

ベムリディ錠 25 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ギリアド・サイエンシズ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ギリアド・サイエンシズ株式会社

ベムリディ錠 25 mg

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目 次

1.5.1	製品開発の根拠.....	3
1.5.1.1	はじめに	3
1.5.1.2	B 型慢性肝炎の疫学	3
1.5.1.3	B 型慢性肝炎の臨床経過	4
1.5.1.4	既存療法の限界－未だ満たされていない医療ニーズ	4
1.5.2	開発の経緯.....	6
1.5.2.1	品質に関する試験	8
1.5.2.2	非臨床試験	8
1.5.2.3	臨床試験	8
1.5.2.3.1	臨床薬理開発プログラム	8
1.5.2.3.2	用量の選択	9
1.5.2.3.3	臨床的有効性及び安全性開発プログラム.....	9
1.5.2.4	臨床データパッケージ	12
1.5.3	日本における本剤の臨床的位置づけ	14
1.5.4	参考文献.....	16

1.5.1 製品開発の根拠

1.5.1.1 はじめに

B 型慢性肝炎は、公衆衛生上の世界的な重要課題の一つであり、慢性肝疾患、肝硬変及び肝細胞癌（HCC）の主因の一つとされる。B 型肝炎ウイルス（HBV）は周産期感染や経皮感染、性的曝露により容易に伝染する {35951}。HBV への急性感染後、成人の 5%~10%、小児の最大 90%では感染を排除するのに十分な免疫応答が起こらず、これらは HBV 持続感染患者へと移行する {3273}。B 型慢性肝炎を発症すると、肝硬変、肝代償不全及び HCC 発症の重大なリスクにさらされ、有効な治療を施さない場合、患者の 15%~40%が上記肝疾患へと進展する {34610}, {10952}。肝癌は世界的にがん関連死の第 3 位を占めており、中でも HBV の高度感染地域では最も重大な疾病負担となっている {36493}。

1.5.1.2 B 型慢性肝炎の疫学

最近の報告では、現在、推定 HBV 感染者 [B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBs 抗原）陽性] 数は 2 億 5 千万~3 億 5 千万人にのぼるとされ、全世界での有病率は 3.6%に相当する。有病率には著しい地理的多様性がみられ {35951}, {36494}、英国、カナダ、トルコ、中国及び南スーダンの有病率は、それぞれ 0.01%、0.76%、4.0%、5.5%及び 22.4%と報告されている {36494}。2013 年、HBV 感染症及び関連合併症による死者数は推定で 68 万 6000 人にのぼり、世界的には死因上位 20 位以内に位置する {36495}, {25034}。多くの国で HBV ワクチン接種プログラムが実施されているにもかかわらず、有病率が低い地域でさえ、新規の HBV 感染例が依然報告される状況にある。世界保健機関（WHO）の推定では、全世界での急性臨床症例数は毎年 4 百万人を上回り {35951}、Centers for Disease Control and Prevention の推定では米国における急性感染例は年間約 2 万人に達する {35935}。

HBV ジェノタイプの分布には地理的多様性がみられ、欧州、ロシア、インド及び北米においてはジェノタイプ A 及び D が最もよくみられる。東アジアではジェノタイプ B 又は C の B 型慢性肝炎患者が最も多いが、西~中央アフリカではジェノタイプ E が最も多い {24601}。HBV ジェノタイプは、治療への反応性や HCC 発症を含む疾患増悪のリスクに対し、影響を及ぼす可能性がある。

日本国内では約 150 万人の HBV キャリアが存在し、国内においても HCC 及び肝不全の重要な成因の 1 つとみなされている {26351}。この国内での推定患者数については、最近の調査でも確認されている（42 試験のデータに基づいて B 型慢性肝炎の有病率を調査した結果 1.02%であり、推定で 129 万 4431 人の B 型慢性肝炎患者が存在する） {36494}。日本ではここ数年、対象を限定して予防接種が行われており、HBV 低感染度とされ、今日では、母子感染が主な感染ルートとなっている {25984}。国内ではジェノタイプ C が最も多く、次いでジェノタイプ B がみられる。HBV ジェノタイプ C は疾患の増悪及び HCC 発症リスクが高いとされるが {39687}、HCC 発症に対する

生涯的リスクはジェノタイプ B と C で差はないとの報告もみられる {4198}。疫学的調査研究により、若年成人の間で主に性的接触に起因する B 型急性肝炎の増加傾向が示されている。これらの症例の大半はジェノタイプ C によるものとされるが、最近では欧米人との接触機会の増大によりジェノタイプ A の感染例が増加している {26350}。TAF の第 3 相試験 GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 に登録された日本人被験者集団ではジェノタイプ C の HBV 感染症が最も多く（TAF 群 96.4%、TDF 群 88.2%）、非日本人（TAF 群 44.9%、TDF 群 44.3%）及び全体集団（TAF 群 48.3%、TDF 群 46.1%）に比べて高い割合を占めた。

1.5.1.3 B 型慢性肝炎の臨床経過

HBV 感染症の臨床経過は極めて多様であり、感染時の年齢、免疫状態、免疫により感染が認識されるまでの期間などいくつかの因子に依存する。病期は大きく急性期と慢性期に区別される。HBV 感染症の急性期は感染後 6～24 週に始まる。急性期の感染例の多くは無症候であるが、悪心、嘔吐、食欲不振、頭痛、黄疸及びアミノトランスフェラーゼ上昇を伴う場合もある。また、少数であるものの急性肝炎からの劇症化もみられるが、急性肝炎から死に至る例は極めてまれである。急性感染期のみの一過性感染後は終生にわたって免疫を獲得し、血清中に抗 B 型肝炎抗体を認める。表 1 に成人及び新生児の急性期 HBV 感染症の主な症状を示す {10709}。

表 1 成人及び小児の急性 HBV 感染症の経過

Feature	Adults	Neonates
Asymptomatic	50-70%	~90%
Symptomatic	30-50%	~10%
Fulminant hepatitis	<1%	<1%
Full recovery with permanent immunity (anti-HBs antibodies)	~90%	~10%

急性期からの回復が得られなかった患者では、持続感染により慢性期 HBV 感染症へと移行する。慢性期は肝の進行性の炎症を特徴とし、肝炎として診断されるまでに数十年を要する場合がある。この期間に特徴的な免疫学的特性として血清中に HBs 抗原が検出される。血清 HBs 抗原陽性の患者は全て感染能を有しており、全ての慢性 HBV 感染患者は HBs 抗原陽性である。慢性 HBV 感染患者のうち年間約 2%では活動性感染状態からの寛解が得られ、HBs 抗原の消失に至る。一方、持続感染例では徐々に肝機能は低下し、しばしば肝硬変や HCC へと進展する。

1.5.1.4 既存療法の限界－未だ満たされていない医療ニーズ

現在、B 型慢性肝炎に対する承認済みの治療法としては、インターフェロン（IFN）製剤の注射と経口抗ウイルス薬（OAV）の 2 つの選択肢が存在する。これらのうち OAV による治療の方が、

B 型慢性肝炎患者における高度のウイルス抑制及び維持がより高い確率で達成される。核酸系逆転写酵素阻害剤 [N(t)RTI] の開発は、B 型慢性肝炎の治療に画期的進歩をもたらした。N(t)RTI はウイルス複製を効果的に抑制し、長期合併症に対するリスクを低減する {34610}, {24192}。N(t)RTI のうち、ラミブジン (LAM)、telbivudine (TBV) 及びアデホビル ピボキシル (ADV) は、ウイルス耐性出現に対する障壁が低いことから、B 型慢性肝炎の長期治療ではその有用性は限定的である {21827}, {22036}。エンテカビル (ETV) は、未治療の患者では耐性発現率は低いものの、長期投与では、ETV 耐性の累積発現率は特に LAM 不応例では著しく増加し、6 年間の投与で最大 57% の患者で感受性の低下を示した {37860}。対照的に、テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩 (TDF、国内販売名テノゼット®) に対する耐性は、これまでのところ B 型慢性肝炎患者に対する 8 年間の投与で報告されていない {32026}, {32029}。

テノホビル (TFV) は HBV 及びヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) の逆転写酵素を阻害する核酸アナログであり、経口バイオアベイラビリティは限定的である。TDF は TFV の経口プロドラッグであり、HIV-1 感染症治療薬として 2001 年に米国で初めて承認され、他の抗レトロウイルス (ARV) 薬との併用で投与される。B 型慢性肝炎に対しては単独療法として 2008 年 (トルコ) に初めて承認された。現在、TDF は米国、カナダ、欧州、日本、台湾、韓国及び中国を含む 165 カ国以上で承認されており、最初の販売承認以降、HBV 及び HIV-1 感染症に対し全世界で 330 万患者・年を超える使用経験を有する。TDF は、海外の主要な治療ガイドラインにおいて B 型慢性肝炎治療の第一選択薬とされている {22036}, {21827}, {26899}, {37770}。しかしながら、その高い有効性に対し、一部の患者では TDF の使用に関連する腎毒性及び骨関連毒性のリスクが増大する。

最新の B 型慢性肝炎に対する国内の治療ガイドラインでは、厚生労働省 (MHLW) の研究班及び日本肝臓学会 (JSH) による両ガイドラインともに、HBV DNA $\geq 4 \log_{10}$ copies/mL かつ血清 ALT ≥ 31 U/L の患者に対し、ペグインターフェロン (Peg-IFN) 又は耐性の出現しにくい経口核酸アナログ (ETV 又は TDF) による治療を推奨している。HBV DNA 陽性 (MHLW のガイドラインでは HBV DNA $\geq 2.1 \log_{10}$ copies/mL) の肝硬変を有する患者は、ALT 値を問わず、治療対象とするが、経口核酸アナログによる治療を推奨している。肝硬変を有する患者に対する IFN 製剤の有効性及び安全性は確認されておらず、また、非代償性肝硬変の患者に対しては禁忌である {39687}, {38578}。

B 型慢性肝疾患治療薬としての TDF (テノゼット®) は、国内では 2014 年 3 月に承認された。海外において非日本人被験者を対象にギリアド社によって実施された TDF の完了済み及び進行中であった第 2 相及び第 3 相試験に加え、日本人被験者を対象に実施した 2 つのブリッジング試験の Week 24 時点の結果に基づいて国内承認申請が行われた。LOC115409 試験は、プロスペクティブ、二重盲検試験で、主に未治療被験者を対象に TDF と ETV の比較を行った。LOC115912 試験は、ウイルス血症を伴う既治療例を対象とした切替え試験で、LAM + ADV による治療不成功例は TDF + LAM 投与群に、ETV + ADV 又は ETV 単剤による治療不成功例は TDF + ETV 投与群に割り付けた。これら試験の結果は、未治療及び既治療の非日本人被験者を対象に TDF を投与して得ら

れた結果と一致していた。これらの試験結果を反映し、MHLW ガイドラインでは、LAM 又は LAM + ADV による治療不成功例については TDF への切替を推奨している。ETV に対する耐性は他の OAV よりも出現しにくい、ETV 治療不成功例に対しては TDF への切替えが、TDF 単剤で効果不十分の場合には TDF の ETV への上乗せ投与が推奨されている {38578}。

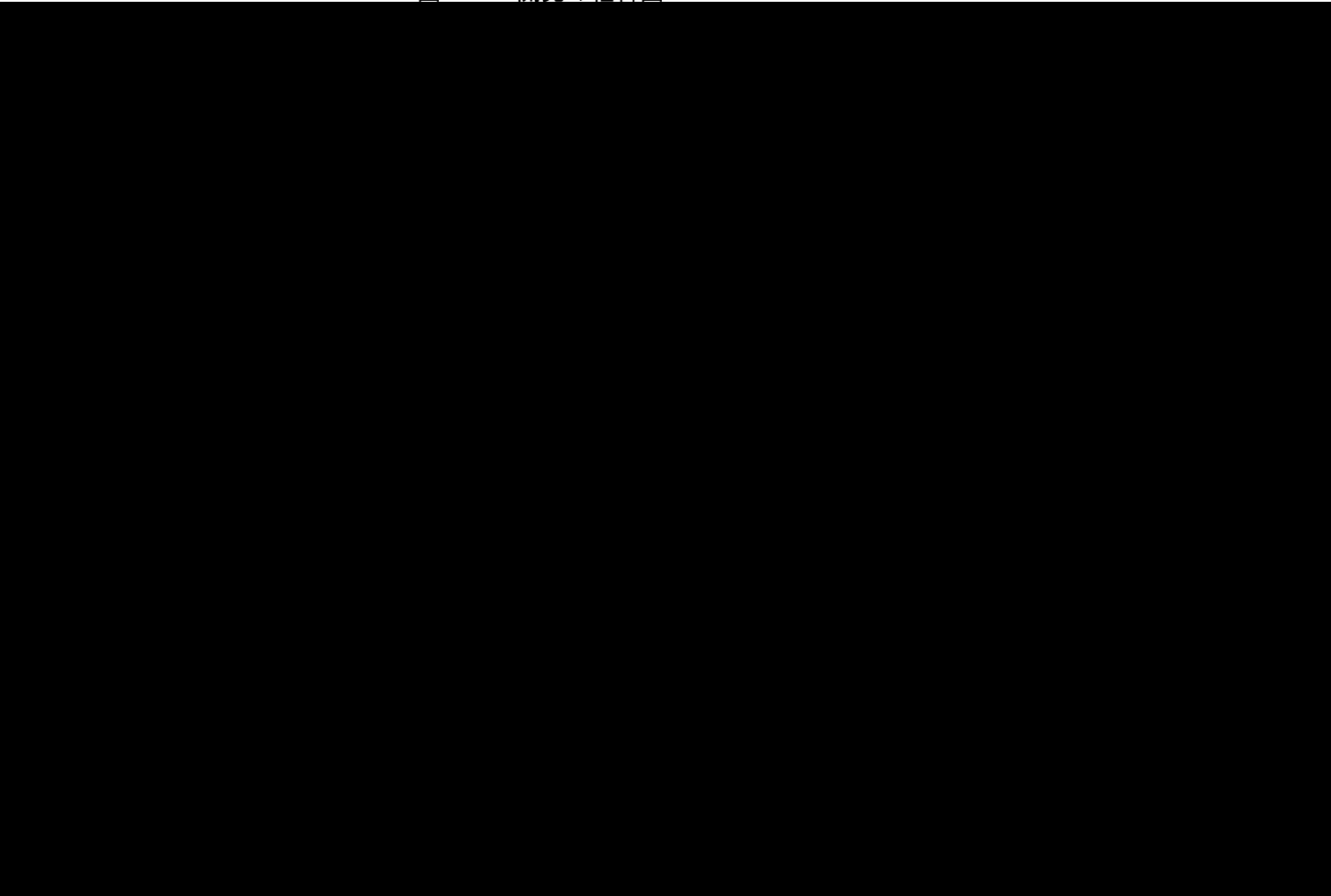
1.5.2 開発の経緯

テノホビル アラフェナミド (TAF) は、TFV のホスホンアミデートで修飾したプロドラッグである。TAF は血漿中において TDF より安定であり、活性リン酸化代謝物であるテノホビル二リン酸 (TFV-DP) を標的細胞 (HBV 感染肝細胞及び HIV 感染リンパ系細胞) 内により高い濃度で送達することが可能で、治療用量では TFV の循環濃度は TDF と比較して約 90% 低く抑えられる {23907}, {34720}, {34321}, {25765}。TAF に特有のこの代謝特性により、TDF と比べて優れた安全性プロファイルが期待される。このコンセプトは未治療の HIV-1 感染被験者 1733 例の大規模データセットによる最近の結果からも裏付けられており、エルビテグラビル (EVG) / コビススタット (COBI) / エムトリシタビン (FTC) / TAF 配合錠 (E/C/F/TAF ; Genvoya[®]) 又は EVG / COBI / FTC / TDF 配合錠 (E/C/F/TDF ; Stribild[®]) のいずれかの投与群に被験者をランダム割付けし、48 週間の投与後、骨密度及び腎機能の低下は E/C/F/TAF 群では E/C/F/TDF 群に比較して顕著に軽減された {34827}。

本製造販売承認申請の根拠となる資料に関する開発の経緯図を図 1 に示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ベムリディ錠 25 mg

図 1 開発の経緯図

			
規格	申請製剤		
安定性	製剤		
薬理	効力を裏付ける試験		
	副次的薬理試験		
	安全性薬理試験		
	薬力学的薬物相互作用試験		
非臨床薬物動態	吸収、分布、代謝、排泄		
毒性	単回（ラット、イヌ）		
	反復（マウス、ラット、イヌ、サル）		
	遺伝毒性		
	生殖発生毒性（ラット、ウサギ）		
	局所刺激性		
	その他		
臨床	薬物動態（日本人対白人）（1試験）		
	第3相、国際共同（2試験）		
	第1相、海外（25試験）		

1.5.2.1 品質に関する試験

原薬である TAF フマル酸塩については、原薬等登録原簿を利用する。

製剤の処方及び製造工程の選択は、TAF フマル酸塩の生物薬剤学的特性及び化学的安定性に基づき実施し、規格及び試験方法は、20 年 月に開発を開始し、20 年 月に確立した。

また、長期保存試験、加速試験、光安定性試験及び苛酷試験を含む製剤の安定性試験はすべて外国で実施した。これまでに得た安定性試験結果に基づき、有効期間は室温で 36 箇月と設定した。なお、製剤の長期保存試験は現在継続中である。

1.5.2.2 非臨床試験

TAF の開発をサポートするため、TAF、TDF 及び TFV を用いた薬理試験（効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、薬力学的薬物相互作用試験、安全性薬理試験）、薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄、薬物動態学的薬物相互作用試験）及び毒性試験（単回及び反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、抗原性試験、不純物に関する毒性試験）を実施した。

TAF は *in vitro* 及び *in vivo* において標的細胞内に効率的に取り込まれ、速やかに TFV に加水分解された後、リン酸化されて活性代謝物である TFV-DP に代謝された。TFV-DP は HBV 逆転写酵素を阻害して、ウイルスのデオキシリボ核酸（DNA）鎖の伸長を停止させる。ヒト肝細胞株において、TAF は野生型ジェノタイプ A～H HBV 臨床分離株に対していずれも強力な抗 HBV 活性を示した。

TFV-DP はほ乳類 DNA ポリメラーゼ α 、 β 、 δ 、 ε 及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ に対して極めて弱い阻害作用しか持たず、TDF 及び TFV はいずれもリガンドの宿主タンパク質への結合に対して阻害又は活性化作用を示さなかった。また、TAF は N(t)RTI に関連したミトコンドリア毒性を引き起こす可能性は低いことが示唆された。一連のヒト細胞株及び初代細胞を用いた *in vitro* 試験から、TAF による細胞毒性は低いと考えられた。

In vitro 薬力学的薬物相互作用試験では、TFV 及び既存の N(t)RTI との併用により相加的～弱い相乗的な抗 HBV 作用が認められ、拮抗作用は認められなかった。

これら一連の非臨床薬力学的試験の結果から、TAF は HBV 感染に対する有効な治療薬となることが期待される。また、安全性薬理、薬物動態及び毒性試験では、本剤の臨床使用における懸念を示唆する結果は得られなかった。TAF の非臨床試験結果の詳細は、第 2.4 項 非臨床試験の概括評価を参照のこと。

1.5.2.3 臨床試験

1.5.2.3.1 臨床薬理開発プログラム

TAF の臨床薬理学的特性は、TAF 単剤、又は TAF を FTC/TAF (F/TAF)、FTC／リルピビルン (RPV)／TAF (FTC/RPV/TAF) 及び E/C/F/TAF 配合錠の一部として投与した臨床試験を通じて十分に評価されている。これらの包括的プログラムにより、今般の承認申請を支持する TAF の薬物動態 (PK)

学的及び薬力学（PD）的データの特徴付けが行われた。計 15 試験が TAF 単剤により、13 試験が F/TAF、R/F/TAF 又は E/C/F/TAF により実施された。上記以外に、国内臨床データパッケージには、医薬品第 II 相試験終了後相談（#XXXXXXXXXX）時の PMDA の助言に基づき、E/C/F/TAF の第 2 相試験（GS-US-292-0102）を含む。TAF の臨床薬理に関する情報を提供する TAF 単剤及び TAF を含有する配合錠で実施された試験の要約は、第 2.7.2 項に示した。

1.5.2.3.2 用量の選択

TAF 25 mg 用量が、HBV DNA 低下量、TFV 全身曝露量及び安全性プロファイルに基づき、2 つの第 3 相非劣性試験で使用する用量として選択された。第 1b 相試験 GS-US-320-0101 では、B 型慢性肝炎被験者に対し TAF 8、25、40 又は 120 mg を 28 日間投与したとき、HBV DNA 低下量は同様であり、用量効果がないことが示唆された。また、これら TAF 用量による HBV DNA 低下量は、B 型慢性肝炎に対する TDF の承認用量である TDF 300 mg 用量による HBV DNA 低下量と同程度であった。TAF 25 mg 群の TFV の全身曝露量は、TDF 300 mg 群と比較して低く（約 92% の低下）、GS-US-120-0104 試験で TAF 25 mg が投与された HIV 感染被験者でのデータと一致していた。

また、B 型慢性肝炎の第 3 相試験での用量 TAF 25 mg は、治療効果として等価である TAF 用量（E/C/F/TAF 配合錠の一成分として 10 mg）により実施された第 2 相試験 GS-US-292-0102 における未治療の HIV 感染被験者で観察された TAF の安全性プロファイルも考慮して選択された {30895}。

TAF の血漿中曝露量と有効性との PK/PD 相関も、第 3 相 GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験の母集団 PK データを用いて検討された。その結果、TAF 曝露量のレベルによらず、ウイルス学的抑制（Week 48 時点で HBV DNA < 29 IU/mL）に差はみられず、曝露量-応答関係にいかなる傾向も認められなかった。

日本での TAF 25 mg 錠の開発及び承認申請を支持する目的で実施された、日本人を対象とした薬物動態試験（GS-US-320-1228 試験）の結果は、TAF 25 mg 投与後の TAF 及び TFV の PK が日本人及び非日本人の健康被験者間で概して同様であり、日本人患者に対する TAF 25 mg の投与を支持するものであった。

1.5.2.3.3 臨床的有效性及び安全性開発プログラム

TAF 25 mg の有効性及び安全性は、B 型慢性肝炎被験者を対象とした 2 つの第 3 相試験（GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110）で評価された。GS-US-320-0108 試験では、B 型肝炎ウイルス e 抗原（HBe 抗原）陰性の B 型慢性肝炎被験者を対象として、TAF 25 mg 1 日 1 回と TDF 300 mg 1 日 1 回の 48 週間投与について比較した。GS-US-320-0110 試験では、HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎被験者を対象として、TAF 25 mg 1 日 1 回と TDF 300 mg 1 日 1 回の 48 週間投与について比較した。両第 3 相試験ともに主要評価項目（Week 48 時点における血漿中 HBV DNA < 29 IU/mL の被験者の割合）を達成した。

表 2 に、これら第 3 相試験のデザインの概要を示す。表 3 には、これら第 3 相試験の主要な有効性及び安全性パラメータの要約を示す。

表 2 TAF の承認申請を裏付ける臨床試験

Study	Study Design	Treatment Regimen (Number of Subjects ^a)	Data Presented	CSR and Narrative Locations
GS-US-320-0108	Phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of TAF vs TDF in HBeAg-negative subjects with CHB	TAF 25 mg once daily (N = 285) TDF 300 mg once daily (N = 140)	Week 48 efficacy, PK, and safety	CSR: GS-US-320-0108 Narrative: m2.7.3, Section 2.1
GS-US-320-0110	Phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of TAF vs TDF in HBeAg-positive subjects with CHB	TAF 25 mg once daily (N = 581) TDF 300 mg once daily (N = 292)	Week 48 efficacy, PK, and safety	CSR: GS-US-320-0110 Narrative: m2.7.3, Section 2.2

CHB: chronic hepatitis B, CSR: clinical study report

a Subjects included in the Safety Analysis Set (subjects who were randomized and received at least 1 dose of study drug).
Source: GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 3 and GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 3

表 3 GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: 有効性及び安全性パラメータの要約

	GS-US-320-0108				GS-US-320-0110			
	TAF 25 mg		TDF 300 mg		TAF 25 mg		TDF 300 mg	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Virologic Suppression at Week 48								
HBV DNA < 29 IU/mL	285	268 (94.0%)	140	130 (92.9%)	581	371 (63.9%)	292	195 (66.8%)
Difference in Proportion (95% CI) ^b	1.8% (−3.6% to 7.2%)				−3.6% (−9.8% to 2.6%)			
P-Value	0.47				0.25			
ALT Normalization at Week 48								
Central Laboratory Criteria	236	196 (83.1%)	121	91 (75.2%)	537	384 (71.5%)	268	179 (66.8%)
Difference in Proportion (95% CI) ^b	8.0% (−1.3% to 17.2%)				4.6% (−2.3% to 11.4%)			
P-Value ^c	0.076				0.18			
AASLD Criteria ^d	276	137 (49.6%)	138	44 (31.9%)	572	257 (44.9%)	290	105 (36.2%)
Difference in Proportion (95% CI) ^b	17.9% (8.0% to 27.7%)				8.7% (1.8% to 15.6%)			
P-Value ^c	< 0.001				0.014			
Serology at Week 48								
HBsAg Loss	281	0	138	0	576	4 (0.7%)	288	1 (0.3%)
HBsAg Seroconversion	281	0	138	0	576	3 (0.5%)	288	0
HBeAg Loss	NA	NA	NA	NA	565	78 (13.8%)	285	34 (11.9%)
HBeAg Seroconversion	NA	NA	NA	NA	565	58 (10.3%)	285	23 (8.1%)
			GS-US-320-0108 and GS-US-320-0110					
			N	TAF 25 mg	N	TDF 300 mg	P-Value	
Bone Safety Parameters at Week 48								
Mean (SD) Percentage Change in Hip BMD ^a			807	−0.163 (2.2437)	404	−1.860 (2.4525)	< 0.001 ^e	
Subjects with > 3% Decrease in Hip BMD, n (%)			807	68 (8.4%)	404	108 (26.7%)	< 0.001 ^f	
Subjects with > 3% Increase in Hip BMD, n (%)			807	55 (6.8%)	404	8 (2.0%)	< 0.001 ^f	
Mean (SD) Percentage Change in Spine BMD ^a			814	−0.570 (2.9147)	407	−2.366 (3.2051)	< 0.001 ^e	
Subjects with > 3% Decrease in Spine BMD, n (%)			814	159 (19.5%)	407	155 (38.1%)	< 0.001 ^f	
Subjects with > 3% Increase in Spine BMD, n (%)			814	89 (10.9%)	407	11 (2.7%)	< 0.001 ^f	
Renal Safety Parameters at Week 48								
Mean (SD) Change in Serum Creatinine (mg/dL) ^a			828	0.010 (0.1140)	418	0.024 (0.0974)	0.012 ^g	
Median (Q1, Q3) Change in eGFR _{CG} (mL/min)			827	−1.2 (−8.4, 7.5)	417	−5.4 (−12.0, 3.0)	< 0.001 ^h	

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases, BMD: bone mineral density, CI: confidence interval, DNA: deoxyribonucleic acid, NA: not applicable, SD: standard deviation

- a After the noninferiority of the primary efficacy endpoint was established, multiplicity adjustments were performed for the following key secondary safety endpoints with a fallback procedure in the sequential order and using the weights with prespecified 2-sided alpha levels: hip BMD (weight = 0.4, alpha = 0.02); spine BMD (weight = 0.2, alpha = 0.01); serum creatinine (weight = 0.4, alpha = 0.02); and treatment-emergent proteinuria (weight = 0, alpha = 0; not shown).
- b Difference in the proportion between treatment groups and its 95% CI were calculated based on the Mantel-Haenszel proportions adjusted by baseline HBV DNA categories and OAV treatment status strata.
- c P-value was calculated from the Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by baseline HBV DNA categories and OAV treatment status strata.
- d AASLD criteria are ≤ 30 U/L for males and ≤ 19 U/L for females {37770}.
- e P-value was calculated from the ANOVA model including treatment as a fixed effect.
- f P-values were calculated from the Cochran-Mantel-Haenszel test for ordinal data (row mean scores differ statistic was used).
- g P-value was calculated from the ANCOVA model including treatment as a fixed effect and baseline serum creatinine as a covariate.
- h P-value was calculated from the 2-sided Wilcoxon rank sum test to compare the 2 treatment groups.

All changes were change from baseline at Week 48.

Source: TAF Week 48 ISE, Table 1; TAF Week 48 ISS, Tables 23.1.2, 23.2.2, 25.1, 25.2, 31.2, and 32.1 and Request 7633

Tables 2.1 and 2.2; GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Tables 19.1, 20.1, 23.1.1 and 23.2.1; GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Tables 19.1, 20.1, 23.1.1 and 23.2.1

ギリアド社は TAF の国内開発を裏付けるため、代償性肝硬変を含む未治療及び既治療の B 型慢性肝炎被験者を対象に TAF の抗ウイルス有効性及び安全性を評価するようデザインされた二つの

TAF の第 3 相試験 GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 に日本からも被験者を組み入れた。
GS-US-320-0108 試験では、17 カ国 105 施設で被験者の登録が行われ、本試験にランダム化され治験薬が投与された 425 例のうち 178 例 (41.9%) が香港、日本、韓国及び台湾を含む東アジアからの登録であった (TAF 群 114 例及び TDF 群 64 例)。国内からは 11 施設より 27 例 (6.4%) の組入れが行われた (TAF 群 21 例及び TDF 群 6 例)。GS-US-320-0110 試験では、19 カ国 161 施設で被験者の登録が行われ、本試験にランダム化され治験薬が投与された 873 例のうち 432 例 (49.5%) が上記にシンガポールを加えた東アジアからの登録であった (TAF 群 287 例及び TDF 群 145 例)。国内からは 46 例 (5.3%) の組入れが行われた (TAF 群 35 例及び TDF 群 11 例)。したがって、本剤の国内承認申請の裏付けとして、TAF の第 3 相試験に計 73 例の被験者が日本人集団として含まれており、全体集団に対して 5.6%に相当する。

1.5.2.4 臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージには、TAF 単剤での 15 試験 (国際共同臨床第 3 相試験 2 試験及び海外第 1 相試験 13 試験) 及び TAF 配合剤での 13 試験 (いずれも海外第 1 相試験) を含めている (表 4)。

表 4 TAF の臨床データパッケージ

TAF 単剤		
相	評価資料	参考資料
1	GS-US-120-0107 QT/QTc 間隔 健康被験者	GS-US-120-0109 マスバランス及び忍容性 健康被験者
	GS-US-320-1228 内因性要因 (人種、民族) の PK への影響	GS-US-120-0104 患者における PD、PK/PD HIV 感染患者
	GS-US-320-0101 患者における PD、PK/PD CHB 患者	GS-US-120-0108 内因性要因 (腎障害) の PK への影響 腎障害患者
		GS-US-120-0114 内因性要因 (肝障害) の PK への影響 肝障害患者
		GS-US-320-1615 内因性要因 (肝障害) の PK への影響 肝障害患者
		GS-US-320-1382 外因性要因 (食事) の PK への影響 健康被験者
		GS-US-120-0117 外因性要因 (薬物相互作用) の PK への影響 健康被験者
		GS-US-120-0118 外因性要因 (薬物相互作用) の PK への影響 健康被験者

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ベムリディ錠 25 mg

		GS-US-120-1538 外因性要因（薬物相互作用）の PK への影響 健康被験者 GS-US-120-1554 外因性要因（薬物相互作用）の PK への影響 健康被験者
3	GS-US-320-0108 有効性、安全性、患者における PK CHB 患者 GS-US-320-0110 有効性、安全性、患者における PK CHB 患者	
TAF as a part of FDC products		
1		GS-US-292-0103 BA 健康被験者 GS-US-311-1088 BE 健康被験者 GS-US-311-1473 BE 健康被験者 GS-US-292-0110 外因性要因（食事）の PK への影響 健康被験者 GS-US-311-1386 外因性要因（食事）の PK への影響 健康被験者 GS-US-292-0101 外因性要因（薬物相互作用）の PK への影響 健康被験者 GS-US-292-1316 外因性要因（薬物相互作用）の PK への影響 健康被験者 GS-US-311-0101 外因性要因（薬物相互作用）の PK への影響 健康被験者 GS-US-311-1387 外因性要因（薬物相互作用）の PK への影響 健康被験者 GS-US-311-1388 外因性要因（薬物相互作用）の PK への影響 健康被験者 GS-US-366-1689 外因性要因（薬物相互作用）の PK への影響 健康被験者

		GS-US-311-1790 外因性要因（薬物相互作用）の PK への影響 健康被験者
		GS-US-342-1167 外因性要因（薬物相互作用）の PK への影響 健康被験者

1.5.3 日本における本剤の臨床的位置づけ

日本国内の B 型慢性肝炎患者は高齢で、IFN 及び／又は ETV による治療歴を有する割合が高く、既治療の患者が多い傾向にあり、肝硬変や HCC の発症を含め、肝疾患の進行例が多くみられる。これらの患者では合併症（高血圧、糖尿病、心血管疾患等）が高い頻度で認められるため、TDF の投与に伴う骨及び腎に対する毒性の発症リスクは高いと考えられる。また、これら患者の一部は、当初 B 型慢性肝炎に対して LAM による治療を長期に渡り継続しており、LAM に対する耐性例や、ETV に対する治療効果の低い症例が存在する。そのため、TDF の国内臨床試験の結果を反映し、MHLW のガイドラインでは、LAM 又は LAM + ADV による治療不成功例については TDF への切替えを推奨している。ETV に対する耐性は他の OAV よりも出現しにくい、ETV 治療不成功例に対しては TDF への切替えが、また、TDF 単剤で効果不十分の場合には TDF の ETV への上乗せ投与が推奨されている {38578}。

重要な点として、TAF の第 3 相試験（GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110）の治験実施計画書では、HBV DNA 量（ $\geq 20,000$ IU/mL）かつ ALT 値（男性 > 60 U/L、女性 > 38 U/L）が高値の患者を登録対象として規定しており、これは海外の主要な治療ガイドライン及び国内の治療ガイドラインで推奨される治療対象と一致している。また、肝生検に代えて、FibroTest を用いてベースライン及び Week 48 時点の肝線維化の程度を評価した。両試験ともに、日本人集団での TAF 群で観察された HBV DNA 抑制率は、非日本人集団及び全体集団と類似していた。ALT 正常化は副次的評価項目として検討された。TAF の臨床試験では、ALT 正常化率は中央検査機関及び American Association for the Study of Liver Diseases（AASLD）（男性 ≤ 30 U/L、女性 ≤ 19 U/L）の 2 つの基準によって評価された。ALT 正常化に関する AASLD の基準値は、国内の JSH 及び MHLW のガイドラインで推奨される基準値と同様であり、特に男性については完全に一致する。女性については、AASLD の基準値は JSH 及び MHLW のガイドラインの基準値に比べ、より厳格な低い値を規定している {39687}, {38578}。ALT 正常化を達成した被験者の割合は、中央検査機関及び AASLD のいずれの基準で評価した場合にも、TAF 群の方が TDF 群よりも高く、AASLD 基準で評価した場合は統計学的に有意な差が認められた。Week 48 時点の ALT 正常化率（中央検査機関又は AASLD の基準を問わず）は、いずれの投与群についても日本人集団の方が他の集団よりも高かった。GS-US-320-0110 試験において HBe 抗原消失及び HBe 抗体へのセロコンバージョンに至った被験者の割合は、日本人集団では TAF 群の方が TDF 群に比べ高かった。GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験における日本人集団での BMD の変化率は、寛骨及び脊椎ともに TAF 群の方

が TDF 群よりも小さく、血清クレアチニン及び推定糸球体濾過率（ $eGFR_{CG}$ ）の変化量は TAF 群の方が TDF 群よりも小さかった。

以上、TAF の改善された骨の安全性プロファイルは、B 型慢性肝疾患治療で長期にわたり投与される経口抗ウイルス剤として特に重要であり、骨粗鬆症性骨疾患のリスクを有する患者（閉経後の婦人等）や高齢患者では特に有用と考えられる。また、TAF 群では、寛骨及び脊椎 BMD 並びに骨代謝に関連する臨床検査値の変化はわずかであったことから、骨パラメータに関する投与中のモニタリングは不要と考えられる。また、TAF の改善された腎の安全性プロファイルは、B 型慢性肝疾患治療で長期にわたり投与される経口抗ウイルス剤として特に重要であり、特に併存疾患（高血圧、糖尿病等）のある患者等、腎機能障害のリスクのある患者や加齢により $eGFR$ の低下のみられる高齢患者に対しては特に有用と考えられる {39731}。また、TAF の改善した薬物動態学的プロファイルにより、TAF 25 mg の投与では腎機能障害のある患者に対する用量調節は不要であり、頻回の腎モニタリングも不要となり投与に際する煩雑性が軽減されることから、TAF は患者及び医師の双方に対し有益である。

結論として、TAF は、日本人の B 型慢性肝疾患患者の治療に対する未だ満たされていない医療ニーズを充足する可能性を有する。TAF の第 3 相試験 GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 における主要評価項目（Week 48 時点で HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満）について、日本人集団での TAF 群の結果は、非日本人及び全体集団での結果と類似していた。両試験ともに Week 48 時点の ALT 正常化率（中央検査機関又は AASLD の基準を問わず）は、いずれの投与群についても日本人集団の方が非日本人及び全体集団よりも高かった。Week 48 時点の寛骨及び脊椎の BMD の平均変化率は、日本人集団において TAF 群では TDF 群に比べてわずかな減少であった。Week 48 時点のベースラインからの血清クレアチニンの平均変化量及び $eGFR_{CG}$ の変化量の中央値の結果は、TAF 群では TDF 群に比べて、血清クレアチニンの上昇及び $eGFR_{CG}$ の低下はわずかであった。

TAF の開発により、B 型慢性肝疾患に対するより安全で、簡便な、有効性の高い OAV がもたらされ、既存の推奨治療法と比較して、LAM による治療歴を有する患者を含め、より幅広い患者集団に対する長期投与が可能となる。TAF の開発により、B 型慢性肝疾患に対する治療は重要な進歩を遂げることとなる。

以上、TAF の非臨床及び臨床開発プログラムで得られたデータに基づき、ギリアド社は、今般、B 型慢性肝疾患に対する治療薬としてテノホビルアラフェナミド（TAF）25 mg 経口用錠剤の製造販売承認申請を以下の内容で行うものとする。

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 アラフェナミドとして 1 回 25mg を 1 日 1 回経口投与する。

参考文献

- 3273** Zuckerman AJ. Progress towards the comprehensive control of hepatitis B. Gut 1996;38 (2):S1. (第 5.4.99 項)
- 4198** Sumi H, Yokosuka O, Seki N, Arai M, Imazeki F, Kurihara T, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. Hepatology. 2003 Jan;37(1):19-26. (第 5.4.78 項)
- 10709** World Health Organization (WHO). Hepatitis B, World Health Organization, Department of Communicable Disease Surveillance and Response 2002. (第 5.4.103 項)
- 10952** Wright TL. Introduction to chronic hepatitis B infection. Am J Gastroenterol 2006;101:6. (第 5.4.95 項)
- 21827** Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HLY, Chien RN, Liu CJ, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. Hepatol Int 2012;6:531-61. (第 5.4.49 項)
- 22036** European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection [published version]. J Hepatology 2012;57:167-85. (第 5.4.24 項)
- 23907** Babusis D, Phan TK, Lee WA, Watkins WJ, Ray AS. Mechanism for Effective Lymphoid Cell and Tissue Loading Following Oral Administration of Nucleotide Prodrug GS-7340. Mol Pharm 2013;10 (2):459-66. (第 5.4.4 項)
- 24192** Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet 2013;381 (9865):468-75. (第 5.4.56 項)
- 24601** Kim BK, Revill PA, Ahn SH. HBV genotypes: relevance to natural history, pathogenesis and treatment of chronic hepatitis B. Antivir Ther 2011;16 (8):1169-86. (第 5.4.102 項)
- 25034** Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine 2012;30 (12):2212-9. (第 5.4.66 項)
- 25765** Ruane PJ, Dejesus E, Berger D, Markowitz M, Bredeek UF, Callebaut C, et al. Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Tenofovir Alafenamide as 10-Day Monotherapy in HIV-1-Positive Adults. J Acquir Immune Defic Syndr 2013;63 (4):449-55. (第 5.4.72 項)
- 25984** Chen DS. Hepatitis B vaccination: The key towards elimination and eradication of hepatitis B. J Hepatol 2009;50 (4):805-16. (第 5.4.14 項)

- 26350** Mizokami M. Hepatitis B Virus and Its Genotypes: New development in Japan. Journal of the Japan Medical Association JMAJ 2010;53 (4):248–9. (第 5.4.62 項)
- 26351** Yokosuka O, Kurosaki M, Imazeki F, Arase Y, Tanaka Y, Chayama K, et al. Management of hepatitis B: Consensus of the Japan Society of Hepatology 2009. Hepatol Res 2011;41 (1):1-21. (第 5.4.97 項)
- 26899** Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guideline Update: Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 2009;50 (3):661-2. (第 5.4.51 項)
- 30895** Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir Alafenamide Vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate in Single Tablet Regimens for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study. J Acquir Immune Defic Syndr 2014;67 (1):52-8. (第 5.4.76 項)
- 32026** Corsa A, Liu Y, Flaherty JF, Marcellin P, Miller M, Kitrinos KM. No Detectable Resistance to Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) in HBeAg+ and HBeAg- Patients With Chronic Hepatitis B (CHB) After Eight Years of Treatment [Poster 1707]. The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting (AASLD); 2014 November 7-11; Boston MA United States. (第 5.4.17 項)
- 32029** Marcellin P, Gane E, Flisiak R, Trinh H, Peterson J, Gurel S, et al. Long-Term Treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B Infection Is Safe and Well Tolerated and Associated with Durable Virologic Response with No Detectable Resistance: 8 Year Results from Two Phase 3 Trials. The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting (AASLD); 2014 November 7-11; Boston MA United States. (第 5.4.57 項)
- 34321** Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, Cheng W, Sicard E, Ryder SD, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. J Hepatol 2015;62 (3):533-40. (第 5.4.1 項)
- 34610** World Health Organization (WHO). Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. 2015. (第 5.4.93 項)
- 34720** Murakami E, Wang T, Park Y, Hao J, Lepist EI, Babusis D, et al. Implications of Efficient Hepatic Delivery by Tenofovir Alafenamide (GS-7340) for Hepatitis B Virus Therapy. Antimicrob Agents Chemother 2015;59 (6):3563-9. (第 5.4.63 項)
- 34827** Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet 2015. (第 5.4.75 項)

- 35935** Centers for Disease Control (CDC), Division of Viral Hepatitis. Viral Hepatitis Surveillance United States, 2013. (第 5.4.9 項)
- 35951** World Health Organization (WHO). Hepatitis B. Introduction. Available at: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/index1.html>. Accessed: 03 August 2015. (第 5.4.92 項)
- 36493** Global Burden of Disease Cancer C, Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, et al. The Global Burden of Cancer 2013. JAMA oncology 2015;1 (4):505-27. (第 5.4.36 項)
- 36494** Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet 2015. (第 5.4.77 項)
- 36495** G. B. D. Mortality Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015;385 (9963):117-71. (第 5.4.29 項)
- 37770** Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2015. (第 5.4.83 項)
- 37860** Tenney DJ, Pokornowski KA, Rose RE, Baldick CJ, Eggers BJ, Fang J, et al. Entecavir Maintains A High Genetic Barrier To HBV Resistance Through 6 Years In Naive Patients [Abstract 20]. J Hepatol 2009;50 (Suppl 1):S10. (第 5.4.81 項)
- 38578** Ministry of Health, Labour and Welfare. Study Group for the Standardization of Treatment of Viral Hepatitis-including Cirrhosis: 2015 Guidelines for the Management of Chronic Hepatitis B [Japanese]. Revised May. 2015. (第 5.4.61 項)
- 39687** 日本肝臓学会 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 2.1 版) 2015 年 5 月 (第 5.4.101 項)

ベムリディ錠 25 mg

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目 次

1.6.1	外国における使用状況等.....	3
-------	------------------	---

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況等

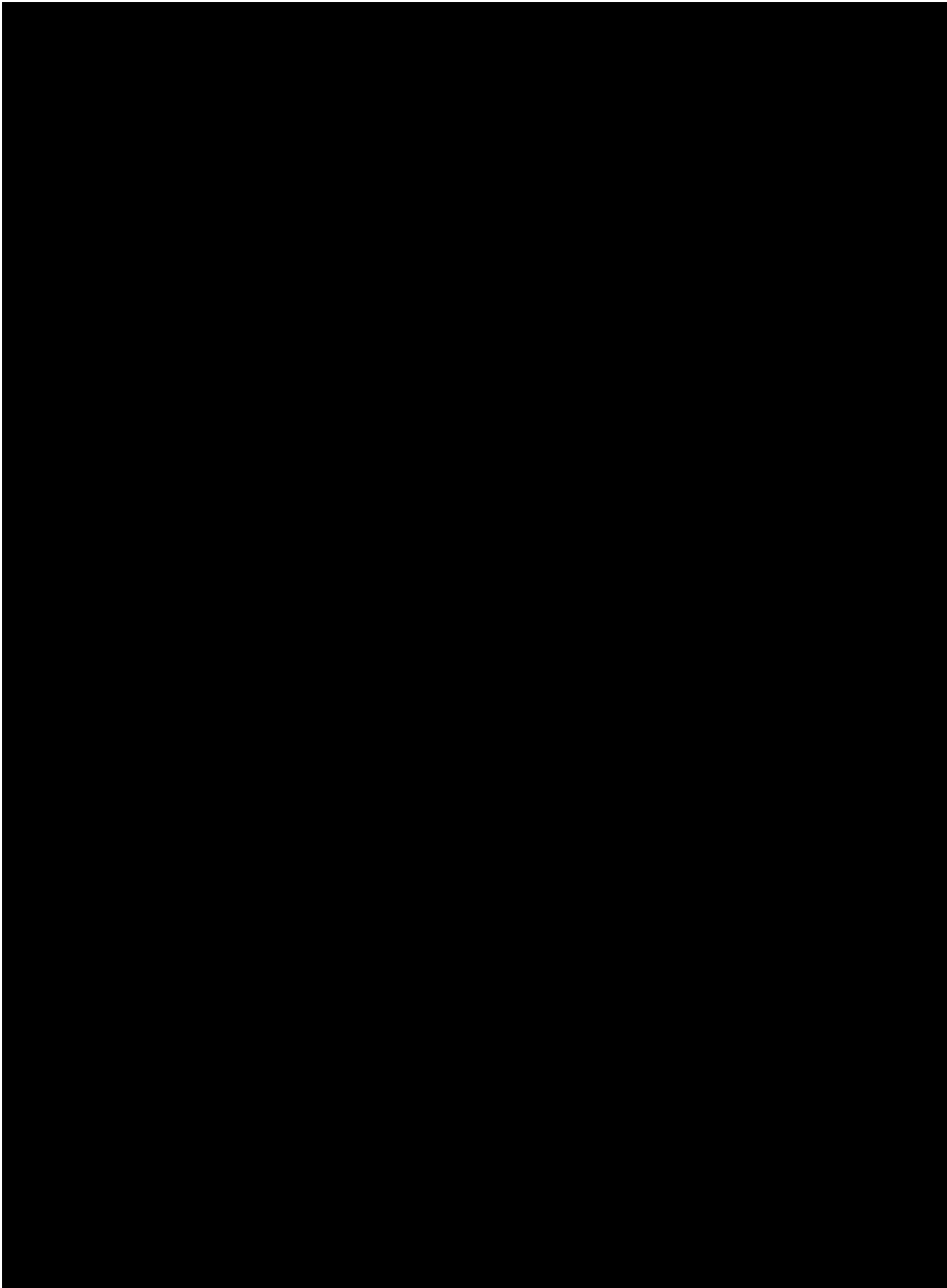
ベムリディ錠 25 mg（以下、本剤）の外国における承認申請状況を以下に示す。本剤は、米国において新薬承認申請（2016 年 1 月 11 日 NDA 提出）を行い、処方薬ユーザーフィー法に基づく審査終了目標日（PDUFA date）に基づき 2016 年 11 月の承認が見込まれている。また、EU に対する販売承認申請（MAA）は 2016 年 1 月 27 日に行い、2016 年 2 月 25 日の形式審査終了を経て、現在審査中である。その他、オーストラリア、カナダ、韓国、スイス及び台湾についても 2016 年に申請している。



[TRADENAME]TM
(tenofovir alafenamide)

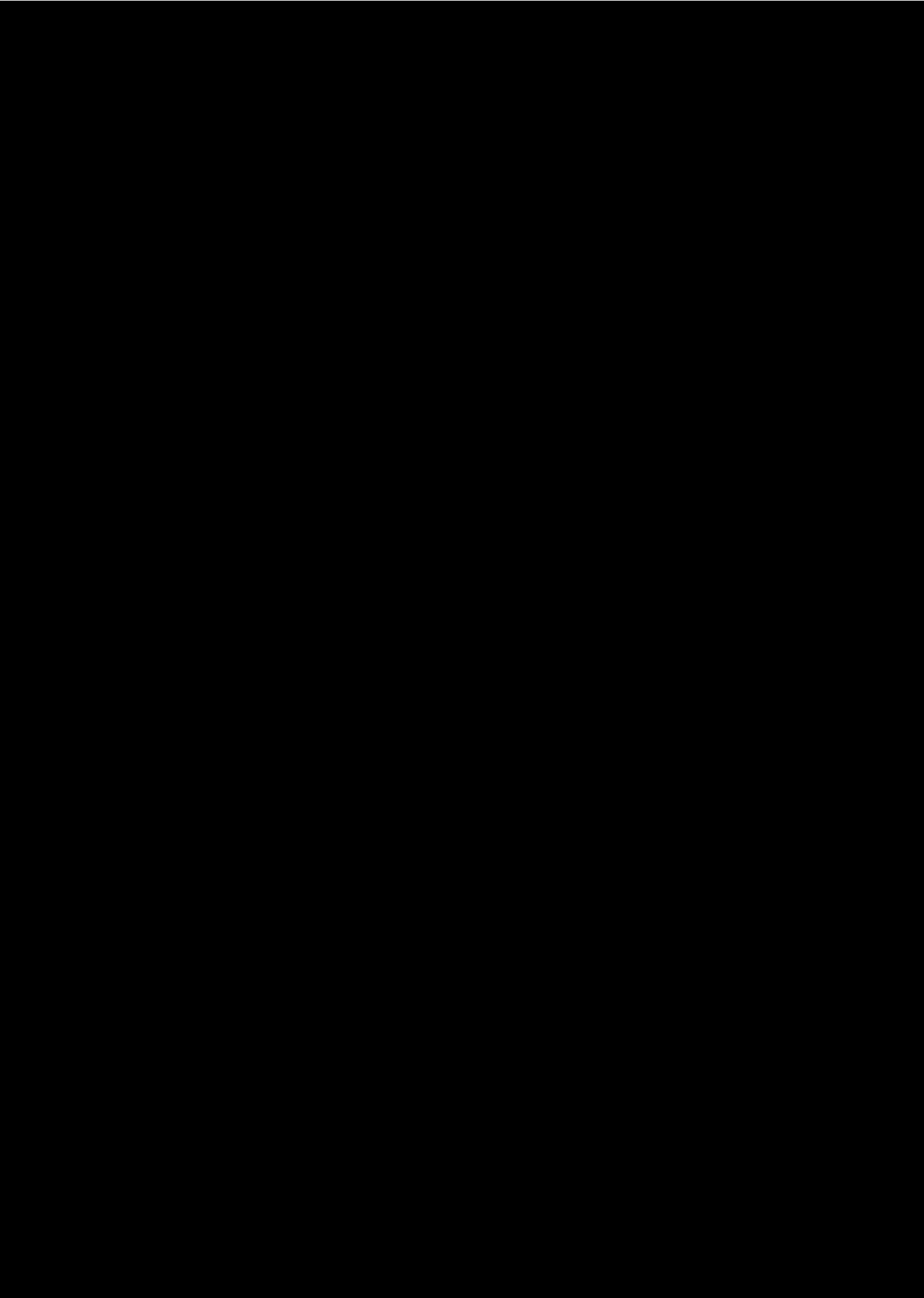
Company Core Data Sheet (CCDS)
Version [REDACTED]

Gilead Sciences, Inc.
333 Lakeside Drive
Foster City, California 94404
USA



1.6.2 外国の添付文書等の概要

企業中核データシート（第■版）及び日本語訳を以下に添付する。



ベムリディ錠 25 mg

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

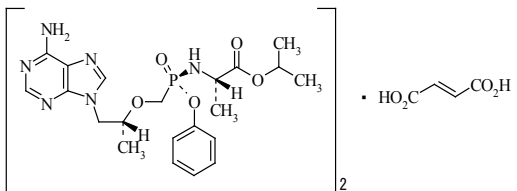
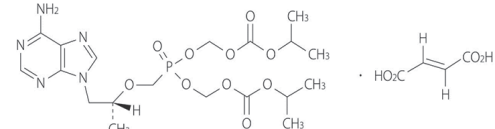
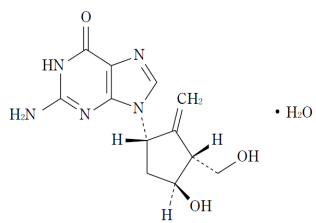
1.7 同種同効品一覧表

ギリアド・サイエンシズ株式会社

1.7 同種同効品一覧表
 ベムリディ錠 25mg

1.7 同種同効品一覧表

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩錠（テノゼット®錠 300 mg）、エンテカビル水和物錠（バラクルード®錠 0.5mg）、アデホビル ピボキシル錠（ヘプセラ®錠 10）及びラミブジン錠（ゼフィックス®錠 100）の効能・効果、用法・用量及び使用上の注意を本剤の添付文書（案）とともに以下に示す。

一般的名称	テノホビル アラフェナミドフマル酸塩錠	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩錠	エンテカビル水和物錠
販売名	ベムリディ TM 錠 25 mg	テノゼット®錠 300 mg	バラクルード錠®0.5 mg
会社名	ギリアド・サイエンシズ株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社	ブリストル・マイヤーズ株式会社
承認年月日	—	2014 年（平成 26 年）3 月 24 日	2006 年（平成 18 年）7 月 26 日
再評価年月日 再審査年月日	—	—	—
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式			
剤形・含量	錠剤 1 錠中にテノホビル アラフェナミド 25 mg（テノホビル アラフェナミドフマル酸塩として 28 mg）を含有する。	錠剤 1 錠中にテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300 mg（テノホビル ジソプロキシルとして 245 mg）を含有する。	錠剤 1 錠中、エンテカビル水和物 0.53 mg（エンテカビルとして 0.5 mg）を含有する。
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 効能・効果に関連する使用上の注意 本剤投与開始に先立ち、HBV-DNA 定量により、ウイルスの増殖を確認すること。	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 効能・効果に関連する使用上の注意 本剤投与開始に先立ち、HBV-DNA 定量により、ウイルスの増殖を確認すること。	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 効能・効果に関連する使用上の注意 本剤投与開始に先立ち、HBV DNA、HBV DNA ポリメラーゼあるいは HBe 抗原により、ウイルスの増殖を確認すること。

1.7 同種同効品一覧表

ベムリディ錠 25mg

用法・用量	通常、成人にはテノホビル アラフェナミドとして1回 25 mg を1日1回経口投与する。 用法・用量に関連する使用上の注意 1. 本剤は、投与中止により肝機能の悪化又は肝炎の重症化を起こすことがある。本内容を患者に説明し、患者が自己の判断で投与を中止しないように十分指導すること（【警告】の項参照）。 2. 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。 3. 本剤の有効成分であるテノホビル アラフェナミドの他、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤と併用しないこと。 4. 投与開始時に、クレアチニン・クリアランスが 15 mL/分以上であることを確認すること。また、本剤投与後、クレアチニン・クリアランスが 15 mL/分未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること（「重要な基本的注意」及び【薬物動態】の項参照）。	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。 用法・用量に関連する使用上の注意 1. 本剤は、投与中止により肝機能の悪化若しくは肝炎の重症化を起こすことがある。本内容を患者に説明し、患者が自己の判断で投与を中止しないように十分指導すること（「警告」の項参照）。 2. 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。 3. 本剤の有効成分であるテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤と併用しないこと。 4. 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するので、腎機能の低下に応じて次の投与方法を目安とする（外国人による薬物動態試験成績による）。 <table><tr><th>クレアチニン クリアランス</th><th>投与方法</th></tr><tr><td>50 mL/min 以上</td><td>300 mg を1日1回</td></tr><tr><td>30～49 mL/min</td><td>300 mg を2日に1回</td></tr><tr><td>10～29 mL/min</td><td>300 mg を3～4日に1回</td></tr><tr><td>血液透析患者</td><td>300 mg を7日に1回^注又は累積約12時間の透析終了後に300 mg を投与</td></tr></table>	クレアチニン クリアランス	投与方法	50 mL/min 以上	300 mg を1日1回	30～49 mL/min	300 mg を2日に1回	10～29 mL/min	300 mg を3～4日に1回	血液透析患者	300 mg を7日に1回 ^注 又は累積約12時間の透析終了後に300 mg を投与	本剤は、空腹時（食後2時間以降かつ次の食事の2時間以上前）に経口投与する。 通常、成人にはエンテカビルとして0.5 mg を1日1回経口投与する。 なお、ラミブジン不応（ラミブジン投与中にB型肝炎ウイルス血症が認められる又はラミブジン耐性変異ウイルスを有するなど）患者には、エンテカビルとして1 mg を1日1回経口投与することが推奨される。 用法・用量に関連する使用上の注意 1. 本剤は、投与中止により肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化を起こすことがある。本内容を患者に説明し、患者が自己の判断で投与を中止しないように十分指導すること（【警告】の項参照）。 2. 本剤は食事の影響により吸収率が低下するので、空腹時（食後2時間以降かつ次の食事の2時間以上前）に投与すること（【薬物動態】の項参照）。 3. 腎機能障害患者では、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、下表を参考にし、クレアチニンクリアランスが50 mL/min 未満の患者並びに血液透析又は持続携行式腹膜透析を施行されている患者では、投与間隔の調節が必要である（「慎重投与」、【薬物動態】の項参照）。 腎機能障害患者における用法・用量の目安 <table><tr><th>クレアチニン クリアランス (mL/min)</th><th>通常用量</th><th>ラミブジン 不応患者</th></tr><tr><td>30 以上 50 未満</td><td>0.5 mg を 2 日に1回</td><td>1 mg を 2 日に1回</td></tr><tr><td>10 以上 30 未満</td><td>0.5 mg を 3 日に1回</td><td>1 mg を 3 日に1回</td></tr></table>	クレアチニン クリアランス (mL/min)	通常用量	ラミブジン 不応患者	30 以上 50 未満	0.5 mg を 2 日に1回	1 mg を 2 日に1回	10 以上 30 未満	0.5 mg を 3 日に1回	1 mg を 3 日に1回
クレアチニン クリアランス	投与方法																					
50 mL/min 以上	300 mg を1日1回																					
30～49 mL/min	300 mg を2日に1回																					
10～29 mL/min	300 mg を3～4日に1回																					
血液透析患者	300 mg を7日に1回 ^注 又は累積約12時間の透析終了後に300 mg を投与																					
クレアチニン クリアランス (mL/min)	通常用量	ラミブジン 不応患者																				
30 以上 50 未満	0.5 mg を 2 日に1回	1 mg を 2 日に1回																				
10 以上 30 未満	0.5 mg を 3 日に1回	1 mg を 3 日に1回																				

1.7 同種同効品一覧表
ベムリディ錠 25mg

		注) 血液透析実施後。なお、クレアチニンクリアランスが 10 mL/min 未満で、透析を行っていない患者における薬物動態は検討されていない。	<table><tr><td>10 未満</td><td>0.5 mg を 7 日に 1 回</td><td>1 mg を 7 日に 1 回</td></tr><tr><td>血液透析^{注)} 又は持続 携行式腹膜透析 (CAPD) 患者</td><td>0.5 mg を 7 日に 1 回</td><td>1 mg を 7 日に 1 回</td></tr></table>	10 未満	0.5 mg を 7 日に 1 回	1 mg を 7 日に 1 回	血液透析 ^{注)} 又は持続 携行式腹膜透析 (CAPD) 患者	0.5 mg を 7 日に 1 回	1 mg を 7 日に 1 回
10 未満	0.5 mg を 7 日に 1 回	1 mg を 7 日に 1 回							
血液透析 ^{注)} 又は持続 携行式腹膜透析 (CAPD) 患者	0.5 mg を 7 日に 1 回	1 mg を 7 日に 1 回							
			注) 血液透析日は透析後に投与する。						
使用上の注意	【警告】 B 型肝炎に対する治療を終了した患者で、肝炎の重度の急性増悪が報告されている。 そのため、B 型肝炎に対する治療を終了する場合には、投与終了後少なくとも数ヵ月間は患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行うこと。経過に応じて、B 型肝炎に対する再治療が必要となることもある。	【警告】 本剤を含む B 型肝炎に対する治療を終了した患者で、肝炎の重度の急性増悪が報告されている。 そのため、B 型肝炎に対する治療を終了する場合には、投与終了後少なくとも数ヵ月間は患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行うこと。経過に応じて、B 型肝炎に対する再治療が必要となることもある。	【警告】 本剤を含む B 型肝炎に対する治療を終了した患者で、肝炎の重度の急性増悪が報告されている。 そのため、B 型肝炎に対する治療を終了する場合には、投与終了後少なくとも数ヵ月間は患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行うこと。経過に応じて、B 型肝炎に対する再治療が必要となることもある。						
	【禁忌】（次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品（「相互作用」の項参照）	【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者						
	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 非代償性肝硬変患者 [使用経験がない。]	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 腎機能障害のある患者 [高い血中濃度が持続するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）。] (2) 非代償性肝硬変患者 [国内における使用経験がない。]	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 腎機能障害のある患者 [高い血中濃度が持続するおそれがある。]（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉及び【薬物動態】の項参照） (2) 肝移植患者 [シクロスポリン又はタクロリムス等の腎機能を抑制する可能性のある免疫抑制剤が投与されている肝移植患者では、本剤の投与開始前と投与中に腎機能の観察を十分に行うこと。] (3) 非代償性肝硬変患者 [国内における使用経験がない。海外において非代償性肝硬変患者に対する試験が進行中である。]						

1.7 同種同効品一覧表
ベムリディ錠 25mg

	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤による B 型慢性肝疾患の治療は、投与中のみでなく投与終了後も十分な経過観察が必要であり、経過に応じて適切な処置が必要なため、B 型慢性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで開始すること。 (2) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）／B 型肝炎ウイルス（HBV）重複感染患者では、薬剤耐性 HIV が出現する可能性があるため、本剤のみの投与は避けること。また、本剤の投与を開始する前に HIV 感染の有無を確認すること。 (3) 本剤の投与に際しては、クレアチニン・クリアランスを測定するなど、腎機能障害の有無に注意すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者には血清リンの検査も実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「副作用」及び【薬物動態】の項参照）。 (4) 成人 B 型慢性肝疾患患者に対する本剤の 48 週間投与により、腰椎と寛骨の骨密度の低下が認められている。主な骨密度の低下は、腰椎と寛骨で投与開始後 24 週時にかけて発現した。病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患を有する患者では、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (5) 体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤による B 型慢性肝疾患の治療は、投与中のみでなく投与終了後も十分な経過観察が必要であり、経過に応じて適切な処置が必要なため、B 型慢性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで使用すること。 (2) 本剤の投与に際しては、クレアチニンクリアランスを測定するなど、腎機能障害の有無に注意すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者には血清リンの検査も実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。 (3) HIV/HBV 重複感染患者では、薬剤耐性 HIV が出現する可能性があるため、本剤のみの投与は避けること。また、本剤を投与する前に HIV 感染の有無を確認すること。 (4) 海外臨床試験において、本剤の 96 週間投与により、腰椎と大腿骨の骨密度の低下が認められている。主な骨密度の低下は、腰椎では投与開始後 24 週時にかけて、大腿骨では投与開始後 72 週時にかけて発現した。病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患を有する患者では、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (5) 体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤による B 型慢性肝疾患の治療は、投与中のみでなく投与終了後も十分な経過観察が必要であり、経過に応じて適切な処置が必要なため、B 型慢性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで使用すること。 (2) 腎機能障害作用のある薬剤又は尿細管分泌により排泄される薬剤と本剤を併用する場合には、副作用の発現に注意し、患者の状態を十分に観察すること（3.相互作用の項参照）。 (3) 本剤の投与中は定期的に肝機能検査を行うなど十分注意すること。 (4) 抗 HIV 療法を受けていない HIV/HBV の重複感染患者の B 型肝炎に対して本剤を投与した場合、薬剤耐性 HIV が出現する可能性があるため、抗 HIV 療法を併用していない HIV/HBV 重複感染患者には本剤の投与を避けることが望ましい。 (5) 本剤による治療により他者への HBV 感染が避けられることは証明されていない旨を患者に説明すること。
--	---	--	--

1.7 同種同効品一覧表

ベムリディ錠 25mg

	3. 相互作用 本剤は P 糖蛋白 (P-gp) 及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質である (【薬物動態】の項参照)。 (1) 併用禁忌 (併用しないこと) <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>リファンピシン (リファジン)</td><td rowspan="2">テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。</td><td rowspan="2">強力な P-gp の誘導作用により、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するおそれがある。</td></tr><tr><td>セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品</td></tr></table> (2) 併用注意 (併用に注意すること) <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>リファブチン</td><td rowspan="2">テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。</td><td rowspan="2">P-gp の誘導作用により、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するおそれがある。</td></tr><tr><td>カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン ホスフェニトイン</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リファンピシン (リファジン)	テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	強力な P-gp の誘導作用により、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するおそれがある。	セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リファブチン	テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	P-gp の誘導作用により、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するおそれがある。	カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン ホスフェニトイン	3. 相互作用 テノホビル ジソプロキシル及びテノホビルはいずれもチトクローム P450 の基質ではない。 また、テノホビルは、糸球体濾過と尿細管への能動輸送により腎排泄される (【薬物動態】の項参照)。 併用注意 (併用に注意すること) <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>逆転写酵素阻害剤 ジダノシン</td><td>肺炎、乳酸アシドーシス等のジダノシンによる副作用を増強するおそれがあるので、ジダノシンの減量を考慮すること。</td><td>機序不明だが、ジダノシンの AUC 及び C_{max} が上昇する。</td></tr><tr><td>HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル硫酸塩</td><td>アタザナビルの治療効果が減弱するおそれがあるので、本剤とアタザナビル硫酸塩を併用する場合には、本剤とアタザナビル 300 mg をリトナビル 100 mg とともに投与することが望ましい。また、本剤による副作用を増強するおそれがある。</td><td>機序不明だが、アタザナビルの AUC が 25%、C_{max} が 21%、C_{min} が 40%低下し、テノホビルの AUC が 24%、C_{max} が 14%、C_{min} が 22%上昇する。</td></tr><tr><td>HIV プロテアーゼ阻害剤 ロピナビル/リトナビル</td><td>本剤による副作用を増強するおそれがある。</td><td>機序不明だが、テノホビルの AUC が 32%、C_{min} が 51%上昇する。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	逆転写酵素阻害剤 ジダノシン	肺炎、乳酸アシドーシス等のジダノシンによる副作用を増強するおそれがあるので、ジダノシンの減量を考慮すること。	機序不明だが、ジダノシンの AUC 及び C _{max} が上昇する。	HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル硫酸塩	アタザナビルの治療効果が減弱するおそれがあるので、本剤とアタザナビル硫酸塩を併用する場合には、本剤とアタザナビル 300 mg をリトナビル 100 mg とともに投与することが望ましい。また、本剤による副作用を増強するおそれがある。	機序不明だが、アタザナビルの AUC が 25%、C _{max} が 21%、C _{min} が 40%低下し、テノホビルの AUC が 24%、C _{max} が 14%、C _{min} が 22%上昇する。	HIV プロテアーゼ阻害剤 ロピナビル/リトナビル	本剤による副作用を増強するおそれがある。	機序不明だが、テノホビルの AUC が 32%、C _{min} が 51%上昇する。	3. 相互作用 エンテカビルは主に腎から排泄されるため、腎機能を低下させる薬剤や尿細管分泌により排泄される薬剤と併用した場合には、本剤又は併用薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。このような薬剤と併用する場合には副作用の発現に注意し、患者の状態を十分に観察すること (【薬物動態】の項を参照)。なお、ラミブジン、アデホビルピボキシル又はフマル酸テノホビルジソプロキシルと本剤を併用した場合に、相互作用は認められなかった。本剤を主に腎から排泄される薬剤又は腎機能に影響する薬剤と併用投与した場合の相互作用は、これまでのところ知られていない。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																											
リファンピシン (リファジン)	テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	強力な P-gp の誘導作用により、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するおそれがある。																											
セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品																													
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																											
リファブチン	テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	P-gp の誘導作用により、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するおそれがある。																											
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン ホスフェニトイン																													
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																											
逆転写酵素阻害剤 ジダノシン	肺炎、乳酸アシドーシス等のジダノシンによる副作用を増強するおそれがあるので、ジダノシンの減量を考慮すること。	機序不明だが、ジダノシンの AUC 及び C _{max} が上昇する。																											
HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル硫酸塩	アタザナビルの治療効果が減弱するおそれがあるので、本剤とアタザナビル硫酸塩を併用する場合には、本剤とアタザナビル 300 mg をリトナビル 100 mg とともに投与することが望ましい。また、本剤による副作用を増強するおそれがある。	機序不明だが、アタザナビルの AUC が 25%、C _{max} が 21%、C _{min} が 40%低下し、テノホビルの AUC が 24%、C _{max} が 14%、C _{min} が 22%上昇する。																											
HIV プロテアーゼ阻害剤 ロピナビル/リトナビル	本剤による副作用を増強するおそれがある。	機序不明だが、テノホビルの AUC が 32%、C _{min} が 51%上昇する。																											

1.7 同種同効品一覧表
ベムリディ錠 25mg

		抗ウイルス化学療法剤 アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 抗サイトメガロウイルス化学療法剤 ガンシクロビル バルガンシクロビル塩酸塩等	これらの薬剤又は本剤による副作用を増強するおそれがある。	尿細管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合、排泄経路の競合により、排泄が遅延し、これらの薬剤又は本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
	4. 副作用 二つの国際共同第 III 相試験における 48 週時までの成績では、本剤を投与された B 型慢性肝疾患患者 866 例（日本人 56 例を含む）中 123 例（14.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、悪心 17 例（2.0%）、疲労及び頭痛各 12 例（1.4%）、腹部膨満 9 例（1.0%）等であった。（承認時）	4. 副作用 国内臨床試験（投与期間 48 週間）において、総症例 143 例中 33 例（23.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、肝機能検査値異常（AST、ALT 及び γ-GTP 増加等）7 例（4.9%）、クレアチニン増加 4 例（2.8%）、アミラーゼ増加、リパーゼ増加及び悪心各 3 例（2.1%）、腹痛 2 例（1.4%）であった（承認時）。	4. 副作用 副作用の概要（承認時まで） 〈国内臨床試験〉 国内で実施した臨床試験において、本剤 0.1 mg（承認外用量）、0.5 mg を 1 日 1 回投与されたヌクレオシド類縁体未治療の患者 134 例中 17.2% に中等度以上の副作用が認められた。主な副作用は頭痛（5.2%）、下痢（2.2%）、鼻咽頭炎（1.5%）等であった。また、副作用としての臨床検査値の異常は、15.7%に認められ、主なものは、リパーゼ増加（6.0%）、ALT（GPT）上昇（3.7%）、血中ブドウ糖増加（3.0%）、AST（GOT）上昇（2.2%）、血中ビリルビン増加（1.5%）、血中アミラーゼ増加（1.5%）、尿中蛋白陽性（1.5%）等であった。なお、治療中に発現した肝機能に関連する臨床検査値異常は、ALT（GPT）（$>10 \times \text{ULN}$（基準値上限）かつ$>2 \times$投与前値）が 4.5%、ALT（GPT）（$>3 \times$投与前値）が 4.5%、アミラーゼ（$>3 \times$投与前値）が 0.7%、リパーゼ（$>3 \times$投与前値）が 0.7%であった。 また、国内で実施した臨床試験において、本剤 0.5 mg, 1 mg を 1 日 1 回投与されたラミブジン		

1.7 同種同効品一覧表
ベムリディ錠 25mg

			不応の患者 84 例中 29.8%に中等度以上の副作用が認められた。主な副作用は鼻咽頭炎（8.3%），頭痛（4.8%），下痢（2.4%），背部痛（2.4%），不眠症（2.4%）等であった。また，副作用としての臨床検査値の異常は，26.2%に認められ，主なものは，リパーゼ増加（13.1%），ALT（GPT）上昇（8.3%），AST（GOT）上昇（6.0%）等であった。 なお，治療中に発現した肝機能に関連する臨床検査値異常は，ALT（GPT）（$>10 \times \text{ULN}$ かつ $>2 \times$ 投与前値）が 3.6%，ALT（GPT）（$>3 \times$ 投与前値）が 3.6%，リパーゼ（$>3 \times$ 投与前値）が 1.2%であった。 〈海外臨床試験〉 海外で実施した臨床試験において，本剤 0.5 mg を 1 日 1 回投与されたヌクレオシド類縁体未治療の患者 679 例中，中等度以上の副作用は不眠症（1%未満），頭痛（2%），浮動性めまい（1%未満），傾眠（1%未満），悪心（1%未満），下痢（1%未満），消化不良（1%未満），嘔吐（1%未満），疲労（1%）等であった。また，治療中に発現した肝機能に関連する臨床検査値異常は，ALT（GPT）（$>10 \times \text{ULN}$ かつ $>2 \times$ 投与前値）が 2%，ALT（GPT）（$>3 \times$ 投与前値）が 5%，ALT（GPT）（$>2 \times$ 投与前値）かつ総ビリルビン（$>2 \times \text{ULN}$ かつ $>2 \times$ 投与前値）が 1%未満，アルブミン（$<2.5 \text{ g/dL}$）が 1%未満，アミラーゼ（$>3 \times$ 投与前値）が 2%，リパーゼ（$>3 \times$ 投与前値）が 12%，血小板数（$<50,000/\text{mm}^3$）が 1%未満であった。 また，海外で実施した臨床試験において，本剤 1 mg を 1 日 1 回投与されたラミブジン不応の患者 183 例中，中等度以上の副作用は頭痛（4%），下痢（1%），消化不良（1%），疲労（3%）等であった。また，治療中に発現した肝機能に関連する臨床検査値異常は，ALT（GPT）（$>10 \times \text{ULN}$ かつ $>2 \times$ 投与前値）が 2%，ALT
--	--	--	---

1.7 同種同効品一覧表

ベムリディ錠 25mg

	(1) 重大な副作用 1) 腎不全等の重度の腎機能障害（頻度不明^注） 腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症、腎炎等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行う等観察を十分に行い、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「重要な基本的注意」及び【薬物動態】の項参照）。 2) 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（頻度不明^注） 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注： テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤の臨床試験、製造販売後調査及び自発報告等で報告されているため頻度不明。	(1) 重大な副作用 1) 腎不全等の重度の腎機能障害（頻度不明^{注1)}）：腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行う等観察を十分に行い、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。 2) 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（頻度不明^{注1)}）：乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 3) 膵炎（頻度不明^{注1)}）：膵炎があらわれることがあるので、血中アミラーゼ、リパーゼ、血中トリグリセリド等の検査値の上昇がみられ、膵炎と診断された場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	（GPT）（$>3 \times$投与前値）が4%、ALT（GPT）（$>2 \times$投与前値）かつ総ビリルビン（$>2 \times$ULN かつ$>2 \times$投与前値）が1%未満、アミラーゼ（$>3 \times$投与前値）が2%、リパーゼ（$>3 \times$投与前値）が18%、血小板数（$<50,000/\text{mm}^3$）が1%未満であった。 (1) 重大な副作用 1) 肝機能障害（頻度不明*）：本剤での治療中にAST（GOT）、ALT（GPT）が上昇することがある。AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇が認められた場合、より頻回に肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。検査値等の経過から、肝機能障害が回復する兆候が認められない場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 2) 投与終了後の肝炎の悪化：本剤の投与終了により肝炎の悪化が認められることがある。本剤の投与を終了する場合には、投与終了後少なくとも数ヵ月間は患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行うこと。スクレオシド類縁体未治療の患者を対象とした海外での臨床試験において、本剤投与終了後の観察期間中にALT（GPT）上昇（$>10 \times$ULN かつ$>2 \times$参照値（投与前または投与終了時のいずれか低い値））が6%（28/476）の患者に認められた。これらの試験において、HBe抗原陽性の患者での発現率は2%（4/174）、HBe抗原陰性の患者での発現率は8%（24/302）であった。また、ラミブジン不応の患者を対象とした海外での臨床試験において、本剤投与終了後の観察期間中にALT（GPT）上昇（$>10 \times$ULN かつ$>2 \times$参照値）が12%（6/52）の患者に認められた。 3) アナフィラキシー様症状：アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観
--	--	---	---

1.7 同種同効品一覧表

ベムリディ錠 25mg

	(2) その他の副作用 以下の副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table><tr><th>器官分類</th><th>1%以上</th><th>0.5%以上 1%未満</th></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、腹部膨満</td><td>消化不良、下痢、放屁、上腹部痛、便秘</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td>ALT 増加</td></tr><tr><td>筋・骨格系</td><td></td><td>関節痛</td></tr><tr><td>神経系</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい</td></tr><tr><td>精神系</td><td></td><td>不眠症</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>そう痒症、発疹</td></tr><tr><td>その他</td><td>疲労</td><td></td></tr></table>	器官分類	1%以上	0.5%以上 1%未満	消化器	悪心、腹部膨満	消化不良、下痢、放屁、上腹部痛、便秘	臨床検査		ALT 増加	筋・骨格系		関節痛	神経系	頭痛	浮動性めまい	精神系		不眠症	皮膚		そう痒症、発疹	その他	疲労		(2) その他の副作用 <table><tr><th></th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明^{注1)}</th></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、腹痛</td><td></td><td>下痢^{注2)}、嘔吐^{注2)}、鼓腸^{注2)}</td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td></td><td>蛋白尿、多尿</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td></td><td>肝炎</td></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td>アレルギー反応（血管浮腫）</td></tr><tr><td>代謝</td><td></td><td></td><td>低カリウム血症、低リン酸血症、後天性リポジストロフィー</td></tr><tr><td>筋骨格</td><td></td><td></td><td>骨軟化症（骨痛、骨折）、ミオパチー</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>肝機能検査値異常（AST、ALT 及びγ-GTP 増加等）、クレアチニン増加、アミラーゼ増加、リパーゼ増加</td><td></td><td></td></tr></table>		1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}	消化器	悪心、腹痛		下痢 ^{注2)} 、嘔吐 ^{注2)} 、鼓腸 ^{注2)}	腎臓			蛋白尿、多尿	肝臓			肝炎	過敏症			アレルギー反応（血管浮腫）	代謝			低カリウム血症、低リン酸血症、後天性リポジストロフィー	筋骨格			骨軟化症（骨痛、骨折）、ミオパチー	臨床検査	肝機能検査値異常（AST、ALT 及びγ-GTP 増加等）、クレアチニン増加、アミラーゼ増加、リパーゼ増加			察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 乳酸アシドーシス：乳酸アシドーシスがあらわれることがあり、死亡例も報告されている。乳酸アシドーシスが疑われる臨床症状及び検査値異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (2) 重大な副作用（類薬） 脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）：死亡例を含む脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が、ヌクレオシド類縁体の単独又は抗 HIV 薬との併用療法で報告されている。 (3) その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table><tr><th></th><th>ヌクレオシド 類縁体未治療 患者</th><th>ラミブジン 不応患者</th></tr><tr><td>胃腸障害</td><td></td><td></td></tr><tr><td>下痢</td><td>6.0%</td><td>3.6%</td></tr><tr><td>悪心</td><td>4.5%</td><td>6.0%</td></tr><tr><td>便秘</td><td>3.7%</td><td>2.4%</td></tr><tr><td>上腹部痛</td><td>3.0%</td><td>2.4%</td></tr><tr><td>全身障害及び投与局所 状態</td><td></td><td></td></tr><tr><td>倦怠感</td><td>1.5%</td><td>14.3%</td></tr><tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td></td><td></td></tr><tr><td>鼻咽頭炎</td><td>3.0%</td><td>13.1%</td></tr><tr><td>筋骨格系及び結合組織 障害</td><td></td><td></td></tr><tr><td>筋硬直</td><td>2.2%</td><td>3.6%</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td></td><td></td></tr></table>		ヌクレオシド 類縁体未治療 患者	ラミブジン 不応患者	胃腸障害			下痢	6.0%	3.6%	悪心	4.5%	6.0%	便秘	3.7%	2.4%	上腹部痛	3.0%	2.4%	全身障害及び投与局所 状態			倦怠感	1.5%	14.3%	感染症及び寄生虫症			鼻咽頭炎	3.0%	13.1%	筋骨格系及び結合組織 障害			筋硬直	2.2%	3.6%	神経系障害		
器官分類	1%以上	0.5%以上 1%未満																																																																																																
消化器	悪心、腹部膨満	消化不良、下痢、放屁、上腹部痛、便秘																																																																																																
臨床検査		ALT 増加																																																																																																
筋・骨格系		関節痛																																																																																																
神経系	頭痛	浮動性めまい																																																																																																
精神系		不眠症																																																																																																
皮膚		そう痒症、発疹																																																																																																
その他	疲労																																																																																																	
	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}																																																																																															
消化器	悪心、腹痛		下痢 ^{注2)} 、嘔吐 ^{注2)} 、鼓腸 ^{注2)}																																																																																															
腎臓			蛋白尿、多尿																																																																																															
肝臓			肝炎																																																																																															
過敏症			アレルギー反応（血管浮腫）																																																																																															
代謝			低カリウム血症、低リン酸血症、後天性リポジストロフィー																																																																																															
筋骨格			骨軟化症（骨痛、骨折）、ミオパチー																																																																																															
臨床検査	肝機能検査値異常（AST、ALT 及びγ-GTP 増加等）、クレアチニン増加、アミラーゼ増加、リパーゼ増加																																																																																																	
	ヌクレオシド 類縁体未治療 患者	ラミブジン 不応患者																																																																																																
胃腸障害																																																																																																		
下痢	6.0%	3.6%																																																																																																
悪心	4.5%	6.0%																																																																																																
便秘	3.7%	2.4%																																																																																																
上腹部痛	3.0%	2.4%																																																																																																
全身障害及び投与局所 状態																																																																																																		
倦怠感	1.5%	14.3%																																																																																																
感染症及び寄生虫症																																																																																																		
鼻咽頭炎	3.0%	13.1%																																																																																																
筋骨格系及び結合組織 障害																																																																																																		
筋硬直	2.2%	3.6%																																																																																																
神経系障害																																																																																																		

1.7 同種同効品一覧表
ベムリディ錠 25mg

		<table><tr><td>その他</td><td></td><td>発疹</td><td>浮動性めまい^{注2)}、呼吸困難、無力症</td></tr></table> 注 1) 海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。 注 2) HIV 患者を対象とした海外臨床試験のみで認められている副作用。	その他		発疹	浮動性めまい ^{注2)} 、呼吸困難、無力症	<table><tr><td>頭痛</td><td>14.2%</td><td>20.2%</td></tr><tr><td>浮動性めまい</td><td>3.0%</td><td>3.6%</td></tr><tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>発疹*</td><td colspan="2">頻度不明</td></tr><tr><td>脱毛*</td><td colspan="2">頻度不明</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>AST (GOT) 上昇</td><td>3.7%</td><td>9.5%</td></tr><tr><td>ALT (GPT) 上昇</td><td>3.7%</td><td>8.3%</td></tr><tr><td>血中ビリルビン増加</td><td>6.0%</td><td>10.7%</td></tr><tr><td>血中アミラーゼ増加</td><td>10.4%</td><td>11.9%</td></tr><tr><td>リパーゼ増加</td><td>10.4%</td><td>19.0%</td></tr><tr><td>血中ブドウ糖増加</td><td>6.0%</td><td>9.5%</td></tr><tr><td>血中乳酸増加</td><td>23.1%</td><td>17.9%</td></tr><tr><td>BUN 上昇</td><td>6.7%</td><td>9.5%</td></tr><tr><td>尿潜血陽性</td><td>4.5%</td><td>7.1%</td></tr><tr><td>尿中白血球陽性</td><td>3.0%</td><td>8.3%</td></tr><tr><td>白血球数減少</td><td>8.2%</td><td>15.5%</td></tr><tr><td>好酸球数増加</td><td>0.7%</td><td>7.1%</td></tr></table> 注) 副作用（全てのグレード）の発現率 ＊：発現率は、自発報告のため頻度不明	頭痛	14.2%	20.2%	浮動性めまい	3.0%	3.6%	皮膚及び皮下組織障害			発疹*	頻度不明		脱毛*	頻度不明		臨床検査			AST (GOT) 上昇	3.7%	9.5%	ALT (GPT) 上昇	3.7%	8.3%	血中ビリルビン増加	6.0%	10.7%	血中アミラーゼ増加	10.4%	11.9%	リパーゼ増加	10.4%	19.0%	血中ブドウ糖増加	6.0%	9.5%	血中乳酸増加	23.1%	17.9%	BUN 上昇	6.7%	9.5%	尿潜血陽性	4.5%	7.1%	尿中白血球陽性	3.0%	8.3%	白血球数減少	8.2%	15.5%	好酸球数増加	0.7%	7.1%
	その他		発疹	浮動性めまい ^{注2)} 、呼吸困難、無力症																																																									
	頭痛	14.2%	20.2%																																																										
	浮動性めまい	3.0%	3.6%																																																										
	皮膚及び皮下組織障害																																																												
	発疹*	頻度不明																																																											
	脱毛*	頻度不明																																																											
	臨床検査																																																												
	AST (GOT) 上昇	3.7%	9.5%																																																										
	ALT (GPT) 上昇	3.7%	8.3%																																																										
血中ビリルビン増加	6.0%	10.7%																																																											
血中アミラーゼ増加	10.4%	11.9%																																																											
リパーゼ増加	10.4%	19.0%																																																											
血中ブドウ糖増加	6.0%	9.5%																																																											
血中乳酸増加	23.1%	17.9%																																																											
BUN 上昇	6.7%	9.5%																																																											
尿潜血陽性	4.5%	7.1%																																																											
尿中白血球陽性	3.0%	8.3%																																																											
白血球数減少	8.2%	15.5%																																																											
好酸球数増加	0.7%	7.1%																																																											
5. 高齢者への投与	一般に高齢者では生理機能が低下しており、合併症や併用薬の使用が多くみられることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	5. 高齢者への投与	本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。本剤は、主として腎臓から排泄されるが、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので注意すること。	5. 高齢者への投与	本剤は主に腎から排泄されるが、高齢者では若年者よりも腎機能が低下していることが多いため、患者の腎機能を定期的に観察しながら投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。																																																								
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物試験ではテノホビル アラフェナミドによる催奇形性（ラット及びウサギ）、	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。テノホビルはサルにおいて胎盤を通過することが認められているが、胎児組織へ	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	(1) 妊婦への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していな																																																								

1.7 同種同効品一覧表

ベムリディ錠 25mg

	又は生殖機能に対する影響（ラット）は認められなかった。] (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物試験でテノホビルの乳汁への移行が報告されている。テノホビルアラフェナミドのヒト乳汁への移行の有無については不明である。]	の蓄積は認められていない。また、ラット及びウサギの胚・胎児発生に悪影響は認められなかった。] (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[テノホビルのヒト乳汁への移行が報告されている。]	い。生殖発生毒性試験において、ラットでは母動物及び胚・胎児に毒性が認められ、ウサギでは胚・胎児のみに毒性が認められた。ラット及びウサギの曝露量は、ヒト 1 mg 投与時の曝露量のそれぞれ 180 倍及び 883 倍に相当する。] 2) 妊娠の可能性がある婦人に対しては避妊するよう指導すること。[胎児の発育に影響を及ぼすおそれがある。] 3) 新生児の HBV 感染を防止するため適切な処置を行うこと。[本剤が母体から新生児への HBV 感染に及ぼす影響についてはデータがない。] (2) 授乳婦への投与 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で、乳汁中に移行することが報告されている。本剤がヒトの乳汁中に分泌されるか否かは不明である。]
	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性と有効性は確立していない（使用経験がない）。
	8. 過量投与 本剤の過量投与時には、毒性の徴候について観察し、バイタルサインのモニタリングや臨床状態の観察等の一般的な支持療法を考慮すること。 テノホビルは血液透析により約 54%が除去される。	8. 過量投与 本剤を過量投与した症例は報告されておらず、過量投与時に特有の徴候や症状は不明である。過量投与時には、本剤の副作用（「副作用」の項参照）について十分に観察を行い、必要に応じ対症療法を行うこと。本剤は血液透析により一部除去される（「薬物動態」の項参照）。腹膜透析によるテノホビル除去については、検討されていない。	8. 過量投与 過量投与の報告は限られている。過量投与がみられた場合には、患者を十分観察し、必要な対症療法を実施すること。
—	—	—	9. 適応上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺

1.7 同種同効品一覧表
ベムリディ錠 25mg

			入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。
—	9. その他の注意 (1) マウスを用いたがん原性試験（2年間）において、臨床用量における全身曝露量（日本人健康成人男性）の23倍で雌に肝細胞腺腫が高頻度に発現したとの報告がある。 (2) <i>In vitro</i> 遺伝毒性試験では、細菌を用いる復帰突然変異試験の一菌株で不確か（equivocal）、マウスリンフォーマ TK 試験及び不定期 DNA 合成試験でそれぞれ陽性及び弱陽性を示したが、<i>in vivo</i> マウス小核試験では陰性であった。	10. その他の注意 (1) がん原性：2年間がん原性試験がマウス（エンテカビルとして：0.004, 0.04, 0.4 及び 4 mg/kg/日）とラット（エンテカビルとして、雄：0.003, 0.02, 0.2 及び 1.4 mg/kg/日、雌：0.01, 0.06, 0.4 及び 2.6 mg/kg/日）で行われている。雄マウスの 0.04 mg/kg 以上、雌マウスの 4 mg/kg の投与量で肺腺腫の発生率上昇が観察された。雌雄マウスの最高用量群で肺癌の発生率上昇が観察された。腫瘍発生に先立ち肺胞細胞の増殖が認められたが、ラット、イヌ及びサルでこのような変化が観察されていないことから、肺腫瘍はマウスに特有な所見であり、ヒトの安全性との関連は低いと考えられた。これ以外に高用量群で、雄マウスの肝癌、雌マウスの良性血管腫瘍、雌雄ラットの脳神経膠腫、並びに雌ラットの肝腺腫及び肝癌の発生率が上昇した。これらは、臨床用量での曝露量と比べて高い曝露量で観察されたことから、ヒトの安全性に関連を持つものではないと考えられた。 (2) 変異原性：培養ヒトリンパ球に <i>in vitro</i> で染色体異常を誘発したが、微生物を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びシリアンハムスター胚細胞を用いた形質転換試験で、遺伝毒性は認められていない。また、ラットを用いた経口投与による小核試験と DNA 修復試験も陰性を示している。 (3) 生殖毒性：ラットの生殖発生毒性試験において受胎能への影響は認められなかった。げっ歯類及びイヌを用いた毒性試験において精上皮変性が認められた。なお、臨床用量での曝露量と比べて高い曝露量で1年間	

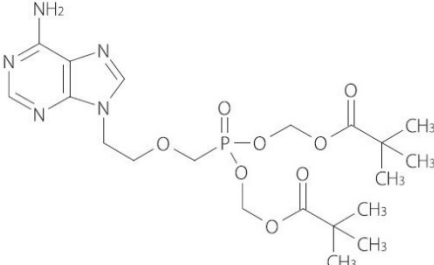
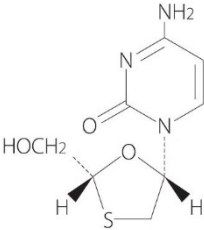
1.7 同種同効品一覧表

ベムリディ錠 25mg

			投与したサルでは、精巣の変化は認められなかった。
備考	－	2015 年（平成 27 年）12 月改訂	2016 年（平成 28 年）2 月改訂

1.7 同種同効品一覧表

ベムリディ錠 25mg

一般の名称	アデホビル ピボキシル錠	ラミブジン錠
販売名	ヘプセラ®錠 10	ゼフィックス®錠 100
会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認年月日	2004 年（平成 16 年）10 月 22 日	2000 年（平成 12 年）9 月 22 日
再評価年月日 再審査年月日	—	—
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式		
剤形・含量	錠剤 1 錠中にアデホビル ピボキシル 10 mg（アデホビルとして 5.45 mg）を含有する。	錠剤 1 錠中にラミブジン 100 mg を含有する。
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 効能・効果に関連する使用上の注意 - 他の治療法等により肝機能検査値が正常範囲内に保たれている患者は本剤の対象患者とはならないので注意すること。 - 非代償性肝硬変に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない（使用経験が少ない）（「慎重投与」の項参照）。	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 効能・効果に関連する使用上の注意 - 本剤投与開始に先立ち、HBV-DNA、DNA ポリメラーゼあるいは HBe 抗原により、ウイルスの増殖を確認すること。 - 無症候性キャリア及び他の治療法等により肝機能検査値が正常範囲内に保たれている患者は本剤の対象患者とはならないので注意すること。 - 本剤にアデホビル ピボキシルを併用する場合には、本剤投与中に B 型肝炎ウイルスの持

1.7 同種同効品一覧表
ベムリディ錠 25mg

		持続的な再増殖を伴う肝機能の悪化が確認された患者のみに併用投与すること。								
用法・用量	通常、成人にはアデホビル ピボキシルとして、1回 10 mg を1日1回経口投与する。 用法・用量に関連する使用上の注意 1. 本剤は、投与中止により肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化を起こすことがある。本内容を患者に説明し、患者が自己の判断で投与を中止しない様に十分指導すること（「警告」の項参照）。 2. 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、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。なお、ラミブジン耐性がみられた患者に対し本剤を投与する場合には、ラミブジンと本剤を併用すること。その後、ラミブジンを中止し本剤単独投与にすることは推奨されない（「薬効薬理」の項参照）。 3. 高用量の投与により、腎機能障害が発現する可能性があるため、「用法・用量」で定められた用量を超えないこと。 4. 腎機能障害患者では、血中濃度が増大するため、本剤投与開始時のクレアチニンクリアランスに応じて、下表のとおり投与間隔の調節が必要である（「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）。 患者の腎機能に対応する用法・用量の目安（外国人データ）^{注1)} <table><tr><th colspan="4">クレアチニンクリアランス（mL/min）</th></tr><tr><td>≥50</td><td>30～49</td><td>10～29</td><td>血液透析患者^{注2)}</td></tr></table>	クレアチニンクリアランス（mL/min）				≥50	30～49	10～29	血液透析患者 ^{注2)}	通常、成人にはラミブジンとして1回 100mg を1日1回経口投与する。 用法・用量に関連する使用上の注意 1. 本剤は通常、投与を終了するまでに長期間を要する薬剤であり、投与中止により肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化を起こすことがある（「臨床成績」の項参照）。本内容を患者に説明し、患者が自己の判断で投与を中止しない様に十分指導すること（「警告」の項参照）。 2. 投与中に下記の状態に至った場合には本剤の投与終了を検討してもよい。 (1) HBe 抗原陽性の患者では、HBe 抗原から HBe 抗体へのセロコンバージョン（HBe-SC）が持続した場合 (2) HBe 抗原陰性の患者では、HBs 抗原の消失あるいは ALT（GPT）の正常化を伴う HBV-DNA の陰性化が6ヵ月以上持続した場合 しかし、投与終了後に肝機能悪化が見られる場合がある（「臨床成績」の項参照）ため、いずれの場合であっても、本剤の投与を終了する場合には、投与終了後少なくとも4ヵ月間は原則として2週間ごとに患者の臨床症状と臨床検査値（HBV-DNA、ALT（GPT）及び必要に応じ総ビリルビン）を観察し、その後も観察を続けること。 3. HBe-SC 持続に基づき投与を終了した場合、投与終了後もセロコンバージョンが長期に維持されるかどうかに関しては限られたデータしかない。 4. HIV に重複感染している患者に投与する場合には、抗 HIV 薬であるエビビル®錠、コ
クレアチニンクリアランス（mL/min）										
≥50	30～49	10～29	血液透析患者 ^{注2)}							

1.7 同種同効品一覧表

ベムリディ錠 25mg

	<table><tr><td>推奨 用量</td><td>10 mg を 1 日に 1 回</td><td>10 mg を 2 日に 1 回</td><td>10 mg を 3 日に 1 回</td><td>透析後に 10 mg を 週に 1 回</td></tr></table> 注 1) 表中の本剤の推奨用量は単独投与した時の成績に基づくものである。なお、クレアチニンクリアランスが 10 mL/min 未満の患者並びに腹膜透析を施行されている患者における推奨用量のデータは得られていない。 注 2) 週 3～5 回の透析を施行したデータに基づくものである。 なお、腎機能障害患者あるいは血液透析患者に対するラミブジンの用法・用量については、ラミブジンの添付文書に記載されている「用法・用量に関連する使用上の注意」を確認すること。 5. 本剤とラミブジンの併用投与において、投与量の減量が必要な場合、本剤は投与間隔を調整するのに対し、ラミブジンは投与量を調整する必要があるので注意すること（本剤の分割又は粉碎時の安定性に関するデータは得られていない）。 6. HIV に重複感染している患者に対し、本剤及びラミブジン（300 mg/日）を併用投与した使用経験は限られている^{1), 2)}。	推奨 用量	10 mg を 1 日に 1 回	10 mg を 2 日に 1 回	10 mg を 3 日に 1 回	透析後に 10 mg を 週に 1 回	ンビビル®錠、エプジコム®錠を HIV 感染症に対する用法・用量により投与すること。 5. 腎機能障害患者では、血中濃度半減期の延長が認められ、血中濃度が増大するので、クレアチニンクリアランスに応じて、下表のとおり投与量の調節が必要である（「薬物動態」の項参照）。なお、血液透析患者（4 時間までの透析を 2～3 回/週施行）に対しても、下表のとおりクレアチニンクリアランスに応じ、投与量を調節すること。 患者の腎機能に対応する用法・用量の目安（外国人データ） <table><tr><td></td><td colspan="5">クレアチニンクリアランス（mL/min）</td></tr><tr><td></td><td>≥50</td><td>30～49</td><td>15～29</td><td>5～14</td><td><5</td></tr><tr><td>推奨 用量</td><td>100 mg を 1 日 に 1 回</td><td>初回 100 mg 、その後 50 mg を 1 日 に 1 回</td><td>初回 100 mg 、その後 25 mg を 1 日 に 1 回</td><td>初回 35 mg、 その後 15 mg を 1 日 に 1 回</td><td>初回 35 mg、 その後 10 mg を 1 日 に 1 回</td></tr></table>		クレアチニンクリアランス（mL/min）						≥50	30～49	15～29	5～14	<5	推奨 用量	100 mg を 1 日 に 1 回	初回 100 mg 、その後 50 mg を 1 日 に 1 回	初回 100 mg 、その後 25 mg を 1 日 に 1 回	初回 35 mg、 その後 15 mg を 1 日 に 1 回	初回 35 mg、 その後 10 mg を 1 日 に 1 回
推奨 用量	10 mg を 1 日に 1 回	10 mg を 2 日に 1 回	10 mg を 3 日に 1 回	透析後に 10 mg を 週に 1 回																					
	クレアチニンクリアランス（mL/min）																								
	≥50	30～49	15～29	5～14	<5																				
推奨 用量	100 mg を 1 日 に 1 回	初回 100 mg 、その後 50 mg を 1 日 に 1 回	初回 100 mg 、その後 25 mg を 1 日 に 1 回	初回 35 mg、 その後 15 mg を 1 日 に 1 回	初回 35 mg、 その後 10 mg を 1 日 に 1 回																				
使用上の注意	【警告】 本剤の投与終了後、ウイルス再増殖に伴い、肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が認められることがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。そのため、本剤の投与を終了する場合には、投与終了後少なくとも 4 ヶ月間は原則として 2 週間ごとに患者の臨床症状と臨床検査値（HBV-DNA、ALT（GPT）及び必要に応じ総ビリルビン）を観察し、その後も観察を続けること。 特に、免疫応答の強い患者（黄疸の既往のある患者、重度の急性増悪の既往のある患者、等）あるいは非代償性肝疾患の患者（組織学的に進	【警告】 本剤の投与終了後、ウイルス再増殖に伴い、肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が認められることがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「臨床成績」の項参照）。そのため、本剤の投与を終了する場合には、投与終了後少なくとも 4 ヶ月間は原則として 2 週間ごとに患者の臨床症状と臨床検査値（HBV-DNA、ALT（GPT）及び必要に応じ総ビリルビン）を観察し、その後も観察を続けること。 特に、免疫応答の強い患者（黄疸の既往のある患者、重度の急性増悪の既往のある患者、等）あるいは非代償性肝疾患の患者（組織学的に進																							

1.7 同種同効品一覧表

ベムリディ錠 25mg

	展し、肝予備能が少ない患者を含む）では、投与終了後に肝炎が重症化することがあり、投与終了後の経過観察をより慎重に行う必要がある。この様な患者では本剤の投与終了が困難となり、長期にわたる治療が必要になる場合がある。	展し、肝予備能が少ない患者を含む）では、投与終了後に肝炎が重症化することがあり、投与終了後の経過観察をより慎重に行う必要がある。この様な患者では本剤の投与終了が困難となり、長期にわたる治療が必要になる場合がある。
	【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 腎機能障害のある患者〔本剤はアデホビルとして主に腎排泄されるため、高い血中濃度が持続し、腎機能障害が増悪する可能性があるため、投与間隔の調節が必要である（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）。〕 (2) 非代償性肝硬変患者〔使用経験が少ない。なお、本剤単独投与の使用経験はない。（「臨床成績」の項参照）〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 腎機能障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）〕 (2) 非代償性肝硬変患者〔国内における使用経験がない〕
	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤をラミブジンと併用投与する場合は、ラミンジンの添付文書に記載されている警告、禁忌、併用注意、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。 (2) 本剤の投与中は血清クレアチニン等の腎機能検査値の測定を行うなど、腎機能障害の発現に注意すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「副作用」及び「薬物動態」の項参照）。 (3) ファンコニー症候群を含む腎尿細管障害による低リン血症から骨軟化症があらわれ、骨折することがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は、血清リン、アルカリフォスファターゼ等を測定し、それらの変動を	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤をアデホビル ピボキシルと併用する場合は、アデホビル ピボキシルの添付文書に記載されている警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。 (2) 本剤による B 型慢性肝疾患の治療は、投与中のみでなく投与終了後も十分な経過観察が必要であり、経過に応じて適切な処置が必要なため、B 型慢性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで使用する こと。 (3) 本剤の投与中は定期的に肝機能検査値の測定を行うなど十分注意すること。 (4) 投与期間 1 年までの臨床試験成績から、本剤投与終了後の肝機能悪化は、投与前に①

1.7 同種同効品一覧表

ベムリディ錠 25mg

	定期的に観察すること。また、低リン血症があらわれた場合には、リンを補充するなど、適切な処置を行うこと。リンを補充する際は併せて活性型ビタミン D の投与も考慮すること（「副作用」の項参照）。 (4) 本剤による B 型慢性肝疾患の治療は、投与中のみでなく投与終了後も十分な経過観察が必要であり、経過に応じて適切な処置が必要なため、B 型慢性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで使用する (5) 重度の肝疾患患者や B 型肝炎硬変患者においては、投与初期に肝機能検査値の測定を行う等十分注意すること。 (6) 本剤の HIV に対する有効性は示されていないため、HIV に重複感染している患者に本剤を投与開始するにあたっては、抗 HIV 薬の治療により HIV RNA がコントロールされていることを確認すること。また、抗 HIV 薬による治療を開始していない HIV 重複感染患者において、抗 HIV 薬を投与せずに B 型肝炎に対し本剤を投与した場合、HIV の変異があらわれる可能性がある。 (7) 本剤による治療により他者への HBV 感染が避けられることは証明されていない旨を患者に説明すること。	HBV-DNA 量が多い、②ALT（GPT）値が高い及び③HBe 抗原量が多い患者、さらに、投与中止時に④HBe 抗原が陰性化していない、⑤セロコンバージョンを起こしていない、⑥投与期間が長い患者でより起こりやすいことが報告されている。従って、このような患者で投与を中止する場合、投与中止後の経過観察をより慎重に行うこと。 (5) 本剤の投与終了後に肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が認められた場合は、本剤による再治療又は既存療法が考えられるが、その有益性に関しては限られたデータしかない。 (6) 本剤投与中に YMDD 変異ウイルス（DNA ポリメラーゼの活性中心のアミノ酸配列が YMDD から YIDD 又は YVDD に変異したウイルスで、本剤への感受性が低下するため、抗ウイルス効果は期待できない）が現れた場合、本剤の投与を中止すると、それまで増殖を抑制されていた野生型ウイルスの再出現を招くので、一般的には、野生型ウイルスを抑制するため本剤による治療を継続することが有益である。しかし、一部の症例では投与中に YMDD 変異ウイルスの増殖により肝機能が悪化することがあるので、観察を十分に行い、注意しながら投与を継続すること。本剤の投与を継続しても、YMDD 変異ウイルスにより肝炎の症状が治療前の状態より悪化するなど、治療上の有益性が失われた場合には、アデホビルピボキシルとの併用あるいは本剤の投与中止を考慮すること。なお、YMDD 変異ウイルスは増殖能力が弱いことが実験的に示されている。 (7) 肝移植患者及び重度の肝疾患を有する患者は、肝予備能が低下しているため、本剤投与終了後に肝炎が再燃した場合や本剤投与中に本剤による治療効果が得られなくなっ
--	---	--

1.7 同種同効品一覧表

ベムリディ錠 25mg

		た場合（YMDD 変異ウイルス出現時）、重度で致死的な代償不全を来すおそれがある。よって、これら患者に対して本剤を投与する場合には、投与中及び投与終了後少なくとも 6 ヶ月間は臨床症状と臨床検査値を観察し、その後も観察を続けること。 (8) 本剤による治療により他者への HBV 感染が避けられることは証明されていない旨を患者に説明すること。															
	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>イブプロフェン</td><td>高用量のイブプロフェン（800 mg×3 回/日）との併用においてアデホビルの最高血漿中濃度（C_{max}）が 33% 増加し、血中濃度—時間曲線下面積（AUC）が 23% 増加したとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。</td><td>腎クリアランスには影響がなく、アデホビルの吸収率の増加によるものと考えられる。</td></tr> <tr> <td>尿細管分泌（ヒト有機アニオントランスポーター1（hOAT1））により排泄される薬剤</td><td>アデホビルあるいは併用薬の血中濃度が上昇する可能性がある。</td><td>hOAT1 を介した排泄が競合するためと考えられる。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	イブプロフェン	高用量のイブプロフェン（800 mg×3 回/日）との併用においてアデホビルの最高血漿中濃度（C _{max} ）が 33% 増加し、血中濃度—時間曲線下面積（AUC）が 23% 増加したとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。	腎クリアランスには影響がなく、アデホビルの吸収率の増加によるものと考えられる。	尿細管分泌（ヒト有機アニオントランスポーター1（hOAT1））により排泄される薬剤	アデホビルあるいは併用薬の血中濃度が上昇する可能性がある。	hOAT1 を介した排泄が競合するためと考えられる。	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤</td><td>本剤の血中濃度が上昇する。 （「薬物動態」の項参照）</td><td>本剤は、腎尿細管分泌を介して排泄されるので、この経路を共有する薬剤と競合するため。 危険因子：腎機能障害</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤	本剤の血中濃度が上昇する。 （「薬物動態」の項参照）	本剤は、腎尿細管分泌を介して排泄されるので、この経路を共有する薬剤と競合するため。 危険因子：腎機能障害
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
イブプロフェン	高用量のイブプロフェン（800 mg×3 回/日）との併用においてアデホビルの最高血漿中濃度（C _{max} ）が 33% 増加し、血中濃度—時間曲線下面積（AUC）が 23% 増加したとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。	腎クリアランスには影響がなく、アデホビルの吸収率の増加によるものと考えられる。															
尿細管分泌（ヒト有機アニオントランスポーター1（hOAT1））により排泄される薬剤	アデホビルあるいは併用薬の血中濃度が上昇する可能性がある。	hOAT1 を介した排泄が競合するためと考えられる。															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤	本剤の血中濃度が上昇する。 （「薬物動態」の項参照）	本剤は、腎尿細管分泌を介して排泄されるので、この経路を共有する薬剤と競合するため。 危険因子：腎機能障害															
	4. 副作用 ラミブジンとの併用における承認時までの調査症例 36 例中、4 例（11.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その内訳は悪心 1 例（2.8%）、背部痛 1 例（2.8%）、β-N アセチ	4. 副作用 ＜臨床試験成績＞ B 型慢性肝炎を対象とした本剤単独投与における承認時までの調査症例 393 例中、主な副作用は、頭痛 67 例（17.0%）、倦怠感 24 例（6.1%）															

1.7 同種同効品一覧表

ベムリディ錠 25mg

	ル D グルコサミニダーゼ増加 1 例 (2.8%)、ALP 増加 1 例 (2.8%) であった (承認時)。承認時までの調査症例 36 例のうち長期 (最長 92 週) に投与された 34 例中、カルニチン減少、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、クレアチニン増加の各 1 例 (2.9%) が報告された。本剤単独投与における承認時までの調査症例 52 例中、4 例 (7.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その内訳は動悸、胃炎、発疹、貧血、鉄欠乏性貧血各 1 例 (1.9%) であった (承認時)。 また、使用成績調査 369 例中、27 例 (7.3%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものはクレアチニン増加 4 例 (1.1%)、腎機能障害 3 例 (0.8%) であった (第 5 回安全性定期報告時)。	であった (B 型慢性肝炎に対する本剤単独投与承認時)。 B 型肝炎硬変を対象とした本剤単独投与における承認時までの調査症例において、本剤 76 週投与群 15 例中 7 例 (46.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その内訳は YMDD 変異ウイルス出現 6 例 (40.0%)、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加各 3 例 (20.0%)、γ-GTP 増加、血中アミラーゼ増加各 1 例 (6.7%) であった。また、本剤 52 週投与群 (プラセボを 24 週間投与後、本剤を 52 週投与) 20 例中 4 例 (20.0%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その内訳は YMDD 変異ウイルス出現 2 例 (10.0%)、傾眠、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、糖尿病各 1 例 (5.0%) であった (B 型肝炎硬変に対する本剤単独投与承認時)。 B 型慢性肝炎及び B 型肝炎硬変を対象としたアデホビル ピボキシルとの併用における承認時までの調査症例 36 例中、1 例 (2.8%) に臨床検査値異常を含む副作用として、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加が報告された (アデホビル ピボキシルとの併用投与承認時)。 なお、アデホビル ピボキシル併用により、本剤による副作用の発現傾向に変化は認められていない。 <市販後調査> 使用成績調査 1740 例中、66 例 (3.8%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加等を含む肝機能障害又は肝機能悪化 44 例 (2.5%) であった。これら 44 例中、YMDD 変異ウイルスに起因した肝機能悪化は 33 例 (1.9%) であり、本剤投与終了後の肝機能悪化は 2 例 (0.11%) であった (再審査申請時)。 長期使用に関する特定使用成績調査 361 例中、49 例 (13.6%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、AST (GOT) 増
--	--	--

1.7 同種同効品一覧表

ベムリディ錠 25mg

	(1) 重大な副作用 1) 腎不全、ファンコニー症候群等の重度の腎機能障害：腎機能障害、腎不全（頻度不明^{注1)}、腎尿細管障害、ファンコニー症候群（頻度不明^{注1)}）があらわれることがあるため、腎機能検査を行う等観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。海外の臨床試験において、本剤 10 mg/日を投与した肝移植前後の患者で腎機能低下が認められた。これらの症例の多くは、シクロスポリン及びタクロリムスの投与、腎機能低下、高血圧、糖尿病及び移植を含む腎機能障害の危険因子を有していた。なお、これら肝移植前後の患者の 4%（467 例中 19 例）が、腎臓に関連する有害事象のために本剤の投与を中止した。 2) 骨軟化症、骨折（頻度不明^{注1)}）：長期投与により、ファンコニー症候群を含む腎尿細管障害による低リン血症から、骨痛、関節痛、筋力低下を伴う骨軟化症があらわれ、骨折することがある。本剤を長期投与する場合は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。 3) 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）：乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）があらわれることがある（頻度不明^{注1)}）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には	加、ALT（GPT）増加等を含む肝機能障害又は肝機能悪化 35 例（9.7%）であった。これら 35 例中、YMDD 変異ウイルスに起因した肝機能悪化は 22 例（6.1%）であり、本剤投与終了後の肝機能悪化は 12 例（3.3%）であった（再審査申請時）。 (1) 重大な副作用 1) 血小板減少（0.78%^{注1)}）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 2) 横紋筋融解症（頻度不明^{注2)}）があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 3) HIV 感染症に対するエビビル[®]錠、コンビビル[®]錠、エプジコム[®]錠（1 錠中にラミブジン 150 mg 又は 300 mg を含有）の単独投与又は他の抗 HIV 薬との併用により、以下のような副作用が報告されている。 ① 重篤な血液障害：赤芽球瘍、汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少 ② 肺炎 ③ 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝） ④横紋筋融解症 ⑤精神神経系：ニューロパシー、錯乱、痙攣 ⑥心不全
--	--	---

1.7 同種同効品一覧表

ベムリディ錠 25mg

	本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>1～2%未満</td><td>1%未満</td><td>頻度不明^{注1)}</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td></td><td>発疹、そう痒症</td></tr><tr><td>腎臓</td><td>クレアチニン増加</td><td>腎機能障害</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心、腹痛、下痢</td><td>鼓腸^{注2)}、消化不良^{注2)}</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>無力症</td><td>血中リン減少^{注2)}、ミオパチー</td></tr></table> 注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。 注2) 海外での頻度：1%～10%未満 本剤の投与終了により肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が認められることがあり、代償性B型慢性肝疾患患者を対象とした海外での臨床試験における投与終了後の観察期間中の主な有害事象として、肝機能検査値異常（ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇等）が報告されている。なお、これらは単剤投与に基づく結果である。					1～2%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}	皮膚			発疹、そう痒症	腎臓	クレアチニン増加	腎機能障害		消化器		悪心、腹痛、下痢	鼓腸 ^{注2)} 、消化不良 ^{注2)}	精神神経系		頭痛		その他		無力症	血中リン減少 ^{注2)} 、ミオパチー	(2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>1%～5%未満</td><td>1%未満</td><td>頻度不明^{注2)}</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td></td><td></td></tr><tr><td>消化器系</td><td></td><td>腹痛、下痢、嘔気</td><td>嘔吐</td></tr><tr><td>筋骨格系</td><td>CK（CPK）上昇</td><td>筋痛、筋痙攣</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td>倦怠感</td><td>感冒様症状</td><td></td></tr></table> 注1) 重篤ではない症例を含む。 注2) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。 本剤の投与終了により肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が認められることがあり、B型慢性肝炎患者を対象とした国内臨床試験における投与終了後8週間又は6ヵ月間の観察期間中の主な有害事象として、肝機能検査値異常（ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇等）が報告されている（「臨床成績」の項参照）。					1%～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}	精神神経系	頭痛			消化器系		腹痛、下痢、嘔気	嘔吐	筋骨格系	CK（CPK）上昇	筋痛、筋痙攣		その他	倦怠感	感冒様症状	
	1～2%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}																																																	
皮膚			発疹、そう痒症																																																	
腎臓	クレアチニン増加	腎機能障害																																																		
消化器		悪心、腹痛、下痢	鼓腸 ^{注2)} 、消化不良 ^{注2)}																																																	
精神神経系		頭痛																																																		
その他		無力症	血中リン減少 ^{注2)} 、ミオパチー																																																	
	1%～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}																																																	
精神神経系	頭痛																																																			
消化器系		腹痛、下痢、嘔気	嘔吐																																																	
筋骨格系	CK（CPK）上昇	筋痛、筋痙攣																																																		
その他	倦怠感	感冒様症状																																																		
	5. 高齢者への投与 高齢者に対する安全性及び有効性は確立していない。本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。				—																																															
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判				5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判																																															

1.7 同種同効品一覧表

ベムリディ錠 25mg

	断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ラット）においてアデホビル静脈内投与時に、早期吸収胚数の増加及び催奇形性が認められた。〕 (2) 妊娠可能な婦人に対しては避妊するよう指導すること。〔ヒト胎児の発育における本剤の安全性は確認されていない。〕 (3) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。	断される場合にのみ投与すること。特に、妊娠3ヵ月以内の婦人には投与しないことが望ましい。〔ヒトにおいて胎盤通過性であり、新生児の血清中ラミブジン濃度は、分娩時の母親の血清中及び臍帯血中の濃度と同じであることが報告されている。なお、動物実験（ウサギ）で胎児毒性（早期の胚死亡数の増加）が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔経口投与されたラミブジンはヒト乳汁中に排泄され、血清中の濃度と同じ（1～8 µg/mL）であることが報告されている。〕	
	7. 小児等への投与 18歳未満の患者に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	6. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。	
	8. 過量投与 徴候・症状：推奨用量の25～50倍量（250 mg/日、500 mg/日）をHIV感染症患者に対して14日間投与したところ、軽微から中等度の胃腸症状が認められた³⁾。 処置：患者の状態を十分観察し、必要に応じ対症療法を実施すること。なお、本剤は血液透析により除去することができ、血液透析クリアランス（体重補正值の中央値）は104 mL/hr/kgである。腹膜透析によるアデホビル除去については、検討されていない。	7. 過量投与 データは限られているが、過量投与による特有の症状の発現はみられていない。過量投与がみられた場合には、患者を十分観察し、必要な対症療法を実施すること。	
	9. 適用上の注意 本剤は吸湿性があるため専用の容器にて保存し、常時乾燥剤を入れておくこと。	8. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）	
	10. その他の注意	9. その他の注意	

1.7 同種同効品一覧表

ベムリディ錠 25mg

	(1) アデホビル ピボキシル及びアデホビルはそれぞれマウスのリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びヒトの培養リンパ球を用いた <i>in vitro</i> 染色体異常試験において陽性を示した。アデホビル ピボキシルのマウス及びラットを用いたがん原性試験において発がん性は認められなかった。 (2) アデホビル ピボキシルのラット及びサルを用いた反復経口投与毒性試験において、尿細管上皮の細胞及び核の大型化、単細胞壊死、変性/再生を特徴とする尿細管性腎症がみられた。 (3) 血中の遊離型カルニチンは、本剤の代謝物であるピバリン酸と抱合体を形成し腎排泄されるため、カルニチン欠乏症の患者では血中カルニチン濃度が低下する可能性がある。	変異原性試験において弱い変異原性を示したとの報告がある。また、長期のがん原性試験において発がん性を認めなかったとの報告がある。 [ヒトの培養リンパ球を用いた <i>in vitro</i> 染色体異常試験では、300 µg/mL 以上において染色体異常頻度の増加がみられ、マウスのリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では 2000 µg/mL 以上において変異コロニー頻度の軽度増加がみられた。マウス及びラットを用いた長期のがん原性試験では、臨床用量におけるヒト全身曝露量 (AUC) の 34 倍 (マウス) 及び 200 倍 (ラット) までの曝露量において、発がん性は認められなかった。]
備考	2015 年 (平成 27 年) 7 月改訂	2015 年 (平成 27 年) 3 月改訂

ベムリディ錠 25 mg

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目 次

1.8.1	添付文書（案）	3
1.8.2	効能・効果及び用法・用量の設定根拠.....	7
1.8.2.1	効能・効果及び設定根拠.....	7
1.8.2.2	効能・効果に関連する使用上の注意及び設定根拠.....	13
1.8.2.3	用法・用量及び設定根拠.....	14
1.8.2.4	用法・用量に関連する使用上の注意及び設定根拠.....	15
1.8.2.5	使用上の注意及び設定根拠.....	17

1.8.1 添付文書（案）

以下に添付文書（案）を示す。

2016年YY月作成（第1版）

規制区分	劇薬 処方箋医薬品 ^(注)
貯 法	乾燥剤を同封した容器、室温保存 開栓後は容器を密閉し、湿気を避けて 保存すること
使用期限	外箱に使用期限を表示

抗ウイルス化学療法剤
ベムリディ®錠 25mg
VEMLIDY®Tablets 25mg
テノホビル アラフェナミドフマル酸塩錠

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号

87625

承認番号	
薬価収載	201X年YY月
販売開始	201X年YY月
国際誕生	201X年YY月

【警告】

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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

【組成・性状】

販売名	ベムリディ®錠 25 mg
有効成分・含量 (1錠中)	テノホビル アラフェナミド 25mg（テノホビル アラフェナミドフマル酸塩として 28mg）
添加物	クロスカルメロースナトリウム、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、黄色三二酸化鉄、マクロゴール 4000、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、酸化チタン
色・剤形	黄色のフィルムコーティング錠
外形	
大きさ	直径 8mm、厚さ 4mm、重さ 208mg
識別コード	GSI・25

【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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

【用法・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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 本剤は、投与中止により肝機能の悪化又は肝炎の重症化を起こすことがある。本内容を患者に説明し、患者が自己の判断で投与を中止しないように十分指導すること（【警告】の項参照）。
- 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。
- 本剤の有効成分であるテノホビル アラフェナミドの他、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤と併用しないこと。
- 投与開始時に、クレアチニン・クリアランスが15 mL/分以上であることを確認すること。また、本剤投与後、クレアチニン・クリアランスが15 mL/分未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること（「重要な基本的注意」及び【薬物動態】の項参照）。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

非代償性肝硬変患者〔使用経験がない。〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤によるB型慢性肝疾患の治療は、投与中のみでなく投与終了後も十分な経過観察が必要であり、経過に応じて適切な処置が必要なため、B型慢性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで開始すること。
- ヒト免疫不全ウイルス（HIV）／B型肝炎ウイルス（HBV）重複感染患者では、薬剤耐性HIVが出現する可能性があるため、本剤のみの投与は避けること。また、本剤の投与を開始する前にHIV感染の有無を確認すること。
- 本剤の投与に際しては、クレアチニン・クリアランスを測定するなど、腎機能障害の有無に注意すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者には血清リンの検査も実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「副作用」及び【薬物動態】の項参照）。

1.8 添付文書（案）

ベムリディ錠 25mg

- (4) 成人B型慢性肝疾患患者に対する本剤の48週間投与により、腰椎と寛骨の骨密度の低下が認められている。主な骨密度の低下は、腰椎と寛骨で投与開始後24週時にかけて発現した。病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患を有する患者では、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (5) 体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

本剤はP糖蛋白（P-gp）及び乳糖耐性蛋白（BCRP）の基質である（【薬物動態】の項参照）。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

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

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファブチン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン ホスフェニトイン	テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	P-gp の誘導作用により、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するおそれがある。

4. 副作用

二つの国際共同第III相試験における48週時までの成績では、本剤を投与されたB型慢性肝疾患患者866例（日本人56例を含む）中123例（14.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、悪心17例（2.0%）、疲労及び頭痛各12例（1.4%）、腹部膨満9例（1.0%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) 腎不全等の重度の腎機能障害（頻度不明[※]）

腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症、腎炎等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行う等観察を十分に行い、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「重要な基本的注意」及び【薬物動態】の項参照）。

2) 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（頻度不明[※]）

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

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

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

器官分類	1%以上	0.5%以上 1%未満
消化器	悪心、腹部膨満	消化不良、下痢、放屁、上腹部痛、便秘

臨床検査		ALT 増加
筋・骨格系		関節痛
神経系	頭痛	浮動性めまい
精神系		不眠症
皮膚		そう痒症、発疹
その他	疲労	

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物試験ではテノホビル アラフェナミドによる催奇形性（ラット及びウサギ）、又は生殖機能に対する影響（ラット）は認められなかった。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物試験でテノホビルの乳汁への移行が報告されている。テノホビル アラフェナミドのヒト乳汁への移行の有無については不明である。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

本剤の過量投与時には、毒性の徴候について観察し、バイタルサインのモニタリングや臨床状態の観察等の一般的な支持療法を考慮すること。

テノホビルは血液透析により約54%が除去される。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人における薬物動態²

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

表1 健康成人に本剤を単回投与（空腹時）したときの血漿中薬物動態パラメータ

	テノホビル アラフェナミド (10 例)	テノホビル (10 例)
C_{max} (ng/mL) ^a	165 (57)	10.0 (23)
t_{max} (h) ^b	1.25 (0.25, 2.50)	2.25 (1.50, 3.00)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL) ^a	213 (46)	305 (36)
$t_{1/2}$ (h) ^b	0.31 (0.24, 0.57)	44.29 (30.09, 55.29)

a：平均値（変動係数）、b：中央値（範囲）

(2) 食事の影響（外国人のデータ）³

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

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

	テノホビル アラフェナミド	
	食後 (40 例)	空腹時 (39 例)
C_{max} (ng/mL) ^a	252.6 (46.4)	266.3 (46.9)
t_{max} (h) ^b	1.00 (0.50, 1.50)	0.50 (0.25, 0.50)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL) ^a	288.9 (39.2)	171.5 (33.6)
$t_{1/2}$ (h) ^b	0.45 (0.40, 0.59)	0.35 (0.30, 0.42)

a：平均値（変動係数）、b：中央値（範囲）

(3) B型慢性肝疾患患者における薬物動態⁴

B型慢性肝疾患患者（全体集団）における母集団薬物動態解析に基づく推定では、定常状態におけるAUC₀₋₂₄及びC_{max}の平均値（変動係数）は、テノホビル アラフェナミド（698例）でそれぞれ215.5ng・hr/mL（66.6%）及び177.6ng/mL（53.4%）、テノホビル（856例）でそれぞれ321.9ng・hr/mL（31.5%）及び17.2ng/mL（35.2%）であった。日本人のB型慢性肝疾患患者での定常状態におけるAUC₀₋₂₄及びC_{max}の平均値（変動係数）は、テノホビル アラフェナミド（49例）でそれぞれ213.8ng・hr/mL（58.4%）及び176.5ng/mL（44.2%）、テノホビル（55例）でそれぞれ363.2ng・hr/mL（27.7%）及び19.5ng/mL（30.2%）であった。最終モデルで検討された共変量は、テノホビル アラフェナミドでは、投与条件（絶食下又は食後）、感染状態及び性別、テノホビルでは、投与条件（絶食下又は食後）、推定eGFR値、感染状態、性別及び人種（黒人）であり、臨床的に有意な共変量は認められなかった。

(4) 肝機能障害を有する被験者における薬物動態（外国人のデータ）^{5,6}

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

(5) 腎機能障害を有する被験者における薬物動態（外国人のデータ）^{7,8}

重度腎機能障害被験者（クレアチニン・クリアランス：15mL/分以上30mL/分未満）に本剤25mgを投与した際のテノホビル アラフェナミドのAUC_{inf}及びC_{max}は、腎機能正常被験者と比較してそれぞれ1.9倍及び1.8倍、テノホビルのAUC_{inf}及びC_{max}は、それぞれ5.7倍及び2.8倍高かった。クレアチニン・クリアランスが15mL/分未満の腎機能障害患者におけるテノホビル アラフェナミドの薬物動態は検討されていない。

2. 分布、代謝、排泄（外国人のデータ）

(1) 分布^{5,6,7,9}

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

(2) 代謝^{4,10-14}

ヒトに経口投与されたテノホビル アラフェナミドは、投与量の80%超が代謝により消失する。テノホビル アラフェナミドは、主として初代肝細胞内でカルボキシシルエステラーゼ1を主要代謝酵素と

して加水分解されるほか、末梢血単核球（PBMC）及び他のHIV標的細胞内でカテプシンAによって加水分解され、テノホビル アラニンとなる。更に加水分解を受けてテノホビルとなった後、アデニル酸キナーゼ及びヌクレオシド二リン酸キナーゼによって連続的にリン酸化され、薬理的に活性を有する代謝物であるテノホビル二リン酸となる。

B型慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験で本剤25mgを経口投与したとき、テノホビル ジソプロキシル fumarate 300mg経口投与との比較で、血漿中テノホビル濃度は89%低かった。

In vitroでは、テノホビル アラフェナミドはCYP3A4によってわずかに代謝される。

(3) 排泄¹⁰

健康被験者に¹⁴C標識テノホビル アラフェナミド25 mgを単回投与したとき、投与量の47.2%が糞中に、36.2%が尿中に排泄された。その主成分はテノホビルであり、糞中の99%、尿中の86%を占めた。また、投与量の1.4%がテノホビル アラフェナミドとして尿中に排泄された。テノホビルは腎臓での糸球体ろ過と尿細管への能動輸送の両方により排泄された。

3. 薬物相互作用

(1) In vitro及びin vivo試験成績¹⁵

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

(2) 臨床成績（外国人のデータ）^{12,16-22}

薬物相互作用試験の結果を以下の表に示す。

表3 テノホビル アラフェナミドの薬物動態に及ぼす併用薬の影響^a

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

NC = 算出せず

a. いずれの薬物相互作用試験も健康被験者を対象として実施した

b. 特別の定めのない限り、いずれも70%～143%に影響なしの範囲とした

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

d. テノホビル アラフェナミドの母集団薬物動態/薬力学解析に基づく、用量調節は必要ない

e. 代表的なP-gpの阻害剤

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

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

h. 国内未承認

1.8 添付文書（案） ベムリディ錠 25mg

表4 併用薬の薬物動態に及ぼすテノホビル アラフェナミドの影響^a

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	テノホビル アラフェナミドの投与量 (mg)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間) ^b		
				C _{max}	AUC	C _{min}
レジバスビル	90	25 1日1回 ^d	41	1.01 (0.97, 1.05)	1.02 (0.97, 1.06)	1.02 (0.98, 1.07)
ソホスブビル	400	1日1回		0.96 (0.89, 1.04)	1.05 (1.01, 1.09)	NC
GS-331007 ^c	1日1回			1.08 (1.05, 1.11)	1.08 (1.06, 1.10)	1.10 (1.07, 1.12)
ミダゾラム ^e	2.5 1日1回 経口投与	25 1日1回	18	1.02 (0.92, 1.13)	1.12 (1.03, 1.22)	NC
	1 1日1回 静脈内投与			0.99 (0.89, 1.11)	1.08 (1.04, 1.14)	NC
ノルゲストロミン	0.180/0.215 /0.250	25 1日1回 ^f	29	1.17 (1.07, 1.26)	1.12 (1.07, 1.17)	1.16 (1.08, 1.24)
ノルゲストレル	1日1回/			1.10 (1.02, 1.18)	1.09 (1.01, 1.18)	1.11 (1.03, 1.20)
エチニルエストラジオール	0.025 1日1回			1.22 (1.15, 1.29)	1.11 (1.07, 1.16)	1.02 (0.93, 1.12)
セルトラリン	50 単回投与	10 1日1回 ^g	19	1.14 (0.94, 1.38)	1.09 (0.90, 1.32)	NC
ソホスブビル	400	10 1日1回 ^g	23	1.23 (1.07, 1.42)	1.37 (1.24, 1.52)	NC
GS-331007 ^c	1日1回			1.29 (1.25, 1.33)	1.48 (1.43, 1.53)	1.58 (1.52, 1.65)
Velpatasvir ^h	100 1日1回		15	1.30 (1.17, 1.45)	1.50 (1.35, 1.66)	1.60 (1.44, 1.78)

NC = 算出せず

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

4. 心電図に対する影響（外国人のデータ）²³

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

【臨床成績】^{24, 25}

B型慢性肝疾患（肝代償期）患者における本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（300mg 1日1回投与）を対照とした GS-US-320-0108（108試験、未治療及び既治療のHBe抗原陰性患者対象。425例<日本人患者27例>）及び GS-US-320-0110（110試験、未治療及び既治療のHBe抗原陽性患者対象。864例<日本人患者46例>）の二つのランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した結果を以下に示す。

いずれの試験においても、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（300mg 1日1回投与）に対する非劣性が示された（非劣性マージン10%）。なお、その他の有効性パラメータ（48週時）を表6に示す。

表5 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)
	有（既治療例）	95.2 (40/42)	95.8 (23/24)	52.1 (49/94)
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)

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
b. 過去に少なくとも 1 種類の核酸アナログを 12 週間以上使用した経験の有無（ただし、過去に TDF 又は TAF を使用していた被験者は解析対象から除外）
欠測の場合は治療不成功とみなす解析（Missing = failure analysis）

表6 その他の有効性パラメータ（48週時）^a

	HBe 抗原陰性 (108 試験)		HBe 抗原陽性 (110 試験)	
	本剤群 (285例)	TDF群 (140例)	本剤群 (581例)	TDF群 (292例)
ALT				
ALT 正常化（中央検査機関） ^b	83%	75%	72%	67%
ALT 正常化（AASLD） ^c	50%	32%	45%	36%
血清学的解析				
HBe 抗原消失／セロコンバージョン ^d	N/A	N/A	14% / 10%	12% / 8%
HBs 抗原消失／セロコンバージョン	0 / 0	0 / 0	1% / 1%	<1% / 0

N/A = 該当なし

- a. 欠測の場合は治療不成功とみなす解析（Missing = failure analysis）
b. 本解析はベースラインの ALT 値が中央検査機関の基準範囲上限（ULN）を超えていた患者のみを対象とした
c. 本解析はベースラインの ALT 値が American Association for the Study of Liver Diseases（AASLD）の ULN（男性>30U/L、女性>19U/L）を超えていた患者のみを対象とした
d. 本解析はベースラインの HBe 抗原陽性かつ HBe 抗体陰性又は欠測の患者のみを対象とした

【薬効薬理】

1. 作用機序²⁶⁻³⁷

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

2. 抗ウイルス活性^{38, 39}

ジェノタイプA～HのHBV臨床分離株に対するテノホビル アラフェナミドの抗ウイルス活性を、HepG2細胞を用いて評価した。テノホビル アラフェナミドの分離株に対する50%効果濃度（EC₅₀値）は34.7～134.4nmol/Lの範囲であり、全株での平均EC₅₀値は86.6nmol/Lであった。HepG2細胞に対する50%細胞毒性濃度（CC₅₀値）は44400nmol/L超であった。*In vitro* 相互作用試験において、テノホビルは核酸系逆転写酵素阻害剤であるアデホビル、エムトリシタビン、エン

1.8 添付文書（案） ベムリディ錠 25mg

テカビル、ラミブジン及びtelbivudine（国内未承認）との併用により、拮抗作用を示さなかった。

3. 薬剤耐性^{40,41}

108試験及び110試験で本剤を投与された未治療及び既治療患者の併合解析では、48週時までにはウイルス学的ブレイクスルー（HBV DNA量が一度69IU/mL未満となった後、2回の来院時に連続して69IU/mL以上、又はHBV DNA量がナディア値から1.0 log₁₀以上増加）に至った患者、又は24週時以降に早期中止し、中止時のHBV DNA量が69IU/mL以上であった患者を対象に、ベースライン及び投与後のHBV分離株を用いてHBV DNAの塩基配列を解析した。日本人患者2例を含む、24例中20例でHBV DNAの塩基配列が決定された。これらの分離株から、本剤への耐性と関連するアミノ酸の置換は検出されなかった。

4. 交差耐性⁴²

既に知られている核酸系逆転写酵素阻害剤に対する耐性変異を含む、一連の臨床分離株に対するテノホビル アラフェナミドの抗ウイルス活性を、HepG2細胞を用いて評価した。ラミブジン耐性変異（rtV173L + rtL180M + rtM204V、rtL180M + rtM204V及びrtM204V/I）ウイルスは、テノホビル アラフェナミドに対して感受性を示した（耐性変異株におけるEC₅₀値の野生型に対する平均変化倍率：2倍未満）。エンテカビル耐性変異（rtL180M + rtM204V + rtT184G、rtL180M + rtM204V + rtS202G及びrtL180M + rtM204V + rtM250V）ウイルスは、テノホビル アラフェナミドに対して感受性を示した。アデホビル ピボキシル耐性変異rtA181T、rtA181V又はrtN236Tの一残基の置換では、テノホビル アラフェナミドに対する感受性を示したが、rtA181V + rtN236T変異ウイルスでは、テノホビル アラフェナミドに対する感受性の低下が認められた（EC₅₀値の平均変化倍率：3.7倍）。これら変異の臨床的意義は不明である。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
Tenofovir Alafenamide Fumarate (JAN)

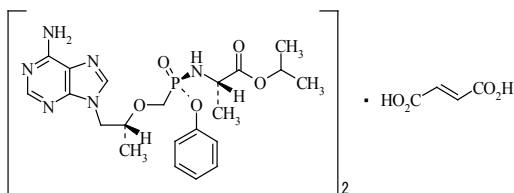
化学名：

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

分子式：(C₂₁H₂₉N₆O₅P)₂・C₄H₄O₄

分子量：1069.00

構造式：



性状：白色～灰白色又は白色～くすんだ黄赤色の粉末

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

融点：約132℃

分配係数：log P=1.6 (1-オクタノール/ pH 7のリン酸塩緩衝液)

【包装】

ベムリディ®錠 25mg：14錠瓶

【主要文献及び文献請求先】

主要文献：

- 1) 社内資料：マウスがん原性試験（M990205）
- 2) 社内資料：健康成人における薬物動態試験（GS-US-320-1228）
- 3) 社内資料：食事の影響に関する試験（GS-US-320-1382）
- 4) 社内資料：国際共同第3相臨床試験（GS-US-320-0108、GS-US-320-0110）の母集団薬物動態解析
- 5) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験（GS-US-120-0114）
- 6) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験（GS-US-320-1615）
- 7) 社内資料：腎機能障害被験者における薬物動態試験（GS-US-120-0108）
- 8) 社内資料：透析を必要とする末期腎不全患者における母集団薬物動態解析（QPS 2015-1004 TAF ESRD）
- 9) 社内資料：血漿蛋白結合に関する試験（P0504-00039.1）
- 10) 社内資料：マスバランス試験（GS-US-120-0109）
- 11) 社内資料：薬物代謝に関する試験（AD-120-2004）
- 12) 社内資料：カルバマゼピンとの薬物相互作用試験（GS-US-311-1387）
- 13) 社内資料：薬物代謝酵素（CYP）に関する検討（AD-120-2003）
- 14) 社内資料：薬物代謝酵素（UGT）に関する検討（AD-120-2006）
- 15) 社内資料：トランスポーターに関する試験（AD-120-2018）
- 16) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用試験（GS-US-120-1538）
- 17) 社内資料：セルトラリンとの薬物相互作用試験（GS-US-292-1316）
- 18) 社内資料：抗HCV薬との薬物相互作用試験（GS-US-342-1167）
- 19) 社内資料：抗HIV薬との薬物相互作用試験（GS-US-311-0101）
- 20) 社内資料：ホルモン避妊薬との薬物相互作用試験（GS-US-311-1790）
- 21) 社内資料：レジパスビル／ソホスブビルとの薬物相互作用試験（GS-US-366-1689）
- 22) テノホビル アラフェナミド米国添付文書
- 23) 社内資料：QT/QTc間隔への影響に関する試験（GS-US-120-0107）
- 24) 社内資料：国際共同第3相臨床試験（GS-US-320-0108）
- 25) 社内資料：国際共同第3相臨床試験（GS-US-320-0110）
- 26) Murakami E et al. Antimicrob Agents Chemother 2015;59 (6):3563-9.
- 27) Birkus G et al. Antimicrob Agents Chemother 2007;51 (2):543-50.
- 28) Birkus G et al. Mol Pharmacol 2008;74 (1):92-100.
- 29) Eisenberg EJ et al. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2001;20 (4-7):1091-8.
- 30) Robbins BL et al. Pharmacotherapy 2003;23 (6):695-701.
- 31) Delaney WE et al. Antimicrob Agents Chemother 2006;50 (7):2471-7.
- 32) Cherrington JM et al. Antivir Chem Chemother 1995;6 (4):217-21.
- 33) 社内資料：ヒト及び動物ウイルスに対する活性に関する検討（PC-120-2003）
- 34) Kramata P et al. Collection Symposium Series (Holy A and Tocik Z, eds), Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of Czech Republic, Prague, Czech Republic 1996;1:188-91.
- 35) 社内資料：ミトコンドリアに対する作用の検討（PC-120-2006）
- 36) 社内資料：ミトコンドリアに対する作用の検討（P1278-00042）
- 37) 社内資料：ミトコンドリアに対する作用の検討（TX-104-2001）
- 38) 社内資料：抗HBV活性に関する試験（PC-320-2003）
- 39) 社内資料：既存の核酸系逆転写酵素阻害剤との併用による抗HBV活性に関する試験（PC-174-2006）
- 40) 社内資料：耐性発現に関する検討（PC-320-2009）
- 41) 社内資料：日本人での耐性発現に関する検討（PC-320-2010）
- 42) 社内資料：交差耐性に関する検討（PC-320-2007）

1.8 添付文書（案）

ベムリディ錠 25mg

文献請求先：

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ギリアド・サイエンシズ株式会社

メディカルサポートセンター

〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号

グラントウキョウサウスタワー

フリーダイヤル 0120-506-295

FAX 03-5958-2959

受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

製造販売元：

ギリアド・サイエンシズ株式会社

〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号

グラントウキョウサウスタワー

®：登録商標

1.8.2 効能・効果及び用法・用量の設定根拠

1.8.2.1 効能・効果及び設定根拠

1.8.2.1.1 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

1.8.2.1.2 効能・効果の設定根拠

本剤の効能・効果は、B 型慢性肝炎被験者を対象とした 2 つの第 3 相試験（GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110）での有効性及び安全性の結果に基づき設定した。GS-US-320-0108 試験では、B 型肝炎ウイルス e（HBe）抗原陰性の B 型慢性肝炎被験者を対象として、テノホビル アラフェナミド（TAF）25 mg 1 日 1 回とテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩（TDF）300 mg 1 日 1 回の 48 週間投与について比較した。GS-US-320-0110 試験では、HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎被験者を対象として、TAF 25 mg 1 日 1 回と TDF 300 mg 1 日 1 回の 48 週間投与について比較した。両第 3 相試験ともに主要評価項目（Week 48 時点における血漿中 HBV DNA < 29 IU/mL の被験者の割合）を達成し、本承認申請の基礎となっている。

表 1 に、これら第 3 相試験のデザインの概要を示す。表 2 には、これら第 3 相試験の主要な有効性及び安全性パラメータの要約を示す。

表 1 TAF の承認申請を裏付ける臨床試験

Study	Study Design	Treatment Regimen (Number of Subjects ^a)	Data Presented	CSR and Narrative Locations
GS-US-320-0108	Phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of TAF vs TDF in HBeAg-negative subjects with CHB	TAF 25 mg once daily (N = 285) TDF 300 mg once daily (N = 140)	Week 48 efficacy, PK, and safety	CSR: GS-US-320-0108 Narrative: m2.7.3, Section 2.1
GS-US-320-0110	Phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of TAF vs TDF in HBeAg-positive subjects with CHB	TAF 25 mg once daily (N = 581) TDF 300 mg once daily (N = 292)	Week 48 efficacy, PK, and safety	CSR: GS-US-320-0110 Narrative: m2.7.3, Section 2.2

CHB: chronic hepatitis B, CSR: clinical study report, HBeAg: hepatitis B e antigen, PK: pharmacokinetics, TAF: tenofovir alafenamide, TDF: tenofovir disoproxil fumarate

a Subjects included in the Safety Analysis Set (subjects who were randomized and received at least 1 dose of study drug).
Source: GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 3 and GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 3

表 2 GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験：有効性及び安全性パラメータの要約

	GS-US-320-0108				GS-US-320-0110			
	TAF 25 mg		TDF 300 mg		TAF 25 mg		TDF 300 mg	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Virologic Suppression at Week 48								
HBV DNA < 29 IU/mL	285	268 (94.0%)	140	130 (92.9%)	581	371 (63.9%)	292	195 (66.8%)
Difference in Proportion (95% CI) ^b	1.8% (−3.6% to 7.2%)				−3.6% (−9.8% to 2.6%)			
P-Value	0.47				0.25			
ALT Normalization at Week 48								
Central Laboratory Criteria	236	196 (83.1%)	121	91 (75.2%)	537	384 (71.5%)	268	179 (66.8%)
Difference in Proportion (95% CI) ^b	8.0% (−1.3% to 17.2%)				4.6% (−2.3% to 11.4%)			
P-Value ^c	0.076				0.18			
AASLD Criteria ^d	276	137 (49.6%)	138	44 (31.9%)	572	257 (44.9%)	290	105 (36.2%)
Difference in Proportion (95% CI) ^b	17.9% (8.0% to 27.7%)				8.7% (1.8% to 15.6%)			
P-Value ^c	< 0.001				0.014			
Serology at Week 48								
HBsAg Loss	281	0	138	0	576	4 (0.7%)	288	1 (0.3%)
HBsAg Seroconversion	281	0	138	0	576	3 (0.5%)	288	0
HBeAg Loss	NA	NA	NA	NA	565	78 (13.8%)	285	34 (11.9%)
HBeAg Seroconversion	NA	NA	NA	NA	565	58 (10.3%)	285	23 (8.1%)
		GS-US-320-0108 and GS-US-320-0110						
		N	TAF 25 mg		N	TDF 300 mg		P-Value
Bone Safety Parameters at Week 48								
Mean (SD) Percentage Change in Hip BMD ^a	807	−0.163 (2.2437)		404	−1.860 (2.4525)		< 0.001 ^e	
Subjects with > 3% Decrease in Hip BMD, n (%)	807	68 (8.4%)		404	108 (26.7%)		< 0.001 ^f	
Subjects with > 3% Increase in Hip BMD, n (%)	807	55 (6.8%)		404	8 (2.0%)		< 0.001 ^f	
Mean (SD) Percentage Change in Spine BMD ^a	814	−0.570 (2.9147)		407	−2.366 (3.2051)		< 0.001 ^e	
Subjects with > 3% Decrease in Spine BMD, n (%)	814	159 (19.5%)		407	155 (38.1%)		< 0.001 ^f	
Subjects with > 3% Increase in Spine BMD, n (%)	814	89 (10.9%)		407	11 (2.7%)		< 0.001 ^f	
Renal Safety Parameters at Week 48								
Mean (SD) Change in Serum Creatinine (mg/dL) ^a	828	0.010 (0.1140)		418	0.024 (0.0974)		0.012 ^g	
Median (Q1, Q3) Change in eGFR _{CG} (mL/min)	827	−1.2 (−8.4, 7.5)		417	−5.4 (−12.0, 3.0)		< 0.001 ^h	

AASLD = American Association for the Study of Liver Diseases; BMD: bone mineral density, CI: confidence interval, DNA: deoxyribonucleic acid, HBeAg: hepatitis B e antigen, HBV: hepatitis B virus, NA = not applicable, SD: standard deviation, TAF: tenofovir alafenamide, TDF: tenofovir disoproxil fumarate

- After the noninferiority of the primary efficacy endpoint was established, multiplicity adjustments were performed for the following key secondary safety endpoints with a fallback procedure in the sequential order and using the weights with prespecified 2-sided alpha levels: hip BMD (weight = 0.4, alpha = 0.02); spine BMD (weight = 0.2, alpha = 0.01); serum creatinine (weight = 0.4, alpha = 0.02); and treatment-emergent proteinuria (weight = 0, alpha = 0; not shown).
- Difference in the proportion between treatment groups and its 95% CI were calculated based on the Mantel-Haenszel proportions adjusted by baseline HBV DNA categories and OAV treatment status strata.
- P-value was calculated from the Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by baseline HBV DNA categories and OAV treatment status strata.
- AASLD criteria are ≤ 30 U/L for males and ≤ 19 U/L for females {37770}.
- P-value was calculated from the ANOVA model including treatment as a fixed effect.
- P-values were calculated from the Cochran-Mantel-Haenszel test for ordinal data (row mean scores differ statistic was used).
- P-value was calculated from the ANCOVA model including treatment as a fixed effect and baseline serum creatinine as a covariate.
- P-value was calculated from the 2-sided Wilcoxon rank sum test to compare the 2 treatment groups.

All changes were change from baseline at Week 48.

Source: TAF Week 48 ISE, Table 1; TAF Week 48 ISS, Tables 23.1.2, 23.2.2, 25.1, 25.2, 31.2, and 32.1 and Request 7633 Tables 2.1 and 2.2; GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Tables 19.1, 20.1, 23.1.1 and 23.2.1; GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Tables 19.1, 20.1, 23.1.1 and 23.2.1

ギリアド社は TAF の国内開発を裏付けるため、代償性肝硬変を含む未治療及び既治療の B 型慢性肝炎被験者を対象に TAF の抗ウイルス有効性及び安全性を評価するようデザインされた TAF の第 3 相試験 GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 に日本からも被験者を組み入れた。

GS-US-320-0108 試験では、17 ヶ国 105 施設で被験者の登録が行われ、本試験にランダム化され治験薬が投与された 425 例のうち 178 例（41.9%）が香港、日本、韓国及び台湾を含む東アジアからの登録であった（TAF 群 114 例及び TDF 群 64 例）。国内からは 11 施設より 27 例（6.4%）の組入れが行われた（TAF 群 21 例及び TDF 群 6 例）。GS-US-320-0110 試験では、19 ヶ国 161 施設で被験者の登録が行われ、本試験にランダム化され治験薬が投与された 873 例のうち 432 例（49.5%）が上記にシンガポールを加えた東アジアからの登録であった（TAF 群 287 例及び TDF 群 145 例）。国内からは 46 例（5.3%）の組入れが行われた（TAF 群 35 例及び TDF 群 11 例）。したがって、本剤の国内承認申請の裏付けとして、TAF の第 3 相試験に計 73 例の被験者が日本人集団として含まれており、全体集団に対して 5.6%に相当する。

有効性

主要有効性解析の結果、HBe 抗原陰性及び HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎被験者に対する 48 週間の投与で TAF の TDF に対する非劣性が示された。両試験ともに、有効率の差（TAF 群 – TDF 群）の両側 95%信頼区間の下限は事前に規定した-10%のマーヅンを上回り、TAF 群は TDF 群に対する非劣性の主要評価項目を達成した。Week 48 時点で HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満を達成した被験者の割合は以下のとおりであった。

- **GS-US-320-0108 試験**：TAF 群 94.0%、TDF 群 92.9%、群間差（層別調整済み）：1.8%、95% 信頼区間：-3.6%～7.2%
- **GS-US-320-0110 試験**：TAF 群 63.9%、TDF 群 66.8%、群間差（層別調整済み）：-3.6%、95% 信頼区間：-9.8%～2.6%

アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）正常化〔ベースラインの ALT 値は基準範囲上限（ULN）超、Week 48 では正常範囲内〕を達成した被験者の割合は、中央検査機関及び American Association for the Study of Liver Diseases（AASLD）のいずれの基準で評価した場合にも、TAF 群の方が TDF 群よりも高く、AASLD 基準で評価した場合は統計学的に有意な差が認められた。

GS-US-320-0108 試験では、いずれの投与群においても、Week 48 までに HBs 抗原消失又はセロコンバージョンに至った被験者はいなかった。GS-US-320-0110 試験では、Week 48 時点で HBs 抗原若しくは HBe 抗原消失又はセロコンバージョンに至った被験者の割合に、TAF 群と TDF 群で有意な差はなかった。

Week 48 時点で、TAF 群及び TDF 群ともに、FibroTest スコアがベースラインからわずかに低下し、低下量は TAF 群の方が TDF 群よりも大きかった。

両試験ともに、Week 48 までのウイルス学的ブレイクスルー率は、TAF 群及び TDF 群ともに低く、両群で同程度であった。TAF 群又は TDF 群のいずれにおいても、耐性出現は認められなかった。

高い HBV DNA 抑制率が評価したすべての部分集団（年齢、性別、人種、ベースライン HBV DNA 量、前治療の有無、地域、治験薬の服薬遵守状況、HBV ジェノタイプ、ベースライン ALT 値及びベースライン FibroTest スコアに基づく）で達成され、両群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

いずれの試験でも、ベースラインの HBV DNA 量高値（GS-US-320-0108 試験では $7 \log_{10}$ IU/mL 以上、GS-US-320-0110 試験では $8 \log_{10}$ IU/mL 以上）の被験者では、Week 48 時点で HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満を達成した被験者の割合は、統計学的に有意ではなかったものの、TAF 群の方が TDF 群よりも数値的に低かった。追加解析の結果、ベースラインの HBV DNA 量高値の被験者でみられた TAF 群と TDF 群の間でのウイルス抑制の差には、生物学的根拠はないことが示唆された。Week 48 のデータカットオフ日までに得られていた Week 56 時点の HBV DNA のデータからも、被験者でのウイルス抑制の傾向は継続して認められ、HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満を達成した被験者の割合は投与群間で類似していた（第 2.7.3.5 項）。Markov 2-state モデルによる追加解析では、いずれの投与群においても Week 48 以降もウイルス抑制が持続することが示された。

以上を要約すると、いずれの試験においても、TAF 群と TDF 群で同程度のウイルス抑制率（Week 48 時点で HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満）が認められた。ALT 正常化率は、両試験ともに TAF 群の方が TDF 群よりも高く、AASLD の基準では有意な差がみられた。

安全性

TAF の第 3 相プログラム（GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験）において、TAF 及び TDF はともに良好な忍容性を示し、Grade 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象又は有害事象による治験薬の投与中止を認めた被験者の割合は低かった。有害事象の発現率及び種類は両群間で類似しており、Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現率も両群間で同程度であった。

TAF の TDF に対する非劣性が確立されたことから、Week 48 時点の 4 つの主要な安全性評価項目に対し、事前に定めた両側有意水準により fallback 法を用いて、逐次的に多重性の調整を行った。調整した有意水準に基づき、Week 48 時点では 4 つの安全性評価項目のうち 3 つで、TAF の TDF に比較して好ましい、統計学的に有意な差が認められ、寛骨の骨密度（BMD）のベースラインからの平均（SD）変化率は TAF 群 -0.163（2.2437）、TDF 群 -1.860（2.4525）（ $p < 0.001$ ）；脊椎 BMD では TAF 群 -0.570（2.9147）、TDF 群 -2.366（3.2051）（ $p < 0.001$ ）；及び血清クレアチニンのベースラインからの平均（SD）変化量は TAF 群 0.010（0.1140）mg/dL、TDF 群 0.024（0.0974）mg/dL（ $p = 0.012$ ）であった。試験治療下での蛋白尿が発現した被験者数については、TAF 群と TDF 群に統計学的に有意な差は認められなかった（ $p = 0.26$ ）。

BMDの結果は、骨形成マーカー〔プロコラーゲン 1 型 N 末端プロペプチド (PINP)、骨型アルカリホスファターゼ (bsAP) 及びオステオカルシン (OC)〕並びに骨吸収マーカー〔I 型コラーゲン架橋 C テロペプチド (CTX)〕の変化で、TAF 群の方が TDF 群よりも有意に小さかった ($p < 0.001$) ことから裏付けられた。

血清クレアチニンの結果は、TAF 群での Cockcroft-Gault 式による推算糸球体ろ過率 ($eGFR_{CG}$) 値のベースラインからの低下量の中央値 (Q1、Q3) が TDF 群よりも有意に小さかったこと [TAF 群 -1.2 (-8.4、7.5) mL/分、TDF 群 -5.4 (-12.0、3.0) mL/分、 $p < 0.001$] 及び慢性腎臓病疫学共同研究クレアチニン式による推算糸球体ろ過率 ($eGFR_{CKD-EPI\ creatinine}$) の結果からも裏付けられた。試験中にディップスティック検査で蛋白尿が少なくとも 1 回記録された被験者の割合は、両群間で同程度であった。蛋白尿の定量的マーカーである尿中蛋白/クレアチニン比 (UPCR) のベースラインから Week 48 までの変化率の中央値に、TAF 群と TDF 群の間に有意な差が認められたが、もう一方の蛋白尿の定量的マーカーである尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR) については、ベースラインから Week 48 までの変化率の中央値に両群間で有意な差は認められなかった。近位尿細管機能障害のマーカーである尿中レチノール結合蛋白質 (RBP) /クレアチニン比及び尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン/クレアチニン比のベースラインからの変化率の中央値に、TAF 群と TDF 群の間に統計学的に有意な差がみられ ($p < 0.001$)、TAF 群ではやや低下し、TDF 群では増加した。これらのデータは、TAF の近位尿細管マーカーに対する影響は TDF よりも小さいことを示唆する可能性がある。

近位腎尿細管症の有害事象（ファンコニー症候群等）を発現した被験者は認められなかった。高血圧及び糖尿病の病歴を有する TAF 群の 1 例で Grade 2 の有害事象として腎機能障害及び糖尿病が発現し、治験薬が隔日投与へと減量された。いずれの事象も治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。TAF 群の 1 例で、試験治療下外での重篤な有害事象として急性腎不全が発現したが、これは H1N1 インフルエンザを発現した被験者での昏睡による治験薬の投与中止から 2 日後の事象であった。

TAF の投与に伴い、低比重リポ蛋白質 (LDL) コレステロール及びトリグリセリドはベースラインからやや増加し、総コレステロール及び高比重リポ蛋白質 (HDL) コレステロールは低下した。一方、TDF 群では、空腹時のコレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリドはベースラインから低下した。また、TDF 群では Week 48 時点で HDL コレステロールの低下が認められた。総コレステロール、直接 LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリドのベースラインから Week 48 までの変化率の中央値に関する 2 群間での差は、統計学的に有意であった ($p < 0.001$)。空腹時の総コレステロール/HDL 比のベースラインからの変化量の中央値は、TAF 群及び TDF 群ともに 0.2 であった ($p = 0.16$)。TDF の投与では、他の抗レトロウイルス (ARV) 薬と比べて、空腹時直接 LDL コレステロールの低値、空腹時 HDL コレステロールの高値がみられることが報告されており、これらの作用と TFV の血漿中濃度との間には、通常、相関がみられる {16173}, {27870}。TAF の投与では血漿中 TFV 濃度が低いことと一致して、TAF 群では Week 48 までの空腹時脂質濃度は比較的安定していたが、TDF の投与では予期されたように、

TFV の作用により脂質レベルの低下がみられ、TDF 群では空腹時の脂質パラメータはベースラインから減少した。全体として、TAF 群でみられた総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリドの変化は臨床的に重要とみなされなかった。

以上を要約すると、TAF の安全性プロファイルは TDF に比べて改善されており、TAF の 48 週間投与による骨及び腎の臨床検査値に対する有害な影響は、TDF の投与と比較して著しく低減していた。

結論

TAF の開発により、B 型慢性肝疾患に対するより安全で、簡便な、有効性の高い経口抗ウイルス薬がもたらされ、既存の推奨治療法と比較して、ラミブジンによる治療歴を有する患者を含め、より幅広い患者集団に対する長期投与が可能となる。また、TAF による骨及び腎関連の臨床パラメータに対する影響は有意に少ないことが示されている。推奨用量は TAF 25 mg の 1 日 1 回投与とする。食前・食後を問わず投与可能で、腎又は肝機能障害患者に対する用量調節の必要性はない。TAF の開発により、B 型慢性肝疾患に対する治療は重要な進歩を遂げることとなる。

参考文献

- 37770** Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2015. (第 5.4.83 項)
- 16173** Tungsiripata M, Kitchb D, Glesby MJ, Guptad SK, Mellorse JW, Moranf L, et al. A pilot study to determine the impact on dyslipidemia of adding tenofovir to stable background antiretroviral therapy: A CTG5206. AIDS 2010;24 (1):1781-4. (第 5.4.84 項)
- 27870** Behrens G, Maserati R, Rieger A, Domingo P, Abel F, Wang H, et al. Switching to tenofovir/emtricitabine from abacavir/lamivudine in HIV-infected adults with raised cholesterol: effect on lipid profiles. Antivir Ther 2012;17 (6):1011-20. (第 5.4.5 項)

1.8.2.2 効能・効果に関連する使用上の注意及び設定根拠

1.8.2.2.1 効能・効果に関連する使用上の注意

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

1.8.2.2.2 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

本剤を使用する前に、慢性 HBV 感染の確認を行う必要がある旨を注意喚起するために設定した。本剤の B 型慢性肝炎被験者を対象とした 2 つの第 3 相試験 (GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110) では、スクリーニング時の HBV DNA が 2×10^4 IU/mL 以上の HBe 抗原陽性又は陰性の B 型慢性肝炎を有する被験者が登録されている。

1.8.2.3 用法・用量及び設定根拠

1.8.2.3.1 用法・用量

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

1.8.2.3.2 用法・用量の設定根拠

テノホビル アラフェナミド（TAF）25 mg の用量については、HBV DNA 低下量、TFV 全身曝露量及び安全性プロファイルに基づき、2 つの第 3 相非劣性試験で使用する用量として選択された。第 1b 相試験 GS-US-320-0101 では、B 型慢性肝炎被験者に対し TAF 8、25、40 又は 120 mg を 28 日間投与したとき、HBV DNA 低下量は同様であり、用量依存性がないことが示唆された。また、これら TAF 用量による HBV DNA 低下量は、B 型慢性肝炎に対する TDF の承認用量である TDF 300 mg 用量による HBV DNA 低下量と同程度であった。TAF 25 mg 群の TFV の全身曝露量は、TDF 300 mg 群と比較して低く（約 92%の低下）、GS-US-120-0104 試験で TAF 25 mg が投与された HIV 感染被験者でのデータと一致していた。

また、B 型慢性肝炎の第 3 相試験での用量 TAF 25 mg は、治療効果として等価である TAF 用量（E/C/F/TAF 配合錠の一成分として 10 mg）により実施された第 2 相試験 GS-US-292-0102 における未治療の HIV 感染被験者で観察された TAF の安全性プロファイルも考慮して選択された {30895}。

TAF の血漿中曝露量と有効性との薬物動態／薬力学相関も、第 3 相 GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験のデータを用いて検討された。重要なこととして、両試験でウイルス抑制率（HBV DNA 量 29 IU/mL 未満）は TAF の曝露量別の分類を問わず同程度であり、曝露量と応答関係に一定の傾向はみられなかった（第 2.7.2.3.3.1 項）

参考文献

- 30895** Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir Alafenamide Vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate in Single Tablet Regimens for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study. J Acquir Immune Defic Syndr 2014;67 (1):52-8. (第 5.4.76 項)

1.8.2.4 用法・用量に関連する使用上の注意及び設定根拠

1.8.2.4.1 用法・用量に関連する使用上の注意

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤は、投与中止により肝機能の悪化又は肝炎の重症化を起こすことがある。本内容を患者に説明し、患者が自己の判断で投与を中止しないように十分指導すること（【警告】の項参照）。
2. 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。
3. 本剤の有効成分であるテノホビル アラフェナミドの他、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤と併用しないこと。
4. 投与開始時に、クレアチニン・クリアランスが 15 mL/分以上であることを確認すること。また、本剤投与後、クレアチニン・クリアランスが 15 mL/分未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること（「重要な基本的注意」及び【薬物動態】の項参照）。

1.8.2.4.2 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

1. TAF を含む B 型肝炎治療の既知のリスクとして、投与を中止した場合に B 型肝炎の重度の急性増悪が発現する可能性がある。TAF の臨床試験において該当する報告として、国際共同第 3 相臨床試験（GS-US-320-0110）の 48 週時点の解析において、投与中止後の ALT フレアが 1 例報告されている。したがって、TDF の添付文書と同様、患者が本剤の使用を中止しないように指示する必要があることから設定した。
2. TDF の添付文書と同様、本剤による治療に際しては、最新の国内外のガイドライン等の情報を参考にすべきであることから設定した。
3. テノホビルを含有する製剤との併用によりテノホビルの過量投与となるおそれがあることから、当該製剤との併用を避けるために設定した。
4. 本剤の第 3 相臨床試験（GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験）では、Cockcroft-Gault 式による推算糸球体ろ過率（ $eGFR_{CG}$ ）が 50 mL/分以上である被験者が登録され、有効性及び安全性が確認された。また、重度腎機能障害被験者（スクリーニング時の $eGFR_{CG}$ が 15～29 mL/分）の被験者 14 例及び背景が一致する腎機能正常（スクリーニング時の $eGFR_{CG}$ が 90 mL/分以上）の被験者 13 例に本剤 25 mg を投与した第 1 相薬物動態試験（GS-US-120-0108 試験）では、テノホビル アラフェナミドの AUC_{inf} 及び C_{max} は、腎機能正常被験者と比較してそれぞれ 1.9 倍及び 1.8 倍、テノホビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は、それぞれ 5.7 倍及び 2.8 倍高かったが、テノホビル アラフェナミド又はテノホビルの薬物動態に臨床的に重要な差は認められなかった。なお、クレアチニン・クリアランスが 15 mL/分

未満の腎機能障害患者におけるテノホビル アラフェナミドの薬物動態は検討されていない。

1.8.2.5 使用上の注意及び設定根拠

使用上の注意	設定根拠
【警告】 B型肝炎に対する治療を終了した患者で、肝炎の重度の急性増悪が報告されている。 そのため、B型肝炎に対する治療を終了する場合には、投与終了後少なくとも数ヵ月間は患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行うこと。経過に応じて、B型肝炎に対する再治療が必要となることもある。	TAFを含むB型肝炎治療の既知のリスクとして、投与を中止した場合にB型肝炎の重度の急性増悪が発現する可能性がある。したがって、TDFの添付文書と同様、TAF投与を終了する患者は、少なくとも治療終了後数ヵ月間は、患者の臨床状態及び臨床検査について慎重な観察を行う必要がある。状況に応じて、B型肝炎に対する治療を再開することも妥当である。
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品（「相互作用」の項参照）	(1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、さらに重篤な過敏症状を発現するおそれがある。 (2) 血漿中濃度の低下により、十分な臨床効果が得られないおそれがある。
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 非代償性肝硬変患者〔使用経験がない。〕	臨床試験において非代償性肝硬変患者での使用経験がなく、本剤の有効性及び安全性が確立されていない。

1.8 添付文書（案）

ベムリディ錠 25 mg

使用上の注意	設定根拠
2. 重要な基本的注意 (1) 本剤による B 型慢性肝疾患の治療は、投与中のみでなく投与終了後も十分な経過観察が必要であり、経過に応じて適切な処置が必要なため、B 型慢性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで開始すること。 (2) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）／B 型肝炎ウイルス（HBV）重複感染患者では、薬剤耐性 HIV が出現する可能性があるため、本剤のみの投与は避けること。また、本剤の投与を開始する前に HIV 感染の有無を確認すること。 (3) 本剤の投与に際しては、クレアチニン・クリアランスを測定するなど、腎機能障害の有無に注意すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者には血清リンの検査も実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「副作用」及び【薬物動態】の項参照）。 (4) 成人 B 型慢性肝疾患患者に対する本剤の 48 週間投与により、腰椎と寛骨の骨密度の低下が認められている。主な骨密度の低下は、腰椎と寛骨で投与開始後 24 週時にかけて発現した。病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患を有する患者では、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (5) 体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	(1) B 型慢性肝疾患に対する抗ウイルス薬による治療の際に考慮すべき一般的注意事項として設定した。 (2) HIV/HBV 重複感染患者に対し、TAF が単独で投与されることのないよう注意喚起した。 (3) 臨床試験において、腎機能関連の有害事象が認められていること、また、TDF 群に比べ変化量は小さいものの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、テノゼット錠 300 mg 「重要な基本的注意 (2)」と同様の注意喚起を設定した。 (4) 国際共同第 3 相試験（GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験）の安全性併合解析では、本剤群の骨密度の平均低下率は、寛骨で 48 週時に比し 24 週時で大きく（24 週時で-0.248%、48 週時で-0.163%）、腰椎での骨密度の平均変化率（24 週時で-0.787%、48 週時で-0.570%）も同様の傾向であった。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たことから設定した。 (5) 体脂肪の再分布/蓄積（リポジストロフィー）は、テノゼット錠 300 mg 及びゲンボイヤ配合錠でも注意喚起されていることから設定した。

1.8 添付文書（案）

ベムリディ錠 25 mg

使用上の注意		設定根拠																
3. 相互作用 本剤はP糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質である（【薬物動態】の項参照）。 (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リファンピシン （リファジン）</td><td rowspan="2">テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下し、 本剤の効果が減弱するおそれがある。</td><td rowspan="2">強力な P-gp の誘導作用により、 テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するおそれがある。</td></tr> <tr> <td>セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート） 含有食品</td></tr> </tbody> </table> (2) 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リファブチン</td><td rowspan="4">テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下し、 本剤の効果が減弱するおそれがある。</td><td rowspan="4">P-gp の誘導作用により、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するおそれがある。</td></tr> <tr> <td>カルバマゼピン</td></tr> <tr> <td>フェノバルビタール</td></tr> <tr> <td>フェニトイン ホスフェニトイン</td></tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リファンピシン （リファジン）	テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下し、 本剤の効果が減弱するおそれがある。	強力な P-gp の誘導作用により、 テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するおそれがある。	セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート） 含有食品	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リファブチン	テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下し、 本剤の効果が減弱するおそれがある。	P-gp の誘導作用により、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するおそれがある。	カルバマゼピン	フェノバルビタール	フェニトイン ホスフェニトイン	TAF は P-gp 及び BCRP の基質である旨を注意喚起した。また、本剤を P-gp 又は BCRP の誘導剤と併用したとき、TAF の血漿中濃度が低下することについて、非臨床試験成績、薬物相互作用を検討した臨床薬理試験成績に基づき設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																
リファンピシン （リファジン）	テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下し、 本剤の効果が減弱するおそれがある。	強力な P-gp の誘導作用により、 テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するおそれがある。																
セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート） 含有食品																		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																
リファブチン	テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下し、 本剤の効果が減弱するおそれがある。	P-gp の誘導作用により、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するおそれがある。																
カルバマゼピン																		
フェノバルビタール																		
フェニトイン ホスフェニトイン																		

1.8 添付文書（案）

ベムリディ錠 25 mg

使用上の注意	設定根拠																								
4. 副作用 二つの国際共同第Ⅲ相試験における48週時までの成績では、本剤を投与されたB型慢性肝疾患患者866例（日本人56例を含む）中123例（14.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、悪心17例（2.0%）、疲労及び頭痛各12例（1.4%）、腹部膨満9例（1.0%）等であった。（承認時） （1）重大な副作用 1) 腎不全等の重度の腎機能障害（頻度不明^注） 腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症、腎炎等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行う等観察を十分に行い、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「重要な基本的注意」及び【薬物動態】の項参照）。 2) 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（頻度不明^注） 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤の臨床試験、製造販売後調査及び自発報告等で報告されているため頻度不明。 （2）その他の副作用 以下の副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table><tr><th>器官分類</th><th>1%以上</th><th>0.5%以上 1%未満</th></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、腹部膨満</td><td>消化不良、下痢、放屁、上腹部痛、便秘</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td>ALT 増加</td></tr><tr><td>筋・骨格系</td><td></td><td>関節痛</td></tr><tr><td>神経系</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい</td></tr><tr><td>精神系</td><td></td><td>不眠症</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>そう痒症、発疹</td></tr><tr><td>その他</td><td>疲労</td><td></td></tr></table>	器官分類	1%以上	0.5%以上 1%未満	消化器	悪心、腹部膨満	消化不良、下痢、放屁、上腹部痛、便秘	臨床検査		ALT 増加	筋・骨格系		関節痛	神経系	頭痛	浮動性めまい	精神系		不眠症	皮膚		そう痒症、発疹	その他	疲労		国際共同第3相試験 （GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験）で報告された副作用に基づき設定した。 臨床試験において、腎機能関連の有害事象が認められていることから、重大な副作用にテノゼット錠 300 mg の添付文書「重大な副作用、1) 腎不全等の重度の腎機能障害」と同様の注意喚起を設定した。また、本剤による乳酸アシドーシス及び重度の肝腫大の報告があること、また、テノゼット錠 300 mg 及びゲンボイヤ配合錠と比較してこれらの事象の発現リスクが異なるとは考えにくいことから、重大な副作用にテノゼット錠 300 mg の添付文書「重大な副作用 2) 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）」と同様の注意喚起を設定した。
器官分類	1%以上	0.5%以上 1%未満																							
消化器	悪心、腹部膨満	消化不良、下痢、放屁、上腹部痛、便秘																							
臨床検査		ALT 増加																							
筋・骨格系		関節痛																							
神経系	頭痛	浮動性めまい																							
精神系		不眠症																							
皮膚		そう痒症、発疹																							
その他	疲労																								
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており、合併症や併用薬の使用が多くみられることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	高齢者に投与する際に考慮すべき一般的な注意として設定した。																								
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物試験ではテノホビルアラフェナミドによる催奇形性（ラット及びウサギ）、又は生殖機能に対する影響（ラット）は認められなかった。〕 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物試験でテノホビルの乳汁への移行が報告されている。テノホビル アラフェナミドのヒト乳汁への移行の有無については不明である。〕	妊婦における臨床データがないこと、本剤の乳汁中への移行を検討した非臨床データがないこと、及びテノホビルは乳汁中へ移行するという非臨床データから設定した。																								
7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	小児等への使用経験がないため設定した。																								

1.8 添付文書（案）
ベムリディ錠 25 mg

使用上の注意	設定根拠
8. 過量投与 本剤の過量投与時には、毒性の徴候について観察し、バイタルサインのモニタリングや臨床状態の観察等の一般的な支持療法を考慮すること。 テノホビルは血液透析により約 54%が除去される。	血液透析を受けている患者のデータに基づき、過量投与時の対処法を記載した。

ベムリディ錠 25 mg

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

ギリアド・サイエンシズ株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成 27 年 5 月 18 日付薬食審査第発 0518 第 5 号により、登録番号 26-1-B21 で通知された。

JAN :

(日本名) テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

(英 名) Tenofovir Alafenamide Fumarate

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

1.9.2 INN

WHO Drug Information, Vol.29, No.1, 2015 r-INN List73 により、tenofovir alafenamide として掲載されている。

薬食審査発 0518 第 5 号
平成 27 年 5 月 18 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

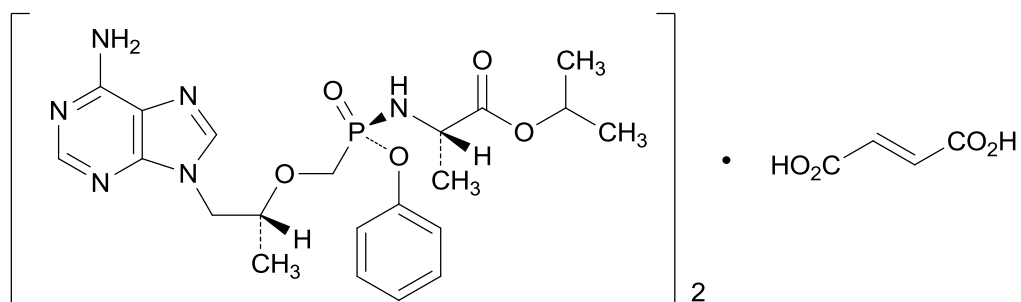
日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdbs.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号 26-1-B21

JAN（日本名）：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

JAN（英 名）：Tenofovir Alafenamide Fumarate



(C₂₁H₂₉N₆O₅P)₂ · C₄H₄O₄

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

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

ベムリディ錠 25 mg

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ギリアド・サイエンシズ株式会社

化学名・別名	N-[(S)-{[(1R)-2-(6-アミノ-9H-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ニル]-L-アラニン 1-メチルエチル ヘミフマル酸塩 (別名：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩)					
構造式						
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 アラフェナミドとして 1 回 25 mg (テノホビル アラフェナミドフマル酸塩として 28 mg) を 1 日 1 回経口投与する。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 製剤：ベムリディ錠 25 mg 1 錠中にテノホビル アラフェナミド 25mg (テノホビル アラフェナミドフマル酸塩として 28mg) を含有する。					
毒性	単回投与毒性					
	動物種	投与経路	概略の致死量	主な所見		
	ラット	経口	>800 mg f.b.e/kg	なし		
	イヌ	経口	>216 mg f.b.e/kg	胸腺重量低値 (≧24)、胸腺萎縮 (雄≧72)、腎尿細管病変 (好塩基球増加/巨大核) (雄 216、雌≧72)、軽度の一般症状 (流延、嘔吐、活動低下、振戦、協調不能) 及び血中尿素窒素の一過性増加 (216)		
	f.b.e：遊離塩基換算					
毒性	反復投与毒性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg f.b.e/kg/日)	無毒性量 (mg f.b.e/kg/日)	主な所見
	マウス	13 週間	経口	8、24 及び 80	< 8	鼻粘膜好中球浸潤及び嗅上皮変性 (≧8)、鼻腔内浸出液増加 (≧24) アポトーシス増加 (直腸) (80)
	ラット	4 週間	経口	1.2、5、20、80 及び 320	5	被毛の赤色化 (口、鼻部)、体重増加抑制、摂餌量低下、赤血球パラメーター低値、カルシウム尿、BMD パラメーター低下、骨代謝マーカー変動、胸腺重量低値、腎皮質尿細管病変 (好塩基球増加/巨大

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ベムリディ錠 25 mg

						核)、胸腺萎縮及び大腿骨海綿骨萎縮 (320)、白血球パラメーター低値 (≧20)
	ラット	26 週間	経口	4、20 及び 80	20	腎皮質尿細管巨大核、BMD パラメーター低値 (80)、脛骨海綿骨萎縮 (雌 80)、骨代謝関連ホルモン低値 (≧20)、骨代謝マーカー高値 (雄≧20)
	イヌ	4 週間	経口	0.08、0.24、0.8、2.4 及び 8	0.8	腎尿細管病変 (好塩基球増加/巨大核) (≧2.4)
	イヌ	39 週間	経口	1.6、4.8 及び 14.4/9.6*	1.6	体重増加量抑制 (雄 14.4/9.6)、PR 間隔延長 (≧4.8)、心拍数低下、QT 延長、血清 T3 低値、腎皮質尿細管変性/再生及び巨大核、肝組織マクロファージ色素沈着 (≧4.8)、単核細胞浸潤 (後眼部ブドウ膜)、肺、脾臓及び副腎の組織マクロファージ色素沈着、肝細胞細胞質の好酸性封入体、骨代謝マーカー低値 (14.4/9.6)、骨代謝関連ホルモン低値 (雄 14.4/9.6)
	サル	4 週間	経口	2.4 及び 24	24	なし
*：高用量群において、重度の一般状態悪化 (試験第 45 日に切迫屠殺、雄 1 匹) 及び体重及び摂餌量の低値がみられたため、雄及び雌に対してそれぞれ試験第 45 及び 51 日に投与量を 14.4 mg f.b.e /kg/日から 9.6 mg f.b.e /kg/日に減量。 f.b.e：遊離塩基換算、BMD：骨密度						
副作用	第 3 相臨床試験 副作用発現率：14.2% (123/866 例)					
	副作用の種類					例数
	悪心					17
	疲労					12
	頭痛					12
	腹部膨満					9
	消化不良					8
	そう痒症					6
	放屁					5
	上腹部痛					5
	便秘					5
	下痢					4
	関節痛					4
	浮動性めまい					4
	不眠症					4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加					4	
等						
会社	ギリアド・サイエンシズ 株式会社				製剤：輸入	

ベムリディ錠 25 mg

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

第3部（モジュール3）：品質に関する文書	3
第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書	9
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書	28

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

該当せず

3.2.S 原薬（テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）

3.2.S.2 製造

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.2.1	—	3.2.S.2.1 Manufacturer(s)	参考

3.2.S.4 原薬の管理

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.4.1	—	3.2.S.4.1 Specification	評価
3.2.S.4.1	GSPEC-232-00.00	Tenofovir Alafenamide (TAF) Fumarate Drug Substance	参考
3.2.S.4.2	—	SECTION 3.2.S.4.2—ANALYTICAL PROCEDURES	参考
3.2.S.4.2	TM-004.01	Appearance Test	参考
3.2.S.4.2	TM-007.01	Clarity of Solution	参考
3.2.S.4.2	TM-227.00	Identification, Assay, and Impurity Content of Tenofovir Alafenamide Fumarate Drug Substance by HPLC	参考
3.2.S.4.2	TM-236.00	L-Alanine Isopropyl Ester Content of Tenofovir Alafenamide Fumarate Drug Substance by HPLC-MS	参考
3.2.S.4.2	TM-229.00	Determination of Identity and Fumaric Acid Content in Tenofovir Alafenamide Fumarate Drug Substance by HPLC	参考
3.2.S.4.2	TM-228.00	Residual Solvents and Triethylamine Content in Tenofovir Alafenamide Fumarate Drug Substance by Headspace Gas Chromatography	参考
3.2.S.4.2	TM-230.00	Elemental Impurity Analysis of Tenofovir Alafenamide Fumarate Drug Substance by ICP-MS	参考

3.2.S.5 標準品及び標準物質

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.5	—	SECTION 3.2.S.5—REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS	参考
3.2.S.5	—	GS-7340-03 Reference Standard [RS-B-7340-03-2]	参考
3.2.S.5	—	TAF System Suitability Standard [7340-03-AZS-467-1649-43]	参考
3.2.S.5	—	GS-645504 (GS-7340's Diastereomer-1 SSS) Authentic Substance [GILD-20130325-8381P1-0502]	参考
3.2.S.5	—	GS-645505 (GS-7340's Diastereomer-2 SRS) Authentic Substance [GILD-20130325-8381P2-0502]	参考
3.2.S.5	—	GS-645506 (GS-7340's Diastereomer-1 RRR) Authentic Substance [GILD-20130325-8382P1-0502]	参考
3.2.S.5	—	GS-645507 (GS-7340's Diastereomer-2 RSR) Authentic Substance [GILD-20130325-8382P2-502]	参考
3.2.S.5	—	GS-7339-01 Internal Reference Standard [IRS-A-7339-01-4]	参考

1.12 添付資料一覧

ベムリディ錠 25 mg

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.5	—	GS-6949-01 Intermediate Reference Standard [IRS-C-6949-01-1]	参考
3.2.S.5	—	GS-6948 (Monophenyl PMPA) Intermediate Reference Standard [IRS-B-6948-2]	参考
3.2.S.5	—	PMPA Anhydride Authentic Substance [6948-AZS-169-1214-155]	参考
3.2.S.5	—	Bisamidate PMPA Authentic Substance [TC-011-110]	参考
3.2.S.5	—	Mono Amidate PMPA Authentic Substance [6948-AZS-202-1344-39]	参考

3.2.P 製剤（ベムリディ錠 25 mg）

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.1	—	3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product	評価

3.2.P.2 製剤開発の経緯

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.2.1	—	3.2.P.2.1 Components of the Drug Product	評価
3.2.P.2.2	—	SECTION 3.2.P.2.2—DRUG PRODUCT	評価
3.2.P.2.3	—	SECTION 3.2.P.2.3—MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	評価
3.2.P.2.4	—	3.2.P.2.4 Container Closure System	評価
3.2.P.2.5	—	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes	評価
3.2.P.2.6	—	3.2.P.2.6 Compatibility	評価

3.2.P.3 製造

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.3.1	—	3.2.P.3.1 Manufacturers	評価
3.2.P.3.2	—	3.2.P.3.2 Batch Formula	評価
3.2.P.3.3	—	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls	評価
3.2.P.3.4	—	3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	評価
3.2.P.3.5	—	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation	評価

3.2.P.4 添加剤の管理

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.4.1	—	3.2.P.4.1 Specifications	評価
3.2.P.4.1	GSPEC-250-00 (1.0)	Opadry II Yellow 85F120028	評価
3.2.P.4.2	—	3.2.P.4.2 Analytical Procedures	評価

1.12 添付資料一覧
ベムリディ錠 25 mg

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.4.3	—	3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures	評価
3.2.P.4.4	—	3.2.P.4.4 Justification of Specifications	評価
3.2.P.4.5	—	3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin	評価
3.2.P.4.5	—	BSE/TSE Issues for NF Lactose	評価
3.2.P.4.5	—	Magnesium Stearate / Product Regulatory Data Sheet	評価
3.2.P.4.5	—	OPADRY® II Complete Film Coating System 85F120028 Yellow	評価
3.2.P.4.6	—	3.2.P.4.6 Novel Excipients	評価

3.2.P.5 製剤の管理

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.5.1	—	3.2.P.5.1 Specifications	評価
3.2.P.5.1	GSPEC-279-00 (3.0)	Tenofovir Alafenamide Tablets, 25 mg	評価
3.2.P.5.2	—	3.2.P.5.2 Analytical Procedures	評価
3.2.P.5.2	PDM-2197 (1.0)	Development and Rationale for the Tenofovir Alafenamide (TAF) Tablets, 25 mg, Dissolution Method	評価
3.2.P.5.2	TM-004.01	Appearance Test	評価
3.2.P.5.2	TM-264 (1.0)	Identification, Assay, and Degradation Products of TAF Tablets by HPLC	評価
3.2.P.5.2	TM-265 (1.0)	Identification and Content Uniformity of Tenofovir Alafenamide Tablets	評価
3.2.P.5.2	TM-266 (1.0)	Dissolution of Tenofovir Alafenamide (TAF) Tablets	評価
3.2.P.5.2	TM-267 (1.0)	Identification of Tenofovir Alafenamide Tablets by UV Spectrophotometry	評価
3.2.P.5.3	—	SECTION 3.2.P.5.3—VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES	評価
3.2.P.5.3	QAVAl-2565R	Method Validation for the Determination of Water Content of Tenofovir Alafenamide (TAF) Tablets by Karl Fischer Titration	評価
3.2.P.5.3	QAVAl-2555R	Validation of TM-264 (STM-2214): Identification, Assay, and Degradation Products of TAF Tablets by HPLC	評価
3.2.P.5.3	QAVAl-2556R	Validation of TM-265 (STM-2215): Identification, Strength, and Content Uniformity of Tenofovir Alafenamide Tablets and Powder Blends by HPLC	評価
3.2.P.5.3	QAVAl-2560R	Validation of TM-266 (STM-2216): Dissolution of TAF Tablets, 25mg	評価
3.2.P.5.3	QAVAl-2558R (2.0)	Verification of TM-267 (STM-2217): Identification of Tenofovir Alafenamide Tablets by UV Spectrophotometry	評価
3.2.P.5.4	—	3.2.P.5.4 Batch Analyses	評価
3.2.P.5.5	—	3.2.P.5.5 Characterization of Impurities	評価
3.2.P.5.6	—	SECTION 3.2.P.5.6—JUSTIFICATION OF SPECIFICATION	評価

3.2.P.6 標準品及び標準物質

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.6	—	3.2.P.6 Reference Standards or Materials	評価
3.2.P.6	—	Tenofovir Alafenamide Fumarate (GS-7340-03) Reference Standard	評価
3.2.P.6	—	TAF System Suitability Standard	評価

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.7	—	3.2.P.7 Container Closure System	評価

3.2.P.8 安定性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.8.1	—	SECTION 3.2.P.8.1—STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS	評価
3.2.P.8.2	—	3.2.P.8.2 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	評価
3.2.P.8.3	—	3.2.P.8.3 Stability Data	評価
3.2.P.8.3	—	Tenofovir Alafenamide Tablets, 25 mg - Lot [REDACTED] [30°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Tenofovir Alafenamide Tablets, 25 mg - Lot [REDACTED] [30°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Tenofovir Alafenamide Tablets, 25 mg - Lot [REDACTED] [30°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Tenofovir Alafenamide Tablets, 25 mg - Lot [REDACTED] [30°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Tenofovir Alafenamide Tablets, 25 mg - Lot [REDACTED] [30°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Tenofovir Alafenamide Tablets, 25 mg - Lot [REDACTED] [30°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Tenofovir Alafenamide Tablets, 25 mg - Lot [REDACTED] [40°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Tenofovir Alafenamide Tablets, 25 mg - Lot [REDACTED] [40°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Tenofovir Alafenamide Tablets, 25 mg - Lot [REDACTED] [40°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Tenofovir Alafenamide Tablets, 25 mg - Lot [REDACTED] [40°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Tenofovir Alafenamide Tablets, 25 mg - Lot [REDACTED] [40°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Tenofovir Alafenamide Tablets, 25 mg - Lot [REDACTED] [40°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Tenofovir Alafenamide Tablets, 25 mg - Lot [REDACTED] [40°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Tenofovir Alafenamide Tablets, 25 mg - Lot [REDACTED] [40°C/75%RH]	評価

1.12 添付資料一覧

ベムリディ錠 25 mg

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.8.3	—	Tenofovir Alafenamide Tablets, 25 mg - Lot [redacted] [-20°C]	評価
3.2.P.8.3	—	Tenofovir Alafenamide Tablets, 25 mg - Lot [redacted] (Packaged) [50°C]	評価
3.2.P.8.3	—	Tenofovir Alafenamide Tablets, 25 mg - Lot [redacted] (Packaged) [60°C]	評価
3.2.P.8.3	—	Tenofovir Alafenamide Tablets, 25 mg - Lot [redacted] [Photostability]	評価
3.2.P.8.3	—	Tenofovir Alafenamide Tablets, 25 mg - Lot [redacted] Stability study for tablets stored without primary packaging (open dish) [25°C/60%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Tenofovir Alafenamide Tablets, 25 mg - Lot [redacted] Stability study for tablets stored without primary packaging (open dish) [30°C/75%RH]	評価
3.2.P.8.3	—	Stability Analysis TAF Tablets TAF Label Strength at 30°C/75%RH	評価
3.2.P.8.3	—	Stability Analysis TAF Tablets Total Degradation Product Content at 30°C/75%RH	評価
3.2.P.8.3	—	Stability Analysis TAF Tablets PMPA Content at 30°C/75%RH	評価
3.2.P.8.3	—	Stability Analysis TAF Tablets PMPA Anhydride Content at 30°C/75%RH	評価

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.A.1	—	3.2.A.1 Facilities and Equipment	評価

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.A.2	—	3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Information	評価

3.2.A.3 添加剤

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.A.3	—	3.2.A.3 Excipients	評価

3.2.R 各極の要求資料

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.R	—	3.2.R Regional Information	評価

3.3 参考文献一覧

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など	評価/参考
3.3.1	—	Monograph for “Microcrystalline Cellulose”, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Seventh Edition, American Pharmaceutical Association, 140-144 (2012).	参考
3.3.2	—	Monograph for “Lactose Monohydrate”, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Seventh Edition, American Pharmaceutical Association, 415-420 (2012).	参考
3.3.3	—	Monograph for “Croscarmellose Sodium” Handbook of Pharmaceutical Excipients, Seventh Edition, American Pharmaceutical Association, 224-226 (2012).	参考
3.3.4	—	Monograph for “Magnesium Stearate”, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Seventh Edition, American Pharmaceutical Association, 457-462 (2012).	参考

第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書

該当せず

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.1.1.1	PC-320-2006	CatA and CES1 Expression and Enzymatic Activation of TAF in HepG2 and HepAD38 Cells	評価
4.2.1.1.2	PC-120-2001	Effects of Inhibitors of HIV, HCV and Host Cell Proteases on Cathepsin A-mediated Activation and Antiretroviral Activity of Tenofovir Alafenamide	評価
4.2.1.1.3	PC-120-2008	Lack of TAF Cytotoxic Effect on Primary Osteoblasts at Clinically Relevant Drug Concentrations	評価
4.2.1.1.4	PC-120-2023	Tenofovir Alafenamide Loading in Primary Human CD4 ⁺ T Cell Subsets	評価
4.2.1.1.5	PC-320-2003	Tenofovir Alafenamide Demonstrates Broad Cross-Genotype Activity Against Wild-type HBV Clinical Isolates <i>In Vitro</i>	評価
4.2.1.1.6	PC-320-2007	Antiviral Activity of TAF Against Drug-Resistant HBV Isolates	評価
4.2.1.1.7	P2001025	Intracellular Kinetics of ¹⁴ C-PMPA in Rhesus Monkeys	評価
4.2.1.1.8	PC-174-2004	A 48 Week Oral Dosing Study of Adefovir Dipivoxil (ADV), Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Emtricitabine (FTC), and Lamivudine (3TC), Alone and in Combination, Using the Woodchuck Model of Hepatitis B Virus Infection	参考

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.1.2.1	PC-120-2009	Cytotoxicity of Tenofovir Alafenamide (GS-7340) in Resting and Dividing Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs)	評価
4.2.1.2.2	PC-120-2007	Cytotoxicity Profile of Tenofovir Alafenamide (GS-7340)	評価
4.2.1.2.3	PC-120-2021	Antiviral Activity and Cytotoxicity of TAF Metabolites	評価
4.2.1.2.4	PC-120-2016	Evaluation of Tenofovir Alafenamide (GS-7340) Effects on Human Myeloid and Erythroid Progenitors	評価
4.2.1.2.5	PC-120-2018	Tenofovir Alafenamide is Not a Substrate for Renal Organic Anion Transporters (OATs) and Does Not Exhibit OAT-Dependent Cytotoxicity	評価
4.2.1.2.6	PC-120-2006	<i>In Vitro</i> Evaluation of GS-7340 Effects on Mitochondrial DNA Content	評価
4.2.1.2.7	TX-104-2001	Mitochondrial Toxicity of Combinations of Nucleoside and Nucleotide Analogue Reverse-Transcriptase Inhibitors in HepG2 cells	参考

1.12 添付資料一覧
ベムリディ錠 25 mg

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.1.2.8	PC-120-2003	Antiviral Activity of Tenofovir Alafenamide (GS-7340) and Tenofovir against a Panel of Animal Viruses	評価
4.2.1.2.9	PC-120-2004	Profiling of Tenofovir Alafenamide (GS-7340) Antiviral Activity against HIV-1 and HIV-2 Clinical Isolates in Primary Cells	評価
4.2.1.2.10	PC-120-2017	Metabolism and Antiretroviral Activity of Tenofovir Alafenamide in CD4+ T Cells and Macrophages from Demographically Diverse Donors	評価
4.2.1.2.11	PC-120-2011	Tenofovir Alafenamide <i>In Vitro</i> Resistance Studies with Wild-Type HIV-1	評価
4.2.1.2.12	PC-120-2012	TAF <i>In Vitro</i> Resistance Selection Studies with TDF-Resistant HIV-1 Isolates	評価
4.2.1.2.13	PC-120-2013	<i>In Vitro</i> Evaluation of TAF Resistance Barrier	評価
4.2.1.2.14	PC-120-2014	<i>In Vitro</i> Resistance Profile of TAF against Patient-Derived Recombinant HIV-1 Isolates	評価
4.2.1.2.15	V2000020	████████ SpectrumScreen™ of GS-1278 and GS-4331-05	評価
4.2.1.2.16	P4331-00037	<i>In vitro</i> cytotoxicity of tenofovir in various human cell types – comparison with other NRTIs	評価
4.2.1.2.17	P1278-00042	<i>In vitro</i> assessment of tenofovir mitochondrial toxicity – comparison with approved NRTIs	評価

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.1.3.1	R990188	A Pharmacological Safety Assessment of the Effect of GS-7340-02 on the Central Nervous System of the Rat	評価
4.2.1.3.2	PC-120-2005	Effects of GS-7340-03 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	評価
4.2.1.3.3	D2000006	A Cardiovascular Profile Study Following a Single Oral Administration of GS-7340-02 in the Unrestrained Conscious Beagle Dog	評価
4.2.1.3.4	R990187	A Pharmacological Assessment of the Effect of GS-7340-02 on Gastrointestinal Motility in the Rat	評価
4.2.1.3.5	R990186	A Pharmacological Assessment of the Effect of GS-7340-02 on the Renal System of the Rat	評価

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.1.4.1	PC-320-2004	Effect of Protease Inhibitors on the Anti-HBV Activity of Tenofovir Alafenamide	評価
4.2.1.4.2	PC-120-2002	Tenofovir Alafenamide Antiviral Activity in Combination with Antiretroviral Agents	評価
4.2.1.4.3	PC-320-2001	Effect of Tenofovir Alafenamide on the Activity of HCV Inhibitors	評価
4.2.1.4.4	PC-174-2006	Anti-HBV Activity of <i>In Vitro</i> Combinations of Tenofovir with Nucleoside Analogs	評価

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.1.1	BA-120-2004	Validation of a Method for the Determination of GS-7340 and R-PMPA in Mouse Plasma by HPLC with MS/MS Detection	評価
4.2.2.1.2	BA-120-2003	Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GS-7340 and R-PMPA in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	評価
4.2.2.1.3	BA-120-2005	Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GS-7340 and R-PMPA in Rabbit Plasma by HPLC with MS/MS Detection	評価
4.2.2.1.4	010521/PHZ	The Determination of GS-7340 in Rhesus Monkey Plasma (EDTA) Using a High Performance Liquid Chromatographic Mass Spectrometric Method	評価
4.2.2.1.5	P4331-00008	Cross-Validation of an HPLC Method for the Quantitation of GS-1278 (PMPA) in Mouse Plasma and Determination of PMPA in Mouse Plasma Samples	評価
4.2.2.1.6	P1278-00001	Validation of an HPLC assay for the quantitation of GS-1278 (PMPA) in rat plasma and cross-validation in cynomolgus monkey plasma	評価
4.2.2.1.7	P1278-00028	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Mass Spectrometric Method for the Determination of GS-1278 (R-PMPA) in Rat Plasma (Sodium Citrate); Cross-Validation of GS-1278 (R-PMPA) in Rat Plasma (Heparin)	参考
4.2.2.1.8	R-BA Tox-120-001	A High Performance Liquid Chromatographic Mass Spectrometric method for the determination of gs-1278 (R-PMPA) in rat plasma specific to gilead sciences	評価
4.2.2.1.9	001092/NGE	The Determination of GS-1278 (R-PMPA) in Rat Plasma (Heparin) Using High Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	評価
4.2.2.1.10	P4331-035-3	Cross-validation of an HPLC method for the quantitation of GS-1278 (PMPA) in rabbit plasma and determination of PMPA in rabbit plasma samples	評価
4.2.2.1.11	P1278-00017	Cross-Validation of an HPLC assay for the quantitation of GS-1278 (PMPA) in dog plasma	参考
4.2.2.1.12	P4331-0037	Mini-Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Mass Spectrometric Method for the Determination of GS-1278 (R-PMPA) in Dog Plasma (EDTA)	評価
4.2.2.1.13	P1278-00029	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Mass Spectrometric Method for the Determination of GS-1278 (R-PMPA) in Monkey Plasma (EDTA)	参考
4.2.2.1.14	P1278-00034	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Mass Spectrometric Method for the Determination of GS-1278 (R-PMPA) in Rat Milk	参考

1.12 添付資料一覧
ベムリディ錠 25 mg

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.1.15	993680/MYS	The Determination of GS-1278 (R-PMPA) in Dog Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) using High Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	評価
4.2.2.1.16	AA01240-RQZ	A High Performance Liquid Chromatographic Mass Spectrometric Method for The Determination of Total GS-1278 (R-PMPA) in Monkey PBMC	評価

4.2.2.2 吸収

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.2.1	AD-120-2037	Concentration Dependent Permeability of Tenofovir Alafenamide through Caco-2 cell Monolayers	評価
4.2.2.2.2	AD-120-2014	Collection of Samples for Determination of the Pharmacokinetics of GS-7340-02 and GS-7340-03 After a Single Oral Dose to Mice	評価
4.2.2.2.3	AD-120-2016	Collection of Samples for Determination of the Pharmacokinetics of GS-7340-03 After a Single Oral Gavage Dose to Male and Female 001178-W (wild type) Mice	評価
4.2.2.2.4	AD-120-2015	Collection of Samples for Determination of the Pharmacokinetics of GS-7340-02 and GS-7340-03 After a Single Oral Dose to Rats	評価
4.2.2.2.5	R990130	Tenofovir (GS-1278) Plasma Pharmacokinetics Following a Single Oral Dose of GS-7340-02 in the Male Albino Rat	評価
4.2.2.2.6	R2000065	Comparison of Plasma Pharmacokinetics in Rats of Tenofovir Following Oral Administration of GS-7340-02 or Tenofovir DF as Either a Suspension in CMC or a Solution in Citric Acid	評価
4.2.2.2.7	99-DDM-1278-001-PK	Analysis of Data from [REDACTED] Study M059-98 of GS-7340 in Dogs	評価
4.2.2.2.8	AD-120-2034	Plasma and Liver Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide (TAF) Following Single Oral Administration in Male Beagle Dogs	評価
4.2.2.2.9	P2000087	A Single Dose Pharmacokinetic and Oral Bioavailability Study of GS-7340-02 in Rhesus Monkeys	評価
4.2.2.2.10	AD-120-2033	Plasma and Liver Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide (GS-7340) Following 7-Day Oral Administration in Male Beagle Dogs	評価

4.2.2.3 分布

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.3.1	AD-120-2011	Pharmacokinetics, Absorption, Distribution, and Excretion of ¹⁴ C-GS-7340 Following Oral Administration to Mice	評価
4.2.2.3.2	AD-120-2020	Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of ¹⁴ C-GS-7340 Following Single Oral Administration to Rats	評価

1.12 添付資料一覧
ベムリディ錠 25 mg

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.3.3	AD-120-2009	Absorption and Distribution of ^{14}C -GS-7340 Following Single and Multiple Oral Doses to Dogs	評価
4.2.2.3.4	D990173-BP	Analysis of Data from [REDACTED] Study G545 "Tissue Distribution of ^{14}C -GS-7340 in Beagle Dogs Following Oral Administration"	評価
4.2.2.3.5	AD-120-2026	Plasma Protein Binding of GS-7340	評価
4.2.2.3.6	P0504-00039.1	Protein Binding of Cidofovir, Cyclic HPMPC, PMEA and PMPA in Human Plasma and Serum	参考
4.2.2.3.7	96-DDM-1278-005	Placental Transfer and Pharmacokinetics of PMPA (GS-1278) in Infant Rhesus Monkeys	参考
4.2.2.3.8	P2000116	Pharmacokinetics of Tenofovir in Healthy Adult Female Lactating Rhesus Monkeys Following a Single 30 mg/kg Subcutaneous Dose of Tenofovir	評価

4.2.2.4 代謝

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.4.1	AD-120-2025	In Vitro Metabolism of GS-7340 in Plasma from Dog and Human	評価
4.2.2.4.2	AD-120-2024	In Vitro Metabolism of GS-7340 in Intestinal Subcellular Fractions from Dog and Human	評価
4.2.2.4.3	AD-120-2023	In Vitro Metabolism of GS-7340 in Hepatic Subcellular Fractions from Dog and Human	評価
4.2.2.4.4	AD-120-2027	Effects of HIV Protease Inhibitors and Pharmacokinetic Enhancers on the In Vitro Metabolism of GS-7340 in Human Intestinal Subcellular Fraction	評価
4.2.2.4.5	AD-120-2004	Cytochrome P450 Metabolic Reaction Phenotyping of GS-7340	評価
4.2.2.4.6	AD-120-2017	In Vitro Activation of GS-1278, GS-4331 and GS-7340 in Primary Human Hepatocytes	評価
4.2.2.4.7	96-DDM-1278-003	<i>In Vitro</i> Metabolism of ^{14}C -PMPA in Human and Animal Tissues	参考
4.2.2.4.8	AD-120-2012	Profiling and Identification of Metabolites in Selected Plasma, Urine, Feces, Kidney, Liver, and Nasal Turbinate Samples from Mice after Oral Administration of ^{14}C -GS-7340 and Stability of ^{14}C -GS-7340 <i>in vitro</i> using CD-1 Mouse Hepatic Microsomes and Plasma	評価
4.2.2.4.9	AD-120-2021	Profiling and Identification of Metabolites in Selected Plasma, Urine, Bile, and Feces Samples from Rats after Oral Administration of ^{14}C -GS-7340	評価
4.2.2.4.10	AD-120-2008	Profiling and Identification of Metabolites in Selected Plasma, Urine, Bile, Feces, Bone, and Liver Samples from Dogs after Oral Administration of ^{14}C -GS-7340	評価

4.2.2.5 排泄

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.5.1	96-DDM-1278-001	Effect of Dose on Recovery of ^{14}C -PMPA Following Intravenous Administration to Sprague-Dawley Rats	参考
4.2.2.5.2	AD-120-2007	Pharmacokinetics, Absorption, and Excretion of ^{14}C -GS-7340 Following Oral Administration to Intact and Bile Duct-Cannulated Dogs	評価
4.2.2.5.3	96-DDM-1278-002	A Pilot Study of Biliary Excretion of [^{14}C]-PMPA in the Beagle Dog	参考

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.6.1	AD-120-2003	In Vitro Assessment of Human Liver Cytochrome P450 Inhibition Potential of GS-7340	評価
4.2.2.6.2	AD-120-2040	In Vitro Assessment of Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Mechanism-Based Inhibition Potential of GS-7340	評価
4.2.2.6.3	V990172-104	The Effect of Tenofovir and Tenofovir DF on the Activities of the Cytochrome P-450 Isoforms in Human Hepatic Microsomes	参考
4.2.2.6.4	AD-120-2006	In Vitro Assessment of Human UGT1A1 Inhibition Potential of GS-7340	評価
4.2.2.6.5	AD-120-2005	In Vitro Assessment of Induction Potential of GS-7340 in Humans	評価
4.2.2.6.6	AD-120-2032	Evaluation of Induction Potential of GS-7340 in Cultured Human Hepatocytes	評価
4.2.2.6.7	AD-120-2031	Effect of Inhibitors of Cathepsin A, Carboxylesterase1, and CYP3A4 on Metabolism of Tenofovir Alafenamide Fumarate (GS-7340) in Primary Human Hepatocytes	評価
4.2.2.6.8	AD-120-2018	Bi-Directional Permeability of GS-7340 Through Monolayers of P-glycoprotein and BCRP Over-expressing Cells	評価
4.2.2.6.9	AD-120-2013	Effect of GS-9350 on the Bi-Directional Permeability of GS-7340 through Caco 2 Cells	評価
4.2.2.6.10	AD-120-2035	Effect of Cyclosporin A pretreatment on pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide in dogs	評価
4.2.2.6.11	AD-120-2022	In Vitro Assessment of GS-7340 as a Substrate for Human OATP1B1 and OATP1B3	評価
4.2.2.6.12	AD-120-2042	Effect of an OATP inhibitor on uptake of TAF into primary human hepatocytes	評価
4.2.2.6.13	AD-120-2019	In Vitro Assessment of GS-7340 Inhibition of Human OATP1B1, OATP1B3, Pgp and BCRP	評価
4.2.2.6.14	AD-236-2004	Bi-directional Permeability of Elvitegravir, Emtricitabine, Tenofovir, and Cobicistat (Quad) through Monolayers of P-glycoprotein Over-expressing Cells	評価
4.2.2.6.15	AD-236-2005	Bi-directional Permeability of Elvitegravir, Emtricitabine, Tenofovir, and Cobicistat (Quad) through Monolayers of BCRP Over-expressing Cells	評価

1.12 添付資料一覧
ベムリディ錠 25 mg

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.6.16	AD-104-2002	Lack of a Contribution from P-glycoprotein (Pgp) in the Active Tubular Secretion of Tenofovir	参考
4.2.2.6.17	AD-236-2003	In Vitro Inhibition of Human Pgp and BCRP by Elvitegravir, Emtricitabine and Tenofovir	評価
4.2.2.6.18	AD-236-2006	In Vitro Inhibition of Human OATP1B1 and OATP1B3 by Emtricitabine and Tenofovir	評価
4.2.2.6.19	AD-120-2036	Studies to Determine if Tenofovir Alafenamide (GS-7340) is an Inhibitor of OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, and BSEP or a Substrate for OCT1	評価
4.2.2.6.20	PC-103-2001	In vitro interactions of acyclic nucleoside phosphonate analogs with human organic cation and anion transporters	参考
4.2.2.6.21	PC-104-2010	Effect of HIV Protease Inhibitors and Other Therapeutics on the Transport of Tenofovir by Human Renal Organic Anion Transporter Type 1 (hOAT1)	参考
4.2.2.6.22	PC-104-2011	Effect of HIV Protease Inhibitors on the Transport of Tenofovir by Human Renal Organic Anion Transporter Type 3 (hOAT3)	評価
4.2.2.6.23	AD-236-2011	In vitro Interaction Study of Emtricitabine and Tenofovir with the Human OCT2 Uptake Transporter	評価
4.2.2.6.24	AD-236-2008	In Vitro Inhibition Studies of Stribild Components with Human OCT1 and BSEP Transporters	評価
4.2.2.6.25	PC-104-2014	Lack of a Contribution from MRP1 in Tubular Re-absorption of Tenofovir	参考
4.2.2.6.26	AD-104-2001	Effect of HIV Protease Inhibitors on the Transport of Tenofovir by the Multidrug Resistance Related Proteins 2 and 4	参考
4.2.2.6.27	AD-104-2012	In Vitro Inhibition Studies of Tenofovir with Human OCT2 and MATE1 Transporters	参考

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

提出資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.1.1	R990185	An acute oral toxicity study of GS-7340-02 in the albino rat	評価
4.2.3.1.2	D990181	An acute oral gavage toxicity study of GS-7340-02 in the beagle dog	評価

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.2.1	TX-120-2006	2-Week Non-GLP Oral Gavage Dose Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study of GS-7340-02 in CD-1 Mice	参考
4.2.3.2.2	TX-120-2007	13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-7340-02 in Mice	評価
4.2.3.2.3	R990182 R990182-PK	A 28-day oral toxicity study of GS-7340-02 in the albino rat	評価
4.2.3.2.4	TOX-120-001	A 26-Week Oral Gavage Toxicity Study of GS-7340-02 in the Albino Rat	評価
4.2.3.2.5	D990175 D990175-PK	A 28-day oral gavage toxicity study of GS-7340-02 in the beagle dog	評価
4.2.3.2.6	TOX-120-002	A 9 Month Oral Gavage Toxicity Study of GS-7340-02 in The Beagle Dog with A 3 Month Recovery Period for Selected Animals	評価
4.2.3.2.7	P2000114 P2000114-PK	A 28-day toxicity study of GS-7340-02 and Tenofovir (GS-1278) administered orally to rhesus monkeys	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.3.1.1	V990212	Salmonella-Escherichia coli/Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay with a confirmatory assay with GS-7340-02	評価
4.2.3.3.1.2	V990213	L5178Y TK ^{+/−} Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay with a confirmatory assay with GS-7340-02	評価

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.3.2.1	M2000113	<i>In vivo</i> mouse micronucleus assay with GS-7340-02	評価

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.4.1.1	M990205	An oral carcinogenicity study of tenofovir disoproxil fumarate (tenofovir DF) in the albino mouse	参考
4.2.3.4.1.2	R990204	An oral carcinogenicity study of tenofovir disoproxil fumarate (Tenofovir DF) in the albino rat	参考

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

提出資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験

提出資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.5.1.1	TX-120-2012	Oral Gavage Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation with GS-7340-03 in Rats	評価

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.5.2.1	TX-120-2001	GS-7340-02: An Oral Range-finding Teratology Study in the Rat	評価
4.2.3.5.2.2	TX-120-2002	An Embryo-fetal Development Study of GS-7340-02 by Oral Gavage in Rats	評価
4.2.3.5.2.3	TX-120-2003	A Tolerability Study of GS-7340-02 by Oral Gavage in the Non-pregnant Rabbit	参考
4.2.3.5.2.4	TX-120-2004	A Dosage Range-finding Embryo-fetal Development Study of GS-7340-02 by Oral Gavage in Rabbits	評価
4.2.3.5.2.5	TX-120-2005	An Embryo-fetal Development Study of GS-7340-02 by Oral Gavage in Rabbits	評価

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.5.3.1	R990202	Oral (Gavage) Developmental And Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of GS-4331-05 (Bis-Poc PMPA) in Rats, Including A Postnatal Behavioral/Functional Evaluation	参考

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

提出資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.6.1	TX-120-2013	GS-7340-03: The Bovine Corneal Opacity and Permeability Assay (BCOP)	評価
4.2.3.6.2	TX-120-2011	Primary Dermal Irritation/Corrosion Study with GS-7340 in Rabbits	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.7.1.1	TX-120-2014	GS-7340-03: Assessment of Skin Sensitization Potential using the Local Lymph Node Assay in the Mouse (Individual animal approach)	評価

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

提出資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

提出資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験

提出資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.7.5.1	95-TOX-1278-006	95-TOX-1278-006: Mutagenicity Test with GS-1278 (PMPA) Lot # [REDACTED] in the Salmonella-Escherichia Coli/Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay	参考
4.2.3.7.5.2	95-TOX-1278-007	95-TOX-1278-007: Mutagenicity Test on GS-1278 (PMPA) in the L5178Y TK+/- Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay	参考

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.7.6.1	TX-120-2008	2-week Oral Gavage Qualification Toxicity and Toxicokinetic Study of GS-7340-02 in the Male Rats	評価
4.2.3.7.6.2	TX-120-2021	4-week oral gavage toxicity and toxicokinetic bridging study with GS-7340-03 in Sprague Dawley rats	評価

4.2.3.7.7 その他の試験

提出資料なし

4.3 参考文献

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など
4.3.1	—	Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, Cheng W, Sicard E, Ryder SD, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. J Hepatol 2015;62 (3):533-40.
4.3.2	—	Agouron Pharmaceuticals Inc. VIRACEPT® (nelfinavir mesylate) Tablets and Oral Powder. US Prescribing Information. La Jolla, CA. Revised May 2013.
4.3.3	—	Babusis D, Phan TK, Lee WA, Watkins WJ, Ray AS. Mechanism for Effective Lymphoid Cell and Tissue Loading Following Oral Administration of Nucleotide Prodrug GS-7340. Mol Pharm 2013; 10 (2):459-66.
4.3.4	—	Back DJ, Burger DM, Flexner CW, Gerber JG. The pharmacology of antiretroviral nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors: implications for once-daily dosing. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;39 Suppl 1:S1-23, quiz S4-5.
4.3.5	—	Bam RA, Yant SR, Cihlar T. Tenofovir alafenamide is not a substrate for renal organic anion transporters (OATs) and does not exhibit OAT-dependent cytotoxicity. Antivir Ther 2014:1-12.
4.3.6	—	Berg T, Zoulim F, Moeller B, Trinh H, Marcellin P, Chan S, et al. Long-term efficacy and safety of emtricitabine plus tenofovir DF vs. tenofovir DF monotherapy in adefovir-experienced chronic hepatitis B patients. J Hepatol 2014;60 (4):715-22.
4.3.7	—	Birkus G, Bam RA, Willkom M, Frey CR, Tsai L, Stray KM, et al. Intracellular Activation of Tenofovir Alafenamide and the Effect of Viral and Host Protease Inhibitors. Antimicrob Agents Chemother. 2016; 60 (1):316-22.
4.3.8	—	Birkus G, Hitchcock MJM, Cihlar T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2002;46 (3):716-23.
4.3.9	—	Birkus G, Kutty N, He GX, Mulato A, Lee W, McDermott M, et al. Activation of 9-[(R)-2-[[[(S)-1-(Isopropoxycarbonyl)ethyl]amino]phenoxyphosphinyl]-methoxy]propyl]adenine (GS-7340) and other tenofovir phosphonoamidate prodrugs by human proteases. Mol Pharmacol 2008; 74 (1):92-100.
4.3.10	—	Birkus G, Kutty N, He G-X, Mulato A, Lee W, McDermott M, et al. Activation of GS-7340 and Other Tenofovir Phosphonoamidate Prodrugs by Human Proteases. Antiviral Res 2007; 74:A57.
4.3.11	—	Birkus G, Wang R, Liu X, Kutty N, MacArthur H, Cihlar T, et al. Cathepsin A is the major hydrolase catalyzing the intracellular hydrolysis of the antiretroviral nucleotide phosphonoamidate prodrugs GS-7340 and GS-9131. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51 (2):543-50.
4.3.12	—	Bjornsson TD, Callaghan JT, Einolf HJ, Fischer V, Gan L, Grimm S, et al. The conduct of <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> drug-drug interaction studies: a Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) perspective. Drug Metab Dispos 2003; 31 (7):815-32.

1.12 添付資料一覧
ベムリディ錠 25 mg

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など
4.3.13	—	Van Rompay KKA, Durand-asselin L, Brignolo LL, et al. Chronic administration of tenofovir to rhesus macaques from infancy through adulthood and pregnancy: summary of pharmacokinetics and biological and virological effects. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2008;52 (9):3144-60.
4.3.14	—	Brinkman K, Ter Hofstede HJM, Burger DM, Smeitink JAM, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. <i>AIDS</i> 1998;12 (14):1735-44.
4.3.15	—	Callebaut C, Stepan G, Tian Y, Miller MD. <i>In Vitro</i> Virology Profile of Tenofovir Alafenamide, a Novel Oral Prodrug of Tenofovir with Improved Antiviral Activity Compared to That of Tenofovir Disoproxil Fumarate. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2015;59(10):5909-16.
4.3.16	—	Malizia AP, Vioreanu MH, Doran PP, Powderly WG. HIV1 protease inhibitors selectively induce inflammatory chemokine expression in primary human osteoblasts. <i>Antiviral Res</i> 2007;74 (1):72-6.
4.3.17	—	Carr A. Toxicity of antiretroviral therapy and implications for drug development. <i>Nat Rev Drug Discov</i> 2003;2 (8):624-34.
4.3.18	—	Cherrington JM, Allen SJW, Bischofberger N, Chen MS. Kinetic interaction of the diphosphates of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine and other anti-HIV active purine congeners with HIV reverse transcriptase and human DNA polymerases α , β , and γ . <i>Antivir Chem Chemother</i> 1995;6 (4):217-21.
4.3.19	—	Cihlar T, Birkus G, Greenwalt DE, Hitchcock MJM. Tenofovir exhibits low cytotoxicity in various human cell types: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. <i>Antiviral Res</i> 2002;54 (1):37-45.
4.3.20	—	Cihlar T, Chen MS. Incorporation of selected nucleoside phosphonates and anti-human immunodeficiency virus nucleotide analogues into DNA by human DNA polymerases α , β and γ . <i>Antivir Chem Chemother</i> 1997;8 (3):187-95.
4.3.21	—	Cihlar T, Ho ES, Lin DC, Mulato AS. Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the nephrotoxicity of antiviral nucleotide analogs. <i>Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids</i> 2001;20 (4-7):641-8.
4.3.22	—	Cihlar T, LaFlamme G, Fisher R, Carey AC, Vela JE, Mackman R and Ray AS. Novel Nucleotide Human Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase Inhibitor GS-9148 with a Low Nephrotoxic Potential: Characterization of Renal Transport and Accumulation. <i>Amticomb Agents Chemother</i> 2009 53(1): 150-6.
4.3.23	—	Cihlar T, Ray AS, Laflamme G, Vela JE, Tong L, Fuller MD, Roy A, Rhodes GR. Molecular assessment of the potential for renal drug interactions between tenofovir and HIV protease inhibitors. <i>Antivir Ther.</i> 2007; 12(2):267-72
4.3.24	—	Delaney WE, IV, Ray AS, Yang H, Qi X, Xiong S, Zhu Y, et al. Intracellular metabolism and <i>in vitro</i> activity of tenofovir against hepatitis B virus. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2006;50 (7):2471-7.
4.3.25	—	Delaney WE, IV, Yang H, Miller MD, Gibbs CS, Xiong S. Combinations of adefovir with nucleoside analogs produce additive antiviral effects against hepatitis B virus <i>in vitro</i> . <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2004;48 (10):3702-10.

1.12 添付資料一覧
ベムリディ錠 25 mg

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など
4.3.26	—	Department of Health and Human Services (DHHS). HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents Recommends a Fixed-Dose Combination Product of Elvitegravir/Cobicistat/Tenofovir/Emtricitabine as an Alternative Regimen in Antiretroviral Treatment-Naive Individuals with HIV-1 Infection. 2012;1-2.
4.3.27	—	Deval J, White KL, Miller MD, Parkin NT, Courcambeck J, Halfon P, et al. Mechanistic basis for reduced viral and enzymatic fitness of HIV-1 reverse transcriptase containing both K65R and M184V mutations. J Biol Chem 2004;279 (1):509-16.
4.3.28	—	Dion Coakley, A Phase 1-2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety, Tolerance, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of 9-[(R)-2- (phosphonomethoxy)propyl]adenine (PMPA) in HIV-Infected Patients. CA, US: Gilead Sciences Inc.; 2000 Nov.
4.3.29	—	Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, Ghosn J, Rozenberg S, Murphy RL, et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. AIDS 2009;23 (7):817-24.
4.3.30	—	Eisenberg EJ, He G-X, Lee WA. Metabolism of GS-7340, a novel phenyl monophosphoramidate intracellular prodrug of PMPA, in blood. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2001;20 (4-7):1091-8.
4.3.31	—	Elion GB, Singer S, Hitchings GH. Antagonists of nucleic acid derivatives. VIII. Synergism in combinations of biochemically related antimetabolites. J Biol Chem 1954;208 (2):477-88.
4.3.32	—	Van Rompay KKA, Brignolo LL, Meyer DJ, Jerome C, Tarara R, Spinner A, et al. Biological effects of short-term or prolonged administration of 9-[2-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (tenofovir) to newborn and infant rhesus macaques. Antimicrob Agents Chemother 2004;48 (5):1469-87.
4.3.33	—	European Medicines Agency (EMA). Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Guideline on the investigation of drug interactions, Draft. [EMA/CHMP/EWP/125211/2010]. April, 2010.
4.3.34	—	Frankel FA, Invernizzi CF, Oliveira M, Wainberg MA. Diminished efficiency of HIV-1 reverse transcriptase containing the K65R and M184V drug resistance mutations. AIDS 2007;21 (6):665-75.
4.3.35	—	Fulco PP, Kirian MA. Effect of tenofovir on didanosine absorption in patients with HIV. Ann Pharmacother 2003;37 (9):1325-8.
4.3.36	—	Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KLR, Chu X, et al. Membrane transporters in drug development. Nat Rev Drug Discov 2010; 9 (3):215-36.
4.3.37	—	Gilead Sciences Inc. VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarate) tablets, for oral use VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarate) powder, for oral use. U.S. Prescribing Information. Foster City, CA. Revised October 2013:
4.3.38	—	Gilead Sciences International Limited. Viread 245 mg film-coated tablets: Summary of Product Characteristics. United Kingdom. Updated December 2014:
4.3.39	—	Vela JE, Miller MD, Rhodes GR, Ray AS. Effect of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors of HIV on endogenous nucleotide pools. Antivir Ther 2008;13(6):789-97.

1.12 添付資料一覧
ベムリディ錠 25 mg

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など
4.3.40	—	Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term Therapy With Adefovir Dipivoxil for HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B for up to 5 Years. <i>Gastroenterology</i> 2006;131 (6):1743-51.
4.3.41	—	Ho ES, Lin DC, Mendel DB, Cihlar T. Cytotoxicity of antiviral nucleotides adefovir and cidofovir is induced by the expression of human renal organic anion transporter 1. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2000;11 (3):383-93.
4.3.42	—	Imaoka T, Kusahara H, Adachi M, Schuetz JD, Takeuchi K, Sugiyama Y. Functional involvement of multidrug resistance associated protein 4 (MRP4/ABCC4) in the renal elimination of the anti-viral drugs, adefovir and tenofovir. <i>Mol Pharmacol</i> 2007; 71 (2):619-27.
4.3.43	—	Vidal F, Domingo JC, Guallar J, Saumoy M, Cordobilla B, Sanchez de la Rosa R, et al. <i>In vitro</i> cytotoxicity and mitochondrial toxicity of tenofovir alone and in combination with other antiretrovirals in human renal proximal tubule cells. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2006;50 (11):3824-32.
4.3.44	—	Guidance for Industry. Drug interaction studies - study design, data analysis, and implications for dosing and labeling, Draft Guidance. US department of health and human services 2006:1-55.
4.3.45	—	Johnson AA, Ray AS, Hanes J, Suo Z, Colacino JM, Anderson KS, et al. Toxicity of antiviral nucleoside analogs and the human mitochondrial DNA polymerase. <i>J Biol Chem</i> 2001;276 (44):40847-57.
4.3.46	—	Jones SA, Hu J. Hepatitis B virus reverse transcriptase: diverse functions as classical and emerging targets for antiviral intervention. <i>Emerging microbes & infections</i> 2013;2 (9):e56.
4.3.47	—	Kagan RM, Lee TS, Ross L, Lloyd RM, Jr., Lewinski MA, Potts SJ. Molecular basis of antagonism between K70E and K65R tenofovir-associated mutations in HIV-1 reverse transcriptase. <i>Antiviral Res</i> 2007;75 (3):210-8.
4.3.48	—	KALETRA (lopinavir/ritonavir) Tablet, Film Coated for Oral use KALETRA (lopinavir/ritonavir) Solution for Oral use. US Prescribing Information. AbbVie LTD. North Chicago, IL. Revised January 2013.
4.3.49	—	Kienle RD, Bruyette D, Pion PD. Effects of thyroid hormone and thyroid dysfunction on the cardiovascular system. <i>Vet Clin North Am Small Anim Pract</i> 1994;24 (3):495-507.
4.3.50	—	Kitrinos KM, Corsa A, Liu Y, Flaherty J, Snow-Lampart A, Marcellin P, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B. <i>Hepatology</i> 2014;59(2):434-42.
4.3.51	—	Kramata P, Birkus G, Otmar M, Votruba I, Holy A. Structural features of acyclic nucleotide analogs conferring inhibitory effects on cellular replicative DNA polymerases. Collection Symposium Series (Holy A and Tocik Z, eds), Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of Czech Republic, Prague, Czech Republic 1996;1:188-91.
4.3.52	—	Wainberg MA, Miller MD, Quan Y, Salomon H, Mulato AS, Lamy PD, et al. <i>In vitro</i> selection and characterization of HIV-1 with reduced susceptibility to PMPA. <i>Antivir Ther</i> 1999;4 (2):87-94.

1.12 添付資料一覧
ベムリディ錠 25 mg

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など
4.3.53	—	Lee WA, He G-X, Eisenberg E, Cihlar T, Swaminathan S, Mulato A, et al. Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor tenofovir leads to preferential distribution and accumulation in lymphatic tissue. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2005; 49 (5):1898-906.
4.3.54	—	Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. <i>Gastroenterology</i> 2009;136 (2):486-95.
4.3.55	—	Lin TI, Lenz O, Fanning G, Verbinnen T, Delouvroy F, Scholliers A, et al. <i>In vitro</i> activity and preclinical profile of TMC435350, a potent hepatitis C virus protease inhibitor. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2009;53 (4):1377-85.
4.3.56	—	Lok ASF, Lai C-L, Leung N, Yao G-B, Cui Z-Y, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. <i>Gastroenterology</i> 2003;125 (6):1714-22.
4.3.57	—	Lotus Moon-McDermott, A Single Dose Oral Bioavailability Study of Tenofovir DF in Rhesus Monkeys. CO, US: Gilead Sciences Inc.; 2001 Mar.
4.3.58	—	Wensing AM, Calvez V, Gunthard HF, Johnson VA, Paredes R, Pillay D, et al. 2014 update of the drug resistance mutations in HIV-1. <i>Top Antivir Med</i> 2014;22 (3):642-50.
4.3.59	—	Margot NA, Johnson A, Miller MD, Callebaut C. Characterization of HIV-1 Resistance to Tenofovir Alafenamide <i>In Vitro</i> . <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2015; 59(10):5917-24
4.3.60	—	Margot NA, Lu B, Cheng A, Miller MD. Resistance development over 144 weeks in treatment-naïve patients receiving tenofovir disoproxil fumarate or stavudine with lamivudine and efavirenz in Study 903. <i>HIV Med</i> 2006;7 (7):442-50.
4.3.61	—	Margot NA, Waters JM, Miller MD. <i>In Vitro</i> Human Immunodeficiency Virus Type 1 Resistance Selections with Combinations of Tenofovir and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2006;50 (12):4087-95.
4.3.62	—	Marta-Hamilton, Single Dose IV Pharmacokinetics of Tenofovir at Two Doses in Sprague-Dawley Rats. CO, US: Gilead Sciences Inc.; 2001 Apr.
4.3.63	—	Marta-Hamilton, Single Dose Oral Bioavailability of Tenofovir DF in Beagle Dogs. CO, US: Gilead Sciences Inc.; 2001 Apr.
4.3.64	—	Wolf K, Walter H, Beerenwinkel N, Keulen W, Kaiser R, Hoffmann D, et al. Tenofovir resistance and resensitization. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2003;47 (11):3478-84.
4.3.65	—	Mazzucco CE, Hamatake RK, Colonna RJ, Tenney DJ. Entecavir for treatment of hepatitis B virus displays no <i>in vitro</i> mitochondrial toxicity or DNA polymerase gamma inhibition. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2008;52 (2):598-605.
4.3.66	—	McColl DJ, Margot NA, Wulfsohn M, Coakley DF, Cheng AK, Miller MD. Patterns of resistance emerging in HIV-1 from antiretroviral-experienced patients undergoing intensification therapy with tenofovir disoproxil fumarate. <i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> 2004; 37(3):1340-50.

1.12 添付資料一覧
ベムリディ錠 25 mg

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など
4.3.67	—	Menne S, Cote PJ, Korba BE, Butler SD, George AL, Tochkov IA, et al. Antiviral effect of oral administration of tenofovir disoproxil fumarate in woodchucks with chronic woodchuck hepatitis virus infection. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2005;49 (7):2720-8.
4.3.68	—	Miller MD, Anton KE, Mulato AS, Lamy PD, Cherrington JM. Human immunodeficiency virus type 1 expressing the lamivudine-associated M184V mutation in reverse transcriptase shows increased susceptibility to adefovir and decreased replication capability <i>in vitro</i> . <i>J Infect Dis</i> 1999;179 (1):92-100.
4.3.69	—	Miller MD, Margot N, Lu B, Zhong L, Chen S-S, Cheng A, et al. Genotypic and phenotypic predictors of the magnitude of response to tenofovir disoproxil fumarate treatment in antiretroviral-experienced patients. <i>J Infect Dis</i> 2004;189 (5):837-46.
4.3.70	—	Miller MD, Margot NA, Lamy PD, Fuller MD, Anton KE, Mulato AS, et al. Adefovir and tenofovir susceptibilities of HIV-1 after 24 to 48 weeks of adefovir dipivoxil therapy: genotypic and phenotypic analyses of study GS-96-408. <i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> 2001;27 (5):450-8.
4.3.71	—	Motohashi H, Sakurai Y, Saito H, Masuda S, Urakami Y, Goto M, et al. Gene expression levels and immunolocalization of organic ion transporters in the human kidney. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2002;13 (4):866-74.
4.3.72	—	Moyle G. Clinical manifestations and management of antiretroviral nucleoside analog-related mitochondrial toxicity. <i>Clin Ther</i> 2000;22 (8):911-36.
4.3.73	—	Mulato AS, Cherrington JM. Anti-HIV activity of adefovir (PMEA) and PMPA in combination with antiretroviral compounds: <i>in vitro</i> analyses. <i>Antiviral Res</i> 1997;36 (2):91-7.
4.3.74	—	Murakami E, Tolstykh T, Bao H, Niu C, Steuer HM, Bao D, et al. Mechanism of activation of PSI-7851 and its diastereoisomer PSI-7977. <i>J Biol Chem</i> 2010;285 (45):34337-47.
4.3.75	—	Murakami E, Wang T, Park Y, Hao J, Lepist EI, Babusis D, et al. Implications of Efficient Hepatic Delivery by Tenofovir Alafenamide (GS-7340) for Hepatitis B Virus Therapy. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2015; 59 (6):3563-9.
4.3.76	—	Xiong X, Flores C, Yang H, Toole JJ, Gibbs CS. Mutations in hepatitis B DNA polymerase associated with resistance to lamivudine do not confer resistance to adefovir <i>in vitro</i> . <i>Hepatology</i> 1998;28 (6):1669-73.
4.3.77	—	Obach RS, Walsky RL, Venkatakrishnan K, Gaman EA, Houston JB, Tremaine LM. The utility of <i>in vitro</i> cytochrome P450 inhibition data in the prediction of drug-drug interactions. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> 2006; 316 (1):336-48.
4.3.78	—	Pan-Zhou X-R, Cui L, Zhou X-J, Sommadossi J-P, Darley-USmar VM. Differential effects of antiretroviral nucleoside analogs on mitochondrial function in HepG2 cells. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2000;44 (3):496-503.
4.3.79	—	Patterson SJ, George J, Strasser SI, Lee AU, Sievert W, Nicoll AJ, et al. Tenofovir disoproxil fumarate rescue therapy following failure of both lamivudine and adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B. <i>Gut</i> 2011;60:247-54.

1.12 添付資料一覧
ベムリディ錠 25 mg

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など
4.3.80	—	Petropoulos CJ, Parkin NT, Limoli KL, Lie YS, Wrin T, Huang W, et al. A novel phenotypic drug susceptibility assay for human immunodeficiency virus type 1. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2000;44 (4):920-8.
4.3.81	—	Yang H, Qi X, Sabogal A, Miller M, Xiong S, Delaney WE, IV. Cross-resistance testing of next-generation nucleoside and nucleotide analogues against lamivudine-resistant HBV. <i>Antivir Ther</i> 2005;10 (5):625-33.
4.3.82	—	Pisarev VM, Lee S-H, Connelly MC, Fridland A. Intracellular metabolism and action of acyclic nucleoside phosphonates on DNA replication. <i>Mol Pharmacol</i> 1997;52 (1):63-8.
4.3.83	—	Yang J, Shi D, Yang D, Song X, Yan B. Interleukin-6 alters the cellular responsiveness to clopidogrel, irinotecan, and oseltamivir by suppressing the expression of carboxylesterases HCE1 and HCE2. <i>Mol Pharmacol</i> 2007;72 (3):686-94.
4.3.84	—	Prichard MN, Aseltine KR, Shipman C, Jr. MacSynergy™ II. University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, 1993:
4.3.85	—	Prichard MN, Shipman C, Jr. A three-dimensional model to analyze drug-drug interactions. <i>Antiviral Res</i> 1990;14 (4-5):181-205.
4.3.86	—	Qi X, Xiong S, Yang H, Miller M, Delaney WE, IV. <i>In vitro</i> susceptibility of adefovir-associated hepatitis B virus polymerase mutations to other antiviral agents. <i>Antivir Ther</i> 2007;12 (3):355-62.
4.3.87	—	Ray A, Olson L, Fridland A. Role of purine nucleoside phosphorylase in drug interactions between 2',3'-dideoxyinosine and allopurinol, ganciclovir or tenofovir. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2004;48 (4):1089-95.
4.3.88	—	Ray AS, Myrick F, Vela JE, Olson LY, Eisenberg EJ, Borroto-Esoda K, et al. Lack of a metabolic and antiviral drug interaction between tenofovir, abacavir and lamivudine. <i>Antivir Ther</i> 2005;10 (3):451-7.
4.3.89	—	Ying C, De Clercq E, Neyts J. Lamivudine, adefovir and tenofovir exhibit long-lasting anti-hepatitis B virus activity in cell culture. <i>J Viral Hepat</i> 2000;7 (1):79-83.
4.3.90	—	Robbins BL, Srinivas RV, Kim C, Bischofberger N, Fridland A. Anti-human immunodeficiency virus activity and cellular metabolism of a potential prodrug of the acyclic nucleoside phosphonate 9- <i>R</i> -(2-phosphonomethoxypropyl)adenine (PMPA), Bis(isopropylloxymethylcarbonyl) PMPA. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 1998;42 (3):612-7.
4.3.91	—	Robbins BL, Wilcox CK, Fridland A, Rodman JH. Metabolism of tenofovir and didanosine in quiescent or stimulated human peripheral blood mononuclear cells. <i>Pharmacotherapy</i> 2003;23 (6):695-701.
4.3.92	—	Ross L, Parkin N, Chappey C, Fisher R, St Clair M, Bates M, et al. Phenotypic impact of HIV reverse transcriptase M184I/V mutations in combination with single thymidine analog mutations on nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. <i>AIDS</i> 2004;18 (12):1691-6.
4.3.93	—	Ruane PJ, Dejesus E, Berger D, Markowitz M, Bredeek UF, Callebaut C, et al. Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Tenofovir Alafenamide as 10-Day Monotherapy in HIV-1-Positive Adults. <i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> 2013;63 (4):449-55.

1.12 添付資料一覧
ベムリディ錠 25 mg

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など
4.3.94	—	Zhu HJ, Patrick KS, Yuan HJ, Wang JS, Donovan JL, DeVane CL, et al. Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase 1 activity in man: clinical significance and molecular basis. American journal of human genetics 2008; 82 (6):1241-8.
4.3.95	—	Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet. 2015;385(9987):2606-15.
4.3.96	—	van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. Hepatology 2010;51 (1):73-80.
4.3.97	—	Sluis-Cremer N, Sheen CW, Zelina S, Torres PS, Parikh UM, Mellors JW. Molecular mechanism by which the K70E mutation in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase confers resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2007;51 (1):48-53.
4.3.98	—	Srinivas RV, Fridland A. Antiviral activities of 9-R-2-phosphonomethoxypropyl adenine (PMPA) and bis(isopropylloxymethylcarbonyl)PMPA against various drug-resistant human immunodeficiency virus strains. Antimicrob Agents Chemother 1998;42 (6):1484-7.
4.3.99	—	Steven J Weber. Tissue Distribution of [¹⁴ C]GS-4331 in Beagle Dogs Following Oral Administration. KS, US: Oread BioSafety Inc.; 1997 May.
4.3.100	—	Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, Richman DD, Carman WF, Dienstag JL, et al. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. Hepatology 2001;33 (3):751-7.
4.3.101	—	Svarovskaia ES, Feng JY, Margot NA, Myrick F, Goodman D, Ly JK, et al. The A62V and S68G Mutations in HIV-1 Reverse Transcriptase Partially Restore the Replication Defect Associated With the K65R Mutation. J Acquir Immune Defic Syndr 2008;48 (4):428-36.
4.3.102	—	Yokota T, Konno K, Shigeta S, Holy A, Balzarini J, De Clercq E. Inhibitory effects of acyclic nucleoside phosphonate analogues of hepatitis B virus DNA synthesis in HB611 cells. Antivir Chem Chemother 1994; 5 (2):57-63.
4.3.103	—	Tarantal AF, Marthas ML, Shaw J-P, Cundy K, Bischofberger N. Administration of 9-[2-(R)-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (PMPA) to gravid and infant rhesus macaques (<i>Macaca mulatta</i>): safety and efficacy studies. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1999;20 (4):323-33.
4.3.104	—	Tarkiainen EK, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Schwab M, Niemi M. Carboxylesterase 1 polymorphism impairs oseltamivir bioactivation in humans. Clin Pharmacol Ther 2012; 92 (1):68-71.
4.3.105	—	Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. Hepatology 2009;49 (5):1503-14.
4.3.106	—	Zeisel MB, Lucifora J, Mason WS, Sureau C, Beck J, Levrero M, et al. Towards an HBV cure: state-of-the-art and unresolved questions-report of the ANRS workshop on HBV cure. Gut 2015;64 (8):1314-26.

1.12 添付資料一覧
ベムリディ錠 25 mg

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など
4.3.107	—	Toh H, Hayashida H, Miyata T. Sequence homology between retroviral reverse transcriptase and putative polymerases of hepatitis B virus and cauliflower mosaic virus. Nature 1983;305:827-9.
4.3.108	—	Tribulova N, Knezl V, Shainberg A, Seki S, Soukup T. Thyroid hormones and cardiac arrhythmias. Vascular pharmacology 2010;52 (3-4):102-12.

第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書

該当せず

5.2 全臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

提出資料なし

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.1.2.1	GS-US-311-1088	A Phase 1, Randomized, Open Label, Single Dose, Two-way Cross-Over Study to Evaluate the Bioequivalence of Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Fixed Dose Combination Tablet	参考
5.3.1.2.2	GS-US-311-1473	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Single-Dose, Two-Way Cross-Over Study to Evaluate the Bioequivalence of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide between Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (200/25 mg) and Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (150/150/200/10 mg) Fixed-Dose Combination Tablets	参考
5.3.1.2.3	GS-US-292-0103	A Phase 1, Multiple Dose Study Evaluating the Relative Bioavailability of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 STR Relative to the Administration of Individual Components Cobicistat-Boosted Elvitegravir, Emtricitabine, and GS-7340	参考

5.3.1.3 *In Vitro* - *In Vivo* の関連を検討した試験報告書

提出資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.1.4.1	42-0931	Amended Bioanalytical Method Validation Report: Validation of a Method for the Determination of Ethinyl Estradiol in Human Plasma by LC-MS/MS QuestProject No.42-0931	NA
5.3.1.4.2	42-0624	DETERMINATION OF MIDAZOLAM, 1'-HYDROXYMIDAZOLAM(1'-OH MIDAZOLAM), AND 4-HYDROXYMIDAZOLAM (4-OH MIDAZOLAM) IN HUMAN PLASMA BY LC-MS/MS ADDENDUM3	NA

1.12 添付資料一覧
ベムリディ錠 25 mg

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.1.4.3	42-0827	Validation of a Method for the Determination of Efavirenz in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.4	42-0830	Validation of a Method for the Determination of Atazanavir and Ritonavir in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.5	42-0831	Validation of a Method for the Determination of Emtricitabine and Tenofovir in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.6	42-0902	Validation of a Method for the Determination of Darunavir in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.7	42-1102	Validation of a Method for the Determination of Rilpivirine in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.8	42-1216	Validation of a Method for the Determination of Efavirenz in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.9	42-1226	Validation of a Method for the Determination of Norgestrel and Norgestimate in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.10	42-1359	Validation of a Method for the Determination of Lopinavir and Ritonavir in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.11	42-1369	Validation of a Method for the Determination of Dolutegravir in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.12	42-1371	Validation of a Method for the Determination of Carbamazepine and Carbamazepine-10,11-epoxide in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.13	42-1402	Validation of a Method for the Determination of Sertraline in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.14	42-1408	Validation of a Method for the Determination of Rilpivirine in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.15	42-1410	Validation of a Method for the Determination of Emtricitabine (FTC) and Tenofovir (TFV) in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.16	60-0949	Validation of a Method for the Determination of GS-9137 and GS-9350 in K ₂ EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.17	60-1115	Validation of a Method for the Determination of GS-7340 in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.18	60-1116	Validation of a Method for the Determination of Tenofovir in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.19	60-1220	Validation of a Method for the Determination of GS-7340 and Tenofovir in Human Urine by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.20	60-1323	Validation of a Method for the Determination of GS-7977, GS-566500, and GS-331007 in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.21	60-1343	Partial Validation of a Method for the Determination of GS-9137 and GS-9350 in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.22	60-1352	Validation of a Method for the Determination of Tenofovir in Human Plasma by LC-MS/MS	NA

1.12 添付資料一覧
ベムリディ錠 25 mg

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.1.4.23	60-1368	Partial Validation of a Method for the Determination of Tenofovir in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.24	60-1433	Partial Validation of a Method for the Determination of GS-5885 in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.25	60-1435	Partial Validation of a Method for the Determination of Tenofovir in Acid Treated K ₂ EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.26	tslr12-102	Validation of a Method for the Quantitative Determination of GS-5816 in K ₂ EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.27	42-1502	Partial Validation of a Method for the Determination of 17-Desacetyl Norgestimate in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.28	60-1325	Long-term Storage Stability and Freeze/Thaw Stability of Combination Drugs [Emtricitabine (FTC) + Tenofovir (TFV) + GS-7340 + GS-9137 (EVG) + GS-9350 (COBI) + Darunavir (DRV) + Atazanavir (ATZ) + Rilpivirine (RPV) + Efavirenz (EFV)] in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.29	60-1511	Validation of a Higher Range Method for the Determination of GS-9883 in Human Plasma by LC-MS/MS	NA
5.3.1.4.30	6511-369	Validation of a Method for the Determination of GS-9350 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	NA
5.3.1.4.31	15401v9	Determination of Emtricitabine and Tenofovir in Human Plasma and Canine Plasma by LC/MS/MS	NA

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

提出資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

提出資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

提出資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.3.1.1	GS-US-120-0109	A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Metabolism and Excretion of GS-7340	参考

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

提出資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.3.3.1	GS-US-320-1228	A Phase 1 Single Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Tenofovir Alafenamide in Healthy Japanese and Non-Japanese Subjects	評価
5.3.3.3.2	GS-US-120-0108	A Phase 1, Open-Label, Parallel-Design Study to Evaluate the Pharmacokinetics of GS-7340 in Subjects with Severe Renal Impairment	参考
5.3.3.3.3	GS-US-120-0114	A Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide in Subjects with Normal and Impaired Hepatic Function	参考
5.3.3.3.4	GS-US-320-1615	A Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Single Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide (TAF) in Subjects with Normal Hepatic Function and Subjects with Severe Hepatic Impairment	参考
5.3.3.3.5	QP 2015-1004 TAF ESRD	Prediction of Pharmacokinetic Exposures for Tenofovir following Administration of Tenofovir Alafenamide in End Stage Renal Disease Subjects with HBV Undergoing Hemodialysis	NA

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.3.4.1	GS-US-120-0117	A Phase 1 Single-Dose Study Evaluating the Pharmacokinetic Drug Interaction Potential between Rilpivirine and Tenofovir Alafenamide	参考
5.3.3.4.2	GS-US-120-0118	A Pharmacokinetic Study Evaluating the Drug Interaction Potential of Tenofovir Alafenamide with a Boosted Protease Inhibitor or Unboosted Integrase Inhibitor in Healthy Subjects	参考
5.3.3.4.3	GS-US-120-1538	A Fixed-Sequence, Open-Label, Study Evaluating the Pharmacokinetics and Drug Interaction Potential between Tenofovir Alafenamide and Midazolam (Oral and Intravenous) in Healthy Volunteers	参考
5.3.3.4.4	GS-US-120-1554	A Fixed-Sequence, Randomized, Open-Label, 2-Cohort, 2-Period, Multiple-Dose Study Evaluating the Pharmacokinetics and Drug Interaction Potential between Tenofovir Alafenamide and Rilpivirine in Healthy Subjects	参考
5.3.3.4.5	GS-US-292-0110	A Phase 1, Randomized, Open-Label Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide When Administered as a Single Tablet Regimen Containing Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Healthy Volunteers	参考

1.12 添付資料一覧
ベムリディ錠 25 mg

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.3.4.6	GS-US-292-1316	A Phase 1, Open-Label, Fixed Sequence Study Evaluating the Pharmacokinetics and Drug Interaction Potential Between Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen and Sertraline in Healthy Subjects	参考
5.3.3.4.7	GS-US-311-0101	A Phase 1 Study Evaluating the Drug Interaction Potential Between Once-Daily FTC/GS-7340 Fixed Dose Combination and Efavirenz or Cobicistat-Boosted Darunavir	参考
5.3.3.4.8	GS-US-311-1386	A Phase 1, Randomized, Open-Label Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide When Administered as Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Fixed-Dose Combination Tablet in Healthy Volunteers	参考
5.3.3.4.9	GS-US-311-1388	A Fixed-Sequence, Open-Label, 3-Period Cross-Over Pharmacokinetic Study Evaluating the Drug Interaction Potential between Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Fixed Dose Combination Tablet and Atazanavir Boosted by Cobicistat in Healthy Subjects	参考
5.3.3.4.10	GS-US-311-1790	A Phase 1, Randomized, Open Label, Drug Interaction Study Evaluating the Effect of Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Fixed-Dose Combination Tablet or GS-9883 on the Pharmacokinetics of a Representative Hormonal Contraceptive Medication, Norgestimate/Ethinyl Estradiol	参考
5.3.3.4.11	GS-US-320-1382	A Phase 1, Randomized, Open-Label Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide (TAF) in Healthy Volunteers	参考
5.3.3.4.12	GS-US-342-1167	A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions between Sofosbuvir/GS-5816 Fixed-Dose Combination (FDC) Tablet and Antiretrovirals Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF; Atripla®), Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF; Complera®), Dolutegravir (DTG; Tivicay®), or Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Fumarate (EVG/COBI/FTC/TAF) in Healthy Subjects	参考
5.3.3.4.13	GS-US-366-1689	A Phase 1 Study to Evaluate Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Potential between Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Fumarate (FTC/RPV/TAF) and Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed-Dose Combination (FDC) Tablets	参考
5.3.3.4.14	GS-US-292-0101	A Phase 1, Multiple-Dose Study Evaluating the Relative Bioavailability of Two Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Formulations vs Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen and GS-7340	参考

1.12 添付資料一覧
ベムリディ錠 25 mg

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.3.4.15	GS-US-311-1387	A Phase 1, Open-Label, Adaptive, Two-Part, Three Period, Fixed Sequence Study to Evaluate the Effect of Carbamazepine on the PK of TAF and GS-9883 in Healthy Adult Subjects	参考

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.3.5.1	NA	Population Pharmacokinetic Analysis of Tenofovir Alafenamide and Tenofovir following Administration of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single Tablet Regimen	NA
5.3.3.5.2	NA	Population Pharmacokinetic Analysis of Tenofovir Alafenamide and Tenofovir following Administration of Tenofovir Alafenamide as a Single Agent or in Combination with Emtricitabine (F/TAF)	NA

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.4.1.1	GS-US-120-0107	A Phase 1, Partially-Blinded, Randomized, Placebo- and Positive-Controlled Study to Evaluate the Effect of GS-7340 on the QT/QTc Interval in Healthy Subjects	評価

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.4.2.1	GS-US-320-0101	A Phase 1b Randomized, Open Label, Active-Controlled Study to Assess the Safety, Viral Kinetics, and Anti-HBV Activity of GS-7340 in Treatment-Naive Adults with Chronic Hepatitis B (CHB) Infection	評価
5.3.4.2.2	GS-US-120-0104	A Phase I Randomized, Partially-Blinded, Active and Placebo-Controlled Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-7340 Monotherapy in Subjects with HIV-1	—
5.3.4.2.3	GS-US-292-0102	A Phase 2, Randomized, Double-Blinded Study of the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Single Tablet Regimen Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults	—
5.3.4.2.4	NA	pk-pd	—
5.3.4.2.5	NA	japan pk-pd-tfls	—

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.5.1.1	GS-US-320-0108	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg-Negative, Chronic Hepatitis B	評価
5.3.5.1.2	GS-US-320-0110	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg Positive, Chronic Hepatitis B	評価

5.3.5.2 非対照試験報告書

提出資料なし

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.5.3.1	—	ISE-Integrated Summary of Effectiveness (TAF Week 48 ISE)	NA
5.3.5.3.2	—	ISE-Japan TFLs	NA
5.3.5.3.3	—	ISS-Integrated Summary of Safety (TAF Week 48 ISS)	NA
5.3.5.3.4	—	iss-STATISTICAL ANALYSIS PLAN ADDENDUM FOR JAPAN	NA
5.3.5.3.5	—	ISS-Japan TFLs	NA

5.3.5.4 その他の試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.5.4.1	PC-320-2002	Virology Analysis Plan for Clinical Trials that Include Tenofovir Alafenamide for the Treatment of Chronic Hepatitis B	NA
5.3.5.4.2	PC-320-2009	Integrated Virology Study Report for the Phase 3 Clinical Studies Evaluating TAF for the Treatment of Chronic Hepatitis B	NA
5.3.5.4.3	PC-320-2010	Japan-Specific Integrated Virology Study Report for the Phase 3 Clinical Studies Evaluating TAF for the Treatment of Chronic Hepatitis B	NA
5.3.5.4.4	PC-320-2008	HBV Polymerase / Reverse Transcriptase Cloning and Phenotypic Testing	NA
5.3.5.4.5	PC-174-2007	Week 48 Virology Study Report of GS-US-174-0102 and GS-US-174-0103	NA

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

提出資料なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.7.1	—	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	—
5.3.7.2	—	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	—
5.3.7.3	—	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—
5.3.7.4	—	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—
5.3.7.5	—	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	—

5.4 参考文献

資料番号	報告書番号	著者、表題、掲載誌など
5.4.1	—	Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, Cheng W, Sicard E, Ryder SD, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. J Hepatol 2015;62 (3):533-40.
5.4.2	—	Allice T, Cerutti F, Pittaluga F, Varetto S, Gabella S, Marzano A, et al. COBAS AmpliPrep-COBAS TaqMan hepatitis B virus (HBV) test: a novel automated real-time PCR assay for quantification of HBV DNA in plasma. J Clin Microbiol 2007;45 (3):828-34.
5.4.3	—	Andersen PK, Borgan O, Gill RD, Keiding N. Statistical Models Based on Counting Processes. Springer 1997.
5.4.4	—	Babuis D, Phan TK, Lee WA, Watkins WJ, Ray AS. Mechanism for Effective Lymphoid Cell and Tissue Loading Following Oral Administration of Nucleotide Prodrug GS-7340. Mol Pharm 2013;10 (2):459-66.
5.4.5	—	Behrens G, Maserati R, Rieger A, Domingo P, Abel F, Wang H, et al. Switching to tenofovir/emtricitabine from abacavir/lamivudine in HIV-infected adults with raised cholesterol: effect on lipid profiles. Antivir Ther 2012;17 (6):1011-20.
5.4.6	—	Berg T, Gane E, Jablkowski M, Urbanek P, Corsa AC, Liu Y, et al. No Detectable Resistance to Tenofovir Disoproxil Fumarate When Given Alone or in Combination With Emtricitabine in Chronic Hepatitis B Patients With Documented Resistance to Lamivudine: Final 5 Year Results [Poster 1678]. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); 2015 13-17 November; San Francisco, CA.
5.4.7	—	Bristol-Myers Squibb Company. Baraclude (entecavir) tablets, for oral use. US Prescribing Information. Princeton, NJ. August 2015:
5.4.8	—	Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Limited. Baraclude 0.5 mg and 1.0 mg film-coated tablets: Summary of Product Characteristics. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd. United Kingdom. Updated 03 September 2014:

資料番号	報告書番号	著者、表題、掲載誌など
5.4.9	—	Centers for Disease Control (CDC), Division of Viral Hepatitis. Viral Hepatitis Surveillance United States, 2013.
5.4.10	—	Chainuvati S, Cheng J, Hou JL, Hsu CW, Jia JD, Komolmit P, et al. Patterns of managing chronic hepatitis B treatment-related drug resistance: a survey of physicians in Mainland China, South Korea, Taiwan, and Thailand. <i>Hepatol Int</i> 2009;3 (3):453-60.
5.4.11	—	Chan HL, Chan CK, Hui AJ, Chan S, Poordad F, Chang TT, et al. Effects of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Hepatitis B e Antigen-Positive Patients With Normal Levels of Alanine Aminotransferase and High Levels of Hepatitis B Virus DNA. <i>Gastroenterology</i> 2014;146 (5):1240-8.
5.4.12	—	Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. <i>Hepatology</i> 2010;51 (2):422-30.
5.4.13	—	Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. <i>JAMA</i> 2006;295 (1):65-73.
5.4.14	—	Chen DS. Hepatitis B vaccination: The key towards elimination and eradication of hepatitis B. <i>J Hepatol.</i> 2009 Apr;50(4):805-16.
5.4.15	—	Cihlar T, Ho ES, Lin DC, Mulato AS. Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the nephrotoxicity of antiviral nucleotide analogs. <i>Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids</i> 2001;20 (4-7):641-8.
5.4.16	—	Coffin CS, Rezaeeaval M, Pang JX, Alcantara L, Klein P, Burak KW, et al. The incidence of hepatocellular carcinoma is reduced in patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogue therapy. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2014;40 (11-12):1262-9.
5.4.17	—	Corsa A, Liu Y, Flaherty JF, Marcellin P, Miller M, Kittrinos KM. No Detectable Resistance to Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) in HBeAg+ and HBeAg- Patients With Chronic Hepatitis B (CHB) After Eight Years of Treatment [Poster 1707]. The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting (AASLD); 2014 November 7-11; Boston MA United States.
5.4.18	—	Corsa AC, Liu Y, Flaherty JF, Mitchell B, Fung SK, Gane E, et al. No Resistance to Tenofovir Disoproxil Fumarate Through 96 Weeks of Treatment in Patients With Lamivudine-Resistant Chronic Hepatitis B. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2014;12:2106-12.
5.4.19	—	Degertekin B, Hussain M, Tan J, Oberhelman K, Lok AS. Sensitivity and accuracy of an updated line probe assay (HBV DR v.3) in detecting mutations associated with hepatitis B antiviral resistance. <i>J Hepatol</i> 2009;50 (1):42-8.
5.4.20	—	Delaney WE, IV, Ray AS, Yang H, Qi X, Xiong S, Zhu Y, et al. Intracellular metabolism and <i>in vitro</i> activity of tenofovir against hepatitis B virus. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2006;50 (7):2471-7.
5.4.21	—	Delaney WE, IV, Yang H, Westland CE, Das K, Arnold E, Gibbs CS, et al. The hepatitis B virus polymerase mutation rtV173L is selected during lamivudine therapy and enhances viral replication <i>in vitro</i> . <i>J Virol</i> 2003;77 (21):11833-41.
5.4.22	—	Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HWL, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. <i>Gastroenterology</i> 2003;124 (1):105-17.

1.12 添付資料一覧
ベムリディ錠 25 mg

資料番号	報告書番号	著者、表題、掲載誌など
5.4.23	—	EASL. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012.
5.4.24	—	European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection [published version]. J Hepatology 2012;57:167-85.
5.4.25	—	European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Evaluation of Medicinal Products Intended for Treatment of Hepatitis B, Doc. Ref. CHMP/EWP/6172/03 23 February, 2006.
5.4.26	—	Forde KA, Tanapanpanit O, Reddy KR. Hepatitis B and C in African Americans: current status and continued challenges. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;1-11.
5.4.27	—	Fung S, Hann HWL, Elkhatab M, Berg T, Fabri MJ, Horban A, et al. Long-term Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Chronic Hepatitis B Patients With Documented Lamivudine Resistance: 5 Year Results From a Randomized, Controlled Trial [Poster 2004]. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); 2015 13-17 November; San Francisco, CA.
5.4.28	—	Fung SK, Mazzulli T, Sherman M, Popovic V. Tenofovir (TDF) is Effective in Lamivudine (LAM)-Resistant Chronic Hepatitis B Patients who Harbor rtA194T at Baseline [Poster 399]. Poster presented at: 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); 2009 October 30-November 3; Boston, MA, USA.
5.4.29	—	G. B. D. Mortality Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015;385 (9963):117-71.
5.4.30	—	Gilead Sciences Inc. Genvoya® (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF)) tablets for oral use. US Prescribing Information. November 2015.
5.4.31	—	Gilead Sciences Inc. VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarate) 123 mg, 163 mg, 204 mg, and 245 mg film-coated tablets, and 33 mg/g granules. Summary of Product Characteristics. Gilead Sciences Limited. Revised May. 2015:
5.4.32	—	Gilead Sciences Inc. VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarate) tablets, for oral use. VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarate) powder, for oral use. US Prescribing Information. Revised June 2015:
5.4.33	—	Gilead Sciences International Limited. Viread 245 mg film-coated tablets: Summary of Product Characteristics. United Kingdom. Updated December 2014:
5.4.34	—	Gilead Sciences. Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg film-coated tablets. (SmPC). 2015:
5.4.35	—	GlaxoSmithKline. EPIVIR-HBV(lamivudine) tablets for oral use. US Highlights of Prescribing Information. Research Triangle Park, NC. Revised December. 2013:
5.4.36	—	Global Burden of Disease Cancer C, Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, et al. The Global Burden of Cancer 2013. JAMA oncology 2015;1 (4):505-27.

資料番号	報告書番号	著者、表題、掲載誌など
5.4.37	—	Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. <i>Int J Epidemiol</i> 2005;34 (6):1329-39.
5.4.38	—	Gordon SC, Krastev Z, Horban A, Petersen J, Sperl J, Dinh P, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate at 240 weeks in patients with chronic hepatitis B with high baseline viral load. <i>Hepatology</i> 2013;58 (2):505-13.
5.4.39	—	Hawkins T, Veikley W, St. Claire RLI, Guyer B, Clark N, Kearney BP. Intracellular Pharmacokinetics of Tenofovir Diphosphate, Carbovir Triphosphate, and Lamivudine Triphosphate in Patients Receiving Triple-Nucleoside Regimens. <i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> 2005;39 (4):406-11.
5.4.40	—	Heathcote EJ, Gane E, DeMan R, Lee S, Flisiak R, Manns MP, et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir DF (TDF) Versus Adefovir Dipivoxil (ADV) for the Treatment of HBEAG-Positive Chronic Hepatitis B (CHB): Study GS-US-174-0103 [AASLD Abstracts]. <i>Hepatology</i> 2007;46 (4 Suppl):861A.
5.4.41	—	Hepsera® (adefovir dipivoxil) Tablets, for oral use. US Prescribing Information. Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA. February 2012.
5.4.42	—	Ikai I, Arai S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Kojiro M, et al. Report of the 17th Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan. <i>Hepatol Res.</i> 2007 Sep;37(9):676-91.
5.4.43	—	Imaoka T, Kusuhara H, Adachi M, Schuetz JD, Takeuchi K, Sugiyama Y. Functional involvement of multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4/ABCC4) in the renal elimination of the anti viral drugs, adefovir and tenofovir. <i>Mol Pharmacol</i> 2007;71 (2):619-27.
5.4.44	—	Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. <i>N Engl J Med</i> 2012;367 (1):20-9.
5.4.45	—	Inoue M, Morikawa M, Tsuboi M, Ito Y, Sugiura M. Comparative study of human intestinal and hepatic esterases as related to enzymatic properties and hydrolyzing activity for ester-type drugs. <i>Japanese journal of pharmacology</i> 1980;30 (4):529-35.
5.4.46	—	Kim WR, Loomba R, Berg T, Aguilar Schall RE, Yee LJ, Dinh PV, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. <i>Cancer</i> 2015;121 (20):3631-8.
5.4.47	—	LaVange LM, Koch GG. Randomization-Based Nonparametric (ANCOVA). In: D'Agostino Sr. RB, Sullivan LM, Massaro JM, eds. <i>Wiley Encyclopedia of Clinical Trials</i> . John Wiley & Sons, Inc.; 2008: 31-8. vol 4).
5.4.48	—	Liaw Y-F, Chien R-N, Yeh C-T, Tsai S-L, Chu C-M. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. <i>Hepatology</i> 1999;30 (2):567-72.
5.4.49	—	Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HLY, Chien RN, Liu CJ, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. <i>Hepatol Int</i> 2012;6:531-61.
5.4.50	—	Liaw Y-F, Sung JJY, Chow WC, Farrell G, Lee C-Z, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. <i>N Engl J Med</i> 2004;351 (15):1521-31.
5.4.51	—	Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guideline Update: Chronic hepatitis B: update 2009. <i>Hepatology</i> 2009;50 (3):661-2.

資料番号	報告書番号	著者、表題、掲載誌など
5.4.52	—	Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012 Dec 15;380(9859):2095-128.
5.4.53	—	MacLachlan JH, Locarnini S, Cowie BC. Estimating the global prevalence of hepatitis B Lancet. 2015
5.4.54	—	Marcellin P, Buti M, Kraslev Z, Germanidis G, Kaita K, Kotzev I, et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir DF (TDF) Versus Adefovir Dipivoxil (ADV) for the Treatment of HBEAG-Negative Chronic Hepatitis B (CHB): Study GS-US-174-0102 [AASLD Abstracts]. Hepatology 2007;46 (4 Suppl 1):290A-1A.
5.4.55	—	Marcellin P, Buti M, Krastev Z, de Man RA, Zeuzem S, Lou L, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen loss in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B treated with tenofovir disoproxil fumarate. J Hepatol 2014 Dec;61(6):1228-37.
5.4.56	—	Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet 2013;381 (9865):468-75.
5.4.57	—	Marcellin P, Gane E, Flisiak R, Trinh H, Peterson J, Gurel S, et al. Long-Term Treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B Infection Is Safe and Well Tolerated and Associated with Durable Virologic Response with No Detectable Resistance: 8 Year Results from Two Phase 3 Trials. The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting (AASLD); 2014 November 7-11; Boston MA United States.
5.4.58	—	Marcellin P, Gane EJ, Tsai N, Flisiak R, Petersen J, Gurel S, et al. Seven Years of Treatment with Tenofovir DF for Chronic Hepatitis B Virus Infection is Safe and Well Tolerated and Associated with Sustained Virological, Biochemical and Serological Responses with no Detectable Resistance. Hepatology AASLD Abstracts 2013;58 (Number 4 (Suppl)):649A.
5.4.59	—	Marcellin P, Heathcote E, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. N Engl J Med 2008;359 (23):2442-55.
5.4.60	—	Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet 2015.
5.4.61	—	Ministry of Health, Labour and Welfare. Study Group for the Standardization of Treatment of Viral Hepatitis-including Cirrhosis: 2015 Guidelines for the Management of Chronic Hepatitis B [Japanese]. Revised May. 2015.
5.4.62	—	Mizokami M. Hepatitis B Virus and Its Genotypes: New development in Japan. Journal of the Japan Medical Association JMAJ 2010;53 (4):248-9.
5.4.63	—	Murakami E, Wang T, Park Y, Hao J, Lepist EI, Babusis D, et al. Implications of Efficient Hepatic Delivery by Tenofovir Alafenamide (GS-7340) for Hepatitis B Virus Therapy. Antimicrob Agents Chemother 2015;59 (6):3563-9.

資料番号	報告書番号	著者、表題、掲載誌など
5.4.64	—	Ono SK, Kato N, Shiratori Y, Kato J, Goto T, Schinazi RF, et al. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. J Clin Invest 2001;107 (4):449-55.
5.4.65	—	Orito E, Ichida T, Sakugawa H, Sata M, Horiike N, Hino K, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. Hepatology 2001;34 (3):590-4.
5.4.66	—	Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine 2012;30 (12):2212-9.
5.4.67	—	Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J Hepatol. 2006 Oct;45(4):529-38. Epub 2006 Jun 23.
5.4.68	—	Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. Comp Hepatol 2004;3 (1):8.
5.4.69	—	Pruvost A, Negredo E, Benech H, Theodoro F, Puig J, Grau E, et al. Measurement of intracellular didanosine and tenofovir phosphorylated metabolites and possible interaction of the two drugs in human immunodeficiency virus-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 2005;49 (5):1907-14.
5.4.70	—	Rodriguez-Novoa S, Labarga P, D'Avolio A, Barreiro P, Albalade M, Vispo E, et al. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations. AIDS 2010;24 (7):1064-6.
5.4.71	—	Ruane P, DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Bredeek UF, Callebaut C, et al. GS-7340 25 mg and 40 mg Demonstrate Greater Antiviral Activity Compared with TDF 300 mg in a 10-Day Monotherapy Study of HIV-1 Infected Patients [Presentation]. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2012 March 7th; Seattle, WA.
5.4.72	—	Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Bredeek UF, Callebaut C, et al. Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Tenofovir Alafenamide as 10-Day Monotherapy in HIV-1-Positive Adults. J Acquir Immune Defic Syndr 2013;63 (4):449-55.
5.4.73	—	Salkic NN, Jovanovic P, Hauser G, Brcic M. FibroTest/Fibrosure for Significant Liver Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis. Am J Gastroenterol 2014.
5.4.74	—	Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int 2015.
5.4.75	—	Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet 2015.
5.4.76	—	Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir Alafenamide Vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate in Single Tablet Regimens for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study. J Acquir Immune Defic Syndr 2014;67 (1):52-8.

資料番号	報告書番号	著者、表題、掲載誌など
5.4.77	—	Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet 2015.
5.4.78	—	Sumi H, Yokosuka O, Seki N, Arai M, Imazeki F, Kurihara T, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. Hepatology. 2003 Jan;37(1):19-26.
5.4.79	—	Tang CM, Yau TO, Yu J. Management of chronic hepatitis B infection: current treatment guidelines, challenges, and new developments. World J Gastroenterol. 2014;20(20):6262-78.
5.4.80	—	Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, Walsh AW, Weinheimer SP, Discotto L, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. Antimicrob Agents Chemother 2004;48 (9):3498-507.
5.4.81	—	Tenney DJ, Pokornowski KA, Rose RE, Baldick CJ, Eggers BJ, Fang J, et al. Entecavir Maintains A High Genetic Barrier To HBV Resistance Through 6 Years In Naive Patients [Abstract 20]. J Hepatol 2009;50 (Suppl 1):S10.
5.4.82	—	Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Levine SM, Pokornowski KA, Walsh AW, et al. Two-year assessment of entecavir resistance in Lamivudine-refractory hepatitis B virus patients reveals different clinical outcomes depending on the resistance substitutions present. Antimicrob Agents Chemother 2007;51 (3):902-11.
5.4.83	—	Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2015.
5.4.84	—	Tungsiripat M, Kitch D, Glesby MJ, Gupta SK, Mellors JW, Moran L, et al. A pilot study to determine the impact on dyslipidemia of adding tenofovir to stable background antiretroviral therapy: A CTG5206. AIDS 2010;24 (1):1781-4.
5.4.85	—	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. October, 2005.
5.4.86	—	Van Damme P, Kane M, Meheus A. Integration Of Hepatitis B Vaccination Into National Immunisation Programmes BMJ. 1997 Apr 5;314 (7086):1033-6.
5.4.87	—	Van Rompay KK, Durand-Gasselin L, Brignolo LL, Ray AS, Abel K, Cihlar T, et al. Chronic administration of tenofovir to rhesus macaques from infancy through adulthood and pregnancy: summary of pharmacokinetics and biological and virological effects. Antimicrob Agents Chemother 2008;52 (9):3144-60.
5.4.88	—	Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. Eur J Clin Pharmacol 2008;64 (12):1147-61.
5.4.89	—	Warner N, Locarnini S, Kuiper M, Bartholomeusz A, Ayres A, Yuen L, et al. The L80I substitution in the reverse transcriptase domain of the hepatitis B virus polymerase is associated with lamivudine resistance and enhanced viral replication <i>in vitro</i> . Antimicrob Agents Chemother 2007;51 (7):2285-92.
5.4.90	—	Watanabe T, Tokumoto Y, Joko K, Michitaka K, Mashiba T, Hiraoka A, et al. Effects of long-term entecavir treatment on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients. Hepatol Int 2015.
5.4.91	—	Williams FM. Clinical significance of esterases in man. Clin Pharmacokinet 1985;10 (5):392-403.

1.12 添付資料一覧
ベムリディ錠 25 mg

資料番号	報告書番号	著者、表題、掲載誌など
5.4.92	—	World Health Organization (WHO). Hepatitis B. Introduction. Available at: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whodscsrlyo20022/en/index1.html . Accessed: 03 August 2015.
5.4.93	—	World Health Organization (WHO). Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. 2015.
5.4.94	—	World Health Organization (WHO). Hepatitis B fact sheet 2008. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/print.html
5.4.95	—	Wright TL. Introduction to chronic hepatitis B infection. Am J Gastroenterol 2006;101:6.
5.4.96	—	Yang HI, Yuen MF, Chan HL, Han KH, Chen PJ, Kim DY, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. Lancet Oncol 2011;12 (6):568-74.
5.4.97	—	Yokosuka O, Kurosaki M, Imazeki F, Arase Y, Tanaka Y, Chayama K, et al. Management of hepatitis B: Consensus of the Japan Society of Hepatology 2009. Hepatol Res. 2011 Jan;41(1):1-21.
5.4.98	—	Zoulim F, Locarnini S. Management of treatment failure in chronic hepatitis B. J Hepatol 2012;56 Suppl 1:S112-22.
5.4.99	—	Zuckerman AJ. Progress towards the comprehensive control of hepatitis B. Gut 1996;38 (2):S1.
5.4.100	—	一般社団法人日本肝臓学会 肝がん白書 平成 27 年度
5.4.101	—	日本肝臓学会 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 2.1 版)2015 年 5 月
5.4.102	—	Kim BK, Revill PA, Ahn SH. HBV genotypes: relevance to natural history, pathogenesis and treatment of chronic hepatitis B. Antivir Ther 2011;16 (8):1169-86.
5.4.103	—	World Health Organization (WHO). Hepatitis B, World Health Organization, Department of Communicable Disease Surveillance and Response 2002.
5.4.104	—	Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009;150 (9):604-12