

## 審議結果報告書

平成 26 年 3 月 4 日  
医薬食品局審査管理課

[ 販 売 名 ]      テノゼット錠300mg  
[ 一 般 名 ]      テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩  
[ 申 請 者 名 ]      グラクソ・スミスクライン株式会社  
[ 申請年月日 ]      平成 25 年 8 月 30 日

### [ 審 議 結 果 ]

平成 26 年 2 月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は、同一の有効成分を含有する「ビリアード錠 300mg」と効能・効果が異なる薬剤であり、希少疾病用医薬品に指定されていないこと、「ビリアード錠 300mg」は希少疾病用医薬品として指定された効能・効果のみを有していることから、本剤の再審査期間は 5 年 10 カ月、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

## 審査報告書

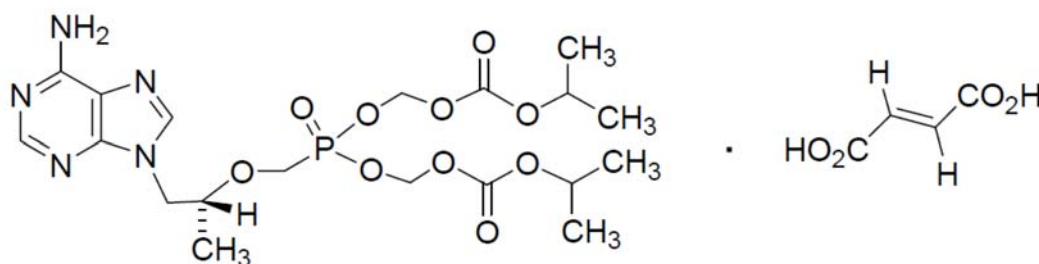
平成 26 年 2 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] テノゼット錠 300mg  
[一般名] テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩  
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日] 平成 25 年 8 月 30 日  
[剤型・含量] 1 錠中にテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg を含有する錠剤  
[申請区分] (1) 新有効成分含有医薬品\*  
[化学構造]



分子式 :  $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$

分子量 : 635.51

化学名 :

(日 本 名) ビス(イソプロポキシカルボニルオキシメチル){[(1*R*)-2-(6-アミノ-9*H*-プリン-9-イル)-1-メチルエトキシ]メチル}ホスホナートーフマル酸塩

(英 名) Bis(isopropoxycarbonyloxymethyl){[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phosphonate monofumarate

[特記事項] 優先審査(平成 25 年 10 月 7 日付 薬食審査発 1007 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

[審査担当部] 新薬審査第四部

\* 本剤と同一の有効成分を含有する「ビリアード錠 300mg」の再審査期間中の申請

## 審査結果

平成 26 年 2 月 19 日

[販 売 名] テノゼット錠 300mg  
[一 般 名] テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩  
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日] 平成 25 年 8 月 30 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の B 型慢性肝疾患に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

なお、本剤の長期投与時における有効性及び安全性、前治療効果不良の代償性 B 型慢性肝疾患患者における有効性及び非代償性 B 型慢性肝疾患患者における有効性及び安全性等については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・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  
[用法・用量] 通常、成人にはテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩として 1 回 300mg を 1 日 1 回経口投与する。

## 審査報告 (1)

平成 26 年 1 月 30 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	テノゼット錠 300mg
[一 般 名]	テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 8 月 30 日
[剤形・含量]	1 錠中にテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 300mg を含有する錠剤
[申請時効能・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
[申請時用法・用量]	通常、成人にはテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩として 1 回 300mg を 1 日 1 回経口投与する。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお本邦では、申請製剤である「テノゼット錠 300mg」（以下、「本剤」）と同一の有効成分を含有する製剤として「ビリアード錠 300mg」及び「ツルバダ配合錠」等が既に承認されており、「ビリアード錠 300mg」及び「ツルバダ配合錠」の製造販売承認申請時に提出された資料が提出されている<sup>1)</sup>。同資料に関しては、同一の有効成分における試験成績であること及び本剤と「ビリアード錠 300mg」は同一処方方でコーティング剤が異なるのみであることを踏まえ、評価済みとして取り扱うこととした。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩（以下、「本薬」）は、米国 Gilead Sciences 社により開発されたテノホビル（以下、「TFV」）の経口プロドラッグであり、B 型肝炎ウイルス（以下、「HBV」）の DNA ポリメラーゼ及びヒト免疫不全ウイルス 1 型（以下、「HIV-1」）の逆転写酵素に対する核酸系の選択的阻害薬である。本邦において、本薬は HIV-1 感染症治療薬として日本たばこ産業により開発され、既に「ビリアード錠 300mg」として 2004 年 3 月に承認されている。その後、同社により開発された、本薬及びエムトリシタビン（以下、「FTC」）の配合剤である「ツルバダ配合錠」が 2005 年 3 月に、本薬、FTC、エルビテグラビル及びコビススタットの配合剤である「スタリビルド配合錠」が 2013 年 3 月に、いずれも「HIV-1 感染症」を効能・効果として承認されている。

B 型慢性肝疾患（以下、「CHB」）は、HBV が肝細胞に長期間持続感染した後、感染した細胞に対する免疫反応により持続的又は断続的な肝臓の炎症を繰り返すことにより増悪する。一般的に病態が長期にわたり、未治療の場合、肝線維化が進展して肝硬変や肝細胞癌を発症し、肝不全で死に至るリスクを有する<sup>2)</sup>。HBV 持続感染者は、世界で約 4 億人、本邦で約 130 万人存在すると推定され、そのうちの約 10～15%が CHB を発症している<sup>3)</sup>。

HBV 持続感染者及び CHB 患者の体内から HBV を完全に排除することは困難であり、CHB の治療

<sup>1)</sup> 本申請に用いられた「ビリアード錠 300mg」及び「ツルバダ配合錠」の資料の使用権限は、申請者が取得している。

<sup>2)</sup> 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編、*B 型肝炎治療ガイドライン（第 1.2 版）*、1-94、2013

<sup>3)</sup> 岡上 武、*臨床と研究*、85: 985-991、2008



## (2) 製剤

### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬を 300mg 含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、部分アルファ一化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、乳糖水和物、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、XXXXXXXXXX が添加剤として含まれる。

### 2) 製造方法

製剤はXXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXX、打錠、フィルムコーティング、包装、保管からなる工程により製造される。XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

### 3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（紫外可視吸光スペクトル：以下、「UV/VIS」）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、水分、製剤均一性〔含量均一性試験（UV/VIS）〕、溶出性（UV/VIS）、微生物限度試験及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験<sup>6)</sup> は表 1 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	高密度ポリエチレンボトル	36 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、室温保存するとき 36 カ月と設定された。

## <審査の概略>

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本申請に際し、効力を裏付ける試験として、*in vitro* 抗ウイルス活性、*in vivo* 抗ウイルス活性、作用機序並びに哺乳類及びヒト DNA ポリメラーゼに対する阻害作用が検討され、薬力学的薬物相互作用試験として、他の核酸系逆転写酵素阻害薬（以下、「NRTI」）との併用による TFV の抗ウイルス活性に対する影響が検討された。副次的薬理試験として、各種タンパク質に及ぼす影響、細胞障害作用及びミトコンドリア毒性が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸器系、消化器系及び腎機能に及ぼす影響が検討された。

<sup>6)</sup> 市販予定製剤と安定性試験に用いられた製剤は、同一処方であるが製造所が異なっている。両製造所で製造された製剤は、同等な品質規格を満たしている。

(1) 効力を裏付ける試験 (4.2.1.1)

1) *in vitro* 抗ウイルス活性 (P4331-00038、PC-164-2004、PC-174-2003、PC-104-2012)

HepG2 2.2.15 細胞<sup>7)</sup> における TFV、本薬及び LAM の 50%阻害濃度 (以下、「IC<sub>50</sub>」) は、それぞれ 1.1、0.018 及び 0.055µM であった。

野生型 HBV を発現する HepG2 細胞における TFV の IC<sub>50</sub> は 0.63µM であった。

種々の HBV DNA ポリメラーゼ阻害薬耐性変異を野生型 HBV DNA ポリメラーゼ遺伝子に導入した HBV DNA を作製し、被験薬の抗 HBV 活性をもとに IC<sub>50</sub> 比<sup>8)</sup> が検討された。結果は表 2 のとおりであった。

表 2 変異型 HBV に対する各被験薬の抗 HBV 活性

変異型 HBV DNA	IC <sub>50</sub> 比					
	TFV	LAM	FTC	AFV	エンテカビル	telbivudine
野生型 IC <sub>50</sub> (µM)	0.088	0.0025	0.0073	0.226	0.00003	0.01
L180M double <sup>a)</sup>	2.3	>4000	>1370	2.9	70.0	4.7
L180M quad <sup>b)</sup>	6.9	>4000	>1370	1.8	366.7	31.5
V173L triple <sup>c)</sup>	1.5	>4000	>1370	0.8	7.0	42.7
I169T quad <sup>d)</sup>	0.6	>4000	>1370	0.4	63.3	38.7
I169T quin <sup>e)</sup>	0.6	>4000	>1370	0.7	1333	7.6
M250V	1.6	0.1	0.1	0.4	7.0	0.1

AFV : アデホビル遊離体

telbivudine は国内未承認。

アミノ酸配列番号をはさんで変異前のアミノ酸を左に、変異後のアミノ酸を右に、それぞれ一文字略号で示した。

a) L180M+M204V、b) L180M+T184G+S202I+M204V、c) V173L+L180M+M204V、d) I169T+V173L+L180M+M204V

e) I169T+V173L+L180M+M204V+M250V

A194T 及び LAM 耐性変異 (L180M 及び M204V)<sup>9)</sup> を単独又は同時に野生型 HBV DNA ポリメラーゼ遺伝子に導入した HBV 発現 HepG2 細胞を用いて、TFV の抗 HBV 活性が検討された。結果は表 3 のとおりであった。

表 3 A194T 及び LAM 耐性変異を導入した HBV に対する TFV の抗 HBV 活性

HBV	IC <sub>50</sub> (µM)	IC <sub>50</sub> 比
野生型	0.13	1.0
A194T 変異	0.19	1.5
L180M+M204V 変異	0.27	2.1
L180M+M204V+A194T 変異	0.31	2.4

また、臨床分離耐性 HBV に対する抗 HBV 活性として、LAM 耐性 HBV (IC<sub>50</sub> 比 : 156 超~1000 超)、エンテカビル耐性 HBV (IC<sub>50</sub> 比 : 210)、並びに LAM 及びアデホビル遊離体 (以下、「AFV」) 耐性 HBV<sup>10)</sup> (IC<sub>50</sub> 比 : それぞれ 1000~1000 超及び 4.0~10 超) に対して、TFV は野生型と同程度の抗 HBV 活性 (IC<sub>50</sub> 比 : 1.1~2) を示した<sup>11)</sup>。

<sup>7)</sup> 野生型 HBV ゲノムが細胞の遺伝子に組み込まれている培養肝細胞

<sup>8)</sup> 野生型 HBV の IC<sub>50</sub> に対する変異型 HBV の IC<sub>50</sub> の比

<sup>9)</sup> 本薬を含む抗 HBV/HIV 薬の併用療法を 6 カ月以上継続した HBV/HIV 二重感染患者のうち、2/35 例から分離した HBV DNA ポリメラーゼ遺伝子に LAM 耐性変異 (L180M 及び M204V) に加えて、A194T 変異が認められていた (Sheldon JA et al, 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2004)。

<sup>10)</sup> AFV 耐性変異とされている A181V、N236T 又は両変異を含む。

<sup>11)</sup> Brunelle MN et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 51: 2240-2243, 2007

## 2) *in vivo* 抗ウイルス活性 (参考 Menne, 2005<sup>12)</sup>、PC-174-2004)

ウッドチャック肝炎ウイルス (以下、「WHV」)<sup>13)</sup> 感染ウッドチャック<sup>14)</sup> (各群 4 例) に、本薬 (0.5、1.5、5.0 及び 15.0mg/kg/日) を 4 週間反復経口投与し、投与開始日から投与 16 週間後まで血清中 WHV DNA 量が測定された。

本薬の 4 週間反復経口投与期間中において、血清中 WHV DNA 量の投与前からの低下量は、0.5、1.5、5.0 及び 15.0mg/kg/日群でそれぞれ最大で 0.3、1.2、2.0 及び 1.8log<sub>10</sub> WHVge<sup>15)</sup> /mL であり、5.0mg/kg/日でプラトーに達する用量依存的な抗ウイルス活性が示された。

WHV 感染ウッドチャック (各群 5 例) に、本薬、ADV、LAM 及び FTC (いずれも 15mg/kg/日) の単独、並びに本薬+LAM 又は本薬+FTC との 2 剤併用で 48 週間反復経口投与したときの血清中 WHV DNA 量が測定された。

本薬群では投与期間を通して持続的に血清中 WHV DNA 量が低下し、ADV、LAM 及び FTC 群では投与 12 週以降において血清中 WHV DNA 量の低下は減弱した。本薬+LAM 又は本薬+FTC の併用投与群では、投与 36~48 週において血清中 WHV DNA は大きく低下し、血清中 WHV DNA の投与前からの低下量の最大値は、本薬、LAM 及び FTC 群でそれぞれ約 4.5、2.7 及び 3.0 log<sub>10</sub> WHVge/mL であったのに対し、本薬+LAM 又は本薬+FTC の併用投与群でそれぞれ約 5.6 及び 6.6 log<sub>10</sub> WHVge/mL であった。

## 3) 作用機序

### ① HBV DNA ポリメラーゼに対する阻害作用 (参考 Delaney, 2006<sup>16)</sup>)

TFV ニリン酸 (以下、「TFV DP」)<sup>17)</sup> 存在下において、リコンビナント HBV DNA ポリメラーゼによる  $\alpha$ -<sup>33</sup>P-dATP の活性化ウシ胎児胸腺 DNA への取り込み効果が検討され、TFV DP の HBV DNA ポリメラーゼに対する阻害定数  $K_i$  が算出された。TFV DP は基質である  $\alpha$ -<sup>33</sup>P-dATP に対して競合的な HBV DNA ポリメラーゼ阻害作用を示し、 $K_i$  は 0.18 $\mu$ M であった。

### ② TFV の細胞内代謝 (参考 Delaney, 2006<sup>16)</sup>)

TFV の細胞内代謝について、<sup>3</sup>H-TFV をヒト末梢血単核球細胞と 24 時間培養したときの細胞内 TFV DP 濃度及び半減期は、静止期細胞でそれぞれ 1.24 $\mu$ M 及び 49.7 時間、増殖期細胞でそれぞれ 0.40 $\mu$ M 及び 10.1 時間であること、並びにサルに <sup>14</sup>C-TFV (30mg/kg) を単回皮下投与したときのヒト末梢血単核球細胞中での TFV DP 濃度は最高で 0.9 $\mu$ M、半減期は 50 時間超であった<sup>18)</sup>、<sup>19)</sup>。

TFV 存在下における初代培養ヒト肝細胞及び HepG2 細胞中の TFV DP 量が測定された。また、TFV 存在下で初代培養ヒト肝細胞を培養後、TFV 除去後も継続して培養したときの細胞内 TFV DP 量に基づき細胞内半減期が算出された。

<sup>12)</sup> Menne S et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 49(7): 2720-2728, 2005

<sup>13)</sup> ウッドチャックの血清から発見された HBV と同様の性質をもつ DNA ウイルスであり、HBV と同じヘパドナウイルス科に属する。WHV と HBV はゲノムの相同性が高く、ウイルスの複製サイクルも基本的に同一であり、WHV に慢性感染したウッドチャックの肝臓における障害所見はヒトの HBV 感染に伴う障害と類似性が高いことが報告されている。

<sup>14)</sup> Korba BE et al, *Hepatology*, 31: 1165-1175, 2000

<sup>15)</sup> WHV ゲノム相当量

<sup>16)</sup> Delaney WE et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 50(7): 2471-2477, 2006

<sup>17)</sup> 本薬は体内で血清エステラーゼによって加水分解されて TFV に変換された後、細胞内で 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate synthetase 及び AMP (dAMP) kinase による 2 段階のリン酸化反応を介して TFV DP になると考えられている (De Clercq E, *Clin Microbiol Rev*, 16: 569-596, 2003)。

<sup>18)</sup> Robbins BL et al, *Antimicrob Agents Chemother*. 42: 612-617, 1998

<sup>19)</sup> ビリアード錠 300mg, 公開資料概要



初代培養ヒト肝細胞及び HepG2 細胞において、TFV DP 濃度は経時的に上昇し、24 時間後にはいずれの細胞でも約 5 $\mu$ M であった。TFV 除去後、細胞内の TFV DP は経時的に消失し、消失半減期は 95 時間であった。

③ 哺乳類及びヒト DNA ポリメラーゼに対する影響 (参考 Kramata, 1996<sup>20)</sup>、参考 Cherrington, 1995<sup>21)</sup>、参考 Cihlar, 1997<sup>22)</sup>)

TFV DP の哺乳類 DNA ポリメラーゼ<sup>23)</sup> /HIV 逆転写酵素に対する選択性が検討された。結果は表 4 のとおりであった。

表 4 哺乳類の各種 DNA ポリメラーゼ及びウイルス DNA ポリメラーゼ/逆転写酵素に対する TFV DP の阻害作用

酵素	K <sub>i</sub> ( $\mu$ M)	dATP K <sub>m</sub> ( $\mu$ M)	K <sub>i</sub> /K <sub>m</sub>	出典	
HBV DNA ポリメラーゼ	0.18	0.38	0.47	16)	
HIV 逆転写酵素	逆転写酵素活性 (RNA テンプレート)	0.022	0.05	0.44	21)
	DNA ポリメラーゼ活性 (DNA テンプレート)	1.55	4.58	0.34	
ヒト DNA ポリメラーゼ $\alpha$	5.2	2.7	1.93	20)	
ヒト DNA ポリメラーゼ $\beta$	81.7	5.6	14.6		
ヒト DNA ポリメラーゼ $\gamma$	59.5	0.72	82.6		
ラット DNA ポリメラーゼ $\delta$	7.2	0.71	10.2		
ラット DNA ポリメラーゼ $\epsilon$	95.2	6.1	15.6		

dATP K<sub>m</sub> : 天然基質 (dATP) の DNA ポリメラーゼに対する結合親和性

ヒト DNA ポリメラーゼ  $\alpha$ 、 $\beta$  及び  $\gamma$  による DNA プライマー/テンプレートへの TFV DP の相対的取り込み効率 (天然基質 dNTP の取り込みを 100% としたときの被験薬の取り込み効率) が検討された。結果は表 5 のとおりであった。

表 5 ヒト DNA ポリメラーゼによる TFV DP の DNA への取り込み

被験薬		相対的取り込み効率 <sup>a)</sup> (%)		
		DNA ポリメラーゼ		
		$\alpha$	$\beta$	$\gamma$
抗 HBV/HIV 薬	TFV DP	1.4	1.3	0.06
	LAM 三リン酸	0.05	9.0	0.13
抗 HIV 薬	ジデオキシアデノシン三リン酸 <sup>b)</sup>	0.25	80	20
	ジデオキシシチジン三リン酸 <sup>c)</sup>	0.1	125	25
	サニルブジン三リン酸	6.3	142	8.0

a) 相対的取り込み効率 =  $(V_{\max}(\text{被験薬}) / K_m(\text{被験薬})) / (V_{\max}(\text{dNTP}) / K_m(\text{dNTP})) \times 100$

V<sub>max</sub> : 最大反応速度

b) ジダノシンの活性代謝物、c) ザルシタピンの活性代謝物

4) 抗ウイルス活性に及ぼす他の NRTI の影響 (4.2.1.4)

TFV の抗 HBV 活性に及ぼす他の NRTI (AFV、エンテカビル、LAM、FTC 及び telbivudine) の影響の有無が *in vitro* で検討された。結果は表 6 のとおりであり、TFV といずれの NRTI との併用においても、HBV に対する拮抗作用は示さなかった。

<sup>20)</sup> 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*, 1: 188-191, 1996

<sup>21)</sup> Cherrington JM et al, *Antivir Chem Chemother*, 6(4): 217-221, 1995

<sup>22)</sup> Cihlar T et al, *Antivir Chem Chemother*, 8(3): 187-195, 1997

<sup>23)</sup> 5 種類の哺乳類 DNA ポリメラーゼ ( $\alpha \sim \epsilon$ ) のうち、DNA ポリメラーゼ  $\alpha$ 、 $\delta$  及び  $\epsilon$  は体細胞 DNA の複製に、DNA ポリメラーゼ  $\beta$  は DNA の修復に、並びに DNA ポリメラーゼ  $\gamma$  はミトコンドリア DNA の複製にそれぞれ関与するとされている (Hübscher U et al, *Annu Rev Biochem*, 71: 133-163, 2002)

表6 TFV と他の NRTI との併用効果

被験薬	Volume ( $\mu\text{M}^2\%$ ) <sup>a)</sup>		deviation from additivity <sup>b)</sup>
	相加性	拮抗性	
TFV + AFV	2.33 ± 5.20	-13.57 ± 6.46	-0.12
TFV + エンテカビル	0.4 ± 0.69	-9.53 ± 4.95	0.036 - 0.24
TFV + LAM	7.16 ± 12.41	-11.35 ± 4.64	-0.17 - 0.12
TFV + FTC	5.88 ± 6.67	-1.88 ± 3.26	-0.25 - -0.12
TFV + telbivudine	3.5 ± 4.95	-8.81 ± 11.22	0.066 - 0.047

a) Prichard MN らの報告 (*Antivir Ther*,1(1):9-20, 1996) に基づき MacSynergy II プログラムにより算出された  
 平均値 ± 標準偏差。

b) Elion GB らの報告 (*J Biol Chem*, 208(2): 477-488, 1995) に基づき算出された範囲。

## (2) 副次的薬理試験 (4.2.1.2)

### ① 各種タンパク質・リガンド結合に及ぼす影響 (参考 V2000020)

111 種類の標的タンパク質 (神経伝達物質受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び核受容体) のリガンド結合試験において、TFV 及び本薬の影響が検討された。TFV 及び本薬 (いずれも 10 $\mu\text{M}$ ) は、いずれの標的タンパク質に対しても影響を及ぼさなかった。

### ② 細胞障害作用 (P4331-00037)

HepG2 細胞及びヒト骨格筋細胞に対する細胞障害作用 (以下、「CC<sub>50</sub>」) は、表 7 のとおりであった。また、ヒト近位尿細管上皮細胞に対しては 2000 $\mu\text{M}$  まで細胞障害作用を示さなかった。

表7 ヒト肝臓 HepG2 細胞及びヒト骨格筋細胞に対する細胞障害作用

被験薬		CC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )	
		HepG2 細胞	ヒト骨格筋細胞
抗 HBV/HIV 薬	TFV	588	869.5
	LAM	1021	1229.5
抗 HIV 薬	アバカビル	320	96.5
	ジドブジン	87.2	496.5
	ジダノシン	279.5	846
	ザルシタビン	7.65	90
	サニルブジン	289.5	65.7

### ③ ミトコンドリア障害作用 (P1278-00042)

HepG2 細胞、ヒト骨格筋細胞及び近位尿細管上皮細胞を用いて、TFV のミトコンドリア障害作用<sup>24)</sup> について検討された。

TFV 及び LAM (いずれも 300 $\mu\text{M}$ ) は、HepG2 細胞のミトコンドリア DNA 量を低下させなかった。ザルシタビン (30 $\mu\text{M}$ ) 及びジダノシン (300 $\mu\text{M}$ ) では、ミトコンドリア DNA を消失させ、ジドブジン及びサニルブジン (いずれも 300 $\mu\text{M}$ ) では、ミトコンドリア DNA を部分的に低下 (約 30 ~ 40%) させた。

TFV 及び LAM (いずれも 300 $\mu\text{M}$ ) は、ヒト骨格筋細胞及び近位尿細管上皮細胞において、ミトコンドリア DNA 量を低下させなかった。

また、HepG2 細胞及び骨格筋細胞の培養上清中乳酸量に対し、TFV 及び LAM は 300 $\mu\text{M}$  まで影響を及ぼさず、ジドブジン (300 $\mu\text{M}$ ) は HepG2 細胞及び骨格筋細胞の乳酸産生量を 2 倍以上増加させた。

<sup>24)</sup> HIV 感染患者に対する逆転写酵素阻害薬の長期投与において、TFV のミトコンドリア毒性 (心筋症、ニューロパチー及び乳酸アシドーシス等) との関連性が示唆されている。

### (3) 安全性薬理試験 (4.2.1.3 : R990152、D990155、参考 V2000009、R990153、R990154)

安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸器系、胃腸管系及び腎機能に対する作用について検討された。結果は表 8 のとおりであった。

表 8 安全性薬理試験の概要

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	性別及び例数/群	投与量又は濃度	特記すべき所見
中枢神経系	ラット/SD	経口	雄 10	本薬：50 及び 500mg/kg	500mg/kg：運動能の軽度低下
心血管系	無麻酔イスビーグル	経口	雄 3	本薬：30mg/kg	なし
呼吸系	ラット/SD	経口	雄 10	本薬：50 及び 500mg/kg	なし
胃腸管系	ラット/SD	経口	雄 3	本薬：50 及び 500mg/kg	500mg/kg：胃排出速度の低下
	モルモット 摘出回腸	—	6	TFV 及び本薬：10、30 及び 100µM	TFV：なし 本薬 (100µM)：各アゴニスト誘発収縮を軽度抑制
腎機能	ラット/SD	経口	雄 10	本薬：50 及び 500mg/kg	500mg/kg：尿量及び尿中無機イオン量の低下

雄ラットに本薬 500mg/kg を反復経口投与したときの TFV の投与 1 日及び投与 28 日の最高血漿中薬物濃度 (以下、「 $C_{max}$ 」) は、それぞれ 1.13 及び 1.57µg/mL、投与 28 日の血漿中濃度—時間曲線下面積 (以下、「AUC」)  $_{0-24}$  は 17.0µg/mL であり<sup>25)</sup>、CHB 患者に対する TFV の安全域<sup>26)</sup> は、 $C_{max}$  でそれぞれ約 4.7 及び 6.5 倍、AUC で約 6 倍であった。*in vitro* で本薬がアゴニスト誘発回腸収縮に影響を及ぼした濃度 (100µM) は、CHB 患者での TFV の  $C_{max}$  の約 120 倍であった。

#### <審査の概略>

##### (1) 本薬の HBV に対する抗ウイルス活性について

機構は、本薬の HBV に対する抗ウイルス活性について、以下のように考える。

本申請に際して提出された試験成績から、本薬及び TFV は HBV DNA ポリメラーゼに対する阻害作用を有しており、HBV に対する抗ウイルス活性は期待できるものと考えられる。ただし、CHB 患者 (既存薬が無効であった患者を含む) における本剤の有効性については、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (1) 有効性について」の項で議論することとしたい。なお、本剤を投与された患者において、本薬に対する耐性変異は確認されていないが、耐性に関する情報は製造販売後に引き続き収集し、新たな知見が得られた場合、臨床現場に情報提供することが重要と考える。

##### (ii) 薬物動態試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本薬の薬物動態試験については、「ピリアード錠 300mg」及び「ツルバダ配合錠」の承認申請時に提出されており、審査済みである (「II. 提出された資料の概略及び審査の概略」の項参照)。本申請に際し、トランスポーター及び代謝酵素に関する試験成績が新たに提出された。

<sup>25)</sup> ラットに本薬を 4 週間反復経口投与したときの血漿中 TFV 濃度 (CTD 2.6.4.3.1.1.1)

<sup>26)</sup> アジア系米国人 CHB 患者に本剤 300mg を 1 日 1 回 48 週間経口投与した試験 (「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (3) 患者における検討、2) アジア系米国人 CHB 患者を対象とした反復投与試験」の項参照) で得られた  $C_{max}$  [0.2419µg/mL (0.84µM)] 及び  $AUC_{0-24}$  [2.8237µg·h/mL] が安全域の算出に用いられた。

## (1) トランスポーターに関する検討 (4.2.2.3、4.2.2.6.)

### 1) トランスポーターによる輸送

ヒト有機アニオントランスポーター (以下、「hOAT」) 1、hOAT3、ヒト有機カチオントランスポーター (以下、「hOCT」) 1、hOCT2、P 糖タンパク質 (以下、「P-gp」) 、乳癌耐性タンパク質 (以下、「BCRP」) 、多剤耐性関連タンパク質 (以下、「MRP」) 2 及び MRP4 を介した本薬及び TFV の輸送について検討された。

hOCT1、hOAT3 又は hOCT2 を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞において、TFV (10 $\mu$ M) を添加したときの細胞内 TFV 濃度は、hOAT3 を発現させた卵母細胞では hOAT3 阻害薬であるプロベネシド (500 $\mu$ M) 添加により減少したが、hOCT1 及び hOCT2 を発現させた卵母細胞では hOCT 阻害薬であるキニン (100 $\mu$ M) を添加しても変化は認められなかった。なお、TFV は hOAT1 によっても輸送され<sup>27)</sup>、hOAT3 よりも hOAT1 で輸送されやすい<sup>28)</sup> ことが報告されていることから、hOAT1 を発現させた CHO 細胞を用いて、腎排泄される薬剤 (抗ウイルス薬、抗生物質、抗炎症薬及び HIV プロテアーゼ阻害薬) の hOAT1 を介した TFV 輸送への影響が検討されたが、いずれの薬剤も TFV の輸送を阻害しなかった。

P-gp 及び BCRP についての結果は、表 9 のとおりであり、本薬は P-gp 及び BCRP により輸送されるが、TFV は P-gp により輸送されないと考えられた。

表 9 本薬及び TFV の efflux 比

試験系		被輸送物質 (濃度)	阻害剤 (濃度)	efflux 比
細胞	発現系			
MDCK II	P-gp	本薬 (10 $\mu$ M)	なし	34
			シクロスポリン A <sup>a)</sup> (10 $\mu$ M)	0.9
Caco-2	P-gp	本薬 (50 $\mu$ M)	なし	13
			シクロスポリン A (10 $\mu$ M)	1.7
MDCK II	BCRP	本薬 (50 $\mu$ M)	なし	10.2
			Ko134 <sup>b)</sup> (10 $\mu$ M)	3.1
Caco-2	P-gp	TFV (5 $\mu$ M)	なし	0.5
			シクロスポリン A (10 $\mu$ M)	0.7

a) P-gp 阻害薬、b) BCRP 阻害薬

MRP2 を過剰発現させた Sf9 細胞において ATP の有無又は MRP2 発現の有無による細胞内本薬濃度変化は 2 倍以内であり、MRP2 を過剰発現させた 2008 細胞に MRP2 阻害薬であるプロベネシド (500 $\mu$ M) を添加したときの細胞内 TFV 濃度の増加は、2 倍以内であった。また、MRP4 を過剰発現させた CEM-R1 細胞における細胞内 TFV 濃度は、野生型細胞と比較して約 1/5 に減少したが、MRP 阻害薬である MK571 (100 $\mu$ M) を添加すると野生型細胞と同程度の細胞内濃度となった。また、MRP7 を過剰発現させた HEK293 細胞を用いた試験から、TFV は MRP7 により輸送されることも報告されている<sup>29)</sup>。

### 2) トランスポーター阻害

hOAT1、hOAT3、hOCT2、multidrug and toxin extrusion protein (以下、「MATE」) 1、P-gp、MRP1 及び BCRP に対する本薬及び TFV の *in vitro* 阻害作用について検討された。

hOAT1 を発現させた CHO 細胞又は hOAT3 を発現させた FlpIn293 細胞及びアフリカツメガエル卵母細胞において、本薬は最大 100 $\mu$ M で hOAT1 を介したパラアミノ馬尿酸輸送を阻害せず、hOAT3 を介したエストロン硫酸輸送を 49%阻害し、TFV は 100 $\mu$ M で hOAT3 を介したエストロン硫酸輸送を阻

<sup>27)</sup> Cihlar T et al, *Nucleoside Nucleotides Nucleic acids*, 20: 641-648, 2001

<sup>28)</sup> Riches Z et al, *Drug Metab Rev*, 42: S1: 35-36, 2010

<sup>29)</sup> Pushpakom SP et al, *J Infect Dis*, 204: 145-153, 2011

害しなかった。

hOCT2 又は MATE1 を発現させた CHO 細胞において、本薬は最大 100 $\mu$ M で hOCT2 及び MATE1 を介したトリエチルアミン輸送をそれぞれ 14 及び 47%阻害し、TFV は 300 $\mu$ M で hOCT2 を介したテトラエチルアンモニウム輸送を阻害しなかったが、MATE1 を介したテトラエチルアンモニウム輸送を約 20%阻害した。

P-gp を過剰発現させた MDCK II 細胞において、TFV は 1000 $\mu$ M で P-gp を介した calcein AM 輸送に影響を及ぼさなかった。

ヒト MRP1 を過剰発現させた MDCK II 細胞において、本薬及び TFV はそれぞれ 100 及び 500 $\mu$ M で MRP1 を介した calcein AM 輸送に影響を及ぼさなかった。

BCRP を過剰発現させた MDCK II 細胞において、本薬は最大 100 $\mu$ M で BCRP を介した pheophorbide A 輸送を 9.6%阻害した。なお、TFV は BCRP を過剰発現させた MDCK II 細胞を用いた試験から、BCRP を阻害しない<sup>30)</sup> と考えられた。

## (2) 代謝 (4.2.2.4)

本薬は、TFV のプロドラッグであり、図 1 のとおり、エステラーゼにより、脱エステル化され、モノエステル体及び TFV に代謝される。なお、ヒト小腸 S9 画分を用いて本薬の代謝におけるエステラーゼの関与について検討したところ、本薬の代謝はエステラーゼ阻害薬である di-isopropyl fluorophosphate により 80%以上阻害された。

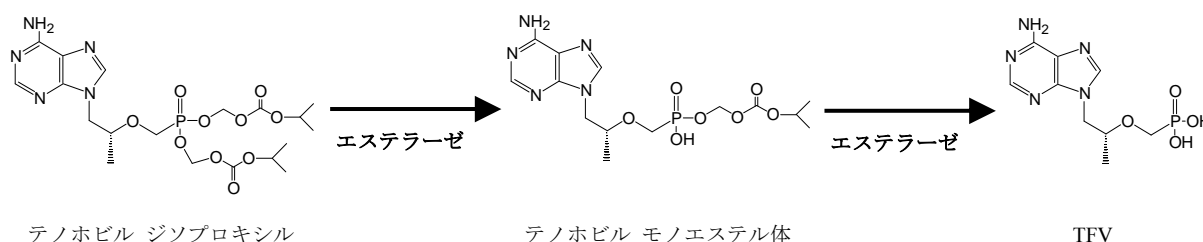


図 1 推定代謝経路

### <審査の概略>

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績について、特段の問題はないと判断した。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本薬の毒性試験成績については、「ピリアード錠 300mg」及び「ツルバダ配合錠」の承認申請時に審査済みである（「II. 提出された資料の概略及び審査の概略」の項参照）。本申請に際し、遺伝毒性試験成績が新たに提出された。

### (1) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1)

遺伝毒性試験について、細菌を用いる復帰突然変異 (K01-3037) が検討されたが、本薬の遺伝毒性は示されなかった。

<sup>30)</sup> Weiss J et al, *J Antimicrob Chemother*, 59: 238-245, 2007

## <審査の概略>

機構は、新たに提出された試験成績について、特段の問題はないと判断した。

## 4. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要については、「ビリアード錠 300mg」の承認申請時に提出されており、審査済みである（「II. 提出された資料の概略及び審査の概略」の項参照）。本申請に際し、新たに提出された試験成績はない。

### (ii) 臨床薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本申請に際し、薬物動態を評価した試験として、日本人健康成人男性を対象とした第IV相試験が1試験、外国人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 I/II 相試験が1試験、海外第IV相試験が1試験、外国人肝機能障害者又は腎機能障害者を対象とした薬物動態試験が2試験、外国人健康成人又はメサドンの維持療法を受けている外国人被験者を対象とした薬物相互作用試験が9試験提出された。

ヒト血清中及び尿中の TFV 濃度測定には蛍光高速液体クロマトグラフィー法<sup>31)</sup>及び高速液体クロマトグラフィー/質量分析法<sup>32)</sup>が用いられた。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で記載した。

#### (1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト小腸 S9 画分を用いた代謝に関する検討が行われた（詳細は、「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要 (2) 代謝」の項参照）。

#### (2) 健康成人における検討

##### 1) 日本人健康成人男性を対象とした第IV相試験（5.3.3.1 : ████████ 試験<████年██月~████年██月>）

日本人健康成人男性 6 例を対象に、本剤 300mg<sup>33)</sup> を空腹時に単回経口投与した際の薬物動態が検討された。

血清中 TFV の  $t_{max}$  [中央値 (範囲)]、 $C_{max}$  及び投与後 0 時間から無限大時間までの AUC (以下、「 $AUC_{0-inf}$ 」) は、それぞれ 1.0 (0.75~2.0) 時間、 $212 \pm 43 \text{ ng/mL}$  及び  $2197 \pm 516 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$  であった。血清中 TFV は二相性に消失し、最終相の半減期は  $15.1 \pm 2.3$  時間であった。また、投与後 48 時間までの TFV の尿中排泄率は投与量の  $24.1 \pm 3.8\%$  であった。腎クリアランスは  $17.2 \pm 3.8 \text{ L/hr}$  であり、クレアチニン・クリアランス (以下、「 $CL_{cr}$ 」)  $7.0 \pm 1.4 \text{ L/hr}$  の約 2.5 倍であった。

<sup>31)</sup> 定量下限は、血清で  $25 \text{ ng/mL}$ 、尿で  $1.00 \mu\text{g/mL}$  であった。

<sup>32)</sup> 定量下限は、血清で  $3.01 \text{ ng/mL}$ 、尿で  $0.501 \mu\text{g/mL}$  であった。

<sup>33)</sup> 本薬の海外臨床試験製剤及び「ビリアード錠 300mg」は生物学的同等性が示されており、██████ 試験は「ビリアード錠 300mg」が使用されている。また、国内第III相試験製剤及び市販予定製剤は、「ビリアード錠 300mg」と同一処方でもコーティング剤が異なるのみとされている。

### (3) 患者における検討

#### 1) 外国人 HIV-1 感染症患者を対象とした単回及び反復投与試験 (5.3.4.2 : GS-97-901 試験<1997年5月~2001年1月>)

外国人 HIV-1 感染症患者 38 例を対象に、本薬 75、150、300 及び 600mg を単回及び 1 日 1 回 (以下、「QD」) 4 週間反復投与した際の薬物動態が検討された。

本薬を 7 日間反復投与した際の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであり、75~600mg の範囲において  $C_{max}$  及び AUC は用量に比例して増加した。なお、反復投与において投与 24 時間後までに投与量の  $32 \pm 10\%$  が尿中に回収された。

表 10 HIV-1 患者に本薬を 7 日間反復投与した際の TFV の薬物動態パラメータ

	75mg	150mg	300mg	600mg
例数	12	8	8	10
$t_{max}$ (hr)	2.0 (1.0~4.0)	2.5 (0.8~3.0)	3.0 (2.0~4.0)	2.5 (1.0~4.0)
$C_{max}$ (ng/mL)	$69.2 \pm 19.4$	$180.9 \pm 69.1$	$325.5 \pm 119.1$	$640.7 \pm 191.9$
$AUC_{0-last}$ (ng·hr/mL)	$572 \pm 261$	$1572 \pm 700$	$3329 \pm 1371$	$6071 \pm 2470$
$AUC_{0-24}$ (ng·hr/mL)	-	-	$3324 \pm 1370$	$6068 \pm 2468$

$t_{max}$  は中央値 (範囲)

$AUC_{0-last}$  : 投与後 0 時間から最終測定時点までの AUC

$AUC_{0-24}$  : 投与後 0 時間から 24 時間までの AUC

#### 2) アジア系米国人 CHB 患者を対象とした反復投与試験 (参考 5.3.3.2 : GS-US-174-0123 試験<2008年8月~2010年7月>)

アジア系米国人 CHB 患者 90 例を対象に本剤 300mg を QD にて 48 週間反復投与した際の薬物動態が検討された。

投与間隔における TFV の AUC (以下、「 $AUC_{0-\tau}$ 」) は  $2823.7 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 、 $C_{max}$  は  $241.9 \text{ ng/mL}$ 、トランプ濃度 (以下、「 $C_{\tau}$ 」) は  $71.0 \text{ ng/mL}$  であった<sup>34)</sup>。

### (4) 内因性要因の検討

#### 1) 肝機能障害者を対象とした薬物動態試験 (参考 5.3.3.3 : GS-01-931 試験<2002年4月~2003年2月>)

外国人健康成人 8 例及び外国人肝機能障害者<sup>35)</sup> 15 例 [中等度 7 例及び重度 8 例] を対象に、本剤 300mg を単回経口投与した際の薬物動態が検討された。

結果は表 11 のとおりであり、中等度肝機能障害者及び重度肝機能障害者の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  は、健康成人と比較して増加することが示された。

表 11 健康成人又は肝機能障害者に本剤 300mg を単回投与した際の TFV の薬物動態パラメータ

	健康成人	中等度肝機能低下者	重度肝機能低下者
例数	8	7	8
$t_{max}$ (hr)	1.0 (0.5~1.0)	1.0 (0.5~1.5)	0.75 (0.5~2.0)
$C_{max}$ (ng/mL)	$223.45 \pm 77.70$	$288.85 \pm 132.80$	$304.80 \pm 75.58$
$AUC_{0-inf}$ (ng·hr/mL)	$2046.63 \pm 1039.82$	$2306.70 \pm 1003.79$	$2740.46 \pm 1205.66$

$t_{max}$  は中央値 (範囲)

#### 2) 腎機能障害者を対象とした薬物動態試験 (参考 5.3.3.3 : GS-01-919 試験<2001年12月~2002年5月>)

外国人健康成人 3 例及び外国人腎機能障害者 38 例 [軽度 ( $CL_{cr}$  50~80mL/min) 10 例、中等度 ( $CL_{cr}$

<sup>34)</sup> 2-コンパートメントモデルによる解析

<sup>35)</sup> Child-Pugh-Turcotte 分類法により層別。

30～49mL/min) 8例、重度 (CL<sub>cr</sub><30mL/min) 11例及び血液透析を有する末期腎不全患者9例]を対象に、本剤300mgを単回経口投与した際の薬物動態が検討された。

結果は表12のとおりであり、重度腎機能障害者では健康成人と比較してC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-inf</sub>はそれぞれ1.79及び7.32倍高値を示した。また、末期腎不全患者において、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-inf</sub>は健康成人と比較して増加し、透析前の血清中TFV濃度は投与24時間後から48時間後まで約1000ng/mLの濃度にてほぼ一定の推移を示したことから、体外へのTFVの排泄経路が消失していると考えられた。

表12 健康成人又は腎機能障害者に本剤300mgを単回経口投与した際のTFVの薬物動態パラメータ

	健康成人	軽度腎機能障害者	中等度腎機能障害者	重度腎機能障害者 <sup>a)</sup>	末期腎不全患者	
					透析前	透析後
例数	3	10	8	11	9	8 <sup>b)</sup>
t <sub>max</sub> (hr)	0.75 (0.75～0.75)	0.88 (0.5～1.50)	1.50 (0.75～4.00)	1.50 (0.75～6.00)	24.00 (0.50～48.00)	0.00 (0.00～0.50)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	335.5 ± 31.8	330.4 ± 61.0	372.1 ± 156.1	601.6 ± 185.3	1061.4 ± 252.8	904.5 ± 326.3
AUC <sub>0-inf</sub> <sup>c)</sup> (ng·h/mL)	2184.5 ± 257.4	3063.8 ± 927.0	6008.5 ± 2504.7	15984.7 ± 7223.0	44900.8 ± 12956.8	15768.1 ± 5366.3

t<sub>max</sub>は中央値(範囲)

a) CL<sub>cr</sub>が10mL/min未満で、透析を行っていない患者での検討はされていない

b) 血液透析中に試験を中止した患者は除外

c) 末期腎不全患者ではAUC<sub>0-last</sub>

(5) 薬物相互作用の検討(参考5.3.3.4:GS-01-932試験<2001年12月～2001年12月>、GS-02-984試験<2002年7月～2002年8月>、GS-01-943試験<2002年7月～2002年8月>、GS-01-930試験<2002年4月～2002年6月>、GS-01-929試験<2002年6月～2002年8月>、GS-02-1037試験<2003年3月～2003年4月>、GS-US-104-0236試験<2003年12月～2004年5月>、GS-US-104-0237試験<2004年2月～2004年5月>、GS-00-909試験<2000年6月～2000年10月>)

薬物相互作用の検討として、9試験が実施された。主なTFV又は併用薬の薬物動態パラメータ(最小二乗平均)の比(併用投与/単独投与)とその90%信頼区間は表13及び表14のとおりであった。

表13 TFVの薬物動態パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量		症例数	TFVの薬物動態パラメータの最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
	併用薬	本薬		C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ジダノシン	400mg 単回	ジダノシン投与 2時間後 300mg 単回	26	0.98 [0.93, 1.04]	1.02 [0.98, 1.05]	0.96 [0.90, 1.01]
	400mg 単回	300mg 単回	26	1.03 [0.97, 1.09]	1.05 [1.00, 1.09]	1.05 [0.98, 1.12]
アバカビル	300mg 単回	300mg 単回	8	0.92 [0.76, 1.12]	1.04 [0.86, 1.26]	-
ロピナビル/リトナビル配合剤	400/100mg BID	300mg QD	27	1.15 [1.07, 1.22]	1.32 [1.25, 1.38]	1.51 [1.37, 1.66]
サキナビル/リトナビル	1000/100mg BID	300mg QD	35	1.15 [1.07, 1.22]	1.14 [1.09, 1.19]	1.23 [1.16, 1.30]
ネルフィナビル	1250mg BID	300mg QD	29	0.98 [0.91, 1.05]	1.01 [0.95, 1.07]	1.09 [1.02, 1.17]
ラミブジン	150mg BID	300mg QD	15	1.02 [0.96, 1.09]	0.96 [0.85, 1.08]	-
インジナビル	800mg TID	300mg QD	13	1.14 [0.97, 1.33]	1.07 [0.95, 1.19]	-
エファビレンツ	600mg QD	300mg QD	29	1.07 [0.94, 1.22]	0.99 [0.92, 1.06]	-

BID:1日2回、TID:1日3回、-:算出されず



表 14 併用薬の薬物動態パラメータに及ぼす本薬の影響

併用薬	用法・用量		例数	併用薬の薬物動態パラメータの 最小二乗平均値の比 [90%信頼区間]		
	併用薬	本薬		C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ジダノシン	400mg 単回	ジダノシン投 与 2 時間後 300mg 単回	26	1.48 [1.25, 1.76]	1.48 [1.31, 1.67]	1.09 [0.79, 1.52]
	400mg 単回	300mg 単回	26	1.64 [1.41, 1.89]	1.60 [1.44, 1.79]	1.10 [0.77, 1.58]
アバカビル	300mg 単回	300mg 単回	8	1.12 [0.99, 1.26]	1.11 [1.04, 1.19]	-
ロピナビル/リトナビル 配合剤 <sup>a)</sup>	400/100mg BID	300mg QD	24	1.03 [0.97, 1.10]	1.03 [0.96, 1.11]	1.11 [0.98, 1.25]
				1.04 [0.93, 1.16]	1.04 [0.97, 1.10]	1.10 [0.99, 1.22]
ノルゲスチメート/エ チニルエストラジオール 配合剤 <sup>b)</sup>	0.035/0.25mg QD	300mg QD	20	0.95 [0.73, 1.24]	0.96 [0.69, 1.34]	-
				0.94 [0.87, 1.01]	0.60 [0.48, 0.74]	-
				0.94 [0.88, 1.00]	0.96 [0.91, 1.01]	-
リバビリン	600mg 単回	300mg 単回	22	0.95 [0.89, 1.01]	1.12 [1.06, 1.17]	-
サキナビル/リトナビル <sup>c)</sup>	1000/100mg BID	300mg QD	32	1.22 [1.06, 1.41]	1.29 [1.12, 1.48]	1.47 [1.23, 1.76]
				1.10 [0.95, 1.28]	1.11 [1.00, 1.22]	1.23 [1.03, 1.46]
ネルフィナビル <sup>d)</sup>	1250mg BID	300mg QD	29	0.92 [0.85, 0.99]	0.93 [0.85, 1.02]	1.01 [0.85, 1.19]
				0.92 [0.84, 1.00]	0.93 [0.83, 1.05]	0.98 [0.84, 1.15]
ラムブジン	150mg BID	300mg QD	15	0.76 [0.66, 0.88]	0.97 [0.82, 1.15]	-
インジナビル	800mg TID	300mg QD	12	0.88 [0.70, 1.12]	0.95 [0.82, 1.10]	-
エファビレンツ	600mg QD	300mg QD	30	0.96 [0.91, 1.02]	0.96 [0.93, 1.00]	-

a) 上段：ロピナビル、下段：リトナビル

b) 上段：ノルゲスチメート、中段：ジアセチルノルゲスチメート、下段：エチニルエストラジオール

c) 上段：サキナビル、下段：リトナビル

d) 上段：ネルフィナビル、下段：M8 [ネルフィナビル活性代謝物]

## <審査の概略>

### (1) 国内外の薬物動態の類似性について

申請者は、日本人と外国人との薬物動態の類似性について、以下のとおり説明している。

国内第IV相試験（XXXXXXXXXX試験）と海外第I相試験（GS-00-914試験）<sup>36)</sup>の血清中TFV濃度推移を比較したところ、明らかな差異は認められなかった。さらに、日本人でのC<sub>max</sub>の平均値は外国人よりもやや低値を示したものの、AUC<sub>0-inf</sub>の平均値は外国人と同程度であり、日本人と外国人のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-inf</sub>の分布はほぼ同様であったことから、日本人と外国人との薬物動態の類似性は確認されたと考える。

また、アジア系米国人のCHB患者を対象とした第IV相試験（GS-US-174-0123試験）において、本剤反復投与後のTFVのAUC<sub>0-τ</sub>、C<sub>τ</sub>が非アジア系米国人のHIV-1感染症患者での試験（GS-99-907試験）<sup>37)</sup>で得られた成績と同程度であったことから、本剤の薬物動態は人種や疾患の種類による影響をほとんど受けないと考えられた。

<sup>36)</sup> 外国人健康成人を対象に本剤300mgを単回経口投与した際のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-inf</sub>は、それぞれ295.76±89.70ng/mL及び2287±685.2ng·hr/mLであった。

<sup>37)</sup> 投与48週時におけるAUC<sub>0-τ</sub>は3297ng·hr/mL、C<sub>max</sub>は326.9ng/mL、C<sub>τ</sub>は80.5ng/mLであった。

機構は、以上の申請者の説明は受け入れ可能であり、日本人と外国人との薬物動態は同様であると判断した。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本申請に際し、評価資料として、計 10 試験（国内第Ⅲ相試験 2 試験及び第Ⅳ相試験 1 試験<sup>38)</sup>、並びに海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 1 試験、第Ⅱ相試験 3 試験及び第Ⅲ相試験 3 試験）の成績が提出された。また、参考資料として計 14 試験（海外第Ⅰ相試験 13 試験及び第Ⅳ相試験 1 試験）の成績が提出された。

有効性及び安全性試験成績に関して提出された海外第Ⅱ相試験 2 試験及び国内外第Ⅲ相試験 5 試験の概要は、表 15 のとおりである。なお、有効性及び安全性に関する主要な試験成績の概略を以下に記載した<sup>39)</sup>。

表 15 有効性及び安全性の検討を目的とした臨床試験（評価資料）

	試験番号	対象患者	主な目的	例数 <sup>a)</sup>	本剤の用法・用量 <sup>b)</sup>
国内	Ⅲ LOC115409	未治療代償性 CHB 患者	有効性、安全性	106	本剤 300mg QD を 48 週間
	LOC115912	他剤効果不良代償性 CHB 患者	有効性、安全性	①13 ②21	①本剤 300mg QD 及び LAM 100mg QD を 48 週間 <sup>c)</sup> ②本剤 300mg QD 及び ETV 0.5mg QD を 48 週間
海外	Ⅱ GS-US-174-0106	ADV 効果不良代償性 CHB 患者	有効性、安全性	53	本剤 300mg QD を 168 週間
	GS-US-174-0108	非代償性 CHB 患者	安全性、忍容性	45	本剤 300mg QD を 168 週間
	Ⅲ GS-US-174-0102	未治療代償性 CHB 患者（HBe 抗原陰性）	有効性、安全性	250	本剤 300mg QD を 384 週間（72 週時以降は FTC 200mg を追加投与可）
	GS-US-174-0103	未治療代償性 CHB 患者（HBe 抗原陽性）	有効性、安全性	176	本剤 300mg QD を 384 週間（72 週時以降は FTC 200mg を追加投与可）
	GS-US-174-0121	LAM 耐性代償性 CHB 患者	有効性、安全性	141	本剤 300mg QD を 240 週間

QD：1 日 1 回

a) 本剤群の例数であり、LOC115409 試験では Per Protocol Set (PPS)、その他の試験では Full Analysis Set (FAS) 又は Randomized and Treated (RAT) の例数を記載。

b) 国内臨床試験については、48 週間の投与後も継続投与され、承認後は製造販売後臨床試験に切り替える予定とされている。

c) 前治療の内容により、LAM/ADV 効果不良例には本剤及び LAM を、ETV 効果不良例及び ETV/ADV 効果不良例には本剤及び ETV を投与。

#### (1) 第Ⅱ相試験

##### 1) 非代償性 CHB 患者を対象とした海外後期第Ⅱ相試験（5.3.5.1.6：GS-US-174-0108 試験<2006 年 4 月～2011 年 4 月>）

非代償性 CHB 患者（目標例数：本剤群 40 例、FTC/本薬群 40 例及び ETV 群 20 例）を対象に、本剤の安全性及び忍容性を検討することを目的として、ETV を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が台湾、北米及び欧州等、11 カ国 38 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 300mg、FTC 200mg/本薬 300mg 又は ETV 0.5mg（又は 1mg）<sup>40)</sup> を 1 日 1 回（以

<sup>38)</sup> 日本たばこ産業によって実施された日本人健康成人を対象に TFV の薬物動態を検討することを目的とした国内臨床試験。

<sup>39)</sup> 本邦における抗 HBV 薬の承認状況として、ADV の単独投与の承認は、核酸アナログ製剤の第一選択薬とされている ETV の承認後であることより、ADV が単独で投与されている日本人 CHB 患者はほとんどいないものと説明されたことから（「<審査の概略>

（2）有効性について、3）他剤効果不良の日本人代償性 CHB 患者に対する有効性について」の項参照）、ADV 効果不良代償性 CHB 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（GS-US-174-0106 試験）については本項に記載しないこととした。

<sup>40)</sup> LAM 使用歴 6 カ月未満で LAM 耐性変異歴のない被験者には ETV 0.5mg、LAM 使用歴 6 カ月以上及び/又は LAM 耐性変異歴がある被験者には ETV 1mg を投与することと設定された。

下、「QD」) 168 週時まで経口投与<sup>41)</sup> することと設定された。

無作為化された 112 例 (本剤群 45 例、FTC/本薬群 45 例及び ETV 群 22 例) 全例に治験薬が投与され、Full analysis set (以下、「FAS」)、安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目の 1 つである忍容性不良 (有害事象による治験薬の投与中止) であった被験者<sup>42)</sup> の割合は、本剤群 18.2%、FTC/本薬群 4.4%及び ETV 群 14.4%であった (Kaplan-Meier 法)。もう 1 つの主要評価項目とされた 2 回連続で血清クレアチニンがベースラインから 0.5mg/mL 以上増加又は血清リンが 2.0mg/dL 未満となった被験者の割合は、本剤群 14.9%、FTC/本薬群 14.0%及び ETV 群 9.8%であった (Kaplan-Meier 法)。

投与 168 週時までの有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤群で 91.1% (41/45 例)、FTC/本薬群で 97.8% (44/45 例) 及び ETV 群で 90.9% (20/22 例) に認められた。治験薬と関連性が否定されなかった有害事象<sup>43)</sup> (以下、「副作用」) (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤群で 22.2% (10/45 例)、FTC/本薬群で 17.8% (8/45 例) 及び ETV 群で 9.1% (2/22 例) であった。いずれかの群で 15%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は、表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの群で 15%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象			副作用		
	本剤群	FTC/本薬群	ETV 群	本剤群	FTC/本薬群	ETV 群
例数	45	45	22	45	45	22
全体	41 (91.1)	44 (97.8)	20 (90.9)	10 (22.2)	8 (17.8)	2 (9.1)
上腹部痛	9 (20.0)	7 (15.6)	2 (9.1)	0	0	0
腹水	8 (17.8)	4 (8.9)	6 (27.3)	0	0	0
悪心	9 (20.0)	3 (6.7)	1 (4.5)	3 (6.7)	1 (2.2)	0
下痢	4 (8.9)	1 (2.2)	5 (22.7)	0	0	0
鼻咽頭炎	5 (11.1)	7 (15.6)	1 (4.5)	0	0	0
末梢性浮腫	8 (17.8)	3 (6.7)	5 (22.7)	0	0	0
発熱	6 (13.3)	5 (11.1)	4 (18.2)	0	0	0
頭痛	4 (8.9)	3 (6.7)	5 (22.7)	0	0	0
そう痒症	7 (15.6)	6 (13.3)	2 (9.1)	1 (2.2)	1 (2.2)	0
不眠症	9 (20.0)	4 (8.9)	4 (18.2)	0	0	0
咳嗽	2 (4.4)	4 (8.9)	4 (18.2)	0	0	0
肝の悪性新生物	8 (17.8)	3 (6.7)	2 (9.1)	0	0	0

例数 (%)

死亡例は、本剤群 6 例 (肝の悪性新生物 2 例、慢性肝不全、肝性脳症/肝腎症候群、胃腸出血及びてんかん重積状態各 1 例)、FTC/本薬群 5 例 (敗血症、肝不全、自殺既遂、肝不全/敗血症及び循環虚脱各 1 例)、ETV 群 3 例 (B 型肝炎、脳梗塞/大脳基底核出血及び敗血症性ショック各 1 例) に認められた。重篤な有害事象は、本剤群 46.7% (21/45 例)、FTC/本薬群 55.6% (25/45 例)、ETV 群 50.0% (11/22 例) に認められ、主な事象は、肝の悪性新生物 13 例 (本剤群 8 例、FTC/本薬群 3 例、ETV 群 2 例)、肝機能異常 9 例 (7.5%、本剤群 2 例、FTC/本薬群 5 例、ETV 群 2 例)、腹水 7 例 (本剤群 3 例、FTC/本薬群 3 例、ETV 群 1 例) 及び肝性脳症 6 例 (本剤群 3 例、FTC/本薬群 1 例、ETV 群 2 例) 等であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 5 例 [腎不全 2 例、腹水、敗血症、尿路感染、凝血異常、挫傷、腎 CL<sub>cr</sub> 減少、代謝性アシドーシス、肝の悪性新生物、くも膜下出血、呼吸不全及び低血圧各 1 例 (重

<sup>41)</sup> 投与 8 週時に HBV DNA 量が 10000copies/mL 超でベースラインからの減少量が 2 log<sub>10</sub>copies/mL 未満であった被験者は、FTC 200mg/本薬 300mg 配合錠の非盲検投与に切り替え可とされた。

<sup>42)</sup> 有害事象により治験薬投与を一時的に中止し、投与が再開されなかった被験者はすべて忍容性不良とされた。

<sup>43)</sup> 発現した有害事象の治験薬との因果関係の有無の評価は、治験薬の投与により当該有害事象発現の合理的な可能性はあるか否かにより判定された。

複含む]、FTC/本薬群 2 例 [腹部膨満、悪寒、発熱及び過敏症各 1 例 (重複含む)]、ETV 群 2 例 [メレナ、B 型肝炎、壊死性筋膜炎、敗血症ショック及び創傷感染各 1 例 (重複含む)] に認められ、FTC/本薬群の 1 例 (過敏症) のみ関連ありとされた。

## (2) 第Ⅲ相試験

### 1) 核酸アナログ製剤による治療経験のない日本人成人代償性 CHB 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : LOC115409 試験<2011 年 11 月～継続中>、データカットオフ日 ■■■年■月■日)

核酸アナログ製剤による治療歴のない<sup>44)</sup> 日本人成人代償性 CHB 患者<sup>45)</sup> (目標例数: 本剤群 110 例及び ETV 群 55 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、ETV を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験<sup>46)</sup> が国内 32 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 300mg 又は ETV 0.5mg を QD にて 48 週間経口投与することと設定された<sup>47)</sup>。

無作為化された 166 例 (本剤群 110 例及び ETV 群 56 例) のうち、1 例 (同意撤回) を除く 165 例 (本剤群 109 例及び ETV 群 56 例) に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。FAS のうち 6 例 (いずれかの来院日間で服薬遵守率 80%未満 4 例及び除外基準の抵触 2 例) を除く 159 例 (本剤群 106 例及び ETV 群 53 例) が Per Protocol Set (以下、「PPS」) とされ、有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目である投与 24 週時の血清 HBV DNA 量<sup>48)</sup> のベースラインからの変化量は、表 17 のとおりであり、群間差の 95%信頼区間の上限値が事前に設定された非劣性マージン (1.0) を下回ったことから、ETV に対する本剤の非劣性が検証された。副次評価項目である投与 48 週時の血清 HBV DNA 量のベースラインからの変化量は表 17 のとおりであった。

表 17 HBV DNA ( $\log_{10}$  copies/mL) のベースラインからの変化量 (PPS、LOCF)

	本剤群	ETV 群	群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>
ベースライン	7.00 ± 1.493 (106)	7.26 ± 1.311 (53)	
投与 24 週時	2.43 ± 0.671 (106)	2.66 ± 0.797 (53)	
変化量	-4.58 ± 1.105 (106)	-4.60 ± 0.706 (53)	
変化量 <sup>a)</sup>	-4.63 (106)	-4.50 (53)	-0.13 [-0.28, 0.02]
投与 48 週時 <sup>b)</sup>	2.16 ± 0.347 (103)	2.33 ± 0.645 (51)	
変化量	-4.85 ± 1.351 (103)	-4.85 ± 0.901 (51)	
変化量 <sup>a)</sup>	-4.90 (103)	-4.76 (51)	-0.14 [-0.27, -0.01]

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) ベースライン値及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル (調整平均)

b) 投与 24 週以降に新たに「併用禁止薬使用」に該当した 4 例 (本剤群 2 例及び ETV 群 2 例) 及び「24~48 週のいずれかの来院日間で服薬遵守率 80%未満又は 100%超」に該当した 1 例 (本剤群) が PPS から除外された。

投与後 48 週時までには発現した有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤群で 84.4% (92/109 例)、ETV 群で 80.4% (45/56 例) に認められた。副作用 <sup>43)</sup> (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤群で 20.2% (22/109 例)、ETV 群で 17.9% (10/56 例) であった。いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象及び副作用は、表 18 のとおりであった。

<sup>44)</sup> 過去に核酸アナログを、6 カ月を超えて投与された経験がない患者。投与開始前 24 週以内に核酸アナログ製剤又は IFN の投与を受けた患者は除く。

<sup>45)</sup> 血清 HBV DNA 量が以下を満たす患者。

・ HBe 抗原が陽性の場合:  $\geq 6 \log_{10}$  copies/mL

・ HBe 抗原が陰性の場合:  $\geq 5 \log_{10}$  copies/mL

<sup>46)</sup> 本試験では、HBe 抗原 (陽性又は陰性) 及び HBV DNA 量 ( $7 \log_{10}$  copies/mL 以上又は  $7 \log_{10}$  copies/mL 未満) を割付因子とし、本剤群又は ETV 群 (割付比 2:1) に無作為化された。

<sup>47)</sup> 本剤群に割り付けられた被験者は、本剤が上市されるまで治験を継続し、ETV 群に割り付けられた被験者は投与開始後 48 週間かつ最終被験者が投与開始 24 週に達し開鍵後、治験を終了し、市販の核酸アナログ製剤に切り替えることとされた。

<sup>48)</sup> 定量下限:  $2.1 \log_{10}$  copies/mL

表 18 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群	ETV 群	本剤群	ETV 群
例数	109	56	109	56
すべての有害事象	92 (84.4)	45 (80.4)	22 (20.2)	10 (17.9)
鼻咽頭炎	45 (41.3)	24 (42.9)	1 (0.9)	0
頭痛	14 (12.8)	5 (8.9)	1 (0.9)	2 (3.6)
血中 CPK 増加	9 (8.3)	4 (7.1)	2 (1.8)	1 (1.8)
下痢	6 (5.5)	3 (5.4)	0	0
リパーゼ増加	6 (5.5)	2 (3.6)	2 (1.8)	0
咽頭炎	6 (5.5)	2 (3.6)	0	0
背部痛	4 (3.7)	3 (5.4)	0	0
浮動性めまい	5 (4.6)	2 (3.6)	0	0
筋肉痛	4 (3.7)	3 (5.4)	1 (0.9)	0
副鼻腔炎	5 (4.6)	2 (3.6)	0	0
上腹部痛	6 (5.5)	0	1 (0.9)	0
咳嗽	4 (3.7)	2 (3.6)	0	0
インフルエンザ	4 (3.7)	2 (3.6)	0	0
腎結石症	5 (4.6)	1 (1.8)	0	0
発疹	1 (0.9)	5 (8.9)	0	1 (1.8)
アミラーゼ増加	4 (3.7)	1 (1.8)	2 (1.8)	0
血中クレアチニン増加	4 (3.7)	1 (1.8)	3 (2.8)	1 (1.8)
齲歯	0	4 (7.1)	0	0
椎間板突出	4 (3.7)	0	0	0
悪心	4 (3.7)	0	2 (1.8)	0
発熱	2 (1.8)	2 (3.6)	0	0
季節性アレルギー	1 (0.9)	3 (5.4)	0	0
嘔吐	2 (1.8)	2 (3.6)	0	0
急性扁桃炎	1 (0.9)	2 (3.6)	0	0
関節痛	1 (0.9)	2 (3.6)	0	0
便秘	1 (0.9)	2 (3.6)	0	1 (1.8)
胃炎	1 (0.9)	2 (3.6)	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.9)	2 (3.6)	0	0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群で 4 例 [椎間板突出 2 例、不整脈、尿路感染、食中毒及び浮動性めまい各 1 例 (重複含む)] 及び ETV 群で 2 例 (結腸直腸ポリープ及び肝細胞癌各 1 例) に認められ、不整脈は関連ありと判定され、転帰は回復であった。

## 2) 核酸アナログ製剤による治療効果不良の日本人成人代償性 CHB 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1 : LOC115912 試験<2011 年 12 月～継続中>、データカットオフ日 年 月 日)

核酸アナログ製剤による治療効果不良<sup>49)</sup> の日本人成人代償性 CHB 患者 (目標例数 32 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が、国内 11 施設で実施された。

用法・用量は、LAM 及び ADV が併用投与されていた被験者では LAM 100mg QD を、ETV の単独投与又は ETV 及び ADV が併用投与されていた被験者では、ETV 0.5mg QD を、それぞれ本剤 300mg QD と併用することと設定され、本剤が上市されるまで継続することと設定された。

本試験に組み入れられた 34 例全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目である本剤投与開始 24 週時に血清 HBV DNA 量が  $2.1 \log_{10}$  copies/mL (定量下限) 未満 (HBV DNA 陰性化) になった被験者の割合 [95%信頼区間] は、58.8 [40.7, 75.4] % (20/34 例)

<sup>49)</sup> LAM/ADV、ETV 又は ETV/ADV を 24 週間以上投与されており、以下の血清 HBV DNA 量を満たす患者。

- ・ B 型慢性肝炎患者の場合 :  $\geq 4 \log_{10}$  copies/mL
- ・ B 型代償性肝硬変患者の場合 :  $\geq 3 \log_{10}$  copies/mL

であり、その内訳は LAM/本剤 61.5% (8/13 例)、ETV/本剤 57.1% (12/21 例) であった。また、副次評価項目である投与 48 週時に HBV DNA 陰性化した被験者の割合 [95%信頼区間] は、61.8 [43.6, 77.8] % (21/34 例) であり、その内訳は LAM/本剤 69.2% (9/13 例)、ETV/本剤 57.1% (12/21 例) であった。

投与 48 週時における有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、76.5% (26/34 例) に認められた。副作用<sup>43)</sup> (臨床検査値異常変動を含む) は、32.4% (11/34 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用は、表 19 のとおりであった。

表 19 2 例以上に認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象	副作用
例数	34	34
全体	26 (76.5)	11 (32.4)
鼻咽頭炎	11 (32.4)	0
発疹	4 (11.8)	1 (2.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加	3 (8.8)	3 (8.8)
下痢	3 (8.8)	0
異常感覚	3 (5.9)	0
消化不良	3 (8.8)	1 (2.9)
頭痛	3 (8.8)	1 (2.9)
腹痛	2 (5.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加	2 (5.9)	2 (5.9)
背部痛	2 (5.9)	0
血中 CPK 増加	2 (5.9)	1 (2.9)
疲労	2 (5.9)	0
胆嚢ポリープ	2 (5.9)	0
脂肪肝	2 (5.9)	0
そう痒症	2 (5.9)	0

例数 (%)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、LAM/本剤群で 1 例 (腰部脊柱管狭窄症) 及び ETV/本剤群で 1 例 (尿管結石) に認められ、いずれも関連は否定され、転帰は腰部脊柱管狭窄症が軽快、尿管結石が回復であった。中止に至った有害事象は認められなかった。

### 3) HBe 抗原陰性の未治療の代償性 CHB 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: GS-US-174-0102 試験<2005 年 6 月～継続中>、データカットオフ日 ■■■年■月■日)

HBe 抗原陰性の未治療<sup>50)</sup> 代償性 CHB 患者<sup>51)</sup> (目標例数: 本剤群 200 例及び ADV 群 100 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、ADV を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験<sup>52)</sup> が、米国、ドイツ及びオーストラリア等、15 カ国の計 79 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 300mg 又は ADV 10mg を QD にて 48 週間経口投与することとされ、48 週以降は本剤 300mg を QD にて 384 週時まで経口投与<sup>53)</sup> することと設定された。

無作為化された 382 例 (本剤群 254 例及び ADV 群 128 例) のうち、治験薬が投与されなかった 7 例 (同意撤回 3 例、組み入れ基準の逸脱 2 例、併用禁止薬の服用及び理由不明各 1 例) を除く 375 例 (本剤群 250 例及び ADV 群 125 例) が RAT (Randomized and Treated) とされ、安全性及び有効性解析対象集団とされた。

<sup>50)</sup> 核酸アナログ製剤の使用歴が 12 週未満の患者。ただし、LAM 又は FTC の使用歴が 12 週間を超える患者については 120 例まで組み入れ可能とされ、肝生検前 6 カ月以内に核酸アナログ又は IFN による前治療を受けていない患者とされた。

<sup>51)</sup> HBV DNA 量 $>1.0 \times 10^5$  copies/mL、ALT が ULN を上回り、かつ ULN 10 倍以下の患者

<sup>52)</sup> 本試験では、LAM 又は FTC の使用歴及び治験実施医療機関の地域に基づき、本剤群又は ADV 群 (割合比 2:1) に無作為化された。

<sup>53)</sup> 72 週時以降に 2 回連続で HBV DNA 量が 400 copies/mL 以上であった被験者は、FTC 200mg/本薬 300mg 配合錠を QD にて経口投与に切り替え可とされた。

主要評価項目である投与 48 週時の完全奏効率<sup>54)</sup> は、本剤群 70.8% (177/250 例)、ADV 群 48.8% (61/125 例) であり、群間差 [95%信頼区間]<sup>55)</sup> は 23.5 [13.2, 33.8] %であった。

投与 48 週時までの有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群で 70.4% (176/250 例) 及び ADV 群で 73.6% (92/125 例) に認められ、副作用<sup>43)</sup>（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群で 16.8% (42/250 例) 及び ADV 群で 19.2% (24/125 例) に認められた。いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は、表 20 のとおりであった。

表 20 いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群	ADV 群	本剤群	ADV 群
例数	250	125	250	125
全体	176 (70.4)	92 (73.6)	42 (16.8)	24 (19.2)
上腹部痛	17 (6.8)	8 (6.4)	4 (1.6)	0
下痢	16 (6.4)	8 (6.4)	4 (1.6)	0
悪心	16 (6.4)	5 (4.0)	8 (3.2)	1 (0.8)
鼻咽頭炎	21 (8.4)	12 (9.6)	0	0
頭痛	26 (10.4)	16 (12.8)	7 (2.8)	5 (4.0)
背部痛	18 (7.2)	7 (5.6)	0	0
関節痛	15 (6.0)	0	3 (1.2)	0
疲労	15 (6.0)	8 (6.4)	5 (2.0)	2 (1.6)
処置による疼痛	9 (3.6)	9 (7.2)	0	0

例数 (%)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群で 12 例 [ALT 増加 3 例、肝の悪性新生物 2 例、子宮頸部癌、胆管癌、膀胱新生物、AST 増加、鼠径ヘルニア、逆流性食道炎、頭部損傷、倦怠感及び丹毒各 1 例（重複含む）] 及び ADV 群で 7 例 [子宮頸部癌、脂肪肉腫、処置による低血圧、肝炎、コントロール不良の糖尿病、中毒性ミオパチー、脳神経炎、うつ病、血腫各 1 例（重複含む）] に認められ、本剤群の ALT 増加 1 例及び ADV 群の中毒性ミオパチーは関連ありと判定されたが、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は、本剤群で 5 例（食欲減退、膀胱新生物、子宮頸部癌、疲労及び熱感各 1 例）及び ADV 群で 2 例（脂肪肉腫及び中毒性ミオパチー各 1 例）に認められた。治験薬との関連性ありとされた本剤群の食欲不振、疲労及び熱感各 1 例のうち食欲不振は未回復、ADV 群の中毒性ミオパチー 1 例の転機は回復であった。

#### 4) HBe 抗原陽性の未治療の代償性 CHB 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.3 : GS-US-174-0103 試験<2005 年 7 月～継続中>、データカットオフ日 ■■■年■月■日)

HBe 抗原陽性の核酸アナログ製剤未治療<sup>56)</sup> の代償性 CHB 患者<sup>57)</sup>（目標例数：本剤群 160 例及び ADV 群 80 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、ADV を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、ドイツ及びオーストラリア等、15 カ国の計 90 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 300mg 又は ADV 10mg を QD にて 48 週間経口投与することと設定され、48 週以降は本剤 300mg を QD にて 384 週時まで経口投与<sup>58)</sup> することと設定された。

<sup>54)</sup> HBV DNA 量が 400 copies/mL 未満、かつ肝組織学的改善（Knodell 壊死炎症スコアが 2 ポイント以上低下し、Knodell 線維化スコアの悪化が認められない）を完全奏効と定義。いずれかの肝生検（ベースライン又は投与終了時）が実施されなかった場合、又は 40 週以降の HBV DNA が得られたなかった場合、無効と判定された。

<sup>55)</sup> ベースラインの ALT が ULN の 2 倍以下又は超を層とした層別解析

<sup>56)</sup> 核酸アナログ製剤の使用歴が 12 週未満であり、肝生検 6 カ月以内に核酸アナログ又は IFN による治療を受けていない患者

<sup>57)</sup> HBV DNA>1.0×10<sup>6</sup>copies/mL で、ALT が ULN の 2 倍超かつ 10 倍未満の患者

<sup>58)</sup> 72 週時以降に 2 回連続で HBV DNA 量が 400 copies/mL 以上であった被験者は、FTC 200mg/本薬 300mg 配合錠を QD にて経口投与に切り替え可。

無作為化された 272 例（本剤群 181 例及び対照群 91 例）のうち、治験薬が投与されなかった 6 例（組み入れ基準の逸脱 2 例、同意撤回、被験者による治験不参加の表明、来院せず及び理由不明各 1 例）を除く 266 例（本剤群 176 例及び ADV 群 90 例）が RAT とされ、安全性及び有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目である投与 48 週時の完全奏効率<sup>54)</sup>は、本剤群 66.5% (117/176 例)、ADV 群 12.2% (11/90 例) であり、群間差 [95%信頼区間]<sup>59)</sup>は 54.1 [44.6, 63.6] %であった。

投与 48 週時までの有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群で 80.1% (141/176 例) 及び ADV 群で 73.3% (66/90 例) に認められ、副作用<sup>43)</sup>（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群で 30.7% (54/176 例) 及び ADV 群で 16.7% (15/90 例) に認められた。いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は、表 21 のとおりであった。

表 21 いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群	ADV 群	本剤群	ADV 群
例数	176	90	176	90
全体	141 (80.1)	66 (73.3)	54 (30.7)	15 (16.7)
悪心	24 (13.6)	1 (1.1)	15 (8.5)	1 (1.1)
上腹部痛	13 (7.4)	3 (3.3)	1 (0.6)	0
下痢	12 (6.8)	3 (3.3)	2 (1.1)	1 (1.1)
鼻咽頭炎	21 (11.9)	12 (13.3)	0	1 (1.1)
インフルエンザ	8 (4.5)	5 (5.6)	0	0
上気道感染	6 (3.4)	6 (6.7)	0	0
頭痛	29 (16.5)	14 (15.6)	5 (2.8)	1 (1.1)
浮動性めまい	13 (7.4)	2 (2.2)	2 (1.1)	1 (1.1)
疲労	21 (11.9)	8 (8.9)	9 (5.1)	1 (1.1)
インフルエンザ様疾患	10 (5.7)	3 (3.3)	0	0
背部痛	12 (6.8)	3 (3.3)	0	0
筋肉痛	8 (4.5)	5 (5.6)	2 (1.1)	0
関節痛	5 (2.8)	6 (6.7)	0	1 (1.1)
ALT 増加	9 (5.1)	4 (4.4)	5 (2.8)	4 (4.4)
咳嗽	8 (4.5)	5 (5.6)	0	1 (1.1)
口腔咽頭痛	8 (4.5)	5 (5.6)	0	0

例数 (%)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群で 15 例 [ALT 増加 6 例、AST 増加及び B 型肝炎各 2 例、皮下組織膿瘍、胆石症、尺骨骨折、血小板減少症、ホジキン病、失神及び卵巣嚢胞破裂各 1 例（重複含む）] 及び ADV 群で 7 例 [ALT 増加 4 例、AST 増加、胆嚢炎、節足動物咬傷、胸痛及び筋骨格系胸痛各 1 例（重複含む）] に認められ、本剤群の ALT 増加 4 例、AST 増加、B 型肝炎及び血小板減少症各 1 例、ADV 群の ALT 増加 4 例及び AST 増加 1 例は関連ありと判定されたが、いずれの事象も転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、ADV 群で 1 例（筋骨格系胸痛）に認められ、関連は否定され、転帰は回復であった。

#### 5) LAM 耐性の代償性 CHB 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.5 : GS-US-174-0121 試験<2008 年 9 月～継続中>、データカットオフ日 ■■■ 年 ■ 月 ■ 日)

LAM 耐性<sup>60)</sup>の代償性 CHB 患者（目標例数：本剤群 125 例及び FTC/本薬群 125 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、FTC/本薬を対照とした無作為化二重盲検並行

<sup>59)</sup> ベースラインの ALT が ULN の 4 倍以下又は超を層とした層別解析

<sup>60)</sup> スクリーニング時に LAM 投与中で、かつ LAM 耐性変異 (M204V/I±L180M) が確認された患者。



群間比較試験が、北米、欧州及びニュージーランド等、14カ国の計62施設で実施された。

用法・用量は、本剤300mg又はFTC200mg/本薬300mgをQDにて240週間経口投与することと設定された。

無作為化された280例（本剤群141例及びFTC/本薬群139例）全例に治験薬が投与され、FAS及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目である投与96週時にHBV DNA量が400 copies/mL未満であった被験者の割合は、本剤群89.4%（126/141例）及びFTC/本薬群86.3%（120/139例）であり、群間差〔95%信頼区間〕は3.0〔-4.6, 10.7〕%であった。

投与96週時までの有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群70.2%（99/141例）及びFTC/本薬群70.5%（98/139例）に認められ、副作用<sup>43)</sup>（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群18.4%（26/141例）及びFTC/本薬群20.9%（29/139例）であった。いずれかの群で5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は、表22のとおりであった。

表22 いずれかの群で5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群	FTC/本薬群	本剤群	FTC/本薬群
例数	141	139	141	139
全体	99 (70.2)	98 (70.5)	26 (18.4)	29 (20.9)
悪心	10 (7.1)	12 (8.6)	4 (2.8)	6 (4.3)
下痢	11 (7.8)	5 (3.6)	3 (2.1)	1 (0.7)
上腹部痛	5 (3.5)	9 (6.5)	0	3 (2.2)
鼻咽頭炎	15 (10.6)	14 (10.1)	0	0
背部痛	9 (6.4)	12 (8.6)	0	4 (2.9)
関節痛	5 (3.5)	12 (8.6)	1 (0.7)	3 (2.2)
頭痛	20 (14.2)	16 (11.5)	1 (0.7)	5 (3.6)
疲労	10 (7.1)	15 (10.8)	5 (3.5)	7 (5.0)
発熱	8 (5.7)	4 (2.9)	0	0
咳嗽	10 (7.1)	9 (6.5)	0	1 (0.7)

例数 (%)

死亡例は本剤群1例（胃腸出血）、FTC/本薬群2例（気管支肺炎及び心停止各1例）に認められ、いずれも治験薬との関連性は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群で8例〔好中球数減少、胃炎、兎径ヘルニア、発熱、胸痛、ダニ皮膚炎、足関節部骨折、腓骨骨折、腱損傷、ALT上昇、悪性リンパ腫及び血尿各1例、（重複含む）〕、FTC/本薬群で17例（ALT増加3例、変形性関節症2例、冠動脈狭窄、中耳の炎症、鼓膜穿孔、下痢、胃炎、腹痛、胆石症、腹部感染、虫垂炎、敗血症、骨結核、尿路感染、肝の悪性新生物、食道腺癌、肺の悪性新生物、うつ病及び四肢静脈血栓症各1例）であり、関連ありとされた事象は、ALT増加（FTC/本薬群）1例であった。

中止に至った有害事象は、本剤群1例（好中球減少症）、FTC/本薬群3例（肺の悪性新生物、気管支肺炎及び傾眠/頭痛/疲労/骨痛/感覚鈍麻各1例）であり、傾眠/頭痛/疲労/骨痛については治験薬との関連性ありとされ、転帰は回復であった。

## <審査の概略>

### (1) 海外臨床試験成績の利用可能性について

機構は、国内外におけるCHBに対する医療環境及び治療体系の異同が本剤の有効性に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本邦及び海外における CHB の医療環境及び治療体系等は、表 23 のとおりである。

表 23 国内外における CHB に対する医療環境及び治療体系の差異

	本邦	海外
B 型慢性肝炎の定義	B 型肝炎ウイルスにより持続的炎症が 6 カ月以上続く病態 <sup>61)</sup>	B 型肝炎ウイルスの持続感染による、慢性的壊死炎症性の肝疾患。HBe 抗原陽性と HBe 抗原陰性のグループに分けられる <sup>62)</sup>
核酸アナログの治療対象	B 型肝炎治療ガイドライン <sup>2)</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>HBV DNA 量：4.0 log<sub>10</sub> copies/mL 以上</li> <li>治療開始基準の ALT 値 31 IU/L 以上</li> <li>年齢規定なし（原則として、第一選択は PegIFN 単剤治療）</li> </ul> B 型 C 型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン <sup>63)</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>HBV DNA 量：4.0 log<sub>10</sub> copies/mL 以上</li> <li>治療開始基準の ALT 値 31 IU/L 以上</li> <li>対象年齢は 35 歳以上（35 歳未満は PegIFN 単剤治療を第一選択、ETV を第二選択とする）</li> </ul>	米国 <sup>62)</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>HBV DNA 量：20000IU/mL（約 5.0 log<sub>10</sub> copies/mL）超（HBe 抗原陽性）</li> <li>2000IU/mL（約 4.0 log<sub>10</sub> copies/mL）超（HBe 抗原陰性）</li> <li>治療開始基準 ALT 値は正常上限値の 2 倍以上</li> <li>年齢規定なし</li> </ul> EU <sup>65)</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>HBV DNA 量：2000IU/mL（約 4.0 log<sub>10</sub> copies/mL）超</li> <li>治療開始基準 ALT 値は正常上限値の 1 倍以上</li> <li>年齢規定なし</li> </ul>
主な genotype	C 型	アジア人では C 型及び B 型、非アジア人では D 型及び A 型
耐性化状況	LAM：62.5%（5 年） <sup>63)</sup> ADV：データなし ETV：0.4%（最大 5 年） <sup>64)</sup>	LAM：70%（5 年） <sup>65)</sup> ADV：29%（5 年） <sup>65)</sup> ETV：1.2%（5 年） <sup>65)</sup>

B 型慢性肝炎の定義については、基本的な病態において、国内外で差異はないと考える。核酸アナログの治療対象について、本邦での治療開始基準の ALT 値は具体的に規定されていること、及び年齢規定が米国のガイドラインと異なっているものの、国内第Ⅲ相試験開始時における本邦の治療指針<sup>66)</sup>では、HBV DNA 量の基準は日米で同様であった。genotype については、genotype によって肝疾患の自然経過や臨床的特徴（重症度並びに進行速度等）が異なり<sup>2)</sup>、IFN の治療効果にも影響を及ぼすことが報告されているものの<sup>67)</sup>、<sup>68)</sup>、類薬の治療成績から<sup>69)</sup>、<sup>70)</sup>、genotype は核酸アナログ製剤の治療効果に及ぼす影響は少ないと考えられる。耐性化状況については、本邦で ADV は初回治療にほとんど用いられておらず、正確なデータは得られなかったものの、LAM 及び ETV の耐性化状況については、国内外で大きな差異は認められていない。

以上より、国内外における医療環境及び治療体系に多少の差異は認められるものの、これらの差異が本剤の有効性に大きな影響を与えることはないと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえ、海外臨床試験の利用可能性について以下のように考える。

提出された資料のうち、国内第Ⅲ相試験（LOC115409 試験及び LOC115912 試験）を本剤の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験と位置付け、当該試験を中心に評価することとし、海外臨床試験については、国内外における HBV genotype の分布が異なることを踏まえ、genotype 別の部分集団解析結果を確認することによって、海外臨床試験成績について評価を行うことは可能と判断した。

<sup>61)</sup> 虎の門病院肝臓センター、B 型慢性肝炎の診断と治療、医薬ジャーナル社、2011

<sup>62)</sup> Lok ASF et al, *Hepatology*, 50: 1-36, 2009

<sup>63)</sup> 熊田 博光, 平成 25 年 B 型 C 型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン, 2013

<sup>64)</sup> 保坂 哲也 他, 日本消化器病学会雑誌, 108: 210-214, 2011

<sup>65)</sup> EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 57: 167-185, 2012

<sup>66)</sup> HBe 抗原陽性例では HBV DNA 量が 5.0 log<sub>10</sub> copies/mL 以上、HBe 抗原陰性例では HBV DNA 量が 4.0 log<sub>10</sub> copies/mL 以上が治療対象とされていた（熊田 博光, ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究に関する研究, 平成 23 年度 総括・分担研究報告書, 2011）。

<sup>67)</sup> Kao JH et al, *J Hepatol*, 33: 998-1002, 2000

<sup>68)</sup> Erhardt A et al, *Hepatology*, 31: 716-725, 2000

<sup>69)</sup> LAM 治療における HBe 抗原セロコンバージョン率は、genotype B 及び C の患者でそれぞれ 14%及び 10%であった（Chan HL et al, *World J Gastroenterol*, 31: 716-725, 2003）。

<sup>70)</sup> ADV 治療による HBV DNA 変化量は、genotype A、B、C 及び D の患者でそれぞれ -3.58、-3.42、-3.65 及び -3.68 log<sub>10</sub> copies/mL であった（Westland C et al, *Gastroenterology*, 125: 107-116, 2003）。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

## (2) 有効性について

機構は、以下の議論を踏まえ、日本人代償性 CHB 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。ただし、日本人における長期投与の有効性については引き続き情報収集を行い、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

### 1) 有効性の主要評価項目について

未治療代償性 CHB 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (LOC115409 試験) における主要評価項目は、投与 24 週時の血清 HBV DNA 量のベースラインからの変化量、他剤効果不良の代償性 CHB 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (LOC115912 試験) における主要評価項目では、投与 24 週時の血清 HBV DNA 量が検出限界未満になった被験者の割合と設定されている。

申請者は、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目の適切性について、以下のように説明している。

CHB 患者に対する抗ウイルス療法の最終目標は、慢性肝不全の回避及び肝細胞癌発生の抑制、並びにそれらによる生命予後及び QOL の改善とされている<sup>2)</sup>。国内第Ⅲ相試験 (LOC115409 試験及び LOC115912 試験) の主要評価項目<sup>71)</sup> は、抗ウイルス療法の短期目標とされている HBV DNA の増殖抑制を反映しており、以下の理由から国内第Ⅲ相試験の主要評価項目は適切と考える。

- CHB 患者においては、肝細胞内で増殖した HBV に対する細胞性免疫によって、肝細胞の破壊が繰り返されることにより線維化が起こり、肝硬変へと進展するが、HBV DNA 量に応じて B 型慢性肝炎患者の肝硬変リスクが上昇することが報告されていることから<sup>72)</sup>、ウイルス増殖を抑制することによって、肝線維化を抑制し、慢性肝不全の回避につながる。
- CHB 患者の血中 HBV DNA 量と肝細胞癌発症率の関係について、血中 HBV DNA 量が  $4\log_{10}$  copies/mL 以上を持続する患者では、ウイルス量に応じて発症率が上昇することが報告されており<sup>73), 74)</sup>、国内公表論文においても ETV 又は LAM 投与により血中 HBV DNA 量を低値に抑えることで、肝細胞癌の 5 年累積発症率が低下することが報告されている<sup>75), 76)</sup> ことから、ウイルス増殖を抑制することにより、肝細胞癌発症の抑制につながる。
- 海外第Ⅲ相試験 (GS-US-174-0102 及び GS-US-174-0103 試験) における投与 24 週時点での HBV DNA 量のベースラインからの平均変化量 (それぞれ -4.46 及び -5.73  $\log_{10}$  copies/mL) は、投与 48 週時点の平均変化量 (それぞれ -4.57 及び -6.17  $\log_{10}$  copies/mL) の 90% 以上に達していること、及び公表論文<sup>77)</sup> において、投与 24 週時の HBV DNA 陰性化率は投与 48 週時の 80%

<sup>71)</sup> LOC115409 試験では、HBV DNA の増殖抑制としてより鋭敏な指標である HBV DNA 量の変化量が主要評価項目と設定されたが、LOC115912 試験では、低ウイルス量の被験者も組み入れたことから投与 24 週時の血清 HBV DNA 量が検出限界未満になった被験者の割合が主要評価項目と設定された。

<sup>72)</sup> Iloeje UH et al, *Gastroenterology*, 130: 678-686, 2006

<sup>73)</sup> Chen CJ et al, *JAMA*, 295: 65-73, 2006

<sup>74)</sup> Yuen MF et al, *J Hepatol*, 50: 80-88, 2009

<sup>75)</sup> Hosaka T et al, *Hepatology*, 58: 98-107, 2013

<sup>76)</sup> Kurokawa M et al, *J Gastroenterol*, 47: 577-585, 2012

<sup>77)</sup> LAM 耐性患者を対象に ADV を併用投与したときの HBV DNA 陰性化率は、投与 6 カ月後で 56%、投与 12 カ月後で 69%であった (Yatsuji H et al, *J Hepatol*, 48: 923-931, 2008)。

以上に達していたことから、投与 24 週時の結果から投与 48 週時の結果は予測可能であると考えたこと。

機構は、以下のように考える。

本剤の有効性を HBV DNA 変化量で評価し、ウイルス増殖が抑制されることで CHB 治療の最終目標である肝硬変への進展や肝不全、肝細胞癌の発生が抑制されるとする申請者の説明は理解できるものの、投与 24 週時点における HBV DNA 量の変化と長期投与時の有効性との関連は確立していないことから、CHB 治療薬の主要評価項目はより長期の抗ウイルス効果を設定することが望ましかったと考える。一方、本剤については海外臨床試験成績における長期投与時の有効性を評価することが可能であることから、副次評価項目に設定された 48 週時の抗ウイルス効果についても確認することで、本剤の有効性は評価できると判断した。

## 2) 日本人未治療代償性 CHB 患者における有効性について

未治療例を対象とした国内第Ⅲ相試験（LOC115409 試験）における HBV DNA 量のベースラインからの平均変化量の投与 48 週時までの経時的推移、投与 48 週時までの HBV DNA 量のベースラインからの変化量及び HBV DNA 陰性化率は、それぞれ図 2、表 24 及び表 25 のとおりであった。

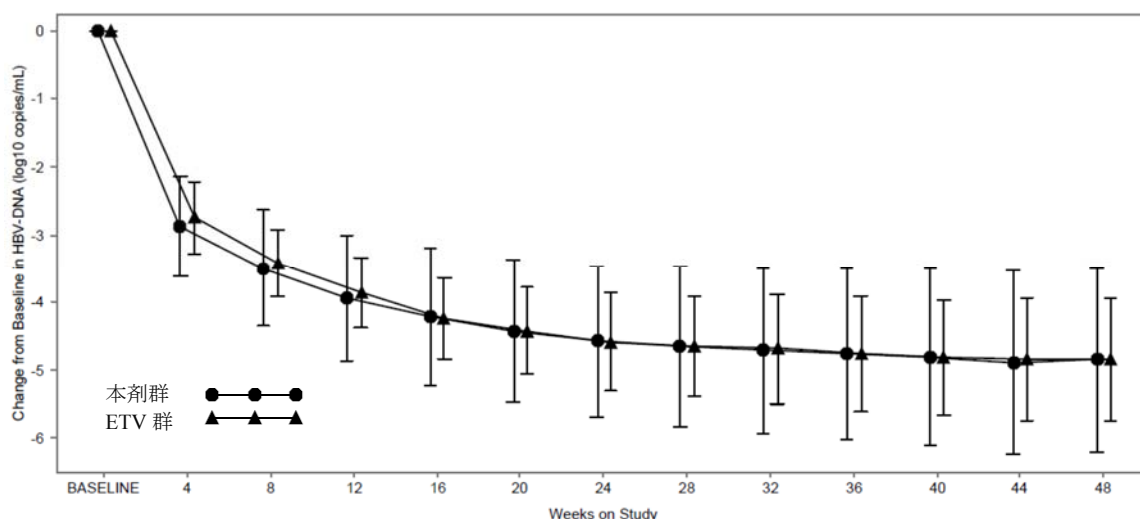


図 2 HBV DNA のベースラインからの平均変化量（標準偏差）の投与 48 週時までの経時的推移（LOC115409 試験、LOCF）

表 24 HBV DNA (log<sub>10</sub> copies/mL) のベースラインからの変化量 (PPS、LOCF)

	本剤群	ETV 群	群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>
ベースライン	7.00 ± 1.493 (106)	7.26 ± 1.311 (53)	
投与 24 週時	2.43 ± 0.671 (106)	2.66 ± 0.797 (53)	
変化量	-4.58 ± 1.105 (106)	-4.60 ± 0.706 (53)	
変化量 <sup>a)</sup>	-4.63 (106)	-4.50 (53)	-0.13 [-0.28, 0.02]
投与 48 週時 <sup>b)</sup>	2.16 ± 0.347 (103)	2.33 ± 0.645 (51)	
変化量	-4.85 ± 1.351 (103)	-4.85 ± 0.901 (51)	
変化量 <sup>a)</sup>	-4.90 (103)	-4.76 (51)	-0.14 [-0.27, -0.01]

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) ベースライン値及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル（調整平均）

b) 投与 24 週以降に新たに「併用禁止薬使用」に該当した 4 例（本剤群 2 例及び ETV 群 2 例）及び「24～48 週のいずれかの来院日間で服薬遵守率 80%未満又は 100%超」に該当した 1 例（本剤群）が PPS から除外された。

表 25 投与 24 週時及び 48 週時における HBV DNA 陰性化率

	24 週時		48 週時	
	本剤群	ETV 群	本剤群	ETV 群
全体例数	109	56	109	56
HBV DNA 陰性化率 [95%信頼区間]	54.1 (59) [44.3, 63.7]	39.3 (22) [26.5, 53.2]	77.1 (84) [68.0, 84.6]	66.1 (37) [52.2, 78.2]
HBe 抗原陽性 例数	51	28	51	28
HBV DNA 陰性化率 [95%信頼区間]	23.5 (12) [12.8, 37.5]	10.7 (3) [2.3, 28.2]	56.9 (29) [42.2, 70.7]	35.7 (10) [18.6, 55.9]
HBe 抗原陰性 例数	58	28	58	28
HBV DNA 陰性化率 [95%信頼区間]	81.0 (47) [68.6, 90.1]	67.9 (19) [47.6, 84.1]	94.8 (55) [85.6, 98.9]	96.4 (27) [81.7, 99.9]

% (例数)

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験 (LOC115409 試験) において、有効性の主要評価項目とされた投与 24 週時の血清 HBV DNA 量のベースラインからの変化量に関して、本剤群の ETV 群に対する非劣性が検証された (「<提出された資料の概略> (3) 第Ⅲ相試験、1) 抗 HBV 薬による治療経験のない日本人成人 CHB 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験」の項参照)。また、HBV DNA のベースラインからの変化量は、本剤群及び ETV 群とも投与 24 週時点ではほぼプラトーに達しており、群間差は投与 24 週時と投与 48 週時で大きな差異は認められず、HBV DNA 陰性化率においても特段の差異は認められなかった。以上より、未治療代償性 CHB 患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

### 3) 他剤効果不良の日本人代償性 CHB 患者に対する有効性について

他剤効果不良例を対象とした国内第Ⅲ相試験 (LOC115912 試験) において、対照群が設定されなかった理由及び本剤の有効性について、申請者は以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験 (LOC115912 試験) で対照群を設定しなかった理由について、本邦における抗 HBV 薬の承認状況として、ADV の単独投与の承認は、核酸アナログ製剤の第一選択である ETV の承認後であったことより、ADV が単独で投与されている日本人 CHB 患者はほとんどいないものと考えられ、本邦における CHB 患者に対する治療方針を踏まえると<sup>2)</sup>、他剤効果不良の代償性 CHB 患者として、ETV で効果不良の患者、ETV が効果不良なため ADV が併用されている患者、及び LAM 単剤で効果不良となり ADV と併用されている患者が主な患者集団であると考えた。これらの患者に対しては、本剤以外に有効な治療法がないと考えられたことから、対照群を設定しないこととした。

国内第Ⅲ相試験 (LOC115912 試験) において、HBV DNA 量はすべての被験者で本剤投与後に減少し、投与 24 週時及び 48 週時の HBV DNA のベースラインからの平均変化量 (標準偏差) は、それぞれ -3.09 (1.432) log<sub>10</sub> copies/mL 及び -3.26 (1.586) log<sub>10</sub> copies/mL であった。

また、投与 24 週時及び 48 週時の前治療薬の種類別の HBV DNA のベースラインからの平均変化量、HBV DNA 陰性化率及びベースライン時の耐性変異別の HBV DNA 陰性化率は、それぞれ表 26、表 27 及び表 28 のとおりであった。

表 26 投与 24 週時及び 48 週時の HBV DNA のベースラインからの変化量

	前治療薬			全体
	LAM/ADV	ETV/ADV	ETV	
例数	13	11	10	34
ベースライン時の HBV DNA 量	5.18 ± 1.513	4.95 ± 0.844	6.75 ± 2.238	5.57 ± 1.739
24 週時のベースラインからの平均変化量	-2.72 ± 1.306	-2.66 ± 0.590	-4.06 ± 1.841	-3.09 ± 1.432
48 週時のベースラインからの平均変化量	-2.88 ± 1.357	-2.66 ± 0.505	-4.43 ± 2.079	-3.26 ± 1.586

平均値 ± 標準偏差 (log<sub>10</sub> copies/mL)

表 27 投与 24 週時及び 48 週時の HBV DNA 陰性化率（前治療薬別）

	前治療薬			全体
	LAM/ADV	ETV/ADV	ETV	
例数	13	11	10	34
24 週時の HBV DNA 陰性化率 [95%信頼区間]	61.5 (8) [31.6, 86.1]	72.7 (8) [39.0, 94.0]	40.0 (4) [12.2, 73.8]	58.8 (20) [40.7, 75.4]
48 週時の HBV DNA 陰性化率 [95%信頼区間]	69.2 (9) [38.6, 90.9]	72.7 (8) [39.0, 94.0]	40.0 (4) [12.2, 73.8]	61.8 (21) [43.6, 77.8]

%（例数）

表 28 投与 24 週時及び 48 週時の HBV DNA 陰性化率（薬剤耐性関連変異別）

	ベースライン時の耐性関連変異		
	LAM 耐性	ADV 耐性	ETV 耐性
耐性関連変異が認められた例数	28	4	22
24 週時の HBV DNA 陰性化率	57.1 (16)	25.0 (1)	54.5 (12)
48 週時の HBV DNA 陰性化率	64.2 (18)	50.0 (2)	63.6 (14)

%（例数）

各集団の評価例数が少なく、厳密な評価は困難であるものの、前治療 ETV 群の HBV DNA 陰性化率において低い傾向が認められた要因として、前治療 ETV 群ではベースライン時の平均 HBV DNA 量が高く（LAM/ADV 群 5.18 log<sub>10</sub>copies/mL、ETV/ADV 群 4.95 log<sub>10</sub>copies/mL 及び ETV 群 6.75 log<sub>10</sub>copies/mL）、HBV DNA 陰性化に至るまでに時間を要したため、投与 48 週時における HBV DNA 陰性化率が低くなった可能性が考えられる。ただし、投与 24 週時及び 48 週時の HBV DNA のベースラインからの平均変化量は前治療 ETV 群と他の群とで同等であり、前治療の差異により本剤の有効性に大きな差異はないと考えられる。

また、ベースライン時に ADV 耐性関連変異ウイルスが検出された集団では、HBV DNA 陰性化率は低い傾向が認められたが、HBV DNA 陰性化率は投与 24 週時で 1/4 例、投与 48 週時で 2/4 例と上昇しており、投与継続により HBV DNA 陰性化率は上昇する可能性はあると考えられた。

機構は、以下のように考える。

本邦の既承認薬の使用実態及び他剤効果不良例で推奨されている治療法<sup>2)</sup>を踏まえると、国内第Ⅲ相試験（LOC115912 試験）の対象である他剤効果不良例に対して有効な治療法がないと考えたとの申請者の説明は理解できるものであり、肝線維化が進展して肝硬変や肝細胞癌を発症し、肝不全で死に至るリスクを有する<sup>2)</sup>ことを踏まえると、本試験において対照群を設定しなかったことはやむを得なかったと考える。

他剤効果不良例に対する投与 48 週時における HBV DNA 陰性化率は 61.8%と未治療例（77.1%）と比較して低いものの、他剤効果不良例に対して有効な治療法がないと考えられることを踏まえると、他剤効果不良例においても本剤の一定の有効性は期待できると考える。一方で、前治療が ETV の被験者及びベースライン時に ADV 耐性関連変異を有する被験者において、本剤の有効性が低下する傾向が認められているが、少数例での検討であり、その要因は明確になっていないものの、当該被験者においても HBV DNA 量の減少は認められていることから、本剤の有効性を否定するものではないと考える。なお、当該集団における本剤の有効性について製造販売後に引き続き検討する必要があると考える。

#### 4) 長期投与時の有効性について

本剤の長期投与時の有効性について、申請者は以下のように説明した。

海外第Ⅲ相試験（GS-US-174-0102 試験及び GS-US-174-0103 試験）における投与 240 週時の HBV DNA 陰性化率は表 29 のとおりであった。

表 29 海外第Ⅲ相試験（GS-US-174-0102 及び GS-US-174-0103 試験）における投与 240 週時の有効性

	GS-US-174-0102 試験		GS-US-174-0103 試験	
	本剤-本剤群	ADV-本剤群 <sup>a)</sup>	本剤-本剤群	ADV-本剤群 <sup>a)</sup>
例数	250	125	176	90
HBV DNA 陰性化率 <sup>b),c)</sup>	192/232 (82.8)	99/118 (83.9)	103/162 (63.6)	57/86 (66.3)

例数 (%)

a) ADV-本剤群は、ADV の 48 週投与以降に本剤に切り替えられた。

b) HBV DNA 400copies/mL 未満

c) LTE-TDF 解析：FAS のうち中止例、欠測例を無効とみなし、FTC 追加例では FTC 追加後の全データを無効とした解析。

また、投与 240 週時の肝組織学的効果（GS-US-174-0102 及び GS-US-174-0103 試験の併合解析）結果は、表 30 のとおりであった。

表 30 海外第Ⅲ相試験（GS-US-174-0102 及び GS-US-174-0103 試験の併合解析）における投与 240 週時の肝組織学的効果（FAS、欠測データは除外/FTC 追加投与例は除外）

	本剤-本剤群	ADV-本剤群	合計
例数	426	215	641
肝組織学的効果 <sup>a)</sup>			
あり	193/218 (88.5)	99/113 (87.6)	292/331 (88.2)
なし	25/218 (11.5)	14/113 (12.4)	39/331 (11.8)
欠測	208	102	310
Knodell 壊死炎症スコア			
改善 <sup>b)</sup>	202/218 (92.7)	103/113 (91.2)	305/331 (92.1)
変化なし	16/218 (7.3)	9/113 (8.0)	25/331 (7.6)
悪化 <sup>c)</sup>	0/218 (0)	1/113 (0.9)	1/331 (0.3)
欠測	208	102	310
Knodell 線維化スコア			
改善 <sup>d)</sup>	89/218 (40.8)	42/113 (37.2)	131/331 (39.6)
変化なし	124/218 (56.9)	67/113 (59.3)	191/331 (57.7)
悪化 <sup>c)</sup>	5/218 (2.3)	4/113 (3.5)	9/331 (2.7)
欠測	208	102	310

例数 (%)

a) Knodell 壊死炎症スコアが 2 ポイント以上減少し、Knodell 線維化スコアの悪化が認められない状態

b) ベースラインから 2 ポイント以上改善、c) ベースラインと比較して 1 ポイント以上増加

d) ベースラインから 1 ポイント以上改善

さらに、海外第Ⅲ相試験（GS-US-174-0102 及び GS-US-174-0103 試験）において、ベースラインの Ishak 線維化スコアが 5 以上であった肝硬変例 94 例のうち、73.4%（本剤-本剤群 77.6%、ADV-本剤群 66.7%）で投与 240 週時に Ishak 線維化スコアの 1 ポイント以上減少が認められた。

以上より、本剤 300mg QD の長期投与において、投与 240 週後までウイルス学的効果がおおむね維持されていること、肝組織学的評価においても、組織学的な改善が認められていることから、本剤は長期にわたり有効性の維持が期待できる。

機構は、海外臨床試験成績を踏まえ、日本人患者においても長期ウイルス学的効果及び肝線維化の進展抑制が期待できるかについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外第Ⅲ相試験（GS-US-174-0102 及び GS-US-174-0103 試験の併合解析）における genotype 別の HBV DNA 陰性化率は表 31 のとおりであり、いずれの測定時点においても本剤のウイルス学的効果に genotype 間で特段の差異は認められなかったことから、日本人 CHB 患者においても、本剤を継続投与することで同様のウイルス学的効果の維持が得られると考える。

表 31 海外第Ⅲ相試験 (GS-US-174-0102 及び GS-US-174-0103 試験の併合解析) における本剤の有効性の genotype 別解析

	genotype A		genotype B		genotype C		genotype D	
	本剤-本剤群	ADV-本剤群	本剤-本剤群	ADV-本剤群	本剤-本剤群	ADV-本剤群	本剤-本剤群	ADV-本剤群
HBV DNA 陰性化率								
24 週時	52/66 (78.8)	7/32 (21.9)	36/43 (83.7)	10/24 (41.7)	55/68 (80.9)	8/36 (22.2)	136/199 (68.3)	36/107 (33.6)
48 週時	63/66 (95.5)	12/32 (37.5)	38/42 (90.5)	14/24 (58.3)	62/68 (91.2)	12/36 (33.3)	178/198 (89.9)	50/102 (49.0)
240 週時	52/53 (98.1)	22/22 (100.0)	32/33 (97.0)	17/18 (94.4)	44/44 (100.0)	30/30 (100.0)	139/140 (99.3)	81/81 (100.0)

例数 (%)

また、肝線維化の進展抑制について、海外第Ⅲ相試験 (GS-US-174-0102 及び GS-US-174-0103 試験) における投与 24 週時及び 48 週時の HBV DNA の変化量と、投与 240 週時における Ishak 線維化スコアの変化量との関連は図 3 のとおりであった。

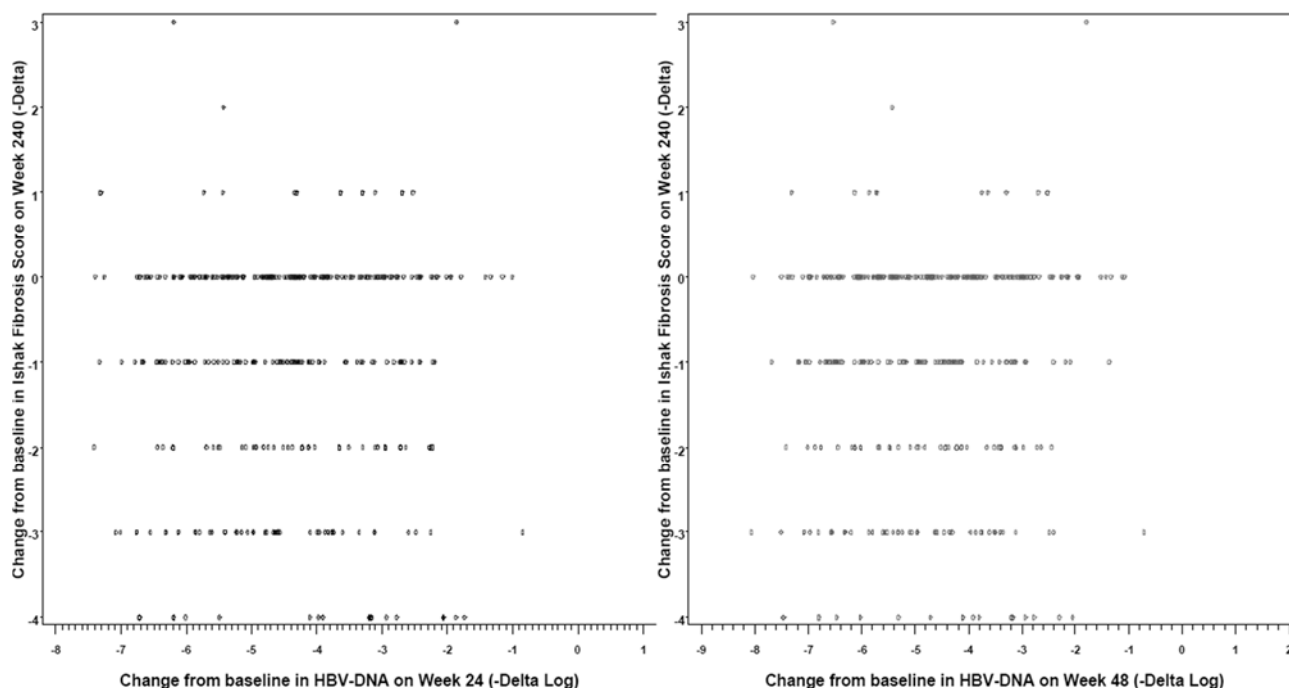


図 3 個々の被験者における投与 24 週時及び 48 週時のベースラインからの HBV DNA 変化量と投与 240 週時のベースラインからの Ishak 線維化スコアの変化量 (GS-US-174-0102 及び GS-US-174-0103 試験の併合)

Ishak 線維化スコアの各ポイントにおいて、線維化スコアの減少量が大きいほど投与 24 週時及び 48 週時のいずれの HBV DNA 変化量についても減少幅が大きい傾向が示唆された。海外第Ⅲ相試験 (GS-US-174-0102 及び GS-US-174-0103 試験) では、HBV DNA 量が増加した被験者はほとんど存在しなかったため、大部分の患者において組織学的には不変～改善に分布することとなり、HBV DNA 変化量と肝線維化スコアの変化の関連性が明確にならなかったことが要因と考えられた。

ただし、HBV DNA 量に応じて B 型慢性肝炎患者の肝硬変及び肝癌発症リスクが上昇することが報告されていることから<sup>72), 73), 74)</sup>、抗ウイルス療法により HBV DNA 量を下げること、肝硬変への進行を阻止することが可能と考えられることを踏まえると、本剤投与によりウイルス増殖を継続して抑制することは、肝線維化の進展抑制につながると考えられる。

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験 (GS-US-174-0102 及び GS-US-174-0103 試験) において、本剤は HBV DNA 量を長期にわたり低下させており、国内外の HBV genotype の分布が異なっていることを踏まえても、日本人において、本剤を長期間投与した場合でも、抗ウイルス効果の持続は期待できるものとする。一方で、海外第Ⅲ相試験 (GS-US-174-0102 及び GS-US-174-0103 試験) において肝線維化の進展抑制と



抗ウイルス効果との明確な関連は示されなかったことに対する申請者の考察は理解できるが、genotype によって肝疾患の自然経過や臨床的特徴（重症度並びに進行速度等）が異なる<sup>2)</sup>ことを踏まえると、日本人 CHB 患者に対する本剤の長期投与により肝線維化の進展抑制が認められるかどうかは現時点では不明と考える。

したがって、本剤の継続投与時における肝線維化の進展抑制効果について、製造販売後にも引き続き情報収集するとともに、得られた知見については速やかに臨床現場に情報提供する必要があると考える。

## 5) 耐性変異の発現について

申請者は、代償性 CHB 患者における耐性ウイルス出現状況について、以下のように説明している。

未治療 CHB 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（LOC115409 試験）では、本剤が投与され、投与 24 週時に HBV DNA が陰性化しなかった 49/109 例及び投与 48 週時に HBV DNA が陰性化しなかった 23/109 例で薬剤耐性解析<sup>78)</sup>を実施したが、LAM、ADV、ETV 及び本薬いずれの耐性関連変異ウイルスも検出されなかった。また、他剤効果不良例を対象とした国内第Ⅲ相試験（LOC115912 試験）において、スクリーニング時、投与 48 週時（HBV DNA が陰性化しなかった被験者）及びウイルス学的ブレイクスルー時に確認された耐性変異ウイルスの出現状況は表 32 のとおりであった。なお、本薬耐性に関連するアミノ酸変異は現時点で報告されていない。

表 32 薬剤耐性関連変異ウイルスの出現状況 (FAS)

	LAM/本剤群	ETV/本剤群	合計
スクリーニング時			
スクリーニング例数	13	21	34
薬剤耐性検出例数	12	17	29
LAM 耐性関連変異ウイルス <sup>b)</sup>	11 (84.6)	17(80.9)	28(82.4)
ADV 耐性関連変異ウイルス <sup>c)</sup>	4 (30.8)	0	4(11.8)
ETV 耐性関連変異ウイルス <sup>d)</sup>	6 (46.2)	16(76.2)	22(64.7)
投与 48 週時			
薬剤耐性解析対象例数 <sup>a)</sup>	3 <sup>e)</sup>	9	12 <sup>e)</sup>
薬剤耐性検出例数	2 <sup>e)</sup>	7	9 <sup>e)</sup>
LAM 耐性関連変異ウイルス <sup>b)</sup>	2 <sup>e)</sup>	7	9 <sup>e)</sup>
ADV 耐性関連変異ウイルス <sup>c)</sup>	1	0	1
ETV 耐性関連変異ウイルス <sup>d)</sup>	1	7	8
ウイルス学的ブレイクスルー時			
薬剤耐性解析対象例数	0	1	1
薬剤耐性検出例数	0	1	1
LAM 耐性関連変異ウイルス <sup>b)</sup>	0	1	1
ADV 耐性関連変異ウイルス <sup>c)</sup>	0	0	0
ETV 耐性関連変異ウイルス <sup>d)</sup>	0	1	1

例数 (%)

a) 投与 48 週時に HBV DNA 量が 2.1 log<sub>10</sub>copies/mL 以下の被験者は、薬剤耐性無と扱われた。

b) M204V/I ± L180M

c) A181T/V ± N236T

d) T184I/L/F/M ± S202I/G ± M250V/L

e) 1 例については、48 週時のデータが解析可能範囲外であったため除外された。本被験者においては、LAM 耐性関連変異ウイルスが検出された。

ETV 耐性関連変異ウイルスが確認された全例において、LAM 耐性関連変異 (L180M) が確認された。ADV 耐性関連変異が確認された 4 例のうち、2 例は LAM 及び ETV 耐性関連変異を認め、3 剤に対する耐性関連変異を有していた。

<sup>78)</sup> HBV DNA 薬剤耐性検査を実施。本検査には既知の LAM、ADV 及び ETV 耐性関連変異に加え、A194T が本薬の耐性関連変異として検出対象とされているが、海外ガイドライン等において A194T は本薬の耐性関連変異とされていない。

投与 48 週時及びウイルス学的ブレイクスルー発現時に認められた耐性関連変異は、新たに出現した変異ではなく、スクリーニング時から確認されていた変異であった。

また、海外臨床試験（GS-US-174-0102 試験及び GS-US-174-0103 試験）では、投与 240 週時までに本薬に関連した薬剤耐性変異の発現は認められておらず、ADV 効果不良患者を対象とした海外臨床試験<sup>79)</sup>においても、投与 168 週時までに本薬に関連した薬剤耐性変異の発現は認められなかった。

以上より、本薬関連の耐性変異ウイルスが出現する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

現在までに国内外の代償性 CHB 患者に対する試験において、本薬関連の薬剤耐性変異ウイルスは出現していないものの、例数及び観察期間が限られていることから、製造販売後も長期投与時における耐性変異発現状況について引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られたときは適切に情報提供が必要であると考える。

### (3) 安全性について

機構は、以下の議論を踏まえ、骨関連の有害事象、腎機能関連の有害事象及び肝機能障害については注意喚起を行う必要があるものの、本剤の安全性については忍容可能と判断した。

ただし、日本人 CHB 患者における本剤の長期投与時の安全性データは得られていないことから、製造販売後調査において引き続き情報収集を行い、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

#### 1) 安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の代償性 CHB 患者に対する安全性の概要について、以下のように説明している。

日本人代償性 CHB 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（LOC115409 試験及び LOC115912 試験）における投与 48 週時の有害事象の発現状況の概要は、表 33 のとおりであった。

表 33 国内第Ⅲ相試験（LOC115409 試験及び LOC115912 試験）における安全性

	LOC115409 試験		LOC115912 試験
	本剤群 (109 例)	ETV 群 (56 例)	本剤合計 (34 例)
すべての有害事象	92 (84.4)	45 (80.4)	26 (76.5)
治験薬と関連のある有害事象	22 (20.2)	10 (17.9)	11 (32.4)
死亡に至った重篤な有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	4 (3.7)	2 (3.6)	2 (5.9)
中止に至った有害事象	1 (0.9)	0	0
休薬に至った有害事象	0	0	0

例数 (%)

LOC115409 試験において、本剤群のすべての有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度は、ETV 群と同程度であった。

また、LOC115912 試験と LOC115409 試験を比較したところ、本剤を投与された被験者における有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度及び事象に特徴的な傾向は認められなかった（「<提出された

<sup>79)</sup> ADV 投与中に持続して HBV が増殖する CHB 患者を対象に、本剤又は FTC/本薬配合錠を投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅱ相試験（GS-US-174-0106 試験）

資料の概略> (2) 第Ⅲ相試験、1) 核酸アナログ製剤による治療経験のない日本人成人代償性 CHB 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験及び2) 核酸アナログ製剤による治療効果不良の日本人成人代償性 CHB 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験」の項参照)。

以上より、本剤の日本人代償性 CHB 患者に対する安全性プロファイルは既承認の ETV と比較して大きな差異は認められず、本剤を LAM 又は ETV と併用投与した場合も忍容性は良好であった。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験 (LOC115912 試験及び LOC115409 試験) において認められた有害事象の多くの重症度は軽度であり、本剤の投与継続は可能であったことから、本剤投与及び本剤と LAM 又は ETV との併用投与 48 週時までの安全性について、特段の問題はないと考える。

ただし、以下の点を踏まえ、長期投与時の安全性、骨関連の有害事象、肝炎フレアの発現及び腎機能関連の有害事象については次項以降で議論することとした。

- CHB の治療においては、本剤が長期間投与されることが想定されるものの、現時点で本剤の日本人患者における安全性は投与 48 週時までしか検討されていないこと。
- 非臨床試験成績より、本薬の毒性の標的臓器は骨及び腎尿細管上皮であることが示されており (CTD2.6.6.9.7)、海外における市販後の報告から、骨折の一因となりうる骨の異常が腎尿細管障害に関連して発現する可能性が示唆されていること<sup>80)</sup>。
- 経口抗ウイルス薬による治療中に、ウイルスの急激な減少と関連して、ALT の急激な上昇やその他肝機能に関連する臨床検査値異常変動を特徴とする肝炎フレアが発生する可能性があること。

## 2) 長期投与時の安全性について

申請者は、本剤を長期投与したときの有害事象の発現状況について、以下のとおり説明している。

海外第Ⅲ相試験 2 試験 (GS-US-174-0102 試験及び GS-US-174-0103 試験) の併合解析による本剤-本剤群における非盲検期 (投与 49 週から 240 週) の有害事象及び副作用の発現頻度は、表 34 のとおりであった。

表 34 5%以上に認められた有害事象及び副作用 (海外第Ⅲ相試験併合解析の本剤-本剤群)

事象名	有害事象	副作用
例数	389	389
全体	326 (83.8)	61 (15.7)
鼻咽頭炎	54 (13.9)	0
頭痛	42 (10.8)	2 (0.5)
背部痛	32 (8.2)	0
インフルエンザ	31 (8.0)	0
上腹部痛	29 (7.5)	2 (0.5)
腹痛	28 (7.2)	1 (0.3)
咳嗽	24 (6.2)	0
関節痛	23 (5.9)	3 (0.8)
高血圧	22 (5.7)	0
下痢	21 (5.4)	1 (0.3)

例数 (%)

死亡例は 6 例 [肝の悪性新生物 3 例、上部消化管出血、門脈血栓症、上咽頭癌、転移性肺癌及び交

<sup>80)</sup> 本剤による腎尿細管障害に伴い近位尿細管からのリンの再取り込みが阻害され、血清リン濃度の低下 (低リン血症) を生じることが起因となる可能性が考えられている。

通事故各 1 例（重複含む）] に認められ、いずれも関連なしと判定された。重篤な有害事象は 64 例に認められ、治験薬と関連ありと判定された重篤な有害事象は、6 例 [ALT 増加 3 例、AST 増加及び骨粗鬆症 2 例、血中乳酸脱水素酵素増加、骨減少症、急性膵炎、腎不全及び顔面痙攣各 1 例（重複含む）] であった。中止に至った有害事象は 7 例 [肝の悪性新生物 2 例、腹痛、疲労、敗血症性ショック、注意力障害、浮動性めまい、血中クレアチニン増加及び骨粗鬆症各 1 例（重複含む）] に認められ、血中クレアチニン増加及び骨粗鬆症各 1 例は関連ありと判定された。

また、有害事象の発現時期について、有害事象の約 70%が投与後 3 カ月目までに発現しており、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現頻度は、二重盲検期で本剤群 9.4%及び ADV 群 7.9%、投与 49 週～96 週で 6.3%、投与 97 週～144 週で 2.5%、投与 145 週～192 週で 5.0%及び投与 193 週～240 週で 3.0%であり、二重盲検期及び投与 49 週～96 週で高かったが、投与期間に比例して発現頻度の上昇が認められた事象や重症化した事象、新たに認められた事象はなく、安全性プロファイルの変化は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本剤長期投与時の安全性について、海外臨床試験の結果では長期投与時の安全性に特段の懸念はないと考える。ただし、少数ではあるものの関連ありと判定された重篤な有害事象及び中止に至った有害事象が認められていること、日本人において長期投与された被験者はないことから、製造販売後調査において情報の収集を行い、新たな知見が得られた場合には、臨床現場に適切に情報提供を行う必要があると考える。

### 3) 骨関連の有害事象

申請者は、骨関連の有害事象<sup>81)</sup>について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（LOC115409 試験及び LOC115912 試験）で認められた骨関連事象について、LOC115409 試験（本剤群 109 例及び ETV 群 56 例）では、本剤群 3 例 [骨粗鬆症 2 例、血中アルカリホスファターゼ増加及び圧迫骨折各 1 例（重複含む）]、LOC115912 試験（LAM/本剤群 13 例及び ETV/本剤群 21 例）では、ETV/本剤群 1 例 [血中アルカリホスファターゼ増加（投与開始 8 日及び 92 日後）] に骨関連事象が認められた。いずれの事象も非重篤であり、LOC115912 試験の 1 例（血中アルカリホスファターゼ増加）のみ治験薬との因果関係が否定されていないが、治験薬の投与は継続され、転帰は回復であった。

海外第Ⅲ相試験（GS-US-174-0102 試験及び GS-US-174-0103 試験）の非盲検期（49 週～240 週）において、骨折は 23 例に認められ、7 例は重篤な有害事象と判定されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

骨折以外の骨関連の有害事象は 56 例で報告され、主な事象は骨減少症 27 例、骨粗鬆症 10 例、骨痛及び椎間板突出各 6 例等であり、重篤な有害事象は 5 例（椎間板突出 2 例、変形性脊椎症、骨減少症/骨粗鬆症及び骨粗鬆症各 1 例）に認められた。骨減少症/骨粗鬆症は治験薬と因果関係は否定されていないが、治験薬の投与は継続され、転帰は未確認であった。骨粗鬆症は、治験薬との因果関係は否定されず、治験薬の投与は中止され、転帰は未回復であった。その他の重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定され、転帰は回復であった。なお、骨減少症及び骨粗鬆症が発現したはず

<sup>81)</sup> 骨折、近位尿管障害によって生じた骨軟化症等、すべての有害事象の中から米国 Gilead 社の社内医学専門家が注目すべき事象と判断した事象。

れの被験者においても、カルシウム、リン、アルカリホスファターゼ、その他腎機能に関連する臨床検査値異常変動は認められなかった。

以上より、国内外において骨関連の有害事象が発現しており、因果関係が否定されていない事象も認められていることから、本剤の投与中は観察を十分に行った上で投与するよう注意喚起することが適切と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

#### 4) 腎機能関連の有害事象

申請者は、本剤投与時の腎機能関連の有害事象<sup>82)</sup> について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験 (LOC115409 試験及び LOC115912 試験) の投与期間 48 週間において、本剤投与による腎機能関連の有害事象は、LOC115409 試験で 5 例 (血中クレアチニン増加 4 例及び血尿 1 例) 及び LOC115912 試験で 2 例 (血中クレアチニン増加及び血中リン減少各 1 例) に認められた。LOC115409 試験における 3 例 (血中クレアチニン増加 3 例) 及び LOC115912 試験における 1 例 (血中クレアチニン増加) については、本剤との関連は否定されなかったが、いずれも治験薬の投与は継続され、1 例 (LOC115409 試験の血中クレアチニン増加 1 例) を除き、投与期間中に正常範囲内に回復した。なお、治験薬の投与中止、治験薬の用量変更又は投与の一時中断に至った事象及び重篤な有害事象は認められず、腎機能検査値異常の基準<sup>83)</sup> に合致した被験者や腎尿細管機能障害が示唆された被験者は、いずれの試験でも認められなかった。

海外第Ⅲ相試験 (GS-US-174-0102 試験及び GS-US-174-0103 試験) の非盲検期 (49 週～240 週) における腎機能関連の有害事象は、63 例に認められ、主な事象は腎  $CL_{cr}$  減少 15 例、タンパク尿 11 例及び血中クレアチニン増加 9 例等であった。重篤な有害事象は 4 例 (尿管結石、腎不全、尿細管間質性腎炎及び尿生殖器瘻各 1 例) に認められた。腎不全は関連ありと判断され、治験薬の投与量は減量<sup>84)</sup> され、転帰は回復であった。その他の重篤な有害事象はいずれも関連が否定され、尿生殖器瘻のみ転帰は未回復であった。本剤との関連ありと判定された有害事象を発現した 21 例は、腎  $CL_{cr}$  減少 (14 例)、血中クレアチニン増加 (6 例)、腎機能障害 (3 例)、タンパク尿 (2 例) 及び腎不全 1 例 (重複含む) であった。そのうち、7 例で治験薬の投与量は減量され、1 例で治験薬の投与が中止された。本剤との関連ありと判定された有害事象を発現し、転帰が確認された被験者のうち、腎  $CL_{cr}$  減少の 3 例は未回復であった。

以上より、国内外で実施された臨床試験において認められた事象の大部分は非重篤であったものの、本剤との関連ありと判定された事象も認められており、腎機能障害の発現時期については、投与期間を通じて確認されていることから、投与期間中は継続的に腎機能値をモニターする等、本剤の投与に際しては腎機能障害の発現に対して適切な注意喚起を行う必要があると考える。

また、腎機能障害を有する患者では、TFV の血中濃度が増大するため、本剤投与開始時の  $CL_{cr}$  が 50mL/min 未満の場合には、「ビリアード錠 300mg」と同様の投与間隔の調整<sup>85)</sup> が必要である。海外

<sup>82)</sup> 腎及び尿路障害 (SOC) に分類された事象、臨床検査 (SOC) に分類された事象 (腎機能障害、腎不全、タンパク尿、血尿、血中クレアチニン増加、血中リン減少及び腎  $CL_{cr}$  減少等)、その他の SOC に分類された事象も含め、すべての有害事象の中から米国 Gilead 社の社内医学専門家が判断した事象。

<sup>83)</sup> 異常値の基準：血清クレアチニンの増加 (ベースラインから 0.5mg/dL 以上)、 $CL_{cr}$  減少 (50mL/min 未満、Cockcroft-Gault 式により算出)、血清リンの減少 (2mg/dL 未満)。

<sup>84)</sup> 医師の判断により隔日投与、投与中断等の用量調整は可能とされた。

<sup>85)</sup>  $CL_{cr}$  が 50mL/min 未満の場合において以下のように投与間隔を調整することと設定された。

臨床試験において、一部の軽度腎機能障害例では事象発現時に隔日投与に変更し投与量を減らすことにより、腎機能をさらに悪化させることなく本剤の投与を継続することが可能であったことから、本剤投与中に腎機能障害が発現した患者についても患者の肝機能、腎機能、及びウイルス増殖状態等を総合的に判断し、投与量の調節や中止等の適切な処置について検討する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤による腎機能の低下及び腎  $CL_{cr}$  の減少は一定の割合で認められるものの、本剤の投与を継続しても回復する患者も認められることから、本剤の腎機能に対する影響について適切な注意喚起を行うことで日本人 CHB 患者に本剤を投与することは可能と考える。また、腎機能障害患者において、TFV の暴露は上昇することから（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (4) 内因性要因の検討、2) 腎機能障害者を対象とした薬物動態試験」の項参照)、「ビリアード錠 300mg」と同様の投与間隔の調整を行うことは受け入れ可能と考える。投与中に腎機能障害が発現した場合においても、海外臨床試験で実施されたように、患者の状態を総合的に確認し、投与量の調節や中止等の適切な処置について判断することは受け入れ可能と考える。ただし、本剤の日本人 CHB 患者への投与経験は限られており、腎機能低下に関しては十分な情報が得られていないことから、製造販売後調査において情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、臨床現場に適切に情報提供を行う必要があると考える。

## 5) 肝炎フレア

本剤投与時の肝炎フレア<sup>86)</sup> の発現状況について、申請者は以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験 (LOC115409 試験及び LOC115912 試験) で本剤投与により肝炎フレアを発現した被験者は、LOC115409 試験で投与開始 4 週時に 1 例、LOC115912 試験の LAM/本剤群で投与開始 8 週時に 1 例認められた。いずれも HBV DNA の減少を伴う一過性の ALT 上昇であり、治験薬の投与を中止することなく回復した。

海外第Ⅲ相試験 (GS-US-174-0102 試験及び GS-US-174-0103 試験) では、二重盲検期において本剤群で 11 例に認められ、投与 36 週で発現した 1 例を除き、いずれも投与 4 週又は投与 8 週で発現し、治験薬の投与を中止することなく回復した。非盲検期 (49 週～240 週) において投与 8 例で発現したが、そのうち 3 例は ADV から本剤に切り替えた投与 8～24 週後に発現し、発現前後は HBV DNA の減少を伴っていた。残りの 5 例についてはいずれも服薬不遵守又は不遵守が疑われた被験者であり、HBV DNA 増加が確認された。

以上のように、本剤投与による肝炎フレアは、投与開始後早期に発現し、ほとんどが HBV DNA の減少を伴う一過性の ALT 上昇であり、耐性 HBV 出現に伴う肝炎フレアも現時点 (投与 240 週時) で

---

30～49mL/min : 300mg を 2 日に 1 回

0～29mL/min : 300mg を 3～4 日に 1 回

血液透析患者 : 300mg を 7 日に 1 回 (血液透析実施後) 又は累積約 12 時間の透析終了後に 300mg を投与。

<sup>86)</sup> 以下の 1) 又は 2) の基準のいずれかに該当する場合と定義。

1) ALT のベースライン値の 2 倍かつ基準範囲上限値の 10 倍を超える上昇

2) 肝機能の悪化を示唆する臨床検査値異常変動かつ ALT 上昇 (前回測定から 1 グレード以上のシフト又は前回測定値の 2 倍) 肝機能の悪化を示唆する臨床検査値異常変動は、以下のいずれかに該当する場合とした。

- ・総ビリルビン値のベースラインからの 2mg/dL 以上の増加
- ・プロトロンビン時間 (PT) のベースラインからの 2 秒以上の延長
- ・PT の国際標準比 (INR) のベースラインからの 0.5 以上の上昇
- ・アルブミン値のベースラインからの 1g/dL 以上の減少
- ・血清乳酸塩値の基準範囲上限値の 2 倍を超える上昇

は報告がないことから、肝炎フレアに伴う重度の肝機能悪化の可能性は低く、肝炎フレアについての注意喚起は必要ないと考える。

機構は、以下のように考える。

肝炎フレアはその他の原因による肝障害との鑑別がしばしば困難な場合があることから、本剤投与中に肝機能検査値の異常変動が認められた場合には、頻回に肝機能検査を行う等、経過を注意深く観察する必要があると考える。なお、肝炎フレアに関して、製造販売後調査において情報収集を行い、今後新たな知見が得られた場合には、臨床現場へ情報提供を行うとともに、注意喚起を行う必要があると考える。

#### (4) 臨床的位置付けについて

##### 1) 未治療 CHB 患者について

機構は、未治療 CHB 患者における本剤の臨床的位置付けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

現在、本邦では、B 型慢性肝炎の治療薬として、IFN 製剤、PegIFN 製剤、LAM、ADV 及び ETV が承認されている。国内ガイドライン<sup>2)</sup>では、未治療 CHB 患者に対しては、主に PegIFN や ETV による治療が検討されるが、B 型肝炎の自然経過をよく理解した上で抗ウイルス治療の適応を決定し、さらに PegIFN と ETV の薬剤特性を十分に理解した上で個々の患者の病態に応じた治療方針を決定する必要があるとされている。本剤は、未治療 CHB 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（LOC115409 試験）において、ETV に対する本剤の非劣性が検証されており、安全性についても ETV と比較して特段の懸念は認められなかった。

以上より、本剤は、核酸アナログ製剤の投与対象と判断された患者において、ETV と同様に未治療 CHB 患者の治療における選択肢のひとつになり得ると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

##### 2) 既治療 CHB 患者について

機構は、国内外のガイドライン及び既治療 CHB 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（LOC115912 試験）成績を踏まえ、既治療 CHB 患者の治療における本剤の臨床的位置付けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内の既治療 CHB 患者に対する治療について、国内ガイドライン<sup>2)</sup>では、LAM 又は ETV の耐性株に対して、LAM と ETV で交差耐性が認められているため、LAM 耐性ウイルスに対する治療には LAM + ADV 併用療法、ETV 耐性ウイルスに対する治療には LAM + ADV 併用療法又は ETV + ADV 併用療法が推奨されている。

LOC115912 試験において、主要評価項目とした投与 24 週及び 48 週時の HBV DNA 陰性化率は、それぞれ 58.8%及び 61.8%であり、他剤効果不良の代償性 CHB 患者に本剤を併用投与した際のウイルス抑制効果が確認できた。

以上より、本剤は既存の核酸アナログ製剤を用いた治療の効果が不良である CHB 患者に有用な薬剤と考える。

機構は、以下のとおり考える。

本剤は既存の核酸アナログ製剤を用いた治療の効果が不良である CHB 患者に対する新たな治療選択肢であるとの申請者の説明は理解できる。ただし、LAM、ADV 及び ETV のいずれの薬剤にも耐性株が出現した患者に対しては、本剤の効果が期待されるものの長期的な成績は不明であるとされている<sup>2)</sup> ことも踏まえ、製造販売後調査において長期投与時の有効性について確認する必要があると考える。また、「(2) 有効性について、3) 他剤効果不良 CHB 患者に対する有効性について」の項で議論したとおり、前治療が ETV の被験者及びベースライン時に ADV 耐性関連変異を有する被験者において、本剤の有効性が低い傾向にあったことは適切に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

## (5) 効能・効果について

機構は、効能・効果について、以下のよう考える。

「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」及び「(4) 臨床的位置付けについて」の項における議論を踏まえると、申請効能・効果である「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・効果と設定することは可能と判断した。ただし、投与開始時には、ウイルスの増殖を伴う CHB であることを確認した上で本剤を投与する必要があると考える。

なお、以下で議論するように、日本人の非代償性 CHB 患者に対する投与経験がないことについては注意喚起を行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

## 1) 非代償性肝硬変患者について

機構は、非代償性肝硬変患者に対する本剤の有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のよう説明した。

非代償性肝硬変患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験 (GS-US-174-108 試験) における投与 48 週時及び投与 168 週時における HBV DNA のベースラインからの変化量は、表 35 のとおりであった。

表 35 HBV DNA のベースラインからの変化量 (log<sub>10</sub> copies/mL)

	本剤群	FTC/本薬群	ETV 群	全体
例数	45	45	22	112
投与 48 週時				
評価例数	36	38	18	92
変化量 [95%信頼区間]	-3.30 (1.553) [-3.81, -2.79]	-3.67 (1.753) [-4.23, -3.11]	-3.50 (1.968) [-4.41, -2.59]	-3.49 (1.711) [-3.84, -3.14]
投与 168 週時				
評価例数	26	31	15	72
変化量 [95%信頼区間]	-3.44 (1.768) [-4.12, -2.76]	-3.91 (1.855) [-4.56, -3.26]	-3.29 (1.836) [-4.22, -2.37]	-3.61 (1.814) [-4.03, -3.19]

平均値 (標準偏差)

定量下限未満は 168copies/mL (28IU/mL)

肝移植を受けた被験者から収集した移植後来院時のデータは、解析から除外



安全性については「<提出された資料の概略> (1) 第Ⅱ相試験、1) 非代償性 CHB 患者を対象とした海外後期第Ⅱ相試験」のとおりであり、本剤群の忍容性に大きな問題は認められなかった。

国内外第Ⅰ相試験の成績より、TFV の薬物動態に国内外で特段の差異は認められていないこと、肝機能低下者における TFV の薬物動態は健康成人と同様であったことから（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略>」の項参照）、日本人の非代償性 CHB 患者での TFV の薬物動態は日本人及び外国人の健康成人並びに外国人の非代償性 CHB 患者との間に明らかな差異はないと考える。

以上より、日本人の非代償性 CHB 患者に対して、外国人の非代償性 CHB 患者と同様の有効性及び安全性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

日本人の非代償性 CHB 患者での TFV の薬物動態は日本人及び外国人の健康成人並びに外国人の非代償性 CHB 患者との間で明らかな差異はないと考えられ、日本人においても外国人と同様の抗ウイルス活性が得られることが期待でき、安全性も許容可能との申請者の説明は受け入れ可能と考えることから、本剤の投与対象として非代償性 CHB 患者を含めることは可能と判断した。ただし、日本人非代償性 CHB 患者に対する本剤の有効性（長期投与時における有効性を含む）及び安全性データは得られていないことから、日本人の非代償性 CHB 患者に対する投与経験がないことについては注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において本剤の有効性及び安全性について情報収集する必要があると考える。

## (6) 用法・用量について

### 1) 本剤の用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量である「通常、成人にはテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩として 1 回 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。」の設定根拠について、以下のように説明した。

海外では HIV-1 感染症患者を対象とした用量設定試験に基づき、本剤の用法・用量として 300mg QD 投与が承認されている。その後、本剤は抗 HIV 活性以外に、HBV 増殖阻害活性を示唆され、米国のエイズ臨床研究グループ（Adult AIDS Clinical Trial Group : ACTG）により HIV と HBV の重感染患者を対象とした臨床試験により本剤 300mg QD の有効性が示唆されたことから、CHB 患者を対象とした用量設定試験は実施せず、当該用法・用量を用いて海外第Ⅲ相試験（GS-US-174-0102 試験及び GS-US-174-0103 試験）が実施され、本剤の有効性が示され安全性に特段の問題は認められなかったことから、海外において CHB 患者に対する効能が承認された。

また、日本人及び外国人の健康成人での本剤の薬物動態は類似していると考えられ、HBV genotype 別の有効性解析では、いずれの genotype においても有効性に大きな違いはないことが確認されている（「(2) 有効性について、4) 長期投与時の有効性について」の項参照）。

以上より、本剤の有効性及び安全性は民族的要因による影響を受けにくいと考えられたことから、本邦においても海外と同様の用法・用量（300mg QD）にて、CHB 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（LOC115409 試験及び LOC115912 試験）を実施した結果、良好な試験成績が得られたことから、申請用法・用量は適切と考える。

機構は、以下のように考える。

HIV-1 感染症と CHB は異なる疾患であり、治療目標も異なると考えるものの、CHB 患者に対する 300mg QD 投与において本剤の有効性が示され安全性に特段の問題は認められなかったことから、本剤の用法・用量を「通常、成人にはテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として 1 回 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。」とすることは可能と考える。

## 2) 既治療 CHB 患者に対する本剤と LAM 又は ETV との併用投与について

機構は、他剤効果不良の既治療 CHB 患者を対象とした国内臨床試験 (LOC115912 試験) において、本剤を LAM 又は ETV と併用投与することで、本剤の有効性及び安全性が検討されたことから、他剤効果不良の既治療 CHB 患者に対する用法として、本剤と LAM 又は ETV を併用投与することを規定する必要がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ETV 効果不良の CHB 患者に対し、米国肝臓病学会のガイドライン<sup>62)</sup> では本剤単独投与への切り替え、欧州肝臓学会のガイドライン<sup>65)</sup> では本剤単独投与への切り替え又は本剤と ETV の併用が推奨されている。ETV 効果不良患者に対して本剤単独投与と、ETV 及び本剤併用投与による有効性を検討した報告<sup>87)</sup> では、本剤単独投与と本剤/ETV 併用投与の臨床効果は同程度であったとされており、本剤単独投与に切り替えた場合でも臨床効果が期待できることが示唆されている。

LAM/ADV 効果不良の CHB 患者に対し、米国肝臓病学会のガイドライン及び欧州肝臓学会のガイドラインともに、本剤と LAM 又は ETV との併用が推奨されている。ADV 耐性変異を有する CHB 患者では本剤単独投与により効果が減弱したとする報告<sup>88)</sup> がある一方で、海外第 II 相試験 (GS-US-174-0106 試験) では ADV 耐性変異は本剤単独投与の効果に影響を与えなかったことが確認されている<sup>89)</sup>。以上を踏まえると、LAM/ADV 効果不良の CHB 患者では、本剤単独投与で有効性が期待できる可能性があるものの、*in vitro* 試験の結果、ADV 耐性株は本薬の感受性を低下させる傾向が認められており、本剤単独投与時における有効性のエビデンスが十分ではないことから、本剤と LAM 又は ETV の併用を推奨することが適切と考える。

ETV/ADV 効果不良の CHB 患者に対し、現時点では当該患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性が評価された臨床試験成績は得られておらず、欧州肝臓学会のガイドラインでは、多剤耐性患者には化学構造の異なる LAM 又は ETV と ADV 又は本剤の併用が推奨されている。多剤耐性患者はさらなるウイルスの耐性化のリスクの高い患者集団であり、本剤単独投与に切り替えるよりも交差耐性を示さない複数の薬剤による併用投与による治療が適切と考える。

機構は、以下のように考える。

他剤効果不良の既治療 CHB 患者に対する本剤単独投与への切り替えは、国内臨床試験では検討されていないものの、欧米のガイドライン等では、ETV 治療効果不良患者では、本剤単独療法が推奨されており、前治療の種類によっては、本剤単剤投与も治療選択肢のひとつとなり得る可能性があるため、既治療 CHB 患者に対しては、前治療の種類により、本剤の単独投与又は他剤との併用投与の

<sup>87)</sup> ETV に効果不良であった 42 例の患者 (アジア人) を対象に ETV と ADV の併用投与 (5 例)、本剤単独投与 (6 例)、ETV と本剤の併用投与 (31 例) による有効性をレトロスペクティブに検討したところ、12 カ月後の HBV DNA 陰性化率は、ETV と ADV 併用投与群 20% (1/5 例)、本剤単独投与群 100% (6/6 例)、ETV と本剤の併用投与群 97% (30/31 例) であった (Yip B et al, *Dig Dis Sci*. 2012; 57: 3011-3016)。

<sup>88)</sup> van Bommel F et al, *Hepatology*, 51: 73-80, 2010

<sup>89)</sup> ADV 効果不良の CHB 患者を対象に本剤 300mg QD 投与と FTC200 mg/本薬 300mg QD 投与の有効性を検討したところ、48 週時の HBV DNA 量が 169copies/mL 未満であった被験者の割合は、本剤群 75.5% (40/53 例)、FTC/本薬群 69.2% (36/52 例) であった。

いずれを選択するか検討した上で、適切な治療法を選択することが適切と考える。なお、他剤効果不良の既治療 CHB 患者に対する本剤単独投与の有効性については、引き続き国内外における最新の知見を収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

### 3) 投与期間について

機構は、本剤の投与期間について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

B型肝炎に対する核酸アナログ製剤治療は、投与中止後に肝炎の再燃を伴うことがあるため安易な中止はすべきでないとしており<sup>90)</sup>、国内外臨床試験においても、投与終了基準は設けなかった。

国内第Ⅲ相試験について、LOC115409 試験では投与中止後に無治療で追跡調査が行われた被験者は認められず、LOC115912 試験においても、投与 48 週時点で治験薬の投与中止例は存在しなかったため、日本人患者における投与中止後のデータは得られていないが、海外第Ⅲ相試験（GS-US-174-0102 試験及び GS-US-174-0103 試験）の非盲検期（49 週～240 週）では、投与中止/終了 2～3 カ月後の追跡調査期間に肝炎再燃が 7 例で認められており、7 例全例で HBV のブレイクスルーを伴い、ALT 値は Grade 4 へ悪化したとのデータが得られている。

投与終了時期について、国内ガイドライン<sup>2)</sup>では、HBV 持続感染患者における抗ウイルス療法の長期目標は HBs 抗原の消失とされていることから、本剤の投与は HBs 抗原の消失が認められた時点で投与終了することになると考える。また、国内外のガイドライン<sup>62), 65), 90), 91)</sup>において核酸アナログ製剤の投与終了/中止基準は示されていることから、これらの基準を投与終了の参考にすることは可能と考える。

ただし、海外臨床試験で認められたような肝炎再燃のリスクを考慮すると、本剤による治療を終了した患者における肝炎再燃については、添付文書において適切に注意喚起を行う必要があり、本剤の投与終了を積極的に推奨できるものではなく、投与中止の目的や意義は患者ごとに異なるため、実際に中止するか否かの判断は患者のリスクとベネフィットを考慮して医師が判断すべきものとする。

機構は、以下のように考える。

本剤の投与終了を積極的に推奨できるものではないとの申請者の説明は了承できるものであり、CHB 治療に対する核酸アナログ製剤の投与終了/中止することを検討する場合においては、国内外ガイドラインを参考とし肝炎再燃のリスクを評価した上で慎重に適応を判断し、中止後も経過観察を行い、肝炎再燃の際には適切に対処する必要があると考える。

### (7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査について、以下のように製造販売後調査を実施することを予定している。

<使用成績調査>

- 調査目的：使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集、評価

<sup>90)</sup> 田中 榮司 他, 核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針 2012. *肝臓* 53(4):237-242, 2012

<sup>91)</sup> Liaw YF et al, *Hepatol Int*, 6: 531-561, 2012

- 目標例数：200 例（登録例数）  
【設定根拠】国内臨床試験において認められた「腎毒性」に関連する有害事象（2.8%）を少なくとも 1 例、95%の信頼度で検出するためには 107 例が必要となり、解析除外等を考慮し 200 例と設定。
- 実施期間：調査期間として 4 年間

< 製造販売後臨床試験及び特定使用成績調査<sup>92)</sup> >

- 調査目的：HBV 感染患者への長期投与時の耐性出現及び安全性を検討
- 目標例数：最大 139 例  
【設定根拠】2.16%以上の頻度で発現する副作用を少なくとも 1 例、95%の信頼度（危険率 5%）で検出することが可能
- 実施期間：3 年間（国内第Ⅲ相試験臨床試験の観察開始から最大 240 週間）

機構は、製造販売後において、以下の点について引き続き情報収集する必要があると考える。

- 前治療効果不良の代償性 CHB 患者における前治療別の有効性及び安全性
- 肝組織学的効果と抗ウイルス効果との関連性
- 骨関連及び腎機能関連の有害事象の発現状況
- 肝炎フレアを含む肝機能障害の発現状況
- 非代償性 CHB 患者における有効性及び安全性

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1、5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の CHB 患者に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

本剤は、HBV DNA ポリメラーゼを選択的に阻害することで抗ウイルス活性を発揮し、未治療及び既往治療の CHB 患者において良好な抗 HBV 効果を示し、臨床上での使用が懸念されるような明らかな問

<sup>92)</sup> 国内第Ⅲ相試験（LOC115409 及び LOC115912 試験）を製造販売承認日の時点で製造販売後臨床試験と読み替えて試験を継続し、さらに、市販薬の処方開始時点で特定使用成績調査（長期使用）へ移行し、国内第Ⅲ相試験（LOC115409 及び LOC115912 試験）に参加し、臨床試験終了後も本剤を継続投与している患者が対象とされている。

題を認めなかったことから、日本人 CHB 患者に対する新たな治療選択肢のひとつとして臨床的意義があると考えます。

なお機構は、以下の点について、専門協議において議論したいと考えます。

- 海外臨床試験の利用可能性について
- 有効性及び安全性について
- 本剤の臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について
- 製造販売後の検討事項について

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないものと考えます。

## 審査報告 (2)

平成 26 年 2 月 17 日

### I. 申請品目

- [販 売 名] テノゼット錠 300mg  
[一 般 名] テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩  
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日] 平成 25 年 8 月 30 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

#### (1) 用法・用量について

既治療 CHB 患者の用法・用量に対する機構の判断について（「審査報告 (1)、4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (6) 用法・用量について、2) 既治療 CHB 患者に対する本剤と LAM 又は ETV との併用投与について」の項参照）、専門委員から以下のような意見が述べられた。

- 本剤と LAM 又は ETV を併用することを用法・用量において規定する必要はないと考える。ただし、CHB 治療に際しては、国内外から得られる最新の知見が必ずしも適正とは限らないことを勘案した上で、治療方法を検討する必要があると考える。
- 複数の既存治療薬に耐性を示す HBV に感染した患者については、治療経験が少ないため、海外の基準等を参考に治療方法を検討することが適切と考える。

機構は、以上の専門委員からの意見を踏まえ、以下のとおり対応した。

本剤の投与は、国内外から得られる情報を踏まえ適切に判断される必要があることから、CHB の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで使用されるべきであることを添付文書に記載した上で、本剤の使用に関しては、国内外のガイドライン等を参考にすることを注意喚起することが適切と考えることから、以上を踏まえ、以下の注意喚起を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意に記載するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

『本剤の投与開始時期、投与期間、併用薬、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。』

## (2) 医薬品リスク管理計画案について

製造販売後調査に対する機構の判断について（「審査報告（1）、4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（7）製造販売後の検討事項について」の項参照）、専門委員から支持され、追加で以下の意見が述べられた。

- 前治療効果不良患者に対する本剤単独投与の情報も収集すべきと考える。
- 目的を明確にした製造販売後調査を実施すべきと考えるため、重要な調査対象についてはそれぞれ適切な目標症例数を設定した上で調査を実施することが適切と考える。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、以下の点を追加で検討すべきと考える。なお、未治療の CHB 患者、前治療効果不良の CHB 患者及び非代償性 CHB 患者については、それぞれ目標症例数を設定した上で、調査を実施すべきと考える。

- 前治療効果不良の代償性 CHB 患者における前治療別の有効性（本剤単独投与を含む）
- 非代償性 CHB 患者における有効性及び安全性
- 肝組織学的効果と抗ウイルス効果との関連性
- 肝機能障害の発現状況（投与中止後の肝炎悪化等）

機構は、製造販売後調査において、以上の点について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以上について了解し、未治療の CHB 患者及び既治療の CHB 患者<sup>93)</sup> について目標症例数を設定することとしたが、非代償性肝硬変患者については、既存の核酸アナログの投与によって非代償性肝硬変に進展する患者がほとんど存在せず具体的に目標を設定することは困難であるため、調査の中で可能な限り収集する旨を説明し、機構は了承した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画について、表 36 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 37 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、使用成績調査の計画の骨子は表 38 のとおり提出された。

表 36 医薬品リスク管理計画における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎毒性</li> <li>・骨折、骨軟化症などの骨事象</li> <li>・肝機能障害（投与中止後の肝炎悪化等）</li> <li>・膵炎</li> <li>・乳酸アシドーシス及び脂肪変性を伴う重度の肝腫大</li> <li>・リポジストロフィー</li> </ul>	なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎機能障害を有する患者における安全性</li> <li>・長期使用時の安全性</li> <li>・非代償性 CHB 患者における安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下における有効性</li> <li>・薬剤耐性及び交差耐性</li> </ul>		

<sup>93)</sup> LAM/ADV 投与により HBV DNA 量が陰性化している患者においても、ADV の腎毒性に関する安全性上の懸念等から ADV を本剤へ切り替えることが想定されるため、核酸アナログ製剤で既治療の CHB 患者について目標症例数を設定することとされた。

表 37 医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・使用成績調査</li> <li>・製造販売後臨床試験<sup>a)</sup></li> <li>・特定使用成績調査<sup>a)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> </ul>

a) 国内第Ⅲ相試験 (LOC115409 及び LOC115912 試験) を製造販売承認日の時点で製造販売後臨床試験と読み替えて試験を継続し、さらに、市販薬の処方開始時点で特定使用成績調査 (長期使用) へ移行。また、使用成績調査を完了した症例についても、可能な症例については特定使用成績調査へ移行。

表 38 製造販売後調査計画の骨子 (案)

使用成績調査	
目的	日本人 CHB 患者に対する本剤の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	CHB 患者
調査期間 (観察期間)	4 年間 (1 年間)
予定症例数	700 例 (核酸アナログ製剤で未治療の CHB 患者 200 例、核酸アナログ製剤で既治療の CHB 患者 500 例)
主な調査項目	腎毒性、骨折、骨軟化症等の骨事象、肝機能障害 (投与中止後の肝炎悪化等)、膵炎、乳酸アシドーシス及び脂肪変性を伴う重度の肝腫大、リポジストロフィー、腎機能障害を有する患者における安全性、非代償性肝疾患患者における安全性
製造販売後臨床試験/特定使用成績調査	
目的	日本人 CHB 患者への長期投与時の耐性出現及び安全性を検討する。
対象患者	国内第Ⅲ相試験 (LOC115409 及び LOC115912 試験) に参加し、臨床試験終了後も本剤を継続投与している患者及び使用成績調査終了後も本剤を継続投与している患者
調査期間 (観察期間)	4 年 8 カ月間 (国内第Ⅲ相試験からの継続例は最長 240 週間、使用成績調査からの移行例は最長 192 週間)
予定症例数	300 例
主な調査項目	長期使用時の安全性

### Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は同一の有効成分を含有する「ビリアード錠 300mg」と効能・効果が異なる薬剤であり、希少疾病用医薬品に指定されていないこと、「ビリアード錠 300mg」は希少疾病用医薬品として指定された効能・効果のみを有していることから、本剤の再審査期間は 5 年 10 カ月、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・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

[用法・用量] 通常、成人にはテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として 1 回 300mg を 1 日 1 回経口投与する。