

日本標準商品分類番号	
87625	
承認番号	22800AMX00732000
販売開始	2017年2月

規制区分	劇薬 処方箋医薬品 ^{注)}
貯法	室温保存
有効期間	36ヵ月

※

抗ウイルス化学療法剤

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩錠

ベムリディ[®]錠25mg

VEMLIDY[®] Tablets 25mg

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること



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]

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ベムリディ [®] 錠 25mg
有効成分・含量 (1錠中)	テノホビル アラフェナミド 25mg（テノホビル アラフェナミドフマル酸塩として 28mg）
添加剤	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

3.2 製剤の性状

色・剤形	黄色のフィルムコーティング錠
外形	
大きさ	直径 8mm、厚さ 4mm、重さ 208mg
識別コード	GSI・25

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型肝炎慢性肝疾患における B型肝炎ウイルスの増殖抑制

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。

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。

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。

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 ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤と併用しない。

*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、維持血液透析を行っている患者を除き、投与の中止を考慮すること。なお、透析日に本剤を投与する際は、透析後に 1 日用量を投与すること。[8.3、9.1.3、9.2.1、11.1.1、16.6.2 参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤による B型肝炎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型肝炎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/分以上であること又は維持血液透析を行ってい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、9.2.1、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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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型肝炎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]

＊9.2 腎機能障害患者

9.2.1 末期腎不全患者

テノホビルの血中濃度が上昇する。維持血液透析を行っていない末期腎不全患者（クレアチニン・クリアランスが15mL/分未満）を対象とした臨床試験は実施していない。[7.3、8.3、9.1.3、10.2、11.1.1、16.6.2 参照]

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。

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。

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。

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。

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。

10. 相互作用

本剤はP糖蛋白（P-gp）の基質である。[16.7.1 参照]

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] 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]	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。

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] 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]	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。 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。 尿細管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合、排泄経路の競合により排泄が遅延するため。

11. 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。

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）

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

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。¹⁾

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人における薬物動態

日本人健康成人被験者を対象として、本剤 25mg を食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表 1 に示す。²⁾

表 1 健康成人に本剤を単回投与（食後）したときの血漿中薬物動態パラメータ

	テノホビル アラフェナミド (10 例)	テノホビル (10 例)
C _{max} (ng/mL) ^a	165 (57)	10.0 (23)
t _{max} (h) ^b	1.25 (0.25, 2.50)	2.25 (1.50, 3.00)
AUC _{0-inf} (ng・h/mL) ^a	213 (46)	305 (36)
t _{1/2} (h) ^b	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）

16.1.2 B 型慢性肝疾患患者における薬物動態

B 型慢性肝疾患患者（全体集団）における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 AUC_{tau} 及び C_{max} の平均値（変動係数）は、テノホビル アラフェナミド（698 例）でそれぞれ 215.5ng・hr/mL（66.6%）及び 177.6ng/mL（53.4%）、テノホビル（856 例）でそれぞれ 321.9ng・hr/mL（31.5%）及び 17.2ng/mL（35.2%）であった。日本人の B 型慢性肝疾患患者での定常状態における AUC_{tau} 及び C_{max} の平均値（変動係数）は、テノホビル アラフェナミド（49 例）でそれぞれ 213.8ng・hr/mL（58.4%）及び 176.5 ng/mL（44.2%）、テノホビル（55 例）でそれぞれ 363.2ng・hr/mL（27.7%）及び 19.5ng/mL（30.2%）であった。最終モデルで検討された共変量は、テノホビル アラフェナミドでは、投与条件（絶食下又は食後）、感染状態及び性別、テノホビルでは、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。³⁾

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人被験者を対象として、本剤 25mg を高脂肪／高カロリー食摂取後及び空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2 に示す。⁴⁾（外国人のデータ）

表2 健康成人に本剤を単回投与（空腹時及び食後）したときの血漿中薬物動態パラメータ

	テノホビル アラフェナミド	
	食後 (40 例)	空腹時 (39 例)
C _{max} (ng/mL) ^a	252.6 (46.4)	266.3 (46.9)
t _{max} (h) ^b	1.00 (0.50, 1.50)	0.50 (0.25, 0.50)
AUC _{0-inf} (ng・h/mL) ^a	288.9 (39.2)	171.5 (33.6)
t _{1/2} (h) ^b	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）

16.3 分布

テノホビルのヒト血漿蛋白結合率は0.7%未満であり、0.01 µg/mLから25µg/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テノホビル アラフェナミドのヒト血漿蛋白結合率は約80%であった。⁵⁻⁸⁾（外国人のデータ）

16.4 代謝

ヒトに経口投与されたテノホビル アラフェナミドは、投与量の80%超が代謝により消失する。（外国人のデータ）
 テノホビル アラフェナミドは、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、末梢血単核球（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二リン酸キナーゼによって連続的にリン酸化され、薬理学的に活性を有する代謝物であるテノホビル二リン酸となる。B 型慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験で本剤 25mg 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 300mg 経口投与との比較で、血漿中テノホビル濃度は89%低かった。^{3,9-13)}（外国人のデータ）
In vitro では、テノホビル アラフェナミドは CYP3A4 によってわずかに代謝される。

16.5 排泄

健康被験者に ¹⁴C 標識テノホビル アラフェナミド 25mg を単回投与したとき、投与量の47.2%が糞中に、36.2%が尿中に排泄された。その主成分はテノホビルであり、糞中の99%、尿中の86%を占めた。また、投与量の1.4%がテノホビル アラフェナミドとして尿中に排泄された。（外国人のデータ）テノホビル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。⁹⁾

16.6 特定の背景を有する患者

* 16.6.1 肝機能障害を有する被験者における薬物動態

軽度又は中等度肝機能障害被験者に本剤 25mg を投与した際のテノホビル アラフェナミドの AUC_{inf} 及び C_{max} は、肝機能正常被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ7.5%及び11.0%低く、中等度肝機能障害被験者ではそれぞれ12.7%及び18.7%高かった。軽度又は中等度肝機能障害被験者に本剤 25mg を投与した際のテノホビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は、肝機能正常被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ10.8%及び3.0%低く、中等度肝機能障害被験者ではそれぞれ2.8%及び12.4%低かった。重度肝機能障害被験者に本剤 25mg を投与した際のテノホビル アラフェナミドの AUC_{inf} 及び C_{max} は、肝機能正常被験者と比較して、それぞれ46.0%及び54.9%低く、また、テノホビルの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ36.9%及び10.1%低かった。蛋白結合率で補正したとき（重度肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者ではそれぞれ37.8%、20.4%）、重度肝機能障害被験者の遊離型（非結合型）テノホビル アラフェナミドの AUC_{inf} 及び C_{max} は、肝機能正常被験者と比較して、それぞれ5.6%及び17.8%低かった。^{5,6)}（外国人のデータ）

* 16.6.2 腎機能障害を有する被験者における薬物動態

重度腎機能障害被験者（クレアチニン・クリアランス：15mL/分以上30mL/分未満）に本剤 25mg を単回投与した際のテノホビル アラフェナミドの AUC_{inf} 及び C_{max} は、腎機能正常被験者と比較してそれぞれ1.9倍及び1.8倍、テノホビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は、それぞれ5.7倍及び2.8倍高かった。維持血液透析を行って

いる末期腎不全（クレアチニン・クリアランス：15mL/分未満）の B 型慢性肝疾患患者に本剤 25mg を1日1回反復投与した際のテノホビル アラフェナミドの AUC_{last} 及び C_{max} は、腎機能正常の B 型慢性肝疾患患者と比較してそれぞれ1.2倍及び1.0倍、テノホビルの AUC_{tau} 及び C_{max} は、それぞれ49倍及び37倍であった。^{7, 14, 43, 44)}（外国人のデータ）[7.3、8.3、9.1.3、9.2.1、10.2、11.1.1 参照]
 クレアチニン・クリアランスが15mL/分未満で維持血液透析を行っていない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。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro* 及び *in vivo* 試験成績

テノホビル アラフェナミドはトランスポーター（P-gp 及び BCRP）の基質である。*In vitro* では、テノホビル アラフェナミドは OATP 1B1 及び 1B3 の基質である。¹⁵⁾ [10. 参照]

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

薬物相互作用試験の結果を表3及び表4に示す。¹⁶⁾（外国人のデータ）

表3 テノホビル アラフェナミドの薬物動態に及ぼす併用薬の影響^a

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	テノホビル アラフェナミドの投与量 (mg)	例数	テノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ比 併用時 / 非併用時 (90% 信頼区間) ^b		
				C _{max}	AUC	C _{min}
カルバマゼピン ¹¹⁾ [10.2 参照]	300 1日2回	25 1日1回 ^c	26	0.43 (0.36, 0.51)	0.45 ^d (0.40, 0.51)	NC
コピシス タット ^{e,17)}	150 1日1回	8 1日1回 ^f	12	2.83 (2.20, 3.65)	2.65 (2.29, 3.07)	NC
レジバスビル・ソホス ブビル ¹⁸⁾	90/400 1日1回	25 1日1回 ^g	42	1.03 (0.94, 1.14)	1.32 (1.24, 1.40)	NC
セルトラリン ¹⁹⁾	50 1日1回	10 1日1回 ^{f, h}	19	1.00 (0.86, 1.16)	0.96 (0.89, 1.03)	NC
ソホスブビル・ペルバ タスビル ²⁰⁾	400/100 1日1回	10 1日1回 ^{f, h}	24	0.80 (0.68, 0.94)	0.87 (0.81, 0.94)	NC

NC = 算出せず

- いずれの薬物相互作用試験も健康被験者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
- 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
- テノホビル アラフェナミドの母集団薬物動態／薬力学解析に基づく、用量調節は必要ない
- 代表的な P-gp の阻害剤
- 本剤の承認された用量は1回25mg、1日1回である
- エムトリシタビン・リルビリン・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
- エルビテグラビル・コピシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド（E/C/F/TAF）を用いて試験を実施した

表4 併用薬の薬物動態に及ぼすテノホビル アラフェナミドの影響^a

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	テノホビル アラフェナミドの投与量 (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) ^b		
				C _{max}	AUC	C _{min}
レジバスビル ¹⁸⁾	レジバスビル 90	25 1日1回 ^d	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 ¹⁸⁾	ソホスブビル 400			0.96 (0.89, 1.04)	1.05 (1.01, 1.09)	NC
GS-331007 ^{c,18)}	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 ^{e,21)}	2.5 1日1回 経口投与	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 ²²⁾	ノルゲスチメート	25 1日1回 ^f	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 ²²⁾	0.180/ 0.215/ 0.250			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 ²²⁾	1日1回/ 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)

併用薬	併用薬の 投与量 (mg)	テノホビル アラフェナミド 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) ^b		
				C _{max}	AUC	C _{min}
セルトラリ ン ¹⁹⁾	50 単回投与	10 1日1回 ^{g, h}	19	1.14 (0.94, 1.38)	1.09 (0.90, 1.32)	NC
ソホスビ ル ²⁰⁾	400 1日1回	10 1日1回 ^{g, h}	23	1.23 (1.07, 1.42)	1.37 (1.24, 1.52)	NC
GS-331007 ^{c, 20)}				1.29 (1.25, 1.33)	1.48 (1.43, 1.53)	1.58 (1.52, 1.65)
バルパタ スビル ²⁰⁾	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

a. いずれの薬物相互作用試験も健康被験者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% を影響なしの範囲とした

c. ソホスビルの血漿中主要マクレオシド代謝物

d. F/R/TAF を用いて試験を実施した

e. 代表的な CYP3A4 の基質

f. F/TAF を用いて試験を実施した

g. E/C/F/TAF を用いて試験を実施した

h. 本剤の承認された用量は 1 回 25mg、1 日 1 回である

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 3 相臨床試験

B 型慢性肝疾患（肝代償期）患者における本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（300mg 1 日 1 回投与）を対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験（GS-US-320-0108 試験、未治療及び既治療の HBe 抗原陰性患者対象。425 例〈日本人患者 27 例〉）を実施した結果を表 1 に示す。²³⁾

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（300mg 1 日 1 回投与）に対する非劣性が示された（非劣性マージン 10%）。なお、その他の有効性パラメータ（48 週時）を表 2 に示す。

表 1 B 型慢性肝疾患患者の投与 48 週時の HBV DNA 陰性化率(FAS)

			HBe 抗原陰性 (GS-US-320-0108 試験)	
			本剤群	TDF 群
全体			94.0% (268/285 例)	92.9% (130/140 例)
群間差 [95% 信頼区間] ^a			1.8% [-3.6%, 7.2%]	
核酸アナログによる治療歴の有無 ^b	無（未治療例）	94.3%(216/229 例)	93.6%(102/109 例)	
	有（既治療例）	95.2% (40/42 例)	95.8% (23/24 例)	
日本人			95.2% (20/21 例)	100% (6/6 例)
外国人			93.9%(248/264 例)	92.5%(124/134 例)

TDF：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、TAF：テノホビルアラフェナミド

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

b. 過去に少なくとも 1 種類の核酸アナログを 12 週間以上使用した経験の有無（ただし、過去に TDF 又は TAF を使用していた被験者は解析対象から除外）

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

表 2 その他の有効性パラメータ（48 週時）^a

			HBe 抗原陰性 (GS-US-320-0108 試験)	
			本剤群 (285 例)	TDF 群 (140 例)
ALT				
ALT 正常化（中央検査機関） ^b			83%	75%
ALT 正常化（AASLD） ^c			50%	32%
血清学的解析				
HBe 抗原消失／セロコンバージョン ^d			N/A	N/A
HBs 抗原消失／セロコンバージョン			0/0	0/0

N/A= 該当なし

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

b. 本解析はベースラインの ALT 値が中央検査機関の基準範囲上限（ULN）を超えていた患者のみを対象とした

c. 本解析はベースラインの ALT 値が American Association for the Study of Liver Diseases（AASLD）の ULN（男性 >30U/L、女性 >19U/L）を超えていた患者のみを対象とした

d. 本解析はベースラインの HBe 抗原陽性かつ HBe 抗体陰性又は欠測の患者のみを対象とした

副作用の発現率は本剤群 13.7%（39/285 例）であった。本剤群で発現率が 1% 以上の副作用は、表 3 のとおりであった。

表 3 本剤群で発現率が 1% 以上であった副作用

	本剤群 (285 例)
事象名	
腹部膨満	5 例（1.8%）
頭痛	5 例（1.8%）
悪心	4 例（1.4%）
疲労	4 例（1.4%）
関節痛	3 例（1.1%）
不眠	3 例（1.1%）
そう痒症	3 例（1.1%）

17.1.2 国際共同第 3 相臨床試験

B 型慢性肝疾患（肝代償期）患者における本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（300mg 1 日 1 回投与）を対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験（GS-US-320-0110 試験、未治療及び既治療の HBe 抗原陽性患者対象。873 例〈日本人患者 46 例〉）を実施した結果を表 4 に示す。²⁴⁾

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（300mg 1 日 1 回投与）に対する非劣性が示された（非劣性マージン 10%）。なお、その他の有効性パラメータ（48 週時）を表 5 に示す。

表 4 B 型慢性肝疾患患者の投与 48 週時の HBV DNA 陰性化率(FAS)

			HBe 抗原陽性 (GS-US-320-0110 試験)	
			本剤群	TDF 群
全体			63.9%(371/581 例)	66.8%(195/292 例)
群間差 [95% 信頼区間] ^a			-3.6% [-9.8%, 2.6%]	
核酸アナログによる治療歴の有無 ^b	無（未治療例）	68.1%(301/442 例)	71.0%(157/221 例)	
	有（既治療例）	52.1% (49/94 例)	58.1% (25/43 例)	
日本人			62.9% (22/35 例)	81.8% (9/11 例)
外国人			63.9%(349/546 例)	66.2%(186/281 例)

TDF：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、TAF：テノホビルアラフェナミド

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

b. 過去に少なくとも 1 種類の核酸アナログを 12 週間以上使用した経験の有無（ただし、過去に TDF 又は TAF を使用していた被験者は解析対象から除外）

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

表 5 その他の有効性パラメータ（48 週時）^a

			HBe 抗原陽性 (GS-US-320-0110 試験)	
			本剤群 (581 例)	TDF 群 (292 例)
ALT				
ALT 正常化（中央検査機関） ^b			72%	67%
ALT 正常化（AASLD） ^c			45%	36%
血清学的解析				
HBe 抗原消失／セロコンバージョン ^d			14%/10%	12%/8%
HBs 抗原消失／セロコンバージョン			1%/1%	< 1%/0

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

b. 本解析はベースラインの ALT 値が中央検査機関の基準範囲上限（ULN）を超えていた患者のみを対象とした

c. 本解析はベースラインの ALT 値が American Association for the Study of Liver Diseases（AASLD）の ULN（男性 >30U/L、女性 >19U/L）を超えていた患者のみを対象とした

d. 本解析はベースラインの HBe 抗原陽性かつ HBe 抗体陰性又は欠測の患者のみを対象とした

副作用の発現率は本剤群 14.5%（84/581 例）であった。本剤群で発現率が 1% 以上の副作用は、表 6 のとおりであった。

表 6 本剤群で発現率が 1% 以上であった副作用

	本剤群 (581 例)
事象名	
悪心	13（2.2%）
疲労	8（1.4%）
頭痛	7（1.2%）

	本剤群 (581 例)
事象名	
消化不良	6 (1.0%)

17.3 その他

17.3.1 心電図に対する影響

健康被験者 48 例を対象として心電図に対する影響を評価したとき、本剤 25mg 及び高用量（承認用量の 5 倍の 125mg）のテノホビル アラフェナミドは QT/QTc 間隔に影響を与えず、PR 間隔を延長させなかった。²⁵⁾（外国人のデータ）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

テノホビル アラフェナミドはテノホビル（2'-デオキシアデノシンーリン酸アナログ）をホスホンアミデートで修飾したプロドラッグである。テノホビル アラフェナミドは、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。テノホビル アラフェナミドは、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、PBMC やその他の 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。細胞内のテノホビル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となる。テノホビル二リン酸は、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。テノホビルは HBV に特異的に作用する。テノホビル二リン酸のミトコンドリア DNA ポリメラーゼを含む乳類の 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。²⁶⁻³⁷⁾

18.2 抗ウイルス活性

ジェノタイプ A～H の HBV 臨床分離株に対するテノホビル アラフェナミドの抗ウイルス活性を、HepG2 細胞を用いて評価した。テノホビル アラフェナミドの分離株に対する 50% 効果濃度（EC₅₀ 値）は 34.7～134.4nmol/L の範囲であり、全株での平均 EC₅₀ 値は 86.6nmol/L であった。HepG2 細胞に対する 50% 細胞毒性濃度（CC₅₀ 値）は 44400nmol/L 超であった。³⁸⁾ *In vitro* 相互作用試験において、テノホビルは核酸系逆転写酵素阻害剤であるアデホビル、エムトリシタピン、エンテカビル、ラミブジン及び telbivudine（国内未承認）との併用により、拮抗作用を示さなかった。³⁹⁾

18.3 薬剤耐性

GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験で本剤を投与された未治療及び既治療患者の併合解析では、48 週までにウイルス学的ブレイクスルー（HBV DNA 量が一度 69IU/mL 未満となった後、2 回の来院時に連続して 69IU/mL 以上、又は HBV DNA 量がナディア値から 1.0 log₁₀ 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 69IU/mL 以上であった患者を対象に、ベースライン及び投与後の HBV 分離株を用いて HBV DNA の塩基配列を解析した。⁴⁰⁾ 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。⁴¹⁾

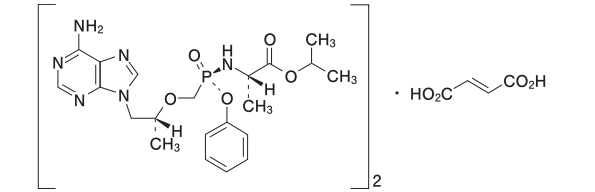
18.4 交差耐性

既に知られている核酸系逆転写酵素阻害剤に対する耐性変異を含む、一連の臨床分離株に対するテノホビル アラフェナミドの抗ウイルス活性を、HepG2 細胞を用いて評価した。ラミブジン耐性変異（rtV173L + rtL180M + rtM204V、rtL180M + rtM204V 及び rtM204I）ウイルスは、テノホビル アラフェナミドに対して感受性を示した（耐性変異株における EC₅₀ 値の野生型に対する平均変

化倍率：2 倍未満）。エンテカビル耐性変異（rtL180M + rtM204V + rtT184G、rtL180M + rtM204V + rtS202G 及び rtL180M + rtM204V + rtM250V）ウイルスは、テノホビル アラフェナミドに対して感受性を示した。アデホビル ピボキシル耐性変異 rtA181T、rtA181V 又は rtN236T の一残基の置換では、テノホビル アラフェナミドに対する感受性を示したが、rtA181V + rtN236T 変異ウイルスでは、テノホビル アラフェナミドに対する感受性の低下が認められた（EC₅₀ 値の平均変化倍率：3.7 倍）。これら変異の臨床的意義は不明である。⁴²⁾

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
（Tenofovir Alafenamide Fumarate (JAN)）
化学名：1-Methylethyl *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phenoxyphosphinoyl]-*L*-alaninate hemifumarate
分子式：(C₂₁H₂₉N₆O₅P)₂・C₄H₄O₄
分子量：1069.00
化学構造式：



性 状：白色～灰白色又は白色～くすんだ黄赤色の粉末
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。

融 点：約 132℃

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）

22. 包装

28 錠 [14 錠（PTP）× 2、乾燥剤入り]

* 23. 主要文献

- 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）
- 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）
- 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）
- 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、CTD2.7.6.20）
- 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）
- 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）
- 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）
- 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）
- 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）
- 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）
- 社内資料：カルバマゼピンと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）
- 社内資料：薬物代謝酵素（CYP）に関する検討（AD-120-2003）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.4.7）

- 13) 社内資料:薬物代謝酵素 (UGT) に関する検討 (AD-120-2006) (承認年月日: 2016.12.19、CTD2.6.4.7)
- 14) 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 (QP 2015-1004 TAF ESRD) (承認年月日: 2016.12.19、CTD2.7.2.3)
- 15) 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)
- 16) テノホビル アラフェナミド米国添付文書
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) 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)
- 22) 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)
- 23) 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)
- 24) 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)
- 25) 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)
- 26) Murakami E et al. Antimicrob Agents Chemother 2015 ; 59 (6) : 3563-9.
- 27) Birkus G et al. Antimicrob Agents Chemother 2007 ; 51 (2) : 543-50.
- 28) Birkus G et al. Mol Pharmacol 2008 ; 74 (1) : 92-100.
- 29) Eisenberg EJ et al. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2001 ; 20 (4-7) : 1091-8.
- 30) Robbins BL et al. Pharmacotherapy 2003 ; 23 (6): 695-701.
- 31) Delaney WE et al. Antimicrob Agents Chemother 2006 ; 50 (7) : 2471-7.
- 32) Cherrington JM et al. Antivir Chem Chemother 1995 ; 6 (4) : 217-21.
- 33) 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)
- 34) Kramata P et al. Collection Symposium Series (Holy A and Tocik Z, eds) , Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of Czech Republic, Prague, Czech Republic 1996 ; 1 : 188-91.
- 35) 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)
- 36) 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)
- 37) 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)
- 38) 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)
- 39) 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)
- 40) 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)
- 41) 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)
- 42) 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)
- 43) 社内資料: 腎機能障害を有する HIV 陽性被験者にゲンボイヤ配合錠を投与した試験 (GS-US-292-1825)
- 44) 社内資料: 腎機能障害を有する HBV 感染被験者を対象とした試験 (GS-US-320-4035)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
 〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号
 グラントウキョウサウスタワー
 フリーダイヤル 0120-506-295
 FAX 03-5958-2959
 受付時間: 9:00~17:30 (土・日・祝日及び会社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社

東京都千代田区丸の内1-9-2
 グラントウキョウサウスタワー
 〒100-6616