≥ 50 歳	89.0% (97/109)	93.0% (66/71)	-4.4% [-13.9%, 5.0%]
性別	男性	93.6% (162/173)	93.0% (80/86)	0.6% [-6.7%, 7.9%]
	女性	94.6% (106/112)	92.6% (50/54)	2.8% [-6.5%, 12.0%]
人種	アジア	93.7% (192/205)	91.1% (92/101)	2.7% [-4.2%, 9.7%]
	アジア以外	95.0% (76/80)	97.4% (38/39)	-3.0% [-13.1%, 7.2%]
ベースラインの 血漿中 HBV DNA 量	< 7 log <sub>10</sub> IU/mL	96.1% (221/230)	92.2% (107/116)	3.8% [-1.9%, 9.6%]
	≥ 7 log <sub>10</sub> IU/mL	85.5% (47/55)	95.8% (23/24)	-10.4% [-25.2%, 4.5%]
地域	東アジア	96.5% (110/114)	90.6% (58/64)	6.1% [-2.8%, 15.0%]
	ヨーロッパ	94.5% (69/73)	97.2% (35/36)	-2.7% [-13.8%, 8.4%]
	北アメリカ	86.8% (46/53)	93.3% (28/30)	-6.9% [-22.8%, 8.9%]
	その他	95.6% (43/45)	90.0% (9/10)	9.0% [NC]
ジェノタイプ	A/D	93.3% (98/105)	95.8% (46/48)	-2.9% [-12.3%, 6.6%]
	B/C	94.3% (165/175)	90.8% (79/87)	3.5% [-4.1%, 11.2%]
	その他	(5/5)	(5/5)	NC [NC]
ベースラインの ALT 値 <sup>b</sup>	≤ 基準範囲上限	93.9% (46/49)	89.5% (17/19)	5.5% [NC]
	> 基準範囲上限	94.1% (222/236)	93.4% (113/121)	0.8% [-5.0%, 6.6%]
ベースラインの FibroTest スコア	< 0.75	95.2% (237/249)	92.4% (110/119)	3.2% [-2.6%, 9.1%]
	≥ 0.75	87.1% (27/31)	95.0% (19/20)	-6.2% [-29.3%, 17.0%]

NC = 算出せず

a. ベースライン時の HBV DNA 量及び核酸アナログ治療歴の有無を層とした Mantel-Haenszel 検定

b. 中央検査機関の基準に基づく

経口抗ウイルス薬による治療歴別の、本評価項目については、「V-5-(4)-1)-③経口抗ウイルス薬による治療歴が有効性に及ぼす影響」参照

### 日本人集団

日本人集団において、48 週時点の血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった患者は、本剤群 21 例中 20 例、TDF 群 6 例中 6 例であった。

本剤群における日本人集団の結果 [95.2% (20/21 例)] は、全体集団の結果 [94.0% (268/285 例)] と一致していた。

### 《ALT 正常化》

#### 全体集団

最大の解析対象集団のうち、ベースラインの ALT が基準範囲上限を上回った患者を母数とした場合、48 週時点で中央検査機関の基準\*に基づく ALT 正常化が認められた患者の割合は、本剤群 83.1% (196/236 例)、TDF 群 75.2% (91/121 例) であった (Cochran-Mantel-Haenszel 検定、 $p = 0.076$ )。American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) の基準\*\*に基づく場合、48 週時点で ALT 正常化が認められた患者の割合は、本剤群 49.6% (137/276 例)、TDF 群 31.9% (44/138 例) であり、本剤群が TDF 群より有意に高かった (Cochran-Mantel-Haenszel 検定、 $p < 0.001$ )。

### 日本人集団

日本人集団において、最大の解析対象集団のうち、ベースラインの ALT が基準範囲上限を上回った患者を母数とした場合、48 週時点で中央検査機関の基準\*に基づく ALT 正常化が認められた患者は、本剤群 16 例中 15 例、TDF 群 5 例中 5 例であった。AASLD の基準\*\*に基づく場合、48 週時点で ALT 正常化が認められた患者は、本剤群 20 例中 14 例、TDF 群 6 例中 3 例であった。

#### \* 中央検査機関の基準

18 歳以上 69 歳未満の男性 : 43 U/L 以下、69 歳以上の男性 : 35 U/L 以下、18 歳以上 69 歳未満の女性 : 34 U/L 以下、69 歳以上の女性 : 32 U/L 以下

#### \*\* AASLD の基準

男性 : 30 U/L 以下、女性 : 19 U/L 以下

### 《血清学的解析》

いずれの群においても 48 週までに HBs 抗原の消失は認められなかった。

### 《線維化の解析》

#### 全体集団

最大の解析対象集団における FibroTest スコアのベースラインからのわずかな低下が 48 週時点で両投与群で認められ、平均変化量 (標準偏差: SD) は本剤群  $-0.05 (0.108)$ 、TDF 群  $-0.03 (0.131)$  であった (分散分析、 $p = 0.028$ )。この 48 週時点の FibroTest スコアの変化の臨床的意義は不明である。

### 日本人集団

日本人集団における FibroTest スコアのベースラインから 48 週までの平均変化量 (SD) は本剤群  $-0.07 (0.111)$ 、TDF 群  $-0.12 (0.266)$  であった。

#### 《薬剤耐性の検討》

48週時にウイルス学的ブレイクスルー（HBV DNA量が一度69 IU/mL未満となった後、2回の来院時に連続して69 IU/mL以上、又はHBV DNA量が最下値から1.0 log<sub>10</sub>以上増加）を認めた患者及び24週時以降に試験を中止し、中止時のHBV DNA量が69 IU/mL以上であった患者〔本剤群2/285例（0.7%）及びTDF群2/140例（1.4%）〕を対象とし、ポリメラーゼ/逆転写酵素領域のシーケンシング解析を行った。全体では4例（0.9%）がシーケンシング解析の対象となり、その内訳は3例（0.7%）が48週時でのウイルス学的ブレイクスルー、1例（0.2%）が24週時以降の中止かつ中止時のHBV DNA量69 IU/mL以上であった。本剤群の2例（48週時でのウイルス学的ブレイクスルー）では、いずれもポリメラーゼ/逆転写酵素領域の配列にベースラインからの変化は認められなかった。TDF群の2例（48週時でのウイルス学的ブレイクスルー1例、24週時以降の中止かつ中止時のHBV DNA量69 IU/mL以上1例）では、いずれも配列を決定できず、その理由として血漿中HBV DNA量が少なかったことが考えられた。全体として、いずれの投与群においても48週までの期間では、テノホビル（TFV）への耐性と関連するHBVポリメラーゼ/逆転写酵素領域のアミノ酸残基の置換は検出されなかった。（「VI-2-(2)-2薬剤耐性」参照）

#### <安全性>

##### 《有害事象及び副作用》

有害事象は本剤群285例中210例（73.7%）、TDF群140例中99例（70.7%）に発現した。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象（副作用）は、本剤群285例中39例（13.7%）、TDF群140例中26例（18.6%）であった。主な副作用は、本剤群では腹部膨満及び頭痛各5例（1.8%）、疲労及び悪心各4例（1.4%）であり、TDF群では悪心7例（5.0%）、疲労4例（2.9%）、関節痛並びに食欲減退及び頭痛各3例（2.1%）であった。副作用のほとんどはグレード\*1又は2であった。グレード3の副作用は本剤群では不眠症、関節痛、頭部不快感、及び異常感1例（0.4%）、アミラーゼ増加1例（0.4%）、ALT増加1例（0.4%）の計3例が認められ、TDF群ではALT増加1例（0.7%）が認められた。グレード4の副作用の発現は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群3例（1.1%）、TDF群2例（1.4%）に発現した。また、投与期間中の死亡例は認められなかったが、TDF群の1例において、投与中止9日後（投与開始392日）に肝細胞癌による死亡が認められた。本件は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。重篤な有害事象は、本剤群14例（4.9%）、TDF群9例（6.4%）に発現し、いずれも治験担当医師により治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。

\*：有害事象に関する Gilead Sciences, Inc.が設定したグレード評価は、Division of AIDS (DAIDS) のグレード評価と同じであり、中央検査機関の基準範囲に合わせるために特定の検査項目の基準値を修正しているが、有害事象のグレード評価は同一である。

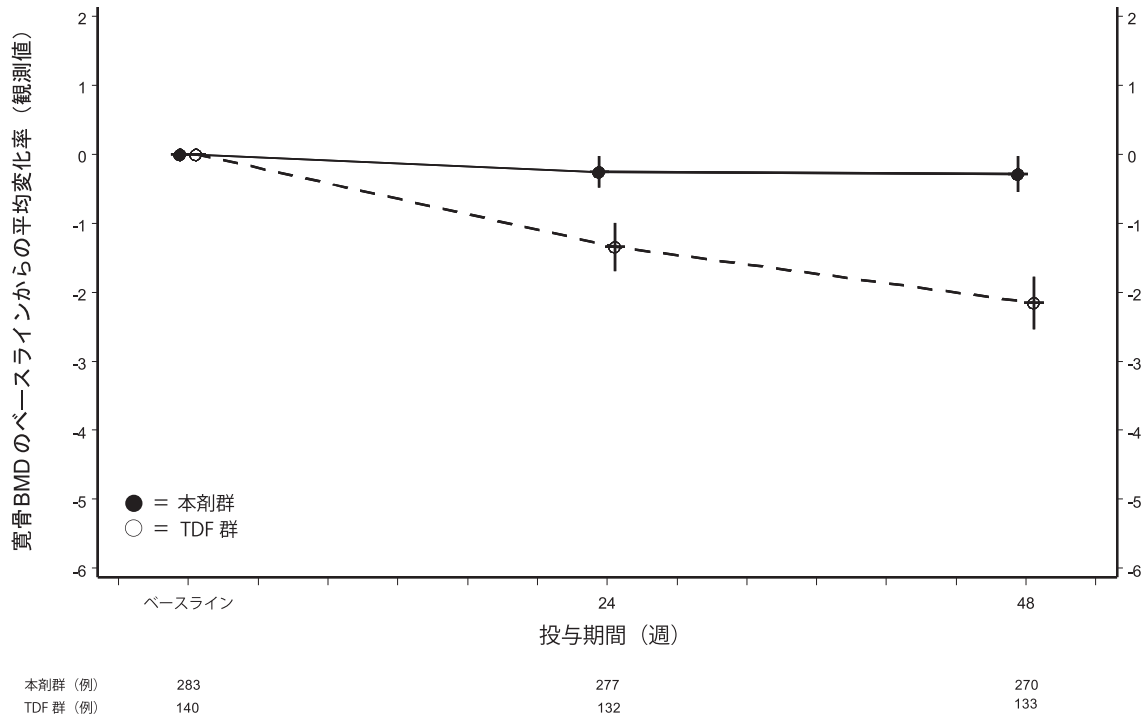
##### 《骨に対する安全性》

骨関連の有害事象が、本剤群17例（6.0%）、TDF群6例（4.3%）に発現し、骨折は、本剤群の3例（1.1%）に発現し、TDF群の患者には認められなかった。すべての骨折が治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

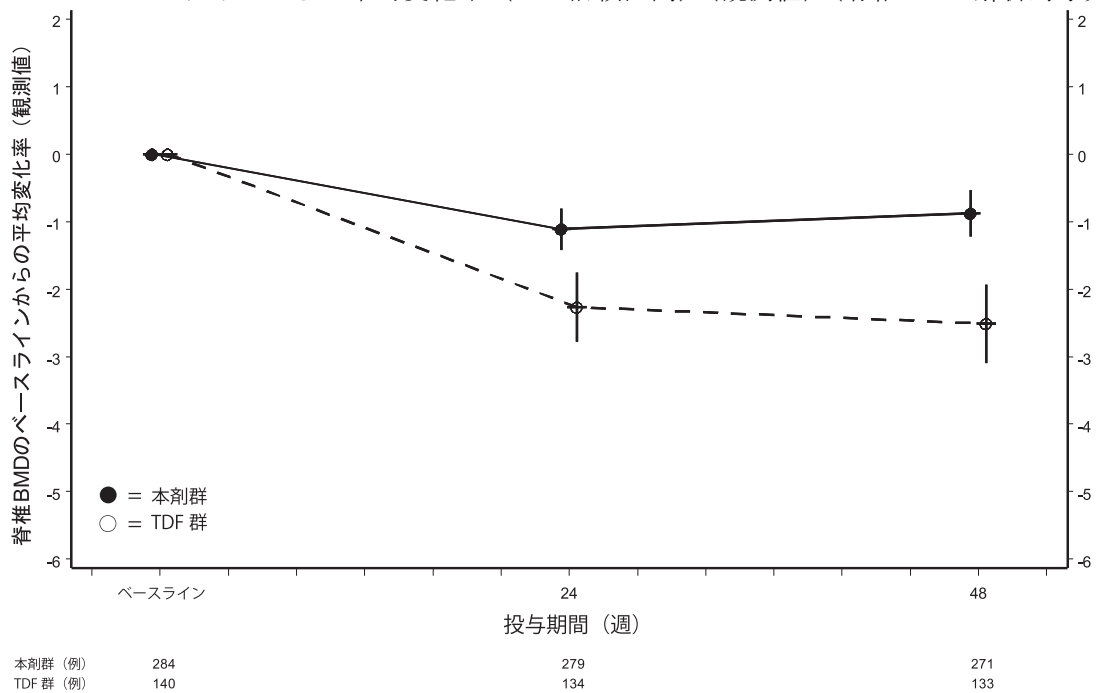
二重エネルギーX線吸収測定法（DXA）解析対象集団において、24週時点の骨密度（BMD）のベースラインからの平均変化率（SD）は、寛骨（大腿骨近位部）では本剤群-0.257%（1.8861%）、TDF群-1.344%（1.9945%）であり、脊椎では本剤群-1.113%（2.5845%）、TDF群-2.267%（2.9502%）であった。48週時点のBMDのベースラインからの平均変化率（SD）は、寛骨（大腿骨近位部）では本剤群-0.288%（2.1448%）、TDF群-2.156%（2.1672%）であり、脊椎では本剤群-0.876%（2.8558%）、TDF群-2.514%（3.3558%）であった（24週及び48週時点の2群間の差：分散分析、 $p < 0.001$ ）。

また、48週時点の寛骨（大腿骨近位部）BMDが3%を超えて低下した患者の割合は、本剤群10.0%（27/270例）、TDF群33.1%（44/133例）であり、脊椎BMDが3%を超えて低下した患者の割合は、本剤群22.1%（60/271例）、TDF群39.1%（52/133例）であった。

寛骨（大腿骨近位部）BMDのベースラインからの平均変化率（95%信頼区間）（観測値）  
 [寛骨（大腿骨近位部）DXA解析対象集団]



脊椎 BMD のベースラインからの平均変化率（95%信頼区間）（観測値）（脊椎 DXA 解析対象集団）

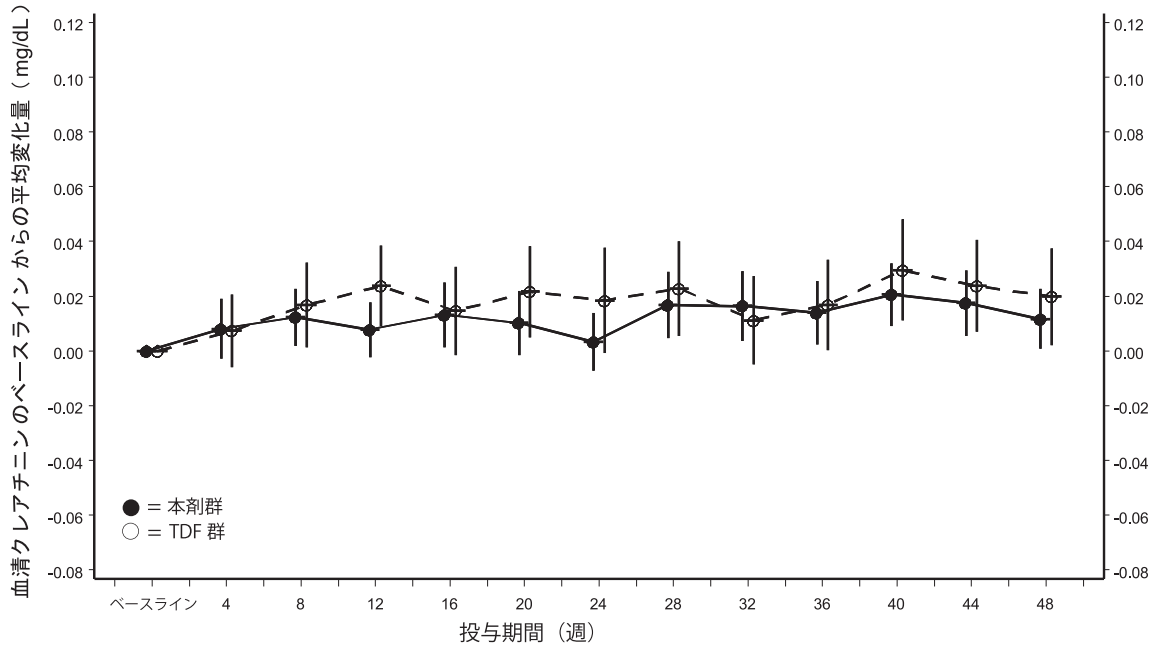


《腎臓に対する安全性》

本剤群では投与期間中に腎関連の重篤な有害事象又は腎関連の治験薬の中止に至った有害事象の発現は認められなかった。TDF 群の 1 例に尿路結石の重篤な有害事象が認められた。いずれの群においても、ファンコニー症候群をはじめとする近位腎尿細管機能障害の有害事象、腎不全及び急性腎不全の発現は認められなかった。

48 週時点の血清クレアチニンのベースラインからの平均変化量 (SD) は、本剤群 0.012 (0.0913) mg/dL、TDF 群 0.020 (0.1030) mg/dL であり、投与群間で有意差は認められなかった (共分散分析、 $p = 0.32$ )。

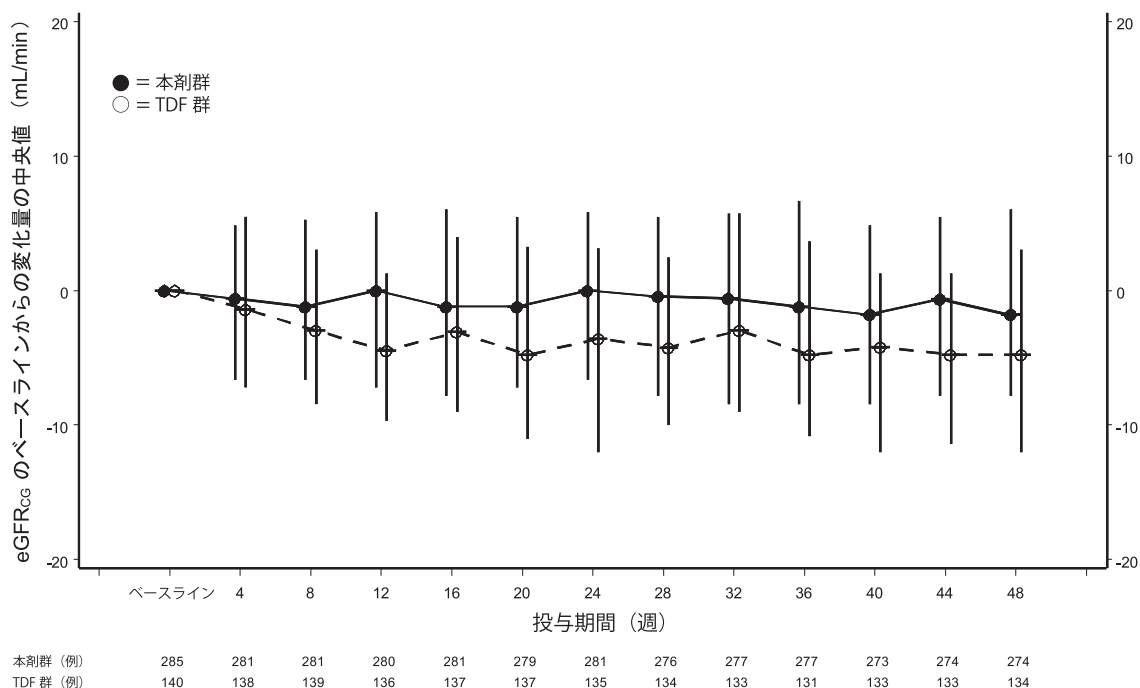
血清クレアチニンのベースラインからの平均変化量 (95%信頼区間) (観測値) (安全性解析対象集団)



本剤群 (例)	285	281	281	280	281	279	281	276	277	277	273	274	275
TDF 群 (例)	140	138	139	136	137	137	135	134	133	131	133	133	135

48 週時点の推算クレアチニン・クリアランス (eGFR<sub>CG</sub>) のベースラインからの変化量の中央値 (Q1、Q3) は、本剤群が-1.8 (-7.8、6.0) mL/分、TDF 群が-4.8 (-12.0、3.0) mL/分であった (Wilcoxon 順位和検定：両側、 $p = 0.004$ )。

eGFR<sub>CG</sub> のベースラインからの変化量の中央値 (Q1、Q3) (安全性解析対象集団)



48 週時点の血清クレアチニンのベースラインからの変化量に有意差が認められなかったため、投与期間中に発現した蛋白尿について正式な統計学的検定は実施しなかった。腎機能バイオマーカーについては、蛋白尿の 2 種類の定量的マーカーである尿中蛋白/クレアチニン比 (UPCR) 及び、尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR) のベースラインからの変化率 (中央値) について検討し、48 週時点において投与群間に有意差は認められなかった。近位尿細管機能障害のマーカーである尿中レチノール結合蛋白 (RBP) /クレアチニン比及び尿中  $\beta$ -2-ミクログロブリン/クレアチニン比のベースラインからの変化率の中央値 (Q1、Q3) は、本剤群では 0.5 (-21.7、30.2) % 及び 1.1 (-32.2、35.6) %、TDF 群では 26.3 (-9.6、87.8) % 及び 35.9 (-3.7、206.0) % であった (48 週時点の 2 群間の差: Wilcoxon 順位和検定: 両側、 $p < 0.001$ )。

48 週時点の腎機能バイオマーカー/尿中クレアチニン比 (安全性解析対象集団)

	ベースラインからの変化率 (中央値) (%) (Q1、Q3)		P 値 <sup>a</sup>
	本剤群 (285 例)	TDF 群 (140 例)	
UPCR (mg/g)	5.5 (-30.8, 48.3)	21.3 (-19.5, 79.3)	0.062
UACR (mg/g)	0.5 (-27.9, 37.5)	7.0 (-25.9, 39.1)	0.42
尿中 RBP/クレアチニン比 ( $\mu$ g/g)	0.5 (-21.7, 30.2)	26.3 (-9.6, 87.8)	< 0.001
尿中 $\beta$ -2-ミクログロブリン/ クレアチニン比 ( $\mu$ g/g)	1.1 (-32.2, 35.6)	35.9 (-3.7, 206.0)	< 0.001

a. Wilcoxon 順位和検定: 両側

② HBe 抗原陽性の B 型慢性肝疾患患者を対象とした国際共同第 3 相臨床試験 (GS-US-320-0110) 2)

目的	未治療及び既治療の HBe 抗原陽性の B 型慢性肝疾患患者*を対象に、48 週時点の本剤 25 mg 1 日 1 回投与とテノホビル ジソプロキシル fumarate (TDF) 300 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を比較する。 * : B 型慢性肝炎又は B 型代償性肝硬変患者
試験デザイン	二重盲検、ランダム化、非劣性、並行群間、国際共同* * : オーストラリア、ブルガリア、カナダ、フランス、香港、インド、イタリア、日本、ニュージーランド、ポーランド、ルーマニア、ロシア、シンガポール、スペイン、韓国、台湾、トルコ、英国及び米国で実施
対象	未治療及び既治療の HBe 抗原陽性の B 型慢性肝疾患患者* 有効性解析対象集団 (最大の解析対象集団 : FAS)、安全性解析対象集団 : 873 例 [本剤群 : 581 例 (日本人 35 例を含む)、TDF 群 : 292 例 (日本人 11 例を含む)] * : B 型慢性肝炎又は B 型代償性肝硬変患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>18 歳以上の男性及び女性 (妊婦及び授乳婦は除く)</li> <li>B 型慢性肝炎ウイルス感染患者 (6 ヶ月を超えて HBs 抗原が陽性)</li> <li>スクリーニング時に HBe 抗原陽性</li> <li>HBV DNA 量が <math>2 \times 10^4</math> IU/mL 以上</li> <li>血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が 60 U/L 超 (男性) 又は 38 U/L 超 (女性) かつ中央検査機関の基準範囲*上限の 10 倍以下 *中央検査機関の基準 18 歳以上 69 歳未満の男性 : 43 U/L 以下、69 歳以上の男性 : 35 U/L 以下、 18 歳以上 69 歳未満の女性 : 34 U/L 以下、69 歳以上の女性 : 32 U/L 以下</li> <li>Cockcroft-Gault 式による推算クレアチニン・クリアランス (eGFR<sub>CG</sub>) が 50 mL/分以上 等</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>HCV、HDV、HIV の共感染</li> <li>肝細胞癌の兆候がみられる</li> <li>肝非代償期が疑われる (腹水、脳症、静脈瘤出血等の病歴もしくは症状がある) 等</li> </ul>
試験方法*	患者を 2 : 1 の割合で以下の二つの投与群のいずれか一方に無作為割付けした。 <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤群 : テノホビル アラフェナミド (TAF) 25 mg 1 日 1 回 96 週間投与</li> <li>TDF 群 : TDF 300 mg 1 日 1 回 96 週間投与</li> </ul> ランダム化に際し、スクリーニング時の血漿中 HBV DNA 量 ( $8 \log_{10}$ IU/mL 未満、 $8 \log_{10}$ IU/mL 以上) 及び経口抗ウイルス薬 (OAV) による治療歴 (未治療又は既治療) を層別因子とした。 96 週間の二重盲検期間を完了した患者は、非盲検継続投与期間へ移行可能とし、本剤 25 mg 1 日 1 回投与を移行後最長 48 週間 (96 週から 144 週まで) 投与する。
試験期間	投与期間 : 96 週間 (ランダム化二重盲検投与) 継続投与期間 : 48 週間 (非盲検投与) 合計 144 週間
主要評価項目	有効性 <ul style="list-style-type: none"> <li>48 週時点の血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった患者の割合</li> </ul> 安全性 <ul style="list-style-type: none"> <li>48 週までの有害事象、臨床検査値、バイタルサイン</li> </ul>
副次評価項目	有効性 <ul style="list-style-type: none"> <li>生化学的解析 [ALT 正常化]</li> <li>血清学的解析 [HBe 抗原消失かつ HBe 抗体へのセロコンバージョン]</li> <li>線維化の解析 [FibroTest で評価した線維化のベースラインからの変化量]</li> <li>薬剤耐性変異出現率</li> </ul>



副次評価項目 (つづき)	<b>安全性</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 寛骨（大腿骨近位部）及び脊椎の骨密度（BMD）のベースラインからの変化率</li> <li>・ 血清クレアチニンのベースラインからの変化量</li> <li>・ 推算クレアチニン・クリアランス（eGFR<sub>CG</sub>）のベースラインからの変化量</li> <li>・ 蛋白尿発現率</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>
-----------------	---

※：当初のプロトコールでは 96 週間の二重盲検投与に引き続き最長 48 週間の非盲検投与へ移行することになっていたが、プロトコール改訂により、二重盲検投与期間は最長 144 週間まで延長され、非盲検継続投与期間を含む総投与期間は 384 週間とされた。

#### 《結果》

ランダム化された全例が 48 週の来院を完了又は 48 週の来院前に治験薬を中止した時点の試験結果を記述する。

#### ＜患者背景＞

患者背景及びベースライン特性は、投与群間で類似していた。年齢の中央値は、本剤群が 37 歳（範囲：18～69 歳）、TDF 群が 36 歳（18～68 歳）であった。最大の解析対象集団 873 例のうち、男性が 560 例（64.1%）、女性が 313 例（35.9%）であった。

ベースラインの血漿中 HBV DNA 量の中央値（Q1、Q3）は全体で 7.9（6.9、8.6）log<sub>10</sub> IU/mL であった。ベースラインの ALT 値が中央検査機関の基準範囲\*の上限を超えていた患者は、本剤群 537 例（92.4%）、TDF 群 268 例（91.8%）であった。ベースライン時の推算クレアチニン・クリアランス（eGFR<sub>CG</sub>）の中央値（Q1、Q3）は、本剤群で 108.6（94.9、128.4）mL/分、TDF 群で 109.2（93.0、128.7）mL/分であった。

インターフェロンの投与歴があった患者は、本剤群 78 例（13.4%）、TDF 群 28 例（9.6%）であった。

HBV ジェノタイプ別の患者の割合は、投与群間で類似していた。両投与群でベースライン時に最も多かった HBV ジェノタイプはジェノタイプ C で、本剤群 303 例（52.2%）、TDF 群 152 例（52.1%）であり、次いでジェノタイプ D で本剤群 134 例（23.1%）、TDF 群 63 例（21.6%）、ジェノタイプ B で本剤群 100 例（17.2%）、TDF 群 48 例（16.4%）であり、ジェノタイプ A は本剤群 39 例（6.7%）、TDF 群 25 例（8.6%）であった。ジェノタイプが E、F 又は不明であった患者はごく少数であり、ジェノタイプ E は本剤群 2 例（0.3%）、TDF 群 1 例（0.3%）であり、ジェノタイプ F は本剤群 3 例（0.5%）、TDF 群 2 例（0.7%）、ジェノタイプ不明は本剤群では認められず、TDF 群 1 例（0.3%）であった。

#### \*中央検査機関の基準

18 歳以上 69 歳未満の男性：43 U/L 以下、69 歳以上の男性：35 U/L 以下、18 歳以上 69 歳未満の女性：34 U/L 以下、69 歳以上の女性：32 U/L 以下

<有効性>

《48週時点の血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった患者の割合（主要評価項目）》

全体集団

48週時点の血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった患者の割合は、本剤群 63.9% (371/581 例)、TDF 群 66.8% (195/292 例) であり、群間差（本剤群－TDF 群：層別因子調整済み）は -3.6%（両側 95%信頼区間：-9.8%～2.6%）であった。群間差の両側 95%信頼区間の下限値が事前に定めた非劣性マージン（-10%）より大きかったため、本剤の TDF に対する非劣性が示された。

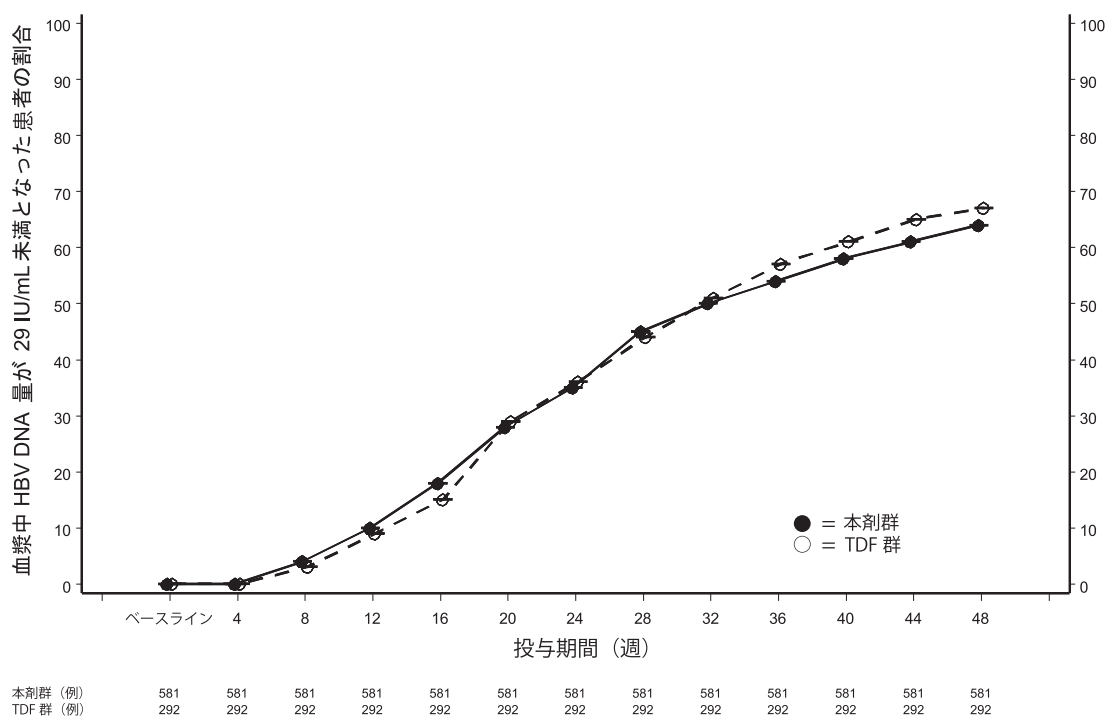
48 週時点の血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった患者の割合（FAS）

	本剤群 (581 例)	TDF 群 (292 例)	本剤群 vs TDF 群
			群間差 [95%信頼区間] <sup>a</sup>
HBV DNA < 29 IU/mL	63.9% (371/581)	66.8% (195/292)	-3.6% [-9.8%, 2.6%]

a. ベースライン時の HBV DNA 量及び核酸アナログ治療歴の有無を層とした Mantel-Haenszel 検定

48 週間で血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった患者の割合で評価した HBV DNA の抑制の動態は投与群間で類似していた。

血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった患者の割合（FAS）



48 週時点の血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった患者の割合において、評価したすべての主要なサブグループについて、本剤群と TDF 群との間に統計学的な差は認められなかった。

サブグループ別の 48 週時点の血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった患者の割合 (FAS)

		本剤群 (581 例)	TDF 群 (292 例)	本剤群 vs TDF 群
				群間差 [95%信頼区間] <sup>a</sup>
年齢	< 50 歳	63.5% (313/493)	68.8% (161/234)	-6.0% [-12.8%, 0.8%]
	≥ 50 歳	65.9% (58/88)	58.6% (34/58)	7.5% [-8.1%, 23.1%]
性別	男性	61.5% (228/371)	63.5% (120/189)	-0.9% [-8.9%, 7.0%]
	女性	68.1% (143/210)	72.8% (75/103)	-8.2% [-18.3%, 2.0%]
人種	アジア	66.6% (321/482)	69.8% (162/232)	-3.9% [-10.8%, 2.9%]
	アジア以外	50.5% (50/99)	55.0% (33/60)	-3.5% [-18.8%, 11.9%]
ベースラインの 血漿中 HBV DNA 量	< 8 log <sub>10</sub> IU/mL	82.2% (254/309)	82.0% (123/150)	0.1% [-7.4%, 7.5%]
	≥ 8 log <sub>10</sub> IU/mL	43.0% (117/272)	50.7% (72/142)	-7.6% [-17.8%, 2.5%]
地域	東アジア	72.5% (208/287)	75.9% (110/145)	-3.4% [-11.8%, 5.1%]
	ヨーロッパ	51.9% (54/104)	45.3% (24/53)	6.7% [-8.9%, 22.3%]
	北アメリカ	58.0% (51/88)	61.2% (30/49)	-5.7% [-22.3%, 11.0%]
	その他	56.9% (58/102)	68.9% (31/45)	-14.9% [-30.3%, 0.4%]
ジェノタイプ	A/D	50.3% (87/173)	52.3% (46/88)	-1.9% [-13.8%, 10.0%]
	B/C	69.7% (281/403)	73.5% (147/200)	-4.3% [-11.6%, 3.0%]
	その他	(3/5)	(2/4)	-16.7% <sup>b</sup> [NC]
ベースラインの ALT 値 <sup>c</sup>	≤ 基準範囲上限	59.1% (26/44)	70.8% (17/24)	-3.2% [-25.4%, 19.0%]
	> 基準範囲上限	64.2% (345/537)	66.4% (178/268)	-3.5% [-10.0%, 3.1%]
ベースラインの FibroTest スコア	< 0.75	63.7% (332/521)	66.2% (172/260)	-3.4% [-10.0%, 3.2%]
	≥ 0.75	68.9% (31/45)	77.3% (17/22)	-1.4% [-26.2%, 23.5%]

NC = 算出せず

a. ベースライン時の HBV DNA 量及び核酸アナログ治療歴の有無を層とした Mantel-Haenszel 検定

b. 例数が少ないため、確実な算出が不可能

c. 中央検査機関の基準に基づく

経口抗ウイルス薬による治療歴別の、本評価項目については、「V-5-(4)-1)-③経口抗ウイルス薬による治療歴が有効性に及ぼす影響」参照

### 日本人集団

日本人集団において、48週時点の血漿中HBV DNA量が29 IU/mL未満であった患者の割合は、本剤群 62.9% (22/35 例)、TDF 群 81.8% (9/11 例) であった。

本剤群における日本人集団の結果 (62.9%) は、全体集団の結果 [63.9% (371/581 例)] と一致していた。TDF 群における日本人集団の結果 (81.8%) は、全体集団の結果 [66.8% (195/292 例)] より高かったが、試験に組み入れられた日本人例数は限られていることから、臨床的に意味のある差異ではないと考えられる。

### 《ALT 正常化》

#### 全体集団

48週時点で中央検査機関の基準\*に基づく ALT 正常化が認められた患者の割合は、本剤群 71.5% (384/537 例)、TDF 群 66.8% (179/268 例) であった (Cochran-Mantel-Haenszel 検定、 $p = 0.18$ )。

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) の基準\*\*に基づく場合、ALT 正常化が認められた患者の割合は、8 週から 48 週を通じて本剤群の方が TDF 群と比較して統計学的に有意に高く、48 週時点で、本剤群 44.9% (257/572 例)、TDF 群 36.2% (105/290 例) であった (Cochran-Mantel-Haenszel 検定、 $p = 0.014$ )。

### 日本人集団

日本人集団において、48 週時点で中央検査機関の基準\*に基づく ALT 正常化が認められた患者の割合は、本剤群 84.8% (28/33 例)、TDF 群 70.0% (7/10 例) であった。AASLD の基準\*\*に基づく場合、48 週時点で ALT 正常化が認められた患者の割合は、本剤群 54.3% (19/35 例)、TDF 群 54.5% (6/11 例) であった。

#### \* 中央検査機関の基準

18 歳以上 69 歳未満の男性：43 U/L 以下、69 歳以上の男性：35 U/L 以下、18 歳以上 69 歳未満の女性：34 U/L 以下、69 歳以上の女性：32 U/L 以下

#### \*\* AASLD の基準

男性 30 U/L 以下、女性 19 U/L 以下

### 《血清学的解析》

#### 全体集団

48 週時点で、本剤群の 4 例 (0.7%) 及び TDF 群の 1 例 (0.3%) に HBs 抗原消失が認められた。本剤群の 4 例のうち 3 例には HBs 抗原のセロコンバージョンも認められたが、TDF 群では HBs 抗原のセロコンバージョンが認められた患者はいなかった。

48 週時点で HBe 抗原消失が認められた患者は、本剤群が 78 例 (13.8%)、TDF 群が 34 例 (11.9%) であった。48 週時点でセロコンバージョンを伴う HBe 抗原消失が認められた患者は、本剤群が 58 例 (10.3%)、TDF 群が 23 例 (8.1%) であった。

48 週時点で HBe 抗原消失/セロコンバージョンが認められた患者<sup>a</sup>の割合  
(血清学的評価が可能な解析対象集団)

	本剤群 (565 例)	TDF 群 (285 例)	本剤群 vs TDF 群	
			P 値 <sup>b</sup>	群間差 [95%信頼区間] <sup>c</sup>
HBe 抗原消失 <sup>d</sup>	13.8% (78/565)	11.9% (34/285)	0.47	1.8% [-3.0%, 6.5%]
HBe 抗原セロコンバージョン <sup>e</sup>	10.3% (58/565)	8.1% (23/285)	0.32	2.1% [-2.0%, 6.3%]

a. ベースライン時 HBe 抗原陽性及び HBe 抗体陰性又は不明の患者を含む

b. Cochran-Mantel-Haenszel 検定

c. Mantel-Haenszel 検定

d. ベースライン時 HBe 抗体陰性又は不明、かつ HBe 抗原陽性で、その後、HBe 抗原陰性が認められた患者

e. HBe 抗原消失かつベースライン時 HBe 抗体陰性又は不明で、その後、HBe 抗体陽性が認められた患者

#### 日本人集団

日本人集団では、いずれの投与群においても 48 週までに HBs 抗原消失は認められなかった。48 週時点で本剤群の 3/35 例 (8.6%) に HBe 抗原消失が認められ、1/35 例 (2.9%) が HBe 抗原のセロコンバージョンを達成した。TDF 群では HBe 抗原消失は認められなかった。

#### 《線維化の解析》

##### 全体集団

FibroTest スコアのベースラインからのわずかな低下が 48 週時点で両投与群で認められ、平均変化量 (標準偏差 : SD) は本剤群-0.07 (0.127)、TDF 群-0.04 (0.121) であった (分散分析、 $p = 0.007$ )。この 48 週時点の FibroTest スコアの変化の臨床的意義は不明である。

#### 日本人集団

日本人集団における FibroTest スコアのベースラインから 48 週までの平均変化量 (SD) は本剤群-0.06 (0.099)、TDF 群-0.02 (0.074) であった。

#### 《薬剤耐性の検討》

48 週時にウイルス学的ブレイクスルーを認めた患者及び 24 週時以降に試験を中止し、中止時の HBV DNA 量が 69 IU/mL 以上であった患者 [本剤群 22/581 例 (3.8%) 及び TDF 群 12/292 例 (4.1%)] を対象とし、ポリメラーゼ/逆転写酵素領域のシーケンシング解析を行った。全体では 34 例 (3.9%) がシーケンシング解析の対象となり、その内訳は 26 例 (3.0%) が 48 週時でのウイルス学的ブレイクスルー、8 例 (0.9%) が 24 週時以降の中止かつ中止時の HBV DNA 量 69 IU/mL 以上であった。本剤群 22 例 (48 週時でのウイルス学的ブレイクスルー 14 例、24 週時以降の中止かつ中止時の HBV DNA 量 69 IU/mL 以上 8 例) のうち 13 例ではポリメラーゼ/逆転写酵素領域の配列にベースラインからの変化は認められず、4 例では配列を決定できず、5 例では多型性部位に置換が認められた。TDF 群 12 例 (いずれも 48 週時でのウイルス学的ブレイクスルー) のうち 6 例ではポリメラーゼ/逆転写酵素領域の配列にベースラインからの変化は認められず、2 例では配列を決定できず、2 例では多型性部位に置換が認められ、2 例では保存部位に置換が認められた。本剤群では保存部位での置換は認められず、本剤群又は TDF 群において 2 例以上で検出された多型性部位での置換はなかった。全体として、いずれの投与群においても本試験の 48 週までの期間では、テノホビル (TFV) への耐性と関連する HBV ポリメラーゼ/逆転写酵素領域のアミノ酸残基の置換は検出されなかった。(「VI-2-(2)-2」薬剤耐性」参照)

#### <安全性>

##### 《有害事象及び副作用》

有害事象は本剤群 581 例中 398 例 (68.5%)、TDF 群 292 例中 192 例 (65.8%) に発現し、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象 (副作用) は、本剤群 84 例 (14.5%)、TDF 群 42 例 (14.4%) であった。主な副作用は、本剤群では悪心 13 例 (2.2%)、疲労 8 例 (1.4%) 及び頭痛 7 例 (1.2%) であり、TDF 群では悪心 9 例 (3.1%)、消化不良 6 例 (2.1%)、疲労及び頭痛各 5 例 (1.7%) であった。副作用のほとんどはグレード\*1 又は 2 であった。グレード 3 の副作用は本剤群では ALT 増加 2 例 (0.3%)、肝酵素上昇 1 例 (0.2%) の計 3 例に認められ、TDF 群では肝酵素上昇 1 例 (0.3%) が認められた。グレード 4 の副作用の発現は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 6 例 (1.0%)、TDF 群 3 例 (1.0%) で発現した。また、投与期間中の死亡例は認められなかったが、本剤群の 1 例において、投与中止 3 日後に H1N1 インフルエンザの合併症による死亡が認められた。本件は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。重篤な有害事象は、本剤群 22 例 (3.8%)、TDF 群 12 例 (4.1%) に発現し、いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

\* : 有害事象に関する Gilead Sciences, Inc. が設定したグレード評価は、Division of AIDS (DAIDS) のグレード評価と同じであり、中央検査機関の基準範囲に合わせるために特定の検査項目の基準値を修正しているが、有害事象のグレード評価は同一である。

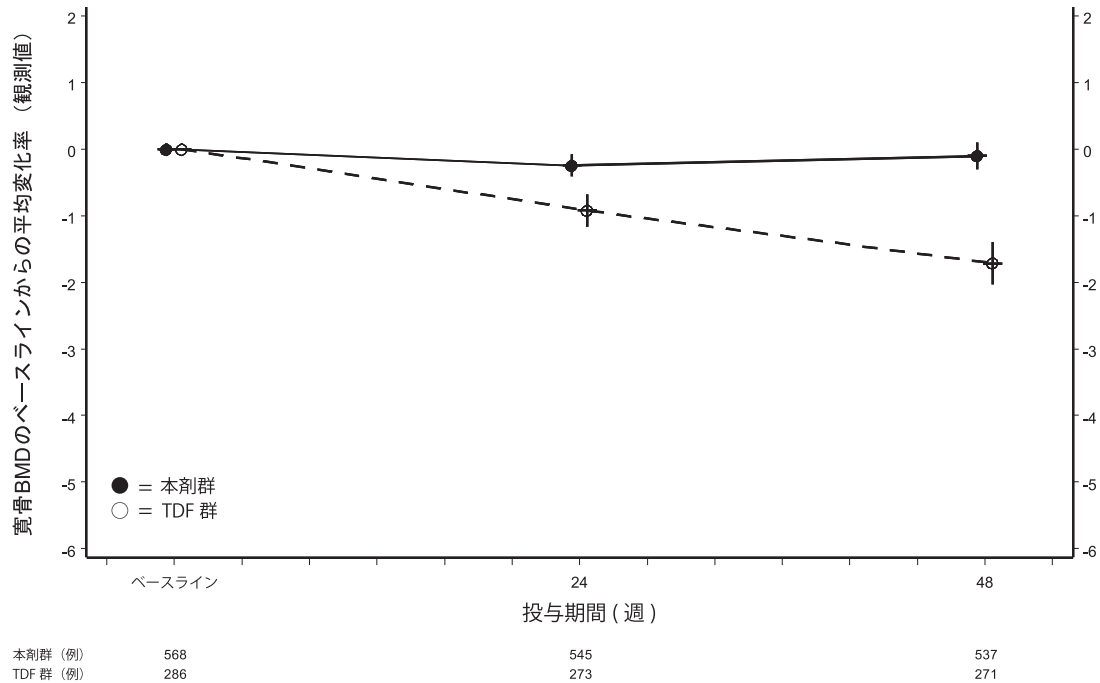
《骨に対する安全性》

骨関連の有害事象が、本剤群 15 例 (2.6%)、TDF 群 11 例 (3.8%) に発現し、骨折は、本剤群の 3 例 (0.5%) と TDF 群の 1 例 (0.3%) に発現した。すべての骨折が治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

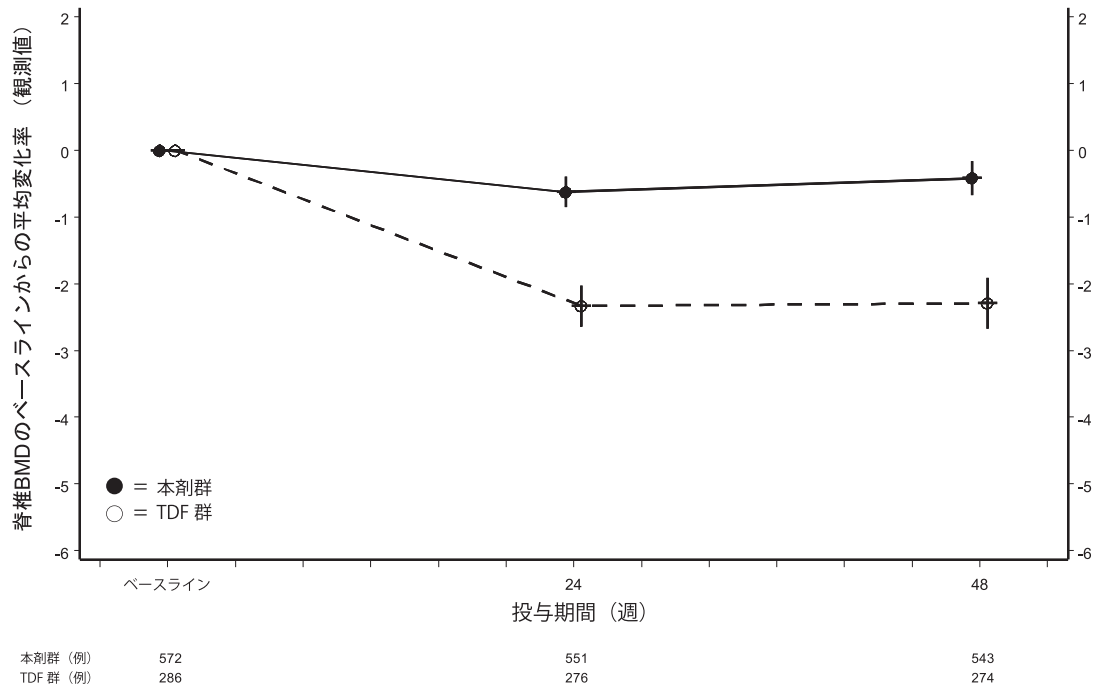
二重エネルギーX線吸収測定法 (DXA) 解析対象集団において、24 週時点の骨密度 (BMD) のベースラインからの平均変化率 (SD) は、寛骨 (大腿骨近位部) では本剤群-0.244% (1.8651%)、TDF 群-0.924% (2.0293%) であり、脊椎では本剤群-0.622% (2.6522%)、TDF 群-2.334% (2.5153%) であった。48 週時点の BMD のベースラインからの平均変化率 (SD) は、寛骨 (大腿骨近位部) では本剤群-0.100% (2.2912%)、TDF 群-1.715% (2.5723%)、脊椎では本剤群-0.417% (2.9343%)、TDF 群-2.294% (3.1331%) であった (24 週及び 48 週での 2 群間の差：分散分析、 $p < 0.001$ )。

また、48 週時点の寛骨 (大腿骨近位部) BMD が 3% を超えて低下した患者の割合は、本剤群 7.6% (41/537 例)、TDF 群 23.6% (64/271 例) であり、脊椎 BMD が 3% を超えて低下した患者の割合は、本剤群 18.2% (99/543 例)、TDF 群 37.6% (103/274 例) であった。

寛骨 (大腿骨近位部) BMD のベースラインからの平均変化率 (95%信頼区間) (観測値)  
[寛骨 (大腿骨近位部) DXA 解析対象集団]



脊椎 BMD のベースラインからの平均変化率 (95%信頼区間) (観測値) (脊椎 DXA 解析対象集団)

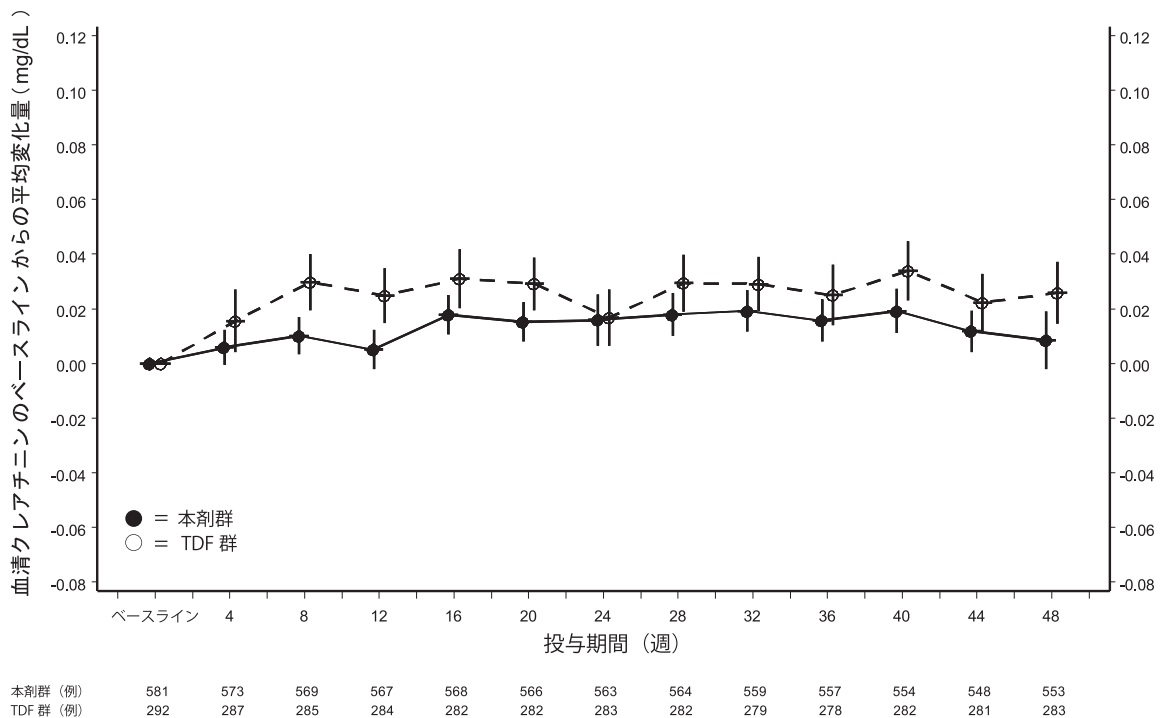


《腎臓に対する安全性》

いずれの群においても、投与期間中に腎関連の重篤な有害事象又は腎関連の治験薬の中止に至った有害事象の発現は認められなかった。本剤群の 1 例で、治験薬中止 2 日後に H1N1 インフルエンザの合併症による急性腎不全の重篤な有害事象が認められたが、治験担当医師により治験薬との関連はなしと判断された。ファンコニー症候群をはじめとする近位腎尿細管機能障害の有害事象及び腎不全の有害事象の発現は認められなかった。

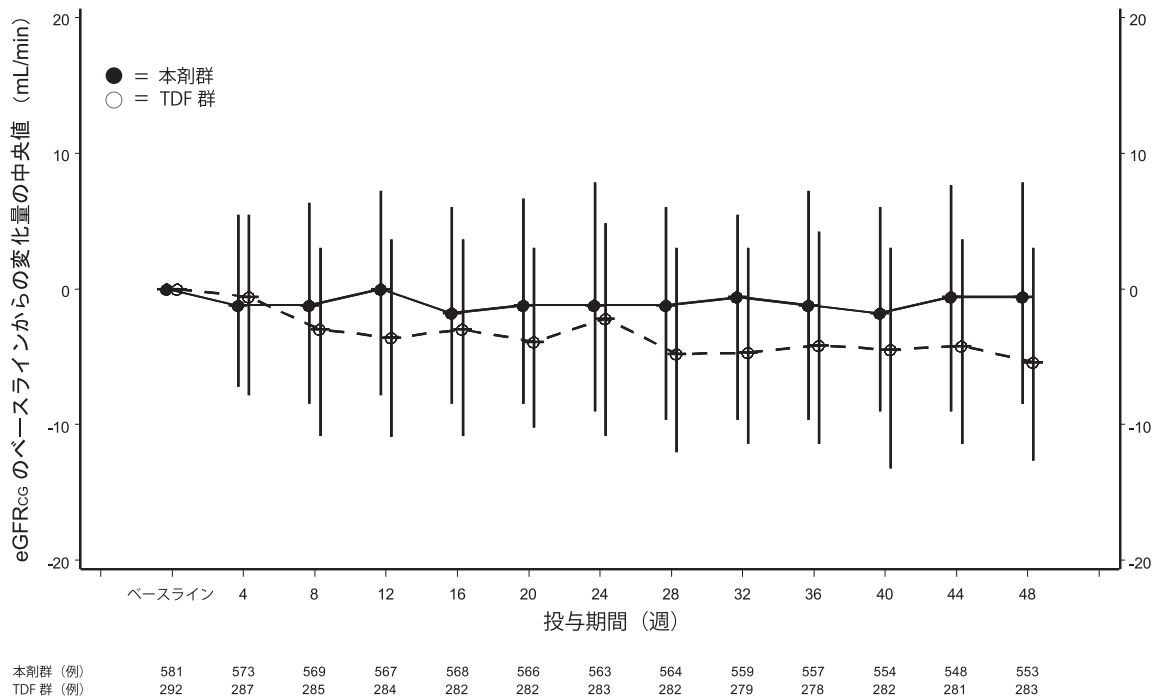
48 週時点の血清クレアチニンのベースラインからの平均変化量 (SD) は、本剤群が 0.009 (0.1238) mg/dL、TDF 群が 0.026 (0.0948) mg/dL であった (共分散分析、 $p = 0.020$ )。

血清クレアチニンのベースラインからの平均変化量 (95%信頼区間) (観測値) (安全性解析対象集団)



48週時点の推算クレアチニン・クリアランス (eGFR<sub>CG</sub>) のベースラインからの変化量の中央値 (Q1、Q3) は、本剤群が-0.6 (-8.4、7.8) mL/分、TDF 群が-5.4 (-12.6、3.0) mL/分であった (Wilcoxon 順位和検定：両側、p<0.001)。

eGFR<sub>CG</sub> のベースラインからの変化量の中央値 (Q1、Q3) (安全性解析対象集団)



48週までにグレード\*1以上の蛋白尿が記録された患者は、本剤群が158/577例(27.4%)、TDF群が65/286例(22.7%)であった (Wilcoxon 順位和検定：両側、p = 0.21)。

48週時点の蛋白尿に関する2種類の定量的マーカーである尿中蛋白/クレアチニン比 (UPCR) 及び尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR) のベースラインからの変化率 (中央値) について、投与群間に有意差は認められなかった。近位尿細管機能障害のマーカーである尿中レチノール結合蛋白 (RBP) /クレアチニン比及び尿中β-2-ミクログロブリン/クレアチニン比のベースラインからの変化率の中央値 (Q1、Q3) は、本剤群では-0.6 (-24.4、33.5) %及び-5.5 (-34.9、28.8) %、TDF 群では24.9 (-5.0、68.4) %及び40.0 (-5.1、129.1) %であった (48週時点の2群間の差：Wilcoxon 順位和検定：両側、p<0.001)。

\*：有害事象に関する Gilead Sciences, Inc.が設定したグレード評価は、Division of AIDS (DAIDS) のグレード評価と同じであり、中央検査機関の基準範囲に合わせるために特定の検査項目の基準値を修正しているが、有害事象のグレード評価は同一である。



48 週時点の腎機能バイオマーカー／尿中クレアチニン比（安全性解析対象集団）

	本剤群 (581 例)		TDF 群 (292 例)		P 値 <sup>a</sup>
	例数	ベースラインからの変化率 (中央値) (%) (Q1, Q3)	例数	ベースラインからの変化率 (中央値) (%) (Q1, Q3)	
UPCR (mg/g)	553	6.2 (-31.5, 62.4)	281	15.3 (-22.3, 71.9)	0.064
UACR (mg/g)	554	10.7 (-23.4, 49.7)	282	16.3 (-18.1, 75.4)	0.087
尿中 RBP／クレアチニン比 (µg/g)	552	-0.6 (-24.4, 33.5)	281	24.9 (-5.0, 68.4)	<0.001
尿中 β-2-ミクログロブリン／クレアチニン比 (µg/g)	550	-5.5 (-34.9, 28.8)	279	40.0 (-5.1, 129.1)	<0.001

a. Wilcoxon 順位和検定：両側

③経口抗ウイルス薬による治療歴が有効性に及ぼす影響

GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験に登録された患者のうち、経口抗ウイルス薬 (OAV) を単剤として 12 週間以上使用していた患者を前治療歴のある患者とし、1 種類の OAV を 12 週間以上使用していた患者を「1 OAV」、2 種類の異なる OAV による治療歴を有する患者 (2 種類の OAV をそれぞれ 12 週間以上使用) を「2 OAV」、3 種類以上の異なる OAV による治療歴を有する患者 (3 種類以上の OAV をそれぞれ 12 週間以上使用) を「≥3 OAV」と分類した。

48 週時点で血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった患者の割合を、前治療の OAV 別で解析した。

HBe 抗原陰性患者を対象とした GS-US-320-0108 試験では、前治療の OAV による有効性への有意な影響は認められず、未治療及び治療歴のある患者のいずれにおいても本剤群とテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 (TDF) 群で同程度の有効性が認められた。また、エンテカビル (ETV)、ラミブジン (LAM) 又は TDF の個別又は他の OAV との併用による 12 週間以上の前治療歴がある患者においても、本剤群と TDF 群との有効性は同程度であった。

GS-US-320-0108 試験：48 週時点で血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった患者の割合 (12 週間以上使用していた前治療薬剤別、最大の解析対象集団：FAS)

	本剤群 (285 例)	TDF 群 (140 例)	本剤群 vs TDF 群
			群間差 [95%信頼区間] <sup>a</sup>
≥1 OAV	50/54 (92.6%)	28/31 (90.3%)	2.0% [-12.2%, 16.3%]
≥2 OAV	15/16 (93.8%)	7/8	8.2% [-27.8%, 44.1%]
≥3 OAV	2/2	1/1	—
1 OAV	35/38 (92.1%)	21/23 (91.3%)	0.4% [-16.2%, 17.0%]
ADV	1/1	1/1	
CLE	1/1	1/1	
ETV	12/13 (92.3%)	4/4	
LAM	12/13 (92.3%)	8/9	
TDF	8/8	3/4	
TVB	1/2	4/4	

(つづき)

	本剤群 (285 例)	TDF 群 (140 例)	本剤群 vs TDF 群
			群間差 [95%信頼区間] <sup>a</sup>
2 OAV	13/14 (92.9%)	6/7	9.4% [-31.9%, 50.7%]
ADV, ETV	1/1	1/1	
ADV, LAM	0/0	1/1	
ADV, TDF	0/1	0/0	
CLE, ETV	0/0	1/1	
ETV, LAM	10/10 (100.0%)	1/1	
ETV, TDF	1/1	0/0	
ETV, TVB	1/1	0/0	
LAM, TDF	0/0	1/2	
LAM, TVB	0/0	1/1	
≥ 3 OAV	2/2	1/1	—
ADV, ETV, LAM	1/1	0/0	
ETV, LAM, TDF	1/1	1/1	

ADV = アデホビル ピボキシル、CLE = Clevudine (国内未承認)、ETV = エンテカビル、FAM = ファムシクロビル (国内適応外)、LAM = ラミブジン、TDF = テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、TVB = Telbivudine (国内未承認)

a : Mantel-Haenszel 検定

欠測の場合は治療不成功とみなす解析 (Missing = failure analysis)

HBe 抗原陽性患者を対象とした GS-US-320-0110 試験では、OAV を 12 週間以上使用していた治療歴のある患者全体の割合は投与群間で同程度 [本剤群 22.7% (132/581 例)、TDF 群 23.3% (68/292 例)] であった。12 週間以上「2 OAV」及び「≥ 3 OAV」を使用していた患者の割合の合計は本剤群 43.9% (58/132 例)、TDF 群 32.4% (22/68 例) であった。

12 週間以上の前治療歴がある患者を合計したとき、48 週時点で血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった患者の割合は、本剤群と TDF 群で同程度であった。

GS-US-320-0110 試験 : 48 週時点で血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった患者の割合 (12 週間以上使用していた前治療薬剤別、FAS)

	本剤群 (581 例)	TDF 群 (292 例)	本剤群 vs TDF 群
			群間差 [95%信頼区間] <sup>a</sup>
≥ 1 OAV	66/132 (50.0%)	36/68 (52.9%)	-3.5% [-17.8%, 10.7%]
≥ 2 OAV	28/58 (48.3%)	9/22 (40.9%)	12.0% [-11.8%, 35.8%]
≥ 3 OAV	8/18 (44.4%)	2/7	25.0% [-19.3%, 69.3%]
1 OAV	38/74 (51.4%)	27/46 (58.7%)	-10.9% [-28.9%, 7.0%]
ADV	0/0	1/1	
CLE	0/1	0/0	
ETV	14/28 (50.0%)	10/19 (52.6%)	
FAM	0/1	0/0	
LAM	9/18 (50.0%)	6/11 (54.5%)	
TDF	7/18 (38.9%)	6/11 (54.5%)	
TVB	8/8	4/4	
2 OAV	20/40 (50.0%)	7/15 (46.7%)	6.4% [-23.9%, 36.6%]
ADV, ETV	4/8	1/2	
ADV, LAM	3/7	0/1	
ADV, TDF	0/1	1/2	
ADV, TVB	1/1	0/0	
CLE, ETV	3/4	0/0	
ETV, LAM	7/10 (70.0%)	3/4	
ETV, TDF	1/2	0/3	

(つづき)

	本剤群 (581 例)	TDF 群 (292 例)	本剤群 vs TDF 群
			群間差 [95%信頼区間] <sup>a</sup>
ETV, TVB	1/3	0/0	
LAM, TDF	0/2	1/2	
LAM, TVB	0/1	0/0	
TDF, TVB	0/1	1/1	
≥ 3 OAV	8/18 (44.4%)	2/7	25.0% [-19.3%, 69.3%]
ADV, CLE, LAM	0/1	0/0	
ADV, ETV, LAM	2/5	2/3	
ADV, ETV, TDF	0/0	0/1	
ADV, LAM, TDF	2/2	0/0	
ADV, LAM, TVB	0/1	0/0	
ADV, TDF, TVB	1/1	0/0	
ETV, LAM, TDF	2/4	0/1	
ETV, TDF, TVB	0/1	0/1	
LAM, TDF, TVB	1/1	0/0	
ADV, ETV, LAM, TDF	0/2	0/0	
ETV, LAM, TDF, TRU	0/0	0/1	

ADV = アデホビル ピボキシル、CLE = Clevudine (国内未承認)、ETV = エンテカビル、FAM = ファムシクロビル (国内適応外)、LAM = ラミブジン、TDF = テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、TRU = 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合剤 (国内適応外)、TVB = Telbivudine (国内未承認)

a : Mantel-Haenszel 検定

欠測の場合は治療不成功とみなす解析 (Missing = failure analysis)

使用期間を問わず、過去にテノホビル アラフェナミド (TAF) 又は TDF を使用していた患者を除外して、前治療の有無別に 48 週時点の有効性を評価した。OAV での 12 週間以上の前治療歴を基準とした治療歴のある患者は、GS-US-320-0108 試験では 66 例 (本剤群 42 例、TDF 群 24 例)、GS-US-320-0110 試験では 137 例 (本剤群 94 例、TDF 群 43 例) であり、前治療なしの患者は、GS-US-320-0108 試験では 338 例 (本剤群 229 例、TDF 群 109 例)、GS-US-320-0110 試験では 663 例 (本剤群 442 例、TDF 群 221 例) であった。その結果、GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験における前治療ありの患者及び前治療なしの患者のいずれにおいても、48 週時点で血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった患者の割合は、本剤群と TDF 群で同程度であった。また、治療歴がある患者での有効性は、本剤群及び TDF 群のいずれにおいても、治療歴のある患者全体 (各試験の「≥ 1 OAV」に分類された患者) での有効性に比べて高かった。

48 週時点で血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった患者の割合  
(前治療の有無別、TAF 又は TDF を使用していた患者を除外した FAS)

	GS-US-320-0108		GS-US-320-0110	
	本剤群 (271 例)	TDF 群 (133 例)	本剤群 (536 例)	TDF 群 (264 例)
前治療あり	95.2% (40/42)	95.8% (23/24)	52.1% (49/94)	58.1% (25/43)
群間差 [95%信頼区間] <sup>a</sup>	-0.3% [-13.4%, 12.9%]		-5.1% [-22.3%, 12.1%]	
前治療なし	94.3% (216/229)	93.6% (102/109)	68.1% (301/442)	71.0% (157/221)
群間差 [95%信頼区間] <sup>a</sup>	1.0% [-13.4%, 12.9%]		-3.5% [-10.4%, 3.4%]	

a : Mantel-Haenszel 検定

欠測の場合は治療不成功とみなす解析 (Missing = failure analysis)

2) 安全性試験  
該当資料なし

(5) 患者・病態別試験  
「VII-10-(1)腎機能障害患者」、「VII-10-(2)肝機能障害患者」参照

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

a) 使用成績調査（実施中）

本調査は、本剤による治療を受ける B 型慢性肝疾患患者を対象として、製造販売後の使用実態下での日本人における本剤の安全性と有効性に関する情報を収集及び評価することを目的とする。

b) 製造販売後臨床試験（GS-US-320-0108、GS-US-320-0110）（実施中）

第 3 相試験（GS-US-320-0108、GS-US-320-0110）を本剤の製造販売承認後も製造販売後臨床試験として引き続き実施する。当該試験において、投与 384 週までの長期使用時の有効性及び安全性の情報を収集する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要  
該当しない

(7) その他  
該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

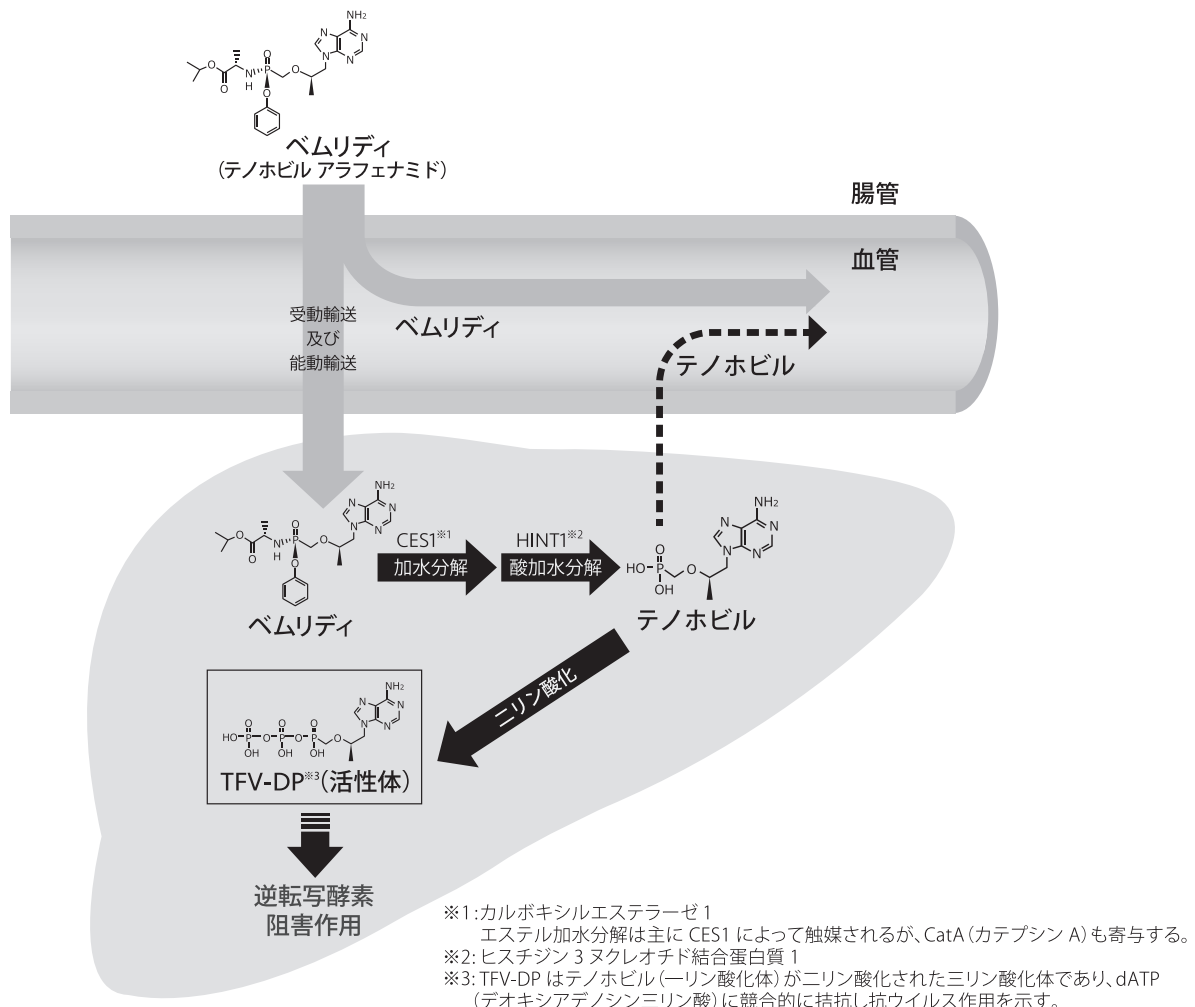
テノホビル ジソプロキシルフェマル酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>7)-18)</sup>

テノホビル アラフェナミド (TAF) はテノホビル (2'-デオキシアデノシンーリン酸アナログ、TFV) をホスホンアミデートで修飾したプロドラッグである。TAF は、受動輸送及び肝取込みトランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3 により初代肝細胞に取り込まれる。TAF は、初代肝細胞内では主にカルボキシルエステラーゼ 1 により、末梢血単核球やその他のヒト免疫不全ウイルス (HIV) 標的細胞内では主にカテプシン A による加水分解を受ける。細胞内の TFV はリン酸化されて活性代謝物であるテノホビル二リン酸 (TFV-DP) となる。TFV-DP は、B 型肝炎ウイルス (HBV) の逆転写酵素によりウイルス DNA 鎖へと取り込まれ、HBV の複製を阻害し、ウイルス DNA 鎖の伸長は停止する。TFV は HBV 及び HIV (HIV-1 及び HIV-2) に特異的に作用する。TFV-DP のミトコンドリア DNA ポリメラーゼ $\gamma$ を含むほ乳類の DNA ポリメラーゼに対する阻害作用は非常に弱く、ミトコンドリア DNA アッセイを含む複数の *in vitro* 試験成績では、ミトコンドリアに対する毒性は認められていない。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用

- ① 野生型 HBV 臨床分離株に対するテノホビル アラフェナミド (TAF) の活性 (*in vitro*)<sup>19)</sup>  
 肝細胞株 (HepG2 細胞) を用いて、野生型ジェノタイプ A~H の HBV 臨床分離株に対する TAF の抗ウイルス活性を評価した。TAF は野生型ジェノタイプ A~H の HBV 臨床分離株に対して同程度の抗 HBV 活性を示し、全株に対する TAF の 50%効果濃度 (EC<sub>50</sub>) 値は 34.7~134.4 nmol/L の範囲であり、平均 EC<sub>50</sub> 値は 86.6 nmol/L であった。HepG2 細胞に対する 50%細胞毒性濃度 (CC<sub>50</sub>) 値は 44400 nmol/L 超であった。

野生型ジェノタイプ A~H の HBV 臨床分離株に対する TAF の抗ウイルス活性

タイプ	ジェノタイプ	HBe 抗原	クローン	TAF	
				EC <sub>50</sub> (nmol/L)	Control に対する平均 EC <sub>50</sub> 値の比
HBV	A	-	完全長	112.0	1.1
	B	-	完全長	109.3	1.1
	C	+	完全長	107.5	1.1
			完全長	64.6	0.6
	D	-	完全長	70.5	0.7
			完全長	62.8	0.6
	E	-	完全長	134.4	1.3
	F	-	pol/RT	92.5	0.9
	G	-	pol/RT	120.4	1.2
			pol/RT	43.8	0.4
H	-	pol/RT	34.7	0.3	
Control*	N/A	完全長	102.3	1.0	

+ = 陽性、- = 陰性、N/A = 該当なし、pol/RT = ポリメラーゼ/逆転写酵素

\* Control (ジェノタイプ A)

- ② 既存の核酸系逆転写酵素阻害剤 [N(t)RTI] との併用によるテノホビル (TFV) の抗 HBV 活性 (*in vitro*)<sup>20)</sup>

テトラサイクリン誘導プロモーターの制御下で HBV を発現する肝細胞株 (HepAD38 細胞) において、TFV を既存の N(t)RTI と併用したときの抗 HBV 活性を評価した。

4 日間の薬物処理後、リアルタイム PCR (ポリメラーゼ連鎖反応試験) によって細胞内 HBV DNA を定量した。MacSynergy 分析及びアイソボログラム分析に基づきデータ解析を行った。TFV をラミブジン (LAM)、Telbivudine (TBV、国内未承認)、エンテカビル (ETV) 又はアデホビル (AFV) と併用した結果、相加的抗ウイルス効果が認められた。TFV とエムトリシタビン (FTC) の併用を評価した結果、MacSynergy 分析では相加効果が認められ、アイソボログラム分析では相加効果~軽微な相乗効果が認められた。検討したいずれの薬物の併用においても、細胞毒性又は拮抗作用は認められなかった。

既存の N(t)RTI との併用による TFV の抗 HBV 活性

TFV と併用した薬剤	MacSynergy 分析 <sup>a</sup>			アイソボグラム分析 <sup>b</sup>	
	効果量 [( $\mu\text{mol/L}$ ) <sup>2%</sup> ]		併用効果	D 値範囲	併用効果
	相乗効果	拮抗作用			
FTC	6	-2	相加	-0.25, -0.12	相加/相乗
LAM	7	-11	相加	-0.17, 0.12	相加
ETV	0	-10	相加	0.036, 0.24	相加
TBV*	4	-9	相加	0.066, 0.047	相加
AFV	2	-14	相加	-0.12	相加

\* 国内未承認

a. 併用効果の判定基準 [( $\mu\text{mol/L}$ )<sup>2%</sup>]

相加効果: -25 以上 25 未満、弱い相乗効果: 25 以上 50 未満、中程度の相乗効果: 50 以上 100 未満  
強い相乗効果: 100 以上、弱い拮抗作用: -50 以上 -25 未満、中程度の拮抗作用: -100 以上 -50 未満、  
強い拮抗作用: -100 未満

b. D 値は相加性の偏差であり、片側 t 検定による統計的評価の結果である。D 値が -0.2 と -0.1 の範囲にあるとき、軽微な相乗効果を示す

2) 薬剤耐性<sup>21),22)</sup>

持続的に HBV が増殖する確立した組織培養アッセイ系がないため、テノホビル アラフェナミド (TAF) に対する *in vitro* 耐性発現試験は実施していない。

国際共同第 3 相臨床試験 (GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110) の併合解析

二つの国際共同第 3 相臨床試験 (GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110) のウイルス学的データが得られた患者を対象として、ウイルス学的併合解析を実施した。全患者を対象としてベースライン時のポリメラーゼ/逆転写酵素領域の耐性変異の有無を確認した。48 週時までにウイルス学的ブレイクスルー (HBV DNA 量が一度 69 IU/mL 未満となった後、2 回の来院時に連続して 69 IU/mL 以上、又は HBV DNA 量が最下値から 1.0 log<sub>10</sub> 以上増加) に至った患者、又は 24 週時以降に早期中止し、中止時の HBV DNA 量が 69 IU/mL 以上であった患者を対象として、投与後のポリメラーゼ/逆転写酵素領域の塩基配列を解析した。日本人患者 2 例を含む、24 例中 20 例で HBV DNA の塩基配列が決定された。これらの分離株から、本剤への耐性と関連するアミノ酸の置換は検出されなかった。

また、両試験で投与開始前に核酸アナログに対する主要な薬剤耐性変異\*が検出された患者は、本剤群 4.7% [41/866 例、ラミブジン (LAM) 耐性関連変異 23 例、アデホビル ピボキシル (ADV) 耐性関連変異 10 例、エンテカビル (ETV) 耐性関連変異 5 例、LAM+ADV 耐性関連変異 3 例]、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) 群 6.7% (29/432 例、LAM 耐性関連変異 9 例、ADV 耐性関連変異 9 例、ETV 耐性関連変異 8 例、LAM 及び ADV 耐性関連変異 3 例) であった。これらの患者における投与 48 週時の HBV DNA 陰性化率 (血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満の患者の割合) は、本剤群 46.3% (19/41 例)、TDF 群 62.1% (18/29 例) であり、薬剤耐性変異が認められなかった患者の HBV DNA 陰性化率 [本剤群 75.7% (587/775 例)、TDF 群 76.5% (293/383 例)] と比較して低かった。投与開始前に核酸アナログに対する主要な薬剤耐性変異が検出された本剤群の患者で、特に HBV DNA 陰性化率が他の集団よりも低かった要因は明らかではないが、HBV DNA 陰性化を達成しなかった患者においても、TAF への低感受性を示すアミノ酸変異は検出されなかった。

以下に詳細を示す。

\* 主要な薬剤耐性変異

LAM 耐性関連変異: rtM204V/I/S、ADV 耐性関連変異: rtA181T/V、rtN236T、ETV 耐性関連変異: rtM204V/I、rtT184X、rtS202X、rtM250X

### 全体集団

二つの国際共同第3相臨床試験（GS-US-320-0108及びGS-US-320-0110）のうち、本剤群 866例、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）群 432例の計 1298例が併合解析に組み入れられた。

ベースライン時のポリメラーゼ/逆転写酵素領域の変異は、本剤群と TDF 群で類似していた。全体では、1298例中 1158例（89.2%、本剤群 775例、TDF 群 383例）が野生型に分類され、1298例中 140例（10.8%、本剤群 91例、TDF 群 49例）はポリメラーゼ/逆転写酵素領域に変異を有していた。ベースライン時の変異ではラミブジン（LAM）耐性変異が最も多く、1298例中 32例（2.5%）で認められた。また、HBV ジェノタイプの分布に本剤群と TDF 群とで差はみられず、両群ともジェノタイプ C が最も多く、全体で 1298例中 617例（47.5%）であった。

48週時点でウイルス学的ブレイクスルーを認めた全患者に加えて、24週以降に試験を中止し、中止時の HBV DNA 量が 69 IU/mL 以上であった全患者を対象として、ポリメラーゼ/逆転写酵素領域のシーケンシング解析を実施した。38例（2.9%）がシーケンシング解析の対象となり、48週時点でウイルス学的ブレイクスルーを認めた患者が 29例（2.2%）、24週以降に試験を中止し、中止時の HBV DNA 量が 69 IU/mL 以上であった患者が 9例（0.7%）であった。また、38例の投与群別の内訳は、本剤群 24例、TDF 群 14例であった。本剤群の 24例中 15例では、ポリメラーゼ/逆転写酵素領域の配列にベースラインからの変化はなく、4例で配列を決定できず、5例で多型性部位に置換が認められた。一方、TDF 群の 14例中 6例では、ポリメラーゼ/逆転写酵素領域の配列にベースラインからの変化はなく、4例で配列を決定できず、2例で多型性部位に置換が認められ、2例で保存部位に置換が認められた。48週間の試験期間を通じて、いずれの投与群においてもテノホビル（TFV）に対する耐性に関連した HBV ポリメラーゼ/逆転写酵素領域での変異は検出されなかった。

### 日本人集団

二つの国際共同第3相臨床試験（GS-US-320-0108及びGS-US-320-0110）の日本人患者のうち本剤群 56例、TDF 群 17例の計 73例が併合解析に組み入れられた。

ベースライン時のポリメラーゼ/逆転写酵素領域の変異の割合は、全体集団と類似していた。日本人集団では、73例中 68例（93.2%、本剤群 52例、TDF 群 16例）が野生型に分類され、73例中 5例（6.8%、本剤群 4例、TDF 群 1例）はポリメラーゼ/逆転写酵素領域に耐性変異を有していた。その内訳は、ラミブジン（LAM）耐性変異 2例（2.7%、本剤群）、アデホビル ピボキシル（ADV）耐性変異 1例（1.4%、TDF 群）、エンテカビル（ETV）耐性変異 1例（1.4%、本剤群）、その他耐性変異 1例（1.4%、本剤群）であった。また、HBV ジェノタイプの分布について、両群ともジェノタイプ C が最も多く [本剤群：96.4%（54/56例）、TDF 群：88.2%（15/17例）]、次いでジェノタイプ B [本剤群：3.6%（2/56例）、TDF 群：5.9%（1/17例）]、ジェノタイプ D [本剤群：0%、TDF 群：5.9%（1/17例）] であった。日本人集団では、ジェノタイプ A、E、F 又は H は認められなかった。

シーケンシング解析の対象となった 3例（4.1%）の投与群別の内訳は、本剤群 2例、TDF 群 1例であった。48週時点でウイルス学的ブレイクスルーを認めた患者が 2例（2.7%、本剤群及び TDF 群各 1例）、24週以降に試験を中止し、中止時の HBV DNA が 69 IU/mL 以上であった患者が 1例（1.4%、本剤群）であった。本剤群の 2例中 1例ではポリメラーゼ/逆転写酵素領域の配列にベースラインからの変化はなく、他の 1例では多型性部位に置換が認められた。TDF 群の 1例では多型性部位に置換が認められた。

全体集団と同様に、48週間の試験期間を通じて、いずれの投与群においても TFV に対する耐性に関連した HBV ポリメラーゼ/逆転写酵素領域のアミノ酸置換は検出されなかった。



3) 交差耐性 (*in vitro*)<sup>23)</sup>

核酸系逆転写酵素阻害剤に対する耐性変異を含む HBV に対するテノホビル アラフェナミド (TAF) の抗ウイルス活性を、アデホビル ピボキシル耐性 (ADV-R, n=5)、ラミブジン耐性 (LAM-R, n=3) 及びエンテカビル耐性 (ETV-R, n=3) 変異を導入した肝細胞株 (HepG2 細胞) を用いて評価した。TAF はすべての LAM-R (3/3 株) 及び ETV-R (3/3 株) 変異株並びにほとんどの ADV-R (4/5 株) 変異株に対して強力な抗 HBV 活性を示し、TAF の 50%効果濃度 (EC<sub>50</sub>) 値は野生型と比較して 2.0 倍未満であった。1 つの ADV-R 組換え体 (rtA181V + rtN236T) では、野生型と比較してわずかな TAF に対する感受性の低下 (EC<sub>50</sub> 値 3.7 倍) が認められた。一連の変異株の TAF に対する感受性変化は、若干のばらつきはあるがテノホビル (TFV) に対する感受性変化と類似していた。また、すべての LAM-R 及び ETV-R 変異株では、LAM (>48.8 倍) 及び ETV (>28.6 倍) に対する感受性がそれぞれ低下した。

核酸系逆転写酵素阻害剤に対する耐性変異を含む HBV 変異株に対する TAF の抗ウイルス活性

変異株	変異	野生株に対する EC <sub>50</sub> 値感受性変化 <sup>a,b</sup>			
		TAF	TFV	LAM	ETV
野生型	N/A	1.0	1.0	1.0	1.0
ADV-R	rtA181T <sup>c</sup>	1.7	0.9	-	-
	rtA181T <sup>d</sup>	1.1	0.6	-	-
	rtA181V	1.2	1.0	-	-
	rtN236T	1.4	0.6	-	-
	rtA181V + rtN236T	3.7	2.8	-	-
LAM-R	rtM204I	1.6	1.8	>48.8	-
	rtL180M + rtM204V	1.8	1.5	>48.8	-
	rtV173L + rtL180M + rtM204V	0.9	1.6	>48.8	-
ETV-R	rtL180M + rtM204V + rtT184G	1.7	1.2	-	>28.6
	rtL180M + rtM204V + rtS202G	1.5	0.9	-	>28.6
	rtL180M + rtM204V + rtM250V	1.2	1.5	-	>28.6

N/A = 該当なし

a. 感受性変化は野生型 (ジェノタイプ D) に対する平均 EC<sub>50</sub> 値の比を表す。

変異株 EC<sub>50</sub> 値 / 野生株 EC<sub>50</sub> 値

b. 野生型に対する EC<sub>50</sub> の平均値はそれぞれ、TAF : 99.1 nmol/L、TFV : 14.4 µmol/L、LAM : 4.1 µmol/L、ETV : 17.5 nmol/L であった。

c. rtA181T 変異は HBs 抗原における W172\*終止コドンの変異であった。

d. rtA181T 変異は HBs 抗原における W172L 変異であった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人（日本人）：単回投与試験<sup>4)</sup>

日本人健康成人 10 例に、テノホビル アラフェナミド (TAF) 25 mg を食後に単回経口投与したときの TAF 及びテノホビル (TFV) の薬物動態パラメータを下表に示す。

健康成人に TAF 25 mg を単回投与（食後）したときの血漿中薬物動態パラメータ

	TAF (10 例)	TFV (10 例)
$C_{max}$ (ng/mL) <sup>a</sup>	165 (57)	10.0 (23)
$t_{max}$ (h) <sup>b</sup>	1.25 (0.25, 2.50)	2.25 (1.50, 3.00)
$AUC_{inf}$ (ng·h/mL) <sup>a</sup>	213 (46)	305 (36)
$t_{1/2}$ (h) <sup>b</sup>	0.31 (0.24, 0.57)	44.29 (30.09, 55.29)

a : 平均値 (変動係数)、b : 中央値 (範囲)

##### 2) B 型慢性肝疾患患者（日本人、外国人）：母集団薬物動態解析<sup>24)</sup>

日本人及び外国人の B 型慢性肝疾患患者\*に TAF 25 mg を 1 日 1 回経口投与したときの母集団薬物動態解析に基づく推定では、定常状態における TAF (698 例) 及び TFV (856 例) の薬物動態は、日本人及び外国人で同程度であった。

\* : B 型慢性肝炎又は B 型代償性肝硬変患者

B 型慢性肝疾患患者に TAF 25 mg を 1 日 1 回投与したときの  
定常状態における TAF の薬物動態パラメータの推定値

TAF	日本人 (49 例)	外国人 (649 例)	全体 (698 例)
$AUC_{tau}$ (ng·h/mL)	213.8 (58.4)	215.7 (67.3)	215.5 (66.6)
$C_{max}$ (ng/mL)	176.5 (44.2)	177.7 (54.1)	177.6 (53.4)

平均値 (変動係数)

B 型慢性肝疾患患者に TAF 25 mg を 1 日 1 回投与したときの  
定常状態における TFV の薬物動態パラメータの推定値

TFV	日本人 (55 例)	外国人 (801 例)	全体 (856 例)
$AUC_{tau}$ (ng·h/mL)	363.2 (27.7)	319.0 (31.7)	321.9 (31.5)
$C_{max}$ (ng/mL)	19.5 (30.2)	17.0 (35.4)	17.2 (35.2)
$C_{tau}$ (ng/mL)	12.9 (28.5)	11.3 (33.2)	11.4 (33.0)

平均値 (変動係数)

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

##### 1) 食事の影響（外国人）<sup>25)</sup>

健康成人 40 例に、テノホビル アラフェナミド (TAF) 25 mg を高脂肪／高カロリー食摂取後（食後）及び空腹時に単回経口投与したとき、食後投与における TAF の曝露量 (AUC<sub>inf</sub>) は空腹時投与に比べ 68%増加し、t<sub>max</sub> の中央値は空腹時投与で 0.50 時間であったのに対し、食後投与では 1.00 時間であり、遅延が認められた。しかし、TAF の第 3 相臨床試験で安全性及び有効性が確認された TAF の曝露量[母集団薬物動態解析で得られた AUC の平均値(範囲、変動係数)が 215.5 ng·h/mL (56.6~2688.3 ng·h/mL、66.6)] の範囲内であったことを考慮すると、食後投与と空腹時投与でみられた TAF の薬物動態の差は臨床的に重要ではないと考えられた。

健康成人に TAF 25 mg を単回経口投与（空腹時及び食後）したときの血漿中薬物動態パラメータ

	TAF		幾何最小二乗平均比 (%) [90%信頼区間]
	食後 (40 例)	空腹時 (39 例)	
C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>a</sup>	252.6 (46.4)	266.3 (46.9)	94.3 [78.5, 113.3]
t <sub>max</sub> (h) <sup>b</sup>	1.00 (0.50, 1.50)	0.50 (0.25, 0.50)	—
AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL) <sup>a</sup>	288.9 (39.2)	171.5 (33.6)	167.5 [153.9, 182.4]
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>b</sup>	0.45 (0.40, 0.59)	0.35 (0.30, 0.42)	—

a : 平均値 (変動係数)、b : 中央値 (範囲)

##### 2) 併用薬の影響 (*in vitro*) <sup>26)</sup>

TAF はトランスポーター [P-糖蛋白 (P-gp) 及び乳癌耐性蛋白 (BCRP)] の基質である。*In vitro* では、TAF は OATP1B1 及び 1B3 の基質である。

「Ⅷ-7. 相互作用」参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

テノホビル アラフェナミド (TAF) の薬物動態を最もよく記述する母集団最終モデルは、0 次吸収及び 1 次吸収が連続する 2-コンパートメントモデルであった。NONMEM Version 7.3 を用いた混合効果モデルを適用し解析した。

### (2) 吸収速度定数

健康成人、B 型慢性肝疾患患者\*及び HIV 感染患者を対象に TAF 25 mg 又はエムトリシタビン /TAF 配合剤 (F/TAF) (200/25 mg) を経口投与したとき、吸収速度定数は  $6.24 \text{ h}^{-1}$  であった。

\* : B 型慢性肝炎又は B 型代償性肝硬変患者

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス (日本人、外国人)<sup>27)</sup>

健康成人、B 型慢性肝疾患患者\*及び HIV 感染患者を対象に TAF 25 mg 又は F/TAF (200/25 mg) を経口投与したとき、見かけの全身クリアランス (CL/F) は  $149 \text{ L/h}$  であった。

\* : B 型慢性肝炎又は B 型代償性肝硬変患者

### (5) 分布容積 (日本人、外国人)<sup>27)</sup>

健康成人、B 型慢性肝疾患患者\*及び HIV 感染患者を対象に TAF 25 mg 又は F/TAF (200/25 mg) を経口投与したとき、見かけの中央コンパートメントの分布容積 ( $V_c/F$ ) は  $88.9 \text{ L}$ 、末梢コンパートメントの分布容積 ( $V_p/F$ ) は  $8.28 \text{ L}$  であった。

\* : B 型慢性肝炎又は B 型代償性肝硬変患者

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析<sup>27)</sup>

### (1) 解析方法

健康成人、B 型慢性肝疾患患者\*及び HIV 感染患者を対象に、TAF 又は TAF 含有レジメンを投与した臨床試験 12 試験 (第 1 相臨床試験 8 試験、第 1b 相臨床試験 1 試験及び第 3 相臨床試験 3 試験) から得られた TAF 及びテノホビル (TFV) の薬物動態データ (TAF : 1268 例、5333 測定点、TFV : 1462 例、10938 測定点) を用いて母集団薬物動態解析を行った。

TAF 25 mg 単剤投与時とエムトリシタビン /TAF 配合剤 (F/TAF) (200/25 mg) 投与時の TAF の曝露量は同程度であったため、TAF 又は F/TAF 投与のデータを統合した。最終モデルは、TAF 及び TFV いずれについても 0 次及び 1 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルで記述された。

\* : B 型慢性肝炎又は B 型代償性肝硬変患者

### (2) パラメータ変動要因

最終モデルで検討された共変量は、TAF では、投与条件 (絶食下又は食後)、感染状態及び性別、TFV では、投与条件 (絶食下又は食後)、推定 eGFR 値、感染状態、性別及び人種 (黒人) であり、臨床的に有意な共変量は認められなかった。

#### 4. 吸収

「VII-1-(2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

TAFはP-糖蛋白(P-gp)の基質であり、腸管内のP-gp活性の変動は消化管刷子縁膜でのP-gp介在性のTAF循環に影響を及ぼす可能性があり、その結果として、TAFの吸収率も変動する可能性がある。

<参考><sup>28)</sup>

胆管カニューレ挿入イヌ(雄、n=3)に<sup>14</sup>C標識TAF 15 mg/kgを単回経口投与後の胆汁中排泄を検討した。投与後168時間までに投与量の42.7%、26.5%及び14.0%(いずれも平均値)がそれぞれ糞中、尿中及び胆汁中に排泄された。胆汁中及び尿中への排泄率から、少なくとも投与量の約41%が吸収されたことが示された。

#### 5. 分布

##### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考><sup>29)</sup>

CD-1マウス及びC57黒色マウス(雄、1時点あたり各n=1)に<sup>14</sup>C標識テノホビルアラフェナミド(TAF) 100 mg/kgを単回経口投与したとき、低濃度の放射能が脳に検出されたことから、若干の放射能が血液脳関門を通過することが示唆された。

##### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考><sup>30)</sup>

アカゲザル(雌、n=1)にテノホビル(TFV) 30 mg/kg/日を妊娠111日目から反復皮下投与し、妊娠115、127、134、140及び151日目に母体及び胎児から採血し、TFVの血清中濃度を測定した。TFVは胎盤を通過したが胎児における濃縮はみられず、TFVの胎児/母体血清中濃度比は $0.17 \pm 0.07$ であり、TFVの胎盤移行性が示された。

##### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考><sup>31)</sup>

アカゲザル(雌、n=2)にTFV 30 mg/kgを単回皮下投与したとき、乳汁中TFV濃度は、4時間後及び1時間後に $t_{max}$ に達した。乳汁中TFVの $C_{max}$ は、血清中 $C_{max}$ のそれぞれ4.4%及び2.0%であり、 $t_{1/2}$ は10.3時間及び10.9時間であった。乳汁中TFVの $AUC_{inf}$ は、血清中 $AUC_{inf}$ のそれぞれ18.6%及び21.5%であった。

##### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考><sup>29)</sup>

ビーグル犬(雄、1時点あたり各n=2)に<sup>14</sup>C標識TAF 15 mg/kg又は<sup>14</sup>C標識TAF 18.1 mg/kgを絶食下に単回経口投与したとき、放射能は各組織に広範に分布したが、脳脊髄液では検出されなかった。

(5) その他の組織への移行性 (外国人) <sup>32)</sup>

健康成人男性 8 例に <sup>14</sup>C 標識 TAF25 mg を単回経口投与したとき、放射能の全血/血漿の割合は、投与 0.25 時間後では 0.6 であったのに対し、投与 216 時間後では 2.4 に増加した。この結果より、血球からの放射能のクリアランスは血漿における放射能の推移に比べて遅いことが示唆された。血漿以外のコンパートメントへの TAF の分布については、臨床では評価されていない。

<参考><sup>29)</sup>

CD-1 マウス (雄、1 時点あたり n = 1) に <sup>14</sup>C 標識 TAF 100 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は最初の採取時点である投与 0.5 時間後までに各組織に広範に分布し、ほとんどの組織で投与後 1 時間までに最高濃度に達した。消化管を除いて、C<sub>max</sub> が高い値を示した組織は、肝臓、胆嚢、膀胱、横隔膜、腎皮質、腎臓及び腎髄質であり、C<sub>max</sub> が低い値を示した組織は、精巣、大脳、脂肪 (腹部)、脊髄及び脳髄質であった。

C57 黒色マウス (雄、1 時点あたり n = 1) に <sup>14</sup>C 標識テノホビル アラフェナミド (TAF) 100 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は最初の採取時点である投与後 0.5 時間までに各組織に広範に分布し、ほとんどの組織で投与 0.5 時間後までに最高濃度に達した。消化管を除いて、C<sub>max</sub> が高い値を示した組織は、肝臓、胆嚢、膀胱、腎皮質、腎臓、腎髄質及び横隔膜であった。C<sub>max</sub> が低い値を示した組織は、精巣、脊髄、大脳、脳髄質及び小脳であった。

また、C57 黒色マウスでは、CD-1 マウスに比べて、眼の水晶体、ブドウ膜及び眼球への曝露が高度であった。しかし、有色皮膚と白色皮膚の間での分布に差は認められなかったことから、放射能はメラニン含有組織に選択的に結合しないことが示された。

SD ラット及び Long Evans (LE) ラット (雄、1 時点あたり各 n = 1) に <sup>14</sup>C 標識 TAF 5 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能はほとんどの組織で最初の採取時点である投与 0.25 時間後に最高濃度に達した。C<sub>max</sub> が高い値を示した組織は、腎皮質、腎臓、腎髄質及び肝臓であった。一方、C<sub>max</sub> が低い値を示した組織は、SD ラットでは脳嗅葉、精嚢、眼の硝子体液、胸腺、眼球、精巣及びハーダー腺であり、LE ラットでは、骨、脳嗅葉、精嚢、脂肪 (腹部)、筋肉、眼の硝子体液及び眼球であった。ラットの眼球において、低濃度の放射能の一過性の曝露が認められたが、SD ラットでは投与 4 時間後、LE ラットでは投与 1 時間後には検出限界以下に減少した。SD ラットと LE ラットの間で、皮膚及び眼球を含めて、分布に差は認められなかったことから、メラニンへの結合はないことが示唆された。

ビーグル犬 (雄、1 時点あたり各 n = 2) に <sup>14</sup>C 標識 TAF 15 mg/kg を絶食下に単回経口投与した。グループ 1 では TAF 15 mg/kg を 4 日間投与後、5 日目に <sup>14</sup>C 標識 TAF 15 mg/kg を経口投与した。グループ 2 では <sup>14</sup>C 標識 TAF 15 mg/kg で単回投与した。

また、別試験においてビーグル犬 (雄、1 時点あたり n = 2) に <sup>14</sup>C 標識 TAF 18.1 mg/kg を絶食下に単回経口投与した。

放射能は各組織に広範に分布したが、高濃度の放射能が検出されたのは、腎臓、肝臓、消化管、脾臓、リンパ節及び末梢血単核球 (PBMC) であった。TAF 又は <sup>14</sup>C 標識 TAF を単回又は反復経口投与後、投与 24 時間後までに最も高濃度の放射能が検出されたのは、肝臓及び腎臓であった。TAF を反復投与後に <sup>14</sup>C 標識 TAF を単回投与したときの組織内放射能濃度は、<sup>14</sup>C 標識 TAF 単回投与のみの群に比べて高い値を示した。

(6) 血漿蛋白結合率 (外国人) <sup>33),34),35),36)</sup>

テノホビル (TFV) のヒト血漿蛋白結合率は 0.7%未満であり、0.01 µg/mL から 25 µg/mL の範囲で血漿中濃度の影響を受けなかった。臨床試験で採取した検体における TAF のヒト血漿蛋白結合率は約 80%であった。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路 7),8),9),24),32)

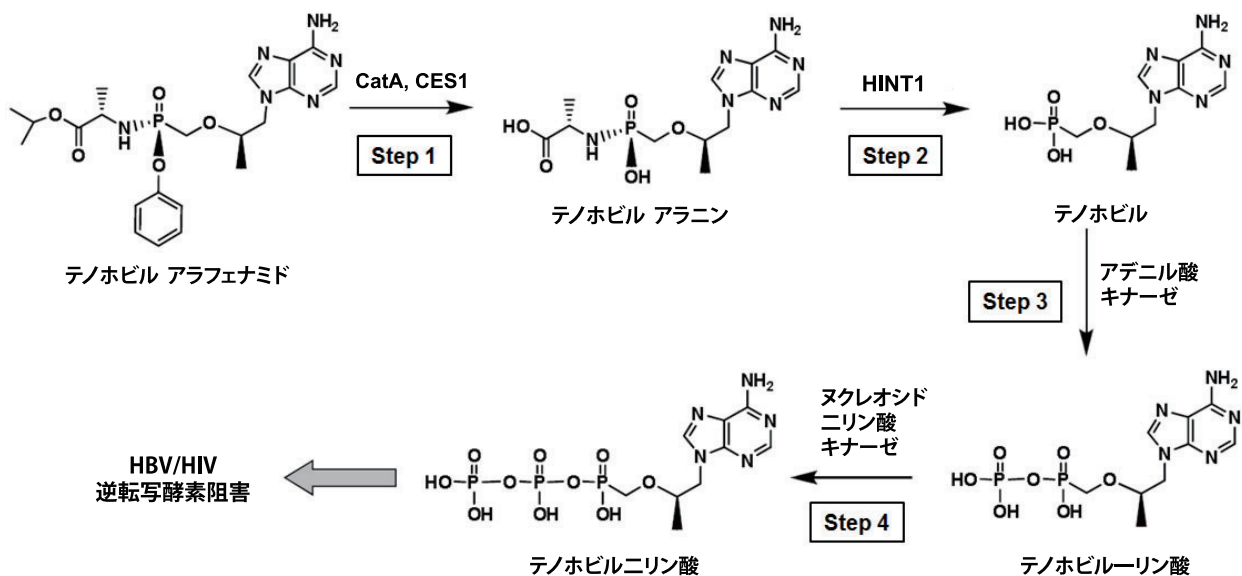
ヒトに経口投与された TAF は、投与量の 80%超が代謝により消失する。

TAF は、主として初代肝細胞内でカルボキシルエステラーゼ 1 を主要代謝酵素として加水分解されるほか、PBMC 及び他の HIV 標的細胞内でカテプシン A によって加水分解され、テノホビル アラニンとなる。更に加水分解を受けてテノホビルとなった後、アデニル酸キナーゼ及びヌクレオシドニリン酸キナーゼによって連続的にリン酸化され、薬理的に活性を有する代謝物であるテノホビルニリン酸となる。

B 型慢性肝疾患患者\*を対象とした臨床試験で TAF 25 mg を経口投与したとき、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) 300 mg 経口投与との比較で、血漿中テノホビル (TFV) 濃度は 89%低かった。

\* : B 型慢性肝炎又は B 型代償性肝硬変患者

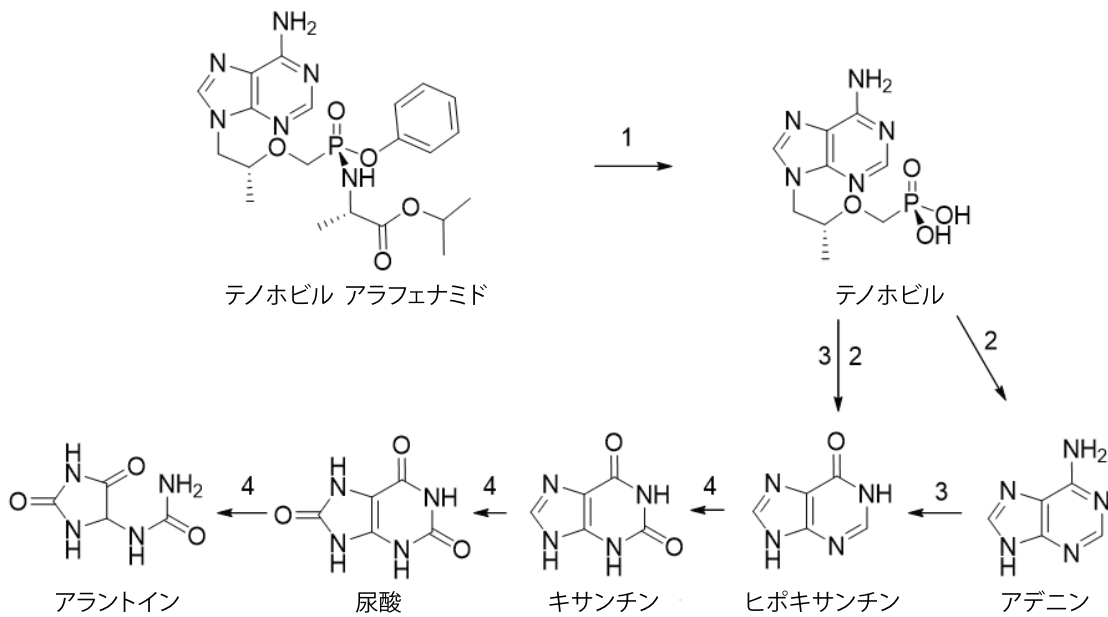
テノホビル アラフェナミド (TAF) の細胞内活性化経路



CatA : カテプシン A、CES1 : カルボキシルエステラーゼ 1、HINT1 : ヒスチジン 3 ヌクレオチド結合蛋白質 1

健康成人を対象とした試験で TAF25 mg を単回経口投与したとき、血漿中主代謝物は尿酸であり、総放射能の AUC<sub>1-96h</sub> の 73.9%を占めた。最初の血漿中放射能のピークである投与約 2 時間後では TAF が主に検出され、2 番目のピークである投与約 24~48 時間後では尿酸が主に検出された。上記以外に、キサンチン、ヒポキサンチン及びアデニン等の代謝物が微量検出されたが、これらは内因性プリン代謝物と同一であった。

ヒトにおける TAF の推定代謝経路



1 加水分解、2 脱アルキル化、3 脱アミノ化、4 酸化

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率<sup>37)</sup>

*In vitro* 試験において、テノホビル アラフェナミド (TAF) は CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 又は CYP2D6 によって代謝されなかったが、CYP3A4 によってわずかに代謝された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考><sup>7)</sup>

イヌへ TAF を経口投与したところ、初回通過効果における肝抽出率は投与量の約 65%であった。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物の活性：有り

「VII-6-(1) 代謝部位及び代謝経路」参照

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路 (外国人)<sup>32)</sup>

健康成人男性 8 例に <sup>14</sup>C 標識 TAF 25 mg を単回経口投与したとき、TAF は広範に代謝され、糞中及び尿中に排泄された。放射能の糞中及び尿中での総回収率 (n = 7) の平均値 (標準偏差: SD) は 84.4% (±2.45)、糞中排泄率 (n = 7) は 47.2% (±4.62)、尿中排泄率 (n = 8) は 36.2% (±5.62) であった。糞中及び尿中では主にテノホビル (TFV) として検出され、糞中及び尿中に排泄された放射能のそれぞれ 99%及び 86%を占めた。また、投与放射能の 1.41% (±0.561) が尿中に TAF として検出され、糞中では TAF は検出されなかった。TFV は腎臓での糸球体ろ過と尿細管への能動輸送の両方により排泄された。

(2) 排泄率

「VII-7-(1) 排泄部位及び経路」参照



- (3) 排泄速度  
該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報<sup>26)</sup>

*In vitro* 試験の結果、TAF は P-糖蛋白 (P-gp)、乳癌耐性蛋白 (BCRP)、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示されたが、TFV とは異なり、腎トランスポーターである OAT1 及び OAT3 の基質ではないことが示された。

9. 透析等による除去率<sup>38)</sup>

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) を単回投与したとき、TFV は血液透析により効率的に除去され、除去率は約 54%であった。腹膜透析で TFV が除去されるかどうかは不明である。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者 (外国人)<sup>34), 39)</sup>

重度腎機能障害 [Cockcroft-Gault 式による推算クレアチニン・クリアランス (eGFR<sub>CG</sub>) が 15 mL/分以上 30 mL/分未満として定義] を有する患者 14 例、並びに背景を一致させた健康成人 [推算クレアチニン・クリアランス (eGFR<sub>CG</sub>) ≥ 90 mL/分] 13 例に TAF 25 mg を朝食後単回経口投与したとき、健康成人との比較において、重度腎機能障害患者の TAF の AUC<sub>inf</sub>、AUC<sub>last</sub> 及び C<sub>max</sub> は、それぞれ 1.9 倍、1.9 倍及び 1.8 倍であった。また、TFV の AUC<sub>inf</sub>、AUC<sub>last</sub> 及び C<sub>max</sub> は、それぞれ 5.7 倍、5.5 倍及び 2.8 倍であった。推算クレアチニン・クリアランス (eGFR<sub>CG</sub>) が 15 mL/分未満の腎機能障害患者における TAF の薬物動態は検討されていない。

重度の腎機能障害患者及び健康成人の TAF 及び TFV の薬物動態パラメータ

		平均値 (変動係数)		幾何最小二乗平均*比 (%) [90%信頼区間]
		重度の腎機能障害患者 (14 例)	健康成人 (13 例)	
TAF	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	513.2 (47.3)	267.3 (49.2)	191.9 [137.81, 267.18]
	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	510.6 (47.4)	265.9 (49.5)	192.3 [137.8, 268.2]
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	363.7 (65.7)	198.8 (62.1)	179.4 [123.7, 260.2]
TFV	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	2073.8 (47.1)	342.6 (27.2)	573.8 [457.2, 720.0]
	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	1694.9 (43.1)	298.0 (26.1)	545.9 [442.8, 673.0]
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	26.4 (32.4)	9.5 (36.5)	279.3 [231.5, 337.0]

\*混合効果モデルにより算出

二つの国際共同第 3 相臨床試験 (GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110) のデータを用いて、テノホビル アラフェナミド (TAF) 及びテノホビル (TFV) の曝露量に対する腎機能の影響を検討するシミュレーションを行った。母集団薬物動態解析モデルを用いて、B 型慢性肝疾患患者\*に TAF 25 mg を反復投与したとき、ベースライン時の推算クレアチニン・クリアランス (eGFR<sub>CG</sub>) が TAF 及び TFV の AUC<sub>tau</sub> 及び C<sub>max</sub> 並びに TFV の C<sub>min</sub> の推定値に及ぼす影響を検討した。そ

の結果、ベースライン時の推算クレアチニン・クリアランス (eGFR<sub>CG</sub>) による、TAF の AUC<sub>tau</sub>、C<sub>max</sub> に対する影響は認められなかった一方で、TFV の AUC<sub>tau</sub>、C<sub>max</sub>、及び C<sub>min</sub> は、推算クレアチニン・クリアランス (eGFR<sub>CG</sub>) の低い群において高値となる傾向が認められた。ただし、その値はテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 (TDF) 300 mg を健康成人に投与したときに得られている既知のデータと比較し、低値又は同程度であり、臨床的に重要な影響ではないと考えられた。よって、腎機能障害の程度に応じた用量調節は不要と考えられる。

\* : B 型慢性肝炎又は B 型代償性肝硬変患者

「VII-3 母集団 (ポピュレーション) 解析」参照

母集団薬物動態解析 : B 型慢性肝疾患患者に TAF 25 mg を反復投与したときの  
ベースライン時の腎機能別の TAF 及び TFV の薬物動態パラメータの推定値

		平均値 (変動係数)		
		30 ≤ eGFR <sub>CG</sub> < 60 mL/分	60 ≤ eGFR <sub>CG</sub> < 90 mL/分	eGFR <sub>CG</sub> ≥ 90 mL/分
TAF	例数	4 例*	162 例	532 例
	AUC <sub>tau</sub> (ng·h/mL)	266.4 (58.8)	234.0 (64.3)	209.5 (67.4)
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	260.8 (63.9)	184.8 (52.6)	174.9 (53.4)
TFV	例数	5 例*	194 例	657 例
	AUC <sub>tau</sub> (ng·h/mL)	515.8 (16.3)	387.1 (28.9)	301.1 (29.2)
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	27.5 (21.5)	20.2 (30.9)	16.2 (34.7)
	C <sub>min</sub> (ng/mL)	18.6 (15.0)	13.9 (30.1)	10.6 (30.4)

\* GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験の全患者のスクリーニング時の推算クレアチニン・クリアランス (eGFR<sub>CG</sub>) は、50 mL/分未満であった。

(2) 肝機能障害患者（外国人）<sup>35),36)</sup>

B型慢性肝炎以外に由来する軽度又は中等度の肝機能障害 [Child-Pugh-Turcotte (CPT) クラス A 又は B] を有する患者、並びに背景を一致させた健康成人各 10 例にテノホビル アラフェナミド (TAF) 25 mg を朝食直後単回経口投与した。

軽度肝機能障害患者に本剤 25 mg を投与した際の TAF の AUC<sub>inf</sub>、AUC<sub>last</sub> 及び C<sub>max</sub> は、健康成人と比較して、それぞれ 7.5%、8.2%及び 11.0%低く、テノホビル (TFV) の AUC<sub>inf</sub>、AUC<sub>last</sub> 及び C<sub>max</sub> は、それぞれ 10.8%、10.7%及び 3.0%低かった。

中等度肝機能障害患者に本剤 25 mg を投与した際の TAF の AUC<sub>inf</sub>、AUC<sub>last</sub> 及び C<sub>max</sub> は、健康成人と比較して、それぞれ 12.7%、15.1%及び 18.7%高く、TFV の AUC<sub>inf</sub>、AUC<sub>last</sub> 及び C<sub>max</sub> は、それぞれ 2.8%、4.5%及び 12.4%低かった。

軽度の肝機能障害患者及び健康成人の TAF 及び TFV の薬物動態パラメータ

		平均値 (変動係数)		幾何最小二乗平均*比 (%) [90%信頼区間]
		軽度の肝機能障害患者 (10 例)	健康成人 (10 例)	
TAF	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	227.6 (47.7)	239.1 (39.8)	92.5 [66.2, 129.1]
	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	223.3 (49.3)	235.4 (40.6)	91.8 [65.1, 129.4]
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	170.5 (55.5)	180.9 (54.2)	89.0 [57.7, 137.3]
TFV	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	275.5 (37.8)	306.5 (36.9)	89.2 [67.2, 118.3]
	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	245.7 (38.8)	269.9 (34.3)	89.3 [67.3, 118.5]
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	8.2 (31.3)	8.4 (27.9)	97.0 [75.9, 124.0]

\*混合効果モデルにより算出

中等度の肝機能障害患者及び健康成人の TAF 及び TFV の薬物動態パラメータ

		平均値 (変動係数)		幾何最小二乗平均*比 (%) [90%信頼区間]
		中等度の肝機能障害患者 (10 例)	健康成人 (10 例)	
TAF	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	205.9 (37.8)	181.4 (30.8)	112.7 [87.3, 145.5]
	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	203.5 (37.8)	176.5 (31.9)	115.1 [88.5, 149.6]
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	132.5 (37.1)	124.0 (64.2)	118.7 [78.9, 178.5]
TFV	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	247.9 (38.0)	240.7 (15.1)	97.2 [77.0, 122.7]
	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	217.8 (37.8)	214.8 (15.4)	95.5 [75.2, 121.4]
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	7.3 (24.2)	8.4 (30.4)	87.6 [70.5, 108.8]

\*混合効果モデルにより算出

B型慢性肝炎以外に由来する重度の肝機能障害 (CPT クラス C) を有する患者、並びに背景を一致させた健康成人各 10 例にテノホビル アラフェナミド (TAF) 25 mg を朝食後単回経口投与したとき、重度肝機能障害を有する患者では、健康成人と比較して、TAF の AUC<sub>inf</sub>、AUC<sub>last</sub> 及び C<sub>max</sub> は、それぞれ 46.0%、48.8%及び 54.9%低く、テノホビル (TFV) の AUC<sub>inf</sub>、AUC<sub>last</sub> 及び C<sub>max</sub> はそれぞれ 36.9%、38.0%及び 10.1%低かった。重度の肝機能障害患者では健康成人と比較して、TAF の蛋白非結合型分率は約 2 倍に増加しており (重度肝機能障害患者: 37.8%、健康成

人：20.4%)、治療効果に関連すると考えられる蛋白非結合型分率を考慮すると、非結合型（遊離型）TAF の曝露量（重度肝機能障害患者では AUC<sub>inf</sub> が 42.8 ng·h/mL、AUC<sub>last</sub> が 41.7 ng·h/mL、健康成人では AUC<sub>inf</sub> が 46.5 ng·h/mL、AUC<sub>last</sub> が 46.0 ng·h/mL）は両群で同程度であった。よって、肝機能障害の程度に応じた用量調整は不要と考えられる。

重度の肝機能障害患者及び健康成人の TAF 及び TFV の薬物動態パラメータ

		平均値（変動係数）		幾何最小二乗平均比（%） [90%信頼区間]
		重度の肝機能障害患者 (10 例)	健康成人 (10 例)	
TAF	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	120.6 (28.2)	228.2 (37.4)	54.0 [42.0, 69.6]
	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	113.1 (27.3)	225.7 (37.7)	51.2 [40.1, 65.4]
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	79.6 (49.4)	176.0 (45.3)	45.1 [31.7, 64.2]
TFV	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	219.9 (54.0)	304.0 (23.8)	63.1 [42.9, 92.7]
	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	184.2 (54.2)	256.7 (23.3)	62.0 [41.9, 91.8]
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	7.5 (52.4)	7.6 (24.0)	89.9 [64.8, 124.7]

重度の肝機能障害患者及び健康成人の遊離型 TAF 薬物動態パラメータ

遊離型 TAF*	平均値（変動係数）		幾何最小二乗平均比（%） [90%信頼区間]
	重度の肝機能障害患者 (10 例)	健康成人 (10 例)	
遊離型 AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	42.8 (27.5)	46.5 (38.3)	94.4 [72.5, 123.0]
遊離型 AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	41.7 (26.8)	46.0 (38.6)	93.3 [72.6, 119.8]
遊離型 C <sub>max</sub> (ng/mL)	29.9 (58.0)	36.2 (50.8)	82.2 [56.6, 119.3]

\*同一患者又は同一健康成人における、平均血漿タンパク非結合率（%）× 薬物動態パラメータ／100 により算出

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

B型肝炎に対する治療を終了した患者で、肝炎の重度の急性増悪が報告されている。  
そのため、B型肝炎に対する治療を終了する場合には、投与終了後少なくとも数ヵ月間は患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行うこと。経過に応じて、B型肝炎に対する再治療が必要となることもある。[8.1、8.2 参照]

(解説)

B型肝炎治療薬の既知のリスクとして、投与を中止した場合にB型肝炎の重度の急性増悪が発現する可能性がある。したがって、本剤の投与を終了する患者は、少なくとも治療終了後数ヵ月間は、患者の臨床状態及び臨床検査について慎重な観察を行う必要がある。

本剤の臨床試験において該当する報告として、国際共同第3相臨床試験(GS-US-320-0110)の48週時点の解析において、投与中止後の肝炎の悪化(ALTフレア\*)が1例報告されている。

状況に応じて、B型肝炎に対する治療の再開を考慮する必要がある。

\*GS-US-320-0110試験におけるALTフレアの基準：ベースラインの2倍超、かつ基準範囲上限の10倍超の血清ALTがベースライン後の連続した2回の来院で確認され、随伴症状の有無を問わない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [10.1 参照]

(解説)

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、さらに重篤な過敏症状を発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。（「IV-2. 製剤の組成」参照）

2.2 テノホビル アラフェナミド(TAF)はトランスポーター[P糖蛋白(P-gp)、乳癌耐性蛋白(BCRP)]の基質であることから、強力なP-gpの誘導作用を有するリファンピシン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品によりTAFの血漿中濃度が低下し、十分な臨床効果が得られないおそれがあるため設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤による B 型慢性肝疾患の治療は、投与中のみでなく投与終了後も十分な経過観察が必要であり、経過に応じて適切な処置が必要なため、B 型慢性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで開始すること。[1、8.2 参照]
- 8.2 本剤は、投与中止により肝機能の悪化又は肝炎の重症化を起こすことがある。本内容を患者に説明し、患者が自己の判断で投与を中止しないように十分指導すること。[1、8.1 参照]
- 8.3 投与開始時に、クレアチニン・クリアランスを測定するなど、腎機能障害の有無に注意すること。クレアチニン・クリアランスが 15mL/分以上であることを確認すること。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確認すること。[7.3、9.1.3、10.2、11.1.1、16.6.2 参照]
- 8.4 本剤の投与を開始する前に HIV 感染の有無を確認すること。[9.1.1 参照]

(解説)

- 8.1 B 型慢性肝疾患に対する抗ウイルス薬による治療の際に考慮すべき一般的注意事項として設定した。本剤はウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と診断された患者に対してのみ投与すること。〔Ⅷ-1. 警告内容とその理由〕参照]

- 8.2 B 型肝炎治療薬の既知のリスクとして、投与を中止した場合に B 型肝炎の重度の急性増悪が発現する可能性がある。本剤の臨床試験において該当する報告として、国際共同第 3 相臨床試験 (GS-US-320-0110) <sup>2)</sup> の 48 週時点の解析において、投与中止後の肝炎の悪化 (ALT フレア\*) が 1 例報告されている。したがって、患者が本剤の使用を中止しないように十分指導する必要があることから設定した。

\* : GS-US-320-0110 試験における ALT フレアの基準 : ベースラインの 2 倍超、かつ基準範囲上限の 10 倍超の血清 ALT がベースライン後の連続した 2 回の来院で確認され、随伴症状の有無を問わない

- 8.3 推算クレアチニン・クリアランス (eGFR<sub>CG</sub>) が 15 mL/分未満の腎機能障害患者におけるテノビル アラフェナミドの薬物動態は検討されていないこと、及び臨床試験において、腎機能関連の有害事象が認められていること、血清クレアチニンの上昇及び Cockcroft-Gault 式による eGFR<sub>CG</sub> の低下傾向が認められることから、注意喚起を設定した。

- 8.4 HIV/HBV 重複感染患者に対して、本剤が単独で投与された場合は、薬剤耐性 HIV の出現する可能性が考えられるため注意喚起を設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 ヒト免疫不全ウイルス (HIV) /B 型肝炎ウイルス (HBV) 重複感染患者  
本剤のみの投与は避けること。薬剤耐性 HIV が出現する可能性がある。[8.4 参照]
- 9.1.2 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  
観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。成人 B 型慢性肝疾患患者に対する本剤の 48 週間投与により、腰痛と寛骨の骨密度の低下が認められている。主な骨密度の低下は、腰椎と寛骨で投与開始後 24 週時にかけて発現した。
- 9.1.3 腎機能障害のリスクを有する患者  
血清リンの検査も実施すること。[7.3、8.3、10.2、11.1.1、16.6.2 参照]

(解説)

- 9.1.1 HIV/HBV 重複感染患者に対して、本剤が単独で投与された場合は、薬剤耐性 HIV の出現する可能性が考えられるため注意喚起を設定した。

9.1.2 臨床試験において、骨密度の低下が認められたことから設定した。二つの国際共同第 3 相臨床試験 (GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110) の安全性併合解析では、本剤群の骨密度の平均低下率は、寛骨で 48 週時に比し 24 週時で大きく (24 週時で-0.248%、48 週時で-0.163%)、腰椎での骨密度の平均変化率 (24 週時で-0.787%、48 週時で-0.570%) も同様の傾向であった。

9.1.3 臨床試験において、腎機能関連の有害事象が認められていること、血清クレアチニンの上昇及び Cockcroft-Gault 式による推算クレアチニン・クリアランス (eGFR<sub>CG</sub>) の低下傾向が認められることから、注意喚起を設定した。

(2) 腎機能障害患者  
設定されていない

(3) 肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 非代償性肝硬変患者

非代償性肝硬変患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤の二つの国際共同第 3 相臨床試験 (GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110) において非代償性肝硬変患者に対する使用経験がなく、本剤の有効性及び安全性が確立されていないため、B 型非代償性肝硬変患者に対して本剤を投与する際には、注意深く経過観察を行う等慎重に投与する必要があることから設定した。

(4) 生殖能を有する者  
設定されていない

(5) 妊婦

### 9.5 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こと。

(解説)

ヒトにおけるテノホビル アラフェナミド (TAF) 及び TAF フマル酸塩の代謝物であるテノホビル (TFV) の妊婦、産婦への影響及び乳汁移行については不明である。TAF の生殖機能に対する影響をラットで、催奇形性に対する影響をラットとウサギで検討した。また、TFV の乳汁移行性についてサルで検討した。

TAF による、ラットの生殖機能に対する影響<sup>40)</sup>及び、ラット又はウサギにおける催奇形性に対する影響<sup>41)</sup>は認められていない (「IX-2-(5)-1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験」、「IX-2-(5)-2) 胚・胎児発生に関する試験」参照)。しかし、TFV の動物試験 (サル) において、胎児組織への蓄積は認められないものの TFV の胎盤通過が確認されている<sup>30)</sup>。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験でテノホビルの乳汁への移行が報告されており、テノホビル アラフェナミドのヒト乳汁への移行の有無については不明である。

(解説)

ヒトにおけるテノホビル アラフェナミド (TAF) 及び TAF フマル酸塩の代謝物であるテノホビル (TFV) の妊婦、産婦への影響及び乳汁移行については不明である。TAF の生殖機能に対する影響を

ラットで、催奇形性に対する影響をラットとウサギで検討した。また、TFV の乳汁移行性についてサルで検討した。

TFV の動物試験（サル）において、乳汁への移行が確認されている<sup>31)</sup>ため、授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けるよう指導すること。

#### (7) 小児等

##### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

国内外において小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、使用経験がないことから、安全性は確立していないため設定した。

#### (8) 高齢者

##### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、合併症や併用薬の使用が多くみられる。

（解説）

一般に高齢者では生理機能が低下していることや、合併症や併用薬の使用が多くみられることから、併用薬の使用頻度が増え、副作用が発現しやすくなることが考えられる。患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

<参考>

第1相臨床試験及び第3相臨床試験の母集団解析において、本剤のAUC及びC<sub>max</sub>に年齢による影響は認められなかった。

#### 7. 相互作用

本剤はP糖蛋白（P-gp）の基質である。[16.7.1 参照]

（解説）<sup>26)</sup>

*In vitro*試験の結果、テノホビル アラフェナミド (TAF) はP-糖蛋白 (P-gp)、乳癌耐性蛋白 (BCRP)、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示された。



(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン（リファジン） [2.2 参照]	テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	強力な P-gp の誘導作用により、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するおそれがある。
セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [2.2 参照]		

（解説）

本剤と、リファンピシン（リファジン）、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品との直接的な相互作用を検討したデータは無く、P-糖蛋白（P-gp）を強力に誘導するこれらの薬剤と併用した場合、テノホビル アラフェナミド（TAF）の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあることから併用禁忌に設定した。

(2) 併用注意とその理由

10.2 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
リファブチン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン ホスフェニトイン [16.7.2 参照]	これらの薬剤又は本剤の血中濃度が上昇し、有害事象を増強する可能性がある。	P-gp の誘導作用により、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するおそれがある。
アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 ガンシクロビル バルガンシクロビル塩酸塩 [8.3、9.1.3、11.1.1、16.6.2 参照]		

（解説）

P-gp を誘導する薬剤と併用した場合、TAF の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、リファブチン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトインを併用注意に設定した。

<参考>

TAF 又は併用薬の臨床成績（外国人）<sup>42)</sup>

〈カルバマゼピンとの併用：GS-US-311-1387 試験〉<sup>43)</sup>

海外において、エムトリシタピン／テノホビル アラフェナミド（F/TAF）（200/25 mg）とカルバマゼピン（CBZ）を併用し、CBZ が TAF の薬物動態に及ぼす影響を検討する臨床試験が実施された。F/TAF と CBZ（定常状態）の併用時に、F/TAF の単独投与と比べて TAF の AUC は約 55%低下し、テノホビル（TFV）の AUC は約 25%低下した。CBZ 併用時の TAF の AUC の平均値は、約 110 ng・h/mL であり、この結果は、P-gp 阻害剤／誘導剤の併用についての規定を設けずに実施された二つの国際共同第 3 相臨床試験（GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110）での TAF の曝露量の範囲内であった。以上より、TAF の用量調節は必要ないが、カルバマゼピンは P-gp の誘導剤であることから、併用にあっては注意が必要と考えられる。

〈 コビシスタットとの併用：GS-US-311-0101 試験 〉<sup>44)</sup>

海外において、TAF (8 mg) とコビシスタット (COBI) を併用し、薬物動態に及ぼす影響を検討する臨床試験が実施された。TAF と COBI の併用時に、TAF の AUC は 165% 増加し、TFV の AUC は約 231% 増加した。TAF 及び TFV のいずれにおいても AUC の最小二乗幾何平均値比 (以下、AUC 比) の 90% 信頼区間は、予め規定した影響なしと判断される範囲 (70%~143%) を上回った。COBI は P-gp の阻害剤であり、P-gp による TAF の腸管内への排出が阻害されているためと考えられた。

〈 レジパスビル/ソホスブビルとの併用：GS-US-366-1689 試験 〉<sup>45)</sup>

海外において、エムトリシタビン/リルピビルン/テノホビル アラフェナミド (F/R/TAF) とレジパスビル/ソホスブビル (LDV/SOF) を併用し、薬物動態に及ぼす影響を検討する臨床試験が実施された。F/R/TAF と LDV/SOF の併用時に、TAF、レジパスビル (LDV)、ソホスブビル (SOF) 及び GS-331007 (ソホスブビルの血漿中主要代謝物) の AUC 比並びに C<sub>max</sub> の最小二乗幾何平均値比 (以下、C<sub>max</sub> 比) の 90% 信頼区間は、予め規定した影響なしと判断される範囲内 (70%~143%) であった。

〈 セルトラリンとの併用：GS-US-292-1316 試験 〉<sup>46)</sup>

海外において、エルビテグラビル/コビシスタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド (E/C/F/TAF) (150/150/200/10 mg) とセルトラリンを併用し、薬物動態に及ぼす影響を検討する臨床試験が実施された。E/C/F/TAF とセルトラリンの併用時に、TAF 及びセルトラリンの AUC 比並びに C<sub>max</sub> 比の 90% 信頼区間は、予め規定した影響なしと判断される範囲内であった。

〈 ソホスブビル/Velpatasvir\*との併用：GS-US-342-1167 試験 〉<sup>47)</sup>

海外において、エルビテグラビル/コビシスタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド (E/C/F/TAF) (150/150/200/10 mg) とソホスブビル/Velpatasvir\* (SOF/VEL) を併用し、薬物動態に及ぼす影響を検討する臨床試験が実施された。E/C/F/TAF と SOF/VEL の併用時に、テノホビル アラフェナミド (TAF) の C<sub>max</sub> は約 20% 減少したが、TAF 及びテノホビル (TFV) の AUC は予め規定した影響なしと判断される範囲内であった。一方、E/C/F/TAF との併用投与により、ソホスブビル (SOF) の AUC は約 37%、GS-331007 (ソホスブビルの血漿中主要代謝物) の AUC は約 48%、GS-331007 の C<sub>min</sub> は約 58% 増加した。E/C/F/TAF と併用投与したときの GS-331007 の曝露量は、LDV/SOF の第 3 相臨床試験で認められた曝露量の範囲内であった。

\*：国内未承認

〈 ミダゾラムとの併用：GS-US-120-1538 試験 〉<sup>48)</sup>

海外において、TAF (25 mg) とミダゾラム (経口投与\*及び静脈内投与) を併用し、TAF がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討する臨床試験が実施された。TAF とミダゾラムの併用時に、ミダゾラムの AUC 比、C<sub>max</sub> 比の 90% 信頼区間は、経口投与及び静脈内投与のいずれにおいても、予め規定した影響なしと判断される範囲内であった。

\*：国内未承認

〈 経口避妊薬 (OC) との併用：GS-US-311-1790 試験 〉<sup>49)</sup>

海外において、エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド (F/TAF) (200/25 mg) と代表的な OC であるノルゲスチメート/エチニルエストラジオールを併用し、TAF が OC の薬物動態に及ぼす影響を検討する臨床試験が実施された。TAF と OC の併用投与により、ノルエルゲストロミン (ノルゲスチメートの主要活性代謝物)、ノルゲストレル (ノルゲスチメートのマイナーな活性代謝物) 及びエチニルエストラジオールの AUC 比、C<sub>max</sub> 比及び C<sub>min</sub> 比の 90% 信頼区間は、予め規定した影響なしと判断される範囲内であった。

TAF の薬物動態に及ぼす併用薬の影響<sup>a</sup>

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	TAF の 投与量 (mg)	例数	TAF の薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間) <sup>b</sup>		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
カルバマゼピン	300 1日2回	25 1日1回 <sup>c</sup>	26	0.43 (0.36, 0.51)	0.45 <sup>d</sup> (0.40, 0.51)	NC
コビススタット <sup>e</sup>	150 1日1回	8 1日1回	12	2.83 (2.20, 3.65)	2.65 (2.29, 3.07)	NC
レジパスビル/ ソホスブビル	90/400 1日1回	25 1日1回 <sup>f</sup>	42	1.03 (0.94, 1.14)	1.32 (1.24, 1.40)	NC
セルトラリン	50 1日1回	10 1日1回 <sup>g</sup>	19	1.00 (0.86, 1.16)	0.96 (0.89, 1.03)	NC
ソホスブビル/ Velpatasvir <sup>h</sup>	400/100 1日1回	10 1日1回 <sup>g</sup>	24	0.80 (0.68, 0.94)	0.87 (0.81, 0.94)	NC

NC = 算出せず

a. いずれの薬物相互作用試験も健康成人を対象として実施した

b. 特別の定めのない限り、いずれも70%~143%に影響なしの範囲とした

c. エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド (F/TAF) を用いて試験を実施した

d. TAF の母集団薬物動態/薬力学解析に基づく、用量調節は必要ない

e. 代表的な P-gp の阻害剤

f. エムトリシタビン/リルピピリン/テノホビル アラフェナミド (F/R/TAF) を用いて試験を実施した

g. エルビテグラビル/コビススタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド (E/C/F/TAF) を用いて試験を実施した

h. 国内未承認

併用薬の薬物動態に及ぼす TAF の影響<sup>a</sup>

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	TAF の 投与量 (mg)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間) <sup>b</sup>		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
レジパスビル	レジパスビル 90	25 1日1回 <sup>d</sup>	41	1.01 (0.97, 1.05)	1.02 (0.97, 1.06)	1.02 (0.98, 1.07)
ソホスブビル	ソホスブビル 400			0.96 (0.89, 1.04)	1.05 (1.01, 1.09)	NC
GS-331007 <sup>c</sup>	1日1回			1.08 (1.05, 1.11)	1.08 (1.06, 1.10)	1.10 (1.07, 1.12)
ミダゾラム <sup>e</sup>	2.5 1日1回 経口投与 <sup>h</sup>	25 1日1回	18	1.02 (0.92, 1.13)	1.12 (1.03, 1.22)	NC
	1 1日1回 静脈内投与			0.99 (0.89, 1.11)	1.08 (1.04, 1.14)	NC
ノル エルゲストロミン	ノル ゲスチメート <sup>h</sup> 0.180/0.215/ 0.250	25 1日1回 <sup>f</sup>	29	1.17 (1.07, 1.26)	1.12 (1.07, 1.17)	1.16 (1.08, 1.24)
ノルゲストレル	1日1回/ エチニルエス トラジオール			1.10 (1.02, 1.18)	1.09 (1.01, 1.18)	1.11 (1.03, 1.20)
エチニル エストラジオール	0.025 1日1回			1.22 (1.15, 1.29)	1.11 (1.07, 1.16)	1.02 (0.93, 1.12)
セルトラリン	50 単回投与	10 1日1回 <sup>g</sup>	19	1.14 (0.94, 1.38)	1.09 (0.90, 1.32)	NC

(つづき)

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	TAFの 投与量 (mg)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間) <sup>b</sup>		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ソホスブビル	400 1日1回	10 1日1回 <sup>g</sup>	23	1.23 (1.07, 1.42)	1.37 (1.24, 1.52)	NC
GS-331007 <sup>c</sup>				1.29 (1.25, 1.33)	1.48 (1.43, 1.53)	1.58 (1.52, 1.65)
Velpatasvir <sup>h</sup>	100 1日1回		15	1.30 (1.17, 1.45)	1.50 (1.35, 1.66)	1.60 (1.44, 1.78)

NC = 算出せず

- いずれの薬物相互作用試験も健康成人を対象として実施した
- 特別の定めのない限り、いずれも70%~143%に影響なしの範囲とした
- ソホスブビルの血漿中主要ヌクレオシド代謝物
- F/R/TAFを用いて試験を実施した
- 代表的なCYP3A4の基質
- F/TAFを用いて試験を実施した
- E/C/F/TAFを用いて試験を実施した
- 国内未承認

## 8. 副作用

次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には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 腎不全等の重度の腎機能障害（頻度不明）

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、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等観察を十分に行い、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。[7.3、8.3、9.1.3、10.2、16.6.2 参照]

##### 11.1.2 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）

乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

11.1.1 本剤では腎機能障害の程度に応じた用量調節は不要だが（「V-3. 用法及び用量」参照）、本剤の臨床試験において、腎機能関連の有害事象が認められていること、血清クレアチニンの上昇及びCockcroft-Gault式による推算クレアチニン・クリアランス（eGFR<sub>CG</sub>）の低下傾向が認められることから、注意喚起を設定した。  
なお、推算クレアチニン・クリアランス（eGFR<sub>CG</sub>）が15 mL/分未満の腎機能障害患者における本剤の薬物動態は検討されていない。

11.1.2 脂肪肝と関連する乳酸アシドーシスは、核酸系逆転写酵素阻害剤の薬理作用に関連する有害事象と一般的に考えられている。

二つの国際共同第3相臨床試験（GS-US-320-0108及びGS-US-320-0110）では、乳酸アシドーシス、高乳酸血症、乳酸値上昇及び肝腫大に関連した有害事象の報告はない。しかしながら、治験薬との因果関係は否定されているものの、脂肪肝が本剤群866例のうち5例（0.6%）、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）群432例のうち1例（0.2%）で認められた。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
器官分類	1%以上	0.5%以上 1%未満	頻度不明
消化器	悪心、腹部膨満	消化不良、下痢、放屁、上腹部痛、便秘	
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労		
臨床検査		ALT 増加	
筋・骨格系		関節痛	
神経系	頭痛	浮動性めまい	
精神系		不眠症	
皮膚及び皮下組織		そう痒症、発疹	血管性浮腫、蕁麻疹

(解説)

二つの国際共同第3相臨床試験（GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110）において報告された副作用及び発現頻度に基づき記載した。自発報告又は海外市販後において報告された副作用は頻度不明とした。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

二つの国際共同第3相臨床試験（GS-US-320-0108及びGS-US-320-0110）における副作用発現状況  
（承認時までのデータ）

	日本人集団		全体集団	
	TAF 25 mg	TDF 300 mg	TAF 25 mg	TDF 300 mg
安全性評価対象症例数	56	17	866	432
副作用発現症例数	9	4	123	68
副作用発現症例率	16.1%	23.5%	14.2%	15.7%
副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数 (%)			
<b>血液及びリンパ系障害*</b>	0	1 (5.9)	0	2 (0.5)
貧血*	0	1 (5.9)	0	2 (0.5)
<b>心臓障害*</b>	0	0	2 (0.2)	1 (0.2)
動悸	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)
心室性期外収縮	0	0	1 (0.1)	0
<b>耳及び迷路障害</b>	0	0	0	1 (0.2)
回転性めまい	0	0	0	1 (0.2)
<b>内分泌系障害*</b>	0	0	1 (0.1)	2 (0.5)
副甲状腺機能亢進症*	0	0	1 (0.1)	2 (0.5)
<b>眼障害</b>	0	0	2 (0.2)	0
屈折障害	0	0	1 (0.1)	0
霧視	0	0	1 (0.1)	0
<b>胃腸障害*</b>	6 (10.7)	1 (5.9)	61 (7.0)	34 (7.9)
下痢*	1 (1.8)	0	4 (0.5)	5 (1.2)
消化不良	0	0	8 (0.9)	8 (1.9)
心窩部不快感	0	0	1 (0.1)	0
腹部膨満	0	0	9 (1.0)	2 (0.5)
放屁*	0	0	5 (0.6)	2 (0.5)
慢性胃炎	0	0	1 (0.1)	0
胃炎	0	0	0	1 (0.2)
上腹部痛*	1 (1.8)	1 (5.9)	5 (0.6)	3 (0.7)
腹痛	0	0	1 (0.1)	0
便秘	1 (1.8)	0	5 (0.6)	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	0	0	3 (0.3)	0
腹部不快感	0	0	3 (0.3)	1 (0.2)
便意切迫	0	0	1 (0.1)	0
排便回数増加	0	0	0	1 (0.2)
悪心*	3 (5.4)	0	17 (2.0)	16 (3.7)
嘔吐	0	0	2 (0.2)	1 (0.2)
吐き戻し	0	0	0	1 (0.2)
口内乾燥	0	0	0	1 (0.2)
<b>一般・全身障害 及び投与部位の状態*</b>	1 (1.8)	0	15 (1.7)	13 (3.0)
疲労*	1 (1.8)	0	12 (1.4)	9 (2.1)
倦怠感	0	0	2 (0.2)	2 (0.5)
無力症	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)
発熱	0	0	0	1 (0.2)
異常感	0	0	1 (0.1)	0

(つづき)

	日本人集団		全体集団	
	TAF 25 mg	TDF 300 mg	TAF 25 mg	TDF 300 mg
副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数 (%)			
<b>感染症及び寄生虫症</b>	1 (1.8)	0	6 (0.7)	1 (0.2)
感染性下痢	0	0	1 (0.1)	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)
上気道感染	1 (1.8)	0	3 (0.3)	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (0.1)	0
<b>臨床検査*</b>	0	0	10 (1.2)	6 (1.4)
アミラーゼ増加	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)
リパーゼ増加*	0	0	1 (0.1)	0
アラニンアミノ トランスフェラーゼ増加	0	0	4 (0.5)	1 (0.2)
肝酵素上昇	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.1)	0
骨密度減少	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)
血中副甲状腺ホルモン増加	0	0	0	1 (0.2)
体重減少	0	0	0	1 (0.2)
血中クレアチニン ホスホキナーゼ増加*	0	0	1 (0.1)	0
尿中アルブミン陽性	0	0	0	1 (0.2)
<b>代謝及び栄養障害*</b>	0	0	6 (0.7)	6 (1.4)
食欲減退*	0	0	3 (0.3)	4 (0.9)
2型糖尿病	0	0	1 (0.1)	0
ビタミンD欠乏	0	0	1 (0.1)	0
低カリウム血症	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)
ラクトース不耐性	0	0	0	1 (0.2)
<b>筋骨格及び結合組織障害*</b>	0	0	21 (2.4)	12 (2.8)
交換神経性後頸部症候群	0	0	1 (0.1)	0
骨硬化症	0	0	1 (0.1)	0
骨痛	0	0	2 (0.2)	2 (0.5)
関節痛	0	0	4 (0.5)	4 (0.9)
骨減少症	0	0	1 (0.1)	3 (0.7)
骨粗鬆症	0	0	2 (0.2)	0
筋肉痛	0	0	3 (0.3)	1 (0.2)
筋痙縮	0	0	2 (0.2)	0
筋肉疲労	0	0	0	1 (0.2)
背部痛	0	0	2 (0.2)	3 (0.7)
四肢痛	0	0	2 (0.2)	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格痛	0	0	1 (0.1)	0
頸部痛	0	0	0	1 (0.2)
腱炎	0	0	1 (0.1)	0

(つづき)

	日本人集団		全体集団	
	TAF 25 mg	TDF 300 mg	TAF 25 mg	TDF 300 mg
副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数 (%)			
<b>神経系障害*</b>	3 (5.4)	0	24 (2.8)	17 (3.9)
傾眠	1 (1.8)	0	3 (0.3)	2 (0.5)
第7脳神経麻痺	0	0	1 (0.1)	0
頭痛*	1 (1.8)	0	12 (1.4)	8 (1.9)
浮動性めまい*	0	0	4 (0.5)	4 (0.9)
体位性めまい	0	0	2 (0.2)	2 (0.5)
頭部不快感	0	0	1 (0.1)	0
感覚鈍麻*	0	0	0	2 (0.5)
味覚異常	1 (1.8)	0	1 (0.1)	1 (0.2)
<b>精神障害</b>	0	0	5 (0.6)	4 (0.9)
激越	0	0	1 (0.1)	0
うつ病	0	0	0	1 (0.2)
不眠症	0	0	4 (0.5)	3 (0.7)
<b>腎及び尿路障害</b>	0	0	3 (0.3)	0
排尿困難	0	0	1 (0.1)	0
蛋白尿	0	0	2 (0.2)	0
<b>生殖系及び乳房障害</b>	0	0	2 (0.2)	1 (0.2)
不規則月経	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)
無月経	0	0	1 (0.1)	0
<b>皮膚及び皮下組織障害*</b>	1 (1.8)	2 (11.8)	16 (1.8)	3 (0.7)
脱毛症	0	0	3 (0.3)	0
円形脱毛症	0	0	1 (0.1)	0
皮膚乾燥	0	0	3 (0.3)	0
皮膚変色	0	0	1 (0.1)	0
皮膚炎	0	0	1 (0.1)	0
湿疹	0	0	1 (0.1)	0
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (5.9)	0	1 (0.2)
そう痒症*	1 (1.8)	1 (5.9)	6 (0.7)	2 (0.5)
発疹	0	1 (5.9)	2 (0.2)	1 (0.2)
丘疹性皮疹	0	0	2 (0.2)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.1)	0
<b>血管障害</b>	0	0	1 (0.1)	0
高血圧	0	0	1 (0.1)	0

(MedDRA version 18.0)

\*：同一症例に同じ器官別大分類を持つ事象（基本語）が複数発現した場合は、器官別大分類の総数は1例として集計した。

#### 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

#### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし



## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 処置

テノホビルは血液透析により約 54%が除去される。

(解説)

海外臨床試験において、健康成人 58 例に、テノホビル アラフェナミド (TAF) 125 mg を食後単回経口投与したときの有害事象の発現頻度及び重症度は、TAF 25 mg 又はプラセボ投与時に報告されたものと同様であった。また、TAF 125 mg 投与で 2 例以上に報告された有害事象は、口唇のひび割れ、頭痛及び悪心 2 例 (3.4%) であった。グレード\*3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象は報告されなかった<sup>6)</sup>。

本剤の過量投与に対する特別な解毒剤がないため、過量投与した場合にはバイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察等の適切な処置とともに、一般的な支持療法を行うこと。

なお、テノホビルは血液透析により約 54%除去される<sup>38)</sup>。

\* : 有害事象に関する Gilead Sciences, Inc.が設定したグレード評価は、Division of AIDS (DAIDS) のグレード評価と同じであり、中央検査機関の基準範囲に合わせるために特定の検査項目の基準値を修正しているが、有害事象のグレード評価は同一である。

## 11. 適用上の注意

設定されていない

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 安全性薬理試験<sup>50)</sup>

評価対象となる組織	動物種（系統）	投与方法	被験物質、投与量：性別及び動物数	特記すべき所見
中枢神経系	ラット（SD）	単回経口	TAF（モノフマル酸塩） 0、100、1000 mg/kg： 雄 各 10	無作用量：1000 mg/kg
心血管系	ヒト hERG 発現細胞	<i>in vitro</i>	TAF（ヘミフマル酸塩） 0、1、10 μmol/L： 各 3	1 及び 10 μmol/L の濃度で hERG カリウム電流に対する有意な阻害作用を示さなかった。 IC <sub>50</sub> > 10 μmol/L
	イス（覚醒ビーグル）	単回経口	TAF（モノフマル酸塩） 30、100 mg/kg： 雄 各 3	無作用量：100 mg/kg
消化器系	ラット（SD）	単回経口	TAF（モノフマル酸塩） 0、100、1000 mg/kg： 雄 各 9	1000 mg/kg で胃排出の低下が認められた。 無作用量：100 mg/kg
腎臓系	ラット（SD）	単回経口	TAF（モノフマル酸塩） 0、100、1000 mg/kg： 雄 各 10	無作用量：1000 mg/kg

(3) その他の薬理試験

#### 副次的薬理試験（参考情報）

1) 細胞内 DNA ポリメラーゼに及ぼす TFV-DP の影響（*in vitro*）<sup>12),13),15)</sup>

ヒト DNA ポリメラーゼ α、β 及び γ、並びにラット DNA ポリメラーゼ δ 及び ε によって媒介される DNA 合成に及ぼすテノホビルリン酸（TFV-DP）の阻害作用をウイルスポリメラーゼ（HBV ポリメラーゼ／逆転写酵素及び HIV-1 逆転写酵素）との相互作用と比較して検討した。比較には、TFV-DP の阻害定数（Ki）値と天然基質 dATP のミカエリス定数（Km）値との比（Ki/Km）を用いた。ヒト DNA ポリメラーゼ γ に対する Ki/Km 比は 85.0 であり、ほ乳類 DNA ポリメラーゼに対する Ki/Km 比は、HBV ポリメラーゼ／逆転写酵素及び HIV-1 逆転写酵素に対する値のそれぞれ 4～180 倍及び 5～240 倍高かった。ヒト及びほ乳類、いずれの DNA ポリメラーゼに対しても TFV-DP は極めて弱い阻害作用しか持たず、TFV-DP が宿主ポリメラーゼを阻害する可能性は低いと考えられた。

2) レセプター結合能に及ぼす TDF 及び TFV の影響（*in vitro*）<sup>51)</sup>

111 種類の標的蛋白質（神経受容体、イオンチャネル、トランスポーター、核内受容体）を 10 μmol/L のテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）又はテノホビル（TFV）の存在下でインキュベートし、内因性リガンドの結合に及ぼす影響を確認した。50%を超える阻害／活性化作用を有意な作用としたところ、TDF 及び TFV はいずれもリガンドの宿主蛋白質への結合に対して阻害又は活性化作用を示さなかった。

3) ミトコンドリアに対する作用（*in vitro*）<sup>16),17),18)</sup>

肝細胞株（HepG2 細胞）、ヒト骨格筋細胞、ヒト腎近位尿細管上皮細胞を用いて、ミトコンドリア DNA（mtDNA）に対する影響を検討した。

HepG2 細胞をテノホビル アラフェナミド（TAF）0.1、0.3 又は 1.0 μmol/L で 10 日間処理したとき、

未処理の細胞と比較して、mtDNA 量の顕著な減少は認められなかった。また、ヒト骨格筋細胞を 300 µmol/L までの濃度の TFV で 9 日間処理したときヒト増殖性骨格筋細胞の mtDNA 合成に TFV の影響は認められなかった。同様に、ヒト腎近位尿細管上皮細胞を TFV 300 µmol/L で 21 日間処理したときも、分化した腎近位尿細管上皮細胞の mtDNA 量に影響はみられなかった。

HepG2 細胞を用いて、ミトコンドリアで生合成されるシトクロム c オキシダーゼ (COX) の発現に対する TFV の影響を検討した。TFV 300 µmol/L で 9 日間処理したとき、COX II 及び COX IV の細胞発現に影響は認められなかった。

また、HepG2 及びヒト増殖性骨格筋細胞の細胞外乳酸産生に対する TFV の影響を評価した。300 µmol/L までの TFV で HepG2 及びヒト増殖性骨格筋細胞をそれぞれ 3 及び 6 日間処理後、いずれも未処理の細胞と比較して乳酸産生に影響は認められなかった。

#### 4) 細胞毒性 (*in vitro*)<sup>19), 52)</sup>

TAF (又は TFV) は、HepG2 細胞、静止期及び分裂期の末梢血単核球、骨格筋細胞、T リンパ芽球様細胞 (MT-2 及び MT-4 細胞)、ヒト骨芽細胞並びにヒト腎近位尿細管上皮細胞に対して 50%細胞毒性濃度 (CC<sub>50</sub>) 値が 6.8 µmol/L 以上であり、細胞傷害作用をほとんど示さなかった。また、TAF のヒトの赤血球前駆細胞及び骨髄前駆細胞の増殖に対する 50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) 値はそれぞれ 3 µmol/L 超及び 3.3 µmol/L であり、臨床での C<sub>max</sub> の 7 倍以上であるため、ほとんど影響を及ぼさないことが示された。

HepG2 細胞を用いて、HBV に対する TAF の抗ウイルス活性を表す 50%効果濃度 (EC<sub>50</sub>) 値及び CC<sub>50</sub> 値を評価した。TAF は、検討した最高濃度 (44400 nmol/L) まで細胞傷害性を示さず、HepG2 細胞での抗 HBV 活性に対する選択性指数 (SI 値) は 513 を超える結果であった。

HepG2 細胞における TAF の抗 HBV 活性及び細胞毒性

	HepG2/HBV <sub>A-H</sub>		
	EC <sub>50</sub> (nmol/L) <sup>a</sup>	CC <sub>50</sub> (nmol/L)	SI <sup>b</sup>
TAF	86.6	>44400	>513

a. 野生型ジェノタイプ A~H の HBV 臨床分離株 11 株における平均値

b. EC<sub>50</sub> に対する CC<sub>50</sub> の比率

有機アニオントランスポーター (OAT) 1 及び OAT3 を一過性に発現したヒト胎児由来腎臓細胞にテノホビル アラフェナミド (TAF) 及びテノホビル (TFV) を 4 日間曝露させ、OAT 依存的細胞毒性を示す可能性を評価した。TFV はトランスポーターのない対照細胞と比較して、OAT1 及び OAT3 発現細胞で 50%細胞毒性濃度 (CC<sub>50</sub>) 値の変化がそれぞれ 21 倍超及び 3.6 倍超と高い細胞毒性を示した。TAF の OAT1 及び OAT3 発現細胞に対する細胞毒性は、CC<sub>50</sub> 値の変化がそれぞれ 0.5 倍及び 3.5 倍であり、対照細胞と比較してほとんど変化がなく、TAF は OAT 依存的な細胞傷害性を示さなかった。

#### 5) HBV 以外のウイルスに対する活性 (*in vitro*)<sup>14), 53), 54)</sup>

TAF はヒト末梢血単核球において、M 群サブタイプ A~G を含むすべての HIV-1 群 (M、N、O) に対して幅広い抗 HIV 活性を示し、平均 50%効果濃度 (EC<sub>50</sub>) 値は 0.10~12.0 nmol/L の範囲であった。テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 (TDF) 及び TFV 耐性に関与する HIV-1 逆転写酵素の変異は主に K65R であり、少なからず K70E も関連していることが明らかになっている。様々な核酸系逆転写酵素阻害剤 [N(t)RTI] 耐性変異を有する一連の HIV-1 臨床分離株に対して、TAF の抗ウイルス作用に対する感受性は TFV とほぼ同様であり、両薬剤の EC<sub>50</sub> 値の平均変化倍率に強い相関が認められた。TAF は HIV-2 に対しても強力な抗ウイルス活性を示し、EC<sub>50</sub> 値は 0.91~2.63 nmol/L の範囲であった。

アデノウイルス、2 型デング熱ウイルス、インフルエンザ A 型ウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス、RS ウイルス、コクサッキー B 群ウイルス、ライノウイルス、単純ヘルペスウイルス 1 型及び 2 型、ヒトサイトメガロウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、ワクニシアウイルス、C 型肝炎ウイルスに対しては、有意な *in vitro* 活性を示さなかった。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>55)</sup>

動物種 (系統)	投与期間	投与経路	被験物質、投与量： 性別及び動物数/群	概略の致死量 (無毒性量)
ラット (SD)	単回投与	経口	TAF (モノフマル酸塩) 0、100、300、1000 mg/kg： 雌雄 各 5	>1000 mg/kg (>1000 mg/kg)
イヌ (ビーグル)	単回投与	経口	TAF (モノフマル酸塩) 0、30、90、270 mg/kg： 雌雄 各 1	>270 mg/kg (30 mg/kg)

単回投与毒性試験結果の詳細を以下に示す。

#### 〈 SD ラット 〉

単回経口投与後、14日間観察した。試験期間中、死亡は観察されなかった。

#### 〈 イヌ 〉

単回経口投与後、14日間観察した。試験期間中、死亡は観察されなかった。軽度の一般症状（流延、悪心、嘔吐、活動低下、脱力、振戦、協調不能）が 270 mg/kg 群で観察されたが、投与 2 日後に消失した。血中尿素窒素の一過性の増加が 270 mg/kg 群に認められた。その他、14 日間の観察期間中、血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査値に意義のある変化は認められなかった。対照群と比較して全投与群に胸腺重量の低値が認められ、胸腺萎縮が 90 及び 270 mg/kg 群の雄に認められた。腎尿細管病変として好塩基球増加又は巨大核が 270 mg/kg 群の雄並びに 90 及び 270 mg/kg 群の雌に認められた。

### (2) 反復投与毒性試験

動物種 (系統)	投与期間	投与経路	被験物質、投与量： 性別及び動物数/群	無毒性量
マウス (ICR)	13週間 1日1回	経口	TAF (モノフマル酸塩) 0、10、30、100 mg/kg/日： 雌雄 各 15	<10 mg/kg/日
ラット (SD)	4週間 1日1回	経口	TAF (モノフマル酸塩) 0、1.5、6.25、25、100、400 mg/kg/日： 雌雄 各 10	6.25 mg/kg/日
ラット (SD)	26週間 1日1回	経口	TAF (モノフマル酸塩) 0、5、25、100 mg/kg/日： 雌雄 各 15	25 mg/kg/日
イヌ (ビーグル)	4週間 1日1回	経口	TAF (モノフマル酸塩) 0、0.1、0.3、1、3、10 mg/kg/日： 雌雄 各 4	1 mg/kg/日
イヌ (ビーグル)	39週間 1日1回 回復性試験： 休薬期間13週間 (13週間 1日1回)	経口	TAF (モノフマル酸塩) 39 週間投与群 0、2、6：雌雄各 4、18/12* mg/kg/日： 雌雄 各 6 (13 週間投与群 0、2、6、18/12* mg/kg/日：雌雄 各 2)	2 mg/kg/日
サル	4週間	経口	TAF (モノフマル酸塩) 0、3、30 mg/kg/日：雌雄 各 3 TFV 15 mg/kg/日：雌雄 各 3	30 mg/kg/日 (TFV の無毒性量 は算出していない)

\*：雄及び雌に対してそれぞれ試験第 45 及び 51 日に投与量を 18 mg/kg/日から 12 mg/kg/日に減量した。

反復投与毒性試験結果の詳細を以下に示す。

〈 ICR マウス 〉<sup>56)</sup>

- ・ マウス 13 週間投与試験において、10 mg/kg/日群以上の雌雄で鼻甲介の病理組織学的所見の発現頻度の増加及び重症度の高度化が観察された。また、30 mg/kg/日群以上の雌雄では鼻腔内に滲出液が認められた。さらに、100 mg/kg/日群の雌雄で直腸に投与に関連したアポトーシスの極微の増加が認められた。

〈 SD ラット 〉<sup>57)</sup>

- ・ ラット 4 週間投与試験において、400 mg/kg/日群に口及び鼻部の被毛の赤色化、体重増加抑制、摂餌量低下、白血球 (WBC) 及び赤血球 (RBC) パラメータの低値、カルシウム尿、骨密度パラメータ低下、骨代謝マーカーの変動 (1,25-ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> の低値)、胸腺重量対体重比の低値、腎皮質尿細管の極微の巣状性好塩基球増加及びこれに伴う極微から軽微の腎皮質尿細管巨大核、胸腺萎縮並びに大腿骨の海綿骨萎縮が認められた。影響の大半は 400 mg/kg/日群に限定されていたが、WBC パラメータの低値は 25 mg/kg/日群から認められた。
- ・ ラット 26 週間投与試験では、100 mg/kg/日群の雌において極微から軽微の脛骨海綿骨萎縮、100 mg/kg/日群で極微の腎皮質尿細管巨大核、骨密度パラメータの低下が観察された。また、25 mg/kg/日群以上の雄における用量依存的な骨代謝マーカー [デオキシピリジノリン (Dpd) 及び C テロペプチド] の高値並びに 25 mg/kg/日群以上の雌雄における関連ホルモン (血清 1,25-ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> 及び 25-ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub>) の用量に依存しない低値が認められたが、25 mg/kg/日群にみられた影響は極微であったため、無毒性量は 25 mg/kg/日と判断した。

〈 イヌ 〉<sup>58)</sup>

- ・ イヌ 4 週間投与試験において、10 mg/kg/日群の雌のみにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) が微増したが、毒性学的意義については不明である。3 mg/kg/日群の雌雄各 1 例及び 10 mg/kg/日群の雌雄全例に腎尿細管の巨大核が認められ、10 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 3 例では好塩基球増加を伴っていた。
- ・ イヌ 39 週間投与試験では、18 mg/kg/日群において、重度の一般状態悪化及び体重及び摂餌量の低値がみられたため、雄及び雌に対してそれぞれ試験第 45 及び 51 日に投与量を 18 mg/kg/日から 12 mg/kg/日に減量した。試験期間中、18/12 mg/kg/日群の雄 1 例に投与に関連するとみられる一般状態悪化が認められたため、切迫屠殺した。18 mg/kg/日を投与された雄で顕著な体重増加抑制が観察された。18/12 mg/kg/日群で AST の高値及び総ビリルビンの高値、6 mg/kg/日群以上で PR 間隔の用量関連性の延長が認められた。18 mg/kg/日群のみに、投与に起因したと考えられる心拍数の可逆的な低下が QT 間隔の軽度な延長を伴って認められた。以上の変化は血清トリヨードサイロニン (T<sub>3</sub>) の低値を伴っていた。13 週間の休薬期間後、血清 T<sub>3</sub> 値は投与終了時の対照群の値と同程度にまで回復した。18/12 mg/kg/日群の骨吸収マーカーの N テロペプチドに低値が認められ、18/12 mg/kg/日群雄の 1,25-ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> (試験第 13 及び 39 週) 及び 25-ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> (試験第 39 週) に低値が観察された。13 週間の休薬期間後、骨代謝マーカー及びホルモンに回復性が認められた。18/12 mg/kg/日群において骨密度パラメータの低値が認められた。

2 mg/kg/日群以上で腎皮質尿細管の変性/再生及び巨大核、肺胞組織球症、肺への色素を含んだマクロファージの蓄積 (39 週) が認められたが、2 mg/kg/日群に認められた変化はわずかであった。6 mg/kg/日群以上では肝マクロファージ及び/又は類洞壁細胞 (Kupffer 細胞) の色素沈着が認められた。18/12 mg/kg/日群の数例では、副腎の類洞細胞 (組織マクロファージ) において類似した色素沈着も認められた。また、18/12 mg/kg/日群で小葉中心性肝細胞の細胞質の好酸性封入体が認められた。肺、肝臓、脾臓、及び副腎の組織マクロファージでの細胞内色素の原因は不明であるが、単核食細胞系のこれらの細胞における被験物質又はその代謝物の蓄積を反映している可能性が考えられる。13 週間の休薬期間後、投与に関連した組織学的変化が依然、腎臓、肺及び肝臓に観察されたが、発現頻度及び重症度は低下していた。

〈 サル 〉<sup>59)</sup>

- ・ いずれの用量においても投与における影響は見られなかった。

### <ヒトに対する曝露量比>

各動物種の最長投与試験における腎臓に対する無毒性量でのテノホビル (TFV) の血漿中曝露量 (AUC<sub>ss</sub>) は、二つの国際共同第 3 相臨床試験 (GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110) におけるテノホビル アラフェナミド (TAF) 25 mg 1 日 1 回投与 (以下、臨床用量) を受けた患者の TFV の血漿中曝露量 (TFV AUC<sub>ss</sub> : 0.322 µg·h/mL) と比較して、ラット 26 週間投与で 12 倍、イヌ 39 週間投与で 4 倍、サル 4 週間投与で 18 倍超であった。

### (3) 遺伝毒性試験<sup>60)</sup>

*In vitro* 試験として細菌株を用いた復帰突然変異試験 (*Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli*) 及びマウスリンフォーマ細胞を用いた L5178Y 遺伝子突然変異試験を実施した。*In vivo* 試験として、マウス骨髄小核試験 [テノホビル アラフェナミド (TAF) 500、1000 又は 2000 mg/kg を経口投与] を実施した。TAF はこれらの試験で遺伝毒性を示さなかった。

### (4) がん原性試験<sup>61)</sup>

TAF を用いたがん原性試験は実施していない。第 1 世代の TFV のプロドラッグである TDF をマウス及びラットにそれぞれ 600 及び 300 mg/kg/日までを 2 年間経口投与したがん原性試験を記載する。

TDF のマウスがん原性試験において、腫瘍性病変として、十二指腸腫瘍 (腺腫/腺癌) が 600 mg/kg/日群の雄 1/60 例、雌 2/60 例) にみられた。TDF のラットがん原性試験では腫瘍性病変は認められなかった。

ヒトでの TFV 曝露量は TAF より TDF で高いことから、TAF のがん原性が低いことが推察される。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット) <sup>40)</sup>

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、180 mg/kg まで TAF (ヘミフマル酸塩) を連日経口投与しても雄雌ともに生殖機能に影響は認められなかった。

動物種 (系統)	投与期間	投与経路	被験物質、投与量：性別、動物数/群	無毒性量
ラット (SD)	雄 交配前～ 交配期間終了時 雌 交配前～妊娠初期  1 日 1 回	経口	TAF (ヘミフマル酸塩) 0、22、90、180 mg/kg/日： 雌雄 各 22	一般毒性 90 mg/kg/日 生殖毒性及び初期胚発生 180 mg/kg/日

#### 2) 胚・胎児発生に関する試験 <sup>41)</sup>

##### (ラット)

ラット胚・胎児発生試験では、TAF (モノフマル酸塩) 250 mg/kg/日群で体重の低値、体重増加抑制及び摂餌量低下の母動物毒性が認められた。また、250 mg/kg/日群では、一過性の軽微な骨化遅延を伴う胎児体重の低値が認められた。投与に起因すると考えられる胚死亡及び催奇形性は示されなかった。

動物種 (系統)	投与期間	投与経路	被験物質、投与量：性別、動物数/群	無毒性量
ラット (SD)	妊娠 6～17 日 1 日 1 回	経口	TAF (モノフマル酸塩) 0、25、100、250 mg/kg/日： 雌 各 25	母動物毒性及び胚・胎児発生 100 mg/kg/日

##### (ウサギ)

ウサギ胚・胎児発生試験では、100 mg/kg/日で体重増加抑制、摂餌量低下の母動物毒性が認められた。

胚・胎児死亡、胎児毒性及び催奇形性を示す所見はいずれの投与群にも認められなかった。

動物種 (系統)	投与期間	投与 経路	被験物質、投与量： 性別、動物数/群	無毒性量
ウサギ (NZW)	妊娠 7～20 日 1 日 1 回	経口	TAF (モノフマル酸塩) 0、10、30、100 mg/kg/日： 雌 各 20	母動物毒性 30 mg/kg/日 胚・胎児発生 100 mg/kg/日

<ヒトに対する曝露量比>

ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する無毒性量での TFV の血漿中曝露量 (AUC<sub>ss</sub>) は臨床用量でのヒトの血漿中曝露量 (TFV AUC<sub>ss</sub> : 0.322 µg·h/mL) と比較してそれぞれ 54 倍及び 85 倍であった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 (ラット) <sup>62)</sup>

TAF を用いた出生前及び出生後の発生毒性試験は実施しなかった。第 1 世代の TFV のプロドラッグであるテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 (TDF) を用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験を記載する。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 (TDF) を用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験において、妊娠期間中、450 mg/kg/日以上以上の群で摂餌量低下が認められた。450 mg/kg/日以上以上の群では着床後胚損失数及び死産児数の高値、出生児数の低値及び出生児体重の低値がみられたが、600 mg/kg/日群まで F<sub>1</sub> 世代の受胎能に影響は認められなかった。出生児では 450 mg/kg/日以上以上の群で性成熟の遅延が認められた。TDF に催奇形性は認められなかった。

動物種 (系統)	投与期間	投与 経路	被験物質、投与量： 性別、動物数/群	無毒性量
ラット (SD)	妊娠 7～ 分娩後 20 日 1 日 1 回	経口	TDF 0、50、150、450、600 mg/kg/日： 雌 各 25	母動物生殖機能 150 mg/kg/日 F <sub>1</sub> 世代の発生 150 mg/kg/日

<ヒトに対する曝露量比>

ラット出生前及び出生後の発生に関する無毒性量でのテノホビル (TFV) の曝露量 (AUC<sub>ss</sub>) は臨床用量でのヒトの血漿中曝露量 (TFV AUC<sub>ss</sub> : 0.322 µg·h/mL) と比較していずれも 36 倍であった。

(6) 局所刺激性試験<sup>63)</sup>

刺激性試験において、TAF は腐食性・強度眼刺激性物質でなく、半閉塞的条件下でのウサギ皮膚刺激性試験においても、非刺激性・非腐食性であった。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験<sup>64)</sup>

TAF はマウス局所リンパ節試験で感作性を示さなかった。

2) 免疫毒性試験

TAF の反復投与毒性試験の結果 (血液学的検査、リンパ組織重量、リンパ組織の病理組織学的検査及び骨髄細胞充実性) から、TAF の免疫毒性は示唆されていないため、独立した試験は実施しなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 劇薬

### 2. 有効期間

36 ヶ月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意点

#### 20. 取扱い上の注意

開栓後は容器を密閉し、湿気を避けて保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：ベムリディ<sup>®</sup>錠を処方された患者さまへ

「X III. 2. その他の関連資料」の項参照

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当なし

同 効 薬：ラミブジン、アデホビル ピボキシル、エンテカビル水和物、テノホビル ジソプロキシ  
ルフマル酸塩

### 7. 国際誕生年月日

2016年11月10日（米国）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認日	承認番号	薬価基準収載日	販売開始日
ベムリディ <sup>®</sup> 錠 25mg	2016年12月19日	22800AMX00732000	2017年2月15日	2017年2月15日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない



11. 再審査期間

5年10ヵ月間（2016年12月～2022年10月）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	包装	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT番号 (13桁)	レセプト電算 コード
ベムリディ®錠 25mg	14錠（瓶）	6250045F1023	6250045F1023	1253276010101	622532701
	30錠（瓶）			1253276010201	

14. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- |   | [管理番号]  |
|---|---------|
| 1) 社内資料：国際共同第3相臨床試験 (GS-US-320-0108) (承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.6.29)   | TAF_023 |
| 2) 社内資料：国際共同第3相臨床試験 (GS-US-320-0110) (承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.7.30)   | TAF_024 |
| 3) 社内資料：海外第1b相臨床試験 (GS-US-320-0101) (承認年月日：2016.12.19、CTD5.3.4.2.1)   | TAF_034 |
| 4) 社内資料：健康成人における薬物動態試験 (GS-US-320-1228) (承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.6.6)   | TAF_002 |
| 5) 社内資料：海外第1相臨床試験 (GS-US-120-0104) (承認年月日：2016.12.19、CTD5.3.4.2.2)  | TAF_035 |
| 6) 社内資料：QT/QTc間隔への影響に関する試験 (GS-US-120-0107) (承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.6.25)  | TAF_022 |
| 7) Murakami E, et al. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 59 (6): 3563-3569, 2015 (PMID: 25870059)   | L03320  |
| 8) Birkus G, et al. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 51 (2): 543-550, 2007 (PMID: 17145787)   | L05158  |
| 9) Birkus G, et al. <i>Mol Pharmacol</i> 74 (1): 92-100, 2008 (PMID: 18430788)  | L05159  |
| 10) Eisenberg EJ, et al. <i>Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids</i> 20 (4-7): 1091-1098, 2001 (PMID: 11562963)  | L05160  |
| 11) Robbins BL, et al. <i>Pharmacotherapy</i> 23 (6): 695-701, 2003 (PMID: 12820810)  | L05161  |
| 12) Delaney WE, et al. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 50 (7): 2471-2477, 2006 (PMID: 16801428)  | L05162  |
| 13) Cherrington JM, et al. <i>Antivir Chem Chemother</i> 6 (4): 217-221, 1995   | L05163  |
| 14) 社内資料：ヒト及び動物ウイルスに対する活性に関する検討 (PC-120-2003) (承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.2.2)   | TAF_025 |
| 15) Kramata P, et al. <i>Collection Symposium Series (Holy A and Tocik Z, eds), Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of Czech Republic, Prague, Czech Republic</i> 1: 188-191, 1996 | L05164  |
| 16) 社内資料：ミトコンドリアに対する作用の検討 (PC-120-2006) (承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.2.3)   | TAF_026 |
| 17) 社内資料：ミトコンドリアに対する作用の検討 (P1278-00042) (承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.2.3)   | TAF_027 |
| 18) 社内資料：ミトコンドリアに対する作用の検討 (TX-104-2001) (承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.2.3)   | TAF_028 |
| 19) 社内資料：抗HBV活性に関する試験 (PC-320-2003) (承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.2.2)   | TAF_029 |
| 20) 社内資料：既存の核酸系逆転写酵素阻害剤との併用による抗HBV活性に関する試験 (PC-174-2006) (承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.2.5)  | TAF_030 |
| 21) 社内資料：耐性発現に関する検討 (PC-320-2009) (承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.2.2)   | TAF_031 |
| 22) 社内資料：日本人での耐性発現に関する検討 (PC-320-2010) (承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.2.2)  | TAF_032 |
| 23) 社内資料：交差耐性に関する検討 (PC-320-2007) (承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.2.2)   | TAF_033 |
| 24) 社内資料：国際共同第3相臨床試験 (GS-US-320-0108、GS-US-320-0110) の母集団薬物動態解析 (承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.2.3)   | TAF_004 |
| 25) 社内資料：食事の影響に関する試験 (GS-US-320-1382) (承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.2.3)   | TAF_003 |

- CTD2.7.6.20)
- 26) 社内資料：トランスポーターに関する試験（AD-120-2018）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.4.7） TAF\_015
  - 27) 社内資料：母集団薬物動態解析（GS-US-120-0107等）（承認年月日：2016.12.19、CTD5.3.3.5.2） TAF\_036
  - 28) 社内資料：ラット及びビヌ胆汁中排泄に関する試験（AD-120-2007）（承認年月日：2016.12.19、CTD4.2.2.5.2） TAF\_037
  - 29) 社内資料：組織内分布試験（AD-120-2011、AD-120-2020、AD-120-2009、D990173-BP）（承認年月日：2016.12.19、CTD4.2.2.3.1、4.2.2.3.2、4.2.2.3.3、4.2.2.3.4） TAF\_038
  - 30) 社内資料：妊娠サル胎盤通過性試験（96-DDM-1278-005）（承認年月日：2016.12.19、CTD4.2.2.3.7） TAF\_039
  - 31) 社内資料：サル乳汁移行性に関する試験（P2000116）（承認年月日：2016.12.19、CTD4.2.2.3.8） TAF\_040
  - 32) 社内資料：マスバランス試験（GS-US-120-0109）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.6.5） TAF\_010
  - 33) 社内資料：血漿蛋白結合に関する試験（P0504-00039.1）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.4.4） TAF\_009
  - 34) 社内資料：腎機能障害被験者における薬物動態試験（GS-US-120-0108）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.6.7） TAF\_007
  - 35) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験（GS-US-120-0114）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.6.8） TAF\_005
  - 36) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験（GS-US-320-1615）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.6.9） TAF\_006
  - 37) 社内資料：薬物代謝に関する試験（AD-120-2004）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.4.5） TAF\_011
  - 38) 社内資料：腎機能障害被験者における薬物動態試験（GS-01-919）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.2.3） TAF\_001
  - 39) 社内資料：透析を必要とする末期腎不全患者における母集団薬物動態解析（QPS 2015-1004 TAF ESRD）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.2.3） TAF\_008
  - 40) 社内資料：ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（TX-120-2012）（承認年月日：2016.12.19、CTD4.2.3.5.1.1） TAF\_041
  - 41) 社内資料：ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験（TX-120-2002、TX-120-2005）（承認年月日：2016.12.19、CTD 4.2.3.5.2.1、4.2.3.5.2.2、4.2.3.5.2.3、4.2.3.5.2.4、4.2.3.5.2.5） TAF\_042
  - 42) テノホビル アラフェナミド米国添付文書
  - 43) 社内資料：カルバマゼピンの薬物相互作用試験（GS-US-311-1387）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.6.24） TAF\_012
  - 44) 社内資料：抗 HIV 薬との薬物相互作用試験（GS-US-311-0101）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.6.16） TAF\_019
  - 45) 社内資料：レジパスビル／ソホスブビルとの薬物相互作用試験（GS-US-366-1689）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.6.22） TAF\_021
  - 46) 社内資料：セルトラリンとの薬物相互作用試験（GS-US-292-1316）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.6.15） TAF\_017
  - 47) 社内資料：抗 HCV 薬との薬物相互作用試験（GS-US-342-1167）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.6.21） TAF\_018
  - 48) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用試験（GS-US-120-1538）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.6.12） TAF\_016
  - 49) 社内資料：ホルモン避妊薬との薬物相互作用試験（GS-US-311-1790）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.6.19） TAF\_020
  - 50) 社内資料：安全性薬理試験（R990188、PC-120-2005、D2000006、R990187、R990186）（承認年月日：2016.12.19、CTD4.2.1.3.1、4.2.1.3.2、4.2.1.3.3、4.2.1.3.4、4.2.1.3.5） TAF\_046

- 51) 社内資料：レセプター結合能に及ぼす TDF 及び TFV の影響に関する試験 (V2000020) (承認年月日: 2016.12.19、CTD4.2.1.2.15) TAF\_043
- 52) 社内資料：細胞毒性に関する試験 (PC-120-2007 等) (承認年月日: 2016.12.19、CTD 4.2.1.2.1、4.2.1.2.16、4.2.1.2.2、4.2.1.2.3、4.2.1.2.4、4.2.1.2.5、4.2.1.1.3) TAF\_044
- 53) 社内資料：抗 HIV 活性に関する試験 (PC-120-2004 等) (承認年月日: 2016.12.19、CTD 4.2.1.2.1、4.2.1.2.2、4.2.1.2.3、4.2.1.2.9、4.2.1.2.10、4.2.1.2.11、4.2.1.2.12、4.2.1.2.13、4.2.1.2.14) TAF\_045
- 54) Margot NA, et al. Antimicrob Agents Chemother 59(10): 5917-5924, 2015 (PMID: 26149983) L03323
- 55) 社内資料：ラット及びイヌの単回投与毒性試験 (R990185、D990181) (承認年月日: 2016.12.19、CTD4.2.3.1.1、4.2.3.1.2) TAF\_047
- 56) 社内資料：マウス反復投与毒性試験 (TX-120-2007) (承認年月日: 2016.12.19、CTD 4.2.3.2.1、4.2.3.2.2) TAF\_048
- 57) 社内資料：ラット反復投与毒性試験 (R990182、TOX-120-001) (承認年月日: 2016.12.19、CTD4.2.3.2.3、4.2.3.2.4) TAF\_049
- 58) 社内資料：イヌ反復投与毒性試験 (D990175、TOX-120-002) (承認年月日: 2016.12.19、CTD4.2.3.2.5、4.2.3.2.6) TAF\_050
- 59) 社内資料：サル反復投与毒性試験 (P2000114) (承認年月日: 2016.12.19、CTD4.2.3.2.7) TAF\_051
- 60) 社内資料：遺伝毒性試験 (V990212、V990213、M2000113) (承認年月日: 2016.12.19、CTD4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2、4.2.3.3.2.1) TAF\_053
- 61) 社内資料：がん原性試験 (M990205、R990204) (承認年月日: 2016.12.19、CTD4.2.3.4.1.1、4.2.3.4.1.2) TAF\_054
- 62) 社内資料：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 (R990202) (承認年月日: 2016.12.19、CTD4.2.3.5.3.1) TAF\_052
- 63) 社内資料：局所刺激性試験 (TX-120-2011、TX-120-2013) (承認年月日: 2016.12.19、CTD4.2.3.6.2、4.2.3.6.1) TAF\_056
- 64) 社内資料：抗原性試験 (TX-120-2014) (承認年月日: 2016.12.19、CTD4.2.3.7.1.1) TAF\_055

## 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

2020年11月現在、米国、EU加盟国等世界83ヵ国で承認を取得している。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国における承認状況とは異なる。

<p>4. 効能又は効果 B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制</p> <p>6. 用法及び用量 通常、成人にはテノホビル アラフェナミドとして1回25mgを1日1回経口投与する。</p>
--

米国及びEU加盟国における承認状況（2021年2月時点）

国名 承認年月日	販売名	適応症、用法・用量
米国 2016年11月	VEMLIDY	<p><b>1 適応症及び使用方法</b> ベムリディ錠は、代償性肝疾患を伴う成人の慢性B型肝炎ウイルス（HBV）感染症の治療を適応症とする。</p> <p><b>2 用法・用量</b></p> <p><b>2.1 投薬開始前の検査</b> 本剤の投与を開始する前に、患者のHIV-1感染の有無を確認する必要がある。HIV-1感染患者に対しては、本剤を単独で使用してはならない。本剤の治療開始前及び治療中は、臨床上の必要に応じてすべての患者で、血清クレアチニン、推算クレアチニン・クリアランス、尿中ブドウ糖、尿中タンパク濃度を測定する。慢性腎疾患の患者では、血清リンも測定する。</p> <p><b>2.2 成人の推奨用量</b> ベムリディ錠の推奨用法・用量として、25mg（1錠）を1日1回、食後経口投与する。</p> <p><b>2.3 腎機能障害を有する患者での用量</b> 推算クレアチニン・クリアランスが15mL/分以上の患者、又は維持血液透析を受けている末期腎不全患者（ESRD；推算クレアチニン・クリアランスは15mL/分未満）では、本剤の用量を調節する必要はない。血液透析当日は、透析終了後に本剤を投与する。維持血液透析を受けていないESRD患者に対する本剤の使用は推奨されない。</p> <p><b>2.4 肝機能障害を有する患者での用量</b> 軽度の肝機能障害を有する患者（Child PughクラスA）では、本剤の用量を調節する必要はない。非代償性の肝機能障害を有する患者（Child PughクラスB及びC）に対する本剤の使用は推奨されない。 【出典：米国添付文書2020年8月】</p>
EU 2017年1月	VEMLIDY	<p><b>適応</b> ベムリディ錠は、成人及び青年患者（12歳以上かつ体重35kg以上）のB型肝炎の治療を適応とする。</p> <p><b>用法・用量</b></p>

		<p>B 型慢性肝炎の疾患管理について経験を積んだ医師のもとで治療を開始すること。</p> <p>用量 成人及び青年患者（12 歳以上かつ体重 35kg 以上）には、1 日 1 回 1 錠投与とする。</p> <p>投与の中止 以下の条件では、投与の中止を検討してもよい。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>肝硬変を伴わない HBe 抗原陽性患者では、HBe セロコンバージョン（HBe 抗原消失かつ HBe 抗体陽性および HBV DNA 陰性）を確認してから少なくとも 6～12 ヶ月間、又は HBs セロコンバージョンに至るまで、又は治療効果なしと判断されるまでは投与を継続する。投与を中止した後はウイルスの再燃の有無を確認するために定期的に検査を行うことが推奨される。</li> <li>肝硬変を伴わない HBe 抗原陰性患者では、少なくとも HBs セロコンバージョンに至るまで、又は治療効果なしと判断されるまでは投与を継続する。投与期間が 2 年以上経過している場合は、定期的に検査を行い、選択した治療方法を継続することが患者にとって適切かどうかを確認することが推奨される。</li> </ul> <p>飲み忘れ 服用を忘れた場合、通常の服薬時間からの経過が 18 時間未満であればできるだけ早く服用し、次回からは通常通りの時間に服用する。18 時間を超えた場合は、忘れた分は服用せず、次回から通常通りの時間に服用する。患者が嘔吐した場合、本剤を服用してからの経過時間が 1 時間以内であればもう 1 錠服用する。嘔吐が服用後 1 時間を超えていた場合は、服用し直す必要はない。</p> <p><b>特別な患者集団</b></p> <p>高齢者 65 歳以上の患者に対する本剤の用量調節の必要はない。</p> <p>腎機能障害者 推算クレアチニン・クリアランス（CrCL）が 15 mL/分以上の成人又は青年患者（12 歳以上かつ体重 35kg 以上）、又は CrCL が 15 mL/分未満で血液透析を受けている患者に対する本剤の用量調節の必要はない。血液透析当日は、透析終了後に本剤を投与すること。 CrCL が 15 mL/分未満で血液透析を受けていない患者に対する推奨用量は規定されていない。</p> <p>肝機能障害者 肝機能障害を有する患者に対する本剤の用量調節の必要はない。</p> <p>小児患者 12 歳未満又は体重 35kg 未満の小児患者に対する本剤の安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。</p> <p><b>投与方法</b> 経口投与。本剤はフィルムコーティング錠であり食後に投与すること。 【出典：欧州添付文書 2020 年 11 月】</p>
--	--	---

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における「9.4 生殖能を有する患者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りである。

<p><b>9.4 生殖能を有する患者</b> 設定されていない</p> <p><b>9.5 妊婦</b> 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こと。</p> <p><b>9.6 授乳婦</b> 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験でテノホビルの乳汁への移行が報告されており、テノホビル アラフェナミドのヒト乳汁への移行の有無については不明である。</p>
--

出典	記載内容
<p>米国添付文書 (2020年8月)</p>	<p><b>8.1 Pregnancy</b> <u>Pregnancy Exposure Registry</u> There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to VEMOLIDY during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) at 1-800-258-4263.</p> <p><u>Risk Summary</u> Available data from the APR show no significant difference in the overall risk of birth defects for tenofovir alafenamide (TAF) compared with the background rate for major birth defects of 2.7% in the U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) (see Data). The rate of miscarriage is not reported in the APR. The estimated background rate of miscarriage in clinically recognized pregnancies in the U.S. general population is 15% to 20%. In animal studies, no adverse developmental effects were observed when tenofovir alafenamide was administered during the period of organogenesis at exposure equal to or 51 times (rats and rabbits, respectively) the tenofovir alafenamide exposure at the recommended daily dose of VEMOLIDY (see Data). No adverse effects were observed in the offspring when TDF was administered through lactation at tenofovir exposures of approximately 12 times the exposure at the recommended daily dosage of VEMOLIDY.</p> <p><u>Data</u> <i>Human Data</i> Based on prospective reports to the APR of exposures to TAF-containing regimens during pregnancy resulting in live births (including over 200 exposed in the first trimester and over 80 exposed in the second/third trimester), the prevalence of birth defects in live births was 5.2% (95% CI: 2.7% to 8.8%) and 1.2% (95% CI: 0% to 6.5%) following first and second/third trimester exposure, respectively, to TAF-containing regimens. Methodologic limitations of the APR include the use of MACDP as the external comparator group. The MACDP population is not disease-specific, evaluates women and infants from a limited geographic area, and does not include outcomes for births that occurred at &lt;20 weeks gestation.</p>

	<p><i>Animal Data</i></p> <p>Embryonic fetal development studies performed in rats and rabbits revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus. The embryo-fetal NOAELs (no observed adverse effect level) in rats and rabbits occurred at tenofovir alafenamide exposures similar to and 51 times higher than, respectively, the exposure in humans at the recommended daily dose. Tenofovir alafenamide is rapidly converted to tenofovir; the observed tenofovir exposure in rats and rabbits were 54 (rats) and 85 (rabbits) times higher than human tenofovir exposures at the recommended daily dose.</p> <p>Tenofovir alafenamide was administered orally to pregnant rats (25, 100, or 250 mg/kg/day) and rabbits (10, 30, or 100 mg/kg/day) through organogenesis (on gestation days 6 through 17, and 7 through 20, respectively). No adverse embryo-fetal effects were observed in rats and rabbits at tenofovir alafenamide exposures approximately similar to (rats) and 51 (rabbits) times higher than the exposure in humans at the recommended daily dose of VEMLIDY. Tenofovir alafenamide is rapidly converted to tenofovir; the observed tenofovir exposures in rats and rabbits were 54 (rats) and 85 (rabbits) times higher than human tenofovir exposures at the recommended daily dose. Since tenofovir alafenamide is rapidly converted to tenofovir and a lower tenofovir exposure in rats and mice was observed after tenofovir alafenamide administration compared to TDF, another prodrug for tenofovir administration, a pre/postnatal development study in rats was conducted only with TDF. Doses up to 600 mg/kg/day were administered through lactation; no adverse effects were observed in the offspring on gestation day 7 [and lactation day 20] at tenofovir exposures of approximately 12 [18] times higher than the exposures in humans at the recommended daily dose of VEMLIDY.</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>It is not known whether VEMLIDY and its metabolites are present in human breast milk, affect human milk production, or have effects on the breastfed infant. Tenofovir has been shown to be present in the milk of lactating rats and rhesus monkeys after administration of TDF (see Data). It is not known if tenofovir alafenamide can be present in animal milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VEMLIDY and any potential adverse effects on the breastfed infant from VEMLIDY or from the underlying maternal condition.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Studies in rats and monkeys have demonstrated that tenofovir is secreted in milk. Tenofovir was excreted into the milk of lactating rats following oral administration of TDF (up to 600 mg/kg/day) at up to approximately 24% of the median plasma concentration in the highest dosed animals at lactation day 11 (see Data 8.1). Tenofovir was excreted into the milk of lactating monkeys following a single subcutaneous (30 mg/kg) dose of tenofovir at concentrations up to approximately 4% of plasma concentration, resulting in exposure (AUC) of approximately 20% of plasma exposure.</p>
<p>欧州添付文書 (2020年11月)</p>	<p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no or limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of tenofovir alafenamide in pregnant women. However, a large</p>



	<p>amount of data on pregnant women (more than 1,000 exposed outcomes) indicate no malformative nor fetoneonatal toxicity associated with the use of tenofovir disoproxil.</p> <p>Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).</p> <p>The use of tenofovir alafenamide may be considered during pregnancy, if necessary.</p> <p><b>Breast-feeding</b></p> <p>It is not known whether tenofovir alafenamide is secreted in human milk. However, in animal studies it has been shown that tenofovir is secreted into milk. There is insufficient information on the effects of tenofovir in newborns/infants.</p> <p>A risk to the breast-fed newborns/infants cannot be excluded; therefore, tenofovir alafenamide should not be used during breast-feeding.</p> <p><b>Fertility</b></p> <p>No human data on the effect of tenofovir alafenamide on fertility are available. Animal studies do not indicate harmful effects of tenofovir alafenamide on fertility.</p>
<p>オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) (2020年9月)</p>	<p><b>Category B3*</b></p> <p>* : tenofovir alafenamide 又は tenofovir disoproxil fumarate を含む配合剤及び tenofovir の分類である。</p> <p>Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.</p> <p>Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.</p>

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

<p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
--

出典	記載内容
<p>米国添付文書 (2020年8月)</p>	<p>Safety and effectiveness of VEMLIDY in pediatric patients less than 18 years of age have not been established.</p>
<p>欧州の添付文書 (2020年11月)</p>	<p>The safety and efficacy of Vemlidy in children younger than 12 years of age, or weighing &lt; 35 kg, have not yet been established. No data are available.</p>

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQAについて(その3)」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

#### (1) 粉砕

ベムリディ錠 25mg の粉砕品を用いた安定性試験を実施した。

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
粉砕品の安定性試験	30°C/75%RH	8週間	本品の粉砕品をセロファン紙またはグラシン紙に分包	保存開始1週間後、全ての項目において規格に適合していた。保存開始2週間目より、錠剤の水分値の上昇が認められ、規格を上回った。その他の試験項目は規格の範囲内であった。

試験項目：性状、水分、類縁物質、定量

注：本資料は、粉砕品の有効性、安全性、品質の保証及び使用を推奨するものではありません。実施の条件等により結果が異なる可能性もあります。これらの点をご理解の上、本データをご参照ください。また、本剤の粉砕の必要性については、関係者各位と検討の上ご施設のご判断をお願い致します。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

簡易懸濁法による錠剤の崩壊性の確認及び経管栄養チューブを用いた通過性試験を実施し、ベムリディ錠 25mg の経管投与を評価した。また経管投与中の薬剤の安定性を定量法と類縁物質試験法で評価した。

試験	調整及び評価方法	結果
懸濁性試験	1錠を約55°Cに加温した20 mLの温水で5分間室温にて静置した。5分間静置後に15往復横転してから崩壊懸濁の状況を観察した。	肉眼で観察した時、錠剤が完全に崩壊していることを確認した。
経管栄養チューブを用いた通過性試験	上記懸濁液を8 Fr.の経管栄養チューブに注入し、通過性を確認した。その後、20 mLの水で洗浄したときの残余懸濁液の有無を確認した。	問題なく経管栄養チューブを通過した。また20 mLの水で洗浄後、チューブ内に残余懸濁液は認められなかった。
懸濁液の品質評価	経管前後の溶液について、類縁物質及び含量を測定した。	両項目において規格に適合した。

注：本資料は、簡易懸濁品の有効性、安全性、品質の保証及び使用を推奨するものではありません。実施の条件等により結果が異なる可能性もあります。これらの点をご理解の上、本データをご参照ください。また、本剤の簡易懸濁の必要性については、関係者各位と検討の上ご施設のご判断をお願い致します。

### 2. その他の関連資料

患者向け資料：ベムリディ®錠を処方された患者さまへ

関連資料掲載ページ

ギリアド・サイエンシズ株式会社：医療関係者向けホームページ

<https://www.g-station-plus.com/product/hbv/vemlidy>



ギリアド・サイエンシズ株式会社

TAF20GS0266IF  
2021年2月改訂