ベムリディ錠 25 mg

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.2　緒　言

ギリアド・サイエンシズ株式会社

緒　言

ベムリディ錠 25 mg（以下、本剤）は、有効成分としてテノホビル アラフェナミド（TAF）を 25 mg 含有する B 型慢性肝疾患治療薬である。本剤は、Gilead Sciences, Inc が創製し、日本ではギリアド・サイエンシズ株式会社（ギリアド社）が開発を行なっている。

テノホビル（TFV）は B 型肝炎ウイルス（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低い。テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）は TFV の経口プロドラッグであり、2001 年に米国で他の抗レトロウイルス薬と併用投与する HIV 感染症治療薬として初めて承認され、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 ヵ国以上で承認されており、最初の販売承認以降、HIV 及び HBV 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}, {38722}, {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。

TAF は、テノホビル（TFV）のホスホンアミデート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となるため、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ている。

本剤の有効性及び安全性は、代償性肝硬変を含む B 型慢性肝炎被験者を対象とした 2 つの第 3 相国際共同試験（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、本承認申請の基礎となっている。加えて TAF は、事前に規定した複数の安全性に関する副次的評価項目である骨の安全性（寛骨及び脊椎の骨密度の平均変化率）及び腎の安全性（血清クレアチニンの平均変化量）評価項目に関し、TDF に対する優越性を示した。Week 48 時点において、TAF 群では TDF 群に比べ、寛骨及び脊椎の BMD の低下率は有意に低く、血清クレアチニンの増加量は有意に小さかった。これらの B 型慢性肝炎被験者で認められた TAF 25 mg の TDF 300 mg に対する骨及び腎の安全性所見は、未治療の HIV 感染被験者を対象としたエルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／TAF（E/C/F/TAF）の E/C/F/TDF に対する所見と一致していた{34827}。

海外では、これらの臨床的エビデンスに基づき、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。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。

ギリアド社は TAF の国内開発を裏付けるため、これら 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 ヵ国 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 ヵ国 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。これら日本人集団での有効性及び安全性の結果は、非日本人集団及び全体集団の結果とおおむね一致していた。

以上より、本剤は B 型慢性肝疾患治療に対するより安全で、簡便な、有効性の高い抗ウイルス薬に対する医療ニーズを満たす、新規の重要な治療選択肢となる可能性が示されたため、ギリアド・サイエンシズ株式会社は、今般本邦においても、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 25 mg 経口用錠剤の製造販売承認申請を行うこととした。

申請医薬品の販売名、一般的名称、申請者名、剤形・含量、申請効能・効果及び申請用法・用量を以下に示す。

販売名	ベムリディ錠 25 mg
一般的名称	テノホビル アラフェナミドフマル酸塩（JAN）
申請者名	ギリアド・サイエンシズ株式会社
剤形・含量	フィルムコーティング錠 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。
申請効能・効果	B 型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認された B 型慢性肝疾患における B 型肝炎ウイルスの増殖抑制
申請用法・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。

参考文献

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）

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）

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）

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）

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）

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）

38722　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.（第 5.4.74 項）