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）

2.5　臨床に関する概括評価

ギリアド・サイエンシズ株式会社

(0000)

目次

1　製品開発の根拠 10
1.1　科学的根拠 10
1.1.1　B 型肝炎ウイルス感染症 10
1.1.2　未だ満たされていない医療ニーズ 11
1.1.3　B 型慢性肝炎に対する既存の治療法 11
1.1.4　TAF 開発の根拠 13
1.2　臨床開発プログラムの概要 14
1.2.1　臨床薬理開発プログラム 14
1.2.2　用量の選択 14
1.2.3　臨床的有効性及び安全性開発プログラム 15
1.2.4　規制当局のガイドライン及び助言 18
2　生物薬剤学に関する概括評価 20
2.1　製剤 20
2.2　溶出性 20
2.3　バイオアベイラビリティ 20
2.4　曝露量に対する食事の影響 20
3　臨床薬理に関する概括評価 21
3.1　薬理学／ウイルス学 21
3.1.1　作用機序及び *in vitro* 活性 21
3.2　臨床薬物動態 21
3.2.1　薬物動態プロファイル 21
3.2.2　B 型慢性肝炎被験者での薬物動態 23
3.2.3　内因性／外因性要因の影響 24
3.3　臨床薬物動態／薬力学 26
3.3.1　有効性に関する薬物動態／薬力学 26
3.3.2　安全性に関する薬物動態／薬力学 27

3.4　臨床薬理の要約 28
4　有効性の概括評価 30
4.1　有効性評価の試験対象集団 30
4.2　主要有効性評価項目の根拠 30
4.3　臨床的有効性試験の概観 31
4.4　第 3 相試験 GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 における有効性 32
4.4.1　ウイルス学的抑制 32
4.4.2　生化学的解析 34
4.4.3　血清学的解析 35
4.4.4　線維化に関する解析 35
4.4.5　耐性解析 36
4.4.6　部分集団の解析 37
4.5　有効性に関する考察及び結論 39
5　安全性の概括評価 41
5.1　はじめに 41
5.2　臨床試験における安全性に関する結果の要約 41
5.2.1　曝露量及び試験対象集団 41
5.2.2　有害事象の解析 43
5.2.3　臨床検査値異常 45
5.2.4　骨の安全性の解析 47
5.2.5　腎の安全性の解析 49
5.3　特別な患者集団における安全性 51
5.3.1　人口統計学的要因別の安全性 51
5.3.2　肝機能障害被験者における安全性 52
5.3.3　腎機能障害被験者における安全性 53
5.3.4　過量投与 54
5.3.5　小児での安全性 54

5.3.6　妊婦及び授乳婦での安全性 54

5.4　安全性の結果の要約及び結論 54

6　ベネフィットとリスクに関する結論 57

6.1　ベネフィット 57

6.1.1　有効性に関するベネフィット 57

6.1.2　安全性に関するベネフィット 58

6.2　リスク 59

6.3　結論 59

表目次

表 2.5.1 - 1　TAF の承認申請を裏付ける臨床試験 16

表 2.5.1 - 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 17

表 2.5.3 - 1　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: TAF を 1 日 1 回投与したときの TAF 及び TFV の定常状態における PK パラメータの推定値の要約（母集団 PK 解析対象集団） 24

表 2.5.3 - 2　既知及びその他可能性のある重要な薬物相互作用 26

表 2.5.4 - 1　GS-US-320-0108、GS-US-320-0110 及び GS-US-320-0101 試験: 本申請に含まれる試験に登録され、TAF を投与された被験者数（地域別） 30

表 2.5.4 - 2　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点における HBV DNA の結果 - HBV DNA 量 29 IU/mL 未満、M = F 法に基づく（最大の解析対象集団） 33

表 2.5.4 - 3　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点で ALT 正常化を達成した被験者の割合 - M = F 法に基づく（最大の解析対象集団） 34

表 2.5.5 - 1　TAF の承認申請に対する主要安全性データが得られた臨床試験 41

表 2.5.5 - 2　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: 有害事象の全体的な要約（安全性解析対象集団） 44

表 2.5.5 - 3　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点の空腹時脂質パラメータの結果（安全性解析対象集団） 47

表 2.5.5 - 4　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点の骨密度の結果（寛骨 DXA 解析対象集団及び脊椎 DXA 解析対象集団） 48

表 2.5.5 - 5　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: Week 48 週時点の腎機能の測定結果（安全性解析対象集団） 50

略号一覧

略号	日本語	英語
AASLD	米国肝臓学会議	American Association for the Study of Liver Diseases
ADME	吸収、分布、代謝及び排泄	absorption, distribution, metabolism, and elimination
ADV	アデホビル ピボキシル	adefovir dipivoxil
AE	有害事象	adverse event
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	alanine aminotransferase
ANCOVA	共分散分析	analysis of covariance
ANOVA	分散分析	analysis of variance
anti-HBe	HBe 抗体（HBe 抗原に対する抗体）	antibody against hepatitis B e antigen
anti-HBs	HBs 抗体（HBs 抗原に対する抗体）	antibody against hepatitis B surface antigen
ARV	抗レトロウイルス	antiretroviral
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	aspartate aminotransferase
AUC_{inf}	$AUC_{last} + (C_{last}/\lambda_z)$により算出した、0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積	area under the plasma concentration versus time curve extrapolated to infinite time, calculated as $AUC_{last} + (C_{last}/\lambda_z)$
AUC_{last}	0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積	area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the last quantifiable concentration
AUC_{tau}	1 投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積	area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval
BLQ	定量下限未満	below the limit of quantitation
BMD	骨密度	bone mineral density
BMI	体格指数	body mass index
bsAP	骨型アルカリホスファターゼ	bone-specific alkaline phosphatase
CatA	カテプシン A	cathepsin A
CES1	カルボキシルエステラーゼ 1	carboxylesterase 1
CHB	B 型慢性肝炎	chronic hepatitis B
CI	信頼区間	confidence interval
CL_{cr}	クレアチニンクリアランス	creatinine clearance
C_{max}	血漿中最高濃度	maximum observed plasma concentration of drug
COBI, C	コビシスタット	cobicistat (Tybost®)
CPT	—	Child-Pugh-Turcotte
CSR	治験総括報告書	clinical study report

略号	日本語	英語
C_{tau}	1 投与間隔における最終時点の薬物濃度	observed drug concentration at the end of the dosing interval
CTX	I 型コラーゲン架橋 C テロペプチド	C-type collagen sequence
CV	変動係数	coefficient of variation
CYP	シトクロム P450	cytochrome P450 enzyme
DNA	デオキシリボ核酸	deoxyribonucleic acid
DXA	二重エネルギーX 線吸収測定法	dual-energy x-ray absorptiometry
E/C/F/TAF	エルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド	elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (coformulated; Genvoya®)
E/C/F/TDF	エルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (coformulated; Stribild®)
EC_{50}	50%効果濃度	concentration of a compound inhibiting virus replication by 50%
eGFR	推算糸球体ろ過率	estimated glomerular filtration rate
$eGFR_{CG}$	Cockcroft-Gault 式による推算糸球体ろ過率	estimated glomerular filtration rate calculated using the Cockcroft-Gault equation
$eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ creatinine}$	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	estimated glomerular filtration rate calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration creatinine equation
EOP2	第 2 相試験終了時	End of Phase 2
ESRD	末期腎不全	end-stage renal disease
ETV	エンテカビル	entecavir
EU	欧州連合	European Union
EVG, E	エルビテグラビル	elvitegravir (Vitekta®)
FDA	米国食品医薬品局	Food and Drug Administration
FDC	配合錠	fixed-dose combination
FTC/RPV/TAF	エムトリシタビン／リルピビリン／テノホビル アラフェナミド	emtricitabine/rilpivirine/ tenofovir alafenamide (coformulated)
F/TAF	エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド	emtricitabine/tenofovir alafenamide (coformulated)
FTC, F	エムトリシタビン	emtricitabine (Emtriva®)
FTC/TDF	エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (coformulated; Truvada®)

略号	日本語	英語
GGT	γ－グルタミルトランスフェラーゼ	gamma-glutamyltransferase
HBeAg	B 型肝炎ウイルス e 抗原（HBe 抗原）	hepatitis B e antigen
HBsAg	B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBs 抗原）	hepatitis B surface antigen
HBV	B 型肝炎ウイルス	hepatitis B virus
HDL	高比重リポ蛋白質	high-density lipoprotein
HIV, HIV-1, HIV-2	ヒト免疫不全ウイルス（1 型、2 型）	human immunodeficiency virus, type 1, type 2
IC_{50}	50%阻害濃度	concentration that resulted in 50% inhibition
ICH	日米EU医薬品規制調和国際会議	International Conference on Harmonization (of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)
IFN	インターフェロン	interferon
ISE	統合概括有効性情報	Integrated Summary of Safety
ISS	統合概括安全性情報	Integrated Summary of Efficacy
JSH	日本肝臓学会	Japan Society of Hepatology
LAM	ラミブジン	lamivudine
LDL	低比重リポ蛋白質	low-density lipoprotein
LSM	最小二乗平均	least-squares mean
m	モジュール	Module
MAA	販売承認申請	Marketing Authorization Application
MedDRA	ICH 国際医薬用語集	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MHLW	厚生労働省	Ministry of Health, Labour and Welfare
M = F	—	missing = failure
N or n	被験者数	number of subjects in a population (N) or subset (n)
NA	—	not applicable
NDA	新薬承認申請	New Drug Application
N(t)RTI	核酸系（ヌクレオシド／ヌクレオチド）逆転写酵素阻害薬	nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor
OAV	経口抗ウイルス薬	oral antiviral
OC	オステオカルシン	osteocalcin
P1NP	プロコラーゲン 1 型 N 末端プロペプチド	procollagen type 1 N-terminal propeptide
PBMC	末梢血単核球	peripheral blood mononuclear cell
PD	薬力学	pharmacodynamic(s)

略号	日本語	英語
PDUFA	処方薬ユーザーフィー法	Prescription Drug User Fee Act
Peg-IFN	ペグインターフェロン	pegylated interferon
P-gp	P 糖蛋白	P-glycoprotein
PK	薬物動態	pharmacokinetic(s)
PMDA	医薬品医療機器総合機構	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
pol/RT	ポリメラーゼ／逆転写酵素	polymerase/reverse transcriptase
PTH	副甲状腺ホルモン	parathyroid hormone
Q1, Q3	第一四分位、第三四分位	first quartile, third quartile
QT	QT 間隔：心電図で、心室の脱分極を示す Q 波の初めから、心室の再分極の開始を示すT波の終わりまでの時間	electrocardiographic interval between the beginning of the Q wave and termination of the T wave, representing the time for both ventricular depolarization and repolarization to occur
ΔΔQTcF	時間を一致させ、ベースライン値で調整し、プラセボで補正した QTcF	time-matched, baseline-adjusted, placebo-corrected QT interval corrected for heart rate using the Fridericia formula
QTc	心拍数で補正した QT 間隔	QT interval corrected for heart rate
RBP	レチノール結合蛋白質	retinol binding protein
SAE	重篤な有害事象	serious adverse event
SD	標準偏差	standard deviation
$t_{1/2}$	血漿中の薬物の終末相消失半減期の推定値	estimate of the terminal elimination half-life of the drug in plasma, calculated by dividing the natural log of 2 by the terminal elimination rate constant (λ_z)
TAF	テノホビル アラフェナミド	tenofovir alafenamide
TBV	—	telbivudine
TDF	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	tenofovir disoproxil fumarate (Viread®)
TFV	テノホビル	tenofovir
TFV-DP	テノホビル二リン酸	tenofovir diphosphate
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間	time (observed time point) of C_{max}
UACR	尿中アルブミン／クレアチニン比	urine albumin to creatinine ratio
ULN	基準値上限	upper limit of normal
UPCR	尿中蛋白／クレアチニン比	urine protein to creatinine ratio
vs	対	versus
WHO	世界保健機関	World Health Organization

1　製品開発の根拠

ギリアド・サイエンシズ（ギリアド）社は、今般、ベムリディ［テノホビル アラフェナミド（TAF）］錠 25 mg の製造販売承認申請を行い、その裏付けとなる本臨床概括評価資料を提出する。TAF 25 mg 錠の申請効能・効果は「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」とし、用法・用量はテノホビル 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 回経口投与とする。

本概括評価資料では、TAF 開発の臨床的根拠を示し、B 型慢性肝炎の治療薬として本剤を使用するベネフィット／リスク評価に関する情報を概括する。また、本剤の添付文書及び患者向け情報の内容を支持する生物薬剤学、臨床薬理、有効性及び安全性データについても本資料内で説明する。

1.1　科学的根拠

1.1.1　B 型肝炎ウイルス感染症

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、肝代償不全及び肝細胞癌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}。

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（HBsAg）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}。

日本国内では約 150 万人の HBV キャリアが存在し、国内においても肝細胞癌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 は疾患の増悪及び肝細胞癌発症リスクが高いとされるが{39687}、肝細胞癌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。

1.1.2　未だ満たされていない医療ニーズ

B 型慢性肝炎の臨床的転帰には、肝硬変の発症による肝機能の低下のほか、肝の非代償性への進行や肝細胞癌発症リスクの増大が含まれる。肝細胞癌は成人での原発性肝癌の 90%を占める。2010 年のデータでは、肝硬変及び肝細胞癌による死亡者数は、全世界でそれぞれ 103 万人及び 75 万人と推定されており、そのうち肝硬変関連死の 30%が、肝細胞癌関連死の 45%が HBV 感染に関連していた{27080}, {14156}, {10415}。HBV キャリアでは肝硬変及び肝の非代償性へと移行する確率は高くなり、肝細胞癌発症リスクは 100 倍に達するとの報告もみられる{36771}。肝硬変及び肝細胞癌の症例分布は B 型慢性肝炎の全体的地理的分布パターンにほぼ一致する{27080}, {14156}, {10415}。

日本国内での 2013 年の肝細胞癌及び肝内胆管悪性腫瘍を併せた肝癌による死亡者数は 30175 人で、そのうち 94%が原発性肝細胞癌であった{39391}。国内の原発性肝癌を対象とした全国調査によれば、肝細胞癌患者のうち 15.5%が HBs 抗原陽性例であったことから{22099}、HBV 感染由来の肝癌による死亡者数は年間 4 千人を上回ると推定される。このことからも、B 型慢性肝炎は日本における深刻な国民病の 1 つであり、公衆衛生上の多大な負担となっている。

B 型肝炎はワクチンにより予防可能な疾患の 1 つで、B 型肝炎の世界的管理／予防は潜在的には達成可能な目標と考えられるが、未だ達成には至っていない{14165}, {14327}。WHO 西太平洋地域、東南アジア及び東地中海沿岸地域では小児ワクチンプログラムの奏効により B 型慢性肝炎の有病率低下がみられるものの、西太平洋及び西・中央アフリカ等、有病率が依然高率で推移する地域もみられ、これら地域での罹患数は全世界の最大 70%に及んでいる{36494}, {36772}。

B 型慢性肝炎患者での最終的な治療目標は機能的完治である。しかし、HBV の根治が可能な新規治療の開発及び実臨床への導入までには依然かなりの時間を要するため、それまでの間は、HBV に直接的に作用する、既存治療よりも優れた新規の抗ウイルス薬が求められている{34610}。

1.1.3　B 型慢性肝炎に対する既存の治療法

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。OAV に比べ IFN では、治療期間は一定期間に限定され（通常 48 週間）、投与によるウイルス耐性出現の問題は起こらず、臨床試験での

HBs 抗原に対する抗体（anti-HBs）及び B 型肝炎ウイルス e 抗原（HBeAg）に対する抗体（anti-HBe）へのセロコンバージョン率は OAV に比較して高い{22036}, {37770}。しかしながら、IFN の抗ウイルス活性自体はさほど高くなく、また、インフルエンザ様症候群や疲労、血球減少、気分障害をはじめとする安全性及び忍容性の問題が伴うことから一部の患者では使用が制限される{22036}, {37770}。さらに、皮下注射の必要性や投与に関連して顕著な有害事象が発現することから、IFN 治療を望む患者は限定的である。

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}。現在、利用可能な OAV として、ラミブジン（LAM）、アデホビル ピボキシル（ADV）、エンテカビル（ETV）、telbivudine（TBV）及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）が存在する。これら N(t)RTI のうち、LAM、TBV 及び 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}。ETV 及び TDF は HBV 複製を強力に阻害し、耐性も出現しにくいことから、これら 2 種類の OAV が B 型慢性肝炎に対する一次治療の選択肢として主要なガイドラインで推奨されている{22036}, {38722}, {37770}。

OAV による治療では、高度のウイルス抑制及び維持が高い確率で達成されることから、B 型慢性肝炎に関連した死亡率及び罹患率の低下との関連がみられる{34610}, {24192}, {37770}。ウイルス抑制に伴い、患者の多くで血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）レベルが正常化し、OAV の長期投与により肝組織像の改善を認める{24192}。ごく一部の患者（5%未満）では OAV の投与により HBs 抗原の消失かつ HBs 抗体へのセロコンバージョンとして定義される免疫学的治癒を達成するが、通常、生涯にわたり治療が必要とされる{22036}, {21827}, {37770}。

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}。ETV は安全で良好な忍容性を示すものの、クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）が 50 mL/min 未満の患者に対しては用量調節が必要とされること、LAM 不応例又は LAM 若しくは TBV 耐性変異を有する患者に対して高用量の投与が必要であり、治療は複雑である{34032}, {37775}。

TDF はテノホビル（TFV）の経口プロドラッグであり、未治療患者並びに LAM 耐性変異を有する又は ADV 治療歴を有する既治療患者のいずれに対しても有効性を示す。B 型慢性肝炎に対する TDF の 8 年間の投与でウイルス抑制は十分に維持されており、TDF に対する耐性も認められていない{32026}, {32029}。また、5 年間の投与で、線維化の軽減及び肝硬変の好転を含む組織学的ベネフィットが被験者の大部分で観察されている{24192}。しかしながら、TDF の投与に伴い、まれではあるが、近位腎尿細管機能障害やファンコニー症候群をはじめとする腎機能の低下がみられる場合がある。TDF は腎機能障害のある患者（CL_{cr} < 50 mL/min の患者及び透析を必要とする末期腎不全の患者）に対しては用量調節と頻回のモニタリングが必要とされ、HBV 及び HIV 感染患者のいずれにおいても TDF の投与に伴い骨密度（BMD）の低下がみられる{35312}, {35559}。これら TDF の投与に関連する骨及び腎毒性のため、投与開始前より腎機能障害のみられる患者や、腎機能障害のリスクを増大させる併存疾患（高血圧、糖尿病等）を有する患者、特に腎及び骨に

関連する併存疾患に対するリスクが高いと考えられる高齢患者に対しては慎重に投与する必要がある。

1.1.3.1　　日本国内における既存の治療法

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 ≥ 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 ≥ 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 への切替えを推奨している。ETV に対する耐性は他の経口抗ウイルス薬（OAV）よりも出現しにくいが、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}。

1.1.4　TAF 開発の根拠

TFV は HBV 及び 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 HIV-1 感染症治療薬として米国において 2001 年に初めて承認され、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 ヵ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。

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。

エルビテグラビル（EVG）／コビシスタット（COBI）／エムトリシタビン（FTC）／TAF 配合錠（E/C/F/TAF; Genvoya®）は HIV-1 感染症に対する治療薬として米国及び欧州において 2015 年に承認された{37224}, {38036}。E/C/F/TAF の臨床試験では、未治療の HIV-1 感染被験者 1733 例を E/C/F/TAF 又は EVG/COBI/FTC/TDF 配合錠（E/C/F/TDF; Stribild®）のいずれかの投与群にランダム割付けした。48 週間の投与後、骨密度及び腎機能の低下は E/C/F/TAF 投与群では E/C/F/TDF 投与群に比較して顕著に軽減された{34827}。TAF の TDF に比較して改善された安全性プロファイルをさらに裏付けるデータが、既治療によりウイルス抑制下にある HIV 感染被験者を対象に実施した最近の試験で得られており、TDF 含有レジメンを TAF 含有レジメンに切り替えた後、48 週経過時点で腎機能及び骨密度の改善が認められた{37574}。

ほとんどの B 型慢性肝炎患者では OAV による治療を生涯にわたり継続する必要がある。そのため、強力かつ安全で簡便に投与でき、耐性の出現しにくい、既存治療に比較して改善された安全性プロファイルを有する OAV が求められている。

TAF は既存の治療法にみられる様々な制約を充足する可能性を有する。TAF は強力で有効性に優れ、耐性の出現しにくい治療薬であるほか、TDF の投与でみられる骨及び腎の臨床検査値に対する有害な影響を著しく軽減する。TAF の薬物動態（PK）学的プロファイルを総合すると、腎又は肝機能障害のある患者に対する TAF の用量調節は不要であると考えられる。

1.2　臨床開発プログラムの概要

1.2.1　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／リルピビリン／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 PK 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、FTC/RPV/TAF 又は E/C/F/TAF により実施された。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。

1.2.2　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}。

また、TAF の血漿中曝露量と有効性との PK/PD 相関が第 3 相試験 GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 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（第 2.7.2.3.3.1 項）。

用量の選択に関する詳細は第 2.7.3.4.1 項に示した。

1.2.3　臨床的有効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、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。

表 2.5.1 - 1 に、これら第 3 相試験のデザインの概要を示す。表 2.5.1 - 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 2.5.1 - 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

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 2.5.1 - 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; NA = not applicable

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 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。

1.2.4　規制当局のガイドライン及び助言

TAF の開発プログラムに含まれるすべての臨床試験は ICH ガイドラインを遵守して実施されており、データは各地域で相互に利用可能である。

TAF の 2 つの第 3 相非劣性試験は、該当する規制ガイダンス（ICH E8 及び E10; {10928}）で推奨された適切なデザイン及び期間により実施した。

TAF 25 mg 錠の B 型慢性肝炎に対する全体的な臨床開発計画に関して、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に米国 FDA と End of Phase 2 (EOP2) meeting を実施した。この EOP2 meeting では、未治療及び既治療の 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）計画に対し、FDA による全体的な支持が得られた。これら試験で Week 48 時点の HBV DNA < 29 IU/mL を主要評価項目とし、有効性に関する非劣性マージンを 10%として TAF と TDF の有効性の比較が可能であるとする見解に対しても FDA の合意が得られた。従来、B 型慢性肝炎治療薬の開発では組織学的評価項目が主要評価項目の構成要素とされてきたが、今日では以前のように評価目的で肝生検を反復することは正当化され難く、実現可能な手法とはみなされない点についても理解が得られた。長期のウイルス抑制による組織学的ベネフィットは GS-US-174-0102 及び GS-US-174-0103 試験で示されており、1 年及び 5 年時点で肝の炎症及び線維化の改善が認められた{13280}, {24192}。GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験の主要有効性評価項目の根拠については、4.2 項で詳述する。

TAF 25 mg 錠の B 型慢性肝炎に対する国内の臨床開発計画については、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の医薬品第 2 相試験終了後相談（オーファン以外）（[redacted]）により PMDA と協議した。本対面助言により、2 つの第 3 相試験（GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110）計画に対する PMDA の全体的な支持が得られるとともに、第 1 相試験 GS-US-320-1228 で日本人と白人被験者の間に TAF の PK プロファイルに関して顕著な差がみられないことを前提として、これらの第 3 相国際共同試験に

日本が参加することは妥当であるとの判断が得られた。また PMDA は、TAF 25 mg 錠の B 型慢性肝炎に対する国内承認申請は、主にこれら 2 つの第 3 相試験（GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110）の結果に基づいて行うとするギリアド社の計画についても了承した。本対面助言の記録を第 1.13 項で提出する。

TAF の臨床開発プログラムには、米国及び EU における合意済みの小児臨床試験計画が含まれている。しかし、18 歳未満の小児及び青年を対象とする試験は現時点で開始されておらず、18 歳未満の患者に対する本剤の使用を裏付けるデータは本申請資料に含まれていない。

これら臨床開発プログラムで得られた臨床的エビデンスに基づき、ギリアド社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。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 年中の申請を予定している。

2016 年 1 月、ギリアド社は 2 つの第 3 相試験（GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110）成績に基づいて、TAF 25 mg 錠に関する優先審査品目該当性相談を実施した。本剤に関する優先審査の該当性に関する評価報告書が、承認申請前に作成された場合は、承認申請書への添付を予定している。

2　生物薬剤学に関する概括評価

本項では TAF の生物薬剤学の概要を示す。詳細は第 2.7.1 項に要約した。

2.1　製剤

本剤は、TAF 25 mg（TAF フマル酸塩として 28 mg）を含有する即放性製剤である（第 2.7.1.1.1 項）。

本剤は黄色の円形のフイルムコーティング錠であり、片面に「GSI」、反対面に「25」と刻印されている。本剤は一連の製造工程を経て製造される。TAF フマル酸塩を[redacted]とともに[redacted]して、顆粒とする。[redacted]後、[redacted]とともに混合して最終混合末とし、圧縮成型して素錠を得た後、フイルムコーティングを施す。

2.2　溶出性

本剤（TAF 市販用製剤）の 30 分間の溶出率は 80%超である（第 2.7.1.1.2 項）。

2.3　バイオアベイラビリティ

TAF のバイオアベイラビリティは約 40%と推定される。P 糖蛋白（P-gp）の強い阻害剤又は誘導剤は TAF のバイオアベイラビリティを変動させる可能性がある（第 2.7.1.3.1 項）。TAF が他の薬剤に及ぼす影響、他の薬剤が TAF に及ぼす影響については、第 2.7.2.3.2.3.2 項に詳述した。

2.4　曝露量に対する食事の影響

TAF 25 mg の投与で曝露–応答関係は認められず、TAF の第 3 相プログラム（GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験）で一貫した抗ウイルス活性及び有効性が確立され、食事の影響の評価における空腹時及び食後投与のいずれにおいても、TAF の総曝露量は第 3 相プログラムの曝露量の範囲内であった（第 2.7.2.3.3.1 項）。TAF 25 mg 錠の食後投与及び空腹時投与での TAF の曝露量の差は、臨床的に重要でないと判断されたことから、TAF は食事に関係なく投与可能である（第 2.7.1.3.2 項）。

3　臨床薬理に関する概括評価

3.1　薬理学／ウイルス学

非臨床及び臨床試験の包括的プログラムにより、TAF の抗ウイルス活性を検討した。非臨床ウイルス学的試験において、標的細胞株及び初代培養細胞（肝細胞等）中での HBV 及び他のウイルスの実験室株及び臨床分離株（野生型及び薬剤耐性株）に対する TAF、TFV 及び／又は TDF の抗ウイルス活性が検討された。これらの非臨床及び臨床ウイルス学的解析の結果はそれぞれ第 2.6.2 項及び第 2.7.2.4.2 項に示した。

3.1.1　作用機序及び *in vitro* 活性

TAF は TFV（2'-デオキシアデノシン一リン酸アナログ）のホスホンアミデートプロドラッグである（第 2.6.2.1 項）。TAF は細胞内への透過性を有し、血漿中での安定性が高く、カルボキシルエステラーゼ 1（CES1）及び／又はカテプシン A（CatA）によって効率的に細胞内で活性化されることから、TAF は TDF よりも効率的に標的細胞（HBV 感染肝細胞等）内に TFV を送達することができる。細胞内に送達された TFV はリン酸化され、薬理学的活性を有する TFV-DP へと代謝される。TFV-DP は、HBV 逆転写酵素によりウイルス DNA へと取り込まれることにより HBV DNA の複製を阻害し、ウイルス DNA 鎖の伸長を停止させる。

TFV は HBV、HIV-1 及び HIV-2 に特異的な活性を有する。*In vitro* での確立された耐性プロファイルについては、4.4.5.1 項に記載した。

3.2　臨床薬物動態

臨床試験により TAF 及びその主代謝物である TFV の PK 特性は十分に検討されている。さらに、健康被験者、B 型慢性肝炎被験者及び HIV 感染被験者を対象とした TAF 又は F/TAF の 12 の試験（第 1 相試験 9 試験及び第 3 相試験 3 試験）で多数回採血及び／又は少数回採血により得られた血漿中濃度データを用いて、TAF 及び TFV の母集団 PK 解析を適宜実施した。

3.2.1　薬物動態プロファイル

3.2.1.1　　吸収、分布、代謝及び排泄

TAF の吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）を検討した非臨床及び臨床試験の結果は、以下に要約するとともに、第 2.7.2.3.1 項で詳述した。TAF の ADME を検討した非臨床試験の結果は第 2.6.4 項で詳述した。

3.2.1.1.1　　吸収

TAF は速やかに吸収され、$t_{1/2}$ の中央値は約 0.48 時間であった（第 2.7.2.3.1.1 項）。TAF の絶対的バイオアベイラビリティはヒトでは評価されていないが、約 40%と推定される。TAF は P-gp の基質であり、腸管内で発現しているエステラーゼによって代謝される{21545}, {21546}。腸管内の P-gp 活性の変動は、消化管刷子縁膜での P-gp 介在性の TAF 循環に影響を及ぼす可能性があり、その結果として、TAF の吸収率も変動する可能性がある。

TAF の吸収に対する食事の影響を第 1 相試験で評価した。食後投与（高脂肪／高カロリー食）では空腹時投与と比較して TAF の AUC_{last} は 65%高かったが、臨床的に重要でないと考えられた（第 2.7.2.3.2.3.1 項）。

3.2.1.1.2　　分布

ヒトでの *ex vivo* 試験結果より、TAF のヒト血漿タンパク結合率は中程度であった。重度の腎機能障害被験者、軽度及び中等度の肝機能障害被験者及び正常対照被験者での非結合率の平均値は 14%～23%の範囲であった（第 2.7.2.3.1.2 項）。

健康被験者を対象に[^{14}C]-TAF 25 mg を経口投与したときの放射能の全血／血漿濃度比は、投与 0.25 時間後では 0.6 であったのに対し、投与 216 時間後では 2.4 に増加した。この結果より、血球からの放射能のクリアランスは、血漿中での放射能推移に比べて遅いことが示唆された。

3.2.1.1.3　　代謝及び排泄

ヒトでは代謝が TAF の主要な消失経路であり、経口投与量の 80%超が代謝される（第 2.6.2.2.1 項及び第 2.7.2.3.1.3 項）。TAF は、抗ウイルス活性と臨床安全性の両方を最大化するようデザインされた特有の代謝プロファイルを有する。細胞内で、TAF は細胞内酵素により薬理学的に活性を有する代謝物である TFV-DP へと変換される。TDF と比較して、TAF は血漿中での安定性が高く、肝細胞内の CES1 及びリンパ球内の CatA による細胞内活性化が増大しており、肝細胞、PBMC（リンパ球も含む）及びマクロファージ中へと効率的に送達される。その結果、細胞内 TFV-DP 濃度は高くなり、全身循環、腎及び骨等への TFV の曝露は低下する。ヒト初代肝細胞において、TAF 添加時の細胞内 TFV-DP 濃度は TFV 添加時に比べて約 120 倍、TDF 添加時に比べて約 5 倍上昇した（第 2.6.4.5.1.3 項）。B 型慢性肝炎被験者を対象とした臨床試験において、TAF 25 mg 経口投与では TDF 300 mg 経口投与時と比較して、細胞内 TFV-DP 濃度は約 7.6 倍上昇し、血漿中 TFV 濃度は約 89%低下した。

In vitro では、TAF は CYP3A に対するやや弱い阻害作用を示した［50%阻害濃度（IC_{50}）は約 7.5 µmol/L］他は、検討されたヒト酵素に対してほとんど又は全く阻害能を示さなかった（IC_{50} 値 25 µmol/L 超）。ヒト初代肝細胞では、臨床濃度において TAF はほとんど又は全く CYP 誘導能を示さなかった。ヒト CYP 発現系を用いてアッセイした結果、TAF は CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 の基質ではなく、CYP3A4 による代謝がわずかに検出されたものの、比較

的低いレベルであった。TAF の CYP3A4 阻害剤又は誘導剤としての臨床評価では、ミダゾラム単独投与と比較して、TAF とミダゾラム（経口又は静脈内）を併用投与しても、ミダゾラムの PK に臨床的に重要な変動は認められなかった。このことから、TAF は全身循環到達前又は全身循環後のいずれにおいても CYP3A を阻害又は誘導しないことが示された（第 2.7.2.3.2.3.2 項）。これらデータから、TAF は CYP を介した臨床的に重要な薬物相互作用を示さないと考えられる。

TAF は TFV へと代謝された後、排泄される。TAF 及び TFV の血漿中消失半減期（$t_{1/2}$）中央値は、それぞれ 0.51 及び 32.37 時間であった（第 2.6.4.1 項及び第 2.7.2.3.1.3.2 項）。TFV は糸球体ろ過及び能動的尿細管分泌により、腎排泄される。TAF の未変化体での腎排泄はマイナーな経路であり、尿中への排泄は投与量の 2%以下であった。ヒト初代肝細胞における TFV 添加時の TFV-DP の $t_{1/2}$ は約 95 時間であり、1 日 1 回投与を支持する結果であった{9266}（第 2.6.2.2.1.3.1 項）。臨床薬物動態試験において、活性代謝物である TFV-DP の PBMC 中の $t_{1/2}$ は 150～180 時間であった{7878}, {8461}。

3.2.2　B 型慢性肝炎被験者での薬物動態

TAF 及びその主代謝物である TFV の PK プロファイルは、健康被験者、B 型慢性肝炎被験者及び HIV 感染被験者を対象として、TAF 8～125 mg の用量範囲で単回及び反復投与とも十分に検討されている。概して、TAF は空腹時及び食後投与ともに、検討された用量範囲でほぼ用量比例性及び線形性を示した。

TAF は速やかに吸収された後、速やかに消失し、血漿中 $t_{1/2}$ の中央値は約 0.48 時間であった（第 2.7.2.3.2.1.1 項）。血漿中 $t_{1/2}$ が短いために TAF は血漿中で蓄積性を示さず、概して投与後約 8 時間までに血漿中 TAF 濃度は定量下限（BLQ）に達する。TAF の主代謝物である TFV は、TAF 投与後速やかに血漿中に認められ、緩徐に消失する。

日本国内での TAF 25 mg 錠の開発及び承認申請を裏付けるため、日本人及び非日本人の健康被験者を対象として、TAF 25 mg 投与後の TAF の PK が検討された。TAF 25 mg 投与後の TAF 及び TFV の PK は、日本人及び非日本人健康被験者間で同様であり、日本人に対する TAF 25 mg の投与を支持するものであった（第 2.7.2.3.2.1.1.3 項）。

表 2.5.3 - 1 に、GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験で TAF を 1 日 1 回投与したときの TAF 及び TFV の定常状態における PK パラメータの推定値を示す。これら B 型慢性肝炎被験者での TAF のデータは、健康被験者及び HIV 感染被験者での過去のデータと一致していた（第 2.7.2.3.2.1.2.1 項）。

表 2.5.3 - 1　GS-US-320-0108 及びGS-US-320-0110 試験: TAFを 1 日 1 回投与したときのTAF及びTFVの定常状態におけるPKパラメータの推定値の要約（母集団PK解析対象集団）

PK Parameter	Mean (%CV)
TAF	**N = 698**
AUC_{tau} (ng•h/mL)	215.5 (66.6)
C_{max} (ng/mL)	177.6 (53.4)
TFV	**N = 856**
AUC_{tau} (ng•h/mL)	321.9 (31.5)
C_{max} (ng/mL)	17.2 (35.2)
C_{min} (ng/mL)	11.4 (33.0)

Source: Population PK Report of TAF and F/TAF

第 3 相試験（GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110）併合による母集団 PK 解析を実施した結果、TAF 及び TFV の曝露量は日本人集団（日本で登録された被験者）と非日本人集団（日本国外で登録された被験者）で同程度であり、全体集団（すべての被験者）での TAF 及び TFV の曝露量の範囲内であった（第 2.7.2.3.2.1.2.2 項）。

3.2.3　内因性／外因性要因の影響

TAF の PK に対する内因性及び外因性要因の影響については、それぞれ第 2.7.2.3.2.2 項及び第 2.7.2.3.2.3 項に詳述するとともに、以下に要約した。

3.2.3.1　腎機能障害

TAF に関して得られている情報全体、すなわち、包括的な薬物動態、有効性及び安全性データ並びに透析を必要とする末期腎不全（ESRD）被験者の PK シミュレーションの結果から、腎機能正常の B 型慢性肝炎被験者だけでなく、軽度、中等度若しくは重度腎機能障害又は透析を必要とする ESRD 被験者に対しても TAF 25 mg の 1 日 1 回による投与は可能であり、用量調節は不要であることを支持していた。透析を必要とする患者に対しては、透析実施日の TAF の投与は、透析終了後に行うものとする。

腎機能障害被験者における PK の詳細は、第 2.7.2.3.2.2.5.1 項に要約した。

3.2.3.2　肝機能障害

軽度、中等度又は重度の肝機能障害［Child-Pugh-Turcotte（CPT）クラス A、B 又は C］の被験者において、TAF 又は TFV の PK に臨床的に重要な差は認められなかった。したがって、軽度、中等度又は重度の肝機能障害の患者に対して用量調節は不要と考えられる。B 型慢性肝炎被験者を対象とした第 3 相試験のデータを統合して実施した母集団 PK 解析に基づくと、ベースライン

の FibroTest®スコア 0.75 以上［Metavir スコア F4（肝硬変）に相当］は、TAF 又は TFV の PK に対する共変量として特定されなかった。TAF 及び TFV の曝露量は、ベースラインの FibroTest®スコアに基づくサブグループ（0.75 未満 vs 0.75 以上）間で同程度であった（第 2.7.2.3.2.2.5.2 項）。

肝機能障害被験者における PK の詳細は、第 2.7.2.3.2.2.5.2 項に要約した。

3.2.3.3　既知及びその他可能性のある重要な薬物相互作用

TAF と B 型慢性肝炎患者で併用される可能性のある薬剤との薬物相互作用については、*in vitro* 及び臨床試験において、TAF 単剤又は TAF とその他 HIV 抗レトロウイルス薬（ARV）との配合錠を用いて評価した。

TAF が他の薬剤に及ぼす影響の可能性、他の薬剤が TAF に及ぼす影響の可能性については、それぞれ第 2.7.2.3.2.3.2.1 項及び第 2.7.2.3.2.3.2.2 項で詳述した。

表 2.5.3 - 2 に TAF と併用薬との薬物相互作用に関する情報を要約した。TAF は P-gp の基質であり、P-gp 活性に影響を及ぼす薬剤は、TAF のバイオアベイラビリティを変動させる可能性がある。TAF の PK の変動は、TAF と P-gp の阻害剤又は誘導剤の併用投与で認められている。しかし、特定の抗抗酸菌薬及びハーブ製品を除き、P-gp 阻害剤又は誘導剤との併用でみられた TAF の総曝露量の増加又は減少の範囲は、proof-of-concept 試験及び母集団 PK/PD 解析に基づいて第 3 相試験で確立された、広範な安全性かつ有効性が確認された曝露量範囲に含まれていたため、TAF 曝露量に対する影響はいずれも臨床的に重要でないと考えられた（第 2.7.2.3.3 項）。

表 2.5.3 - 2　既知及びその他可能性のある重要な薬物相互作用

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration[a]	Clinical Comment
Anticonvulsants: Carbamazepine[b] Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	↓ TAF	Coadministration of carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, or phenytoin, all of which are P-gp inducers, may decrease TAF plasma concentrations. Based on population PK and PD analyses, no dose adjustment is required.
Antifungals: Itraconazole Ketoconazole	↑ TAF	Coadministration of itraconazole or ketoconazole, both of which are P-gp inhibitors, may increase plasma concentrations of TAF. No dose adjustment is required.
Antimycobacterial: Rifabutin Rifampin Rifapentine	↓ TAF	Coadministration of rifampin, rifabutin, and rifapentine, all of which are P-gp inducers, may decrease TAF plasma concentrations. Coadministration of TAF with rifabutin, rifampin, or rifapentine is not recommended.
Herbal Products: St. John's wort *(Hypericum perforatum)*	↓ TAF	Coadministration of St. John's wort, a P-gp inducer, may decrease TAF plasma concentrations, which may result in loss of therapeutic effect. Coadministration of TAF with St. John's wort is not recommended.

a　↑ = increase, ↓ = decrease
b　Drug interaction study was conducted.
This table is not all inclusive.
Source: m2.7.2, Section 3.2.3.2

TAF の薬物相互作用試験の結果、以下の薬剤との間に臨床的に重要な薬物相互作用は認められなかった；エチニルエストラジオール、レジパスビル／ソホスブビル、ミダゾラム、ノルゲスチメート、セルトラリン、ソホスブビル又はソホスブビル／velpatasvir（第 2.7.2.3.2.3.2 項）。

3.3　臨床薬物動態／薬力学

3.3.1　有効性に関する薬物動態／薬力学

Proof-of-Concept 試験として実施した第 1b 相試験 GS-US-320-0101 において、TAF 8、25、40 若しくは 120 mg 又は TDF 300 mg を 1 日 1 回投与したところ、28 日間（4 週間）の投与によりすべての投与群を通じて同程度のウイルス抑制が認められ、8～120 mg の用量範囲で TAF の活性に差は認められなかった（第 2.7.2.3.3.1 項）。TAF による HBV DNA 減少量は、4 週間の投与では検討したすべての用量レベルで同程度であり、TDF 300 mg とも同程度であった。

TAF の血漿中曝露量と有効性との PK/PD 相関について、第 3 相試験（GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験）のデータを用いた母集団 PK 解析より得られた TAF の血漿中曝露量（AUC_{tau} 及び C_{max}）に基づいてさらに評価した。PK/PD 解析で使用した主要有効性評価項目は、Week 48 時点の血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満の被験者の割合とし、欠測の場合は不成功とみなす missing = failure (M = F) approach を用いた。PK/PD 相関は、Week 48 までに観察された ALT のベー

スラインからの最大減少量によっても検討された。TAF の PK/PD 解析対象集団には、GS-US-320-0108 又は GS-US-320-0110 試験でランダム化され、TAF を少なくとも 1 回投与され、かつ、母集団 PK 解析により TAF の PK パラメータ（AUC_{tau} 又は C_{max}）が少なくとも 1 つは推定可能であったすべての被験者を含めた。

いずれの試験においても、HBV DNA 量の減少（HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満の被験者の割合）は TAF の曝露量の四分位によらず、一貫して同程度であり、曝露量と応答関係に臨床的に重要な差は認められなかった。これらの結果は、母集団 PK 解析の結果、TAF の PK に対して影響を及ぼす臨床的に重要な共変量は特定されなかったこと、被験者の人口統計学的特性によらず TAF の曝露量は同程度であったこと、同じく被験者の特性によらず同程度の有効性がみられたことと一致している。さらに、TAF の曝露量の四分位と ALT のベースラインからの最大減少量との間にも、相関は認められなかった。

第 3 相試験（GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110）に登録された日本人集団について、TAF の曝露量と有効性との PK/PD 相関を、全体集団と同一の手法により評価した。両試験とも、ウイルス学的治療成功の割合は、日本人集団、非日本人集団及び全体集団のいずれにおいても、TAF の曝露量の四分位によらず同程度であり、曝露量と応答関係について臨床的に重要な差は認められなかった。また、全体集団での結果で裏付けられたように、日本人集団及び非日本人集団において、TAF の曝露量の四分位と ALT のベースラインからの最大減少量との間に相関は認められなかった（第 2.7.2.3.3.1 項）。

B 型慢性肝炎被験者の有効性に関する PK/PD 関係については、第 2.7.2.3.3.1 項に詳述した。

3.3.2　安全性に関する薬物動態／薬力学

TAF の安全性プロファイルは臨床的安全性（第 2.7.4 項）に要約した。TAF 及び TFV の曝露量パラメータと安全性評価の各指標との PK/PD 関係を評価した。安全性に関する PK/PD 解析対象集団には、GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験のそれぞれ HBe 抗原陰性及び HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎被験者のうち、ランダム化され、TAF を少なくとも 1 回投与され、かつ、母集団 PK 解析により TAF 又は TFV の PK パラメータ（AUC_{tau} 又は C_{max}）が少なくとも 1 つは推定可能であったすべての被験者を含めた。

TAF 又は TFV 曝露量とよくみられた有害事象（下痢、悪心、嘔吐及び消化器／腹部の疼痛）との PK/PD 関係を評価した結果、曝露量と有害事象との間に臨床的に重要な相関は認められなかった。

TAF 又は TFV 曝露量と寛骨及び脊椎の骨密度（BMD）のベースラインから Week 48 までの変化率との PK/PD 関係を評価した。寛骨及び脊椎のベースラインから Week 48 までの変化率は、TAF 及び TFV の AUC_{tau} の四分位を通じて同程度であり、曝露量と BMD の変化量に相関は認められなかった。

TAF 又は TFV の曝露量と血清クレアチニンのベースラインから Week 48 までの変化量との PK/PD 関係についても同様に評価した。血清クレアチニンのベースラインからの最大増加量は、

TAF 及び TFV の AUC_{tau} の四分位を通じて同程度であり、曝露量と血清クレアチニンの変化量に相関は認められなかった。

TAF 又は TFV の曝露量の四分位とベースラインから Week 48 までの空腹時での選択された脂質［総コレステロール、低比重リポ蛋白質（LDL）コレステロール、高比重リポ蛋白質（HDL）コレステロール及びトリグリセリド］の変化量との関係を評価した。総コレステロールのベースラインから Week 48 までの変化量は、TAF 及び TFV の AUC_{tau} の四分位を通じて同程度であり、曝露量と総コレステロールの変化量に相関は認められなかった。TAF 及び TFV の曝露量の四分位と、直接法による 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 までの変化量にも相関は認められなかった。

また、第 3 相試験（GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110）の日本人集団について、TAF 及び TFV の曝露量パラメータと安全性評価の各指標との相関を評価する PK/PD 解析を、全体集団と同一の手法により実施した。その結果、日本人集団及び非日本人集団での結果は、全体集団での結果とほぼ類似していた（第 2.7.2.3.3.2 項）。

血漿中 TAF 及び TFV 濃度とΔΔQTcF との関係については、TAF 単剤による through QT/QTc 試験（GS-US-120-0107）で評価した。TAF 25 及び 125 mg 投与時の TAF 及び TFV の C_{max} に対して推定されたΔΔQTcF 平均値の片側 95%信頼区間の上限は、ICH E14 で推奨される閾値の 10 msec をはるかに下回った{13628}。血漿中 TAF 及び TFV 濃度とΔΔQTcF との関係の解析には線形混合効果モデルを用い、性別を固定効果、被験者をランダム効果とした。その結果、血漿中 TAF 濃度とΔΔQTcF 間隔との間に統計学的に有意又は薬理学的に意義のある関連性はないことが示唆された。血漿中 TFV 濃度とΔΔQTcF 間隔との間には、統計学的に有意な、わずかではあるが正の相関が認められた。血漿中 TFV 濃度とΔΔQTcF 間隔との間に統計学的に有意な、正の相関が認められたものの、傾きの推定値は極めて小さく、治療用量及び治療用量を上回る用量で観察された血漿中 C_{max} の平均値に対して推定されたΔΔQTcF 母平均増加量は、ICH E14 で推奨される閾値の 10 msec をはるかに下回った{13628}。

B 型慢性肝炎被験者の安全性に関する PK/PD 関係については、第 2.7.2.3.3.2 項で詳述した。

3.4　臨床薬理の要約

包括的な臨床試験プログラムにより、TAF 及びその主代謝物である TFV の PK 特性は十分に検討されている。さらに、健康被験者、B 型慢性肝炎被験者及び HIV 感染被験者を対象とした TAF 又は F/TAF の 12 の試験（第 1 相試験 9 試験及び第 3 相試験 3 試験）で多数回採血及び／又は少数回採血により得られた血漿中濃度データを用いて、TAF 及び TFV の母集団 PK 解析を適宜実施した。

TAF の ADME プロファイルは非臨床試験及び臨床試験によって検討された。TAF は P-gp の基質であり、P-gp 活性に影響を及ぼす薬剤は、TAF のバイオアベイラビリティを変動させる可能性がある。TAF の PK の変動は、TAF と P-gp 阻害剤又は誘導剤の併用投与で認められている。しかし、特定の抗抗酸菌薬及びハーブ製品を除き、P-gp 阻害又は誘導による血漿中濃度の増減によって生じた TAF の曝露量の全範囲は、proof-of-concept 試験及び母集団 PK/PD 解析に基づいて第 3

相試験で確立された、広範な安全性かつ有効性が確認された曝露量範囲に含まれていた。以上より、TAF とリファンピシン、セントジョーンズワート又はその他既知の強い P-gp 誘導剤との併用は推奨されない。TAF の薬物相互作用試験の結果、以下の薬剤との間に臨床的に重要な薬物相互作用は認められなかった；エチニルエストラジオール、レジパスビル／ソホスブビル、ミダゾラム、ノルゲスチメート、セルトラリン、ソホスブビル又はソホスブビル／velpatasvir。

軽度、中等度若しくは重度腎機能障害の患者又は透析を必要とする ESRD の患者に対し、TAF の用量調節は不要である。また、軽度、中等度又は重度肝機能障害の患者に対しても用量調節は不要である。

有効性に関する PK/PD 解析に基づくと、ウイルス抑制（HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満）は TAF の曝露量カテゴリーによらず一貫して同程度であり、曝露–応答関係に傾向は認められなかった。これらの結果は、母集団 PK 解析の結果、TAF の PK に対して影響を及ぼす臨床的に重要な共変量は特定されなかったこと、被験者の人口統計学的特性によらず TAF の曝露量は同程度であったこと、同じく被験者の特性によらず同程度の有効性がみられたことと一致している。

安全性に関する PK/PD 解析に基づくと、TAF 又は TFV の曝露量と安全性パラメータとの間に臨床的に重要な相関は認められなかった。

4　有効性の概括評価

本項では TAF の有効性試験について概括する。これら試験の有効性データの詳細な要約は、臨床的有効性（第 2.7.3 項）に示した。本申請に含めたすべての有効性試験の試験デザインに関する概要表は、第 2.7.3.6.1 項に示した。

4.1　有効性評価の試験対象集団

TAF の有効性は、第 1b 相試験 1 試験及び第 3 相試験 2 試験で評価された。表 2.5.4 - 1 に、北米（米国、カナダ）、欧州、東アジア及びその他地域で実施された第 1b 相試験及び第 3 相試験で TAF を投与された被験者数を示す。

第 3 相試験 GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 では、B 型慢性肝炎被験者は 19 ヵ国から登録され、東アジアの国々も多数参加しており、全世界における B 型慢性肝炎の疾病負担の状況を反映していた。これら 2 つの第 3 相試験は、男性及び女性の未治療及び既治療の B 型慢性肝炎被験者を対象とし、広範な年齢（範囲：18～80 歳）、すべての主要な HBV ジェノタイプを有する被験者が含まれた（TAF Week 48 Integrated Summary of Efficacy [ISE], Table 2）。また、被験者の 10.7%が代償性肝硬変の既往歴を有していた（TAF Week 48 ISS, Table 3）。

表 2.5.4 - 1　GS-US-320-0108、GS-US-320-0110 及びGS-US-320-0101 試験: 本申請に含まれる試験に登録され、TAFを投与された被験者数（地域別）

	North America[a]	Europe[b]	East Asia[c]	Other[d]
Phase 3 Studies	141	177	401	147
Phase 1b Study	15	17	0	9
TOTAL	156	194	401	156

a　North America included Canada and United States.
b　Europe included Bulgaria, France, Italy, Poland, Romania, Russia, Spain, Turkey, and United Kingdom.
c　East Asia included Hong Kong, Japan, Singapore, South Korea, and Taiwan.
d　Other included Australia, India, and New Zealand.
Subjects received TAF single agent in the Phase 3 Studies GS-US-320-0108 and GS-US-320-0110 and Phase 1b Study GS-US-320-0101.
Source: m2.7.4, Tables 2 and 3; GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 1, GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 1, and GS-US-320-0101, Appendix 16.2, Listing 3

4.2　主要有効性評価項目の根拠

GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験の主要有効性評価項目は、Week 48 時点で血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合とした。血漿中 HBV DNA 量 29 IU/mL は、使用したポリメラーゼ連鎖反応によるアッセイ（Roche COBAS® Taqman® HBV Test for Use With the High Pure System）の定量下限に相当する{10803}。GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験で用いた

HBV DNA アッセイは、TDF の B 型慢性肝炎治療に対する適応症の承認申請の裏付けとされた TDF の第 3 相試験 GS-US-174-0102 及び GS-US-174-0103 で使用されたアッセイと同一である{13280}。

GS-US-174-0102 試験（HBe 抗原陰性被験者）及び GS-US-174-0103 試験（HBe 抗原陽性被験者）の結果は、TDF の成人での B 型慢性肝炎治療の適応症が海外で承認される基礎となったが、これらはウイルス抑制のみを主要評価項目として選択することの妥当性を支持している。これらの試験では、HBV DNA の抑制と反復的に行われた肝生検での組織学的改善からなる複合評価項目を指標として、TDF は Week 48 時点で ADV に対する優越性を示した{13280}。両試験ともに、HBV DNA 抑制が達成された被験者の割合で TDF 群が ADV 群を上回っており、治療効果で優越性が示された主要な理由となった。TDF による最大 5 年間の投与では、被験者の 97%以上で持続的なウイルス抑制が認められ、これら TDF が投与された大部分の被験者で、線維化及び肝硬変の好転がみられた{24192}。

TAF の第 3 相試験 GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 の適格性基準で規定された HBV DNA 量及び血清 ALT 値は、治療ガイドラインに基づいて設定した{21827}, {22036}, {26899}。American Association for the Study of Liver Diseases（AASLD）の治療ガイドラインに基づき、ALT は 2 × ULN（男性 60 U/L 超、女性 38 U/L 超）を適格とした。組織学的評価には肝生検を用いず、肝硬変を高い精度で予測できる FibroTest を採用し、肝線維化の評価を実施した{28154}, {37770}。

4.3　臨床的有効性試験の概観

以下の項では、GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験で得られたデータに基づき、TAF の有効性を提示する。2 つの対象集団（それぞれ、HBe 抗原陰性及び HBe 抗原陽性被験者）で予期される有効性に差があることから、これら試験の有効性データの併合は行わず、各試験の結果を並列に表示する。

TAF の有効性を評価した 2 つの第 3 相試験の概観は表 2.5.1 - 1 に示した。これら第 3 相試験の概要は以下のとおりである。

- **GS-US-320-0108 試験**：未治療及び既治療の 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 週間投与の有効性、安全性及び忍容性を比較する、進行中の第 3 相、ランダム化、二重盲検、非劣性、国際共同、多施設共同試験
- **GS-US-320-0110 試験**：未治療及び既治療の 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 週間投与の有効性、安全性及び忍容性を比較する、進行中の第 3 相、ランダム化、二重盲検、非劣性、国際共同、多施設共同試験

同じデザインによるこれら 2 つの非劣性試験では、被験者を TAF 25 mg 又は TDF 300 mg の 1 日 1 回 96 週間投与のいずれかに 2:1 の比率でランダム割付けした。割付けに際し、スクリーニング時の血漿中 HBV DNA 量（GS-US-320-0108 試験では 7 $\log_{10}$ IU/mL 未満、7 $\log_{10}$ IU/mL 以上 8 $\log_{10}$ IU/mL 未満、8 $\log_{10}$ IU/mL 以上 ; GS-US-320-0110 試験では 8 $\log_{10}$ IU/mL 未満、8 $\log_{10}$ IU/mL 以上）、OAV による治療歴の有無（未治療又は既治療）による層別ランダム化を行った。両試験

ともに、二重盲検下での 96 週間の投与を完了した被験者は、さらに TAF 25 mg を非盲検下で 48 週間継続投与可能とした。

両試験ともに、実薬対照としては TDF を選択した。その理由は、TDF は B 型慢性肝炎に対して高い有効性を示す一次治療薬であり、165 ヵ国以上で承認されているためである{35559}, {35312}。しかし、TDF の投与に伴い、腎及び骨関連の毒性が発現する可能性のあることが知られている。TAF の特徴的な代謝プロファイルは、TDF と比較してより優れた臨床プロファイルを示す可能性がある。

TAF 及び TDF はいずれも TFV のプロドラッグである。両試験で実薬対照とされた TDF は、B 型慢性肝炎に対する標準治療であり、すべての治療ガイドラインで一次治療として推奨されている{22036}, {21827}, {37770}。しかし、TDF 300 mg による治療と腎及び骨関連の毒性との関連が認められており、それら毒性と TFV の血中濃度との間に関連性がみられる{15747}, {22981}。TAF は、TDF との比較で TFV 曝露量が約 90%低下する特徴的な代謝プロファイルを有しており、TDF よりも安全性プロファイルが改善する可能性が期待される。

被験者の人口統計学的特性は、両試験ともに、TAF 群と TDF 群でほぼ類似していた（第 2.7.3.3.1 項）。ベースライン時の疾患特性は HBe 抗原陰性（GS-US-320-0108 試験）及び HBe 抗原陽性（GS-US-320-0110 試験）の被験者集団を代表していた。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性については、第 2.7.3.3.1 項でさらに詳述する。

TAF の国内開発及び承認申請を裏付けるため、ギリアド社は 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 及び GS-US-320-0110 試験に登録され、有効性評価の対象となった日本人集団の要約を第 2.7.3.3.1 項に示し、詳細については、それぞれ第 5.3.5.1.1 項（GS-US-320-0108 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR）及び第 5.3.5.1.2 項（GS-US-320-0110 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR）に記載する。

4.4　第 3 相試験 GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 における有効性

4.4.1　ウイルス学的抑制

GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験での主要有効性評価項目は、Week 48 時点での血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満の被験者の割合とした。

表 2.5.4 - 2 に Week 48 時点での HBV DNA 量の結果を示す。両試験ともに、Week 48 時点における M = F 法に基づく HBV DNA 抑制率は、2 つの治療群間で同程度であった。Week 48 時点における HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合は、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%

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%のマージンを上回ったことから、TAF 群は TDF 群に対する非劣性の主要評価項目を達成した。

両試験ともに、48 週間を通じた HBV DNA 低下の推移は、HBV DNA 低下量又は HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満の被験者の割合で評価したとき、両治療群間で類似していた（第 2.7.3.3.2.1 項及び第 2.7.3.3.2.2.1 項）。

表 2.5.4 - 2　GS-US-320-0108 及びGS-US-320-0110 試験: Week 48 時点におけるHBV DNAの結果 - HBV DNA量 29 IU/mL未満、M = F法に基づく（最大の解析対象集団）

	GS-US-320-0108		GS-US-320-0110	
	TAF 25 mg (N = 285)	**TDF 300 mg (N = 140)**	**TAF 25 mg (N = 581)**	**TDF 300 mg (N = 292)**
HBV DNA < 29 IU/mL	268 (94.0%)	130 (92.9%)	371 (63.9%)	195 (66.8%)
P-Value[a]	0.47		0.25	
Difference in Proportions (95% CI)[b]	1.8% (−3.6% to 7.2%)		−3.6% (−9.8% to 2.6%)	
HBV DNA ≥ 29 IU/mL	7 (2.5%)	4 (2.9%)	183 (31.5%)	88 (30.1%)
No Virologic Data at Week 48	10 (3.5%)	6 (4.3%)	27 (4.6%)	9 (3.1%)
Discontinued Study Drug Due to Lack of Efficacy	0	0	1 (0.2%)	0
Discontinued Study Drug Due to AE/Death	3 (1.1%)	1 (0.7%)	6 (1.0%)	3 (1.0%)
Discontinued Study Drug Due to Other Reasons[c]	6 (2.1%)	4 (2.9%)	19 (3.3%)	6 (2.1%)
Missing Data During Window but on Study Drug	1 (0.4%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)	0

a　P-value for the superiority test comparing the percentages of HBV DNA < 29 IU/mL was from the Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by baseline HBV DNA categories and OAV treatment status strata.
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　Discontinuation due to other reasons included subjects who prematurely discontinued study drugs due to investigator's discretion, withdrew consent, lost to follow-up, noncompliance with study drugs, protocol violation, and pregnancy.
The Week 48 window was between Days 322 and 363 (inclusive).
Source: TAF Week 48 ISE, Table 1

日本人集団での結果は、非日本人集団及び全体集団とおおむね一致していた。HBe 抗原陰性被験者を対象とした GS-US-320-0108 試験では、日本人集団のうち Week 48 時点で HBV DNA 量 29 IU/mL 未満を達成した被験者の割合は、TAF 群で 95.2%、TDF 群で 100%であった。HBe 抗原陽性被験者を対象とした GS-US-320-0110 試験では、日本人集団のうち Week 48 時点で HBV DNA 量 29 IU/mL 未満を達成した被験者の割合は、TAF 群で 62.9%、TDF 群で 81.8%であった。GS-US-320-0110 試験の日本人集団の TAF 群での結果は、非日本人集団及び全体集団の結果（それぞれ 62.9%、63.9%及び 63.9%）と一致していた。しかし、TDF 群で HBV DNA 量 29 IU/mL 未満

を達成した被験者の割合は、日本人集団が非日本人集団及び全体集団に比べ高かった（それぞれ 81.8%、66.2%及び 66.8%）。日本人集団における主要有効性評価項目の詳細な要約及び考察は、第 2.7.3.3.2.1 項に記載する。

4.4.2　生化学的解析

表 2.5.4 - 3 に Week 48 時点で ALT 正常化を達成した被験者の割合、中央検査機関の基準（ベースラインの ALT 値は ULN 超、Week 48 では中央検査機関の基準で正常範囲内）及び AASLD の基準（男性 30 U/L 以内、女性 19 U/L 以内）のそれぞれについて提示する{26899}, {37770}。なお、主要な選択基準としたスクリーニング時の ALT 値が 60 U/L 超（男性）及び 38 U/L 超（女性）は、AASLD の ALT の基準に基づき設定したもので、ULN の 2 倍超に相当する。

中央検査機関の基準に基づくと、ALT 正常化を達成した被験者の割合は、両試験ともに Week 48 時点を含め、Week 8 以降の全時点で、TAF 群の方が TDF 群よりも数値的に高かった。

AASLD の基準に基づくと、ALT 正常化を達成した被験者の割合は、両試験ともに Week 48 時点を含め、Week 8 以降の全時点で、TAF 群の方が TDF 群よりも有意に高かった（GS-US-320-0108 試験：$p < 0.001$、GS-US-320-0110 試験：$p = 0.014$）。

表 2.5.4 - 3　GS-US-320-0108 及びGS-US-320-0110 試験: Week 48 時点でALT正常化を達成した被験者の割合 - M = F法に基づく（最大の解析対象集団）

	GS-US-320-0108		GS-US-320-0110	
Normalized ALT at Week 48	**TAF 25 mg (N = 236)**	**TDF 300 mg (N = 121)**	**TAF 25 mg (N = 586)**	**TDF 300 mg (N = 287)**
Central Laboratory Criteria[a]	196/236 (83.1%)	91/121 (75.2%)	384/537 (71.5%)	179/268 (66.8%)
P-Value[b]	0.076		0.18	
Difference in Proportions (95% CI)[c]	8.0% (−1.3% to 17.2%)		4.6% (−2.3% to 11.4%)	
AASLD Criteria[d]	137/276 (49.6%)	44/138 (31.9%)	257/572 (44.9%)	105/290 (36.2%)
P-Value[b]	< 0.001		0.014	
Difference in Proportions (95% CI)[c]	17.9% (8.0% to 27.7%)		8.7% (1.8% to 15.6%)	

AASLD = American Association for the Study of Liver Diseases

a For the analysis of ALT normalization using the central laboratory criteria, only subjects with ALT > ULN of the central laboratory range at baseline were included. Central laboratory ULN for ALT are as follows: ≤ 43 U/L for males 18 to < 69 years and ≤ 35 U/L for males ≥ 69 years; ≤ 34 U/L for females 18 to < 69 years and ≤ 32 U/L for females ≥ 69 years.

b P-value was from the Cochran-Mantel-Haenszel tests stratified by baseline HBV DNA categories and OAV treatment status strata.

c 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.

d For the analysis of ALT normalization using the AASLD criteria, only subjects with ALT > ULN of the AASLD criteria (> 30 U/L males and > 19 U/L females) at baseline were included {26899}, {37770}.

Source: GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Tables 23.1.1 and 23.2.1; GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Tables 23.1.1 and 23.2.1

日本人集団での結果は、非日本人集団及び全体集団とおおむね一致していた。GS-US-320-0108 試験で ALT 正常化（中央検査機関又は AASLD の基準に基づく）を達成した被験者の割合は、TAF 群と TDF 群のいずれにおいても、日本人集団の方が非日本人集団及び全体集団よりも高かった。AASLD の基準に基づくと、日本人集団のうち ALT 正常化を達成した被験者の割合は、TAF 群の方が TDF 群よりも高かった。GS-US-320-0110 試験では、ALT 正常化（中央検査機関又は AASLD の基準に基づく）を達成した被験者の割合は、TAF 群と TDF 群のいずれにおいても、日本人集団の方が非日本人集団及び全体集団よりも高かった。第 3 相試験の日本人被験者を対象とした生化学的解析の詳細な要約は、第 2.7.3.3.2.2.2 項に示す。

4.4.3　血清学的解析

GS-US-320-0108 試験では、いずれの治療群においても、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認められなかった（第 2.7.3.3.2.2.3 項及び GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 20.1）。

GS-US-320-0110 試験では、TAF 群の 576 例中 4 例（0.7%）及び TDF 群の 288 例中 1 例（0.3%）に Week 48 時点で HBs 抗原消失がみられた（M = F 法）。TAF 群の 576 例中 3 例（0.5%）及び TDF 群の 288 例中 0 例が HBs 抗原のセロコンバージョンを達成した（M = F 法）。また、TAF 群の 565 例中 78 例（13.8%）及び TDF 群の 285 例中 34 例（11.9%）で Week 48 時点で HBe 抗原消失がみられた（M = F 法、p = 0.47）。HBe 抗原のセロコンバージョンは、TAF 群の 565 例中 58 例（10.3%）及び TDF 群の 285 例中 23 例（8.1%）が達成した（M = F 法、p = 0.32）。

GS-US-320-0110 試験の日本人集団では、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（HBe 抗原消失：TAF 群 8.6%、TDF 群 0%；HBe 抗原セロコンバージョン：TAF 群 2.9%、TDF 群 0%）は、非日本人集団（HBe 抗原消失：TAF 群 14.2%、TDF 群 12.4%；HBe 抗原セロコンバージョン：TAF 群 10.8%、TDF 群 8.4%）及び全体集団（HBe 抗原消失：TAF 群 13.8%、TDF 群 11.9%；HBe 抗原セロコンバージョン：TAF 群 10.3%、TDF 群 8.1%）に比べて低く、特に TDF 群では顕著であった。日本人集団では、HBs 抗原消失はいずれの投与群でも認められなかった。第 3 相試験の日本人集団を対象とした血清学的解析の詳細な要約は、第 2.7.3.3.2.2.3 項に示す。

4.4.4　線維化に関する解析

GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験におけるベースライン時の FibroTest スコアの平均値［標準偏差（SD）］は、TAF 群ではそれぞれ 0.43（0.223）及び 0.34（0.227）、TDF 群ではそれぞれ 0.45（0.229）及び 0.32（0.225）であり、肝線維化の指標とされる Metavir スコア F0～F1（線維化なし～軽度）に相当した（第 2.7.3.3.2.2.4 項）。両群ともに、平均 FibroTest スコアはベースライン値から低下し、両試験ともに TAF 群の方が TDF 群よりも低下量が大きかった。GS-US-320-0108 試験では、FibroTest スコアのベースラインから Week 48 までの平均（SD）低下量は、TAF 群で−0.05（0.108）、TDF 群で−0.03（0.131）であった［最小二乗平均（LSM）の差：−0.03、95%信頼区間：−0.05～0.00、p = 0.028］。GS-US-320-0110 試験では、FibroTest スコアのベースラインから Week 48

までの平均（SD）低下量は、TAF 群で−0.07（0.127）、TDF 群で−0.04（0.121）であった（LSM の差：−0.03、95%信頼区間：−0.04～0.01、p = 0.007）。

両試験ともに、以下の区分を用いて FibroTest スコアの推移を評価した：0.00～0.48（Metavir F0～F1；線維化なし又は軽度の線維化）、0.49～0.74（Metavir F2～F3；中等度又は高度の線維化）及び 0.75～1.00（Metavir F4；肝硬変）{18286}, {28154}。ベースラインでは 9.3%の被験者が FibroTest スコア 0.75 以上で、Metavir F4 に相当した（TAF Week 48 ISS, Table 3）。FibroTest 区分のベースラインから Week 48 までの推移は、TAF 群と TDF 群で類似していた。GS-US-320-0108 試験では、データが利用可能かつベースラインのスコアが 0.75 以上（Metavir F4）の被験者のうち、TAF 群の 51.7%、TDF 群の 55.0%が Week 48 時点で FibroTest スコア 0.75 未満となった。同様に GS-US-320-0110 試験では、データが利用可能かつベースラインのスコアが 0.75 以上の被験者のうち、TAF 群の 55.3%、TDF 群の 52.4%が Week 48 時点で FibroTest スコア 0.75 未満となった{18286}, {28154}。

Week 48 時点の FibroTest スコアの平均変化量及び FibroTest スコアの推移による短期的（48 週間）な肝臓の組織学的改善に対する臨床的意義は不明である。

日本人集団での結果は、非日本人集団及び全体集団とおおむね一致していた。GS-US-320-0108 試験の日本人集団では、Week 48 時点の FibroTest スコアに、両投与群とも低下がみられた。GS-US-320-0110 試験の日本人集団では、Week 48 時点の FibroTest スコアに両投与群ともわずかな低下がみられた。Week 48 時点で認められたこれらの FibroTest スコアの変化の臨床的意義は不明である。第 3 相試験の日本人集団を対象とした線維化に関する解析の詳細な要約は、第 2.7.3.3.2.2.4 項に示す。

4.4.5　耐性解析

4.4.5.1　*In vitro* での確立された耐性プロファイル

TAF は *in vitro* において HBV 活性を強力かつ選択的に阻害する。TAF は HepG2 細胞において野生型 HBV 臨床分離株ジェノタイプ A～H に対し、同等の抗 HBV 活性を示し、ウイルス複製の 50%阻止濃度（EC_{50}）の平均値は全体で 86.6 nmol/L であった（第 2.6.2.2.2.1 項）。HepG2 細胞において、TAF は HBV 実験室株から作製された LAM（3/3 株）、ETV（3/3 株）及びほとんどの ADV（4/5 株）ヌクレオシド／ヌクレオチド耐性変異株に対して強力な抗 HBV 活性を保持していた。TAF の *in vitro* 活性は、ADV 関連耐性変異の rtA181V＋rtN236T を含む HBV 臨床分離株に対しては、3.7 倍低下した。

4.4.5.2　臨床的耐性

2 つの第 3 相試験 GS-US-320-0108（HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎被験者）及び GS-US-320-0110（HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎被験者）を統合したウイルス学的解析を行った（第 2.7.2.4.2 項）。Week 48 時点でポピュレーションシークエンシング解析の対象となった被験者の割合は、TAF 群

（2.8%、866 例中 24 例）と TDF 群（3.2%、432 例中 14 例）で同程度であった。シークエンシング解析の対象となった TAF 群の 24 例のうち、15 例ではポリメラーゼ／逆転写酵素（pol/RT）配列にベースラインからの変化はみられず、4 例では配列を決定できず、残る 5 例では多型性部位に置換がみられた。シークエンシング解析の対象となった TDF 群の 14 例では、6 例では pol/RT 配列にベースラインからの変化はみられず、4 例では配列を決定できず、2 例では多型性部位に置換がみられ、残る 2 例では保存部位に置換がみられた。全体として、TAF 又は TDF を投与された被験者に耐性出現は認められなかった。

2 つの第 3 相試験 GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 の日本人集団で、Week 48 時点でシークエンシング解析の対象となった被験者の割合は TAF 群（3.6%、56 例中 2 例）と TDF 群（5.9%、17 例中 1 例）で同程度であった。この割合は、非日本人集団（TAF 群 2.7%、TDF 群 3.1%）及び全体集団（TAF 群 2.8%、TDF 群 3.2%）とも同程度であった。日本人被験者の TAF 群でシークエンシング解析の対象となった 2 例のうち、1 例では配列にベースラインからの変化はなく、他の 1 例では多型性部位に置換が認められた。日本人集団の TDF 群でシークエンシング解析の対象となった 1 例では、多型性部位に置換が認められた。保存部位の置換はいずれの投与群でも認められなかった。日本人集団のいずれの投与群でも、48 週までの投与期間で、TFV への耐性と関連する HBV pol/RT 領域のアミノ酸残基の置換は検出されなかった。日本人集団を対象とした耐性解析の詳細な要約は、第 2.7.2.4.2.2.4 項に示す。

4.4.6　部分集団の解析

GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験では、以下の部分集団において、HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満の被験者の割合を指標として、Week 48 時点で TAF 群と TDF 群を比較した結果、統計学的に有意な差は認められなかった：年齢（50 歳未満、50 歳以上）、性別、人種（アジア人、アジア人以外）、ベースラインの HBV DNA 量（GS-US-320-0108 試験では 7 $\log_{10}$ IU/mL 未満、7 $\log_{10}$ IU/mL 以上；GS-US-320-0110 試験では 8 $\log_{10}$ IU/mL 未満、8 $\log_{10}$ IU/mL 以上）、前治療の有無（既治療、未治療）、地域（東アジア、欧州、北米、その他）、治験薬の服薬遵守状況、HBV ジェノタイプ、ベースラインの ALT 値［中央検査機関の正常範囲上限（ULN）以下、ULN 超］及びベースラインの FibroTest スコア（0.75 未満、0.75 以上）（第 2.7.3.3.3.3 項）。

両試験ともに、ベースラインで HBV DNA 高ウイルス量の部分集団は、主要評価項目の達成に対し有意ではなかった（投与群と部分集団の間での交互作用についての Wald 検定に基づくオッズ比は同等であった）（GS-US-320-0108 試験：$p = 0.08$、GS-US-320-0110 試験：$p = 0.34$）。

主要評価項目に関して、統計学的に有意な影響のみられる部分集団はなかったものの、GS-US-320-0110 試験では、ベースラインの HBV DNA 量高値（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、TAF 群の方が TDF 群に比べ数値的に低かった［TAF 群 43.0%、TDF 群 50.7%、群間差（95%信頼区間）：−7.6%（−17.8%～2.5%）］（第 2.7.3.3.3.4 項）。GS-US-320-0108 試験でも、ベースラインの HBV DNA 量高値（7 $\log_{10}$ IU/mL 以上）の被験者では同様の所見が認められた［TAF 群 85.5%、TDF 群 95.8%、群間差（95%信頼区間）：−10.4%（−25.5%～4.5%）］。

これらの結果をさらに検討するための追加解析を行ったところ、ベースラインの HBV DNA 量が中程度（GS-US-320-0108 試験では 7 $\log_{10}$ IU/mL 以上 8 $\log_{10}$ IU/mL 未満、GS-US-320-0110 試験では 8 $\log_{10}$ IU/mL 以上 9 $\log_{10}$ IU/mL 未満）の被験者では TAF 群と TDF 群の間で HBV DNA 抑制率に差が認められたが、ベースラインの HBV DNA 量が低値又はきわめて高値（GS-US-320-0108 試験では 7 $\log_{10}$ IU/mL 未満又は 8 $\log_{10}$ IU/mL 以上、GS-US-320-0110 試験では 8 $\log_{10}$ IU/mL 未満又は 9 $\log_{10}$ IU/mL 以上）の被験者では TAF 群と TDF 群の間で差は認められなかった。ベースラインの HBV DNA 量がきわめて高値の部分集団において TAF 群と TDF 群のウイルス抑制率が同程度であったことから、ベースラインの HBV DNA 量が中程度の部分集団において TAF 群での HBV DNA 抑制率が低かったことに関し、生物学的根拠はないことが示唆される。

ベースラインの HBV DNA 量が中程度（GS-US-320-0108 試験では 7 $\log_{10}$ IU/mL 以上 8 $\log_{10}$ IU/mL 未満、GS-US-320-0110 試験では 8 $\log_{10}$ IU/mL 以上 9 $\log_{10}$ IU/mL 未満）の部分集団については、抗ウイルス活性についても検討したが、抗ウイルス活性の差を示すエビデンスは認められず、投与早期（ベースラインから Week 24）での HBV DNA 低下量及び HBV DNA 抑制が達成された被験者の割合は、ベースラインの HBV DNA 量にかかわらず同程度であった。

以上に加え、多変量解析を行い、GS-US-320-0110 試験の Week 48 時点で HBV DNA 量が 29 IU/mL 以上について予測因子の特定を試みた。本解析の結果、TAF は Week 48 時点の持続的ウイルス血症に対し、独立した予測因子として特定されなかった。HBV ジェノタイプの分布に両群間で差がみられ、TAF 群では TDF 群に比較してジェノタイプ D の被験者が多かった。有効性の不均衡について検討した解析では、潜在的に予後に影響し得る集団を一部解析から除いたり、統計学的モデリングを用いて解析を実施したが、HBV DNA 量が中程度の部分集団でみられたウイルス抑制率の差を完全に説明することはできなかった。

副次的評価項目とした ALT 正常化及び血清学的反応についても、ベースラインの HBV DNA 量が低値及び高値の部分集団（GS-US-320-0108 試験では 7 $\log_{10}$ IU/mL 未満及び 7 $\log_{10}$ IU/mL 以上、GS-US-320-0110 試験では 8 $\log_{10}$ IU/mL 未満及び 8 $\log_{10}$ IU/mL 以上）で検討を行った。中央検査機関及び AASLD の両基準による ALT 正常化率は、両試験ともに HBV DNA 量低値及び高値の被験者のいずれにおいても、TAF 群の方が TDF 群よりも高かった。GS-US-320-0110 試験の HBe 抗原消失率は、ベースラインの HBV DNA 量が低値及び高値の両集団とも TAF 群の方が TDF 群よりも数値的に高かった。

両試験ともに、Week 48 までのウイルス学的ブレイクスルー（HBV DNA 量が一度 69 IU/mL 未満となった後、2 回の来院時に連続して 69 IU/mL 以上又は HBV DNA 量がナディア値から 1.0 $\log_{10}$ 以上増加）率は TAF 群及び TDF 群ともに低く、両群で同程度であった（第 2.7.3.3.2.3 項）。GS-US-320-0110 試験で、TAF 群又は TDF 群での Week 48 までのウイルス学的ブレイクスルー率は、ベースラインの HBV DNA 量が 8 $\log_{10}$ IU/mL 未満（TAF 群 1.6%、TDF 群 4.0%）又は 8 $\log_{10}$ IU/mL 以上（TAF 群 3.3%、TDF 群 4.2%）の被験者ともに同程度であった（第 2.7.3.3.3.4.2.1 項）。

ウイルス抑制、ALT 正常化、血清学的反応及びウイルス学的耐性に関する部分集団解析については、第 2.7.3.3.3 項で詳述する。

4.5　有効性に関する考察及び結論

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%のマージンを上回り、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%

ALT 正常化（ベースラインの ALT 値は 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 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。

また、全体として、日本人集団での有効性の結果は、非日本人集団及び全体集団とおおむね一致していた。

5　安全性の概括評価

本項では、TAF の予定する適応症である成人での B 型慢性肝炎治療に関連した TAF の安全性試験について概括する。

5.1　はじめに

B 型慢性肝炎治療に対する TAF の臨床評価を裏付けるため、包括的な非臨床薬理・ウイルス学的試験、薬物動態試験及び毒性試験プログラムを実施した。これまでのところ、臨床開発プログラムで特に注目すべき安全性イベントとして非臨床プログラムで特定された、TAF に特異的な所見はない（第 2.4.1 項）。

表 2.5.5 - 1 に、本申請の臨床的安全性の概観を示す。この要約データには、B 型慢性肝炎被験者を対象とした 2 つのランダム化第 3 相比較試験（GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験）の併合データが含まれる。また、第 1 相臨床薬理試験 13 試験の安全性データの要約については、臨床的安全性（第 2.7.4 項）に示した。

一部の被験者では、TDF の投与に伴い、腎毒性及び骨毒性リスクの増大がみられることから、骨及び腎の安全性に関する包括的な解析は、特に注意して実施した{35559}, {35312}。

表 2.5.5 - 1　TAFの承認申請に対する主要安全性データが得られた臨床試験

	Studies Providing Primary Safety Data
Phase 3 Studies	GS-US-320-0108, GS-US-320-0110
Phase 1 Studies	GS-US-120-0104, GS-US-120-0107, GS-US-120-0108, GS-US-120-0109, GS-US-120-0114, GS-US-120-0117, GS-US-120-0118, GS-US-120-1538, GS-US-120-1554, GS-US-320-0101, GS-US-320-1228, GS-US-320-1382, GS-US-320-1615

a　Phase 1 studies included those studies conducted with the TAF as a single agent only.
Source: m2.7.4, Table 1

5.2　臨床試験における安全性に関する結果の要約

5.2.1　曝露量及び試験対象集団

TAF の臨床プログラムにおいて、計 1272 例の被験者が、TAF 25 mg を少なくとも 1 回投与され、これには TAF の第 3 相試験における 866 例及び TAF 単剤による第 1 相試験における 406 例が含まれる（第 2.7.4.1.2 項）。

GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験を併合した安全性解析では、1298 例が治験薬を少なくとも 1 回投与され、内訳は TAF 群 866 例、TDF 群 432 例であった。曝露期間の中央値［第 1 四分位点（Q1）、第 3 四分位点（Q3）］は両群間で同程度であり、TAF 群 56.1（48.1、64.4）週間、TDF 群 56.1（48.1、64.7）週間であった。盲検下での治験薬の投与中止理由は両群間で類似してお

り、よくみられた早期中止理由は同意撤回（TAF 群及び TDF 群ともに 1.6%）、有害事象（TAF 群 1.0%、TDF 群 1.2%）、追跡不能（TAF 群及び TDF 群ともに 0.7%）であった。早期中止までの期間の Kaplan-Meier 推定値において、両群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

人口統計学的及び被験者のベースラインの特性は両群間で概ね類似していた（第 2.7.4.1.3 項）。被験者の大部分が男性（63.1%）及びアジア系（78.6%）であった。黒人又はアフリカ系米国人の被験者は TAF 第 3 相安全性評価集団の 1.0%のみであった。黒人又はアフリカ系米国人の被験者の割合が低かったことは、アフリカ以外の地域での HBV の疫学と一致している{38722}, {38723}。ベースラインでの年齢の中央値は 40 歳（範囲：18～80 歳）であり、被験者の 25.1%が 50 歳以上であった。

予期されたように、ベースラインの HBV DNA 量の中央値（Q1、Q3）は、GS-US-320-0108 試験の HBe 抗原陰性被験者［5.7（4.9、6.7）$\log_{10}$ IU/mL］の方が、GS-US-320-0110 試験の HBe 抗原陽性被験者［7.9（6.9、8.6）$\log_{10}$ IU/mL］に比べて低かった（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 6 及び m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 6）。GS-US-320-0108 試験では被験者の 4.0%のみがベースラインで HBV DNA 量 8 $\log_{10}$ IU/mL 以上であり、対象被験者集団と一致していた。一方、GS-US-320-0110 試験では被験者の 47.4%がベースラインで HBV DNA 量 8 $\log_{10}$ IU/mL 以上であった。

ベースラインの ALT 値はほとんどの被験者で基準値上限（ULN）を上回っており、中央検査機関及び AASLD の基準（ULN は男性 30 U/L、女性 19 U/L）でそれぞれ 89.5%及び 98.3%が ULN を上回っていた{26899}, {37770}（TAF Week 48 ISS, Table 3）。両群ともに、すべての主要な HBV ジェノタイプ（ジェノタイプ A～D）が認められた。全体では、被験者の 24.6%が経口ヌクレオシド又はヌクレオチドによる治療歴を有していた。平均 FibroTest スコアは両群間で同程度であり、TAF 群の 9.0%及び TDF 群の 10.0%でベースラインのスコアが 0.75 以上（肝線維化の重症度分類 Metavir F4 に相当）であった。ベースラインの FibroTest スコアの結果と一致して、TAF 群の 10.2%及び TDF 群の 11.7%の被験者が肝硬変の病歴を有していた。

TAF の国内開発及び承認申請を裏付けるため、ギリアド社は 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。両試験で日本人集団として 73 例がランダム化され、73 例全例が治験薬を少なくとも 1 回投与された（TAF 群 56 例、TDF 群 17 例）。Week 48 のデータカットオフ日の時点で、計 70 例（TAF 群 94.6%、53 例；TDF 群 100%、17 例）が二重盲検下で治験薬投与を継続していた。ランダム化され、治験薬を投与された 73 例のうち、3 例（4.1%）が盲検下での治験薬投与を中止し、Week 48 のデータカットオフ日以前に試験を中止した（TAF 群 5.4%、3 例；TDF 群 0 例）。盲検下での治験薬投与及び試験の中止理由は、有害事象、妊娠及び有効性の欠如であった（第 2.7.4.1.2.2 項）。

日本人集団における年齢の中央値は、TAF 群で 43 歳（範囲：25～64 歳）、TDF 群で 42 歳（範囲：31～67 歳）であり、65 歳以上の被験者の割合は、TAF 群 0%、TDF 群 5.9%であった。被験者の大半が男性（TAF 群 58.9%、TDF 群 64.7%）であった。ベースライン時の HBV DNA 量の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群 7.5（5.6、8.2）$\log_{10}$ IU/mL 及び TDF 群 6.6（5.4、7.7）$\log_{10}$ IU/mL であった。両群の大半の被験者がベースライン時の HBV DNA 量が 4 $\log_{10}$ IU/mL 以上であり（TAF 群 91.1%；TDF 群 100%）、28.8%（21 例）の被験者が 8 $\log_{10}$ IU/mL 以上であった（TAF 群 32.1%、

18 例;TDF 群 17.6%、3 例)。被験者の大半はベースライン時の ALT 値が中央検査機関の ULN（TAF 群 98.2% ; TDF 群 88.2%)、AASLD の ULN（TAF 群 98.2% ; TDF 群 100%）を上回っていた。ベースラインでは、TAF 群では 0 例及び TDF 群の 8.3%（1 例）に肝硬変の病歴が認められ、TAF 群の 7.1%（4 例）及び TDF 群の 17.6%（3 例）の被験者が FibroTest で肝硬変を示唆する（すなわち Metavir スコア F4 に相当する）0.75 以上のスコアを示した。第 3 相試験の日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、第 2.7.4.1.3 項に示す。

TAF の曝露量及び試験対象集団については、第 2.7.4.1.2 項及び第 2.7.4.1.3 項でそれぞれ詳述した。

5.2.2　有害事象の解析

全体的な安全性評価計画については第 2.7.4.1.1 項に示した。本概括評価資料で説明するすべての有害事象は、特に記載のない限り、試験治療下で発現した有害事象を対象としており、「有害事象」と称する。臨床的有害事象（非重篤又は重篤を問わず）の因果関係の評価は、治験実施医療機関の治験担当医師による判定に基づいた。

5.2.2.1　TAF の第 3 相安全性評価集団における有害事象の解析

表 2.5.5 - 2 に有害事象の全体的な要約を投与群別に示す。重篤な有害事象を含め、有害事象の種類、発現頻度及び重症度は両群間で類似していた。治験薬と関連のある有害事象及び治験薬の早期中止に至った有害事象の発現頻度は低く、治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した重篤な有害事象は認められなかった。試験治療下での死亡は認められなかった。試験治療下外で 2 例の死亡がみられた。これらの死亡例については、以下の 5.2.2.2 項（及び第 2.7.4.2.1.2 項）で詳述する。

有害事象の大部分が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の有害事象は TAF 群の 4.5%及び TDF 群の 3.9%でのみ発現した。Grade 4 の有害事象は認められなかった。

表 2.5.5 - 2　GS-US-320-0108 及びGS-US-320-0110 試験: 有害事象の全体的な要約（安全性解析対象集団）

Subjects Experiencing Any, n (%)	GS-US-320-0108 and GS-US-320-0110	
	TAF 25 mg (N = 866)	TDF 300 mg (N = 432)
AE	608 (70.2%)	291 (67.4%)
Grade 3 or 4 AE	39 (4.5%)	17 (3.9%)
Study Drug-Related AE	123 (14.2%)	68 (15.7%)
Grade 3 or 4 Study Drug-Related AE	6 (0.7%)	2 (0.5%)
SAE	36 (4.2%)	21 (4.9%)
Study Drug-Related SAE	0	0
AE Leading to Premature Study Drugs Discontinuation	9 (1.0%)	5 (1.2%)
Any AE Leading to Dose Modification or Study Drug Interruption	17 (2.0%)	7 (1.6%)
Treatment-Emergent Death	0	0

Adverse events were mapped according to MedDRA Version 18.
Source: TAF Week 48 ISS, Table 6

有害事象の発現頻度及び種類は両群間で類似していた。最も多く報告された有害事象（上位 3 事象）は、TAF 群では上気道感染（9.9%、86 例）、鼻咽頭炎（9.9%、86 例）及び頭痛（9.5%、82 例）、TDF 群では頭痛（8.3%、36 例）、上気道感染（7.4%、32 例）及び鼻咽頭炎（7.2%、31 例）であった（第 2.7.4.2.1.1.2.1 項）

日本人集団では、TAF 群の 94.6%（56 例中 53 例）及び TDF 群の 88.2%（17 例中 15 例）に有害事象が発現した。大半の有害事象が Grade 1 又は 2 であり、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。重篤な有害事象は TAF 群の 5.4%（3 例）に発現し、TDF 群では認められなかった。日本人集団での死亡例はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は TAF 群の 1.8%（1 例）に発現し、TDF 群では認められなかった。日本人集団における有害事象の全体的な要約を第 2.7.4.2.1.1.1.2 項に示す。

5.2.2.2　死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止

治験薬投与中止後に 2 例が死亡したが、いずれも試験治療下外での発現であった（第 2.7.4.2.1.2 項）。1 例は TAF 群で、H1N1 インフルエンザに感染し、治験薬最終投与 3 日後の Day 100 に心肺停止により死亡した。死亡に先立ち、敗血症を伴う肺臓炎、急性腎不全、肝性脳症及び呼吸不全の発現がみられた。他の 1 例は TDF 群で、治験薬最終投与 9 日後の Day 392 に肝細胞癌により死亡した。

重篤な有害事象を発現した被験者の割合は両群間で同程度であり、TAF 群で 4.2%（866 例中 36 例）、TDF 群で 4.9%（432 例中 21 例）であった（第 2.7.4.2.1.3 項）。治験担当医師により治験薬と

関連ありと判定された重篤な有害事象はなかった。いずれかの投与群において発現頻度が 1%を上回った重篤な有害事象は肝細胞癌のみであり、TAF 群で 0.1%（866 例中 1 例）、TDF 群で 1.2%（432 例中 5 例）であった。肝細胞癌の発現頻度について TAF 群と TDF 群の間で統計学的に有意な差が認められた（p = 0.017）。肝細胞癌を発現した被験者については、第 2.7.4.2.1.5.4 項で詳述する。

治験薬の早期中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は両群間で同程度であり、TAF 群で 1.0%（866 例中 9 例）、TDF 群で 1.2%（432 例中 5 例）であった（第 2.7.4.2.1.4 項）。いずれかの投与群において 2 例以上で発現した治験薬の早期中止に至った有害事象は、肝細胞癌と悪心のみであった。

日本人集団では死亡例はなかった。重篤な有害事象は TAF 群の 5.4%（3 例）に発現し、TDF 群では認められなかった。重篤な有害事象のうち、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された事象はなかった。TAF 群での重篤な有害事象は、半月板損傷、肝細胞癌及び尿管結石（各 1.8%、1 例）であった。TAF 群の 1 例が、肝細胞癌の重篤な有害事象のため治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止に至った有害事象は TAF 群の 1.8%（1 例）に発現し、TDF 群では認められなかった。TAF 群に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、重篤な有害事象として報告された肝細胞癌であった（第 2.7.4.2.1.2 項、第 2.7.4.2.1.3 項及び第 2.7.4.2.1.4 項）。

5.2.3　臨床検査値異常

5.2.3.1　TAF の第 3 相安全性評価集団における臨床検査値異常の解析

血液学的又は生化学検査項目の中央値について、各群内での臨床的に重要なベースラインからの変化又は群間差は認められず、これらの検査項目の中央値は正常範囲内であった（第 2.7.4.3.1 項及び第 2.7.4.3.2 項）。

大部分の被験者で少なくとも 1 件の臨床検査値異常がみられ、TAF 群で 94.8%、TDF 群で 91.1%であった（第 2.7.4.3.3 項）。臨床検査値異常の大部分が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常がみられた被験者の割合は両群間で同程度であった（TAF 群 31.3%、TDF 群 29.4%）。両群ともに 5%を上回る被験者でみられた Grade 3 又は 4 の生化学検査値異常は ALT 増加［TAF 群 8.1%（859 例中 70 例）、TDF 群 9.3%（428 例中 40 例）］であった。それに加え、TDF 群の 5%を上回る被験者で Grade 3 又は 4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加［TAF 群 3.3%（859 例中 28 例）、TDF 群 5.4%（428 例中 23 例）］がみられた。両群ともに 1%を上回る被験者でみられた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常はなかった。

日本人集団では、ほとんどの被験者で Grade 1 以上の臨床検査値異常が少なくとも 1 件認められた（TAF 群 96.4%、56 例中 54 例；TDF 群 100%、17 例中 17 例）。大半の被験者では、異常値の最悪重症度は Grade 1 又は 2 であった（TAF 群 75.0%、42 例；TDF 群 64.7%、11 例）。Grade 3 の臨床検査値異常は、TAF 群の 21.4%（12 例）、TDF 群の 35.3%（6 例）に認められた。Grade 4 の臨床検査値異常は、いずれの投与群でも認められなかった（第 2.7.4.3.3.2 項）。

5.2.3.2　　TAF の第 3 相安全性評価集団における肝機能検査値異常の解析

肝機能検査値異常の発現頻度は、TAF 群の方が TDF 群よりも概して低かった（第 2.7.4.3.4 項）。Grade 1 以上の肝機能検査値異常は、ALT 増加（TAF 群 22.8%、TDF 群 30.4%）、AST 増加（TAF 群 22.2%、TDF 群 25.2%）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加（TAF 群 7.5%、TDF 群 10.0%）、アルカリホスファターゼ増加（TAF 群 2.2%、TDF 群 5.4%）及びアルブミン減少（TAF 群 0.9%、TDF 群 1.9%）であった。総ビリルビン増加が発現した被験者の割合は、TAF 群（12.7%）の方が TDF 群（10.0%）よりも高かった。両群ともに、肝機能検査値異常の大部分が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の ALT 異常及び Grade 3 又は 4 の AST 異常がみられた被験者の割合は、TAF 群の方が TDF 群よりも数値的に低かった。Grade 3 又は 4 の ALT 異常の発現率は TAF 群 8.1%、TDF 群 9.3%、Grade 3 又は 4 の AST 異常の発現率は TAF 群 3.3%、TDF 群 5.4%であった。

ALT 増加（症状の有無を問わず、ベースライン値の 2 倍かつ ULN の 10 倍を上回る ALT 値の増加）が TAF 群の 866 例中 16 例（1.8%）、TDF 群の 432 例中 9 例（2.1%）でみられた（TAF Week 48 ISS, Table 22 及び Listing 7）。いくつかの例外を除いて、ALT 増加は治験薬投与後 8 週間以内に散発的に発現しており、治験薬投与中に再発することなく消失した。

ALT 増加がみられた 25 例中 9 例が治験実施計画書に規定した ALT フレアの定義（連続 2 回の来院時に ALT 増加を確認）に合致し、TAF 群で 866 例中 5 例（0.6%）、TDF 群で 432 例中 4 例（0.9%）であった。2 件を除いて、ALT フレアは投与開始後の早期（ベースラインから Week 8 まで）にみられた。9 例中 7 例で ALT フレアは治験薬投与中に再発することなく消失した。概して、ALT フレアがみられた被験者にビリルビン増加は同時にみられなかったが、TDF 群の 1 例でのみ Grade 1 のビリルビン増加がみられた。

日本人集団にみられた Grade 1 以上の肝機能臨床検査値異常は、ALT 増加（TAF 群 16.1%、9 例；TDF 群 23.5%、4 例）、AST 増加（TAF 群 17.9%、10 例；TDF 群 11.8%、2 例）、総ビリルビン増加（TAF 群 7.1%、4 例；TDF 群 11.8%、2 例）、GGT 増加（TAF 群 1.8%、1 例；TDF 群 11.8%、2 例）、アルカリホスファターゼ増加（TAF 群 0 例；TDF 群 5.9%、1 例）及びアルブミン減少（TAF 群 3.6%、2 例；TDF 群 0 例）であった。日本人集団での肝機能臨床検査値異常の多くは、両群ともに最悪重症度で Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の肝機能臨床検査値異常が ALT（TAF 群 7.1%、4 例；TDF 群 5.9%、1 例）及び AST（TAF 群 1.8%、1 例；TDF 群 0 例）で認められた。Grade 3 の総ビリルビン増加はいずれの投与群でも認められなかった。Grade 4 の肝機能臨床検査値異常はいずれの投与群でも認められなかった。日本人集団において、肝臓の有害事象に関連した肝機能臨床検査値異常は、いずれの投与群でも認められなかった（第 2.7.4.3.4.2 項）。

5.2.3.3　　脂質代謝検査項目

表 2.5.5 - 3 に、空腹時の脂質パラメータの測定値を示す。TAF 群では、ベースラインから Week 48 にかけて総コレステロール及び HDL コレステロール（中央値）の減少、空腹時の直接 LDL コレステロール及びトリグリセリド（中央値）の増加がみられた。一方、TDF 群ではベースラインから Week 48 にかけて全項目で減少がみられた。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（中央値）に、TAF 群と TDF 群の間で統計学的に有意な差がみられた（p < 0.001）。総コレステロール／HDL 比のベースラインからの変化量（中央値）は、TAF 群と TDF 群で同一であった（両群間の差 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いる。これらの TDF による脂質への作用と 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中央値の変化は臨床的に重要とみなされず、Grade 3 の空腹時脂質パラメータの増加を認めた被験者に、脂質異常に関連した臨床的有害事象はみられなかった。

表 2.5.5 - 3　GS-US-320-0108 及びGS-US-320-0110 試験: Week 48 時点の空腹時脂質パラメータの結果（安全性解析対象集団）

	Median Change From Baseline (Q1, Q3)				
Fasting Metabolic Assessment[a]	**N**	**TAF 25 mg (N = 866)**	**N**	**TDF 300 mg (N = 432)**	**P-Value[b]**
Total Cholesterol (mg/dL)	772	−2 (−17, 17)	394	−24 (−42, −6)	< 0.001
Direct LDL Cholesterol (mg/dL)	772	4 (−9, 20)	394	−9 (−25, 5)	< 0.001
HDL Cholesterol (mg/dL)	771	−3 (−10, 2)	394	−9 (−17, −3)	< 0.001
Total Cholesterol to HDL Ratio	771	0.2 (−0.1, 0.5)	394	0.2 (−0.2, 0.5)	0.16
Triglycerides (mg/dL)	773	6 (−13, 26)	394	−7 (−27, 10)	< 0.001

a　Only laboratory measurements under fasting status were summarized.
b　P-values were from the 2-sided Wilcoxon rank sum test to compare the 2 treatment groups.
Source: TAF Week 48 ISS, Tables 39.1.1, 39.2.1, 39.3.1, 39.4.1, and 39.5

日本人集団の TAF 群で認められた総コレステロール、LDL、HDL 及びトリグリセリドの中央値の変化は臨床的に重要とみなされず、Grade 3 の空腹時脂質パラメータの増加が認められた被験者には脂質異常に関連した有害事象の発現はみられなかった。日本人集団に認められた脂質代謝検査パラメータ異常に関する詳細な要約は、第 2.7.4.3.5.2 項に示す。

5.2.4　骨の安全性の解析

表 2.5.5 - 4 に、Week 48 時点の骨密度（BMD）の結果を示す。GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験において、寛骨及び脊椎の BMD のベースラインからの変化率は、多重性の調整により重み付けをつけて α を制御した安全性評価項目で第一及び第二の主要な評価項目であった。寛骨及び脊椎の BMD のベースラインからの平均低下率は、TAF 群の方が TDF 群よりも小さかった

（p < 0.001）。寛骨 BMD が 3%を上回って低下した被験者の割合は、TAF 群の方が TDF 群よりも少なかった（TAF 群 8.4%、TDF 群 26.7%）。同様に、脊椎 BMD が 3%を上回って低下した被験者の割合は、TAF 群の方が TDF 群よりも少なかった（TAF 群 19.5%、TDF 群 38.1%）。Week 48 時点において、寛骨 BMD が 7%以上低下した被験者の割合（TAF 群 0.4%、TDF 群 2.0%）及び脊椎 BMD が 5%以上低下した被験者の割合（TAF 群 6.3%、TDF 群 20.4%）は、TAF 群の方が TDF 群よりも少なかった（第 2.7.4.2.1.5.1.4 項）。

表 2.5.5 - 4　GS-US-320-0108 及びGS-US-320-0110 試験: Week 48 時点の骨密度の結果（寛骨DXA解析対象集団及び脊椎DXA解析対象集団）

	N	TAF 25 mg	N	TDF 300 mg
Hip DXA Analysis Set				
Mean (SD) Percent Change in Hip BMD	807	−0.163 (2.2437)	404	−1.860 (2.4525)
P-Value[a]	< 0.001			
Difference in LSM	1.697 (1.420, 1.974)			
Subjects with > 3% Decrease in Hip BMD, n (%)	807	68 (8.4%)	404	108 (26.7%)
P-Value[b]	< 0.001			
Subjects with > 3% Increase in Hip BMD, n (%)	807	55 (6.8%)	404	8 (2.0%)
P-Value[b]	< 0.001			
Subjects with no Decrease (≥ Zero %Change) in Hip BMD, n (%)	807	383 (47.5%)	404	83 (20.5%)
Spine DXA Analysis Set				
Mean (SD) Percent Change in Spine BMD	814	−0.570 (2.9147)	407	−2.366 (3.2051)
P-Value[a]	< 0.001			
Difference in LSM	1.796 (1.437, 2.155)			
Subjects with > 3% Decrease in Spine BMD, n (%)	814	159 (19.5%)	407	155 (38.1%)
P-Value[b]	< 0.001			
Subjects with > 3% Increase in Spine BMD, n (%)	814	89 (10.9%)	407	11 (2.7%)
P-Value[b]	< 0.001			
Subjects with no Decrease (≥ Zero %Change) in Spine BMD, n (%)	814	331 (40.7%)	407	89 (21.9%)

DXA = dual-energy x-ray absorptiometry; LSM = least-squares mean
a　P-values, difference in least squares means, and its 95% CI were from the ANOVA model including treatment as a fixed effect.
b　P-values were calculated from the Cochran-Mantel-Haenszel test for ordinal data (row mean scores differ statistic was used).
Source: TAF Week 48 ISS, Tables 23.1.2, 23.2.2, 25.1, and 25.2 and Request 7633 Tables 2.1 and 2.2

TAF 群の 866 例中 6 例（0.7%）、TDF 群の 432 例中 1 例（0.2%）で骨折の事象が報告された（第 2.7.4.2.1.5.1.3 項）。骨折が発現した 7 例のうち 6 例が外傷によるもので、TAF 群で発現した残りの

1 例は CT スキャン検査で偶然見つかった脊椎圧迫骨折であった。骨折の有害事象はすべて治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止に至ったものはなかった。

以上に加え、ベースラインから Week 48 までの骨バイオマーカーの変化についても検討した。TAF 群では、骨吸収バイオマーカーである I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTX）、骨形成バイオマーカーであるプロコラーゲン 1 型 N 末端プロペプチド（P1NP）及び骨型アルカリホスファターゼ（bsAP）の変化率（中央値）でベースラインからの低下が認められたが、骨形成バイオマーカーであるオステオカルシン（OC）についてはベースラインからの変化は特に認められなかった（第 2.7.4.2.1.5.1.6 項）。一方、TDF 群では、副甲状腺ホルモンを含め 5 つのパラメータのすべてが、変化率（中央値）でベースラインからの増加がみられた。ベースラインからの変化率の中央値は、副甲状腺ホルモンを除く 4 つのパラメータで TAF 群の方が TDF 群よりも小さかった（Week 48 時点の群間差 $p < 0.001$）。副甲状腺ホルモンのベースラインからの増加率は、TAF 群の方が TDF 群よりも小さかった（$p = 0.011$）。

日本人集団では、いずれの投与群でも骨折イベント又は骨関連イベントは発現しなかった。日本人集団では、寛骨及び脊椎 BMD のいずれも、平均変化率は TAF 群の方が TDF 群よりも小さかった。Week 48 時点におけるベースラインからの平均（SD）変化率は以下のとおりであった。

- 寛骨：TAF 群 −0.619%（1.9573%）；TDF 群 −1.883%（2.3438%）
- 脊椎：TAF 群 −0.653%（2.6122%）；TDF 群 −2.178%（2.0109%）

日本人集団を含む骨の安全性についての詳細な要約は、第 2.7.4.2.1.5.1 項に示した。

5.2.5　腎の安全性の解析

腎の重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った腎の有害事象が発現した被験者は認められなかった（第 2.7.4.2.1.5.2.3 項）。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。両事象はいずれ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、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。当該被験者はその後死亡した。詳細は 5.2.2.2 項に記載した。

表 2.5.5 - 5 に、Week 48 時点の腎機能の測定結果を示す。GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験で、血清クレアチニンのベースラインから Week 48 までの変化は、α を制御した安全性評価項目で第三の主要な評価項目であった。両群において血清クレアチニンのベースラインからの平均変化量（SD）に増加が認められ、TAF 群では 0.010（0.1140）mg/dL、TDF 群では 0.024（0.0974）mg/dL の上昇であった。増加量に TAF 群と TDF 群で有意な差がみられ、TAF 群の方が小さかった（$p = 0.012$）。

GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験で、Week 48 までに試験治療下での蛋白尿（ディップスティック尿検査による）は、α を制御した安全性評価項目で第四の主要な評価項目であった。ディップスティック尿検査で少なくとも 1 回 Grade 1 以上の蛋白尿が記録された被験者の割合は、

両群間で同程度であり（TAF 群 24.7%、TDF 群 21.4%）、大部分が Grade 1 であった。TAF 群の 5 例（0.6%）及び TDF 群の 3 例（0.7%）で蛋白尿の有害事象がみられたが、重症度はすべて Grade 1 であった。

Cockcroft-Gault 式で算出した推定糸球体濾過率（$eGFR_{CG}$）のベースラインから Week 48 までの低下量（中央値）は、TAF 群の方が TDF 群よりも小さかった（$p < 0.001$）。慢性腎臓病疫学共同研究（Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration）のクレアチニン式で算出した eGFR（$eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ creatinine}$）のベースラインから Week 48 までの変化量についても両群間で差が認められ、TAF 群の方が TDF 群よりも小さかった（$p = 0.007$）。

TAF 群と TDF 群の間での有意な差は、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（中央値）でも認められた（$p = 0.010$）。しかし、蛋白尿の他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）では、ベースラインから Week 48 までの変化率（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 β2 ミクログロブリン／クレアチニン比のベースラインから Week 48 までの変化率（中央値）では、TAF 群では減少、TDF 群では増加を示した（$p < 0.001$）。

表 2.5.5 - 5　GS-US-320-0108 及びGS-US-320-0110 試験: Week 48 週時点の腎機能の測定結果（安全性解析対象集団）

Parameter	N	TAF 25 mg	N	TDF 300 mg	P-Value
Mean (SD) Change from Baseline in Serum Creatinine (mg/dL)	828	0.010 (0.1140)	418	0.024 (0.0974)	0.012[a]
Proteinuria by Urine Dipstick, n (%)[b]	859	212 (24.7%)	426	91 (21.4%)	0.26[c]
Median (Q1, Q3) Change from Baseline in $eGFR_{CG}$ (mL/min)	827	−1.2 (−8.4, 7.5)	417	−5.4 (−12.0, 3.0)	< 0.001[b]
Median (Q1, Q3) Change from Baseline in $eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ Creatinine}$ (mL/min/1.73m^2)	828	−1.2 (−5.6, 3.4)	418	−2.2 (−7.0, 2.0)	0.007[b]
Median Percentage Change (%) (Q1, Q3)					
UPCR (mg/g)	827	6.0 (−31.0, 57.6)	414	16.5 (−21.6, 72.4)	0.010[b]
UACR (mg/g)	828	6.9 (−25.8, 46.7)	416	12.2 (−21.0, 63.5)	0.073[b]
Urine RBP to Creatinine Ratio (µg/g)	827	−0.3 (−23.2, 33.3)	414	25.1 (−7.9, 73.2)	< 0.001[b]
Urine Beta-2-microglobulin to Creatinine Ratio (µg/g)	820	−3.5 (−34.3, 32.0)	412	37.9 (−4.6, 152.4)	< 0.001[b]

a　P-values for changes from baseline at postbaseline visits were from the ANCOVA model including treatment as a fixed effect and baseline serum creatinine as a covariate.
b　P-values were from the 2-sided Wilcoxon rank sum test to compare the 2 treatment groups.
c　P-values were from rank ANCOVA adjusting for baseline toxicity grade for treatment comparison.
Source: TAF Week 48 ISS, Tables 31.2, 32.1, 32.2, 33, 34.1, 34.2, 34.3, and 34.4

日本人集団では、腎の重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った腎の有害事象は認められなかった。近位腎尿細管症（ファンコニー症候群を含む）は認められず、また、腎機能障害、腎不全又は急性腎不全の有害事象も認められなかった。日本人集団で血清クレアチニンのベースラインから Week 48 までの平均（SD）変化量は、TAF 群で 0.006（0.0720）mg/dL、TDF 群で 0.061（0.0938）mg/dL であった。Grade 1 以上の血清クレアチニン値の異常は認められなかった。日本人集団で、二重盲検期にディップスティック尿検査による Grade 1 以上の蛋白尿が少なくとも 1 回報告された被験者の割合は、TAF 群 39.3%（56 例中 22 例）、TDF 群 23.5%（17 例中 4 例）であり、そのほとんどは Grade 1 であった（TAF 群 22 例 20 例、TDF 群 4 例中 3 例）。

日本人集団を含む腎の安全性についての詳細な要約は、第 2.7.4.2.1.5.2 項に示した。

5.3　特別な患者集団における安全性

5.3.1　人口統計学的要因別の安全性

有害事象及び臨床検査値異常について、性別、年齢、人種、ベースラインの ALT 値、HBV DNA 量、線維化スコア（FibroTest）、OAV による治療歴の有無及び地域別に評価した。

TAF の第 3 相安全性評価集団には、男性が女性よりも多く含まれ、男性被験者での有害事象（全 Grade）の発現率は、女性被験者に比べて低かった。ただし、男女別での有害事象の発現率は、両群間で同程度であった（第 2.7.4.5.1.1 項）。両群ともに、個々の有害事象は男女間で概して類似していた。また、有害事象の発現率は、両群ともに 50 歳未満と 50 歳以上の被験者で同程度であった（第 2.7.4.5.1.2 項）。概して、年齢別にみた個々の有害事象の発現率は、両群間で同程度であった。TAF の第 3 相安全性評価集団の被験者の大部分（78.6%）がアジア系であった。白人の被験者の割合は TAF の第 3 相安全性評価集団の 19.6%であり、その他の人種はいずれも 1.0%以下であった。アジア系又は白人の被験者が圧倒的多数であることを考慮して、人種別の有害事象の解析では「アジア系」と「アジア系以外」の部分集団に分類した。有害事象の発現率は、両群ともに、アジア系又はアジア系以外で同程度であった（第 2.7.4.5.1.3 項）。人種別にみた個々の有害事象の発現率は、両群間で概して同程度であった。

ベースラインの ALT 値が正常又は高値（ULN 以下又は ULN 超）の被験者における有害事象の発現率は、両群ともに同程度であった（第 2.7.4.5.1.4 項）。ベースラインの ALT 値は大部分の被験者で ULN を上回り、中央検査機関及び AASLD の基準（ULN は男性 30 U/L、女性 19 U/L）ではそれぞれ 89.5%及び 98.3%であった{26899}, {37770}（TAF Week 48 ISS, Table 3）。このように、ベースラインで ALT 値が正常であった被験者数（136 例）が比較的少なく、特に TDF 群（43 例）では顕著であったため、結果の解釈には制限を伴う（TAF Week 48 ISS, Table 3）。ベースラインの HBV DNA 量が 8 $\log_{10}$ IU/mL 未満又は 8 $\log_{10}$ IU/mL 以上の被験者における有害事象の発現率は、両群ともに同程度であった（第 2.7.4.5.1.5 項）。ベースラインの HBV DNA 量別にみた個々の有害事象の発現率は、両群間で概して同程度であった。ベースラインの FibroTest スコア別に評価した有害事象の発現率は、両群間で概して同程度であった。ただし、TDF 群の FibroTest スコアが高値（0.75 以上）の被験者では TAF 群より有害事象の発現率が高かった（78.6% vs 64.5%）。しかし、

この結果の解釈には、ベースラインで FibroTest スコアが 0.75 以上であった被験者数が比較的少なかったことから制限を伴う（第 2.7.4.5.1.6 項）。

OAV による治療歴の有無別での有害事象の発現率は、両群ともに同程度であった（第 2.7.4.5.2.1 項）。OAV の治療歴の有無別にみた個々の有害事象の発現率は、両群間で概して同程度であった。TAF の安全性プロファイルに対する地域の影響を評価するために、3 つの部分集団（東アジア又は東アジア以外、欧州又は欧州以外、北米又は北米以外）について解析を行った。地域別での有害事象の発現率は、両群ともに同程度であった（第 2.7.4.5.2.2 項）。地域別にみた個々の有害事象の発現率は、両群間で概して同程度であった。

母集団 PK 解析において、年齢又は人種は TAF の曝露量に影響を及ぼさず、母集団 PK 解析に基づく統計学的に有意な又は臨床的に重要な共変量として特定されなかった（第 2.7.2.3.2.2 項）。TAF 及び TFV の PK パラメータに対する性別（女性）の影響は統計学的に有意であった。しかし、TAF 及び TFV の曝露量の範囲は男女間で同程度であった。したがって、性別と TAF 及び TFV の曝露量の間で認められた相関は、臨床的に重要でないと考えられる。

5.3.1.1　ベースラインの HBV DNA 量別の安全性

骨に関する評価項目の寛骨及び脊椎の BMD の変化を、ベースラインの HBV DNA 量の低値及び高値（GS-US-320-0108 試験では 7 $\log_{10}$ IU/mL 未満又は 7 $\log_{10}$ IU/mL 以上、GS-US-320-0110 試験では 8 $\log_{10}$ IU/mL 未満又は 8 $\log_{10}$ IU/mL 以上）別に評価したところ、TAF 群では TDF 群と比べて脊椎及び寛骨 BMD に対する顕著なベネフィットが認められ、TAF 群ではベースラインの HBV DNA 量にかかわらず、ベースラインから Week 48 までの脊椎及び寛骨の BMD において同程度の変化量が認められた（第 2.7.4.5.1.5 項）。

腎に関する評価項目の血清クレアチニン及び $eGFR_{CG}$ の変化を、ベースラインの HBV DNA 量の低値及び高値（GS-US-320-0108 試験では 7 $\log_{10}$ IU/mL 未満又は 7 $\log_{10}$ IU/mL 以上、GS-US-320-0110 試験では 8 $\log_{10}$ IU/mL 未満又は 8 $\log_{10}$ IU/mL 以上）別に評価したところ、両試験ともに、ベースラインの HBV DNA 量が高値の被験者における血清クレアチニン及び $eGFR_{CG}$ の変化量は、TAF 群が TDF 群に比べて小さかった（第 2.7.4.5.1.5 項）。

5.3.2　肝機能障害被験者における安全性

TAF 及びその代謝物 TFV の PK、安全性及び忍容性を、肝機能障害を有する被験者を対象とした 2 つの試験で評価した。GS-US-120-0114 試験では、肝硬変を有する軽度又は中等度の肝機能障害の被験者（CPT クラス A 又は B）を対象として、GS-US-320-1615 試験では、肝硬変を有する重度の肝機能障害の被験者（CPT クラス C）を対象として試験を行った。TAF の忍容性は、軽度、中等度又は重度の肝機能障害の被験者及び肝機能正常被験者において、概して良好であった。

GS-US-120-0114 試験では、TAF 25 mg 単回投与後の TAF 又は TFV の PK において、軽度又は中等度の肝機能障害の被験者と肝機能正常の対照被験者の間に臨床的に重要な差は認められなかった。GS-US-320-1615 試験で、重度の肝機能障害の被験者における総 TAF（結合型及び非結合型）

の曝露量（AUC_{last}）は、肝機能正常の対照被験者と比べて 49%低かった。しかし、遊離型 TAF（遊離型 TAF が治療効果と関連している）の曝露量は、重度の肝機能障害の被験者と肝機能正常の対照被験者の間で同程度であった。これらのデータから、重度の肝機能障害の被験者では総 TAF 曝露量が低下するものの、TAF 25 mg の薬理活性に変化はないと予想される（m5.3.3.3.4 GS-US-320-1615 試験、第 13.1.1 項）。

これらの試験の結果から、軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者に対し、TAF の用量調節は不要であることが示唆された。

肝機能障害被験者における安全性のさらなる詳細については、第 2.7.4.5.1.7 項に示した。

5.3.3　腎機能障害被験者における安全性

安全性及び PK データからは、腎機能正常の被験者並びに軽度、中等度又は重度の腎機能障害の被験者に対する用量調節は不要であり、TAF 25 mg の 1 日 1 回投与が支持される。透析が必要な末期腎不全被験者を対象とした PK シミュレーションからも、TAF 25 mg の 1 日 1 回投与が裏付けられており、用量調節は不要である。

GS-US-120-0108 試験は、HBV/HIV 非感染の重度の腎機能障害を有する被験者（$eGFR_{CG}$ が 15 mL/分～29 mL/分で、透析不要の被験者）及び年齢・性別をマッチした正常腎機能（$eGFR_{CG}$ が 90 mL/分以上）の被験者を対象に TAF を単回投与し、TAF 及びその代謝物 TFV の PK 及び安全性を評価した。重度腎機能障害被験者での TAF 及び TFV の全身曝露量は、正常腎機能（推定 CLcr が 90 mL/分以上）の被験者と比べてそれぞれ 1.9 倍及び 5.7 倍高かった（第 2.7.2.3.2.2.5.1 項）。同試験の重度腎機能障害の被験者での血漿中 TFV 曝露量は、腎機能正常の HIV 感染及び HIV 非感染被験者に TDF 300 mg を投与した過去の試験で観察された曝露量の範囲内又はそれ未満であった{35312}, {35559}。

スクリーニング時の $eGFR_{CG}$ が 30 mL/分の低値の被験者を含め、健康被験者及び HIV 感染被験者に TAF を投与した、第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験の併合データによる母集団 PK 解析の結果、ベースラインの eGFR は TAF の PK に影響を及ぼす統計学的に有意又は臨床的に重要な共変量として特定されなかった。さらに、B 型慢性肝炎被験者に TAF を投与した第 3 相試験の併合データによる母集団 PK 解析の結果、ベースラインの $eGFR_{CG}$ は TAF の PK に影響を及ぼす統計学的に有意又は臨床的に重要な共変量ではなかった。したがって、透析を必要とする末期腎不全の被験者において、TAF の曝露量に臨床的に重要な差はみられないと予想される。一方、腎排泄される代謝物 TFV について、透析を必要とする末期腎不全の被験者に TAF 25 mg を 1 日 1 回投与したときの TFV の曝露量を、末期腎不全の被験者に TDF 300 mg を投与した過去の試験における血漿中 TFV の透析によるクリアランスに関する情報を織り込み、TFV に対する母集団 PK モデルを用いてシミュレーションした。週 3 回の透析を必要とする末期腎不全の B 型慢性肝炎被験者における TAF 投与後の TFV の全身曝露量は、腎機能の低下に伴い TFV の排泄が低下していることから、$eGFR_{CG}$ が 30 mL/分以上の被験者を対象に TAF を投与したときよりも高くなると予想される。ただし、TDF の広範な安全性データを考慮すると、透析を必要とする末期腎不全被験者に TAF を投与したとき

の TFV の曝露量は、腎機能正常の患者に TDF を含むレジメンを投与したときの曝露量の範囲であると予想されることから、TAF の用量調節は不要と考えられる。

腎機能障害被験者における安全性の詳細については、第 2.7.4.5.1.8 項に示す。

5.3.4　過量投与

過量投与の場合には、患者での毒性の兆候についてモニタリングを行う必要がある。TAF の過量投与が生じた場合は、患者の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行うこと。血液透析により TAF を効率的に除去できる可能性があり、除去率は約 54%とされる（第 2.7.4.5.5 項）。

5.3.5　小児での安全性

これまでに、18 歳未満の被験者を対象とした TAF の安全性は検討されていない。

5.3.6　妊婦及び授乳婦での安全性

妊婦又は授乳婦での TAF の安全性は検討されていない。動物試験では、TAF の妊娠、胚・胎児の発生、分娩又は出生後の発生に対する直接的又は間接的な有害作用は認められていない（第 2.6.6.6 項）。動物試験において、TFV の乳汁中への移行が確認されている。TAF がヒトの乳汁中へと移行するか否かについては不明である（第 2.7.4.5.4 項）。

TAF の臨床プログラムでは、これまでに 4 例の妊娠が報告されている。GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験では、TAF 群及び TDF 群で各 2 例が試験中に妊娠した。4 例全例で治験薬投与が中止された。これらの妊娠については、第 2.7.4.5.4 項で詳述する。

5.4　安全性の結果の要約及び結論

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 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（P1NP、bsAP 及び OC）並びに骨吸収マーカー（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）ことからも裏付けられた。

血清クレアチニンの結果は、TAF 群での $eGFR_{CG}$ 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 $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ creatinine}$ 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 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 群の間で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 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 RBP／クレアチニン比及び尿中 β2 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 群の間で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、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 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 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。

また、全体として、日本人集団における安全性の結果は、全体集団での結果と一致しており、TAF の TDF に比較して改善された安全性プロファイルが示された。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　ベネフィット

6.1.1　有効性に関するベネフィット

HBV DNA 抑制を達成し、維持できる強力な抗ウイルス剤を使用することにより、複数の重要なベネフィットが期待される{34610}, {24192}, {37770}。HBV DNA 減少のベネフィットとして、短期的には、血清 ALT 値の正常化、HBe 抗原消失（HBe 抗体へのセロコンバージョンの有無を問わない）及び大部分の患者にみられる壊死性炎症の軽減を主とする肝組織像の改善が挙げられる{13280}。長期的には、TDF による治療を 5 年間受けた B 型慢性肝炎患者で示されたように、長期のウイルス抑制により肝線維化の軽減及び肝硬変の好転がもたらされる{34610}, {24192}。

加えて、肝細胞癌発症や疾患増悪のリスクは血漿ウイルス量の増加に伴い増大する{14287}ことから、抗ウイルス治療の重要な目的の 1 つとして肝細胞癌発症リスクの軽減が挙げられる{38111}, {38580}, {38737}。ETV 及び TDF 等の核酸アナログによる治療を長期間（最長 8 年間）実施した B 型慢性肝炎患者における肝細胞癌の発現率は、未治療で予測される発現率に比べ、大幅に低下した{25942}, {38111}, {38737}。

LAM や ADV 等のより活性の弱い OAV では、長期使用に伴い抗ウイルス耐性出現率は大幅に増加し（LAM 及び ADV の 5 年耐性出現率はそれぞれ 70%及び 29%）、治療による臨床的ベネフィットは減弱又は消失する{2313}, {4596}, {7840}, {20334}。ETV は未治療の患者に対して高い有効性を示し、耐性出現率も極めて低い反面、LAM 不応例又は LAM 耐性例に対する有効性は著しく低下する{10804}。B 型慢性肝炎の治療では、東アジアや欧州をはじめ、多くの国々で LAM が広範に使用されてきた結果、LAM 耐性 HBV が重大な負担となっている{21007}, {38775}。この点において、TDF は B 型慢性肝炎に対して極めて有効であり、LAM 耐性例を含めた 5 年間に及ぶ有効性が確認されている{37746}。また、8 年間の使用経験を通じ、TDF に対する耐性の出現は依然として確認されていない{32026}, {32029}。

TAF 及び TDF は、HBV に対して同一の細胞内活性物質（TFV-DP）により作用を示す。TAF 25 mg の 1 日 1 回投与は、OAV に対する既治療の患者を含め、HBe 抗原陰性及び HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎被験者に対して高い HBV DNA 抑制率を示した。HBV DNA 量 29 IU/mL 未満の被験者の割合を指標としたとき、両試験とも Week 48 時点において、TAF 25 mg 1 日 1 回投与の有効性は TDF 300 mg 1 日 1 回投与に対し非劣性であった。また、これら 2 つの第 3 相試験において TAF 投与中のウイルス学的ブレイクスルー発現率は低く、Week 48 時点で TAF 又は TDF に対する耐性は認められなかった。Markov 2-state モデルを含む追加解析では、Week 48 以降もウイルス抑制が持続することが示された。

TAF は、中央検査機関及び AASLD 基準によるいずれの評価でも高い ALT 正常化率を示し、AASLD 基準においては TAF 群と TDF 群の間に有意差が認められた。TAF 群での HBe 抗原消失及びセロコンバージョンがみられた被験者の割合は、TDF 群に比べ数値的に高かったが、その差は統計学的に有意ではなかった。48 週間の投与で、HBs 抗原消失が得られた被験者はいずれの投与

群でもわずかであったが、これは TDF による過去のデータとも一致する所見であった{13280}, {32029}。

6.1.2　安全性に関するベネフィット

6.1.2.1　骨の安全性

TDF による治療に伴い BMD の低下がみられ、HBV 及び HIV 感染患者のいずれにおいても報告されている{35312}, {35559}。TDF を 5 年間投与した B 型慢性肝炎患者における寛骨及び脊椎の BMD 平均変化率は、それぞれ−2.54%及び−1.79%の低下であった{37746}。第 3 相試験（GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110）で TAF が投与された B 型慢性肝炎被験者では、寛骨及び脊椎のいずれについても BMD の変化は TDF と比較して大幅に小さかった。さらに、Week 48 時点で寛骨及び脊椎の BMD に 3%を超える低下がみられた被験者の割合は、TAF 群（それぞれ 8.4%及び 19.5%）の方が TDF 群（26.7%及び 38.1%）よりも有意に少なかった（$p < 0.001$）。これらの所見は TAF 群では骨代謝マーカーの変化が僅かであったことからも裏付けられる。長期投与される薬剤である TAF で認められた骨に対するプロファイルの改善は、特に骨粗鬆症性骨疾患のリスクを有する患者や高齢患者では有用と考えられる。

6.1.2.2　腎の安全性

TDF の投与に伴い、近位腎尿細管機能障害又はファンコニー症候群をはじめとする腎関連の有害事象が発現する{35312}, {35559}。B 型慢性肝炎に対する TDF の治療では、腎の安全性に関する臨床検査値（血清クレアチニン、血清リン酸塩、尿蛋白及び尿中ブドウ糖）について、治療開始前及び治療中の定期的なモニタリングが必要とされる。また、TDF を投与中に腎機能障害（$eGFR_{CG} < 50$ mL/min）を来した場合は用量調節が必要となる。

一方、TAF 25 mg による治療では、TDF 300 mg と比較して、腎に対する安全性プロファイルの向上がみられる。腎機能に関する複数の臨床検査項目で有意差が認められ、これは TFV の血中濃度の減少（約 90%）と一致するほか、TAF 含有レジメンが投与された HIV 感染被験者の結果とも類似していた{34827}。TAF の投与では、TDF と比較して血清クレアチニンの変化は小さく、$eGFR_{CG}$ の低下も少なかった。さらに、近位腎尿細管機能障害のマーカーである UPCR、尿中 RBP／クレアチニン比及び尿中 β2-ミクログロブリン／クレアチニン比の Week 48 時点における変化率は、TAF 群の方が TDF 群より小さかった。腎機能障害被験者に対する TAF の投与では、TAF の PK に影響は認められず、TDF 300 mg と比較して TFV の循環濃度は低いことからも、これら患者に対する TAF 25 mg の投与では用量調節の必要はないと考えられる。

6.2　リスク

TAF の投与による臨床的に重要な安全性のシグナルは、検討された集団において特定されていない。

TAF 25 mg 錠に関する重要な不足情報として、現時点で評価されていない患者集団での安全性及び有効性データの不足が挙げられ、これには HBV/HIV-1 重複感染患者並びに小児患者が含まれる。

TAF を含め、あらゆる B 型肝炎治療の既知のリスクとして、治療を中止した場合に肝炎の重度の急性増悪が報告されている。そのため、TAF の投与を中止する患者に対しては、投与終了後少なくとも数ヵ月間は患者の臨床症状及び臨床検査値の観察を十分に行い、経過に応じて B 型肝炎に対する治療を再開する必要がある。また、肝疾患進行例又は肝硬変を有する患者では、治療中止後に肝炎が増悪し、肝の非代償性に移行するおそれがあるため、B 型肝炎に対する治療を中止することは推奨されない。

6.3　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 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。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。TAF 25 mg 錠の申請効能・効果は「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」とし、用法・用量はテノホビル 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

2313 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. Hepatology 1999;30 (2):567-72.（第 5.4.48 項）

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）

4596 Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HWL, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. Gastroenterology 2003;124 (1):105-17.（第 5.4.22 項）

7840 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. N Engl J Med 2004;351 (15):1521-31.（第 5.4.50 項）

7878 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.（第 5.4.69 項）

8461 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. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;39 (4):406-11.（第 5.4.39 項）

9266 Delaney WE, IV, Ray AS, Yang H, Qi X, Xiong S, Zhu Y, et al. Intracellular metabolism and in vitro activity of tenofovir against hepatitis B virus. Antimicrob Agents Chemother 2006;50 (7):2471-7.（第 5.4.20 項）

10415 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.（第 5.4.67 項）

10803 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.（第 5.4.2 項）

10804 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.（第 5.4.82 項）

10928 European Medicines Agency (EMEA). 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.（第 5.4.25 項）

10952 Wright TL. Introduction to chronic hepatitis B infection. Am J Gastroenterol 2006;101:6.（第 5.4.95 項）

13280 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.（第 5.4.59 項）

13628 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.（第 5.4.85 項）

14156 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. Int J Epidemiol 2005;34 (6):1329-39.（第 5.4.37 項）

14165 Van Damme P, Kane M, Meheus A. Integration Of Hepatitis B Vaccination Into National Immunisation Programmes BMJ. 1997 Apr 5;314 (7086):1033-6.（第 5.4.86 項）

14287 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. JAMA 2006;295 (1):65-73.（第 5.4.13 項）

14327 World Health Organization (WHO). Hepatitis B fact sheet 2008. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/print.html（第 5.4.94 項）

15747 Rodrıguez-Novoa S, Labarga P, D'Avolio A, Barreiro P, Albalate 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.（第 5.4.70 項）

16173 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.（第 5.4.84 項）

18286 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.（第 5.4.68 項）

20334 EASL. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012.（第 5.4.23 項）

21007 Zoulim F, Locarnini S. Management of treatment failure in chronic hepatitis B. J Hepatol 2012;56 Suppl 1:S112-22.（第 5.4.98 項）

21545 Williams FM. Clinical significance of esterases in man. Clin Pharmacokinet 1985;10 (5):392-403.（第 5.4.91 項）

21546 Inoue M, Morikawa M, Tsuboi M, Ito Y, Sugiura M. Comparative study of human intestinal and hepatic esterases as related to enzymatic properties and hydrolizing activity for ester-type drugs. Japanese journal of pharmacology 1980;30 (4):529-35.（第 5.4.46 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）

22099 Ikai I, Arii 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. Hepatol Res. 2007 Sep;37(9):676-91.（第 5.4.42 項）

22981 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.（第 5.4.87 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）

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）

25942 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.（第 5.4.96 項）

25984 Chen DS. Hepatitis B vaccination: The key towards elimination and eradication of hepatitis B. J Hepatol. 2009 Apr;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 Jan;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）

27080 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. （第 5.4.52 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）

28154 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.（第 5.4.73 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）

34032 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:（第 5.4.8 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）

35312 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:（第 5.4.31 項）

35559 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:（第 5.4.32 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 Organigation (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）

36771 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.（第 5.4.79 項）

36772 MacLachlan JH, Locarnini S, Cowie BC. Estimating the global prevalence of hepatitis B Lancet. 2015 （第 5.4.53 項）

37224 Gilead Sciences Inc. Genvoya® (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF)) tablets for oral use. US Prescibing Information. November 2015.（第 5.4.30 項）

37574 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.（第 5.4.60 項）

37746 Fung S, Hann HWL, Elkhashab 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. （第 5.4.27 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）

37775 Bristol-Myers Squibb Company. Baraclude (entecavir) tablets, for oral use. US Prescribing Information. Princeton, NJ. August 2015:（第 5.4.7 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）

38036 Gilead Sciences. Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg film-coated tablets. (SmPC). 2015:（第 5.4.34 項）

38111　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. Cancer 2015;121 (20):3631-8.（第 5.4.46 項）

38578　Ministry of Health, Labour and Welfare. Study Group for the Standardization of Treatment of Viral Hepatitis-including Cirrhosis: 2015 Guildelines for the Management of Chronic Hepatitis B [Japanese]. Revised May.　2015.（第 5.4.61 項）

38580　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.（第 5.4.90 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）

38723　Forde KA, Tanapanpanit O, Reddy KR. Hepatitis B and C in African Americans: current status and continued challenges. Clin Gastroenterol Hepatol 2014:1-11.（第 5.4.26 項）

38737　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. Aliment Pharmacol Ther 2014;40 (11-12):1262-9.（第 5.4.16 項）

38775　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. Hepatol Int 2009;3 (3):453-60.（第 5.4.10 項）

39391　一般社団法人日本肝臓学会 肝がん白書 平成 27 年度（第 5.4.100 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）