

審議結果報告書

平成 28 年 11 月 16 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ベムリディ錠25 mg
[一 般 名] テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
[申 請 者 名] ギリアド・サイエンシズ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 28 年 3 月 31 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 11 月 11 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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は5年10カ月、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 28 年 10 月 18 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] ベムリディ錠 25 mg

[一 般 名] テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

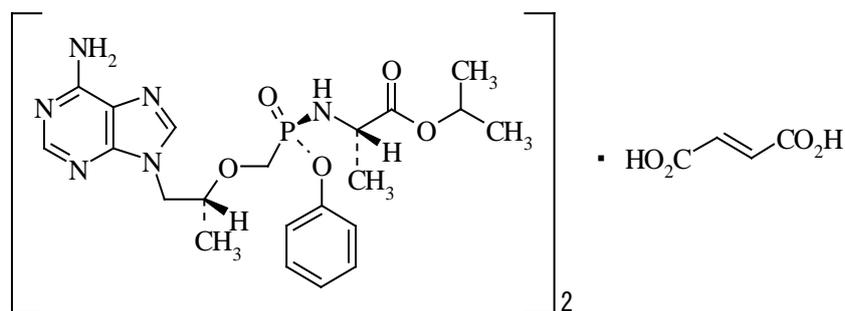
[申 請 者] ギリアド・サイエンシズ株式会社

[申請年月日] 平成 28 年 3 月 31 日

[剤形・含量] 1 錠中にテノホビル アラフェナミドフマル酸塩 28 mg (テノホビル アラフェナミドとして 25 mg) を含有する錠剤

[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造]



分子式：(C₂₁H₂₉N₆O₅P)₂・C₄H₄O₄

分子量：1069.00

化学名：

(日 本 名)

N-[(*S*)-{[(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}フェノキシホスフィノイル]-*L*-アラニン 1-メチルエチル ヘミフマル酸塩

(英 名)

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

[特記事項] 優先審査 (平成 28 年 4 月 12 日付け薬生審査発 0412 第 2 号)

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の 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判断する。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

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

[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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成28年9月6日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ベムリディ錠 25 mg
[一般名] テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
[申請者] ギリアド・サイエンシズ株式会社
[申請年月日] 平成28年3月31日
[剤形・含量] 1錠中にテノホビル アラフェナミドフマル酸塩 28 mg (テノホビル アラフェナミドとして 25 mg) を含有する錠剤
[申請時の効能又は効果] B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制
[申請時の用法及び用量] 通常、成人にはテノホビル アラフェナミドとして1回25mg (テノホビル アラフェナミドフマル酸塩として28mg) を1日1回経口投与する。

[目次]

申請品目	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	10
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	16
8. 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	33
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	33

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADV	Adefovir pivoxil	アデホビル ピボキシル
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ATV	Atazanavir	アタザナビル
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度—時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC extrapolated to infinite time	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC _{last}	AUC from time of administration up to the last time point with a measurable concentration after dosing	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC
AUC _{tau}	AUC over the dosing interval	投与間隔の AUC
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回
CC ₅₀	Drug concentration that results in a 50% reduction in cell viability	50%細胞毒性濃度
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CL _r	Renal clearance	腎クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COBI	Cobicistat	コビシスタット
C _{tau}	Observed drug concentration at the end of the dosing interval	投与間隔最終時点の血漿中薬物濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
CV	Coefficient of variation	変動係数
DRV	Darunavir	ダルナビルエタノール付加物
DTG	Dolutegravir	ドルテグラビル
EC ₅₀	50% effective concentration	50%効果濃度
efflux 比	Basal-to-apical versus apical-to-basal ratio	頂側膜側から側底膜側方向に対する側底膜側から頂側膜側方向の透過係数の比
eGFR _{CG}	Estimated glomerular filtration rate calculated using the Cockcroft-Gault equation	Cockcroft-Gault 式による推算糸球体ろ過率
ETV	Entecavir	エンテカビル
EVG	Elvitegravir	エルビテグラビル
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
LAM	Lamivudine	ラミブジン
LPV	Lopinavir	ロピナビル
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QD	quaque die	1 日 1 回
RPV	Rilpivirine	リルピビル
RT	Reverse transcriptase	逆転写酵素

略語	英語	日本語
RTV	Ritonavir	リトナビル
t_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Estimate of the terminal elimination half-life	最終相の消失半減期
TAF	Tenofovir alafenamide	テノホビル アラフェナミド
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩
TFV	Tenofovir	テノホビル
V_c/F	Apparent volume of distribution (central compartment)	中央コンパートメントの見かけの分布容積
V_d/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V_p/F	Apparent volume of distribution (peripheral compartment)	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
B 型肝炎治療ガイドライン 第 2.2 版		B 型肝炎治療ガイドライン 第 2.2 版, 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編, 2016 年 5 月
0108 試験		GS-US-320-0108 試験
0110 試験		GS-US-320-0110 試験
HBe 抗原	Hepatitis B e antigen	
HBs 抗原	Hepatitis B surface antigen	
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		ベムリディ錠 25 mg

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

テノホビル アラフェナミド (TAF) フマル酸塩は、米国 Gilead Sciences 社により開発された核酸アナログであるテノホビル (TFV) の経口プロドラッグであり、HBV の DNA ポリメラーゼ及び HIV-1 の逆転写酵素に対する選択的阻害剤である。本邦では、TAF フマル酸塩と同じ TFV の経口プロドラッグとして、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) を有効成分とする経口剤であるテノゼット錠 300 mg が B 型慢性肝疾患の効能・効果で、また、TDF を有効成分として含有するコムプレラ配合錠等が HIV-1 感染症の効能・効果で承認されている。

細胞内における TAF から TFV ニリン酸 (活性体) への推定代謝経路は図 1 のとおりである。TAF は、肝細胞内や末梢血単核細胞内でカルボキシエステラーゼ 1 (CES1) やカテプシン A (CatA) を介して TFV に代謝されるため、既承認の TDF 投与時と比較して、血漿中 TFV 濃度を低く抑えることが可能となる¹⁾。

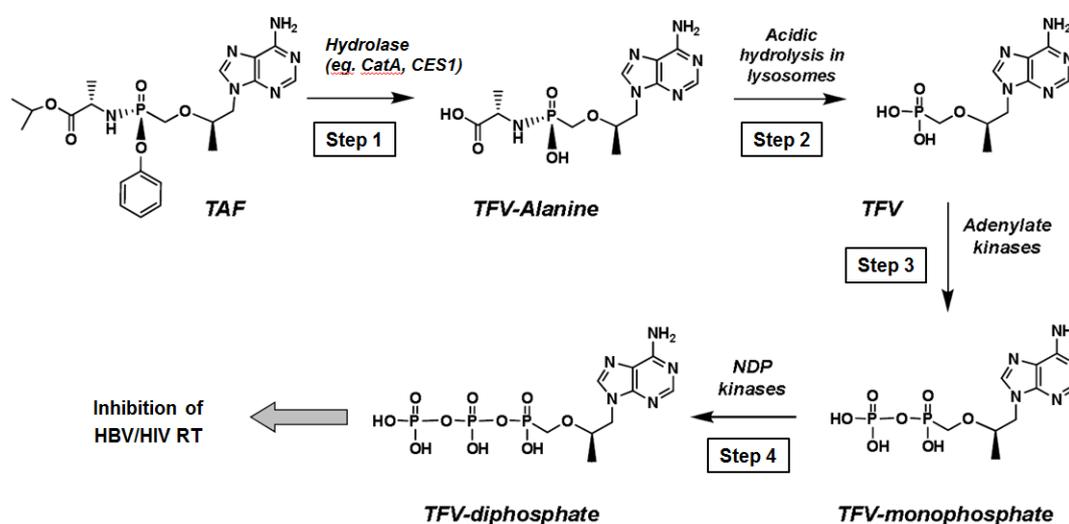


図 1 細胞内における TAF から TFV ニリン酸 (活性体) への推定代謝経路

HBV 持続感染者数は全世界で約 2.5 億人、本邦の HBV 感染者数は約 150 万人と推定され、そのうちの約 1 割が B 型慢性肝疾患を発症している (Lancet 2015; 386: 1546-55, Hepatol Res 2011;41: 1-21 等)。HBV 持続感染者は、有効な治療を施さない場合、15~40%が肝硬変、肝代償不全及び肝細胞癌に進展するとされている (Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection, WHO, 2015、Am J Gastroenterol, 2006, 101: S1-S6)。

申請者は、代償性肝硬変を含む未治療又は既治療の B 型慢性肝疾患患者を対象とした本剤の国際共同臨床試験成績等に基づき、今般、本剤の製造販売承認申請を行った。

海外では、本剤は B 型慢性肝疾患に対して米国及び欧州で 2016 年 1 月に承認申請されている。

なお、本邦では、TAF フマル酸塩を有効成分として含有するゲンボイヤ配合錠が HIV-1 感染症の効能・効果で 2016 年 6 月に承認されている。本申請においては、「テノゼット錠 300 mg」、「コムプレラ配合錠」及び「ゲンボイヤ配合錠」の製造販売承認申請時に提出された資料も併せて提出されている。当該資料に関しては、機構において既に評価済みであることから、本審査においては、主に新たに提出された資料について評価を行った。

¹⁾ 本剤 (TAF 25 mg 含有) を経口投与時、テノゼット錠 300 mg (TDF 300 mg 含有) を経口投与時と比較して、TFV の全身曝露量は約 92%低下した (6.2.2.1 参照)。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬 TAF フマル酸塩は、MF に登録されている原薬（MF 登録番号 227MF10232）を用い、既承認製剤の製造に使用している原薬と製造方法及び管理が同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に TAF フマル酸塩 28.04 mg（TAF として 25 mg）を含有する錠剤である。製剤には、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライ II イエロー 85F120028 が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、打錠、フィルムコーティング、包装、表示、試験及び保管からなる工程により製造される。これらの工程のうち、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程が重要工程とされ、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程には工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外可視吸収スペクトル、液体クロマトグラフィー）、純度試験〔類縁物質（液体クロマトグラフィー）〕、水分、製剤均一性〔含量均一性試験（液体クロマトグラフィー）〕、溶出性（液体クロマトグラフィー）、微生物限度及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。また、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	パイロット 3 ロット (30 錠入り包装品)	30℃	75%RH	高密度ポリエチレン製容器	36 カ月
	パイロット 1 ロット (30 錠入り包装品)				18 カ月
	パイロット 3 ロット (14 錠入り包装品)				12 カ月
加速試験	パイロット 6 ロット (30 錠入り包装品)	40℃	75%RH		6 カ月
	パイロット 3 ロット (14 錠入り包装品)				6 カ月

以上より、高密度ポリエチレン製容器に充てんされた 30 錠入り包装品の有効期間は、室温保存するとき、36 カ月と設定された。また、14 錠入り包装品の長期保存試験成績は 12 カ月までしか得られていないものの、14 錠入り包装品と 30 錠入り包装品は、同一の容器及び施栓系であり、長期保存試験及び加速試験の成績から、同程度の安定性であることが確認されたため、14 錠入り包装品の有効期間は、30 錠入り包装品と同様、室温保存するとき、36 カ月と設定することは可能と申請者は説明している。なお、両包装品の長期保存試験はXXXXXXXXXX カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

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. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、「テノゼット錠 300 mg」「コムプレラ配合錠」、及び「ゲンボイヤ配合錠」の承認申請時に提出され、既に評価済みの試験成績に加え、効力を裏付ける試験及び薬力学的薬物相互作用試験等が新たに提出された。本項では本申請に際し、新たに提出された試験について記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

in vitro 抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-5、4.2.1.1-6)

野生型 HBV 臨床分離株及び実験室株 (pHY92 株) のゲノムが遺伝子に組み込まれている HepG2 細胞を用いて、TAF の抗ウイルス活性が検討され、結果は表 2 のとおりであった。なお、HepG2 細胞に対する TAF の CC₅₀ は、44,400 nmol/L 超であった。

表 2 ジェノタイプ A~H の臨床分離株に対する TAF の抗ウイルス活性

HBV ジェノタイプ	クローニング ^{a)}	EC ₅₀ (nmol/L)
実験室株 (pHY92) (A)	完全長	102.3
A	完全長	112.0
B	完全長	109.3
C	完全長	107.5
	完全長	64.6
D	完全長	70.5
	完全長	62.8
E	完全長	134.4
F	pol/RT 領域	92.5
G	pol/RT 領域	120.4
	pol/RT 領域	43.8
H	pol/RT 領域	34.7

平均値

a) ジェノタイプ A~H の HBV に感染した未治療患者から、完全長又は pol/RT 領域 (ポリメラーゼ/逆転写酵素領域) を増幅して発現ベクターをクローニングし、HepG2 細胞に形質移入された。

また、他の核酸系逆転写酵素阻害剤 (ADV、LAM 又は ETV) で報告された耐性変異 (Gastroenterology 2006; 131: 1743-51、Gastroenterology 2003; 125: 1714-22 等) を導入した HBV 発現 HepG2 細胞を用いて、耐性変異株に対する TAF の抗ウイルス活性が検討され、結果は表 3 のとおりであった。

表3 ADV、LAM又はETV耐性変異を導入したHBVのTAFに対する感受性

変異型	RT アミノ酸変異	EC ₅₀ (nmol/L)				感受性変化 ^{a)}			
		TAF	TFV	LAM	ETV	TAF	TFV	LAM	ETV
野生型		99.1	14.4	4.1	17.5	1.0	1.0	1.0	1.0
ADV 耐性型	rtA181T/sW172* ^{b)}	166.8	13.1	—	—	1.7	0.9	—	—
	rtA181T/sW172L	107.3	7.8	—	—	1.1	0.6	—	—
	rtA181V	118.8	13.7	—	—	1.2	1.0	—	—
	rtN236T	142.8	8.8	—	—	1.4	0.6	—	—
	rtA181V + rtN236T	364.7	40.5	—	—	3.7	2.8	—	—
LAM 耐性型	rtM204I	161.9	25.3	>200	—	1.6	1.8	>48.8	—
	rtL180M + rtM204V	176.4	21.3	>200	—	1.8	1.5	>48.8	—
	rtV173L + rtL180M + rtM204V	85.4	23.7	>200	—	0.9	1.6	>48.8	—
ETV 耐性型	rtL180M + rtM204V + rtT184G	164.4	17.7	—	>500	1.7	1.2	—	>28.6
	rtL180M + rtM204V + rtS202G	152.0	13.1	—	>500	1.5	0.9	—	>28.6
	rtL180M + rtM204V + rtM250V	114.7	20.9	—	>500	1.2	1.5	—	>28.6

平均値

a) 変異型に対する EC₅₀/野生型に対する EC₅₀, b) rtA181T 変異によって HBs 抗原の W172 がストップコドンとなる。

3.2 薬学的相互作用試験

3.2.1 TAF の抗 HBV 活性に及ぼす各種薬剤の影響 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.4-1)

HBV を導入した HepAD38 細胞を用いて、TAF の抗 HBV 活性に及ぼす各種薬剤の影響が検討され、結果は表 4 のとおりであった。

表 4 HepAD38 細胞での TAF の抗 HBV 活性に対する各種薬剤の影響

被験物質 (被験物質の濃度) ^{a)}	TAF の感受性変化 ^{b)}	
HIV プロテアーゼ阻害剤	DRV (8.9 μmol/L)	0.9
HCV プロテアーゼ阻害剤	テラプレビル (5.2 μmol/L)	1.2
	Boceprevir ^{c)} (3.3 μmol/L)	1.3
	シメプレビル (3.3 μmol/L)	0.7
CYP3A 阻害剤	COBI (2.2 μmol/L)	0.9
第 Xa 因子阻害剤	アピキサバン (0.17 μmol/L)	0.8
	リバーロキサバン (0.3 μmol/L)	0.9
トロンピン阻害剤	アルガトロバン (0.4 μmol/L)	1.0
	ダビガトラン (0.4 μmol/L)	1.0
ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤	シタグリプチン (1.0 μmol/L)	0.7

a) シメプレビルは高濃度で細胞毒性を示すため、臨床使用時の C_{max} の 25% の濃度において評価された。その他の被験物質は臨床使用時の C_{max} の濃度において評価された。

b) 被験物質存在下の TAF の EC₅₀/非存在下の TAF の EC₅₀

c) Boceprevir は国内未承認。

HepAD38 細胞を用いて、TAF の抗 HBV 活性に及ぼすカテプシン A 及びカルボキシルエステラーゼ 1 阻害の影響について検討され、結果は表 5 のとおりであった。TAF の抗 HBV 活性は、カテプシン A 阻害作用を有するテラプレビル (5.2 μmol/L) 又はカルボキシルエステラーゼ 1 阻害作用を有する Bis-p-nitrophenyl phosphate (50 μmol/L) 存在下では、影響は認められなかった。一方、テラプレビル及び Bis-p-nitrophenyl phosphate の共存下では TAF の抗 HBV 活性は低下した。

表 5 HepAD38 細胞での TAF の抗 HBV 活性に対するカテプシン A 及びカルボキシルエステラーゼ 1 阻害の影響

標的タンパク質	阻害剤	感受性変化 ^{a)}
カテプシン A	テラプレビル	0.9
カルボキシルエステラーゼ 1	Bis-p-nitrophenyl phosphate	1.4
カテプシン A 及びカルボキシルエステラーゼ 1	テラプレビル及び Bis-p-nitrophenyl phosphate	2.1

a) 阻害剤存在下の EC₅₀/非存在下の EC₅₀

3.2.2 TAF が他の抗ウイルス薬の抗 HCV 活性に与える影響 (CTD 4.2.1.4-3)

HCV ジェノタイプ 1a (Huh-7) レプリコン細胞を用いて、各種抗ウイルス薬の抗 HCV 活性及び細胞毒性に及ぼす TAF の影響が検討された。TAF 存在下での各種抗ウイルス薬 [インターフェロン α、リバビリン、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤 (テラプレビル、boceprevir、シメプレビル)、NS5B ポリメラーゼ阻害剤 (ソホスブビル)、NS5A 阻害剤 (レジパスビル、GS-5816)] の抗 HCV 活性 (EC₅₀ 値) は、TAF

非存在下の 0.8～1.3 倍であった。また、TAF は各種抗ウイルス薬の CC₅₀ 値に影響を与えなかった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 TAF の HBV に対する抗ウイルス活性について

機構は、提出された試験成績から、TAF の HBV に対する抗ウイルス活性は期待できるものとする。

3.R.2 TAF に対する耐性について

申請者は、TAF に対する耐性プロファイルについて、以下のように説明している。

TAF 及び TDF は TFV のプロドラッグであり、細胞内で活性代謝物である TFV ニリン酸に代謝されることから、両薬剤の耐性プロファイルは同様であると考えられる。本剤の第Ⅲ相試験 (0108 試験及び 0110 試験) において、TAF 又は TDF が投与された B 型慢性肝疾患患者において、耐性変異は認められなかった (7.R.2.3 参照)。また、6 年間を超える TDF の耐性変異に関する調査において、TDF に対する遺伝子型耐性又は表現型耐性は確認されていない (Hepatology 2014;59:434-42)。ヒト初代培養肝細胞に TAF を添加した時の細胞内 TFV ニリン酸濃度は、TDF を添加した時よりも高かったことを考慮すると、TDF と同様、TAF の臨床使用において TAF に対する耐性変異は形成され難いとする。

機構は、TAF に対する耐性について、以下のように考える。

TAF 又は TDF を投与された患者において、TAF や TDF に対する耐性変異は現時点で確認されていないが、耐性変異の有無は TAF の有効性に関する重要な情報となり得ることから、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必要がある。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、「テノゼット錠 300 mg」、「コムプレラ配合錠」及び「ゲンボイヤ配合錠」の承認申請時に提出され、既に評価済みの試験成績に加え、TAF 及び TFV の薬物動態学的相互作用試験の成績が新たに提出された。試料中の TFV 及び活性代謝物 TFV ニリン酸濃度の測定には、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (定量下限 TFV : 0.2 又は 2.38 nmol/L、TFV ニリン酸 : 0.412 pmol/10⁶ cells) が用いられた。なお、TAF の濃度は全て遊離塩基換算で示す。

4.1 薬物動態学的相互作用

4.1.1 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 4.2.2.6-12、4.2.2.6-14、4.2.2.6-15、4.2.2.6-23)

ヒト初代培養肝細胞内への TAF (0.5 µmol/L) の取込みにおける OATP1B1 及び OATP1B3 の寄与が検討された結果、ヒト初代培養肝細胞中の TFV ニリン酸濃度は、OATP 阻害作用を有するリファンピシン (20 µmol/L) の存在下で約 13% 低下した。一方、OATP の基質であるボセンタンの取込みはリファンピシンの存在下で約 38% 低下した。このことから、TAF の肝細胞への取込みにおける OATP の寄与は小さいことが示唆され、TAF の肝取込みは受動拡散による影響が大きいと考えられる、と申請者は説明している。

P-gp 発現又は非発現 MDCK II 細胞を用いて、TFV (9.5～16.8 µmol/L) の膜透過性が検討された結果、P-gp 発現又は非発現 MDCK II 細胞における efflux 比は、それぞれ 1.0 及び 1.5 であり、P-gp 阻害作用を有するシクロスポリン A (10 µmol/L) 存在下での P-gp 発現 MDCK II 細胞における efflux 比は 1.5 であったことから、TFV は P-gp の基質ではないことが示唆された。

BCRP 発現又は非発現 MDCK II 細胞を用いて、TFV (9.5~13.1 $\mu\text{mol/L}$) の膜透過性が検討された結果、各細胞における efflux 比は、それぞれ 2.3 及び 1.5 であり、BCRP 阻害剤である Ko134 (10 $\mu\text{mol/L}$) 存在下での BCRP 発現 MDCK II 細胞における efflux 比は 3.4 であったことから、TFV は BCRP の基質ではないことが示唆された。

OCT2 発現又は非発現 CHO 細胞を用いて、TFV (1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) の細胞内濃度が検討された結果、2 及び 20 分間インキュベート後の OCT2 発現 CHO 細胞の非発現 CHO 細胞に対する細胞内濃度の比は、TFV 1 $\mu\text{mol/L}$ でそれぞれ 1.24 及び 1.37、TFV 10 $\mu\text{mol/L}$ でそれぞれ 0.82 及び 0.98 であったことから、TFV は OCT2 の基質ではないことが示唆された。

4.1.2 薬物トランスポーター阻害作用 (CTD 4.2.2.6-17、4.2.2.6-18、4.2.2.6-24)

BCRP 発現 MDCK II 細胞及び OATP1B1 又は OATP1B3 発現 CHO 細胞を用いて、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 に対する TFV の阻害作用が検討された結果、 IC_{50} はいずれも 100 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

OCT1 発現 CHO 細胞及び胆汁酸塩排出ポンプ (BSEP) 発現膜ベシクルを用いて、OCT1 及び BSEP に対する TFV の阻害作用が検討された結果、 IC_{50} はいずれも 100 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、新たに提出された TAF 及び TFV に関する非臨床試験成績に基づく薬物動態学的相互作用に関して、特段の懸念はないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、「ゲンボイヤ配合錠」の承認申請時に提出され、既に評価済みの試験成績が提出され、新たな資料は提出されていない。

5.R 機構における審査の概略

機構は、以下の点を踏まえて、本剤を B 型慢性肝疾患患者に投与した場合に生じる新たな毒性学的な懸念はないと判断した。

- ヒトにおいて本剤の臨床用量 (TAF として 25 mg/日) 投与時の TAF 及び TFV の定常状態における血漿中曝露量 [AUC_{last} : それぞれ 267 及び 392 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 C_{max} : それぞれ 284 及び 24.8 ng/mL (6.2.2.2 参照)] はゲンボイヤ配合錠の臨床用量 (TAF として 10 mg/日) 投与時の TAF 及び TFV の定常状態における血漿中曝露量 (推定値) [AUC_{tau} : それぞれ 206 及び 293 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 C_{max} : それぞれ 162 ng/mL 及び 15.2 ng/mL (ゲンボイヤ配合錠 審査報告書 (平成 28 年 5 月 19 日付け))] と比較して著しく高くないこと。
- TAF フマル酸塩の反復投与毒性試験において、TDF 投与時には認められなかった毒性所見 (鼻腔粘膜における変性・炎症、及び眼を含む諸臓器への単核球系細胞浸潤) が確認されているが、TAF フマル酸塩の臨床試験においてこれらの所見と関連する可能性のある有害事象の発現率は TDF 投与時と比較して増加は認められておらず、臨床使用時に新たな安全性上の懸念となる可能性は低いと考えられたこと。
- 「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について (平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号)」で示される安全性確認の必要な閾値を超えて規格が設定されている不純物については、ゲンボイヤ配合錠の審査において既に評価済みであること、及び TAF 原

薬中に認められる不純物以外に、本剤の製剤中で新たに生じる TAF 由来の分解生成物等の不純物は存在しないこと。

なお、TAF フマル酸塩の反復投与毒性試験で認められている腎毒性及び骨パラメータへの影響²⁾については、TDF 投与時にも認められ³⁾、TFV の血漿中曝露に伴う変化である可能性が高いと考える。ヒトにおいて本剤の臨床用量である TAF 25 mg QD 投与時の TFV の血漿中曝露量(定常状態における AUC_{tau}: 392 ng・h/mL) は、既承認の TDF の臨床用量である 300 mg QD 投与時 (AUC 3224 ng・h/mL) と比較して低いこと (6.2.2.2 参照) から、毒性学の観点からの更なる検討は不要と考えるが、本剤投与時のヒトにおける腎毒性及び骨パラメータへの影響については、別途、7.R.3 に記載する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し、本剤の生物薬剤学試験として、食事の影響試験の成績等が提出された。本剤の臨床開発においては、主に以下の3種類の製剤(製剤1~3)⁴⁾が使用され、製剤3が市販用製剤とされた。

- 製剤1：TAF 8、25 又は 40 mg を TAF フマル酸塩として含む白色のフィルムコーティング製剤
- 製剤2：TAF 10 又は 25 mg を TAF フマル酸塩として含む白色のフィルムコーティング製剤
- 製剤3：TAF 25 mg を TAF フマル酸塩として含む黄色のフィルムコーティング製剤

本項においては、市販用製剤とされた製剤3に関する生物薬剤学試験(食事の影響試験)の成績について記載する。

ヒト血漿中の TAF 及び TFV 濃度測定には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法(定量下限は、TAF：1 ng/mL、TFV：0.3 又は 5 ng/mL)が用いられた。なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示し、TAF の投与量及び濃度は全て遊離塩基換算で示す。

6.1.1 食事の影響試験(参考 CTD 5.3.3.4-11：GS-US-320-1382 試験<20■■年■月~20■■年■月>)

外国人健康被験者(PK 評価例数：40 例)を対象に、空腹時又は食後[高脂肪食(約 800 kcal、脂肪約 50%)摂取後 5 分以内]に製剤3(TAF 25 mg)を単回経口投与したときの食事の影響が2処置2期クロスオーバー試験にて検討された。結果は表6のとおりであり、空腹時投与に対する食後投与の TAF の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均の比[90%信頼区間]は、それぞれ 0.94 [0.78, 1.13] 及び 1.68 [1.54, 1.82] であった。また、t_{max} は食事により延長傾向が認められた。

表6 空腹時又は食後における製剤3投与時の各有効成分の PK パラメータ

	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)
空腹時	39	266.3 (46.9)	0.50 [0.25 - 2.00]	171.5 (33.6)	0.37 (21.3)	167.8 (45.6)	89.8 (50.2)
食後	40	252.6 (46.4)	1.00 [0.25 - 4.00]	288.9 (39.2)	0.54 (51.7)	100.2 (40.5)	76.5 (58.9)

平均値 (CV%)、a) 中央値 [範囲]

²⁾ 腎毒性について、ラット4週間反復投与試験及びイヌ4週間反復投与試験(CTD 4.2.3.2.3 及び 4.2.3.2.5)で腎尿細管巨大核が認められている。骨パラメータへの影響として、ラット26週間反復投与試験(CTD 4.2.3.2.4)で脛骨海綿骨萎縮、骨代謝マーカーの増加等が認められ、イヌ39週間反復投与試験(CTD 4.2.3.2.6)で骨密度の低下が認められている[ゲンボイヤ配合錠 審査報告書(平成28年5月19日付け)]。

³⁾ ビリアード錠 300 mg 審査報告書(平成16年2月6日付け)

⁴⁾ 各製剤が用いられた主な臨床試験として、製剤1はGS-US-320-0101試験、製剤2はGS-US-120-0117試験、製剤3はGS-US-120-1538試験、GS-US-120-1554試験、GS-US-320-1228試験、GS-US-320-0108試験及びGS-US-320-0110試験であった。

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、臨床薬理試験として、「ゲンボイヤ配合錠」の承認申請時に提出され、既に評価済みの資料に加え、健康被験者を対象とした試験、B型慢性肝疾患患者を対象とした試験、重度肝機能障害被験者を対象とした試験及び薬物動態学的相互作用試験の成績、PPK解析結果等が、新たに提出された。なお、特に記載のない限り、PKパラメータは平均値で示している。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 第I相試験（CTD 5.3.3.3-1：GS-US-320-1228 試験<20 年 月~20 年 月>）

日本人及び外国人の健康被験者（PK評価例数：各10例）を対象に、TAF 25mgを単回経口投与したときのTAF及びTFVのPKが検討された。結果は表7のとおりであり、日本人におけるTAF及びTFVの C_{max} 及び AUC_{inf} は外国人と概ね同程度であったと申請者は説明している。

表7 TAFを単回経口投与した際のTAF及びTFVのPKパラメータ

	例数	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^{a)}$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
TAFのPKパラメータ					
日本人	10	164.9 (57.0)	1.25 [0.25 - 2.50]	212.8 (45.9)	0.34 (31.5)
外国人	10	144.9 (79.4)	1.5 [0.50 - 5.0]	191.6 (57.8) ^{b)}	0.45 (43.2) ^{b)}
TFVのPKパラメータ					
日本人	10	10.0 (23.4)	2.25 [1.5 - 3.0]	305.1 (35.9)	43.9 (17.2)
外国人	10	7.2 (36.6)	2.75 [1.0 - 6.0]	225.7 (29.6)	40.2 (13.5)

平均値 (CV%)、a) 中央値 [範囲]、b) 9例

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 海外第I相試験（CTD 5.3.4.2-1：GS-US-320-0101 試験<2011年12月~2013年4月>）

B型慢性肝疾患患者（PK評価例数：51例）を対象に、TAF 8~120 mg又はTDF 300 mgをQD 28日間反復経口投与したときの投与1日目のTAF及びTFVのPKパラメータ並びに投与2~28日目のトラフ濃度が検討された。投与1日目のPKパラメータは表8のとおりであり、TAFの C_{max} 及び AUC_{inf} は8~120 mgの範囲において、用量比例性が認められた。また、TAF反復投与時に、血漿中TFV濃度は投与開始10日後に定常状態に達し、定常状態（投与10~29日目）におけるTFVのトラフ濃度は、TDF 300 mg投与時と比較して、投与29日目の120 mg投与時を除いて、いずれの用量においても低値であった。

表8 TAF又はTDFを単回経口投与した際のTAF及びTFVのPKパラメータ

投与量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^{a)}$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
TAFのPKパラメータ						
TAF	8	10	83.2 (46.3)	0.50 [0.25 - 2.0]	60.6 (52.7)	0.41 (36.1)
	25	10	249.5 (45.9)	0.50 [0.25 - 0.50]	154.3 (41.0)	0.49 (29.9)
	40	11	527.4 (50.6)	0.50 [0.25 - 1.2]	329.9 (58.1)	0.64 (27.9)
	120	10	1,129 (33.7)	0.50 [0.25 - 1.5]	855.1 (37.8)	0.74 (28.5)
TFVのPKパラメータ						
TAF	8	10	3.0 (34.5)	1.25 [1.0 - 2.0]	69.3 (36.3)	24.0 (21.5)
	25	10	8.3 (41.6)	1.0 [1.0 - 6.0]	176.1 (32.8)	21.9 (47.8)
	40	11	20.3 (43.2)	1.0 [0.5 - 1.9]	426.7 (44.1)	23.8 (18.6)
	120	10	61.0 (33.5)	1.0 [0.5 - 2.0]	1,518 (50.4)	29.0 (38.6)
TDF	300	10	306.8 (24.5)	1.0 [0.25 - 1.5]	2,268 (26.4)	10.3 (20.5)

平均値 (CV%)、a) 中央値 [範囲]

6.2.2.2 国際共同第III相試験（CTD 5.3.5.1-2：GS-US-320-0110 試験<2013年8月~継続中>）

本試験に組み入れられたB型慢性肝疾患患者のうち本剤群7例及びTDF群6例を対象に、TAF 25 mg又はTDF 300 mgをQD反復経口投与したときの定常状態における血漿中TAF及びTFV並びに末梢血

単核細胞中 TFV ニリン酸の PK が検討された。TAF 25 mg 投与時の血漿中 TAF 及び TFV の C_{max} 、 t_{max} 及び AUC_{last} は、TAF でそれぞれ 284 ng/mL、0.5 時間及び 267 ng·h/mL、TFV でそれぞれ 24.8 ng/mL、1.0 時間及び 392 ng·h/mL であり、細胞中 TFV ニリン酸のトラフ濃度（最小二乗幾何平均）は 75.4 pg/10⁶ cells であった。TDF 300 mg 投与時の血漿中 TFV の C_{max} 、 t_{max} 及び AUC_{last} は、それぞれ 389 ng/mL、1.0 時間及び 3224 ng·h/mL であり、細胞中 TFV ニリン酸のトラフ濃度（最小二乗幾何平均）は 6.7 pg/10⁶ cells であった。

6.2.2.3 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-2)

健康成人及び HIV-1 感染患者を対象とした臨床試験⁵⁾ 並びに B 型慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験 (GS-US-320-0101 試験、0108 試験及び 0110 試験) から得られた TAF 及び TFV の PK データ (TAF : 1,268 例、5,333 測定点、TFV : 1,462 例、10,938 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.3) が実施された。最終モデルは、TAF 及び TFV いずれについても 0 次及び 1 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルで記述された。TAF については、吸収の時間尺度⁶⁾ に対して食事の影響及び併用薬剤 (ATV/RTV) の有無、経口投与時の相対的バイオアベイラビリティに対して食事の影響、併用薬剤 (ATV/RTV 及び LPV/RTV) の有無及び性別、 V_c/F に対して感染状態 (HIV 感染の有無) がそれぞれ共変量として選択された。また、TFV については、吸収の時間尺度に対して食事の影響及び併用薬剤 (ATV/RTV 及び DRV/RTV) の有無、経口投与時の相対的バイオアベイラビリティに対して併用薬剤 (ATV/RTV、LPV/RTV 及び DRV/RTV) の有無及び性別、 V_c/F に対して CL_{cr} 、人種 (黒人) 及び感染状態 (HIV 感染又は HBV 感染の有無/ HBV に対する治療歴)、 V_p/F に対して CL_{cr} 、 CL/F に対して CL_{cr} 及び感染状態 (HIV 感染又は HBV 感染の有無) がそれぞれ共変量として選択された⁷⁾。また、同モデルを用いて推定された、B 型慢性肝疾患患者に TAF 25 mg を QD 経口投与したときの定常状態の TAF 及び TFV の C_{max} 及び AUC の平均値は、TAF でそれぞれ 177.6 ng/mL 及び 215.5 ng·h/mL、TFV でそれぞれ 17.2 ng/mL 及び 321.9 ng·h/mL であった。

6.2.2.4 曝露-応答解析 (CTD 5.3.4.2-4、5.3.4.2-5)

PPK モデル (6.2.2.3 参照) から推定された国際共同第Ⅲ相試験 (0108 試験又は 0110 試験) の B 型慢性肝疾患患者における TAF の C_{max} 又は AUC_{tau} を四分位別に分類し、TAF の C_{max} 又は AUC_{tau} の推定値とウイルス学的治療成功率⁸⁾ との関連について検討された。その結果、0108 試験及び 0110 試験のいずれにおいても、TAF の C_{max} 及び AUC_{tau} とウイルス学的治療成功率との関連は認められなかった。

また、B 型慢性肝疾患患者における TAF 及び TFV の C_{max} 又は AUC_{tau} の推定値と、国際共同第Ⅲ相試験 (0108 試験及び 0110 試験) で比較的多く認められた有害事象 (下痢、悪心、嘔吐及び消化器痛/腹痛) の発現の有無との関連について検討された。その結果、下痢、悪心及び消化器痛/腹痛の発現の有無と TAF 及び TFV の C_{max} 及び AUC_{tau} との関連は認められなかった。嘔吐が認められた被験者では発現しなかった被験者と比較して TAF の C_{max} 及び AUC_{tau} は高値の傾向であったが、TFV の C_{max} 及び AUC_{tau} に差異は認められなかった。

⁵⁾ 健康成人対象 : GS-US-120-0107 試験、GS-US-120-0108 試験、GS-US-120-0109 試験、GS-US-120-0117 試験、GS-US-120-0118 試験、GS-US-292-0101 試験及び GS-US-320-1228 試験、HIV-1 感染症患者対象 : GS-US-120-0104 試験及び GS-US-311-1089 試験

⁶⁾ 0 次吸収時間 (D_1) は吸収の時間尺度に反比例し、1 次吸収速度定数 (k_a) は吸収の時間尺度に比例すると定義。

⁷⁾ TAF 及び TFV の吸収の時間尺度及び経口投与時の相対的バイオアベイラビリティに対して、併用薬剤 (ATV/RTV、LPV/RTV、DRV/RTV) の有無及び食事の影響が共変量として検討された。TAF 及び TFV の CL/F 、 V_c/F 及び V_p/F に対しては、体重、 CL_{cr} 、年齢、性別、人種、感染状態 (感染なし、HIV 感染及び HBV 感染)、肝線維化スコア、肝硬変スコアが共変量として検討された。

⁸⁾ 投与開始 48 週後時点で血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満の被験者の割合 (欠測の場合は不成功例と定義)。

B型慢性肝疾患患者におけるTAF及びTFVのC_{max}及びAUC_{tau}の推定値と、ベースラインから投与開始48時間後までの骨、腎及び脂質関連のパラメータ（寛骨及び脊椎の骨密度の変化率、血清クレアチニンの最大増加量並びに空腹時脂質の変化量）との関連について検討された。その結果、いずれのパラメータについてもTAF及びTFVのC_{max}及びAUC_{tau}との関連は認められなかった。

6.2.3 内因性要因の検討

重度の肝機能障害被験者を対象とした第I相試験（参考5.3.3.3.4：GS-US-320-1615試験<2014年12月～2015年4月>）

重度の肝機能障害被験者（Child-Pugh-Turcotte分類クラスC）及び肝機能正常被験者（各10例）を対象に、TAF 25 mgを単回経口投与したときのTAF及びTFVのPKが検討された。結果は表9のとおりであった。TAFのC_{max}及びAUC_{inf}について、重度の肝機能障害被験者においては肝機能正常被験者と比較して、低値であったが、非結合形分率が増加しており、重度の腎機能障害患者及び肝機能正常被験者において、非結合形のTAFのC_{max}はそれぞれ29.9及び36.2 ng/mL、AUC_{inf}はそれぞれ42.8及び46.5 ng・h/mLであり、同程度であった。以上より、重度の肝機能障害患者に対するTAFの用量調節は不要と考える、と申請者は説明している。

表9 重度肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者にTAFを単回経口投与した際のTAF及びTFVのPKパラメータ

肝機能障害	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	非結合形分率 (%)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (重度肝機能障害/肝機能正常)	
						C _{max}	AUC _{inf}
TAF							
肝機能正常	10	176.0 (45.3)	228.2 (37.4)	0.48 (17.4)	20.4 (10.6)	—	—
重度肝機能障害	10	79.6 (49.4)	120.6 ^{a)} (28.2)	0.70 ^{a)} (49.0)	37.8 (22.1)	0.45 [0.32, 0.64]	0.54 [0.42, 0.70]
TFV							
肝機能正常	10	7.6 (24.0)	304.0 (23.8)	57.4 (28.1)	>95	—	—
重度肝機能障害	10	7.5 (52.4)	219.9 (54.0)	50.8 (31.2)	>95	0.90 [0.65, 1.25]	0.63 [0.43, 0.93]

平均値 (CV%)、a) 8例

6.2.4 薬物動態学的相互作用の検討⁹⁾

TAFと併用薬との薬物相互作用を検討することを目的とした試験が実施された。TAF、TFV又は併用薬のPKパラメータの、非併用時に対する併用時の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、表10及び表11のとおりであった。

表10 TAF及びTFVのPKパラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量		例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]			
	併用薬	TAF		C _{max}	AUC ^{a)}	C _{tau}	
ATV/RTV	300/100 mg QD	10 mg 単回 ^{b)}	TAF	10	1.77 [1.28, 2.44]	1.89 [1.55, 2.30]	—
			TFV	10	2.12 [1.86, 2.43]	2.62 [2.14, 3.20]	—
DRV/RTV	800/100 mg QD	10 mg 単回 ^{b)}	TAF	10	1.42 [0.96, 2.09]	1.04 [0.84, 1.29]	—
			TFV	10	2.42 [1.98, 2.95]	2.05 [1.54, 2.72]	—
LPV/RTV	800/200 mg QD	10 mg 単回 ^{b)}	TAF	10	2.19 [1.72, 2.79]	1.45 [1.14, 1.84]	—
			TFV	10	3.75 [3.19, 4.39]	4.16 [3.50, 4.96]	—
DTG	50 mg QD	10 mg 単回 ^{b)}	TAF	10	1.24 [0.88, 1.74]	1.17 [0.93, 1.45]	—
			TFV	10 ^{c)}	1.10 [0.96, 1.25]	1.25 [1.06, 1.47]	—

⁹⁾ 参考CTD 5.3.3.4-2：GS-US-120-0118試験<2014年12月～2015年4月>、参考CTD 5.3.3.4-3：GS-US-120-1538試験<2014年12月～2015年4月>、参考CTD 5.3.3.4-4：GS-US-120-1554試験<2014年12月～2015年4月>、参考CTD 5.3.3.4-9：GS-US-311-1388試験<2014年12月～2015年4月>、参考CTD 5.3.3.4-10：GS-US-311-1790試験<2014年12月～2015年4月>、参考CTD 5.3.3.4-12：GS-US-342-1167試験<2014年12月～2015年4月>、参考CTD 5.3.3.4-13：GS-US-366-1689試験<2014年12月～2015年4月>、参考CTD 5.3.3.4-15：GS-US-311-1387試験<2014年12月～2015年4月>

併用薬	用法・用量		例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]			
	併用薬	TAF		C _{max}	AUC ^{a)}	C _{tau}	
RPV	25 mg QD	25 mg QD	TAF	32 ^{d)}	1.01 [0.84, 1.22]	1.01 [0.94, 1.10]	—
			TFV	32 ^{d)}	1.12 [1.02, 1.23]	1.11 [1.07, 1.14]	1.17 [1.13, 1.23]
ATV/COBI	300/150 mg QD	10 mg QD ^{e)}	TAF	20	1.80 [1.48, 2.18]	1.75 [1.55, 1.98] ^{f)}	—
			TFV	20	3.16 [3.00, 3.33]	3.47 [3.29, 3.67]	3.73 [3.54, 3.93]
ソホスブビル /GS-5816 ^{g)}	400/100 mg QD	10 mg QD ^{h)}	TAF	24 ⁱ⁾	0.80 [0.68, 0.94]	0.87 [0.81, 0.94]	—
			TFV	24 ⁱ⁾	1.20 [1.16, 1.24]	1.22 [1.18, 1.25]	1.23 [1.19, 1.28]
レジバスピル/ソホスブビル	90/400 mg QD	25 mg QD ^{j)}	TAF	42	1.03 [0.94, 1.14]	1.32 [1.25, 1.40] ^{f)}	—
			TFV	42	1.62 [1.56, 1.68]	1.75 [1.69, 1.81]	1.85 [1.78, 1.92]
カルバマゼピン	300 mg BID ^{k)}	25 mg 単回 ^{l)}	TAF	26 ^{m)}	0.43 [0.36, 0.51]	0.46 [0.40, 0.54]	—
			TFV	26 ^{m)}	0.70 [0.65, 0.74]	0.77 [0.74, 0.81]	—

—：未検討、a) 単回投与：AUC_{inf}、反復投与：AUC_{tau}、b) FTC 200 mg と併用投与、c) 併用投与：9 例、d) 非併用投与：17 例、e) FTC/TAF (200/10 mg) 配合剤として投与、f) AUC_{last}、g) 本邦未承認、h) EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) 配合剤として投与、i) 非併用投与 23 例、j) FTC/RPV/TAF (200/25/25 mg) 配合剤として投与、k) 100 mg BID を 3 日間、200 mg BID を 3 日間、300 mg BID を 14 日間投与後、300 mg BID と TAF を併用投与、l) FTC/TAF (200/25 mg) 配合剤として投与、m) 併用投与 22 例

表 11 併用薬の PK パラメータに及ぼす TAF の影響

薬剤	用法・用量		例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]		
	併用薬	TAF		C _{max}	AUC ^{a)}	C _{tau}
ATV	ATV/RTV : 300/100 mg QD	10 mg 単回 ^{b)}	10	0.98 [0.89, 1.07]	0.99 [0.96, 1.01]	1.00 [0.96, 1.04]
DRV	DRV/RTV : 800/100 mg QD	10 mg 単回 ^{b)}	10	0.99 [0.91, 1.08]	1.01 [0.96, 1.06]	1.13 [0.95, 1.34]
LPV	LPV/RTV : 800/200 mg QD	10 mg 単回 ^{b)}	10	1.00 [0.95, 1.06]	1.00 [0.92, 1.09]	0.98 [0.85, 1.12]
DTG	50 mg QD	10 mg 単回 ^{b)}	9 ^{c)}	0.87 [0.79, 0.96]	0.98 [0.93, 1.03]	0.95 [0.88, 1.03]
ミダゾラム	ミダゾラム :	25 mg QD	18	1.02 [0.92, 1.13]	1.13 [1.04, 1.23]	—
1'-OH ミダゾラム ^{d)}	2.5 mg 経口単回		18	0.91 [0.77, 1.07]	0.98 [0.88, 1.09]	—
ミダゾラム	ミダゾラム :	25 mg QD	18	0.99 [0.89, 1.11]	1.08 [1.04, 1.13]	—
1'-OH ミダゾラム ^{d)}	1 mg 静脈内単回		18	0.96 [0.86, 1.09]	1.11 [1.02, 1.20]	—
RPV	25 mg QD	25 mg QD	32 ^{e)}	0.93 [0.87, 0.99]	1.01 [0.96, 1.06]	1.13 [1.04, 1.23]
ATV	ATV/COBI : 300/150 mg QD	10 mg QD ^{f)}	20	0.98 [0.94, 1.02]	1.06 [1.01, 1.11]	1.18 [1.06, 1.31]
COBI	300/150 mg QD		20	0.96 [0.92, 1.00]	1.05 [1.00, 1.09]	1.35 [1.21, 1.51]
エチルニエストラジオール	エチルニエストラジオール /norgestimate : 25/180~250 µg ^{g)} QD	25 mg QD ^{h)}	15 ⁱ⁾	1.22 [1.15, 1.29]	1.11 [1.07, 1.16]	1.02 [0.92, 1.12]
ノルエルゲストロミン			15 ⁱ⁾	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			15 ⁱ⁾	1.10 [1.02, 1.18]	1.01 [1.07, 1.18]	1.11 [1.03, 1.20]
ソホスブビル	ソホスブビル /GS-5816 : 400/100 mg QD	10 mg QD ⁱ⁾	24 ^{k)}	1.23 [1.07, 1.42]	1.37 [1.24, 1.52]	—
GS-566500 ^{l)}			24 ^{k)}	1.15 [1.07, 1.23]	1.21 [1.15, 1.28]	—
GS-331007 ^{l)}			24 ^{k)}	1.29 [1.25, 1.33]	1.48 [1.43, 1.53]	1.58 [1.52, 1.65]
GS-5816 ^{m)}			24 ^{k)}	1.30 [1.17, 1.45]	1.50 [1.35, 1.66]	1.60 [1.44, 1.78]
ソホスブビル	レジバスピル/ソホスブビル : 90/400 mg QD	25 mg QD ⁿ⁾	42 ^{o)}	0.96 [0.89, 1.04]	1.05 [1.01, 1.09]	—
GS-566500 ^{l)}			42 ^{o)}	0.99 [0.95, 1.03]	1.02 [0.99, 1.05]	—
GS-331007 ^{l)}			42 ^{o)}	1.08 [1.05, 1.11]	1.08 [1.06, 1.10]	1.10 [1.07, 1.12]
レジバスピル			42 ^{o)}	1.01 [0.97, 1.05]	1.02 [0.97, 1.06]	1.02 [0.98, 1.07]

—：未検討、a) 単回投与：AUC_{inf}、反復投与：AUC_{tau}、b) FTC 200 mg と併用投与、c) 非併用投与：8 例、d) ミダゾラムの代謝物、e) 非併用投与：16 例、f) FTC/TAF (200/10 mg) 配合剤として投与、g) TAF 非併用時：エチルニエストラジオール/norgestimate 25/180 µg、25/215 µg、25/250 µg、0/0 µg QD を各 7 日間 (計 28 日間) を 2 サイクル投与、TAF 併用時：TAF 25 mg QD 併用下で、エチルニエストラジオール/norgestimate 25/180 µg QD 及び 25/215 µg QD を各 7 日間 (計 14 日間) 投与、h) FTC/TAF (200/25 mg) 配合剤として投与、i) 併用投与：14 例、j) EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) 配合剤として投与、k) 非併用投与：23 例、l) ソホスブビルの代謝物、m) 本邦未承認、n) FTC/RPV/TAF (200/25/25 mg) 配合剤として投与、o) 非併用投与：41 例

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 用法における食事の規定について

申請者は、本剤の用法における食事の規定について、以下のように説明している。

本剤の食事の影響試験 (GS-US-320-1382 試験) において、空腹時投与と食後投与との間で TAF の C_{max} に明確な差異は認められなかったが、AUC_{inf} は空腹時投与よりも食後投与で高値を示した (6.1.1 参照)。しかしながら、GS-US-320-1382 試験における空腹時投与及び食後投与時の TAF の AUC_{inf} (171.5 及び 288.9 ng・h/mL) は、本剤の B 型慢性肝疾患患者に対する有効性及び安全性を検討する目的として実施さ

れた第Ⅲ相試験（0108 試験及び 0110 試験）における TAF の AUC_{tau} の分布（56.6–2,688 ng·h/mL）を踏まえると、食事による TAF の曝露量の変化は、臨床的に意味のある変化ではないと判断した。

以上の結果から、本剤の用法において食事の摂取に関して規定しないことは可能と考える。

機構は、本剤の用法において食事の摂取に関して規定しないことは可能とする申請者の説明は受入れ可能と考える。

6.R.2 腎機能障害被験者における PK について

透析の有無を問わない重度の腎機能障害被験者（ CL_{cr} 15 以上 29 mL/min 以下）に対して TAF 25 mg を投与した際の PK は、表 12 のとおりであり、TAF 及び TFV の PK パラメータは腎機能正常被験者よりも重度の腎機能障害被験者で高かった〔ゲンボイヤ配合錠 審査報告書（平成 28 年 5 月 19 日付け）〕。

表 12 重度の腎機能障害被験者及び腎機能正常者に TAF 25 mg を投与したときの TAF 及び TFV の PK パラメータ

	重度腎機能障害被験者 (14 例)	腎機能正常被験者 (13 例)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]
TAF の PK パラメータ			
AUC_{inf} (ng·h/mL)	513 (47.3)	267 (49.2)	192 [138, 267]
C_{max} (ng/mL)	364 (65.7)	199 (62.1)	179 [124, 260]
$t_{1/2}$ (h)	0.75 (51.8)	0.53 (22.8)	—
CL_r (mL/min)	4.2 (77.6)	35.8 (51.7)	—
TFV の PK パラメータ			
AUC_{inf} (ng·h/mL)	2,074 (47.1)	343 (27.2)	574 [457, 720]
C_{max} (ng/mL)	26.4 (32.4)	9.5 (36.5)	279 [231, 337]
$t_{1/2}$ (h)	56.5 (19.6)	51.3 (12.2)	—
CL_r (mL/min)	51.4 (40.1)	209 (24.6)	—

平均値 (CV%)、—：未検討

申請者は、本申請に際し、第Ⅲ相試験（0108 試験及び 0110 試験）のデータを用いて TAF 及び TFV の曝露量に対する腎機能の影響を検討した PPK 解析並びに透析を必要とする腎不全患者における TFV の PK に関するシミュレーションを実施し、その結果について、以下のように説明している。

PPK モデル（6.2.2.3 参照）を用いて、ベースライン時の腎機能（ $eGFR_{CG}$ ）が B 型慢性肝疾患患者における TAF 及び TFV の C_{max} 及び AUC_{tau} 並びに TFV のトラフ濃度の推定値に及ぼす影響を検討した結果、表 13 のとおりであった。ベースライン時の $eGFR_{CG}$ は TAF の C_{max} 及び AUC_{tau} に対しては、顕著な影響は認められなかった一方で、TFV の C_{max} 、 AUC_{tau} 及びトラフ濃度は腎機能障害により高値となる傾向が認められた。

表 13 B 型慢性肝疾患患者に TAF 25 mg を反復投与したときの腎機能別の TAF 及び TFV の PK パラメータ（推定値）

$eGFR_{CG}$ (mL/min)	例数	TAF		例数	TFV		
		C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng·h/mL)		C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng·h/mL)	トラフ濃度 (ng/mL)
30 以上 60 未満	4	260.8 (63.9)	266.4 (58.8)	5	27.5 (21.5)	515.8 (16.3)	18.6 (15.0)
60 以上 90 未満	162	184.8 (52.6)	234.0 (64.3)	194	20.2 (30.9)	387.1 (28.9)	13.9 (30.1)
90 以上	532	174.9 (53.4)	209.5 (67.4)	657	16.2 (34.7)	301.1 (29.2)	10.6 (30.4)

平均値 (CV%)

また、PPK モデル（6.2.2.3 参照）を用いて推定した、週 3 回の透析を必要とする腎不全を伴う B 型慢性肝疾患患者¹⁰⁾における定常状態の TFV の C_{max}、AUC_{tau} 及びトラフ濃度の推定値はそれぞれ 110 ng/mL、2,360 ng・h/mL 及び 90.0 ng/mL であった。

以上より、腎機能障害により TFV の曝露量が高値となる傾向であることが示唆されたものの、eGFR_{CG} が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の B 型慢性肝疾患患者、及び週 3 回の透析を必要とする腎不全を伴う B 型慢性肝疾患患者に TAF 25mg を反復投与したときの TFV の C_{max} 及び AUC_{tau} の推定値は、腎機能が正常な被験者に TDF 300 mg を投与したとき¹¹⁾の TFV の C_{max} (335.5 ng/mL) 及び AUC (2184.5 ng・h/mL) と比較して、低値又は同程度であり、B 型慢性肝疾患患者及び HIV 感染症患者に対して TDF を投与した際の広範な安全性データが得られていることを考慮すると、薬物動態学の観点から、透析を必要とする腎不全患者を含む腎機能障害を伴う患者における用量調節は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

重度の腎機能障害被験者（CL_{cr} 15 以上 29 mL/min 以下）に対して TAF 25 mg を投与した際の PK パラメータ、PPK モデルを用いて推定した腎機能障害を有する B 型慢性肝疾患患者における PK パラメータと腎機能正常被験者における TDF の PK パラメータとの比較、医療現場における TDF 製剤の使用実績等を踏まえると、CL_{cr} が 15 mL/min 以上の腎機能障害を有する患者に対して、本剤を用量調節せずに投与することは可能である。ただし、CL_{cr} が 15 mL/min 未満の腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施されていないことから、本剤の投与開始時には CL_{cr} が 15 mL/min 以上であることを確認し、本剤投与中に CL_{cr} が 15 mL/min 未満となった場合には本剤の投与の中止を考慮する旨を注意喚起する必要がある。また、腎機能障害を有する患者に本剤を投与したときの安全性及び有効性に関する情報は限られていることから、製造販売後に情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、本剤の有効性及び安全性に関する試験として、B 型慢性肝疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 2 試験（GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験）の試験成績等が提出された。これらの試験の概要は、表 14 のとおりである。

表 14 本剤の有効性及び安全性に関する主な試験の概要

試験番号 (相)	試験方法	対象患者	用法・用量	例数
GS-US-320-0108 (Ⅲ)	無作為化二重盲検並行群間比較試験	HBe 抗原陰性の B 型慢性肝疾患患者	本剤群：TAF 25 mg QD TDF 群：TDF 300 mg QD	本剤群：285 例 TDF 群：140 例
GS-US-320-0110 (Ⅲ)	無作為化二重盲検並行群間比較試験	HBe 抗原陽性の B 型慢性肝疾患患者	本剤群：TAF 25 mg QD TDF 群：TDF 300 mg QD	本剤群 581 例 TDF 群：292 例

7.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：GS-US-320-0108 試験＜2013 年 9 月～継続中＞）（データカットオフ日 20██年██月██日）

HBe 抗原陰性の B 型慢性肝疾患患者¹²⁾ [目標例数 390 例（本剤群 260 例、TDF 群 130 例）] を対象

¹⁰⁾ B 型慢性肝疾患患者を対象とした試験（GS-US-320-0101 試験、0108 試験及び 0110 試験）の患者データを用いて、CL_{cr} は 5 mL/min に補正された。

¹¹⁾ 腎機能正常（CL_{cr} 80 mL/min 超）の健康被験者（ピリアード錠 300 mg 添付文書 第 9 版）

¹²⁾ スクリーニング時に HBe 抗原陰性かつ HBe 抗体陽性で、HBV DNA 量 2×10⁴ IU/mL 以上、血清 ALT が男性 60 IU/L 超、女性 38 IU/L 超、かつ基準値上限の 10 倍以下の B 型慢性肝炎又は B 型代償性肝硬変患者。TDF が対照と設定されたことから、選択基準において eGFR_{CG} は 50 mL/min 以上と設定された。

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、TDF 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、日本、カナダ等の 17 カ国 105 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群では TAF 25 mg QD、TDF 群では TDF 300 mg QD を、96 週間経口投与することと設定された¹³⁾。

無作為化され、治験薬が投与された 425 例（本剤群 285 例、TDF 群 140 例）全例が FAS 及び安全性解析対象集団であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 48 週時の HBV DNA 量 29 IU/mL 未満の被験者の割合（HBV DNA 陰性化率）は本剤群 94.0%（268/285 例）、TDF 群 92.9%（130/140 例）であった。群間差 [95%信頼区間] は 1.8 [-3.6, 7.2] %¹⁴⁾ であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（-10%）を上回ったことから、TDF に対する本剤の非劣性が検証された。なお、日本人集団における投与 48 週時の HBV DNA 陰性化率は、本剤群 95.2%（20/21 例）、TDF 群 100%（6/6 例）であった。

安全性について、投与 48 週時までに有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は本剤群 73.7%（210/285 例）、TDF 群 70.7%（99/140 例）に認められ、このうち副作用は本剤群 13.7%（39/285 例）、TDF 群 18.6%（26/140 例）であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用は表 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (285 例)	TDF 群 (140 例)	本剤群 (285 例)	TDF 群 (140 例)
全体	210 (73.7)	99 (70.7)	39 (13.7)	26 (18.6)
頭痛	40 (14.0)	14 (10.0)	5 (1.8)	3 (2.1)
上気道感染	35 (12.3)	10 (7.1)	2 (0.7)	0
鼻咽頭炎	30 (10.5)	15 (10.7)	0	0
咳嗽	18 (6.3)	8 (5.7)	0	0
疲労	16 (5.6)	9 (6.4)	4 (1.4)	4 (2.9)
悪心	15 (5.3)	9 (6.4)	4 (1.4)	7 (5.0)
背部痛	14 (4.9)	7 (5.0)	1 (0.5)	0
関節痛	11 (3.9)	10 (7.1)	3 (1.1)	3 (2.1)

例数 (%)

死亡は TDF 群の 1 例（肝細胞癌）に治験薬最終投与 9 日後に認められたが、治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象は本剤群 14 例 [尿管結石 2 例、血尿、頸髄神経根障害、高血圧、低血糖症、感覚鈍麻、結腸腺癌、大葉性肺炎、大腸菌性菌血症／大腸菌性尿路感染、手骨折、膵炎、半月板損傷、肝細胞癌、乳房の上皮内癌各 1 例（重複含む）]、TDF 群 9 例 [肝細胞癌 3 例、蜂巣炎 2 例、単径ヘルニア、尿路感染、肝線維症、脳脊髄液漏、肺塞栓症、貧血、白血球増加症、高カリウム血症、不安定狭心症、尿路結石、腎盂腎炎各 1 例（重複含む）] に認められたが、全ての事象で治験薬との関連は否定され、転帰は本剤群の尿管結石、結腸腺癌及び手骨折各 1 例、TDF 群の肝細胞癌 3 例、肝線維症、肺塞栓症、貧血、白血球増加症、高カリウム血症及び腎盂腎炎各 1 例を除き、回復であった。

中止に至った有害事象は本剤群 3 例 [肝細胞癌、そう痒症、斑状丘疹状皮疹及びアミラーゼ増加各 1 例（重複含む）]、TDF 群 2 例 [肝細胞癌 2 例、貧血、白血球増加症及び肺塞栓症各 1 例（重複含む）] に認められ、本剤群 2 例 [アミラーゼ増加、そう痒症及び斑状丘疹状皮疹各 1 例（重複含む）] で治験

¹³⁾ 96 週間の投与が完遂された本剤群及び TDF 群の被験者は、非盲検で TAF 25 mg を最長 240 週間経口投与する長期投与期への移行が可能とされた。

¹⁴⁾ ベースライン時の HBV DNA 量 (7 log₁₀ IU/mL 未満・7 log₁₀ IU/mL 以上 8 log₁₀ IU/mL 未満・8 log₁₀ IU/mL 以上) 及び核酸アナログ治療歴の有無を層とした Mantel-Haenszel 法。

薬との関連は否定されなかった。転帰は TDF 群の肝細胞癌 2 例、貧血、白血球増加症及び肺塞栓症各 1 例を除き、回復であった。

7.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2：GS-US-320-0110 試験<2013年8月～継続中>）（データカットオフ日 20 年 月 日）

HBe 抗原陽性の B 型慢性肝疾患患者¹⁵⁾ [目標例数 864 例（本剤群 576 例、TDF 群 288 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、TDF 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、日本、カナダ等 19 カ国の 161 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群では TAF 25 mg QD、TDF 群では TDF 300 mg QD を、96 週間経口投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が投与された 873 例（本剤群 581 例、TDF 群 292 例）全例が FAS 及び安全性解析対象集団であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 48 週時の HBV DNA 陰性化率は、本剤群 63.9% (371/581 例)、TDF 群 66.8% (195/292 例) であった。群間差 [95%信頼区間] は -3.6 [-9.8, 2.6] %¹⁶⁾ であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン (-10%) を上回ったことから、TDF に対する本剤の非劣性が検証された。なお、日本人集団における投与 48 週時の HBV DNA 陰性化率は、本剤群 62.9% (22/35 例)、TDF 群 81.8% (9/11 例) であった。

安全性について、投与 48 週時までに有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は本剤群 68.5% (398/581 例)、TDF 群 65.8% (192/292 例) に認められ、このうち副作用は本剤群 14.5% (84/581 例)、TDF 群 14.4% (42/292 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用は表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (581 例)	TDF 群 (292 例)	本剤群 (581 例)	TDF 群 (292 例)
全体	398 (68.5)	192 (65.8)	84 (14.5)	42 (14.4)
鼻咽頭炎	56 (9.6)	16 (5.5)	1 (0.2)	0
上気道感染	51 (8.8)	22 (7.5)	1 (0.2)	0
頭痛	42 (7.2)	22 (7.5)	7 (1.2)	5 (1.7)
咳嗽	37 (6.4)	19 (6.5)	0	0
疲労	33 (5.7)	14 (4.8)	8 (1.4)	5 (1.7)
下痢	27 (4.6)	15 (5.1)	4 (0.7)	4 (1.4)
上腹部痛	19 (3.3)	15 (5.1)	3 (0.5)	2 (0.7)

例数 (%)

死亡は、本剤群において、治験薬最終投与 3 日後に 1 例（B 型慢性肝炎、肺臓炎、敗血症、急性腎不全、肝性脳症、誤嚥性肺臓炎、呼吸不全及びインフルエンザの合併症による心肺停止）が認められたが、治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象は本剤群 22 例 [浮動性めまい 2 例、網膜剥離、鼻中隔彎曲、虫垂炎、歯周炎、四肢圧挫損傷、消化管粘膜下腫瘍、背部痛、椎間板変性症、ツツガ虫病、発熱、腎結石症、貧血、感染性下痢、肛門膿瘍、慢性気管支炎、肺炎、失神、脳底動脈閉塞、回転性めまい、狭心症、手骨折、脊椎圧迫骨折及び靭帯断裂各 1 例（重複含む）]、TDF 群 12 例 [肝細胞癌 2 例、上腹部痛、卵巣嚢胞、胸腺腫、デン

¹⁵⁾ スクリーニング時に HBe 抗原陽性で、HBV DNA 量 2×10^4 IU/mL 以上、血清 ALT が男性 60 U/L 超、女性 38 U/L 超、かつ基準値上限の 10 倍以下の B 型慢性肝炎又は B 型代償性肝硬変患者。TDF が対照と設定されたことから、選択基準において eGFR_{CG} は 50 mL/min 以上と設定された。

¹⁶⁾ ベースライン時の HBV DNA 量 ($8 \log_{10}$ IU/mL 未満・ $8 \log_{10}$ IU/mL 以上) 及び核酸アナログ治療歴の有無を層とした Mantel-Haenszel 法。

グ熱、移行上皮癌、視神経炎、蜂巣炎、下肢骨折、てんかん及び脊椎すべり症各 1 例（重複含む）] に認められたが、全ての事象で治験薬との関連は否定された。転帰は本剤群の網膜剥離、貧血、脳底動脈閉塞、脊椎圧迫骨折及び靭帯断裂各 1 例、TDF 群の肝細胞癌、てんかん及び脊椎すべり症各 1 例を除き、回復であった。

中止に至った有害事象は本剤群 6 例 [悪心 2 例、消化不良、下痢、嘔吐、筋骨格系胸痛、脳底動脈閉塞、浮動性めまい、体位性めまい、抑うつ気分、ALT 増加及びリパーゼ増加各 1 例（重複含む）]、TDF 群 3 例 [消化不良、腹部不快感、上腹部痛、疲労、不安及び ALT 増加各 1 例（重複含む）] に認められ、本剤群 3 例 [消化不良、下痢、浮動性めまい、ALT 増加及びリパーゼ増加（重複含む）]、TDF 群 1 例 [消化不良、疲労及び腹部不快感（重複含む）] で治験薬との関連は否定されなかった。転帰は本剤群の筋骨格系胸痛、脳底動脈閉塞及び ALT 増加各 1 例、TDF 群の上腹部痛、不安及び ALT 増加各 1 例を除き、回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

本申請において、HBe 抗原陰性の B 型慢性肝疾患患者及び HBe 抗原陽性の B 型慢性肝疾患患者に対する有効性及び安全性が検討された国際共同第Ⅲ相試験 2 試験の成績を含む臨床試験成績に基づき臨床データパッケージが構築されている。

機構は、国内外における B 型慢性肝疾患に対する医療環境、治療体系等の異同及び日本人と外国人の薬物動態の異同が本剤の有効性及び安全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 B 型慢性肝疾患の医療環境、治療体系等は表 17 のとおりであった。

表 17 国内外における B 型慢性肝疾患の医療環境、治療体系等の比較

		日本 ^{a)}	海外 ^{b)}
B 型慢性肝炎の定義		HBe 抗原陽性慢性肝炎：HBe 抗原陽性、HBV DNA 高値かつ ALT 高値、 HBe 抗原陰性慢性肝炎：HBe 抗原陰性、HBV DNA 低値～高値かつ ALT 高値	急性 HBV 感染後に 6 ヶ月以上持続する HBs 抗原陽性 ^{c)}
核酸アナログの治療対象の基準	B 型非肝硬変患者	HBV DNA 量 4 log ₁₀ copies/mL 以上 (2,000 IU/mL 以上) かつ ALT 値 31 U/L 以上	米国 ・ HBe 抗原陽性の場合： ALT 値が基準値の 2 倍超かつ HBV DNA 量 20,000 IU/mL 超の免疫学的活動性肝炎、又は組織学的エビデンスがあり HBV DNA 量 20,000 IU/mL 超の免疫学的活動性肝炎 ・ HBe 抗原陰性の場合： ALT 値が基準値の 2 倍超かつ HBV DNA 量 2,000 IU/mL 超の免疫学的活動性肝炎、又は組織学的エビデンスがあり HBV DNA 量 2,000 IU/mL 超の免疫学的活動性肝炎 欧州 ・ HBV DNA 量 20,000 IU/mL 超、ALT 値が基準値の 2 倍超 アジア ・ HBe 抗原陽性の場合： 組織学的エビデンスがある、又は HBV DNA 量 20,000 IU/mL 超、かつ ALT 値が施設基準値の 2 倍超 ・ HBe 抗原陰性の場合： 組織学的エビデンスがある、又は HBV DNA 量 2,000 IU/mL 超、かつ ALT 値が施設基準値の 2 倍超
	B 型代償性肝硬変患者	HBV DNA 量 2.1 log ₁₀ copies/mL 以上	米国：HBV DNA 量 2,000 IU/mL 超 欧州：HBV DNA 陽性 アジア：HBV DNA 量 2,000 IU/mL 超
主な genotype		ジェノタイプ C	米国、欧州：ジェノタイプ A 及び D ^{d)} 、e)、f) アジア：ジェノタイプ B 及び C ^{d)} 、e)

	日本 ^{a)}	海外 ^{b)}
LAM、ADV、ETV に対する耐性化の状況	LAM ^{e)} : 70% (投与 6 年目) ADV ^{e)} : HBe 抗原陽性患者 21% (投与 5 年目) HBe 抗原陰性患者 29% (投与 5 年目) ETV ^{h)} : 初回治療患者 3.3% (投与 3 年目) LAM 耐性患者 26% (投与 3 年目) (TDF の耐性変異は報告されていない。)	米国 LAM ^{d)} : 60-70% (投与 5 年目) ADV ^{d)} : 29% (投与 5 年目) ETV ^{d)} : 1.2% (最長投与 5 年) LAM 耐性患者 51% (最長投与 5 年) 欧州 LAM ⁱ⁾ : 70% (投与 5 年目) ADV ⁱ⁾ : 29% (投与 5 年目) ETV ^{j)} : 初回治療患者 1.2% (投与 3-5 年目) LAM を含む核酸アナログの投与歴のある患者 35.3% (TDF の耐性変異は報告されていない。)

a) 平成 28 年 B 型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン [平成 27 年度日本医療研究開発機構 感染症実用化研究事業 (肝炎等克服実用化研究事業) 科学的根拠に基づくウイルス性肝炎診療ガイドラインの構築に関する研究班]、2016、b) 米国 : Hepatology 2016; 63: 261-83、欧州 : J Hepatol 2012; 57: 167-85、アジア : Hepatol Int 2016; 10: 1-98、c) Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. World Health Organization. 2015、d) Hepatology 2009; 50: 1-36、e) PLoS ONE 2015; 10: e0136074、f) J Hepatol 2016; 64 (1 Suppl) : S4-S16、g) B 型肝炎治療ガイドライン 第 2.2 版、日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編、2016 年 5 月、h) J Gastroenterol Hepatol 2009; 24: 429-35、i) J Hepatology 2012; 57: 167-85、j) J Infect Dis 2016; 213: 39-48

B 型慢性肝疾患の定義及び LAM、ADV 及び ETV に対する耐性化状況については、国内外で大きな差異はないと考える。核酸アナログによる治療対象とされる患者について、個々の基準値に関しては差異が認められるものの、いずれも HBV DNA 量や ALT 値等により治療対象が選択され、対象となる患者に国内外で大きな差異はないと考える。genotype の分布は国内外で差異が認められており、genotype によって肝疾患の臨床像や臨床的経過が異なり、インターフェロンの治療効果に影響を及ぼすことが知られているが (B 型肝炎治療ガイドライン 第 2.2 版)、TDF の臨床試験では、genotype 別の有効性に差異は認められなかったことから [テノゼット 審査報告書 (平成 26 年 2 月 19 日付け)]、国内外の genotype の分布の違いが本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

また、薬物動態について、日本人及び外国人の健康被験者にそれぞれ TAF 25 mg を単回投与したときの PK パラメータを評価した結果、TAF 及び TFV の C_{max} 及び AUC_{inf} は日本人と外国人で同程度であった (6.2.1 参照)。

以上より、国内外における B 型慢性肝疾患に対する医療環境、治療体系等の差異、日本人と外国人の薬物動態の差異が、本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響は小さいと考える。

また、申請者は第Ⅲ相試験 (0108 試験及び 0110 試験) の対象患者をそれぞれ、HBe 抗原陰性の B 型慢性肝疾患患者及び HBe 抗原陽性の B 型慢性肝疾患患者と設定したこと、対照薬を TDF と設定したことについて、以下のように説明している。

TDF の臨床試験成績において、HBe 抗原陰性及び HBe 抗原陽性の患者では有効性に差異が認められている (B 型肝炎治療ガイドライン 第 2.2 版)¹⁷⁾。本剤は TDF と同じ TFV のプロドラッグであることから、本剤の臨床試験においても、有効性について差異が認められると考えたことから、HBe 抗原陰性の B 型慢性肝疾患患者及び HBe 抗原陽性の B 型慢性肝疾患患者を対象として、それぞれ臨床試験を実施した。

対照薬について、TDF は国内診療ガイドライン (B 型肝炎治療ガイドライン 第 2.2 版) で、B 型慢性肝疾患の初回治療患者及び再治療患者のいずれに対しても、核酸アナログ製剤を用いる際の第一選択薬の一つとされており、海外の主要な診療ガイドライン (Hepatology 2016; 63: 261-83、J Hepatol 2012; 57: 167-85 等) でも、B 型慢性肝疾患患者に対する第一選択薬の一つとして位置付けられていること、本剤は TDF と同じ TFV のプロドラッグであることから、第Ⅲ相試験の対照薬として TDF を選択した。

¹⁷⁾ 未治療例に対する TDF と ADV の比較試験において、投与 48 週時における HBV DNA 陰性化率は、HBe 抗原陽性例で TDF 群 76%、ADV 群 13%、HBe 抗原陰性例で TDF 群 93%、ADV 群 63%であった。

機構は、国内外の医療現場において、B型慢性肝疾患に対する核酸アナログの治療対象とされる患者の基準や genotype の分布に差異が認められるが、以下の理由等より、HBe 抗原陰性及び HBe 抗原陽性の B 型慢性肝疾患患者を対象として実施された日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（0108 試験及び 0110 試験）に基づき、本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

個々の基準値に関しては差異が認められるものの、国内外ともに HBV DNA 量、ALT 値等に基づき治療対象が選択されており、治療対象となる患者の状態に大きな差異はないと考えられること

- TDF の臨床試験成績を踏まえると、genotype の違いが本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は小さいと考えられること
- 日本人と外国人の TAF 及び TFV の PK パラメータに大きな差異は認められなかったこと

7.R.2 有効性について

機構は、以下の検討を踏まえ、B 型慢性肝疾患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、日本人に対する本剤の有効性（長期投与時含む）、耐性関連変異に関する情報については、製造販売後に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。

7.R.2.1 HBe 抗原陰性及び HBe 抗原陽性の B 型慢性肝疾患患者における有効性について

申請者は、HBe 抗原陰性及び HBe 抗原陽性の B 型慢性肝疾患患者における本剤の有効性について、以下のように説明している。

HBe 抗原陰性及び HBe 抗原陽性の B 型慢性肝疾患患者をそれぞれ対象とした第Ⅲ相試験（0108 試験及び 0110 試験）における主要評価項目である投与 48 週時の血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満の被験者の割合（HBV DNA 陰性化率）は表 18 のとおりであった。0108 試験及び 0110 試験のいずれにおいても本剤群と TDF 群の群間差の 95%信頼区間の下限値が、事前に設定された非劣性マージン（-10%）を上回ったことから、HBe 抗原陰性及び HBe 抗原陽性の B 型慢性肝疾患患者において、TDF に対する本剤の非劣性が検証された。

部分集団別の本剤群の HBV DNA 陰性化率について、HBe 抗原陰性被験者では、核酸アナログによる治療歴の有無別、日本人集団と外国人集団、Fibro test スコア別の有効性に大きな差異は認められなかった。HBe 抗原陽性被験者では、核酸アナログによる治療歴有の被験者（既治療例）で治療歴無の被験者（未治療例）よりも有効率が低かったが、未治療例及び既治療例のいずれも本剤群と TDF 群とで同程度であった。人種別では、日本人集団と外国人集団の本剤群の有効性は同程度であったが、TDF 群では、日本人集団で外国人集団よりも有効性が高い傾向が認められた。しかしながら、外国人集団における TDF 群の HBV DNA 陰性化率（66.2%）は、TDF の海外臨床試験での HBV DNA 陰性化率（68.8%）（テノゼット錠 300 mg 添付文書 第 4 版）と同程度であったこと、0110 試験に組み入れられた日本人例数は限られていることから、TDF 群で認められた日本人集団と外国人集団の差異は臨床的に意味のある差異ではないと考える。Fibro test スコア別の有効性については、大きな差異は認められなかった。

表 18 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 (0108 試験)		HBe 抗原陽性 (0110 試験)	
		本剤群	TDF 群	本剤群	TDF 群
全体		94.0 (268/285)	92.9 (130/140)	63.9 (371/581)	66.8 (195/292)
	群間差 [95%信頼区間] a)	1.8 [-3.6, 7.2]		-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)	94.3 (216/229)	93.6 (102/109)	68.1 (301/442)	71.0 (157/221)
	有 (既治療例)	95.2 (40/42)	95.8 (23/24)	52.1 (49/94)	58.1 (25/43)
	日本人	95.2 (20/21)	100 (6/6)	62.9 (22/35)	81.8 (9/11)
	外国人	93.9 (248/264)	92.5 (124/134)	63.9 (349/546)	66.2 (186/281)
Fibro test スコア c)	0.75 未満 (非肝硬変)	95.2 (237/249)	92.4 (110/119)	63.7 (332/521)	66.2 (172/260)
	0.75 以上 (代償性肝硬変)	87.1 (27/31)	95.0 (19/20)	68.9 (31/45)	77.3 (17/22)

例数 (%)

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

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)

c) 肝疾患進行を判定する代替指標として Fibro test スコアを用いた。Fibro test スコア 0.75 以上を肝硬変 (Metavir スコア F4 に相当) と判定 (Comp Hepatol 2004; 3:8, Am J Gastroenterol 2014; 109: 796-809)。

第Ⅲ相試験 (0108 試験及び 0110 試験) の併合解析における genotype 別の HBV DNA 陰性化率は、genotype A で本剤群 83.3% (45/54 例) 及び TDF 群 74.2% (23/31 例) (以下同順)、genotype B で 73.8% (118/160 例) 及び 79.5% (70/88 例)、genotyp C で 78.5% (328/418 例) 及び 78.4% (156/199 例)、genotype D で 62.5% (140/224 例) 及び 65.7% (69/105 例) であり、genotype D で他の genotype よりも低い傾向が認められたものの、いずれの genotype に対しても本剤は TDF と同程度の有効性が期待できると考えられた。

また、HBV DNA 陰性化率以外の評価項目については、以下のとおりであった。

① ALT 値の改善について

投与 48 週時に ALT 値が基準値¹⁸⁾まで改善した被験者の割合は、HBe 抗原陰性患者を対象とした第Ⅲ相試験 (0108 試験) では、本剤群 83.1% (196/236 例)、TDF 群 75.2% (91/121 例)、HBe 抗原陽性患者を対象とした第Ⅲ相試験 (0110 試験) では本剤群 71.5% (384/537 例)、TDF 群 66.8% (179/268 例) であった。

② HBe 抗原消失及び HBs 抗原消失について

HBe 抗原陽性患者を対象とした第Ⅲ相試験 (0110 試験) において、投与 48 週時に HBe 抗原が消失した被験者の割合は、本剤群 13.8% (78/565 例)、TDF 群 11.9% (34/285 例) であり、HBe 抗原セロコンバージョンが認められた被験者の割合は本剤群 10.3% (58/565 例)、TDF 群 8.1% (23/285 例) であった。さらに、投与 48 週時に HBs 抗原が消失した被験者の割合は、本剤群 0.7% (4/565 例)、TDF 群 0.4% (1/285 例) に認められ、このうち本剤群の 3 例で、HBs 抗原セロコンバージョンが認められた。HBe 抗原陰性患者を対象とした第Ⅲ相試験 (0108 試験) では、投与 48 週時の HBs 抗原消失又はセロコンバージョンはいずれの投与群でも認められなかった。

③ 肝線維化の改善について

第Ⅲ相試験 (0108 試験及び 0110 試験) において、投与 48 週時の Fibro test スコアのベースラインからの変化量 (平均値) は本剤群 -0.05 及び -0.07、TDF 群 -0.03 及び -0.04 であり、いずれの投与群でも Fibro test スコアの減少が認められたが、現時点で Fibro test スコアの減少例における肝組織像の短期的な改善の臨床的意義は不明である。

¹⁸⁾ 中央検査機関の基準に基づく

以上の HBV DNA 陰性化率及びその他の評価項目の結果から、本剤は TDF と同程度の有効性が確認され、日本人集団においても外国人集団と同程度の有効性が確認されたこと等から、HBe 抗原陰性及び HBe 抗原陽性の日本人 B 型慢性肝疾患患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

HBe 抗原陰性及び HBe 抗原陽性の B 型慢性肝疾患患者をそれぞれ対象とした国際共同第Ⅲ相試験（0108 試験及び 0110 試験）において、本剤は TDF と同程度の有効性であることを確認した。また、日本人集団の有効性は、外国人集団と大きく異なることを確認した。既治療例については、未治療例と比較して、HBV DNA 陰性化率が低いものの、本剤と TDF とで HBV DNA 陰性化率は同程度であり、TDF は国内診療ガイドライン（B 型肝炎治療ガイドライン 第 2.2 版）において、初回治療後に再燃した再治療例に対しても治療選択肢として記載されていることを踏まえると、本剤は既治療例に対しても一定の有効性が期待できる。また、B 型代償性肝硬変患者における有効性については、両試験における評価例数は少数であるが、本剤は TDF と同じ TFV のプロドラッグであり、B 型代償性肝硬変患者における TDF 投与時の成績 [テノゼット 審査報告書（平成 26 年 2 月 19 日付け）] を踏まえると、一定の有効性は期待できる。

ただし、0108 試験及び 0110 試験における日本人の評価例数は少数であることから、本剤の有効性は製造販売後にも引き続き情報収集し、得られた知見については速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

また、両試験では肝線維化の進展の指標として Fibro test スコアが用いられているが、現時点で Fibro test スコアと肝線維化の関連については確立されたものではなく、両試験では、長期投与時の有効性は評価されていないことから、肝線維化の進展抑制効果も含めて、本剤の長期投与時の有効性について、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医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.2.2 長期投与時の有効性について

機構は、第Ⅲ相試験（0108 試験及び 0110 試験）で、長期投与時のデータは得られていないことから、本剤の長期投与時の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

HBV 持続感染者に対する抗ウイルス療法の治療目標は、「肝炎の活動性と肝線維化進展の抑制による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」である（B 型肝炎治療ガイドライン 第 2.2 版）。同ガイドラインでは、この治療目標を達成するための有用なサロゲートマーカーは HBs 抗原消失であり、HBs 抗原消失に至るまでの短期目標として、①ALT 値持続正常化、②HBe 抗原陰性かつ HBe 抗体陽性（HBe 抗原陽性例では HBe 抗原セロコンバージョン、HBe 抗原陰性例では HBe 抗体陽性状態の持続）、③HBV DNA 増殖抑制の 3 つが挙げられている。このうち、第Ⅲ相試験（0108 試験及び 0110 試験）の主要評価項目として、HBV DNA 増殖抑制を反映した評価項目を設定し、HBs 抗原消失、ALT 値の改善等についても副次評価項目として設定し、これらの評価項目に基づき、本剤は TDF と同程度の有効性が示されたと判断した。

また、HBe 抗原陰性及び HBe 抗原陽性の B 型慢性肝疾患患者を対象とした TDF の海外臨床試験において、TDF 投与時の主要評価項目として設定された投与 48 週時の HBV DNA 陰性化率は、HBe 抗原陰

性例 93% (233/250 例)、HBe 抗原陽性例 76% (134/176 例) であり (N Engl J Med 2008; 359: 2442-55)、TDF 継続投与 5 年後¹⁹⁾ においても、高いウイルス抑制が維持 [HBV DNA 陰性化率は HBe 抗原陰性例 99% (292/295 例)、HBe 抗原陽性例 97% (170/175 例)] され、肝生検の結果が得られた被験者の大部分で肝線維化及び B 型肝硬変の好転が認められた (Lancet 2013; 381: 468-75)。さらに、同試験成績を用いた解析で、投与開始前に B 型非肝硬変であった被験者に対して TDF を 8 年間投与後の肝細胞癌発症リスクは、無治療で 8 年間経過したと仮定した場合の予測リスクと比較して、統計学的に有意に低いことが示された (Cancer 2015; 121: 3631-8)。この結果は、ETV の臨床試験において、長期の抗ウイルス治療により持続的なウイルス抑制と肝線維化の軽減、B 型肝硬変の好転が示され (Hepatology 2010; 52: 886-93)、それらにより肝細胞癌発症率が低下した可能性が示唆されたこと (Hepatol Int 2016 Mar;10: 320-7) と一致している。

これらの報告から、HBV DNA 増殖抑制は、抗ウイルス療法の治療目標である肝線維化の軽減及び肝細胞癌の抑制に繋がると考えられ、本剤の長期投与時のデータは得られていないものの、本剤の第Ⅲ相試験において、投与 48 週時における本剤の有効性は TDF と同程度であったこと、本剤は TDF と同じ TFV のプロドラッグであることから、本剤においても TDF と同様の長期投与時の有効性が期待できると考えられる。なお、本剤の長期投与時のデータは、製造販売後にも引き続き情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤の長期投与時のデータは得られていないものの、TDF の長期投与時の有効性に関する報告、本剤の第Ⅲ相試験成績等を踏まえると、本剤の長期投与においても TDF と同様の有効性が期待できる可能性はある。ただし、本剤の長期投与時のデータについては、製造販売後に情報収集し、得られた情報は適切に医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.2.3 ウイルス耐性変異について

申請者は、第Ⅲ相試験 (0108 試験及び 0110 試験) における耐性ウイルス発現状況及び投与開始前の薬剤耐性変異が本剤の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明している。0108 試験及び 0110 試験で、投与 48 週時までにウイルス学的ブレイクスルー²⁰⁾ が認められた被験者、又は、治験薬を 24 週間以上投与後に投与を中止し、中止時にウイルス血症 (HBV DNA 量 69 IU/mL 以上) が認められた被験者²¹⁾ (本剤群 24 例及び TDF 群 14 例) を対象に、ポリメラーゼ/逆転写酵素領域の耐性変異の解析 (ポピュレーションシーケンス法) を実施した。本剤群に多型性部位のアミノ酸置換が 5 例、TDF 群に多型性部位及び保存部位のアミノ酸置換が各 2 例に認められたが、いずれの投与群においても TAF、TDF 及び TFV 耐性に関連するアミノ酸変異は検出されなかった。

また、両試験で投与開始前に核酸アナログに対する主要な薬剤耐性変異²²⁾ が検出された被験者は、本剤群 4.7% (41/866 例、LAM 耐性関連変異 23 例、ADV 耐性関連変異 10 例、ETV 耐性関連変異 5

¹⁹⁾ TDF の海外臨床試験では、ADV を対照とした無作為化二重盲検比較試験として実施された。投与 48 週以降は、TDF 群は継続投与、ADV 群は TDF に切り替えられ、非盲検の長期投与試験として実施された。

²⁰⁾ HBV DNA 量が 69 IU/mL 未満となった後に再度 69 IU/mL 以上となるか、又は HBV DNA 量が最低値から 1.0 log₁₀ copies/mL 以上の増加が、連続 2 回の来院時に確認された場合。

²¹⁾ HBV DNA 量が一度も 69 IU/mL 未満とならずにウイルス血症の持続を認める被験者については、ウイルス学的抑制を達成する十分な時間を確保するため、投与 96 週時に評価することが計画された。

²²⁾ LAM 耐性: rtM204V/I/S (EPIVIR-HBV tablets, 米国添付文書, Glaxo Smith Kline)、ADV 耐性: rtA181T/V、rtN236T (Hepsera tablets, 米国添付文書, Gilead Sciences Inc 2012)、ETV 耐性: rtM204V/I、rtT184X、rtS202X、rtM250X (Baraclude 0.5 mg and 1.0 mg film-coated tablets 欧州製品概要, Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Limited 2014)。なお、TDF に対する耐性変異は報告されていない。

例、LAM+ADV 耐性関連変異 3 例)、TDF 群 6.7% (29/432 例、LAM 耐性関連変異 9 例、ADV 耐性関連変異 9 例、ETV 耐性関連変異 8 例、LAM 及び ADV 耐性関連変異 3 例) であった。これらの被験者における投与 48 週時の HBV DNA 陰性化率は、本剤群 46.3% (19/41 例)、TDF 群 62.1% (18/29 例) であり、薬剤耐性変異が認められなかった被験者の HBV DNA 陰性化率 [本剤群 75.7% (587/775 例)、TDF 群 76.5% (293/383 例)] と比較して低かった。投与開始前に核酸アナログに対する主要な薬剤耐性変異が検出された本剤群の被験者で、特に HBV DNA 陰性化率が他の集団よりも低かった要因は明らかではないが、HBV DNA 陰性化を達成しなかった被験者においても、TAF への低感受性を示すアミノ酸変異は検出されなかったことから、現時点で薬剤耐性変異が本剤の有効性に影響を及ぼすリスクはないと考えた。

以上より、0108 試験及び 0110 試験において、投与開始前に主要な薬剤耐性変異が認められた被験者での HBV DNA 陰性化率が、薬剤耐性変異が認められなかった被験者の HBV DNA 陰性化率よりも低値であったものの、投与 48 週時までに TAF、TDF 及び TFV 耐性に関連するアミノ酸変異は認められていないことから、現時点で薬剤耐性変異が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

0108 試験及び 0110 試験において、TAF、TDF 及び TFV 関連の薬剤耐性変異ウイルスの発現は認められていないことを確認した。ただし、投与開始前に主要な薬剤耐性変異が認められた被験者での HBV DNA 陰性化率が、低い傾向が認められていること、現時点で得られている耐性変異に関する情報は限定的であることから、耐性変異発現状況は製造販売後に引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合は医療現場に情報提供する必要がある。また、投与開始前の薬剤耐性変異が本剤の有効性に及ぼす影響についても、公表文献を含めて情報収集を行い、新たな知見が得られた場合は医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、骨関連の事象、腎機能関連の事象及び肝炎の増悪を含む肝機能障害の発現については注意が必要であるものの、B 型慢性肝疾患患者に対する本剤の安全性は忍容可能と判断した。

ただし、日本人 B 型慢性肝疾患患者に対する本剤の投与経験は限られていること、長期投与時の安全性データは得られていないことから、長期投与時の安全性も含め、本剤の安全性について、製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は医療現場に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。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて以下のように説明した。

国際共同第Ⅲ相試験 (0108 試験及び 0110 試験の併合解析) における安全性の概要及び主な有害事象は表 19 のとおりであった。全有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び中止に至った有害事象の発現割合は本剤群と TDF 群とで同程度であり、死亡例は本剤群、TDF 群で各 1 例認められたが、いずれも治験薬との関連は否定されている。また、いずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事

象についても、各事象の発現状況及び種類は、本剤群及び TDF 群で類似しており、本剤の安全性プロファイルは TDF と概ね同様と考えられた。

表 19 国際共同第Ⅲ相試験（0108 試験及び 0110 試験併合）における安全性の概要（投与 48 週時）

	本剤群 (866 例)	TDF 群 (432 例)
全有害事象	608 (70.2)	291 (67.4)
治験薬との関連が否定されなかった有害事象 (副作用)	123 (14.2)	68 (15.7)
死亡	1 (0.1)	1 (0.2)
重篤な有害事象	36 (4.2)	21 (4.9)
Grade 3 以上の有害事象 ^{a)}	39 (4.5)	17 (3.9)
中止に至った有害事象	9 (1.0)	5 (1.2)
いずれかの投与群で 5%以上認められた有害事象		
上気道感染	86 (9.9)	32 (7.4)
鼻咽頭炎	86 (9.9)	31 (7.2)
頭痛	82 (9.5)	36 (8.3)
咳嗽	55 (6.4)	27 (6.3)
疲労	49 (5.7)	23 (5.3)
悪心	43 (5.0)	22 (5.1)

例数 (%)

a) 有害事象の重症度は、Gilead Sciences, Inc.が設定した有害事象及び臨床検査値異常の重症度に関する評価尺度 (The Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events. National Institutes of Health. August, 2009.を一部改変) を用いて評価された。

また、日本人集団において、投与 48 週時までに認められた有害事象は、本剤群 94.6% (53/56 例)、TDF 群 88.2% (15/17 例) であり、副作用は本剤群 16.1% (9/56 例)、TDF 群 23.5% (4/17 例) であった。死亡例はいずれの投与群でも認められず、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は、いずれも本剤群 3 例 (半月板損傷、肝細胞癌、及び尿管結石) 及び 1 例 (肝細胞癌) のみに認められ、いずれも治験薬との関連は否定された。重症度については、本剤群 1 例 (尿管結石、Grade 3) を除き、Grade 1 又は 2 であった。日本人集団で比較的高頻度に発現した有害事象は、本剤群では、鼻咽頭炎 (44.6%、25/56 例)、頭痛 (8.9%、5/56 例)、下痢、悪心及び上気道感染 (各 7.1%、4/56 例)、TDF 群では、鼻咽頭炎 (29.4%、5/17 例)、貧血、上腹部痛、感染性腸炎、歯周炎、及びそう痒症 (各 11.8%、2/17 例) であった。

以上より、比較的高頻度で認められた有害事象の種類については、日本人集団と全体集団で異なるものもあるが、大部分が Grade 1 又は 2 であり、日本人における安全性も含め、B 型慢性肝疾患患者に対する本剤の安全性は忍容可能と考える。

機構は、以下のように考える。

0108 試験及び 0110 試験において本剤群で認められた安全性プロファイルは TDF 群と特段の差異は認められていないこと、日本人 B 型慢性肝疾患患者に対する本剤の投与経験は限られているものの、得られている安全性データからは特段の問題は認められていないことを確認した。なお、長期投与時の安全性、骨関連の事象、腎機能関連の事象及び肝炎の増悪の発現については以下の項に記載する。

7.R.3.2 骨関連の事象

TDF の臨床試験において、TDF 96 週投与後に、骨密度の低下が報告されており (テノゼット錠 300 mg 添付文書 第 4 版)、申請者は、本剤の第Ⅲ相試験 (0108 試験及び 0110 試験) における骨関連の有害事象の発現状況を以下のように説明している。

0108 試験及び 0110 試験における、骨関連の有害事象として、本剤群 6 例 (0.7%)、TDF 群 1 例 (0.2%) で骨折が認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。また、骨減少症は本剤群 6 例 (0.7%)、

TDF 群 4 例 (0.9%)、骨粗鬆症は本剤群 5 例 (0.6%)、TDF 群 4 例 (0.9%)、骨密度減少は本剤群 1 例 (0.1%)、TDF 群 1 例 (0.2%) に認められた。

また、投与 72 週時の寛骨及び脊椎の骨密度のベースラインからの変化率 (平均値 ±標準偏差) は、寛骨で本剤群 $-0.284 \pm 2.37\%$ 、TDF 群 $-2.43 \pm 2.93\%$ 、脊椎で本剤群 $-0.608 \pm 3.22\%$ 、TDF 群 $-2.52 \pm 3.54\%$ であり、本剤群の骨密度の変化率は TDF 群よりも小さかった。

以上より、本剤投与による骨への影響は TDF と比較して小さいと考えられる。

機構は以下のように考える。

第Ⅲ相試験 (0108 試験及び 0110 試験) における骨関連の有害事象の発現状況及び骨密度の変化率からは、本剤投与時には TDF 投与時と比較して新たな懸念は認められなかったことを確認した。しかしながら、第Ⅲ相試験における本剤群の骨密度のベースラインからの変化率は、TDF 群と比較して小さいものの、本剤群でも骨密度の低下が認められること、TAF の非臨床試験において骨密度の低下と骨代謝マーカーの増加が認められ、骨代謝の亢進が示唆されていることから [ゲンボイヤ配合錠 審査報告書 (平成 28 年 5 月 19 日付け)]、本剤投与が骨密度へ影響を及ぼす可能性は否定できない。したがって、TDF 製剤と同様に骨関連の事象について添付文書で注意喚起する必要がある。また、本剤長期投与時の骨に対する影響 (骨関連の事象、骨密度の低下等) について、製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要がある。

7.R.3.3 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について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験 (0108 試験及び 0110 試験併合) における腎機能関連の有害事象²³⁾ は、本剤群 0.2% (2/866 例、急性腎不全及び腎機能障害各 1 例)、TDF 群 0.2% (1/432 例、尿路結石) であり、重篤な有害事象は本剤群 1 例 (急性腎不全) 及び TDF 群 1 例 (尿路結石) に認められた。本剤群の急性腎不全を認めた症例は他にも、下気道感染、昏睡、誤嚥性肺炎、敗血症等が認められ、本剤の投与が中止され、その 3 日後に死亡した。また、本剤群のもう 1 例では、腎機能障害の他、糖尿病が認められ、本剤の用量調節が行われた (1 日 1 回投与から隔日投与)。本剤群に認められた事象はいずれも治験薬との関連はなしと判断された。

また、投与 48 週時及び 72 週時における血清クレアチニン値及び eGFR_{CG} の推移は表 20 及び表 21 のとおりであり、本剤群では TDF 群と比較して変化量が小さかった。

表 20 投与 48 週時及び 72 週時における投与開始前からの血清クレアチニン値の推移

	本剤群		TDF 群	
	例数	平均値 ± 標準偏差 (mg/dL)	例数	平均値 ± 標準偏差 (mg/dL)
投与開始前の血清クレアチニン値	866 例	0.814 ± 0.172	432 例	0.827 ± 0.161
投与後 48 週時における投与開始前からの変化量	828 例	0.010 ± 0.114	418 例	0.024 ± 0.097
投与後 72 週時における投与開始前からの変化量	818 例	0.009 ± 0.093	399 例	0.016 ± 0.091

平均値 ± 標準偏差 (mg/dL)

表 21 投与 48 週時及び 72 週時における投与開始前からの eGFR_{CG} の推移

	本剤群		TDF 群	
	例数	中央値 (第一四分位, 第三四分位) (mL/min)	例数	中央値 (第一四分位, 第三四分位) (mL/min)
投与開始前の eGFR _{CG}	866 例	106.2 (91.0, 125.4)	432 例	104.5 (89.9, 123.5)
投与後 48 週時における投与開始前からの変化量	827 例	-1.2 (-8.4, 7.5)	417 例	-5.4 (-12.0, 3.0)
投与後 72 週時における投与開始前からの変化量	818 例	-0.6 (-9.0, 7.8)	399 例	-4.2 (-12.0, 4.1)

中央値 (第一四分位, 第三四分位) (mL/min)

²³⁾ MedDRA/J で SOC 「腎及び尿路障害」 に分類される有害事象及び、SOC 「臨床検査」 かつ HLT 「腎機能検査」 に分類され、重篤な有害事象、中止に至った有害事象。

また、腎機能に関連するパラメータのベースラインからの変化量は、表 22 のとおりであり、尿細管リン酸塩最大再吸収率を除き、本剤群で TDF 群よりも小さかった。

表 22 腎機能に関連するパラメータの推移 (投与 48 週時)

	本剤群 (866 例)	TDF 群 (432 例)
尿中タンパク/クレアチニン比 (mg/g)	6.0 (-31.0, 57.6)	16.5 (-21.6, 72.4)
尿中アルブミン/クレアチニン比 (mg/g)	6.9 (-25.8, 46.7)	12.2 (-21.0, 63.5)
尿中レチノール結合タンパク/クレアチニン比 (µg/g)	-0.3 (-23.2, 33.3)	25.1 (-7.9, 73.2)
尿中 β2-ミクログロブリン/クレアチニン比 (µg/g)	-3.5 (-34.3, 32.0)	37.9 (-4.6, 152.4)

投与開始前からの変化量の中央値 (第一四分位, 第三四分位)

本剤において、腎関連の有害事象は認められたものの、因果関係は否定されており、血清クレアチニン値、eGFR_{CG} 及び腎機能に関連するパラメータの推移より、本剤による腎への影響は、TDF よりも小さいと考えられる。

機構は以下のように考える。

0108 試験及び 0110 試験における腎機能関連の有害事象の発現状況及び腎機能関連パラメータの変化量からは、本剤投与時では TDF 投与時と比較して新たな懸念は認められていないことを確認した。しかしながら、これらの試験において、本剤群で腎機能関連の有害事象が認められていること、TDF 群に比べ変化量は小さいが本剤群でも血清クレアチニンの上昇及び eGFR_{CG} の低下傾向が認められることから、本剤投与時の腎機能障害の発現について、TDF 製剤の添付文書と同様に注意喚起するとともに、本剤投与開始前及び投与中には腎機能検査を行い、腎機能異常等が認められた場合は、投与中止等の適切な対応を講じるよう注意喚起を行う必要がある。また、製造販売後において、本剤投与時の腎機能障害の発現又は悪化の有無について情報収集し、得られた情報を臨床現場に適切に提供する必要がある。

7.R.3.4 肝炎の増悪

申請者は、本剤投与時の肝炎の増悪について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験 (0108 試験及び 0110 試験) において、肝炎の増悪 (治験薬投与開始後の来院時に 2 回連続で血清 ALT がベースライン値の 2 倍超、かつ基準値上限の 10 倍超が認められた被験者と定義) が認められた被験者の割合は、本剤群 0.6% (5/866 例)、TDF 群 0.9% (4/432 例) であった。このうち本剤群の 1 例では、治験薬投与中止 66 日後に肝炎の増悪が認められている。多くの事象は、投与開始から 8 週間以内に発現し、無症候性で、治験薬継続中に回復している。

以上より、本剤投与中及び投与中止後に肝炎の増悪が稀に発現していることから、本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施し、投与中止後にも適切な措置を講じる必要がある。

機構は以下のように考える。

本剤投与中及び投与中止後に肝炎の増悪が認められていること、肝炎の増悪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、本剤投与中のみでなく投与終了後も経過を注意深く観察し、経過に応じて適切な対応を行う必要がある。なお、肝炎の増悪を含む肝機能障害については、製造販売後に引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場へ適切に情報提供を行う必要があると考える。

7.R.3.5 長期投与時の安全性について

申請者は、本剤の長期投与時の安全性について、以下のように説明している。

本剤長期投与時の安全性データは、現時点で得られていないが、第Ⅲ相試験における投与 48 週時の安全性は良好であり、腎及び骨パラメータに対する本剤の影響は TDF よりも小さく、投与 72 週時においても、同様の結果であった (7.R.3 参照)。また、本剤投与時の TFV の血漿中濃度は TDF 300 mg 投与時よりも低いこと (6.2.2.1 参照) も踏まえると、本剤長期投与時の安全性は TDF よりも優れていると考えられる。なお、本剤長期投与時の安全性は、継続中の第Ⅲ相試験 (0108 試験及び 0110 試験) 及び製造販売後調査において引き続き情報収集を行う予定である。

機構は、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、製造販売後に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情報提供する必要があると考える。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて以下のように説明している。

現在、本邦では、B 型慢性肝炎に対する治療薬として、インターフェロン製剤、ペグインターフェロン製剤、核酸アナログ製剤 (LAM、ADV、ETV 及び TDF) が承認されている。国内診療ガイドライン (B 型慢性肝炎治療ガイドライン 第 2.2 版) では、B 型慢性肝炎患者に対する初回治療においては、個々の患者の状態や病態に応じ、ペグインターフェロン又は核酸アナログ製剤の治療薬を選択することとされており、核酸アナログ製剤を選択する場合には、ETV 又は TDF が第一選択として推奨されている。また、B 型慢性肝炎に対する治療歴のある B 型慢性肝炎患者や、B 型肝炎硬変患者に対しては、核酸アナログ製剤 (ETV 又は TDF の単独又はその他の核酸アナログ製剤との併用レジメン) が推奨されている。

本剤は TDF と同じ TFV のプロドラッグである。B 型慢性肝炎患者を対象とした本剤の国際共同第Ⅲ相試験 (0108 試験及び 0110 試験) で、有効性について TDF に対する本剤の非劣性が検証され、部分集団 (治療歴の有無、肝硬変の有無) におけるの有効性も TDF と同程度であること、日本人集団の有効性は外国人集団と同様であることが確認された (7.R.2 参照)。安全性については、有害事象の発現割合は TDF と同程度であり、骨及び腎機能への影響は TDF よりも良好であることが確認された (7.R.3 参照)。

以上の結果及び B 型慢性肝炎患者に対する治療は長期に及ぶことを踏まえると、本剤は TDF を上回る利点を有すると考えられ、本剤は TDF に替わる治療選択肢となり得ると考えられる。

機構は、以下のように考える。

本剤は、B 型慢性肝炎患者に対して、TDF と同程度の有効性及び安全性プロファイルが期待できることから、本剤は TDF 等の類薬と同様に、新たな治療選択肢の一つになり得る。ただし、本剤の骨及び腎機能への影響が TDF よりも良好であるとの申請者の説明については、長期予後も踏まえた臨床的意義は明確になっていないこと、本剤投与においても、骨及び腎機能に関連するパラメータへの影響は認められていることから (7.R.3)、既存の TDF 製剤と同様の注意喚起が必要である。

また、ベースライン時に LAM、ETV 又は 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。

7.R.5 効能又は効果について

機構は、以下の検討、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 における検討並びに類薬の効能・効果を踏まえると、以下の効能・効果を設定することは可能と判断した。

「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」

なお、以下で議論するように、本剤は B 型非代償性肝硬変患者に対して使用経験がないことから、B 型非代償性肝硬変患者に対する投与については注意喚起を行い、製造販売後において、情報収集を行い、得られた知見は適切に医療現場に情報提供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。

B 型非代償性肝硬変患者について

機構は、B 型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、以下のように説明した。

B 型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は検討されていない。薬物動態については、重度肝機能障害被験者に TAF 25 mg を単回投与したときの TAF 及び TFV の血漿中薬物動態は、肝機能正常被験者と比較して、臨床的に重要な差異は認められなかった (6.2.3 参照)。

B 型非代償性肝硬変患者に対する本剤の有効性及び安全性データは得られていないものの、第Ⅲ相試験における、非代償性肝硬変を除く B 型慢性肝疾患患者に対する本剤の有効性は TDF と同程度であり、安全性プロファイルも TDF と同様であったことを踏まえ、B 型非代償性肝硬変患者を対象とした TDF の臨床試験成績に基づき、本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

B 型非代償性肝硬変患者²⁴⁾に対する TDF の臨床試験 (Hepatology 2011; 53: 62-72) における投与 48 週時までの安全性の概要は、表 23 のとおりであった。死亡例、重篤例を含む有害事象が認められたものの、多くの事象は治験薬との関連が否定されており、TDF の安全性は忍容可能と考えられた。

表 23 投与 48 週時までの安全性の概要 (B 型非代償性肝硬変患者)

	TDF 群 ^{a)} (45 例)	エムトリシタビン/TDF 群 ^{a)} (45 例)	ETV 群 ^{a)} (22 例)
全有害事象	37 (82.2)	42 (93.3)	17 (77.3)
治験薬との関連が否定されなかった有害事象 (副作用)	8 (17.8)	7 (15.6)	2 (9.1)
死亡	2 (4.4)	2 (4.4)	2 (9.1)
重篤な有害事象	11 (24.4)	19 (42.2)	5 (22.7)
Grade 3 以上の有害事象 ^{b)}	14 (31.1)	9 (20.0)	5 (22.7)
中止に至った有害事象	3 (6.7)	2 (4.4)	2 (9.1)

例数 (%)

a) 用法・用量はそれぞれ TDF 300 mg QD、エムトリシタビン 200 mg/TDF 300 mg QD、ETV 0.5mg 又は 1.0mg QD をそれぞれ投与することとされた。

b) 有害事象の重症度は、Gilead Sciences, Inc. が設定した有害事象及び臨床検査値異常の重症度に関する評価尺度 (The Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events. National Institutes of Health. August, 2009. を一部改変) を用いて評価された。

また、投与 48 週時の HBV DNA 量が 69 IU/mL 未満となった被験者の割合は、TDF 群 70.5% (31/44 例)、エムトリシタビン/TDF 群 87.8% (36/41 例)、ETV 群 72.7% (16/22 例) で、ALT 正常化率は TDF 群 46.2% (12/26 例)、エムトリシタビン/TDF 群 64.0% (16/25 例)、ETV 群 41.2% (7/17 例) であった。

²⁴⁾ HBV DNA 量が 10³ copies/mL 以上、CL_{cr} 50 mL/min 以上及び Child-Pugh-Turcotte スコア 7 以上 12 以下の患者。

以上より、TDF は B 型非代償性肝硬変に対して忍容性は概ね良好であり、一定の有効性が示唆された。

なお、中等度又は重度肝機能障害被験者に TDF 300 mg を単回投与したときの TFV の血漿中薬物動態は、肝機能正常被験者と同程度であることが報告されている (Clin Pharmacokinet 2006; 45: 1115-24)。

以上より、①重度肝機能障害被験者に TAF 25mg を投与した際の TAF 及び TFV の血漿中薬物動態は肝機能正常被験者と比較して臨床的に意味のある差異は認められていないと考えたこと、②第Ⅲ相試験において非代償性肝硬変患者を除く B 型慢性肝疾患患者に対して本剤は TDF と同程度の有効性と良好な安全性が示唆されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照)、③TDF では B 型非代償性肝硬変患者にも、一定の有効性及び良好な忍容性が期待できることが示唆されていることから、本剤は B 型非代償性肝硬変患者に対しても一定の有効性と良好な忍容性が期待できると考えられる。

機構は、以下のように考える。

B 型非代償性肝硬変患者に対する本剤の安全性及び有効性については検討されていないが、重度肝機能障害を有する被験者に対する本剤の薬物動態、非代償性肝硬変患者を除く B 型慢性肝疾患患者を対象とした本剤の第Ⅲ相試験成績、B 型非代償性肝硬変患者を対象とした TDF の臨床試験成績に加え、国内診療ガイドライン (B 型肝炎治療ガイドライン 第 2.2 版) において、B 型非代償性肝硬変患者に対しては ETV 又は TDF が治療選択肢として記載されていることも踏まえると、本剤は B 型非代償性肝硬変患者に対しても一定の有効性と忍容性が期待できる可能性はあると考える。以上より、本剤の投与対象として B 型非代償性肝硬変患者を含めることは可能と判断した。ただし、B 型非代償性肝硬変患者に対する本剤の使用経験がないことから、B 型非代償性肝硬変患者に対して本剤を投与する際には、注意深く経過観察を行う等慎重に投与する必要がある。また、製造販売後において B 型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情報収集し、得られた情報は適切に医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.6 用法及び用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験 (0108 試験及び 0110 試験) における本剤の用量は、以下の検討結果を踏まえ、TAF 25 mg と設定した。

- 海外第 I 相試験において、ベースラインから投与 4 週後の血清中 HBV DNA の変化量 (中央値) は、TAF 8、25、40 及び 120 mg でそれぞれ -2.18、-2.05、-1.69 及び -2.15 \log_{10} IU/mL、TDF 300 mg では -2.31 \log_{10} IU/mL であり、4 週間の投与期間を通して、TAF 8~120 mg の範囲における HBV DNA の変化量は用量との関連は認められず、いずれの用量においても TDF の承認用量である TDF 300 mg による HBV DNA の変化量と同程度であった。
- 上記の試験結果から TAF 8 mg 投与時の有効性が示されたものの、医療現場では TAF の曝露量を低下させる併用薬が使用される可能性も考慮して、有効性が期待できる曝露量を維持するための方策として 8 mg は選択しなかった。
- HIV 感染症患者を対象とした第Ⅱ相試験において、TAF 25 mg 投与時の安全性は許容可能と考えられた。

以上の検討を踏まえて、B型慢性肝疾患患者を対象とした第Ⅲ相試験（0108試験及び0110試験）において、本剤の用法・用量として、TAF 25 mg QDと設定し、TDF 300 mg QDに対する非劣性が検証されたことから（7.R.2及び7.R.3参照）、本剤の申請用法・用量をTAF 25mg QDとした。

機構は、7.R.2及び7.R.3における検討並びに上記の申請者の説明を踏まえ、本剤の用法・用量を以下のとおり設定することは可能と判断した。

「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。」

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.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、以下のように計画している。

<特定使用成績調査>

- 調査目的：使用実態下における本剤の安全性及び有効性の検討
- 調査予定例数：500例（未治療例：約375例、既治療例：約125例）

【設定根拠】

調査の実施可能性及び脱落例（15%と仮定）を考慮して、一定の精度で本剤の安全性を評価することが可能と想定される目標例数として500例と設定。

- 観察期間：投与開始から144週間
- 調査期間：5年間（登録期間2年間）

また、本剤の製造販売後において、継続中の第Ⅲ相試験（0108試験及び0110試験）を、製造販売後臨床試験として、引き続き実施し、本剤の長期投与時（最長384週）の安全性及び有効性の検討を行う予定である。

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

- B型代償性肝硬変及びB型非代償性肝硬変患者における安全性及び有効性
- 腎機能障害患者における安全性及び有効性
- 骨関連の事象（骨密度のパラメータの変化を含む）、腎機能関連の事象及び肝機能障害（肝炎の増悪を含む）の発現状況
- 本剤長期投与時の肝線維化の進展抑制効果
- 耐性関連変異の発現状況及び耐性関連変異が本剤の有効性に及ぼす影響

なお、本剤の耐性関連変異の発現状況及び耐性関連変異が本剤の有効性に及ぼす影響については、公表文献も含め、引き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場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、専門協議で議論したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.1.2）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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の B 型慢性肝疾患患者に対する有効性は期待でき、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 B 型慢性肝疾患患者における新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

機構は、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と考える。

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 10 月 14 日

申請品目

[販 売 名]	ベムリディ錠 25 mg
[一 般 名]	テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
[申 請 者]	ギリアド・サイエンシズ株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 3 月 31 日

1. 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 日付け 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) に記載した論点（「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.5 効能・効果について」及び「7.R.6 用法・用量について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後に以下の点を追加で検討すべきと考える。

- B 型代償性肝硬変及び B 型非代償性肝硬変患者における安全性及び有効性
- 腎機能障害患者における安全性及び有効性
- 骨関連の事象（骨密度のパラメータの変化を含む）、腎機能関連の事象及び肝機能障害（肝炎の増悪を含む）の発現状況
- ベムリディ錠 25 mg 長期投与時の肝線維化の進展抑制効果
- 耐性関連変異の発現状況及び耐性関連変異がベムリディ錠 25 mg の有効性に及ぼす影響

機構は、以上の点について製造販売後に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た。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点におけるベムリディ錠 25 mg の医薬品リスク管理計画（案）について、表 24 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 25 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、提出された使用成績調査の骨子案を表 26、製造販売後臨床試験の計画を表 27 に示す。

表 24 医薬品リスク管理計画（案）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"> ・投与中止後の肝炎の急性増悪 ・腎毒性 ・骨関連の事象／骨密度減少 ・乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大 ・リポジストロフィー 	<ul style="list-style-type: none"> ・膵炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・長期使用時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における有効性 ・長期使用時の薬剤耐性 		

表 25 医薬品リスク管理計画（案）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"> ・市販直後調査 ・使用成績調査 ・製造販売後臨床試験^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査

a) 実施中の第Ⅲ相試験（GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験）を、ベムリディ錠 25 mg の承認取得後も製造販売後臨床試験として引き続き実施予定。

表 26 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下での安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	中央登録方式
対象患者	B 型慢性肝疾患患者
観察期間	投与開始から 144 週間
予定症例数	500 例
主な調査項目	患者背景、B 型代償性肝硬変及び B 型非代償性肝硬変患者における安全性及び有効性、腎機能障害患者における安全性及び有効性、骨関連の事象（骨密度のパラメータの変化を含む）、腎機能関連の事象及び肝機能障害（肝炎の増悪を含む）の発現状況

表 27 製造販売後臨床試験（GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験）

目的	ベムリディ錠 25 mg の長期投与時の有効性及び安全性の検討
対象患者	第Ⅲ相試験（GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験）に参加し、144 週目にベムリディ錠 25 mg 又はテノホビル ジソプロキシルマル酸塩の二重盲検投与を継続していた全ての被験者について、非盲検下でベムリディ錠 25 mg を最長 240 週間投与する。ただし、96 週目に非盲検下におけるベムリディ錠 25 mg にすでに割り付けられた被験者は、384 週目又は中止時まで、非盲検下におけるベムリディ錠 25 mg を継続投与する。
観察期間	二重盲検期の投与開始後 384 週間
目標例数	GS-US-320-0108 試験：390 例 GS-US-320-0110 試験：864 例
主な調査項目	長期投与時の有効性及び安全性

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。ベムリディ錠 25 mg は同一の有効成分を含有する「ゲンボイヤ配合錠」と効能・効果が異なる品目であるが、「ゲンボイヤ配合錠」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、「薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について（通知）」（平成 5 年 10 月 1 日付け薬新薬第 92 号）に従い、ベムリディ錠 25 mg の再審査期間は 5 年 10 カ月、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

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

[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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上