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）

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

ギリアド・サイエンシズ株式会社

(0000)

目次

1　背景及び概観 9
1.1　製剤開発 9
1.2　溶出性 10
1.3　生体試料中薬物濃度分析法 10
1.3.1　ヒト血漿及び尿中 TAF 並びに TFV の定量 11
1.3.2　ヒト血漿中の併用薬剤の定量 14
1.3.3　分析法のクロスバリデーション 14
2　個々の試験結果の要約 15
2.1　GS-US-292-0103 試験 15
2.2　GS-US-311-1088 試験 18
2.3　GS-US-311-1473 試験 19
3　全試験を通しての結果の比較と解析 21
3.1　バイオアベイラビリティ 21
3.1.1　TAF のバイオアベイラビリティ 21
3.2　食事の影響 21
3.3　考察及び結論 22
4　付録 23
4.1　付録の一覧 23
4.2　生物薬剤学試験の概要表 24
4.3　各試験で用いた生体試料中薬物濃度分析法の概要表 26
4.4　長期保存安定性 35
4.4.1　ヒト血漿及び尿中 TAF 並びに TFV の長期保存安定性 35
4.4.2　他剤存在下におけるヒト血漿中 TAF 及び TFV の長期保存安定性 35
4.4.3　個々の臨床試験での長期保存安定性データの概要表 35
4.5　ヒト血漿中の併用薬剤の定量法 50
4.5.1　ヒト血漿中 17-Desacetyl Norgestimate の定量 50

4.5.2　ヒト血漿中アタザナビルの定量 50
4.5.3　ヒト血漿中カルバマゼピン及びカルバマゼピン-10, 11-エポキシドの定量 51
4.5.4　ヒト血漿中ダルナビルの定量 51
4.5.5　ヒト血漿中ドルテグラビルの定量 51
4.5.6　ヒト血漿中エファビレンツの定量 52
4.5.7　ヒト血漿中エムトリシタビンの定量 53
4.5.8　ヒト血漿中エルビテグラビル及びコビシスタットの定量 53
4.5.9　ヒト血漿中エチニルエストラジオールの定量 54
4.5.10　ヒト血漿中 GS-9883 の定量 55
4.5.11　ヒト血漿中レジパスビルの定量 55
4.5.12　ヒト血漿中ロピナビルの定量 55
4.5.13　ヒト血漿中ミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの定量 56
4.5.14　ヒト血漿中ノルゲストレル及びノルゲスチメートの定量 56
4.5.15　ヒト血漿中リルピビリンの定量 57
4.5.16　ヒト血漿中セルトラリンの定量 58
4.5.17　ヒト血漿中ソホスブビル、GS-566500 及び GS-331007 の定量 58
4.5.18　ヒト血漿中 Velpatasvir の定量 58

表目次

表 2.7.1 - 1　TAF（ロット：[redacted]）の *in vitro* 溶出性 10
表 2.7.1 - 2　ヒト血漿中 TAF の分析法バリデーション結果（[redacted] 60-1115） 11
表 2.7.1 - 3　ヒト血漿中 TFV の分析法バリデーション結果（[redacted] 42-0831） 12
表 2.7.1 - 4　ヒト血漿中 TFV の分析法バリデーション結果（[redacted] 42-1410） 12
表 2.7.1 - 5　ヒト血漿中 TFV の分析法バリデーション結果（[redacted] 60-1116） 12
表 2.7.1 - 6　ヒト血漿中 TFV の分析法バリデーション結果（[redacted] 60-1352） 13
表 2.7.1 - 7　ヒト血漿中 TFV の分析法バリデーション結果（[redacted] 60-1368） 13
表 2.7.1 - 8　ヒト血漿中 TFV の分析法バリデーション結果（[redacted] 60-1435） 13
表 2.7.1 - 9　ヒト尿中 TAF 及び TFV の分析法バリデーション結果（[redacted] 60-1220） 14
表 2.7.1 - 10 TAF の臨床試験で用いられた生体試料中薬物濃度分析法の要約 26
表 2.7.1 - 11 TAF の臨床試験の長期保存安定性データの要約 36
表 2.7.1 - 12 ヒト血漿中 17-Desacetyl Norgestimate の分析法バリデーション結果 50
表 2.7.1 - 13 ヒト血漿中 ATV の分析法バリデーション結果 50
表 2.7.1 - 14 ヒト血漿中 CBZ 及び CBZE の分析法バリデーション結果 51
表 2.7.1 - 15 ヒト血漿中 DRV の分析法バリデーション結果 51
表 2.7.1 - 16 ヒト血漿中 DTG の分析法バリデーション結果 52
表 2.7.1 - 17 ヒト血漿中 EFV の分析法バリデーション結果（[redacted] 42-0827） 52
表 2.7.1 - 18 ヒト血漿中 EFV の分析法バリデーション結果（[redacted] 42-1216） 52
表 2.7.1 - 19 ヒト血漿中 FTC の分析法バリデーション結果（[redacted] 42-0831） 53
表 2.7.1 - 20 ヒト血漿中 FTC の分析法バリデーション結果（[redacted] 42-1410） 53
表 2.7.1 - 21 ヒト血漿中 EVG 及び COBI の分析法バリデーション結果（[redacted] 60-0949） 54
表 2.7.1 - 22 ヒト血漿中 EVG 及び COBI の分析法バリデーション結果（[redacted] 60-1343） 54
表 2.7.1 - 23 ヒト血漿中エチニルエストラジオールの分析法バリデーション結果 54
表 2.7.1 - 24 ヒト血漿中 GS-9883 の分析法バリデーション結果 55
表 2.7.1 - 25 ヒト血漿中 LDV の分析法バリデーション結果 55
表 2.7.1 - 26 ヒト血漿中 LPV の分析法バリデーション結果 56

表 2.7.1 - 27 ヒト血漿中 MDZ 及び 1'-OH-MDZ の分析法バリデーション結果 56

表 2.7.1 - 28 ヒト血漿中ノルゲストレル及びノルゲスチメートの分析法バリデーション結果 57

表 2.7.1 - 29 ヒト血漿中 RPV の分析法バリデーション結果（[redacted] 42-1102） 57

表 2.7.1 - 30 ヒト血漿中 RPV の分析法バリデーション結果（[redacted] 42-1408） 57

表 2.7.1 - 31 ヒト血漿中セルトラリンの分析法バリデーション結果 58

表 2.7.1 - 32 ヒト血漿中 SOF、GS-566500 及び GS-331007 の分析法バリデーション結果 58

表 2.7.1 - 33 ヒト血漿中 VEL の分析法バリデーション結果 59

略号一覧

略号	日本語	英語
1′-OH MDZ	1’-ヒドロキシミダゾラム	midazolam metabolite (1′-hydroxymidazolam)
ATV	アタザナビル	atazanavir
AUC	濃度－時間曲線下面積	area under the concentration curve
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
BA	バイオアベイラビリティ	bioavailability
BCS	生物薬剤学分類システム	Biopharmaceutics Classification System
BE	生物学的同等性	bioequivalence
CBZ	カルバマゼピン	carbamazepine
CBZE	カルバマゼピン-10, 11-エポキシド	carbamazepine 10,11-epoxide
CI	信頼区間	confidence interval
C_{max}	最高血漿中濃度	maximum plasma concentration
COBI	コビシスタット	cobicistat
CSR	治験総括報告書	clinical study report
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
CV	変動係数	coefficient of variation
CYP	シトクロム P450	cytochrome P450 enzyme
DRV	ダルナビル	darunavir
DTG	ドルテグラビル	dolutegravir
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)

略号一覧（続き）

略号	日本語	英語
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（スタリビルド®配合錠）	elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (coformulated; Stribild®)
EFV	エファビレンツ	efavirenz
EVG	エルビテグラビル	elvitegravir
FDC	配合錠	fixed-dose combination
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	エムトリシタビン	emtricitabine
GLSM	幾何最小二乗平均	geometric least-squares mean
HBV	B 型肝炎ウイルス	hepatitis B virus
HIV	ヒト免疫不全ウイルス	human immunodeficiency virus
HIV-1	ヒト免疫不全ウイルス 1 型	human immunodeficiency virus type 1
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)
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー	liquid chromatography/tandem mass spectrometry
LDV	レジパスビル	ledipasvir
LPV	ロピナビル	lopinavir
LTSS	長期保存安定性	long-term storage stability
MDZ	ミダゾラム	midazolam
N[t]RTI	ヌクレオシ（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
PD	薬力学	pharmacodynamic(s)
P-gp	P 糖蛋白	P-glycoprotein
Ph.Eur.	欧州薬局方	European Pharmacopeia
PK	薬物動態	pharmacokinetic(s)
PO	経口投与	orally
QD	1 日 1 回	once daily
[redacted]	-	[redacted]
RE	相対誤差	relative error
RPV	リルピビリン	rilpivirine
RTV	リトナビル	ritonavir

略号一覧（続き）

略号	日本語	英語
SOF	ソホスブビル	sofosbuvir
STR	単一錠剤レジメン	single-tablet regimen
TAF	テノホビル アラフェナミド	tenofovir alafenamide
TDF	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	tenofovir disoproxil fumarate
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}
USP	米国薬局方	United States Pharmacopeia
VEL	-	velpatasvir

1　背景及び概観

テノホビル アラフェナミド（TAF）はテノホビル（TFV）のホスホンアミデートプロドラッグである。テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）は TFV の別のプロドラッグであり、B 型慢性肝疾患の治療を適応とするテノゼット®錠として用いられている。TAF は血漿中で TDF より安定であり、TAF 25 mg の投与により TDF 300 mg（治療用量）と比較して、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［B 型肝炎ウイルス（HBV）感染肝細胞及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染リンパ系細胞］内により高濃度で送達することが可能で、循環血中 TFV 濃度は約 90%低下する［{23907}、{34720}、GS-US-320-0101 試験（第 2.7.2.2.4.1.1 項）、GS-US-120-0104 試験（第 2.7.2.2.3.1.1 項）］。TAF 特有のこの代謝特性により、TDF と比較して改善された安全性プロファイルを示す可能性がある。このコンセプトを支持する結果が未治療のヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）感染被験者 1733 例を対象とした大規模試験ですでに示されており、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（E/C/F/TAF）配合錠（FDC）投与群にランダム化された被験者では、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（E/C/F/TDF）FDC 投与群にランダム化された被験者に比べ、Week 48 での腎臓及び骨に対する影響が有意に軽減していた{34827}。

本項（第 2.7.1 項、生物薬剤学試験及び関連する分析法）は、B 型慢性肝疾患の治療を目的とした TAF の製造販売承認申請のために提出され、TAF の添付文書（案）を支持する生体試料中薬物濃度分析法を要約した。TAF の生物薬剤学的特性は、TAF 単剤、及びエムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド（F/TAF）並びに E/C/F/TAF といった FDC を用いた臨床試験で検討された。

第 2.7.1 項で述べられている臨床試験は、TAF を開発するために実施されたバイオアベイラビリティ（BA）試験（GS-US-292-0103 試験、治験薬：E/C/F/TAF）、生物学的同等性（BE）試験 2 試験（GS-US-311-1088 試験及び GS-US-311-1473 試験、治験薬：F/TAF）である。

TAF、F/TAF 及び E/C/F/TAF 投与後の TAF の薬物動態（PK）に対する食事の影響を評価する試験（GS-US-320-1382 試験、GS-US-311-1386 試験及び GS-US-292-0110 試験）も実施した。その詳細はそれぞれ第 2.7.2.2.6.1.5 項、第 2.7.2.2.6.2.2 項及び第 2.7.2.2.6.4.2 項に示す。

1.1　製剤開発

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。

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。

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。素錠部は、原薬に加えて、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナト

リウム及びステアリン酸マグネシウムを含む。素錠部は、ポリビニルアルコール、酸化チタン、マクロゴール、タルク及び黄色三二酸化鉄を含む懸濁液によってコーティングされている。

市販用製剤は、主要 BE 試験、第 3 相試験及び申請用の安定性バッチで使用される製剤と同一である。製剤処方の詳細は第 3.2.P.1 項の表 1 に示す。

1.2　溶出性

生物薬剤学分類システム（BCS）によれば、TAF は高溶解性、低膜透過性（BCS 3）の化合物である。

市販用製剤の溶出試験は、米国薬局方／欧州薬局方（USP/Ph. Eur.）におけるパドル法の装置（装置 2）を用いて回転速度 75 rpm で実施した。試験液の組成は 50 mmol/L 酢酸ナトリウム緩衝液（pH 4.5）500 mL とし、37ºC で試験した。有効成分の溶出量は、外部標準法を用いて高速液体クロマトグラフィー（検出器：紫外吸光光度計）により測定した。

表 2.7.1 - 1 に要約したとおり、TAF の市販用製剤（ロット：[redacted]）は、30 分以内に TAF の 80%超が溶出するプロファイルを示した。

TAF の溶出プロファイルに関する詳細な情報は第 3.2.P.5.4 項に示す。

表 2.7.1 - 1　　TAF（ロット：[redacted]）の *in vitro* 溶出性

Time (minutes)	% TAF Dissolved
5	66
10	98
15	99
30	99
45	99
60	99

Dissolution condition: 50 mM sodium acetate buffer pH 4.5, 500 mL, 37°C, 75 rpm
Source: m3.2.P.5.4, Table 7

1.3　生体試料中薬物濃度分析法

ヒト血漿及び尿中 TAF 並びに TFV の定量に用いた分析法は 1.3.1 項に示す。TAF 及び TFV と併用した薬剤の定量に用いた分析法は 4.5 項に示す。最新のバリデーション報告書を添付し、そこには初版からこれまでのすべての結果が記載されている。生体試料を分析するときに有効であったバリデーション報告書は、各試験の治験総括報告書（CSR）に添付した。

個々の臨床試験で使用した分析法、バリデーション報告書及び生体試料分析報告書の概要表を 4.3 項に示す。また、個々の臨床試験での長期保存安定性（LTSS）データ、試料採取日、試料分析日、及び最初の試料採取日から最後の試料分析日までの期間の概要表を 4.4.3 項に示す。

すべての試料は LTSS データによって保証された期間内で分析した。期間が長い臨床試験で採取された試料は、確立された LTSS 期間内で複数バッチに分けて分析した。

1.3.1　ヒト血漿及び尿中 TAF 並びに TFV の定量

1.3.1.1　　ヒト血漿中 TAF の定量

ヒト血漿中 TAF を定量するための分析法が[redacted]（[redacted]、Newark、DE、米国）でバリデートされた（第 5.3.1.4.17 項）。ヒト血漿から TAF 及び内標準物質（TAF-d_7）を除タンパク法で抽出した後、正イオン化法による液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー（LC-MS/MS）で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 2 に要約する。

表 2.7.1 - 2　　ヒト血漿中 TAF の分析法バリデーション結果（[redacted]60-1115）

Parameters	TAF
Calibrated Range (ng/mL)	1 to 1000
Interassay Precision Range (%CV)	1.8 to 7.3
Interassay Accuracy Range (%RE)	−3.7 to 6.5
Studies Supported	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-292-0101, GS-US-292-0103, GS-US-292-0110, GS-US-292-1316, GS-US-311-0101, GS-US-311-1088, GS-US-311-1386, GS-US-311-1387, GS-US-311-1388, GS-US-311-1473, GS-US-311-1790, GS-US-320-0101, GS-US-320-0108, GS-US-320-0110, GS-US-320-1228, GS-US-320-1382, GS-US-342-1167, GS-US-320-1615, GS-US-366-1689

CV = coefficient of variation; RE = relative eror
Source: [redacted]60-1115 Amendment 6

1.3.1.2　　ヒト血漿中 TFV の定量

ヒト血漿中 TFV 及びエムトリシタビン（FTC）を同時定量するための分析法が[redacted]で開発及びバリデートされた（第 5.3.1.4.5 項）。FTC のバリデーション結果とその分析法を用いた臨床試験は 4.5.7 項に示す。ヒト血漿から TFV 及び安定同位体である内標準物質（TFV-d_6）を除タンパク法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 3 に要約する。

表 2.7.1 - 3　　ヒト血漿中 TFV の分析法バリデーション結果（[redacted]42-0831）

Parameters	TFV
Calibrated Range (ng/mL)	5 to 3000
Interassay Precision Range (%CV)	2.4 to 6.5
Interassay Accuracy Range (%RE)	−4.7 to 2.0
Studies Supported	GS-US-120-0104, GS-US-292-0101, GS-US-320-0101, GS-US-342-1167

Source: [redacted]42-0831 Amendment 5

その後、ヒト血漿中 TFV 及び FTC を同時定量するための分析法が[redacted]で改良及びバリデートされた（第 5.3.1.4.15 項）。FTC のバリデーション結果と参照された臨床試験は 4.5.7 項に示す。ヒト血漿から TFV 及び安定同位体である内標準物質（TFV-d_6）を除タンパク法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 4 に要約する。

表 2.7.1 - 4　　ヒト血漿中 TFV の分析法バリデーション結果（[redacted]42-1410）

Parameters	TFV
Calibrated Range (ng/mL)	5 to 3000
Interassay Precision Range (%CV)	2.7 to 8.0
Interassay Accuracy Range (%RE)	−3.3 to 2.3
Studies Supported	GS-US-320-0108, GS-US-320-0110

Source: [redacted]42-1410

より低い濃度範囲のヒト血漿中 TFV に対する別の分析法が[redacted]で開発及びバリデートされた（第 5.3.1.4.18 項）。ヒト血漿から TFV 及び内標準物質（TFV-d_6）を固相抽出法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 5 に要約する。

表 2.7.1 - 5　　ヒト血漿中 TFV の分析法バリデーション結果（[redacted]60-1116）

Parameters	TFV
Calibrated Range (ng/mL)	0.3 to 300
Interassay Precision Range (%CV)	2.7 to 8.4
Interassay Accuracy Range (%RE)	0.0 to 3.0
Studies Supported	GS-US-120-0104, GS-US-120-0107,GS-US-120-0108, GS-US-120-0109, GS-US-120-0117, GS-US-292-0101, GS-US-292-0103, GS-US-311-0101, GS-US-320-0101

Source: [redacted]60-1116 Amendment 3

分離能を高めた液体クロマトグラフィーを用いることにより、ヒト血漿中 TFV の分析法が[redacted]で改良及びバリデートされた（第 5.3.1.4.22 項）。ヒト血漿から TFV 及び内標準物質（TFV-

d_6）を固相抽出法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 6 に要約する。

表 2.7.1 - 6　　ヒト血漿中 TFV の分析法バリデーション結果（[redacted]60-1352）

Parameters	TFV
Calibrated Range (ng/mL)	0.3 to 300
Interassay Precision Range (%CV)	1.7 to 7.9
Interassay Accuracy Range (%RE)	−2.7 to 2.7
Studies Supported	GS-US-120-0114, GS-US-120-0118, GS-US-292-0110

Source: [redacted]60-1352

その後、より少ない試料量で、分離能を高めた液体クロマトグラフィーを用いることにより、ヒト血漿中 TFV の分析法が [redacted] で改良及びバリデートされた（第 5.3.1.4.23 項）。ヒト血漿から TFV 及び内標準物質（TFV-d_6）を固相抽出法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 7 に要約する。

表 2.7.1 - 7　　ヒト血漿中 TFV の分析法バリデーション結果（[redacted]60-1368）

Parameters	TFV
Calibrated Range (ng/mL)	0.3 to 300
Interassay Precision Range (%CV)	1.8 to 4.8
Interassay Accuracy Range (%RE)	−2.7 to 2.7
Studies Supported	GS-US-120-1538, GS-US-120-1554, GS-US-292-1316, GS-US-311-1088, GS-US-311-1790, GS-US-320-0108, GS-US-320-0110, GS-US-320-1228, GS-US-320-1615, GS-US-342-1167

Source: [redacted]60-1368 Amendment 1

より少ない試料量で、分離能を高めた液体クロマトグラフィーを用いることにより、酸処理したヒト血漿中 TFV を定量するための別の分析法が [redacted] で開発及びバリデートされた（第 5.3.1.4.25 項）。ヒト血漿から TFV 及び内標準物質（TFV-d_6）を弱陰イオン交換固相抽出法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 8 に要約する。

表 2.7.1 - 8　　ヒト血漿中 TFV の分析法バリデーション結果（[redacted]60-1435）

Parameters	TFV
Calibrated Range (ng/mL)	0.3 to 300
Interassay Precision Range (%CV)	1.1 to 5.9
Interassay Accuracy Range (%RE)	−3.3 to 6.2
Studies Supported	GS-US-311-1387, GS-US-311-1388, GS-US-366-1689

Source: [redacted]60-1435 Amendment 3

1.3.1.3　　ヒト尿中 TAF 及び TFV の定量

ヒト尿中 TAF 及び TFV を同時定量するための分析法が[redacted]で開発及びバリデートされた（第 5.3.1.4.19 項）。ヒト尿から TAF、TFV 及び内標準物質（TAF-d_7 及び TFV-d_6）を除タンパク法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 9 に要約する。

表 2.7.1 - 9　　ヒト尿中 TAF 及び TFV の分析法バリデーション結果（[redacted]60-1220）

	TAF	TFV
Calibrated Range (ng/mL)	2 to 1000	10 to 5000
Interassay Precision Range (%CV)	2.5 to 15.2	2.6 to 9.2
Interassay Accuracy Range (%RE)	−0.4 to 3.6	−0.5 to 1.3
Studies Supported	GS-US-120-0108, GS-US-120-0109	

Source: [redacted]60-1220 Amendment 1

1.3.2　ヒト血漿中の併用薬剤の定量

併用薬剤の分析法及びバリデーション結果は 4.5 項に示す。

1.3.3　分析法のクロスバリデーション

異なる分析施設への分析法の移管に際し、クロマトグラフ条件の改良、安定同位体で標識した内標準物質の採用、及び新しい定量範囲の設定が適宜実施された。分析施設間での信頼性を確立するために、各分析施設で分析対象物質をマトリックスに添加した標準試料とプールした被験者試料によるクロスバリデーションが実施された。すべての分析法において、精度及び真度はバリデーションの標準操作手順書に記載されている許容基準を満たした。

2　個々の試験結果の要約

本項では、TAF、コビシスタット（COBI）でブーストしたエルビテグラビル（EVG）及び FTC 単剤投与時と E/C/F/TAF（配合錠として）投与時を比較する相対的 BA 試験（GS-US-292-0103 試験）、F/TAF（配合錠として）投与時と FTC 単剤及び TAF 単剤併用投与時を比較する BE 試験（GS-US-311-1088 試験）、F/TAF 又は E/C/F/TAF を投与したときの TAF 及び FTC の BE 試験（GS-US-311-1473 試験）について記載した。要約は表形式で示した。

2.1　GS-US-292-0103 試験

<table>
<tr><th colspan="2">GS-US-292-0103 試験</th></tr>
<tr><td>試験報告書</td><td>第 5.3.1.2.3 項</td></tr>
<tr><td>表題</td><td>コビシスタットでブーストしたエルビテグラビル、エムトリシタビン及び GS-7340 を個々に投与したときと比較したエルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／GS-7340 STR の相対的バイオアベイラビリティを評価する第 1 相、反復投与試験</td></tr>
<tr><td>主要目的</td><td>EVG、COBI、FTC 及び TAF を個々に投与したときに対して、E/C/F/TAF（配合錠として）を投与したときの EVG、COBI、FTC、TAF 及び TFV の PK 並びに相対的 BA を評価する</td></tr>
<tr><td>試験デザインと対象集団</td><td>本試験は、健康成人被験者を対象とした、単一施設、ランダム化、オープンラベル、反復投与、複数コホート、2 期、クロスオーバー試験である。以下の治験薬を投与した。
コホート 1：
• 投与 A：E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）
• 投与 B：EVG 150 mg + COBI 150 mg
コホート 2：
• 投与 A：E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）
• 投与 C：FTC 200 mg + TAF 25 mg

各投与では 1 日 1 回 12 日間、朝食後に経口投与した。以下に示す通り、各コホート内で被験者は 1：1 にランダム割付けされ、Sequence I 又は II のいずれかの順で投与を受けた。
<table>
<tr><th rowspan="2">Cohort 1</th><th>Period 1</th><th>Period 2</th><th rowspan="2">Day 34</th></tr>
<tr><th>Days 1-12</th><th>Days 13-24</th></tr>
<tr><td>Sequence I</td><td>A</td><td>B</td><td rowspan="6">Follow-up</td></tr>
<tr><td>Sequence II</td><td>B</td><td>A</td></tr>
<tr><td>Cohort 2</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Sequence I</td><td>A</td><td>C</td></tr>
<tr><td>Sequence II</td><td>C</td><td>A</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	計 34 例の健康被験者が本試験に組み込まれ、コホート 1 に 14 例、コホート 2 に 20 例が計画通り組み込まれた。各コホートのすべての被験者は少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた。コホート 1 のすべての被験者、及びコホート 2 の 20 例中 19 例は計画された通りの治験薬の投与を受け、試験を完了した。コホート 2 の 1 例は FTC+TAF 25 mg（治療 C）の投与を 1 回受けた後に、本試験を継続する同意を撤回したので、EVG、COBI、FTC、TAF 及び TFV の PK 解析対象集団から除外した。
結果の要約と結論	**薬物動態の結果：** E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）、EVG+COBI 及び FTC+TAF 25 mg を投与後の TAF、TFV、EVG、COBI 及び FTC の主要な PK 曝露量パラメータ、並びに各群間の統計学的比較を以下の表に示す。

TAF PK Parameter	Test Mean (%CV)	Reference Mean (%CV)	GLSM Ratio (%) (90% CI)
Cohort 2 E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg (Test) vs FTC+TAF 25 mg (Reference) (N = 19)			
AUC_{last} (ng•h/mL)	250.2 (24.7)	278.2 (28.8)	91.42 (84.12, 99.35)
C_{max} (ng/mL)	176.9 (35.1)	179.5 (33.9)	98.68 (84.57, 115.13)

AUC_{last} = area under the plasma/serum concentration versus time curve from time zero to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum plasma concentration

TFV PK Parameter	Test Mean (%CV)	Reference Mean (%CV)	GLSM Ratio (%) (90% CI)
Cohort 2 E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg (Test) vs FTC+TAF 25 mg (Reference) (N = 19)			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	324.2 (15.4)	265.9 (22.2)	123.63 (116.97, 130.67)
C_{max} (ng/mL)	19.6 (13.9)	19.2 (76.0)	114.16 (97.52, 133.64)
C_{tau} (ng/mL)	11.4 (17.8)	9.2 (23.5)	125.37 (117.72, 133.51)

AUC_{tau} = area under the plasma/serum concentration versus time curve over the dosing interval; C_{tau} = observed drug concentration at the end of the dosing interval

EVG PK Parameter	Test Mean (%CV)	Reference Mean (%CV)	GLSM Ratio (%) (90% CI)
Cohort 1 E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg (Test) vs EVG+COBI (Reference) (N = 14)			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	22067.1 (26.3)	23099.2 (22.7)	94.87 (91.51, 98.36)
C_{max} (ng/mL)	1943.5 (23.9)	2161.0 (27.0)	90.32 (85.07, 95.89)
C_{tau} (ng/mL)	422.2 (54.4)	418.6 (42.2)	97.83 (88.39, 108.27)

COBI PK Parameter	Test Mean (%CV)	Reference Mean (%CV)	GLSM Ratio (%) (90% CI)
Cohort 1 E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg (Test) vs EVG+COBI (Reference) (N = 14)			
AUC_{tau}(ng•h/mL)	11209.8 (27.4)	10931.2 (25.5)	102.00 (98.10, 106.06)
C_{max} (ng/mL)	1560.7 (26.1)	1489.4 (23.2)	104.07 (99.41, 108.94)
C_{tau} (ng/mL)	34.6 (85.5)	26.7 (62.1)	116.43 (102.05, 132.83)

FTC PK Parameter	Test Mean (%CV)	Reference Mean (%CV)	GLSM Ratio (%) (90% CI)
Cohort 2 E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg (Test) vs FTC+TAF 25 mg (Reference) (N = 19)			
AUC_{tau}(ng•h/mL)	12352.6 (13.5)	10520.9 (13.8)	117.57 (113.72, 121.55)
C_{max} (ng/mL)	1947.0 (21.2)	1788.8 (19.2)	108.99 (102.81, 115.55)
C_{tau} (ng/mL)	107.4 (25.8)	87.5 (20.6)	121.26 (114.66, 128.24)

E/C/F/TAF に含まれる TAF は 10 mg と少ないものの、E/C/F/TAF を投与後の TAF 及びその代謝物である TFV の曝露量は、TAF 25 mg を FTC と併用投与したときの曝露量と類似しており、TAF 単剤を投与したときと比較して、TAF と COBI を併用投与したとき、あるいは E/C/F/TAF として投与したとき、TAF 及び TFV の曝露量が 2～3 倍増加した過去の試験結果を支持していた（GS-US-311-0101 試験及び GS-US-292-0101 試験）。この曝露量の増大は、COBI が P 糖蛋白（P-gp）を介した TAF の消化管分泌を阻害しているためと考えられる（GS-US-311-0101 試験及び GS-US-292-0101 試験）。

FTC+TAF 25 mg（対照群）と比較して、E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）（試験群）投与後の TAF 及び TFV の曝露量の幾何最小二乗平均（GLSM）の 90%信頼区間（CI）は、計画書で規定した「影響がない」と判断される 70%～143%の範囲内であった。

GS-US-236-0110 試験において、E/C/F/TDF 投与後の TFV の 1 投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）及び最高血漿中濃度（C_{max}）の平均値［%変動係数（CV）］はそれぞれ 4066.2 ng•h/mL（24.1%）及び 485.6 ng/mL（31.1%）であったが、その結果と比較すると、本試験における E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）又は FTC+TAF 25 mg 反復投与後の TFV の AUC_{tau} 及び C_{max} の平均値（%CV）は 90%超低かった。

EVG+COBI 又は FTC+TAF 25 mg を対照群として、E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）投与後の EVG、COBI 及び FTC の曝露量の GLSM の 90% CI は、計画書で規定した「影響がない」と判断される 70%～143%の範囲内であり、臨床的に重要な変動はないことが示唆された。EVG、COBI 及び FTC の曝露量パラメータは、より厳しい判定基準（80%～125%）も満たしたが、これは以前に実施された GS-US-292-0101 試験でも認められた。

総括すると、E/C/F/TAF の臨床開発を進めるにあたり、TAF の用量として 10 mg を選択するデータが得られた。

結論：

- E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）又は FTC+TAF 25 mg 投与後の TFV の AUC_{tau} 及び C_{max} の平均値は、以前に実施された E/C/F/TDF 投与後の値と比較して顕著に低かった。E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）投与後の TAF 及び TFV の曝露量は、FTC+TAF 25 mg 投与後の値と同程度であった。
- E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）投与後の EVG、COBI 及び FTC の曝露量は、EVG+COBI、FTC+TAF 25 mg 及び以前に実施された E/C/F/TDF 投与後の値と同程度であった。
- 健康被験者において E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）は概して安全であり、良好な忍容性であった。死亡、重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、試験中止に至るような有害事象は報告されなかった。

2.2　GS-US-311-1088 試験

<table>
<tr><th colspan="2">GS-US-311-1088 試験</th></tr>
<tr><td>試験報告書</td><td>第 5.3.1.2.1 項</td></tr>
<tr><td>表題</td><td>エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド配合錠の生物学的同等性を評価する第 1 相、ランダム化、オープンラベル、単回投与、2-way クロスオーバー試験</td></tr>
<tr><td>主要目的</td><td>F/TAF（配合錠として）投与と、FTC 及び TAF 各単剤の併用投与（FTC+TAF）の BE を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザインと対象集団</td><td>本試験は第 1 相、ランダム化、オープンラベル、単回投与、2-way クロスオーバー試験であり、健康被験者を対象に F/TAF と、FTC+TAF 投与時の TAF 及び FTC の BE を評価した。
スクリーニング及び Day −1 の試験手順を実施後に適格となった被験者を 2 つの投与順（AB 又は BA）のいずれかにランダム割付けし、以下のように治験薬を投与した（Day 1 に 1 回及び Day 15 に 1 回）。
• 投与 A：F/TAF（200/25 mg）を食後に単回経口投与
• 投与 B：FTC 200 mg カプセルと TAF 25 mg 錠を食後に単回経口投与

被験者は Day −1 から Day 7 の朝まで治験実施医療機関に入院した。Day 14 に治験実施医療機関に再来院し、Day 21 の朝まで入院した。被験者は Day 10 及び Day 29 に電話による追跡調査を受けた。被験者の適格基準は、18～45 歳の健康な男性及び妊婦又は授乳婦以外の女性であった。計 56 例が試験に組み込まれた。</td></tr>
<tr><td>結果の要約と結論</td><td>薬物動態の結果：
F/TAF 又は FTC+TAF 投与後の血漿中 TAF 及び FTC の PK パラメータの 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（AUC_{last}）、0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）及び C_{max} の統計学的比較を以下の表に示す。
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">GLSMs by Treatment</th><th rowspan="2">GLSM Ratio (%)</th><th rowspan="2">90% CI (%)</th></tr>
<tr><th>Test Treatment (F/TAF) (N = 55)</th><th>Reference Treatment (FTC+TAF) (N = 55)</th></tr>
<tr><td colspan="5">TAF PK Parameter</td></tr>
<tr><td>AUC_{last} (ng•h/mL)</td><td>245.91</td><td>239.48</td><td>102.68</td><td>(95.78, 110.09)</td></tr>
<tr><td>AUC_{inf} (ng•h/mL)</td><td>254.18[a]</td><td>240.33[b]</td><td>105.77</td><td>(97.26, 115.01)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>209.36</td><td>226.11</td><td>92.59</td><td>(82.31, 104.16)</td></tr>
<tr><td colspan="5">FTC PK Parameter</td></tr>
<tr><td>AUC_{last} (ng•h/mL)</td><td>9049.70</td><td>9410.78</td><td>96.16</td><td>(94.29, 98.08)</td></tr>
<tr><td>AUC_{inf} (ng•h/mL)</td><td>9259.49</td><td>9636.68</td><td>96.09</td><td>(94.24, 97.96)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>1813.87</td><td>1727.84</td><td>104.98</td><td>(100.75, 109.39)</td></tr>
</table>
GLSM = geometric least-squares mean
a　N = 43
b　N = 48

2 つの投与間でプロファイルは同様であった。すべてのパラメータが、事前に規定した生物学的同等性の基準である 80%～125%の範囲内であった。</td></tr>
</table>

	結論： • F/TAF（200/25 mg）は、単剤として併用投与した FTC 200 mg 及び TAF 25 mg と生物学的に同等であった。 • F/TAF（200/25 mg）及び FTC 200 mg + TAF 25 mg は、健康被験者において概ね安全で良好な忍容性を示した。

2.3　GS-US-311-1473 試験

GS-US-311-1473 試験	
試験報告書	第 5.3.1.2.2 項
表題	エムトリシタビン／テノホビルアラフェナミド（200/25 mg）配合錠とエルビテグラビル／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（150/150/200/10 mg）配合錠の間でエムトリシタビン及びテノホビルアラフェナミドの生物学的同等性を評価する第 1 相、ランダム化、オープンラベル、単回投与、2-way クロスオーバー試験
主要目的	F/TAF（200/25 mg）と E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）投与時の FTC 及び TAF の BE を評価する。
試験デザインと対象集団	本試験は第 1 相、ランダム化、オープンラベル、単回投与、2-way クロスオーバー試験であり、健康被験者を対象に F/TAF（200/25 mg）と E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）投与時の FTC 及び TAF の BE を評価した。スクリーニング及び Day −1 の試験手順を実施後、被験者を 2 つの投与順（AB 又は BA）のいずれかにランダム割付けし、Day 1 及び Day 7 に以下のように治験薬を単回投与した。 • 投与 A： F/TAF（200/25 mg）を食後に単回経口投与。 • 投与 B： E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）を食後に単回経口投与。 被験者は Day −1 から Day 13 まで治験実施医療機関に入院した。Day 21 ± 2 日に電話による追跡調査を受けた。 18～45 歳の健康な男性及び妊婦又は授乳婦以外の女性が組み込まれた。計 116 例が試験に組み込まれた。
結果の要約と結論	**薬物動態の結果：** F/TAF（200/25 mg）又は E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）投与後の血漿中 TAF 及び FTC 濃度の PK パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max}）の統計学的比較を以下に示す。

TAF PK Parameter	Test n	Test Mean (%CV)	Reference n	Reference Mean (%CV)	GLSM Ratio (Test/Reference) (%)	90% CI (%)
F/TAF (200/25 mg) (Test) vs E/C/F/TAF (150/150/200/10 mg) (Reference)						
AUC_{last} (h•ng/mL)	116	374.0 (43.4)	116	369.3 (40.6)	100.32	96.48, 104.31
AUC_{inf} (h•ng/mL)	95	396.4 (42.6)	97	389.5 (39.3)	98.54	94.61, 102.62
C_{max} (ng/mL)	116	280.5 (62.9)	116	267.8 (59.8)	103.63	95.46, 112.49

FTC PK Parameter	Test n	Test Mean (%CV)	Reference n	Reference Mean (%CV)	GLSM Ratio (Test/Reference) (%)	90% CI (%)
F/TAF (200/25 mg) (Test) vs E/C/F/TAF (150/150/200/10 mg) (Reference)						
AUC_{last} (h•ng/mL)	116	9423.9 (19.3)	116	10475.3 (19.7)	90.01	88.88, 91.16
AUC_{inf} (h•ng/mL)	116	9654.6 (19.3)	116	10706.6 (19.6)	90.20	89.06, 91.35
C_{max} (ng/mL)	116	1577.4 (26.8)	116	1601.7 (19.6)	97.26	94.57, 100.03

GLSM = geometric least-squares mean

TAF、FTC のいずれも、AUC_{last}、AUC_{inf}及び C_{max} の GLSM の 90% CI は生物学的同等性の許容基準である 80%～125%の範囲内であった。TAF の最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値はいずれの配合錠投与時も 1.50 時間であったが、FTC の T_{max} の中央値は F/TAF（200/25 mg）投与時に 2.00 時間であったのに対し、E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）投与時では 3.00 時間であった。

結論：

- F/TAF（200/25 mg）の FTC 及び TAF は、E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）と生物学的に同等であった。
- F/TAF（200/25 mg）及び E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）は、健康被験者において概ね安全で良好な忍容性を示した。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　バイオアベイラビリティ

3.1.1　TAF のバイオアベイラビリティ

ヒトで TAF の絶対的 BA は評価されていないが、胆管カニューレ挿入イヌに[^{14}C]-TAF を 15 mg/kg で経口投与後の尿及び胆汁への排泄率から算出される吸収率が少なくとも 41%であったこと（第 2.6.4.6.2.1 項）を考慮すると、中程度（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 と P-gp 阻害剤（COBI 等）を併用投与すると、腸管内での P-gp 介在性の TAF 循環が低下し、TAF の吸収率は増加する。GS-US-311-0101 試験（第 2.7.2.2.6.2.1 項）では、P-gp に対する強い阻害剤である COBI との併用投与で、TAF の曝露量は 165%増加した。TAF は *in vitro* でシトクロム P450（CYP）3A4 によりわずかに代謝されたものの、それ以外の CYP では代謝されなかったため、CYP 誘導剤は TAF の PK に重要な影響を及ぼさないと予想される。しかし、CYP 誘導剤の大半は P-gp 誘導剤でもあるため、P-gp 誘導剤との併用投与により TAF の吸収は低下する可能性がある。CYP3A／P-gp に対する強い誘導剤［カルバマゼピン（CBZ）］との併用投与では、TAF の曝露量は中程度（約 55%）低下し（GS-US-311-1387 試験、第 2.7.2.2.6.2.3 項）、CYP3A／P-gp に対する中程度の誘導剤［エファビレンツ（EFV）］との併用投与では、TAF の曝露量はわずかに（約 14%）低下し（GS-US-311-0101 試験、第 2.7.2.2.6.2.1 項）、CYP3A／P-gp に対する弱い誘導剤［リルピビリン（RPV）］との併用投与では、TAF の曝露量に変化はなかった（GS-US-120-1554 試験、第 2.7.2.2.6.1.4 項）。P-gp 阻害剤又は誘導剤と併用投与したときの TAF の曝露量は、proof-of-concept 試験である GS-US-320-0101 試験（第 2.7.2.2.4.1.1 項）、第 3 相試験［GS-US-320-0108 試験（第 2.7.3.2.1 項）及び GS-US-320-0110 試験（第 2.7.3.2.2 項）］で認められた、有効かつ安全であった曝露量の範囲内であった。以上より、TAF 25 mg 錠と CYP3A／P-gp の阻害剤又は誘導剤との併用投与で観察された TAF の曝露量に対する影響は、臨床的に重要でないと考えられた。

3.2　食事の影響

TAF 25 mg 投与後の TAF の PK に対する食事の影響を評価したランダム化、オープンラベル、単回投与、2 群、2 期クロスオーバー試験（GS-US-320-1382 試験、第 2.7.2.2.6.1.5 項）において、TAF の食後投与で TAF の総曝露量が増加した。要約すると、TAF の曝露量（AUC_{last}）は、食後投与（約 800 キロカロリーの高脂肪食、カロリーの 50%は脂肪由来）では空腹時投与に比べ 65%増加した。この結果は、F/TAF（200/25 mg）投与後の TAF の PK に対する食事の影響を評価した試験（GS-US-311-1386 試験、第 2.7.2.2.6.2.2 項）の結果と一致した。しかしながら、TAF の proof-of-concept 試験及び第 3 相試験において有効かつ安全であった TAF の曝露量の範囲が広かっ

たことを考慮すると（第 2.7.2.2.4.1.1 項、第 2.7.2.3.3.1 項及び第 2.7.2.3.3.2 項）、食後投与と空腹時投与で観察された TAF の曝露量の差は臨床的に重要でないと考えられた。

TAF の PK に対する食事の影響を評価した GS-US-320-1382 試験、GS-US-311-1386 試験及び GS-US-292-0110 試験の結果を総合的に判断し、かつ第 3 相試験より得られた広範な PK／薬力学（PD）解析において TAF の曝露量と有効性／安全性との関連性は認められなかったことを考慮すると、TAF は食事に関係なく投与可能である。

3.3　考察及び結論

TAF 及びその代謝物、並びに併用薬剤を定量するためのすべての分析法は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイダンス及び標準的な科学水準に従い、フルバリデーションされた。

TAF の BA は約 40%と考えられた。P-gp に対する強い阻害剤は TAF の BA を増加させ、PK エンハンサーである COBI は P-gp 阻害によって TAF の吸収率を約 90%まで増加させる。

食後及び空腹時投与における TAF の総曝露量は、一貫した抗ウイルス活性及び有効性が確立された TAF の第 3 相プログラム（GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験）における曝露量の範囲内であり、TAF 25 mg 投与後の曝露量と有効性／安全性との関連は認められなかった。したがって、TAF 25 mg 錠の食後及び空腹時投与で観察された TAF の曝露量の差は臨床的に重要でなく、TAF は食事に関係なく投与可能である。

4　付録

4.1　付録の一覧

付録番号	付録の標題
4.2	生物薬剤学試験の概要表
4.3	各試験で用いた生体試料中薬物濃度分析法の概要表
4.4	長期保存安定性
4.5	ヒト血漿中の併用薬剤の定量

4.2　生物薬剤学試験の概要表

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Comparative BA/BE	GS-US-292-0103	Evaluate the PK and relative bioavailability of EVG, COBI, FTC, TAF, and TFV administered as E/C/F/TAF FDC relative to the administration of the individual components	Phase 1, randomized, open-label, single-center, multiple-dose, multiple-cohort, 2-period, crossover study	Within each cohort, subjects were randomized to 1 of 2 treatment sequences and received the following treatment: Cohort 1: • E/C/F/TAF (150/150/200/10 mg) QD PO (A) • EVG 150 mg + COBI 150 mg QD PO (B) Cohort 2: • E/C/F/TAF (150/150/200/10 mg) QD PO (A) • FTC 200 mg + TAF 25 mg QD PO (C)	24 days (12 days for each treatment period within a sequence)	Randomized: 34 Completed: 33 Safety Analysis Set: Cohort 1: 14 Cohort 2: 20	Healthy adult subjects	Study completed; m5.3.1.2.3
Comparative BA/BE	GS-US-311-1088	Evaluate the bioequivalence between F/TAF FDC and FTC + TAF coadministered as individual agents	Phase 1, randomized, open-label, single-dose, 2-way crossover study	Subjects were randomized to 1 of 2 treatment sequences (AB or BA) and received the following treatments: • F/TAF 200/25 mg FDC PO (A) • FTC 200 mg + TAF 25 mg PO (B)	2 days (Single doses on Days 1 and 15)	Enrolled: 56 Completed: 54 Safety Analysis Set: A: 56 B: 55	Healthy adult subjects	Study completed; m5.3.1.2.1

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

ベムリディ錠 25 mg

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Comparative BA/BE	GS-US-311-1473	Evaluate the bioequivalence of FTC and TAF administered as F/TAF FDC, or as E/C/F/TAF FDC	Phase 1, randomized, open-label, single-dose, 2-way crossover study	Subjects were randomized to 1 of 2 treatment sequences (AB or BA) and received the following treatments: • F/TAF 200/25 mg FDC PO (A) • E/C/F/TAF (150/150/200/10 mg) FDC PO (B)	2 days (Single doses on Days 1 and 7)	Enrolled: 116 Completed: 116 Safety Analysis Set: A: 116 B: 116	Healthy adult subjects	Study completed; m5.3.1.2.2

BA = bioavailability; BE = bioequivalence; COBI = cobicistat (Tybost®); E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (coformulated); EVG = elvitegravir (Vitekta®); FDC = fixed-dose combination; F/TAF = emtricitabine/tenofovir alafenamide (coformulated); FTC = emtricitabine (Emtriva®); PK = pharmacokinetic(s); PO = orally; QD = once daily; TAF = tenofovir alafenamide; TFV = tenofovir

4.3　各試験で用いた生体試料中薬物濃度分析法の概要表

すべての試験について、個々の臨床試験で使用した分析法、バリデーション報告書及び生体試料分析報告書の概要表を以下に示す。今回の製造販売承認申請で提出される臨床試験で用いられた分析法を表 2.7.1 - 10 に要約した。本申請では最新のバリデーション報告書及び生体試料分析報告書を添付し、そこには初版からこれまでのすべての結果が記載されている。生体試料を分析するときに有効であったバリデーション報告書及び生体試料分析報告書は、各試験の CSR に添付した。

表 2.7.1 - 10　TAF の臨床試験で用いられた生体試料中薬物濃度分析法の要約

Study No.	Matrix	Analytes	Current Validation Report[a]	Bioanalytical Technique	Calibrated Range ng/mL	Sample Analysis Report[a]
GS-US-311-1387	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1557A
		TFV	[redacted] 60-1435 Amendment 3	LC-MS/MS	0.3 - 300	[redacted] 60-1557B
		CBZ	[redacted] 42-1371	LC-MS/MS	20 – 20,000	[redacted] 60-1557D
		CBZE			5 - 5000	
GS-US-311-1388	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1531A
		TFV	[redacted] 60-1435 Amendment 3	LC-MS/MS	0.3 - 300	[redacted] 60-1531B
		FTC	[redacted] 42-1410	LC-MS/MS	5 - 3000	[redacted] 60-1531C
		ATV	[redacted] 42-0830 Amendment 3	LC-MS/MS	10 - 5000	[redacted] 60-1531D
		COBI	[redacted] 60-1343 Amendment 2	LC-MS/MS	5 - 2500	[redacted] 60-1531E

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
ベムリディ錠 25 mg

Study No.	Matrix	Analytes	Current Validation Report[a]	Bioanalytical Technique	Calibrated Range ng/mL	Sample Analysis Report[a]
GS-US-311-1790	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1,000	[redacted] 60-1526A
		TFV	[redacted] 60-1368 Amendment 1	LC-MS/MS	0.3 - 300	[redacted] 60-1526B
		FTC	[redacted] 42-1410	LC-MS/MS	5 - 3000	[redacted] 60-1526C
		GS-9883	[redacted] 60-1511 Amendment 1	LC-MS/MS	20 - 20000	[redacted] 60-1526D
		Norelgestrel/ Norgestimate	[redacted] 42-1226 Amendment 1	LC-MS/MS	0.02 - 20 0.05 - 50	[redacted] 60-1526E
		17-Desacetyl Norgestimate	[redacted] 42-1502	LC-MS/MS	0.02 - 10	[redacted] 60-1526F
		Ethinyl Estradiol	[redacted] 42-0931 Amendment 1	LC-MS/MS	0.0025 - 0.5	[redacted] 60-1526G
GS-US-320-0101	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1152A
		TFV	[redacted] 60-1116 Amendment 3	LC-MS/MS	0.3 - 300	[redacted] 60-1152B
		TFV	[redacted] 42-0831 Amendment 5	LC-MS/MS	5 - 3000	[redacted] 60-1152C Amendment 1
GS-US-320-0108	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1356A
		TFV	[redacted] 60-1368 Amendment 1	LC-MS/MS	0.3 - 300	[redacted] 60-1356B
		TFV	[redacted] 42-1410	LC-MS/MS	5 - 3000	[redacted] 60-1356C
GS-US-320-0110	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1357A
		TFV	[redacted] 60-1368 Amendment 1	LC-MS/MS	0.3 - 300	[redacted] 60-1357B
		TFV	[redacted] 42-1410	LC-MS/MS	5 - 3000	[redacted] 60-1357C

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
ベムリディ錠 25 mg

Study No.	Matrix	Analytes	Current Validation Report[a]	Bioanalytical Technique	Calibrated Range ng/mL	Sample Analysis Report[a]
GS-US-320-1228	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1383A
		TFV	[redacted] 60-1368 Amendment 1	LC-MS/MS	0.3 - 300	[redacted] 60-1383B
GS-US-320-1382	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1516
GS-US-320-1615	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1489A
		TFV	[redacted] 60-1368 Amendment 1	LC-MS/MS	0.3 - 300	[redacted] 60-1489B
GS-US-120-0104	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1128A
		TFV	[redacted] 60-1116 Amendment 3	LC-MS/MS	0.3 - 300	[redacted] 60-1128B
		TFV	[redacted] 42-0831 Amendment 5	LC-MS/MS	5 - 3000	[redacted] 60-1128C
GS-US- 120-0107	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1230A
		TFV	[redacted] 60-1116 Amendment 3	LC-MS/MS	0.3 - 300	[redacted] 60-1230B
GS-US- 120-0108	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1269A
		TFV	[redacted] 60-1116 Amendment 3	LC-MS/MS	0.3 - 300	[redacted] 60-1269B
	Human Urine	TAF	[redacted] 60-1220 Amendment 1	LC-MS/MS	2 - 1000	[redacted] 60-1269C
		TFV			10 -5000	

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
ベムリディ錠 25 mg

Study No.	Matrix	Analytes	Current Validation Report[a]	Bioanalytical Technique	Calibrated Range ng/mL	Sample Analysis Report[a]
GS-US- 120-0109	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1245A
		TFV	[redacted] 60-1116 Amendment 3	LC-MS/MS	0.3 - 300	[redacted] 60-1245B
	Human Urine	TAF	[redacted] 60-1220 Amendment 1	LC-MS/MS	2 - 1000	[redacted] 60-1245C
		TFV			10 - 5000	
GS-US- 120-0114	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1344A
		TFV	[redacted] 60-1352	LC-MS/MS	0.3 - 300	[redacted] 60-1344B Amendment 1
GS-US- 120-0117	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1330A
		TFV	[redacted] 60-1116 Amendment 3	LC-MS/MS	0.3 - 300	[redacted] 60-1330B Amendment 1
		RPV	[redacted] 42-1102 Amendment 3	LC-MS/MS	1 - 500	[redacted] 60-1330C
GS-US- 120-0118	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1369A Amendment 1
		TFV	[redacted] 60-1352	LC-MS/MS	0.3 - 300	[redacted] 60-1369B Amendment 1
		ATV	[redacted] 42-0830 Amendment 3	LC-MS/MS	10 - 5000	[redacted] 60-1369C
		DRV	[redacted] 42-0902 Amendment 3	LC-MS/MS	20 - 10,000	[redacted] 60-1369D
		LPV	[redacted] 42-1359 Amendment 1	LC-MS/MS	100 - 20,000	[redacted] 60-1369E
		DTG	[redacted] 42-1369 Amendment 2	LC-MS/MS	20 - 20,000	[redacted] 60-1369F

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
ベムリディ錠 25 mg

Study No.	Matrix	Analytes	Current Validation Report[a]	Bioanalytical Technique	Calibrated Range ng/mL	Sample Analysis Report[a]
GS-US-120-1538	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1463A
		TFV	[redacted] 60-1368 Amendment 1	LC-MS/MS	0.3 - 300	[redacted] 60-1463B
		MDZ	[redacted] 42-0624 Addendum 3	LC-MS/MS	0.1 – 100	[redacted] 60-1463C
		1′-OH MDZ			0.1 – 100	
GS-US-120-1554	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1460A
		TFV	[redacted] 60-1368 Amendment 1	LC-MS/MS	0.3 - 300	[redacted] 60-1460B
		RPV	[redacted] 42-1408	LC-MS/MS	1 - 500	[redacted] 60-1460C
GS-US-292-0101	Human Plasma	EVG	[redacted] 60-0949 Amendment 5	LC-MS/MS	20 - 10,000	[redacted] 60-1119A
		COBI			5 - 2500	
		FTC	[redacted] 42-0831 Amendment 5	LC-MS/MS	5 - 3000	[redacted] 60-1119B
		TFV			5 - 3000	
		TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1119C
		TFV	[redacted] 60-1116 Amendment 3	LC-MS/MS	0.3 - 300	[redacted] 60-1119D
GS-US-292-0103	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1142A
		TFV	[redacted] 60-1116 Amendment 3	LC-MS/MS	0.3 - 300	[redacted] 60-1142B
		EVG	[redacted] 60-0949 Amendment 5	LC-MS/MS	20 - 10,000	[redacted] 60-1142C
		COBI			5 - 2500	
		FTC	[redacted] 42-0831 Amendment 5	LC-MS/MS	5 - 3000	[redacted] 60-1142D

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
ベムリディ錠 25 mg

Study No.	Matrix	Analytes	Current Validation Report[a]	Bioanalytical Technique	Calibrated Range ng/mL	Sample Analysis Report[a]
GS-US-292-0110	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1358A
		TFV	[redacted] 60-1352	LC-MS/MS	0.3 - 300	[redacted] 60-1358B
GS-US-292-1316	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1411A
		TFV	[redacted] 60-1368 Amendment 1	LC-MS/MS	0.3 - 300	[redacted] 60-1411B
		FTC	[redacted] 42-0831 Amendment 5	LC-MS/MS	5 - 3000	[redacted] 60-1411C
		EVG	[redacted] 60-1343 Amendment 2	LC-MS/MS	20 - 10,000	[redacted] 60-1411D
		COBI			5 - 2500	
		Sertraline	[redacted] 42-1402	LC-MS/MS	0.2 - 200	[redacted] 60-1411E
GS-US-311-0101	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1125A
		TFV	[redacted] 60-1116 Amendment 3	LC-MS/MS	0.3 - 300	[redacted] 60-1125B
		FTC	[redacted] 42-0831 Amendment 5	LC-MS/MS	5 - 3000	[redacted] 60-1125C
		DRV	[redacted] 42-0902 Amendment 3	LC-MS/MS	20 - 10,000	[redacted] 60-1125D
		EFV	[redacted] 42-0827 Amendment 3	LC-MS/MS	5 - 5000	[redacted] 60-1125E
		COBI	[redacted] 60-0949 Amendment 5	LC-MS/MS	5 - 2500	[redacted] 60-1125F

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
ベムリディ錠 25 mg

Study No.	Matrix	Analytes	Current Validation Report[a]	Bioanalytical Technique	Calibrated Range ng/mL	Sample Analysis Report[a]
GS-US-311-1088	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1-1000	[redacted] 60-13100A
		TFV	[redacted] 60-1368 Amendment 1	LC-MS/MS	0.3-300	[redacted] 60-13100B
		FTC	[redacted] 42-0831 Amendment 5	LC-MS/MS	5-3000	[redacted] 60-13100C
GS-US-311-1386	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1423A Amendment 1
		FTC	[redacted] 42-0831 Amendment 5	LC-MS/MS	5 - 3000	[redacted] 60-1423B Amendment 1
GS-US-311-1473	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1443A Amendment 1
		FTC	[redacted] 42-0831 Amendment 5	LC-MS/MS	5 - 3000	[redacted] 60-1443B Amendment 1
		EVG	[redacted] 60-1343 Amendment 2	LC-MS/MS	20 - 10,000	[redacted] 60-1443C Amendment 1
		COBI			5 - 2500	

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

ベムリディ錠 25 mg

Study No.	Matrix	Analytes	Current Validation Report[a]	Bioanalytical Technique	Calibrated Range ng/mL	Sample Analysis Report[a]
GS-US-342-1167	Human Plasma	SOF	[redacted] 60-1323 Amendment 4	LC-MS/MS	5 - 2500	[redacted] 60-1390A
		GS-566500			10 - 5000	
		GS-331007			10 - 5000	
		FTC	[redacted] 42-0831 Amendment 5	LC-MS/MS	5 - 3000	[redacted] 60-1390B
		TFV			5 - 3000	
		FTC	[redacted] 42-0831 Amendment 5	LC-MS/MS	5 - 3000	[redacted] 60-1390C
		EFV	[redacted] 42-1216 Amendment 1	LC-MS/MS	5 - 5000	[redacted] 60-1390D
		RPV	[redacted] 42-1102 Amendment 3	LC-MS/MS	1 - 500	[redacted] 60-1390E
		DTG	[redacted] 42-1369 Amendment 2	LC-MS/MS	20 - 20,000	[redacted] 60-1390F
		TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1390G
		TFV	[redacted] 60-1368 Amendment 1	LC-MS/MS	0.3 - 300	[redacted] 60-1390H
		EVG	[redacted] 60-1343 Amendment 2	LC-MS/MS	20 - 10,000	[redacted] 60-1390I
		COBI			5 - 2500	
		VEL	[redacted] TSLS12-102TRA1 Amendment 1	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] TSLR13-278

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

ベムリディ錠 25 mg

Study No.	Matrix	Analytes	Current Validation Report[a]	Bioanalytical Technique	Calibrated Range ng/mL	Sample Analysis Report[a]
GS-US-366-1689	Human Plasma	TAF	[redacted] 60-1115 Amendment 6	LC-MS/MS	1 - 1000	[redacted] 60-1505A
		TFV	[redacted] 60-1435 Amendment 3	LC-MS/MS	0.3 - 300	[redacted] 60-1505B
		FTC	[redacted] 42-1410	LC-MS/MS	5 - 3000	[redacted] 60-1505C
		RPV	[redacted] 42-1408	LC-MS/MS	1 - 500	[redacted] 60-1505D
		SOF	[redacted] 60-1323 Amendment 4	LC-MS/MS	5 - 2500	[redacted] 60-1505E
		GS-566500			10 - 5000	
		GS-331007			10 - 5000	
		LDV	[redacted] 60-1433 Amendment 1	LC-MS/MS	1 - 2000	[redacted] 60-1505F

1′-OH MDZ = midazolam metabolite (1′-hydroxymidazolam); ATV = atazanavir; CBZ = carbamazepine; CBZE = carbamazepine-10,11-epoxide; COBI = cobicistat; CSR = clinical study report; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; EFV = efavirenz; EVG = elvitegravir; FTC = emtricitabine; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LDV = ledipasvir; LPV = lopinavir; MDZ = midazolam; [redacted] = [redacted]; RPV = rilpivirine; SOF = sofosbuvir; TAF = tenofovir alafenamide; TFV = tenofovir; VEL = velpatasvir

a The most current versions of the validation reports and sample analysis reports are listed and are cumulative of all previous versions. Validation reports and sample analysis reports cited in the corresponding CSRs were those in effect at the time of sample analysis.

4.4　長期保存安定性

4.4.1　ヒト血漿及び尿中 TAF 並びに TFV の長期保存安定性

Analyte	Matrix	Current LTSS Data	Current Validation Report
TAF	Plasma	520 Days at −70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6
TFV	Plasma (concentration range 0.3 - 300 ng/mL)	366 Days at –20°C and 1092 Days at –70°C	[redacted] 60-1368 Amendment 1
TFV	Acidified Plasma (concentration range 0.3 - 300 ng/mL)	464 Days at –20°C and –70°C	[redacted] 60-1435 Amendment 3
TFV	Plasma (concentration range 5 - 3000 ng/mL)	190 Days at –20°C and 340 at–70°C	[redacted] 42-1410
TAF	Urine	103 Days at –20°C and –70°C	[redacted] 60-1220 Amendment 1
TFV	Urine	103 Days at –20°C and –70°C	[redacted] 60-1220 Amendment 1

LTSS = long-term storage stability; [redacted]= [redacted]; TAF = tenofovir alafenamide; TFV = tenofovir

4.4.2　他剤存在下におけるヒト血漿中 TAF 及び TFV の長期保存安定性

Primary Analyte	Primary Analyte in the Presence of:	Matrix	Current LTSS Data	Current Validation Report
TAF	FTC, TFV, EVG, COBI, DRV, ATV, RPV, EFV	Plasma	92 Days at −20°C and 487 Days at −70°C	[redacted] 60-1325 Amendment 1
TFV	FTC, TAF, EVG, COBI, DRV, ATV, RPV, EFV	Plasma	485 Days at −20°C and 485 Days at −70°C	[redacted] 60-1325 Amendment 1

ATV = atazanavir; COBI = cobicistat; DRV = darunavir; EFV = efavirenz; EVG = elvitegravir; FTC = emtricitabine; LTSS = long-term storage stability; [redacted]= [redacted]; RPV = rilpivirine; TAF = tenofovir alafenamide; TFV = tenofovir

4.4.3　個々の臨床試験での長期保存安定性データの概要表

すべての試験について、個々の臨床試験での LTSS データ、試料採取日、試料分析日、最初の試料採取日から最後の試料分析日までの経過期間（Sample Maximum Transpired Time）及び試料採取日から試料分析日までの最大経過期間（Sample Maximum Age）の概要表を以下に示す。Sample

Maximum Transpired Time 及び Sample Maximum Age の算出方法はそれぞれ時間単位及び日単位であるため、同じ期間でも 1 日変わる可能性がある。今回の製造販売承認申請で提出される臨床試験における LTSS を表 2.7.1 - 11 に要約した。本申請では最新のバリデーション報告書及び生体試料分析報告書を添付し、そこにはこれまでのすべての結果が記載されている。

表 2.7.1 - 11　TAF の臨床試験の長期保存安定性データの要約

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Sample Maximum Transpired Time[a]	Sample Maximum Age[b]	Supporting LTSS Data	Current Validation/ LTSS Report[c]	Sample Analysis Report[c]
GS-US-311-1387	Human Plasma	TAF	17 Jul 2015 through 11 Aug 2015	20 Aug 2015 through 28 Aug 2015	42 days	43 days	520 days at –70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1557A
		TFV	17 Jul 2015 through 17 Aug 2015	04 Aug 2015 through 26 Aug 2015	39 days	34 days	1092 days at –70°C	[redacted] 60-1368 Amendment 1	[redacted] 60-1557B
		CBZ	25 Jul 2015 through 11 Aug 2015	24 Aug 2015 through 01 Sep 2015	38 days	33 days	96 days at –70°C	[redacted] 42-1371	[redacted] 60-1557D
		CBZE	25 Jul 2015 through 11 Aug 2015	24 Aug 2015 through 01 Sep 2015	38 days	33 days	96 days at –70°C		

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

ベムリディ錠 25 mg

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Sample Maximum Transpired Time[a]	Sample Maximum Age[b]	Supporting LTSS Data	Current Validation/ LTSS Report[c]	Sample Analysis Report[c]
GS-US-311-1388	Human Plasma	TAF	25 May 2015 through 02 Jun 2015	02 Jun 2015 through 16 Jun 2015	21 days	23 days	520 days at –70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1531A
		TFV	19 May 2015 through 02 Jun 2015	01 Jun 2015 through 12 Jun 2015	23 days	18 days	344 days at –70°C	[redacted] 60-1435 Amendment 3	[redacted] 60-1531B
		FTC	19 May 2015 through 02 Jun 2015	02 Jun 2015 through 12 Jun 2015	23 days	21 days	340 days at –70°C	[redacted] 42-0831 Amendment 5	[redacted] 60-1531C
		ATV	27 May 2015 through 09 Jun 2015	08 Jun 2015 through 18 Jun 2015	22 days	15 days	721 days at –70°C	[redacted] 42-0830 Amendment 3	[redacted] 60-1531D
		COBI	27 May 2015 through 09 Jun 2015	05 Jun 2015 through 15 Jun 2015	19 days	10 days	1297 days at −60°C to −80°C	[redacted] 60-1343 Amendment 2	[redacted] 60-1531E

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
ベムリディ錠 25 mg

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Sample Maximum Transpired Time[a]	Sample Maximum Age[b]	Supporting LTSS Data	Current Validation/ LTSS Report[c]	Sample Analysis Report[c]
GS-US-311-1790	Human Plasma	TAF	06 Jul 2015 through 14 Jul 2015	21 Jul 2015 through 24 Jul 2015	18 days	19 days	520 days at –70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1526A
		TFV	06 Jul 2015 through 14 Jul 2015	17 Jul 2015 through 22 Jul 2015	16 days	15 days	344 days at –70°C	[redacted] 60-1435 Amendment 3	[redacted] 60-1526B
		FTC	06 Jul 2015 through 14 Jul 2015	17 Jul 2015 through 21 Jul 2015	15 days	16 days	340 days at –70°C	[redacted] 42-0831 Amendment 5	[redacted] 60-1526C
		GS-9883	06 Jul 2015 through 14 Jul 2015	17 Jul 2015 through 21 Jul 2015	15 days	12 days	44 days at –70°C	[redacted] 60-1511 Amendment 1	[redacted] 60-1526D
		Norelgestrel/ Norgestimate	08 Jun 2015 through 14 Jul 2015	30 Jun 2015 through 10 Aug 2015	63 days	64 days	618 days at –70°C	[redacted] 42-1226 Amendment 1	[redacted] 60-1526E
		17-Desacetyl Norgestimate	08 Jun 2015 through 14 Jul 2015	26 Jun 2015 through 27 Jul 2015	49 days	50 days	153 days at –70°C	[redacted] 42-1502	[redacted] 60-1526F
		Ethinyl Estradiol	08 Jun 2015 through 14 Jul 2015	23 Jun 2015 through 13 Aug 2015	66 days	32 days	182 days at –70°C	[redacted] 42-0931 Amendment 1	[redacted] 60-1526G
GS-US-320-0101	Human Plasma	TAF	06 Mar 2012 through 02 Apr 2013	15 May 2012 through 17 Apr 2013	161 days	157 days	520 days at –70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1152A
		TFV	06 Mar 2012 through 02 Apr 2013	16 May 2012 through 22 Apr 2013	255 days	238 days	1092 days at –70°C	[redacted] 60-1116 Amendment 3	[redacted] 60-1152B
		TFV	19 Apr 2012 through 25 Mar 2013	13 Sep 2012 through 11 Apr 2013	356 days	238 days	340 days at −70°C	[redacted] 42-0831 Amendment 5	[redacted] 60-1152C Amendment 1

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
ベムリディ錠 25 mg

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Sample Maximum Transpired Time[a]	Sample Maximum Age[b]	Supporting LTSS Data	Current Validation/ LTSS Report[c]	Sample Analysis Report[c]
GS-US-320-0108	Human Plasma	TAF	11 Nov 2013 through 13 Mar 2015	17 Oct 2014 through 22 May 2015	480 days	486 days	520 days at –70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1356A
		TFV	11 Nov 2013 through 13 Mar 2015	27 Oct 2014 through 22 May 2015	557 days	482 days	1092 days at –70°C	[redacted] 60-1116 Amendment 3	[redacted] 60-1356B
		TFV	21 Nov 2013 through 13 Mar 2015	28 Oct 2014 through 18 May 2015	543 days	482 days	340 days at −70°C	[redacted] 42-0831 Amendment 5	[redacted] 60-1356C
GS-US-320-0110	Human Plasma	TAF	18 Nov 2013 through 10 Apr 2015	07 Oct 2014 through 18 Jun 2015	506 days	507 days	520 days at –70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1357A
		TFV	18 Nov 2013 through 10 Apr 2015	28 Oct 2014 through 17 Jun 2015	576 days	505 days	1092 days at –70°C	[redacted] 60-1116 Amendment 3	[redacted] 60-1357B
		TFV	19 Nov 2013 through 09 Apr 2015	27 Oct 2014 through 16 Jun 2015	573 days	505 days	340 days at −70°C	[redacted] 42-0831 Amendment 5	[redacted] 60-1357C
GS-US-320-1228	Human Plasma	TAF	29 Oct 2013 through 08 Nov 2013	11 Nov 2013 through 18 Nov 2013	20 days	21 days	520 days at –70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1383A
		TFV	29 Oct 2013 through 08 Nov 2013	12 Nov 2013 through 20 Nov 2013	22 days	18 days	340 days at −70°C	[redacted] 42-0831 Amendment 5	[redacted] 60-1383B
GS-US-320-1382	Human Plasma	TAF	03 Apr 2015 through 10 Apr 2015	16 Apr 2015 through 29 Apr 2015	26 days	27 days	520 days at –70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1516

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

ベムリディ錠 25 mg

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Sample Maximum Transpired Time[a]	Sample Maximum Age[b]	Supporting LTSS Data	Current Validation/ LTSS Report[c]	Sample Analysis Report[c]
GS-US-320-1615	Human Plasma	TAF	13 Jan 2015 through 13 Apr 2015	29 Apr 2015 through 13 May 2015	119 days	108 days	520 days at –70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1489A
		TFV	13 Jan 2015 through 13 Apr 2015	28 Apr 2015 through 20 May 2015	126 days	123 days	1092 days at –70°C	[redacted] 60-1116 Amendment 3	[redacted] 60-1489B
GS-US-120-0104	Human Plasma	TAF	01 Mar 2011 through 05 Aug 2011	27 Jul 2011 through 14 Oct 2011	218 days at −70°C	N.D.	520 days at −70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1128A
		TFV	01 Mar 2011 through 05 Aug 2011	30 Jul 2011 through 13 Nov 2011	256 days at −70°C	N.D.	1092 days at −70°C	[redacted] 60-1116 Amendment 3	[redacted] 60-1128B
		TFV	12 Mar 2011 through 06 Sep 2011	28 Jul 2011 through 17 Nov 2011	138 days at −70°C	N.D.	1092 days at −70°C	[redacted] 60-1116 Amendment 3	[redacted] 60-1128C
GS-US- 120-0107	Human Plasma	TAF	11 May 2012 through 03 Aug 2012	31 May 2012 through 20 Aug 2012	56 days at −70°C	N.D.	520 days at −70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1230A
		TFV	11 May 2012 through 03 Aug 2012	01 Jun 2012 through 03 Sep 2012	113 days at −70°C	N.D.	1092 days at −70°C	[redacted] 60-1116 Amendment 3	[redacted] 60-1230B

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

ベムリディ錠 25 mg

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Sample Maximum Transpired Time[a]	Sample Maximum Age[b]	Supporting LTSS Data	Current Validation/ LTSS Report[c]	Sample Analysis Report[c]
GS-US- 120-0108	Human Plasma	TAF	04 Jun 2012 through 13 Aug 2012	03 Aug 2012 through 06 Sep 2012	93 days at −70°C	N.D.	520 days at −70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1269A
		TFV	04 Jun 2012 through 13 Aug 2012	07 Aug 2012 through 09 Sep 2012	94 days at −70°C	N.D.	1092 days at −70°C	[redacted] 60-1116 Amendment 3	[redacted] 60-1269B
	Human Urine	TAF	04 Jun 2012 through 07 Aug 2012	27 Jul 2012 through 14 Sep 2012	101 days at −70°C	N.D.	103 days at −70°C	[redacted] 60-1220 Amendment 1	[redacted] 60-1269C
		TFV	04 Jun 2012 through 07 Aug 2012	27 Jul 2012 through 14 Sep 2012	101 days at −70°C	N.D.	103 days at –70°C	[redacted] 60-1220 Amendment 1	
GS-US- 120-0109	Human Plasma	TAF	01 Jun 2012 through 05 Jun 2012	22 Jun 2012 through 13 Jul 2012	40 days at −70°C	N.D.	520 days at −70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1245A
		TFV	01 Jun 2012 through 05 Jun 2012	28 Jun 2012 through 30 Jun 2012	29 days at −70°C	N.D.	1092 days at −70°C	[redacted] 60-1116 Amendment 3	[redacted] 60-1245B
	Human Urine	TAF	01 Jun 2012 through 05 Jun 2012	22 Jun 2012 through 29 Jun 2012	27 days at −70°C	N.D.	103 days at −70°C	[redacted] 60-1220 Amendment 1	[redacted] 60-1245C
		TFV	01 Jun 2012 through 05 Jun 2012	22 Jun 2012 through 29 Jun 2012	27 days at −70°C	N.D.	103 days at –70°C	[redacted] 60-1220 Amendment 1	
GS-US- 120-0114	Human Plasma	TAF	05 Jun 2013 through 29 Jul 2013	16 Aug 2013 through 30 Aug 2013	87 days at −70°C	N.D.	520 days at −70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1344A
		TFV	05 Jun 2013 through 29 Jul 2013	31 Jul 2013 through 18 Sep 2013	106 days at −70°C	N.D.	1092 days at −70°C	[redacted] 60-1116 Amendment 3	[redacted] 60-1344B Amendment 1

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
ベムリディ錠 25 mg

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Sample Maximum Transpired Time[a]	Sample Maximum Age[b]	Supporting LTSS Data	Current Validation/ LTSS Report[c]	Sample Analysis Report[c]
GS-US- 120-0117	Human Plasma	TAF	29 May 2013 through 14 Jun 2013	13 Jun 2013 through 27 Jun 2013	28 days at −70°C	N.D.	520 days at −70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1330A
		TFV	29 May 2013 through 14 Jun 2013	07 Jun 2013 through 08 Jul 2013	40 days at −70°C	N.D.	1092 days at −70°C	[redacted] 60-1368 Amendment 1	[redacted] 60-1330B Amendment 1
		RPV	29 May 2013 through 14 Jun 2013	12 Jun 2013 through 08 Jul 2013	40 days at −70°C	N.D.	783 days at −70°C	[redacted] 42-1102 Amendment 3	[redacted] 60-1330C
GS-US-120-0118	Human Plasma	TAF	20 Aug 2013 through 27 Sep 2013	16 Sep 2013 through 09 Oct 2013	51 days at −70°C	N.D.	520 days at −70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1369A Amendment 1
		TFV	20 Aug 2013 through 27 Sep 2013	11 Sep 2013 through 04 Oct 2013	46 days at −70°C	N.D.	1092 days at −70°C	[redacted] 60-1116 Amendment 3	[redacted] 60-1369B Amendment 1
		ATV	02 Sep 2013 through 04 Sep 2013	12 Sep 2013 through 25 Sep 2013	24 days at −70°C	N.D.	721 days at −70°C	[redacted] 42-0830 Amendment 3	[redacted] 60-1369C
		DRV	02 Sep 2013 through 04 Sep 2013	13 Sep 2013 through 24 Sep 2013	23 days at −70°C	N.D.	1635 days at −70°C	[redacted] 42-0902 Amendment 3	[redacted] 60-1369D
		LPV	02 Sep 2013 through 03 Sep 2013	10 Sep 2013 through 13 Sep 2013	12 days at −70°C	N.D.	43 days at −70°C	[redacted] 42-1359 Amendment 1	[redacted] 60-1369E
		DTG	25 Sep 2013 through 27 Sep 2013	10 Oct 2014 through 14 Oct 2014	20 days at −70°C	N.D.	77 days at −70°C	[redacted] 42-1369 Amendment 2	[redacted] 60-1369F

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

ベムリディ錠 25 mg

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Sample Maximum Transpired Time[a]	Sample Maximum Age[b]	Supporting LTSS Data	Current Validation/ LTSS Report[c]	Sample Analysis Report[c]
GS-US-120-1538	Human Plasma	TAF	23 Sep 2014 through 27 Sep 2014	03 Oct 2013 through 21 Oct 2013	14 days at −70˚C	N.D.	520 days at −70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1463A
		TFV	13 Sep 2014 through 23 Sep 2014	03 Oct 2014 through 08 Oct 2014	24 days at −70˚C	N.D.	1092 days at −70°C	[redacted] 60-1116 Amendment 3	[redacted] 60-1463B
		MDZ	09 Sep 2013 through 28 Sep 2013	26 Sep 2013 through 13 Oct 2013	31 days at −70˚C	N.D.	135 days at −70°C	[redacted] 42-0624 Addendum 3	[redacted] 60-1463C
		1′-OH MDZ							
GS-US-120-1554	Human Plasma	TAF	17 Sep 2014 through 01 Oct 2014	26 Sep 2014 through 15 Oct 2014	28 days at −70˚C	N.D.	520 days at −70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1460A
		TFV	05 Sep 2014 through 02 Oct 2014	26 Sep 2014 through 16 Oct 2014	41 days at −70˚C	N.D.	1092 days at −70°C	[redacted] 60-1116 Amendment 3	[redacted] 60-1460B
		RPV	05 Sep 2014 through 02 Oct 2014	26 Sep 2014 through 09 Oct 2014	34 days at −70˚C	N.D.	783 days at −70°C	[redacted] 42-1102 Amendment 3	[redacted] 60-1460C

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

ベムリディ錠 25 mg

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Sample Maximum Transpired Time[a]	Sample Maximum Age[b]	Supporting LTSS Data	Current Validation/ LTSS Report[c]	Sample Analysis Report[c]
GS-US-292-0101	Human Plasma	EVG	12 Apr 2011 through 27 May 2011	07 Jun 2011 through 01 Jul 2011	80 days at −70°C	N.D.	585 days at −70°C	[redacted] 60-0949 Amendment 5	[redacted] 60-1119A
		COBI	12 Apr 2011 through 27 May 2011	07 Jun 2011 through 01 Jul 2011	80 days at −70°C	N.D.	1297 days at −60°C to −80°C	[redacted]6511-369 Addendum 2	
		FTC	12 Apr 2011 through 27 May 2011	15 Jun 2011 through 08 Jul 2011	86 days at −70°C	N.D.	340 days at −70°C	[redacted] 42-0831 Amendment 5	[redacted] 60-1119B
		TFV	12 Apr 2011 through 27 May 2011	15 Jun 2011 through 08 Jul 2011	86 days at −70°C	N.D.	1092 days at −70°C	[redacted] 60-1116 Amendment 3	
		TAF	12 Apr 2011 through 27 May 2011	08 Jun 2011 through 17 Jun 2011	65 days at −70°C	N.D.	520 days at −70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1119C
		TFV	12 Apr 2011 through 27 May 2011	23 Jun 2011 through 06 Jul 2011	84 days at −70°C	N.D.	1092 days at −70°C	[redacted] 60-1116 Amendment 3	[redacted] 60-1119D
GS-US-292-0103	Human Plasma	TAF	19 Oct 2011 through 13 Nov 2011	18 Nov 2011 through 02 Dec 2011	44 days at −70°C	N.D.	520 days at −70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1142A
		TFV	20 Feb 2011 through 13 Nov 2011	22 Nov 2011 through 08 Dec 2011	290 days at −70°C	N.D.	1092 days at −70°C	[redacted] 60-1116 Amendment 3	[redacted] 60-1142B
		EVG	30 Oct 2011 through 13 Nov 2011	18 Nov 2011 through 07 Jan2012	68 days at −70°C	N.D.	585 days at −70°C	[redacted] 60-0949 Amendment 5	[redacted] 60-1142C
		COBI				N.D.	1297 days at −60°C to −80°C	[redacted] 60-1343 Amendment 2	
		FTC	30 Oct 2011 through 13 Nov 2011	30 Nov 2011 through 13 Dec 2011	44 days at −70°C	N.D.	1426 days at −80°C	[redacted] 42-0831 Amendment 5	[redacted] 60-1142D

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

ベムリディ錠 25 mg

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Sample Maximum Transpired Time[a]	Sample Maximum Age[b]	Supporting LTSS Data	Current Validation/ LTSS Report[c]	Sample Analysis Report[c]
GS-US-292-0110	Human Plasma	TAF	27 Aug 2013 through 15 Sep 2013	24 Sep 2013 through 10 Oct 2013	45 days at −70°C	N.D.	520 days at −70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1358A
		TFV	27 Aug 2013 through 15 Sep 2013	20 Sep 2013 through 14 Oct 2013	49 days at −70°C	N.D.	1092 days at −70°C	[redacted] 60-1116 Amendment 3	[redacted] 60-1358B
GS-US-292-1316	Human Plasma	TAF	19 Mar 2014 through 21 Mar 2014	29 Mar 2014 through 20 May 2014	62 days at −70°C	N.D.	520 days at −70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1411A
		TFV	19 Mar 2014 through 21 Mar 2014	31 Mar 2014 through 23 May 2014	64 days at −70°C	N.D.	1092 days at −70°C	[redacted] 60-1116 Amendment 3	[redacted] 60-1411B
		FTC	09 Mar 2014 through 21 Mar 2014	29 Mar 2014 through 09 Apr 2014	29 days at −70°C	N.D.	340 days at −70°C	[redacted] 42-0831 Amendment 5	[redacted] 60-1411C
		EVG	19 Mar 2014 through 21 Mar 2014	26 Mar 2014 through 02 Apr 2014	14 days at −70°C	N.D.	585 days at −70°C	[redacted] 60-0949 Amendment 5	[redacted] 60-1411D
		COBI				N.D.	1297 days at −60°C to −80°C	[redacted] 6511-369 Addendum 2	
		Sertraline	07 Mar 2014 through 21 Mar 2014	17 Mar 2014 through 02 Apr 2014	26 days at −70°C	N.D.	74 days at −70°C	[redacted] 42-1402	[redacted] 60-1411E

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

ベムリディ錠 25 mg

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Sample Maximum Transpired Time[a]	Sample Maximum Age[b]	Supporting LTSS Data	Current Validation/ LTSS Report[c]	Sample Analysis Report[c]
GS-US-311-0101	Human Plasma	TAF	09 Jul 2011 through 18 Aug 2011	19 Aug 2011 through 09 Sep 2011	62 days at −70°C	N.D.	520 days at −70°C	[redacted]60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1125A
		TFV	09 Jul 2011 through 18 Aug 2011	16 Aug 2011 through 08 Sep 2011	60 days at −70°C	N.D.	1092 days at −70°C	[redacted] 60-1116 Amendment 3	[redacted] 60-1125B
		FTC	09 Jul 2011 through 18 Aug 2011	18 Aug 2011 through 19 Sep 2011	72 days at −70°C	N.D.	340 days at −70°C	[redacted] 42-0831 Amendment 5	[redacted] 60-1125C
		DRV	03 Aug 2011 through 18 Aug 2011	02 Sep 2011 through 11 Sep 2011	37 days at −70°C	N.D.	301 days at −70°C	[redacted] 42-0902 Amendment 3	[redacted] 60-1125D
		EFV	23 Jul 2011 through 24 Jul 2011	17 Aug 2011 through 31 Aug 2011	38 days at −70°C	N.D.	1301 days at −70°C	[redacted] 42-0827 Amendment 3	[redacted] 60-1125E
		COBI	03 Aug 2011 through 18 Aug 2011	20 Aug 2011 through 19 Sep 2011	45 days at −70°C	N.D.	1297 days at −60°C to −80°C	[redacted] 6511-369 Addendum 2	[redacted] 60-1125F
GS-US-311-1088	Human Plasma	TAF	22 Jan 2014 through 17 Feb 2014	22 Feb 2014 through 12 Mar 2014	48 days at −70°C	N.D.	520 days at −70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-13100A
		TFV	22 Jan 2014 through 17 Feb 2014	22 Feb 2014 through 16 Mar 2014	47 days at −70°C	N.D.	1092 days at −70°C	[redacted] 60-1116 Amendment 3	[redacted] 60-13100B
		FTC	22 Jan 2014 through 17 Feb 2014	18 Feb 2014 through 28 Feb 2014	36 days at −70°C	N.D.	1426 days at −80°C	[redacted] 42-0831 Amendment 5	[redacted] 60-13100C

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
ベムリディ錠 25 mg

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Sample Maximum Transpired Time[a]	Sample Maximum Age[b]	Supporting LTSS Data	Current Validation/ LTSS Report[c]	Sample Analysis Report[c]
GS-US-311-1386	Human Plasma	TAF	25 Jun 2014 through 17 Jul 2014	10 Jul 2014 through 31 Jul 2014	36 days at −70°C	N.D.	520 days at −70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1423A
		FTC	25 Jun 2014 through 22 Jul 2014	09 Jul 2014 through 13 Aug 2014	49 days at −70°C	N.D.	1426 days at −80°C	[redacted] 42-0831 Amendment 5	[redacted] 60-14223B
GS-US-311-1473	Human Plasma	TAF	11 Jul 2014 through 17 Aug 2014	25 Jul 2014 through 29 Aug 2014	48 days at −70°C	N.D.	520 days at −70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1443A Amendment 1
		FTC	11 Jul 2014 through 17 Aug 2014	04 Aug 2014 through 26 Aug 2014	46 days at −70°C	N.D.	1426 days at −80°C	[redacted] 42-0831 Amendment 5	[redacted] 60-1443B Amendment 1
		EVG	11 Jul 2014 through 17 Aug 2014	28 Jul 2014 through 30 Aug 2014	48 days at −70°C	N.D.	1297 days at −60°C to −80°C	[redacted] 60-1343 Amendment 2	[redacted] 60-1443C Amendment 1
		COBI			48 days at −70°C	N.D.	1297 days at −60°C to −80°C		
GS-US-342-1167	Human Plasma	SOF	18 Nov 2013 through 21 Dec 2013	22 Nov 2013 through 03 Jan 2014	46 days at −70°C	N.D.	813 days at −70°C	[redacted] 60-1323 Amendment 4	[redacted] 60-1390A
		GS-566500				N.D.	497 days at −70°C		
		GS-331007				N.D.	813 days at −70°C		
		FTC	18 Nov 2013 through 21 Dec 2013	21 Nov 2013 through 10 Jan 2014	53 days at −70°C	N.D.	340 days at −70°C	[redacted] 42-0831 Amendment 5	[redacted] 60-1390B
		TFV	18 Nov 2013 through 21 Dec 2013	21 Nov 2013 through 10 Jan 2014	53 days at −70°C	N.D.	1092 days at −70°C	[redacted] 60-1116 Amendment 3	
		FTC	26 Nov 2013 through 21 Dec 2013	19 Dec 2013 through 10 Jan 2014	44 days at −70°C	N.D.	340 days at −70°C	[redacted] 42-0831 Amendment 5	[redacted] 60-1390C

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
ベムリディ錠 25 mg

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Sample Maximum Transpired Time[a]	Sample Maximum Age[b]	Supporting LTSS Data	Current Validation/ LTSS Report[c]	Sample Analysis Report[c]
GS-US-342-1167 (continued)	Human Plasma (continued)	EFV	18 Nov 2013 through 03 Dec 2013	21 Nov 2013 through 13 Dec 2013	24 days at −70°C	N.D.	1301 days at −70°C	[redacted] 42-1216 Amendment 1	[redacted] 60-1390D
		RPV	26 Nov 2013 through 21 Dec 2013	04 Dec 2013 through 10 Jan 2014	44 days at −70°C	N.D.	783 days at −70°C	[redacted] 42-1102 Amendment 3	[redacted] 60-1390E
		DTG	19 Nov 2013 through 14 Dec 2013	17 Dec 2013 through 20 Jan 2014	62 days at −70°C	N.D.	77 days at −70°C	[redacted] 42-1369 Amendment 2	[redacted] 60-1390F
		TAF	26 Nov 2013 through 21 Dec 2013	17 Dec 2013 through 21 Jan 2014	55 days at −70°C	N.D.	520 days at −70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1390G
		TFV	26 Nov 2013 through 21 Dec 2013	18 Dec 2013 through 08 Jan 2014	42 days at −70°C	N.D.	1092 days at −70°C	[redacted] 60-1116 Amendment 3	[redacted] 60-1390H
		EVG	26 Nov 2013 through 21 Dec 2013	10 Dec 2013 through 14 Jan 2014	54 days at −70°C	N.D.	585 days at −70°C	[redacted] 60-0949 Amendment 5	[redacted] 60-1390I
		COBI	26 Nov 2013 through 21 Dec 2013	10 Dec 2013 through 14 Jan 2014	54 days at −70°C	N.D.	1297 days −60°C to −80°C	[redacted] 6511-369 Addendum 2	
		VEL	18 Nov 2013 through 21 Dec 2013	20 Dec 2013 through 21 Jan 2014	64 days at −70°C	N.D.	374 days at −70°C	[redacted] TSLR12-102TRA1 Amendment 1	[redacted] TSLR13-278

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

ベムリディ錠 25 mg

Study No.	Matrix	Analyte	Sample Collection Dates	Sample Analysis Dates	Sample Maximum Transpired Time[a]	Sample Maximum Age[b]	Supporting LTSS Data	Current Validation/ LTSS Report[c]	Sample Analysis Report[c]
GS-US-366-1689	Human Plasma	TAF	16 Feb 2015 through 15 Mar 2015	27 Feb 2015 through 25 Mar 2015	36 days	N.D.	520 days at –70°C	[redacted] 60-1115 Amendment 6	[redacted] 60-1505A
		TFV	13 Feb 2015 through 16 Mar 2015	25 Feb 2015 through 20 Mar 2015	35 days	N.D.	344 days at –70°C	[redacted] 60-1435 Amendment 3	[redacted] 60-1505B
		FTC	13 Feb 2015 through 16 Mar 2015	16 Mar 2015 through 24 Mar 2015	38 days	N.D.	340 days at –70°C	[redacted] 42-0831 Amendment 5	[redacted] 60-1505C
		RPV	13 Feb 2015 through 16 Mar 2015	20 Feb 2015 through 20 Mar 2015	35 days	N.D.	783 days at –70°C	[redacted] 42-1102 Amendment 3	[redacted] 60-1505D
		SOF	13 Feb 2015 through 16 Mar 2015	20 Feb 2015 through 20 Mar 2015	33 days	N.D.	813 days at –70°C	[redacted] 60-1323 Amendment 4	[redacted] 60-1505E
		GS-566500				N.D.	747 days at –70°C		
		GS-331007				N.D.	813 days at –70°C		
		LDV	13 Feb 2015 through 16 Mar 2015	23 Feb 2015 through 30 Mar 2015	45 days	N.D.	623 days at –70°C	[redacted] 60-1433 Amendment 1	[redacted] 60-1505F

1′-OH MDZ = midazolam metabolite (1′-hydroxymidazolam); ATV = atazanavir; CBZ = carbamazepine; CBZE = carbamazepine-10,11-epoxide; COBI = cobicistat; CSR = clinical study report; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; EFV = efavirenz; EVG = elvitegravir; FTC = emtricitabine; LDV = ledipasvir; LPV = lopinavir; LTSS = long-term storage stability; MDZ = midazolam; [redacted] = [redacted]; RPV = rilpivirine; SOF = sofosbuvir; TAF = tenofovir alafenamide; TFV = tenofovir; VEL = velpatasvir

a Sample maximum transpired time is the maximum time between the date of the first sample collection and the date of the last sample analysis per the sample analysis report.

b Sample mazimum age is the calculated maximum time between the date of sample collection and the date of sample analysis as calculated by biometrics.

c The most current versions of the validation reports and sample analysis reports are listed and are cumulative of all previous versions. Validation reports and sample analysis reports cited in the corresponding CSRs were those in effect at the time of sample analysis.

4.5　ヒト血漿中の併用薬剤の定量法

本章では、ヒト血漿中の併用薬剤の定量のために用いる分析法及び TAF の臨床試験で参照されたバリデーションデータを記載する。本申請では最新のバリデーション報告書を添付し、そこには初版からこれまでのすべての結果が記載されている。生体試料を分析するときに有効であったバリデーション報告書は、各試験の CSR に添付した。

4.5.1　ヒト血漿中 17-Desacetyl Norgestimate の定量

市販品を用いたヒト血漿中 17-desacetyl norgestimate を定量するための分析法が [redacted] で開発及びバリデートされた（第 5.3.1.4.27 項）。ヒト血漿から 17-desacetyl norgestimate 及び内標準物質（17-desacetyl norgestimate -d_6）を液液抽出法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 12 に要約する。

表 2.7.1 - 12　ヒト血漿中 17-Desacetyl Norgestimate の分析法バリデーション結果

	17-Desacetyl Norgestimate
Calibrated Range (ng/mL)	0.02 to 8
Interassay Precision Range (%CV)	2.1 to 3.6
Interassay Accuracy Range (%RE)	−3.3 to 1.8
Studies Supported	GS-US-311-1790

Source: [redacted]42-1502

4.5.2　ヒト血漿中アタザナビルの定量

市販品を用いたヒト血漿中アタザナビル（ATV）及びリトナビル（RTV）を同時定量するための分析法が [redacted] で開発及びバリデートされた（第 5.3.1.4.4 項）。RTV は臨床試験で分析しなかった。ヒト血漿から ATV 及び内標準物質（ATV-d_5）を除タンパク法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 13 に要約する。

表 2.7.1 - 13　ヒト血漿中 ATV の分析法バリデーション結果

	ATV
Calibrated Range (ng/mL)	10 to 5000
Interassay Precision Range (%CV)	3.8 to 5.5
Interassay Accuracy Range (%RE)	−2.4 to −0.1
Studies Supported	GS-US-120-0118, GS-US-311-1388

Source: [redacted]42-0830 Amendment 3

4.5.3　ヒト血漿中カルバマゼピン及びカルバマゼピン-10, 11-エポキシドの定量

市販品を用いたヒト血漿中 CBZ 及びカルバマゼピン-10, 11-エポキシド（CBZE）を定量するための分析法が [redacted] で開発及びバリデートされた（第 5.3.1.4.12 項）。ヒト血漿から CBZ、CBZE 及び内標準物質（CBZ-d_{10} 及び CBZE-d_{10}）を除タンパク法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 14 に要約する。

表 2.7.1 - 14　ヒト血漿中 CBZ 及び CBZE の分析法バリデーション結果

	CBZ	CBZE
Calibrated Range (ng/mL)	20 to 20,000	5 to 5000
Interassay Precision Range (%CV)	2.8 to 6.0	3.6 to 5.2
Interassay Accuracy Range (%RE)	−1.3 to 6.4	−3.5 to 4.7
Studies Supported	GS-US-311-1387	

Source: [redacted]42-1371

4.5.4　ヒト血漿中ダルナビルの定量

市販品を用いたヒト血漿中ダルナビル（DRV）を定量するための分析法が [redacted] で開発及びバリデートされた（第 5.3.1.4.6 項）。ヒト血漿から DRV 及び内標準物質（DRV-d_9）を除タンパク法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 15 に要約する。

表 2.7.1 - 15　ヒト血漿中 DRV の分析法バリデーション結果

	DRV
Calibrated Range (ng/mL)	20 to 10,000
Interassay Precision Range (%CV)	2.8 to 10.6
Interassay Accuracy Range (%RE)	−3.9 to −1.0
Studies Supported	GS-US-120-0118, GS-US-311-0101

Source: [redacted]42-0902 Amendment 3

4.5.5　ヒト血漿中ドルテグラビルの定量

市販品を用いたヒト血漿中ドルテグラビル（DTG）を定量するための分析法が [redacted] でバリデートされた（第 5.3.1.4.11 項）。ヒト血漿から DTG 及び内標準物質（[^{13}C, $^{2}H_5$]DTG）を除タンパク法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 16 に要約する。

表 2.7.1 - 16　ヒト血漿中 DTG の分析法バリデーション結果

	DTG
Calibrated Range (ng/mL)	20 to 20,000
Interassay Precision Range (%CV)	2.1 to 4.6
Interassay Accuracy Range (%RE)	−2.7 to 1.1
Studies Supported	GS-US-120-0118, GS-US-342-1167

Source: [redacted]42-1369 Amendment 2

4.5.6　ヒト血漿中エファビレンツの定量

市販品を用いたヒト血漿中 EFV を定量するための分析法が[redacted]で開発及びバリデートされた（第 5.3.1.4.3 項）。ヒト血漿から EFV 及び内標準物質（ジアゼパム-d_5）を液液抽出法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 17 に要約する。

表 2.7.1 - 17　ヒト血漿中 EFV の分析法バリデーション結果（[redacted]42-0827）

	EFV
Calibrated Range (ng/mL)	5 to 5000
Interassay Precision Range (%CV)	5.0 to 11.4
Interassay Accuracy Range (%RE)	−3.3 to 0.5
Studies Supported	GS-US-311-0101

Source: [redacted]42-0827 Amendment 3

その後、市販品を用いたヒト血漿中 EFV の分析法は[redacted]で改良及びバリデートされた（第 5.3.1.4.8 項）。ヒト血漿から EFV 及び内標準物質（[$^{13}C_6$]-EFV）を液液抽出法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 18 に要約する。

表 2.7.1 - 18　ヒト血漿中 EFV の分析法バリデーション結果（[redacted]42-1216）

	EFV
Calibrated Range (ng/mL)	5 to 5000
Interassay Precision Range (%CV)	1.5 to 6.3
Interassay Accuracy Range (%RE)	−5.2 to 7.5
Studies Supported	GS-US-342-1167

Source: [redacted]42-1216 Amendment 1

4.5.7　ヒト血漿中エムトリシタビンの定量

ヒト血漿中 TFV 及び FTC を同時定量するための分析法が[redacted]で開発及びバリデートされた（第 5.3.1.4.5 項）。TFV のバリデーション結果と本分析法に基づく臨床試験は 1.3.1 項に示す。ヒト血漿から FTC 及び安定同位体である内標準物質（[^{13}C, ^{15}N$_2$]-FTC）を除タンパク法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 19 に要約する。

表 2.7.1 - 19　ヒト血漿中 FTC の分析法バリデーション結果（[redacted]42-0831）

	FTC
Calibrated Range (ng/mL)	5 to 3000
Interassay Precision Range (%CV)	1.4 to 5.7
Interassay Accuracy Range (%RE)	−7.8 to 2.4
Studies Supported	GS-US-292-0101, GS-US-292-0103, GS-US-292-1316, GS-US-311-0101, GS-US-311-1088, GS-US-311-1386, GS-US-311-1473, GS-US-342-1167

Source: [redacted]42-0831 Amendment 5

その後、ヒト血漿中 TFV 及び FTC を同時定量するための分析法は[redacted]で改良及びバリデートされた（第 5.3.1.4.15 項）。TFV のバリデーション結果と本分析法に基づく臨床試験は 1.3.1 項に示す。ヒト血漿から FTC 及び安定同位体である内標準物質（[^{13}C, ^{15}N$_2$]-FTC）を除タンパク法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 20 に要約する。

表 2.7.1 - 20　ヒト血漿中 FTC の分析法バリデーション結果（[redacted]42-1410）

	FTC
Calibrated Range (ng/mL)	5 to 3000
Interassay Precision Range (%CV)	2.1 to 8.1
Interassay Accuracy Range (%RE)	−1.3 to 3.7
Studies Supported	GS-US-311-1388, GS-US-311-1790, GS-US-366-1689

Source: [redacted]42-1410

4.5.8　ヒト血漿中エルビテグラビル及びコビシスタットの定量

市販品を用いたヒト血漿中 EVG 及び COBI を同時定量するための分析法が[redacted]で開発及びバリデートされた（第 5.3.1.4.16 項）。ヒト血漿から EVG、COBI 及び安定同位体である内標準物質（EVG-d_8 及び COBI-d_8）を固相抽出法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 21 に要約する。

表 2.7.1 - 21　ヒト血漿中 EVG 及び COBI の分析法バリデーション結果（[redacted]60-0949）

	EVG	COBI
Calibrated Range (ng/mL)	20 to 10,000	5 to 2500
Interassay Precision Range (%CV)	2.8 to 8.1	3.9 to 8.3
Interassay Accuracy Range (%RE)	−8.0 to 5.7	−0.3 to 9.7
Studies Supported	GS-US-292-0101, GS-US-292-0103, GS-US-311-0101 (COBI only)	

Source: [redacted]60-0949 Amendment 5

分離能を高めた液体クロマトグラフィーを用いることで、ヒト血漿中 EVG 及び COBI を同時定量するための分析法は[redacted]で改良及びバリデートされた（第 5.3.1.4.21 項）。ヒト血漿から EVG、COBI 及び安定同位体である内標準物質（EVG-d_8、COBI-d_8）を除タンパク法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 22 に要約する。

表 2.7.1 - 22　ヒト血漿中 EVG 及び COBI の分析法バリデーション結果（[redacted]60-1343）

	EVG	COBI
Calibrated Range (ng/mL)	20 to 10,000	5 to 2500
Interassay Precision Range (%CV)	4.0 to 6.7	3.4 to 5.7
Interassay Accuracy Range (%RE)	−0.6 to 9.3	−3.0 to 2.0
Studies Supported	GS-US-292-1316, GS-US-311-1388 (COBI only), GS-US-311-1473, GS-US-342-1167	

Source: [redacted]60-1343 Amendment 2

4.5.9　ヒト血漿中エチニルエストラジオールの定量

市販品を用いたヒト血漿中エチニルエストラジオールを定量するための分析法が[redacted]で開発及びバリデートされた（第 5.3.1.4.1 項）。ヒト血漿からエチニルエストラジオール及び内標準物質（エチニルエストラジオール-d_4）を液液抽出法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 23 に要約する。

表 2.7.1 - 23　ヒト血漿中エチニルエストラジオールの分析法バリデーション結果

	Ethinyl Estradiol
Calibrated Range (ng/mL)	0.0025 to 0.5
Interassay Precision Range (%CV)	3.8 to 7.9
Interassay Accuracy Range (%RE)	–4.1 to 1.2
Studies Supported	GS-US-311-1790

Source: [redacted]42-0931 Amendment 1

4.5.10　ヒト血漿中 GS-9883 の定量

ヒト血漿中 GS-9883 を定量するための分析法は[redacted]で開発され、より高い濃度範囲についてバリデートされた（第 5.3.1.4.29 項）。ヒト血漿から GS-9883 及び内標準物質［GS-691740（$^{15}ND_2$-GS-9883）］を除タンパク法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 24 に要約する。

表 2.7.1 - 24　ヒト血漿中 GS-9883 の分析法バリデーション結果

	GS-9883
Calibrated Range (ng/mL)	20 to 20,000
Interassay Precision Range (%CV)	3.9 to 5.7
Interassay Accuracy Range (%RE)	2.4 to 5.8
Studies Supported	GS-US-311-1790

Source: [redacted]60-1511 Amendment 1

4.5.11　ヒト血漿中レジパスビルの定量

ヒト血漿中レジパスビル（LDV）を定量するための分析法が[redacted]で開発及びバリデートされた（第 5.3.1.4.24 項）。ヒト血漿から LDV 及び内標準物質（LDV-d_{16}）を除タンパク法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 25 に要約する。

表 2.7.1 - 25　ヒト血漿中 LDV の分析法バリデーション結果

	LDV
Calibrated Range (ng/mL)	1 to 2000
Interassay Precision Range (%CV)	3.2 to 9.2
Interassay Accuracy Range (%RE)	−6.9 to 0.4
Studies Supported	GS-US-366-1689

Source: [redacted]60-1433 Amendment 1

4.5.12　ヒト血漿中ロピナビルの定量

ヒト血漿中ロピナビル（LPV）及び RTV を同時定量するための分析法が[redacted]で開発された（第 5.3.1.4.10 項）。RTV は臨床試験で分析しなかった。ヒト血漿から LPV 及び内標準物質（LPV-d_8）を除タンパク法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 26 に要約する。

表 2.7.1 - 26　ヒト血漿中 LPV の分析法バリデーション結果

	LPV
Calibrated Range (ng/mL)	100 to 20,000
Interassay Precision Range (%CV)	1.2 to 1.4
Interassay Accuracy Range (%RE)	−6.3 to −3.3
Studies Supported	GS-US-120-0118

Source: [redacted] 42-1359 Amendment 1

4.5.13　ヒト血漿中ミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの定量

市販品を用いたヒト血漿中ミダゾラム（MDZ）及びその代謝物である 1'-ヒドロキシミダゾラム（1'-OH-MDZ）を定量するための分析法が [redacted] で開発及びバリデートされた（第 5.3.1.4.2 項）。ヒト血漿から MDZ、1'-OH-MDZ 及び内標準物質（MDZ-d_4、1'-OH-MDZ-d_4）を液液抽出法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 27 に要約する。

表 2.7.1 - 27　ヒト血漿中 MDZ 及び 1'-OH-MDZ の分析法バリデーション結果

	MDZ	1′-OH MDZ
Calibrated Range (ng/mL)	0.1 to 100	0.1 to 100
Interassay Precision Range (%CV)	2.4 to 7.1	3.0 to 8.2
Interassay Accuracy Range (%RE)	−2.7 to −1.0	−3.0 to −1.3
Studies Supported	GS-US-120-1538	

Source: [redacted] 42-0624 Addendum 3

4.5.14　ヒト血漿中ノルゲストレル及びノルゲスチメートの定量

市販品を用いたヒト血漿中ノルゲストレル及びノルゲスチメートを定量するための分析法が [redacted] で開発及びバリデートされた（第 5.3.1.4.9 項）。ヒト血漿からノルゲストレル、ノルゲスチメート及び内標準物質（ノルゲストレル-d_6、ノルゲスチメート-d_6）を液液抽出法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 28 に要約する。

表 2.7.1 - 28　ヒト血漿中ノルゲストレル及びノルゲスチメートの分析法バリデーション結果

	Norgestrel	Norgestimate
Calibrated Range (ng/mL)	0.02 to 20	0.05 to 50
Interassay Precision Range (%CV)	1.3 to 5.6	1.8 to 3.8
Interassay Accuracy Range (%RE)	−2.3 to 4.3	−10.8 to 5.8
Studies Supported	GS-US-311-1790	

Source: [redacted]42-1226 Amendment 1

4.5.15　ヒト血漿中リルピビリンの定量

市販品を用いたヒト血漿中 RPV を定量するための分析法が[redacted]で開発及びバリデートされた（第 5.3.1.4.7 項）。ヒト血漿から RPV 及び内標準物質（RPV-d_6）を液液抽出法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 29 に要約する。

表 2.7.1 - 29　ヒト血漿中 RPV の分析法バリデーション結果（[redacted]42-1102）

	RPV
Calibrated Range (ng/mL)	1 to 500
Interassay Precision Range (%CV)	2.8 to 5.7
Interassay Accuracy Range (%RE)	−7.2 to 2.2
Studies Supported	GS-US-120-0117, GS-US-342-1167

Source: [redacted]42-1102 Amendment 3

市販品を用いたヒト血漿中 RPV を定量するための他の分析法が[redacted]で開発及びバリデートされた（第 5.3.1.4.14 項）。ヒト血漿から RPV 及び内標準物質（RPV-d_6）を液液抽出法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 30 に要約する。

表 2.7.1 - 30　ヒト血漿中 RPV の分析法バリデーション結果（[redacted]42-1408）

	RPV
Calibrated Range (ng/mL)	1 to 500
Interassay Precision Range (%CV)	3.4 to 4.9
Interassay Accuracy Range (%RE)	−3.5 to −2.3
Studies Supported	GS-US-120-1554, GS-US-366-1689

Source: [redacted]42-1408

4.5.16　ヒト血漿中セルトラリンの定量

市販品を用いたヒト血漿中セルトラリンを定量するための分析法が[redacted]で開発及びバリデートされた（第 5.3.1.4.13 項）。ヒト血漿からセルトラリン及び内標準物質（セルトラリン-d_3）を除タンパク法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 31 に要約する。

表 2.7.1 - 31　ヒト血漿中セルトラリンの分析法バリデーション結果

	Sertraline
Calibrated Range (ng/mL)	0.2 to 200
Interassay Precision Range (%CV)	2.3 to 3.7
Interassay Accuracy Range (%RE)	−5.8 to −0.8
Studies Supported	GS-US-292-1316

Source: [redacted]42-1402

4.5.17　ヒト血漿中ソホスブビル、GS-566500 及び GS-331007 の定量

ヒト血漿中ソホスブビル（SOF）及びその主代謝物である GS-566500 並びに GS-331007 を定量するための分析法が[redacted]で開発及びバリデートされた（第 5.3.1.4.20 項）。ヒト血漿から SOF、GS-566500、GS-331007 及び内標準物質（SOF-d_4、GS-566500-d_4 及び GS-331007-d_4）を除タンパク法で抽出した後、負イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 32 に要約する。

表 2.7.1 - 32　ヒト血漿中 SOF、GS-566500 及び GS-331007 の分析法バリデーション結果

	SOF	GS-566500	GS-331007
Calibrated range (ng/mL)	5 to 2500	10 to 5000	10 to 5000
Interassay precision range (%CV)	2.4 to 9.7	5.1 to 7.7	2.5 to 7.2
Interassay accuracy range (%RE)	−5.1 to 3.4	−2.2 to 2.9	−1.0 to 2.5
Studies Supported	GS-US-342-1167, GS-US-366-1689		

Source: [redacted]60-1323 Amendment 4

4.5.18　ヒト血漿中 Velpatasvir の定量

ヒト血漿中 velpatasvir（VEL）を定量するための分析法が[redacted]（Salt Lake City、UT、米国）で開発及びバリデートされた（第 5.3.1.4.26 項）。ヒト血漿から VEL 及び内標準物質［GS-620920（VEL-d_6）］を液液抽出法で抽出した後、正イオン化法による LC-MS/MS で測定した。分析法バリデーションのパラメータを表 2.7.1 - 33 に要約する。

表 2.7.1 - 33　ヒト血漿中 VEL の分析法バリデーション結果

	VEL
Calibrated Range (ng/mL)	1 to 1000
Interassay Precision Range (%CV)	1.7 to 4.9
Interassay Accuracy Range (%RE)	−1.5 to 4.1
Studies Supported	GS-US-342-1167

Source: [redacted] TSLR12-102TRA1 Amendment 1

参考文献

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

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.

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.

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.

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.

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）

2.7.2　臨床薬理試験

ギリアド・サイエンシズ株式会社

(0002)

目次

1　背景及び概観 17
1.1　臨床薬理試験の序論 18
1.1.1　ヒト生体試料を用いた試験 18
1.1.2　生体試料中薬物濃度分析法 18
1.1.3　臨床薬理試験 18
1.2　母集団薬物動態解析 29
1.3　ウイルス学の序論 30
1.3.1　非臨床ウイルス学 30
1.3.2　臨床ウイルス学 30
2　個々の試験結果の要約 31
2.1　ヒト生体試料を用いた薬物動態試験 31
2.2　健康被験者を対象とした試験 31
2.2.1　TAF の試験 31
2.3　HIV 感染被験者を対象とした試験 35
2.3.1　TAF の試験 35
2.4　B 型慢性肝炎被験者を対象とした試験 40
2.4.1　TAF の試験 40
2.5　内因性要因に関する薬物動態試験 43
2.5.1　TAF の試験 43
2.6　外因性要因に関する薬物動態試験／薬物動態学的薬物相互作用試験 51
2.6.1　TAF の試験 51
2.6.2　F/TAF の試験 61
2.6.3　FTC/RPV/TAF の試験 74
2.6.4　E/C/F/TAF の試験 76
3　全試験を通しての結果の比較と解析 87
3.1　吸収、分布、代謝及び排泄 87

3.1.1 吸収 87
3.1.2 分布 87
3.1.3 代謝及び排泄 88
3.2 薬物動態 93
3.2.1 薬物動態学的プロファイル 93
3.2.2 内因性要因 100
3.2.3 外因性要因 109
3.3 薬物動態／薬力学 114
3.3.1 有効性パラメータに関する PK/PD 関係 114
3.3.2 安全性パラメータに関する PK/PD 関係 123
4 ウイルス学的試験の要約 166
4.1 非臨床ウイルス学 166
4.2 臨床ウイルス学 166
4.2.1 HBV 評価法 166
4.2.2 B 型慢性肝炎被験者を対象とした第 3 相試験のベースライン時及び Week 48 でのウイルス学的解析 168
4.2.3 B 型慢性肝炎被験者を対象とした第 3 相試験のベースライン時及び Week 48 でのウイルス学的統合解析 179
4.2.4 第 3 相試験の B 型慢性肝炎の日本人集団におけるベースライン時及び Week 48 でのウイルス学的統合解析 185
4.2.5 臨床ウイルス学の全体的結論 191
5 付録 192
5.1 臨床薬理試験の概要表 193
5.1.1 TAF の試験 193
5.1.2 F/TAF、FTC/RPV/TAF 又は E/C/F/TAF の試験 200
5.2 PK/PD 及び追加解析 208

表目次

表 2.7.2 - 1. 本項に含まれる TAF の臨床試験の概要 21

表 2.7.2 - 2. 本項に含まれる F/TAF、FTC/RPV/TAF 及び E/C/F/TAF の臨床試験の概要 26

表 2.7.2 - 3. TAF の第 3 相試験の概要 29

表 2.7.2 - 4. TAF 及び TFV に関するトランスポーターの基質としての評価 92

表 2.7.2 - 5. TAF 及び TFV に関するトランスポーターの阻害剤としての評価 92

表 2.7.2 - 6. GS-US-292-0103 試験：健康被験者を対象として、FTC+TAF を単回及び反復投与後の TAF の PK 93

表 2.7.2 - 7. GS-US-292-0103 試験：健康被験者を対象として、FTC+TAF を単回及び反復投与後の TFV の PK 94

表 2.7.2 - 8. GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF 又は TDF を投与後の血漿中 TFV 及び細胞内中 TFV-DP の PK パラメータの統計学的比較（第 3 相試験をプールした結果）（PK サブスタディー解析対象集団） 95

表 2.7.2 - 9. GS-US-320-1228 試験：TAF を単回投与後の血漿中 TAF の PK パラメータの統計学的要約 96

表 2.7.2 - 10. TAF の母集団 PK 解析に用いた試験 97

表 2.7.2 - 11. 母集団 PK 解析：TAF を 1 日 1 回投与後の被験者集団別の定常状態における TAF の PK パラメータの推定値の要約 98

表 2.7.2 - 12. 母集団 PK 解析：TAF を 1 日 1 回投与後の被験者集団別の定常状態における TFV の PK パラメータの推定値の要約 99

表 2.7.2 - 13. 母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に TAF を 1 日 1 回投与後の定常状態における TAF の PK パラメータの推定値の要約 99

表 2.7.2 - 14. 母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に TAF を 1 日 1 回投与後の定常状態における TFV の PK パラメータの推定値の要約 100

表 2.7.2 - 15. 母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF を 1 日 1 回投与後の性別の TAF の PK パラメータの推定値の要約 100

表 2.7.2 - 16. 母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF を 1 日 1 回投与後の性別の TFV の PK パラメータの推定値の要約 101

表 2.7.2 - 17. 母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF を 1 日 1 回投与後の体重範囲別の TAF の PK パラメータの推定値の要約 101

表 2.7.2 - 18. 母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF を 1 日 1 回投与後の体重範囲別の TFV の PK パラメータの推定値の要約 102

表 2.7.2 - 19.母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF を 1 日 1 回投与後の人種別の TAF の PK パラメータの推定値の要約 102

表 2.7.2 - 20.母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF を 1 日 1 回投与後の人種別の TFV の PK パラメータの推定値の要約 103

表 2.7.2 - 21.母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF を 1 日 1 回投与後の年齢グループ別の TAF の PK パラメータの推定値の要約 103

表 2.7.2 - 22.母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF を 1 日 1 回投与後の年齢グループ別の TFV の PK パラメータの推定値の要約 104

表 2.7.2 - 23.GS-US-120-0108 試験：重度腎機能障害の被験者及び腎機能正常の被験者の TAF の PK パラメータの推定値の統計学的比較 104

表 2.7.2 - 24.母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF を 1 日 1 回投与後のベースラインの腎機能別の TAF の PK パラメータの推定値の要約 105

表 2.7.2 - 25.GS-US-120-0108 試験：重度腎機能障害の被験者及び腎機能正常の被験者の TFV の PK パラメータの推定値の統計学的比較 105

表 2.7.2 - 26.母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF を 1 日 1 回投与後のベースラインの腎機能別の TFV の PK パラメータの推定値の要約 106

表 2.7.2 - 27.母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF を 1 日 1 回投与後のベースラインの Fibro Test のスコア [a] 別の TAF 及び TFV の PK パラメータの推定値の要約 109

表 2.7.2 - 28.併用薬剤による TAF の PK の変動 113

表 2.7.2 - 29.既知の、又はその他潜在的に重要な薬物相互作用：薬物相互作用試験又は予想される相互作用に基づいて、用量又はレジメンの変更が推奨される可能性のあるもの [a] 113

表 2.7.2 - 30.GS-US-320-0108 試験：TAF の曝露量の四分位別の Week 48 のウイルス学的治療成功の割合（TAF PK/PD 解析対象集団） 116

表 2.7.2 - 31.GS-US-320-0108 試験：TAF の AUC_{tau} 及び C_{max} の四分位別の Week 48 のウイルス学的治療成功（M = F 法による HBV DNA が 29 IU/mL 未満）の割合 119

表 2.7.2 - 32.GS-US-320-0110 試験：TAF の曝露量の四分位別の Week 48 のウイルス学的治療成功の割合（TAF PK/PD 解析対象集団） 120

表 2.7.2 - 33.GS-US-320-0110 試験：TAF の AUC_{tau} 及び C_{max} の四分位別の Week 48 のウイルス学的治療成功（M = F 法による HBV DNA が 29 IU/mL 未満）の割合 123

表 2.7.2 - 34.GS-US-120-0107 試験：血漿中 TAF 濃度とΔΔQTcF との相関に関する統計学的解析（TAF PK/PD 解析対象集団） 143

表 2.7.2 - 35.GS-US-120-0107 試験：血漿中 TFV 濃度とΔΔQTcF との相関に関する統計学的解析（TFV PK/PD 解析対象集団） 163

表 2.7.2 - 36.INNO-LiPA アッセイにより定義された耐性変異の分類 166

表 2.7.2 - 37.表現型解析に基づく変異の分類 167

表 2.7.2 - 38.GS-US-320-0108 試験：ベースライン時に検出された pol/RT 領域の耐性変異の要約 169

表 2.7.2 - 39.GS-US-320-0108 試験：HBV ジェノタイプの要約 170

表 2.7.2 - 40.GS-US-320-0108 試験：Week 48 での被験者分布 171

表 2.7.2 - 41.GS-US-320-0108 試験：Week 48 までにシークエンシング解析の対象とされた TAF 群の被験者での解析結果 171

表 2.7.2 - 42.GS-US-320-0108 試験：Week 48 までにシークエンシング解析の対象とされた TDF 群の被験者での解析結果 172

表 2.7.2 - 43.GS-US-320-0110 試験：ベースライン時に検出された pol/RT 領域の耐性変異の要約 174

表 2.7.2 - 44.GS-US-320-0110 試験：HBV ジェノタイプの要約 175

表 2.7.2 - 45.GS-US-320-0110 試験：Week 48 での被験者分布 176

表 2.7.2 - 46.GS-US-320-0110 試験：Week 48 までにシークエンシング解析の対象とされた TAF 群の被験者での解析結果 177

表 2.7.2 - 47.GS-US-320-0110 試験：Week 48 までにシークエンシング解析の対象とされた TDF 群の被験者での解析結果 178

表 2.7.2 - 48.TAF の第 3 相試験の統合解析：ベースライン時に検出された pol/RT 領域の耐性変異の要約 180

表 2.7.2 - 49.TAF の第 3 相試験の統合解析：HBV ジェノタイプの要約 181

表 2.7.2 - 50.TAF の第 3 相試験の統合解析：Week 48 での被験者分布 182

表 2.7.2 - 51.TAF の第 3 相試験の統合解析：Week 48 までにシークエンシング解析の対象とされた TAF 群の被験者での解析結果 183

表 2.7.2 - 52.TAF の第 3 相試験の統合解析：Week 48 までにシークエンシング解析の対象とされた TDF 群の被験者での解析結果 184

表 2.7.2 - 53.TAF の第 3 相試験の統合解析（被験者集団別）：ベースライン時に検出された pol/RT 領域の耐性変異の要約 187

表 2.7.2 - 54.TAF の第 3 相試験の統合解析（被験者集団別）： HBV ジェノタイプの要約 188

表 2.7.2 - 55.TAF の第 3 相試験の統合解析：Week 48 での被験者分布 189

表 2.7.2 - 56. TAF の第 3 相試験の統合解析（被験者集団別）：Week 48 までにシークエンシング解析の対象とされた TAF 群の日本人集団での HBV pol/RT 領域の解析結果 190

表 2.7.2 - 57. TAF の第 3 相試験の統合解析（被験者集団別）：Week 48 までにシークエンシング解析の対象とされた TDF 群の日本人集団での HBV pol/RT 領域の解析結果 190

図目次

図 2.7.2 - 1. 本項に含まれる TAF の臨床試験の概要 20

図 2.7.2 - 2. 本項に含まれる F/TAF、FTC/RPV/TAF 及び E/C/F/TAF の臨床試験の概要 25

図 2.7.2 - 3. TAF の推定代謝経路 89

図 2.7.2 - 4. ヒトにおける TAF の推定代謝経路 91

図 2.7.2 - 5. GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF 又は TDF を投与後の血漿中 TFV 濃度推移（平均値±SD）（第 3 相試験をプールした結果）（PK サブスタディー解析対象集団）（片対数目盛り） 95

図 2.7.2 - 6. 透析を必要とする末期腎不全の B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF を投与後の定常状態における TFV の推定 PK プロファイル 107

図 2.7.2 - 7. GS-US-320-0101 試験：ベースラインから Week 4 までの投与群別の血清中 HBV DNA（log_{10} IU/mL）の変化量の中央値（Q1, Q3）（最大の解析対象集団） 115

図 2.7.2 - 8. GS-US-320-0108 試験：TAF の AUC_{tau} (ng•h/mL)の四分位別サブグループでの Week 48 のウイルス学的治療成功の割合（HBV DNA が 29 IU/mL 未満、M = F 法）（TAF PK/PD 解析対象集団） 117

図 2.7.2 - 9. GS-US-320-0108 試験：TAF の AUC_{tau}（ng•h/mL）の四分位別サブグループでの ALT のベースラインからの最大減少量の箱ひげ図（TAF PK/PD 解析対象集団） 118

図 2.7.2 - 10. GS-US-320-0110 試験：TAF の AUC_{tau}（ng•h/mL）の四分位別サブグループでの Week 48 のウイルス学的治療成功の割合（HBV DNA が 29 IU/mL 未満、M = F 法）（TAF PK/PD 解析対象集団） 121

図 2.7.2 - 11. GS-US-320-0110 試験：TAF の AUC_{tau}（ng•h/mL）の四分位別サブグループでの ALT のベースラインからの最大減少量の箱ひげ図（TAF PK/PD 解析対象集団） 122

図 2.7.2 - 12. GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：選択された有害事象の有無別の TAF の AUC_{tau}（ng•h/mL）の箱ひげ図（TAF PK/PD 解析対象集団） 125

図 2.7.2 - 13. GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：選択された有害事象の有無別の TAF の C_{max}（ng/mL）の箱ひげ図（TAF PK/PD 解析対象集団） 126

図 2.7.2 - 14. GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF の AUC_{tau}（ng•h/mL）の四分位別サブグループでの嘔吐が認められた被験者の割合（TAF PK/PD 解析対象集団） 127

図 2.7.2 - 15. GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF の C_{max}（ng/mL）の四分位別サブグループでの嘔吐が認められた被験者の割合（TAF PK/PD 解析対象集団） 128

図 2.7.2 - 16.被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：日本人集団における選択された有害事象の有無別の TAF の AUC_{tau}（ng•h/mL）の箱ひげ図 129

図 2.7.2 - 17.被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：非日本人集団における選択された有害事象の有無別の TAF の AUC_{tau}（ng•h/mL）の箱ひげ図 130

図 2.7.2 - 18.被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：日本人集団における選択された有害事象の有無別の TAF の C_{max}（ng/mL）の箱ひげ図 131

図 2.7.2 - 19.被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：非日本人集団における選択された有害事象の有無別の TAF の C_{max}（ng/mL）の箱ひげ図 132

図 2.7.2 - 20.GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF の AUC_{tau} の四分位別サブグループでのベースラインから Week 48 までの寛骨 BMD の変化率の箱ひげ図（TAF PK/PD 解析対象集団） 133

図 2.7.2 - 21.GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF の AUC_{tau} の四分位別サブグループでのベースラインから Week 48 までの脊椎 BMD の変化率の箱ひげ図（TAF PK/PD 解析対象集団） 134

図 2.7.2 - 22.被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：日本人集団における TAF の AUC_{tau} の四分位別サブグループでのベースラインから Week 48 までの寛骨 BMD の変化率の箱ひげ図 135

図 2.7.2 - 23.被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：非日本人集団における TAF の AUC_{tau} の四分位別サブグループでのベースラインから Week 48 までの寛骨 BMD の変化率の箱ひげ図 136

図 2.7.2 - 24.被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：日本人集団における TAF の AUC_{tau} の四分位別サブグループでのベースラインから Week 48 までの脊椎 BMD の変化率の箱ひげ図 137

図 2.7.2 - 25.被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：非日本人集団における TAF の AUC_{tau} の四分位別サブグループでのベースラインから Week 48 までの脊椎 BMD の変化率の箱ひげ図 138

図 2.7.2 - 26.GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF の AUC_{tau} の四分位別サブグループでの血清クレアチニン（mg/dL）のベースラインからの最大増加量の箱ひげ図（TAF PK/PD 解析対象集団） 139

図 2.7.2 - 27.被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：日本人集団における TAF の AUC_{tau} の四分位別サブグループでの血清クレアチニン（mg/dL）のベースラインから Week 48 までの最大増加量の箱ひげ図 140

図 2.7.2 - 28.被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：非日本人集団における TAF の AUC_{tau} の四分位別サブグループでの血清クレアチニン（mg/dL）のベースラインから Week 48 までの最大増加量の箱ひげ図 141

図 2.7.2 - 29.GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF の AUC_{tau} の四分位別サブグループでの空腹時総コレステロール（mg/dL）のベースラインからの変化量の箱ひげ図（TAF PK/PD 解析対象集団） 142

図 2.7.2 - 30. GS-US-120-0107 試験：血漿中 TAF 濃度に対するΔΔQTcF の散布図（TAF PK/PD 解析対象集団） 144

図 2.7.2 - 31. GS-US-120-0107 試験：T_{max} における血漿中 TAF 濃度に対するΔΔQTcF の散布図（TAF PK/PD 解析対象集団） 145

図 2.7.2 - 32. GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：選択された有害事象の有無別の TFV の AUC_{tau}（ng•h/mL）の箱ひげ図（TFV PK/PD 解析対象集団） 146

図 2.7.2 - 33. GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：選択された有害事象の有無別の TFV の C_{max}（ng/mL）の箱ひげ図（TFV PK/PD 解析対象集団） 147

図 2.7.2 - 34. 被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：日本人集団における選択された有害事象の有無別の TFV の AUC_{tau}（ng•h/mL）の箱ひげ図 148

図 2.7.2 - 35. 被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：非日本人集団における選択された有害事象の有無別の TFV の AUC_{tau}（ng•h/mL）の箱ひげ図 149

図 2.7.2 - 36. 被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：日本人集団における選択された有害事象の有無別の TFV の C_{max}（ng/mL）の箱ひげ図 150

図 2.7.2 - 37. 被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：非日本人集団における選択された有害事象の有無別の TFV の C_{max}（ng/mL）の箱ひげ図 151

図 2.7.2 - 38. GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TFV の AUC_{tau} の四分位別サブグループ化でのベースラインから Week 48 までの寛骨 BMD の変化率の箱ひげ図（TFV PK/PD 解析対象集団） 152

図 2.7.2 - 39. GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TFV の AUC_{tau} の四分位別サブグループでのベースラインから Week 48 までの脊椎 BMD の変化率の箱ひげ図（TFV PK/PD 解析対象集団） 153

図 2.7.2 - 40. 被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：日本人集団における TFV の AUC_{tau} の四分位別サブグループでのベースラインから Week 48 までの寛骨 BMD の変化率の箱ひげ図 154

図 2.7.2 - 41. 被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：非日本人集団における TFV の AUC_{tau} の四分位別サブグループでのベースラインから Week 48 までの寛骨 BMD の変化率の箱ひげ図 155

図 2.7.2 - 42. 被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：日本人集団における TFV の AUC_{tau} の四分位別サブグループでのベースラインから Week 48 までの脊椎 BMD の変化率の箱ひげ図 156

図 2.7.2 - 43. 被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：非日本人集団における TFV の AUC_{tau} の四分位別サブグループでのベースラインから Week 48 までの脊椎 BMD の変化率の箱ひげ図 157

図 2.7.2 - 44. GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TFV の AUC_{tau} の四分位別サブグループでの血清クレアチニン（mg/dL）のベースラインからの最大増加量の箱ひげ図（TFV PK/PD 解析対象集団） 158

図 2.7.2 - 45. 被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：日本人集団における TFV の AUC_{tau} の四分位別サブグループでの血清クレアチニン（mg/dL）のベースラインから Week 48 までの最大増加量の箱ひげ図 159

図 2.7.2 - 46. 被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：非日本人集団における TFV の AUC_{tau} の四分位別サブグループでの血清クレアチニン（mg/dL）のベースラインから Week 48 までの最大増加量の箱ひげ図 160

図 2.7.2 - 47. GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TFV の AUC_{tau} の四分位別サブグループでの空腹時総コレステロール（mg/dL）のベースラインからの変化量の箱ひげ図（TFV PK/PD 解析対象集団） 161

図 2.7.2 - 48. GS-US-120-0107 試験：血漿中 TFV 濃度に対するΔΔQTcF の散布図（TFV PK/PD 解析対象集団） 164

図 2.7.2 - 49. GS-US-120-0107 試験：T_{max} における血漿中 TFV 濃度に対するΔΔQTcF の散布図（TFV PK/PD 解析対象集団） 165

略号一覧

略号	日本語	英語
ΔΔQTc	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 QTc	time-matched, baseline-adjusted, placebo-corrected QT interval corrected for heart rate
ΔQTcF	時間を一致させ、ベースライン値で調整した QTcF	time-matched, baseline-adjusted QT interval corrected for heart rate using the Fredericia formula
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 Fredericia formula
1'-OH MDZ	1’-ヒドロキシミダゾラム	midazolam metabolite (1′-hydroxymidazolam)
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
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	alanine aminotransferase
ARV	抗レトロウイルス	antiretroviral
ATR	エファビレンツ／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸（Atripla®配合錠）	efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (coformulated; Atripla®)
ATV	アタザナビル	atazanavir
BA	バイオアベイラビリティ	bioavailability
BCRP	乳癌耐性蛋白	breast cancer resistance protein
BE	生物学的同等性	bioequivalence
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
BSEP	-	bile salt excretory pump
CatA	カテプシン A	cathepsin A
CBZ	カルバマゼピン	carbamazepine
CD	表面抗原分類	cluster determinant
CES1	カルボキシルエステラーゼ 1	carboxylesterase 1
CI	信頼区間	confidence interval
CL_{cr}	クレアチニンクリアランス	creatinine clearance

略号一覧（続き）

略号	日本語	英語
COBI, C	コビシスタット	cobicistat
CPT	-	Child-Pugh-Turcotte
CV	変動係数	coefficient of variation
CYP	シトクロム P450	cytochrome P450 enzyme
$DAVG_{xx}$	ベースラインから xx までの時間加重平均変化量	time-weighted average change from baseline at xx
$DAVG_{4}$	ベースラインから Week 4 までの時間加重平均変化量	time-weighted average change from baseline at Week 4
DNA	デオキシリボ核酸	deoxyribonucleic acid
DRV	ダルナビル	darunavir
DTG	ドルテグラビル	dolutegravir
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®)
ECG	心電図	electrocardiogram
EFV	エファビレンツ	efavirenz
$eGFR_{CG}$	Cockcroft-Gault 式による推算糸球体ろ過率	estimated glomerular filtration rate calculated using the Cockcroft-Gault equation
ESRD	末期腎不全	end-stage renal disease
ETV	エンテカビル	entecavir
EVG, E	エルビテグラビル	elvitegravir
FAS	最大の解析対象集団	full analysis set
FDC	配合錠	fixed-dose combination
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
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)
GLSM	幾何最小二乗平均	geometric least-squares mean
HBeAg	B 型肝炎ウイルスエンベロープ抗原	hepatitis B e antigen
HBV	B 型肝炎ウイルス	hepatitis B virus
HCV	C 型肝炎ウイルス	hepatitis C virus
HIV, HIV-1	ヒト免疫不全ウイルス（1 型）	human immunodeficiency virus, type 1

略号一覧（続き）

略号	日本語	英語
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)
INSTI	インテグラーゼ阻害薬	integrase strand transfer inhibitor
INR	国際標準化比	international normalized ratio
IV	静脈内	intravenous
LAM	ラミブジン	lamivudine
LDV	レジパスビル	ledipasvir
LDV/SOF	レジパスビル／ソホスブビル（ハーボニー®配合錠）	ledipasvir/sofosbuvir (coformulated; Harvoni®)
LPV	ロピナビル	lopinavir
LPV/r	リトナビルによってブーストされたロピナビル	ritonavir-boosted lopinavir
MATE	-	multidrug and toxin extrusion protein
MDZ, $MDZ_{(oral, IV)}$	ミダゾラム（経口投与又は静脈内投与）	midazolam (administered orally or intravenously)
MRP	多剤耐性関連蛋白質	multidrug resistance associated protein
NA	-	not available
NC	-	not calculable
NNRTI	非核酸系逆転写酵素阻害薬	nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor
NRTI	ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬	nucleoside reverse transcriptase inhibitor
OATP	-	organic anion transporting polypeptide
OAV	経口抗ウイルス薬	oral antiviral
OCT	-	organic cation transporter
PBMC	末梢血単核球	peripheral blood mononuclear cell
PD	薬力学	pharmacodynamic(s)
P-gp	P 糖蛋白	P-glycoprotein
PI	プロテアーゼ阻害薬	protease inhibitor
PK	薬物動態	pharmacokinetic(s)
pol/RT	ポリメラーゼ／逆転写酵素	polymerase/reverse transcriptase
Q1, Q3	第一四分位、第三四分位	first quartile, third quartile

略号一覧（続き）

略号	日本語	英語
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
QTc	心拍数で補正した QT 間隔	QT interval corrected for heart rate
QTcB	Bazett の補正式を用い、心拍数で補正した QT 間隔	QT interval corrected for heart rate using the Bazett formula
QTcF	Fridericia の補正式を用い、心拍数で補正した QT 間隔	QT interval corrected for heart rate using the Fridericia formula
QTcI	被験者ごとの補正式を用い、心拍数で補正した QT 間隔	QT interval corrected for heart rate using the individual correction formula
QTcN	対象集団ごとの補正式を用い、心拍数で補正した QT 間隔	QT interval corrected for heart rate using the population correction formula
RNA	リボ核酸	ribonucleic acid
RPV	リルピビリン	rilpivirine
RT	逆転写酵素	reverse transcriptase
RTV	リトナビル	ritonavir
SD	標準偏差	standard deviation
SOF	ソホスブビル（ソバルディ®錠）	sofosbuvir (Solvaldi®)
SOF/VEL	ソホスブビル／velpatasvir	sofosbuvir/velpatasvir (coformulated)
STR	単一錠剤レジメン	single tablet regimen
STB (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（スタリビルド®配合錠）	elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (coformulated; Stribild®)
TAF	テノホビル アラフェナミド	tenofovir alafenamide; synonym for GS-7340 as the free base
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
VEL	-	velpatasvir (GS-5816)

薬物動態に関する略号一覧

略号	日本語	英語
A_e	未変化体の尿中排泄量	amount of unchanged drug excreted in urine calculated either over a specific interval ($A_{e(interval)}$) or cumulatively over all collection intervals, calculated as (concentration of unchanged drug in urine) × (volume of urine collected)
AUC	血漿／血清／PBMC 中濃度－時間曲線下面積	area under the plasma/serum/PBMC concentration versus time curve
AUC_{last}	0 時間から最終測定可能時間までの血漿／血清／PBMC 中濃度－時間曲線下面積	area under the plasma/serum/PBMC concentration versus time curve from time zero to the last quantifiable concentration
AUC_{inf}	$AUC_{0\text{-}last} + (C_{last}/\lambda_z)$により算出した、0 時間から無限時間までの血漿／血清／PBMC 中濃度－時間曲線下面積	area under the plasma/serum/PBMC concentration versus time curve extrapolated to infinite time, calculated as $AUC_{last} + (C_{last}/\lambda_z)$
AUC_{tau}	1 投与間隔当たりの血漿／血清／PBMC 中濃度時間曲線下面積	area under the plasma/serum/PBMC concentration versus time curve over the dosing interval
$AUC_{x\text{-}xx}$	x 時間から xx 時間までの血漿／血清／PBMC 中濃度－時間曲線下面積	partial area under the plasma/serum/PBMC concentration versus time curve from time “x” to time “xx”
CL/F	経口投与時の見かけの全身クリアランス	apparent oral clearance after administration of the drug: $CL/F = Dose/AUC_{inf}$, where “Dose” is the dose of the drug
CL_r	未変化体の腎クリアランス	renal clearance of unchanged drug in a specific interval ($CL_{r\ (interval)}$) or cumulatively over all collection intervals
C_{max}	血漿／血清／PBMC 中最高濃度	maximum observed plasma/serum/PBMC concentration of drug
C_{min}	血漿／血清／PBMC 中最低濃度	minimum observed plasma/serum concentration of drug
C_{tau}	投与間隔終了時点の薬物濃度	observed drug concentration at the end of the dosing interval
$t_{1/2}$	血清／血漿／PBMC 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/serum/PBMC, calculated by dividing the natural log of 2 by the terminal elimination rate constant (λ_z)
T_{last}	最終測定可能時点までの時間	time (observed time point) of C_{last}
T_{max}	最高濃度到達時間	time (observed time point) of C_{max}
V_c/F	見かけの中央コンパートメントの分布容積	apparent volume of the central compartment
V_p/F	見かけの末梢コンパートメントの分布容積	apparent volume of the peripheral compartment

1　背景及び概観

テノホビル アラフェナミド（TAF）はテノホビル（TFV）のホスホンアミデートプロドラッグである。テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）は TFV の別のプロドラッグであり、B 型慢性肝疾患治療を適応として用いられている。TAF は血漿中で TDF より安定であり、TAF 25 mg の投与により、TDF 300 mg（治療用量）と比較して、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［B 型肝炎ウイルス（HBV）感染肝細胞及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染リンパ系細胞］内により高濃度で送達することが可能で、循環血中 TFV 濃度は約 90%低下する［{23907}、{34720}、GS-US-320-0101 試験（2.4.1.1 項）、GS-US-120-0104 試験（2.3.1.1 項）］。TAF 特有のこの代謝特性により、TDF と比較して改善された安全性プロファイルを示す可能性がある。このコンセプトを支持する結果が未治療のヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）感染被験者 1733 例を対象とした大規模試験ですでに示されており、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（E/C/F/TAF）配合錠（FDC）投与群にランダム化された被験者では、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（E/C/F/TDF）FDC 投与群にランダム化された被験者に比べ、Week 48 での腎臓及び骨に対する影響が有意に軽減していた{34827}。

進行中の TAF の国際共同第 3 相プログラムは、B 型肝炎ウイルスエンベロープ（HBe）抗原陰性被験者及び HBe 抗原陽性被験者を対象とする 2 つのプロスペクティブ、ランダム化、実薬対照試験から構成されており（それぞれ、GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験）、試験登録時に代償性肝硬変が確認された患者集団も対象とする。同一デザインによるこれら非劣性試験では、被験者は TAF 又は TDF の 96 週間投与のいずれかにランダム割り付けされる。

本項（第 2.7.2 項、臨床薬理試験）では、TAF 25 mg 単剤による成人の B 型慢性肝疾患治療の裏付けとした薬物動態（PK）及び薬力学（PD）データを示す。臨床試験、及びそれを支持する非臨床試験のデータの解析に加えて、複数試験から構成される PK 及び PD データを解析並びに考察した。

本書には、TAF を用いた 15 試験（1.1.3.1 項）、エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド（F/TAF）を用いた 7 試験（1.1.3.2 項）、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（FTC/RPV/TAF）を用いた 1 試験（1.1.3.2 項）、及び E/C/F/TAF を用いた 5 試験（1.1.3.2 項）のデータが含まれる。

本項は以下の通り構成されている。

- 第 1 章では TAF 25 mg 単剤による成人の B 型慢性肝疾患治療を裏付ける臨床薬理及びウイルス学のデータの概要を、それぞれ 1.1 項及び 1.3 項に示した。
- 個々の臨床試験の要約を 2 項に示した。
- TAF の臨床薬理を 3 項で検討した。
- TAF の臨床ウイルス学は 4.2 項で検討した。

生物薬剤学に関連する PK 試験も本項で参照し、詳細は「生物薬剤学試験及び関連する分析法」（第 2.7.1 項）に記載した。

1.1　臨床薬理試験の序論

TAF の臨床薬理について、TAF 単剤による *in vitro* 試験又は非臨床試験に加えて、TAF 単剤として並びに F/TAF、FTC/RPV/TAF 及び E/C/F/TAF の FDC として投与した臨床試験の結果から考察した（3 項）。TAF 25 mg 単剤による B 型慢性肝疾患治療の製造販売承認申請の裏付けとなった PK 及び PD データを提供した臨床試験について、1.1.3 項に簡潔に記載した。

3 項で示す臨床薬理データは、以下の通り構成されている。

- 3.1 項では、*in vitro* 試験又は非臨床試験及び臨床試験によって検討した TAF 単剤の吸収・分布・代謝及び排泄（ADME）を示した。
- 3.2 項では、様々な集団の PK 特性、内因性及び外因性要因の影響について記載した。
  - TAF の PK に対する腎機能障害の影響は 3.2.2.5.1 項に記載した。
  - TAF の PK に対する肝機能障害の影響は 3.2.2.5.2 項に記載した。
  - TAF の PK に対する人種／民族性の影響は 3.2.2.3 項に記載した。
  - TAF の PK に対する食事の影響は 3.2.3.1 項に記載した。
  - TAF の既知の薬物相互作用は 3.2.3.2 項に記載した。
  - B 型慢性肝炎患者の TAF の PK は 3.2.1.2.1 項に記載した。
- B 型慢性肝炎患者における有効性又は安全性パラメータの PK/PD 関係を、それぞれ 3.3.1 項及び 3.3.2 項に示した。

1.1.1　ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた TAF の薬物動態試験の詳細、並びに動物での PK に関連する考察を「非臨床薬物動態試験の概要」（第 2.6.4 項）に記載した。また、臨床薬物動態に関するヒト生体試料を用いた試験結果は本項に適宜記載した。

1.1.2　生体試料中薬物濃度分析法

臨床開発プログラムにおいて血漿及び尿中 TAF 並びに TFV 濃度測定に用いた生体試料中薬物濃度分析法を第 2.7.1.1.3 項に記載した。個々の臨床試験において、TAF 及びその他すべての分析対象物質の血漿並びに尿中濃度測定に用いた分析法の概要を第 2.7.1.4.3 項に記載した。

1.1.3　臨床薬理試験

臨床試験 28 試験より製造販売承認申請を支持する TAF の PK 及び／又は PD データを得た。これらには、次章に示す通り、TAF 単剤に加えて、F/TAF、FTC/RPV/TAF 又は E/C/F/TAF の FDC の一部として TAF を投与した臨床試験のデータが含まれる。

1.1.3.1　　TAF の試験

TAF 単剤を用いた臨床試験 15 試験の一覧を図 2.7.2 - 1 に示した。また、各試験で使用した治験薬の剤形、ロット番号及び被験者数を表 2.7.2 - 1 に示した。試験の種類ごとに以下に示す。

健康被験者での試験（2.2.1 項）

- 健康被験者を対象として、QT／心拍数で補正した QT（QT/QTc）間隔に対する TAF の影響を評価する試験（GS-US-120-0107 試験）
- 健康被験者を対象として、TAF のマスバランスを評価する試験（GS-US-120-0109 試験）

HIV 感染被験者での試験（2.3.1 項）

- HIV-1 感染被験者を対象として、TAF の安全性、PK 及び抗ウイルス活性を評価する試験（GS-US-120-0104 試験）

HBV 感染被験者での試験（2.4.1 項及び第 2.7.3.2 項）

- 未治療の成人の B 型慢性肝炎被験者を対象として、TAF の安全性、ウイルス動態及び抗 HBV 活性を評価する試験（GS-US-320-0101 試験）
- HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎被験者を対象として、TAF 25 mg を 1 日 1 回投与時と TDF 300 mg を 1 日 1 回投与時の安全性及び有効性を比較する試験（GS-US-320-0108 試験）
- HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎被験者を対象として、TAF 25 mg を 1 日 1 回投与時と TDF 300 mg を 1 日 1 回投与時の安全性及び有効性を比較する試験（GS-US-320-0110 試験）

内因性要因に関する試験（2.5.1 項）

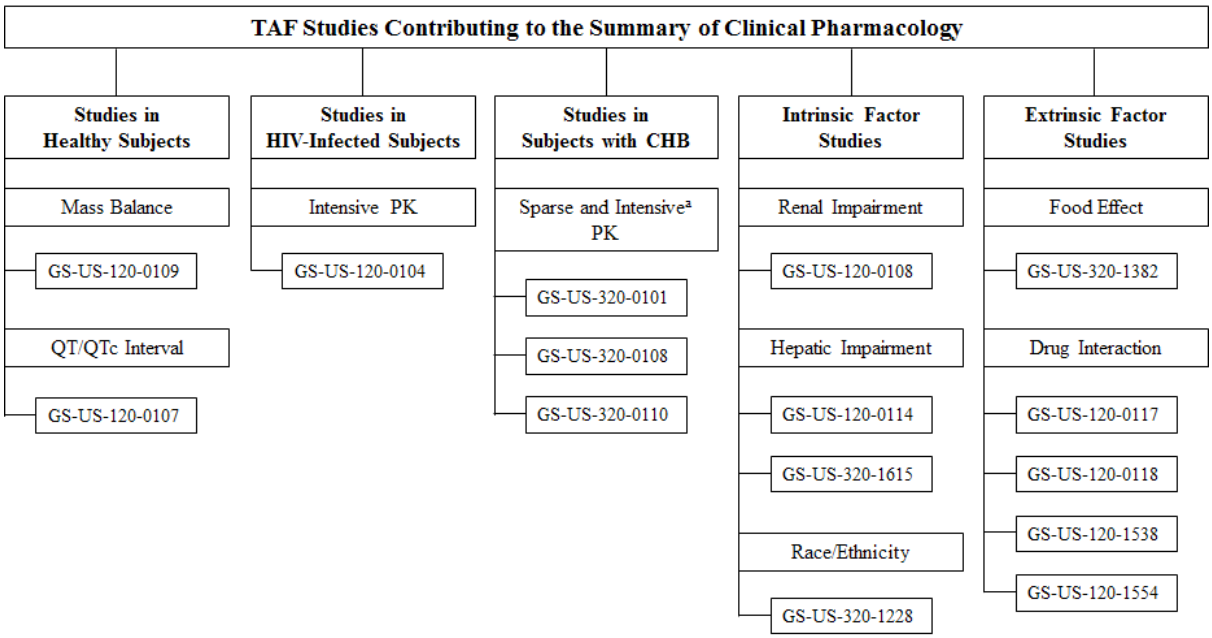
- 重度腎機能障害の被験者を対象として、TAF の PK を評価する試験（GS-US-120-0108 試験）
- 様々な肝機能障害の被験者を対象として、TAF の PK を評価する試験（GS-US-120-0114 試験及び GS-US-320-1615 試験）
- 日本人及び非日本人の健康被験者を対象として、TAF の PK、安全性及び忍容性を評価する試験（GS-US-320-1228 試験）

外因性要因に関する試験（2.6.1 項）

- 健康被験者を対象として、TAF とリルピビリン［RPV、シトクロム P450（CYP）3A と P 糖蛋白（P-gp）に対する弱い誘導剤］の薬物相互作用を評価する試験（GS-US-120-0117 試験及び GS-US-120-1554 試験）
- 健康被験者を対象として、TAF とブーストしたプロテアーゼ阻害薬（PI）又はブーストしていない INSTI（インテグラーゼ阻害薬）の薬物相互作用を評価する試験（GS-US-120-0118 試験）
- 健康被験者を対象として、TAF とミダゾラム（MDZ、CYP3A の基質）の薬物相互作用を評価する試験（GS-US-120-1538 試験）
- 健康被験者を対象として、TAF の PK に対する食事の影響を評価する試験（GS-US-320-1382 試験）

これらの試験のより詳細な情報は、臨床薬理試験の概要表（5.1 項）及び臨床的有効性の概要（第 2.7.3.6.1 項）に示した。

図 2.7.2 - 1.　　本項に含まれる TAF の臨床試験の概要



a　Intensive PK sampling was conducted in PK substudies for Studies GS-US-320-0108 and GS-US-320-0110.

表 2.7.2 - 1.　本項に含まれる TAF の臨床試験の概要

Study Number/ Location	Study Description	Test Treatment(s)		Reference Treatment(s) Dose and Formulation
		Dose and Formulation (Lot Number[a])	n[b]	
GS-US-120-0104 Section 2.3.1.1	Phase 1 proof-of-concept study to evaluate the short-term antiviral potency, safety, and tolerability of TAF versus TDF in HIV-infected subjects who had not received ART within 90 days prior to screening	**TAF** 8-mg tablet ([redacted]) **TAF** 25-mg tablet ([redacted]) **TAF** 40-mg tablet ([redacted])	25	**TDF** 300-mg tablet Placebo-to-match TAF tablet
GS-US-120-0107 Section 2.2.1.1	Phase 1 study to evaluate the effect of TAF on QT/QTc interval in healthy subjects	**TAF** 25-mg tablet ([redacted]) 5 × **TAF** 25-mg tablet ([redacted])	58	5 × placebo-to-match TAF **Moxifloxacin** 400-mg tablet
GS-US-120-0108 Section 2.5.1.1	Phase 1 study to evaluate the PK and safety of TAF in subjects with or without renal impairment	**TAF** 25-mg tablet ([redacted], [redacted], [redacted])	27	Not applicable
GS-US-120-0109 Section 2.2.1.2	Phase 1 mass balance study to evaluate TAF ADME in healthy subjects	**TAF** [^{14}C]-labeled, 25-mg capsule (each containing a mixture of unlabeled TAF and 100 μCi [^{14}C]TAF) ([^{14}C]TAF: GS002-035-057-C-20120419-PVA; TAF: 7340-03-AC-1P; Capsules: [redacted])	8	Not applicable
GS-US-120-0114 Section 2.5.1.2	Phase 1 study to evaluate the PK and safety of TAF in subjects with or without impaired hepatic function	**TAF** 25-mg tablet ([redacted])	40	Not applicable
GS-US-120-0117 Section 2.6.1.1	Phase 1 single-dose study to evaluate the DDI potential between RPV and TAF in healthy subjects	**TAF** 25-mg tablet ([redacted]) + **RPV** 25-mg tablet	36	**TAF** 25-mg tablet **RPV** 25-mg tablet

Study Number/ Location	Study Description	Test Treatment(s)		Reference Treatment(s) Dose and Formulation
		Dose and Formulation (Lot Number[a])	n[b]	
GS-US-120-0118 Section 2.6.1.2	Phase 1 study to evaluate the DDI potential between TAF and boosted PIs or unboosted INSTI in healthy subjects	**TAF** 10-mg tablet ([redacted]) + **FTC** 200-mg capsule **ATV** 300-mg capsule + **RTV** 100-mg tablet 2 × **DRV** 400-mg tablet + **RTV** 100-mg tablet **LPV/r** 4 × 200/50-mg tablet **DTG** 50-mg tablet	40	**TAF** 10-mg tablet + **FTC** 200-mg capsule **ATV** 300-mg capsule + **RTV** 100-mg tablet 2 × **DRV** 400-mg tablet + **RTV** 100-mg tablet **LPV/r** 4 × 200/50-mg tablet **DTG** 50-mg tablet
GS-US-120-1538 Section 2.6.1.3	Phase 1 study to evaluate the DDI potential between MDZ and TAF in healthy subjects	**TAF** 25-mg tablet ([redacted]) + **MDZ** 2.5-mg oral syrup **TAF** 25-mg tablet ([redacted]) + **MDZ** 1-mg solution for injection	18	**TAF** 25-mg tablet
GS-US-120-1554 Section 2.6.1.4	Phase 1 study to evaluate the DDI potential between RPV and TAF in healthy subjects	**TAF** 25-mg tablet ([redacted]) + **RPV** 25-mg tablet	34	**TAF** 25-mg tablet **RPV** 25-mg tablet
GS-US-320-0101 Section 2.4.1.1	Phase 1b study to evaluate the safety, viral kinetics, and anti-HBV activity of TAF in subjects with CHB infection	**TAF** 8-mg tablet ([redacted], [redacted], [redacted], [redacted]) **TAF** 25-mg tablet ([redacted], [redacted], [redacted], [redacted]) 1 × **TAF** 40-mg tablet and 3 × **TAF** 40-mg tablet ([redacted], [redacted], [redacted] and [redacted])	41	**TDF** 300-mg tablet
GS-US-320-0108 m2.7.3, Section 2.1	Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of TAF versus TDF for the treatment of HBeAg-negative CHB infection in treatment-naive and treatment-experienced subjects	**TAF** 25-mg tablet ([redacted] and [redacted]) Placebo-to-match TDF	285	**TDF** 300-mg tablet Placebo-to-match TAF
GS-US-320-0110 m2.7.3, Section 2.2	Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of TAF versus TDF for the treatment of HBeAg-positive CHB infection in treatment-naive and treatment-experienced subjects	**TAF** 25-mg tablet ([redacted] and [redacted]) Placebo-to-match TDF	581	**TDF** 300-mg tablet Placebo-to-match TAF

2.7.2　臨床薬理試験
ベムリディ錠 25 mg

Study Number/ Location	Study Description	Test Treatment(s)		Reference Treatment(s) Dose and Formulation
		Dose and Formulation (Lot Number[a])	n[b]	
GS-US-320-1228 Section 2.5.1.3	Phase 1 study to evaluate the PK and safety of TAF and TFV in healthy Japanese and non-Japanese subjects	**TAF** 25-mg tablet ([redacted])	20	Not applicable
GS-US-320-1382 Section 2.6.1.5	Phase 1 study to evaluate the effect of food on TAF PK in healthy subjects	**TAF** 25-mg tablet ([redacted])	40	Not applicable
GS-US-320-1615 Section 2.5.1.4	Phase 1 study to evaluate the PK and safety of TAF in subjects without CHB infection, with or without severe hepatic impairment	**TAF** 25-mg tablet ([redacted])	20	Not applicable

ADME = absorption, distribution, metabolism, and elimination; ART = antiretroviral therapy; ATV = atazanavir; CHB = chronic hepatitis B; DDI = drug-drug interaction; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; FTC = emtricitabine (Emtriva®); HBeAg = hepatitis B e antigen; HBV = hepatitis B virus; HIV = human immunodeficiency virus; INSTI = integrase strand transfer inhibitor; LPV/r = ritonavir-boosted lopinavir; MDZ = midazolam; PI = protease inhibitor; QT = 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; QTc = QT interval corrected for heart rate; RPV = rilpivirine; RTV = ritonavir; TAF = tenofovir alafenamide; TFV = tenofovir; TDF = tenofovir disoproxil fumarate

a　Lot number provided only for TAF-containing products.

b　Number of subjects who were administered any test treatment.

1.1.3.2　　F/TAF、FTC/RPV/TAF 又は E/C/F/TAF の試験

F/TAF、FTC/RPV/TAF 又は E/C/F/TAF を用いた臨床試験 13 試験の一覧を図 2.7.2 - 2 に示した。また、各試験で使用した治験薬の剤形、ロット番号及び被験者数を表 2.7.2 - 2 示した。試験の種類ごとに以下に示す。

健康被験者での試験（第 2.7.1.2 項）

- 健康被験者を対象として、コビシスタット（COBI）でブーストしたエルビテグラビル（EVG）、エムトリシタビン（FTC）及び TAF を個別に投与したときに対して、E/C/F/TAF を投与したときの相対的バイオアベイラビリティ（BA）を評価する試験（GS-US-292-0103 試験）
- 健康被験者を対象として、F/TAF と各単剤併用投与の生物学的同等性（BE）を評価する試験（GS-US-311-1088 試験）
- 健康被験者を対象として、F/TAF と E/C/F/TAF 投与時の FTC 及び TAF の BE を評価する試験（GS-US-311-1473 試験）

外因性要因に関する試験（2.6.2 項、治験薬：F/TAF）

- 健康被験者を対象として、F/TAF とエファビレンツ（EFV、CYP3A 及び P-gp に対する中程度の誘導剤）又は COBI（P-gp に対する強い阻害剤）でブーストしたダルナビル（DRV）の、P-gp を介した薬物相互作用を評価する試験（GS-US-311-0101 試験）
- 健康被験者を対象として、F/TAF 投与時の FTC 及び TAF の PK に対する食事の影響を評価する試験（GS-US-311-1386 試験）
- 健康被験者を対象として、TAF 及び GS-9883 の PK に対するカルバマゼピン（CBZ、CYP3A 及び P-gp に対する強い誘導剤）の影響を評価する試験（GS-US-311-1387 試験）
- 健康被験者を対象として、F/TAF とアタザナビル（ATV）及び COBI［organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1/1B3 に対する阻害剤］の薬物相互作用を評価する試験（GS-US-311-1388 試験）
- 代表的なホルモン避妊薬であるノルゲスチメート／エチニルエストラジオールの PK に対する F/TAF 又は GS-9883 の影響を評価する薬物相互作用試験（GS-US-311-1790 試験）

外因性要因に関する試験（2.6.3 項、治験薬：FTC/RPV/TAF）

- 健康被験者を対象として、FTC/RPV/TAF とレジパスビル／ソホスブビル（LDV/SOF）の薬物相互作用を評価する試験（GS-US-366-1689 試験）

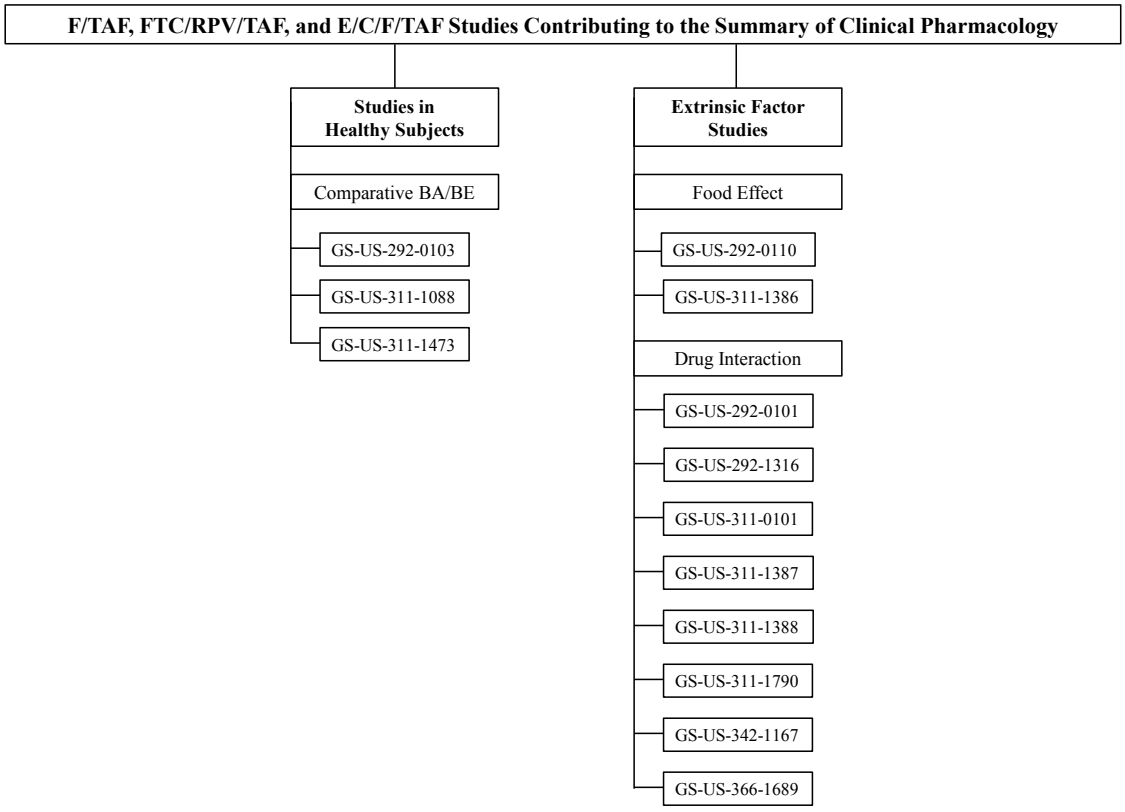
外因性要因に関する試験（2.6.4 項、治験薬：E/C/F/TAF）

- 健康被験者を対象として、E/C/F/TAF の E/C/F/TDF 及び TAF に対する相対的 BA を評価する試験（GS-US-292-0101 試験）
- 健康被験者を対象として、E/C/F/TAF 投与時の TAF の PK に対する食事の影響を評価する試験（GS-US-292-0110 試験）
- 健康被験者を対象として、E/C/F/TAF とセルトラリンの薬物相互作用を評価する試験（GS-US-292-1316 試験）

- 健康被験者を対象として、ソホスブビル／velpatasvir（SOF/VEL）と E/C/F/TAF の薬物相互作用を評価する試験（GS-US-342-1167 試験）

これらの試験のより詳細な情報は、臨床薬理試験の概要表（5.1 項）及び生物薬剤学試験の概要（第 2.7.1.4.2 項）に示した。

図 2.7.2 - 2.　本項に含まれる F/TAF、FTC/RPV/TAF 及び E/C/F/TAF の臨床試験の概要



BA = bioavailability; BE = bioequivalence

表 2.7.2 - 2.　本項に含まれる F/TAF、FTC/RPV/TAF 及び E/C/F/TAF の臨床試験の概要

Study Number	Study Description	Test Treatment(s) Dose and Formulation (Lot Number[a])	Test Treatment(s) n[b]	Reference Treatment(s) Dose and Formulation
GS-US-292-0101 Section 2.6.4.1	Phase 1 study to evaluate the relative bioavailability of EVG, COBI, FTC, and TFV between E/C/F/TAF (4 test products: 2 formulations using TAF 25 mg and 2 formulations using TAF 40 mg) and STB or TAF 25 mg, respectively, in healthy subjects	**E/C/F/TAF** 150/150/200/25-mg tablet (Formulation 1: [redacted], Formulation 2: [redacted]) **E/C/F/TAF** 150/150/200/40-mg tablet (Formulation 1: [redacted], Formulation 2: [redacted])	38	**STB** 150/150/200/300-mg tablet **TAF** 25-mg tablet
GS-US-292-0103 m2.7.1, Section 2.1	Phase 1 study to evaluate the rBA of EVG, COBI, FTC, TAF, and TFV between E/C/F/TAF and FTC+TAF or EVG+COBI in healthy subjects	**E/C/F/TAF** 150/150/200/10-mg tablet ([redacted])	33	**EVG** 150-mg tablet + **COBI** 150-mg tablet **FTC** 200-mg capsule + **TAF** 25-mg tablet
GS-US-292-0110 Section 2.6.4.2	Phase 1 study to evaluate the effect of food on TAF PK following administration of E/C/F/TAF in healthy subjects	**E/C/F/TAF** 150/150/200/10-mg tablet ([redacted])	43	Not applicable
GS-US-292-1316 Section 2.6.4.3	Phase 1 study to evaluate the DDI potential between sertraline and E/C/F/TAF in healthy subjects	**Sertraline** 50-mg tablet + **E/C/F/TAF** 150/150/200/10-mg tablet ([redacted])	19	**Sertraline** 50-mg tablet **E/C/F/TAF** 150/150/200/10-mg tablet
GS-US-311-0101 Section 2.6.2.1	Phase 1 study to evaluate the DDI potential between various ARVs (including EFV) and F/TAF in healthy subjects	**F/TAF** 200/40-mg tablet ([redacted]) + **EFV** 600-mg tablet **F/TAF** 200/25-mg tablet ([redacted]) + 2 × **DRV** 400-mg tablet + **COBI** 150-mg tablet **TAF** 8-mg tablet ([redacted]) + **COBI** 150-mg tablet	50	**F/TAF** 200/40-mg tablet **F/TAF** 200/25-mg tablet 2 × **DRV** 400-mg tablet + **COBI** 150-mg tablet **TAF** 8-mg tablet
GS-US-311-1088 m2.7.1, Section 2.2	Phase 1 study to evaluate the bioequivalence between the F/TAF FDC and FTC+TAF in healthy subjects	**F/TAF** 200/25-mg tablet ([redacted])	56	**FTC** 200-mg capsule + **TAF** 25-mg tablet
GS-US-311-1386 Section 2.6.2.2	Phase 1 study to evaluate the effect of food on TAF and FTC PK following administration of F/TAF in healthy subjects	**F/TAF** 200/25-mg tablet ([redacted])	40	Not applicable

2.7.2　臨床薬理試験
ベムリディ錠 25 mg

Study Number	Study Description	Test Treatment(s) Dose and Formulation (Lot Number[a])	Test Treatment(s) n[b]	Reference Treatment(s) Dose and Formulation
GS-US-311-1387 Section 2.6.2.3	Phase 1 study to evaluate the DDI potential between CBZ and TAF administered as F/TAF in healthy subjects (Part A)	**F/TAF** 200/25-mg tablet ([redacted]) + **CBZ** 3 × 100 mg tablets BID	22	**F/TAF 200/25-mg tablet** **CBZ 1 × 100 mg tablet** BID **CBZ 2 × 100 mg tablets** BID **CBZ** 3 × 100 mg tablets BID
GS-US-311-1388 Section 2.6.2.4	Phase 1 study to evaluate the DDI potential between F/TAF and ATV+COBI in healthy subjects	**ATV** 300-mg tablet + **COBI** 150-mg tablet + **F/TAF** 200/10-mg tablet ([redacted])	20	**F/TAF** 200/10-mg tablet **ATV** 300-mg tablet **COBI** 150-mg tablet
GS-US-311-1473 m2.7.1, Section 2.3	Phase 1 study to evaluate the bioequivalence of FTC and TAF administered as F/TAF FDC tablet or as E/C/F/TAF FDC tablet in healthy subjects	**F/TAF** 200/25-mg tablet ([redacted])	116	**E/C/F/TAF** 150/150/ 200/10-mg tablet
GS-US-311-1790 Section 2.6.2.5	Phase 1 study to evaluate the DDI potential between F/TAF or GS-9883 and norgestimate/ethinyl estradiol in healthy subjects	**F/TAF** 200/25-mg tablet ([redacted]) + **Ortho Tri-Cyclin Lo** tablet (norgestimate 0/0.180/ 0.215/0.250 mg/ethinyl estradiol 0/0.025 mg) **GS-9883** 75-mg tablet + **Ortho Tri-Cyclin Lo** tablet (norgestimate 0/0.180/ 0.215/0.250 mg/ ethinyl estradiol 0/0.025 mg)	31	**Ortho Tri-Cyclin Lo** tablet (norgestimate 0/0.180/ 0.215/0.250 mg/ ethinyl estradiol 0/0.025 mg)
GS-US-342-1167 Section 2.6.4.4	Phase 1 study to evaluate the DDI potential between SOF/VEL and HIV ARVs in healthy subjects	**SOF/VEL** 400/100-mg tablet + **EFV/FTC/TDF** 600/200/300-mg tablet **SOF/VEL** 400/100-mg tablet + **FTC/RPV/TDF** 200/25/300-mg tablet **SOF/VEL** 400/100-mg tablet + **DTG** 50-mg tablet **SOF/VEL** 400/100-mg tablet + **E/C/F/TAF** 150/150/200/10-mg tablet ([redacted])	101	**SOF/VEL** 400/100-mg tablet **EFV/FTC/TDF** 600/200/300-mg tablet **FTC/RPV/TDF** 200/25/300-mg tablet **DTG** 50-mg tablet **E/C/F/TAF** 150/150/200/10-mg tablet
GS-US-366-1689 Section 2.6.3.1	Phase 1 study to evaluate the DDI potential between the FTC/RPV/TAF and LDV/SOF FDC in healthy subjects	**FTC/RPV/TAF** 200/25/25-mg tablet ([redacted]) + **LDV/SOF** 90/400-mg tablet	42	**FTC/RPV/TAF** 200/25/25-mg tablet **LDV/SOF** 90/400-mg tablet

ARV = antiretroviral; ATV = atazanavir; BID = twice daily; CBZ = carbamazepine; COBI = cobicistat; DDI = drug-drug interaction; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (coformulated); EFV = efavirenz; EVG = elvitegravir; FTC = emtricitabine (Emtriva); HIV = human immunodeficiency virus; FDC = fixed-dose combination; F/TAF = emtricitabine/tenofovir alafenamide (coformulated); LDV/SOF = ledipasvir/sofosbuvir (coformulated; Harvoni®);

PK = pharmacokinetic(s); RPV = rilpivirine; SOF = sofosbuvir (Solvaldi®); SOF/VEL = sofosbuvir/velpatasvir (coformulated); STB = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (coformulated; Stribild®); TAF = tenofovir alafenamide; TFV = tenofovir; TDF = tenofovir disoproxil fumarate; VEL = velpatasvir (GS-5816)

a　Lot number provided only for TAF-containing products.

b　Number of subjects who were administered any test treatment.

1.1.3.3　　TAF の第 3 相試験

B 型慢性肝炎被験者を対象とした第 3 相試験 2 試験（GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験）で得られた臨床薬理データによって母集団 PK 解析及び PK/PD 解析が実施された。これらの第 3 相試験 2 試験では日本を含む多くの国から被験者が組み入れられた（表 2.7.2 - 3）。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）及び全体集団（すべての被験者）とを比較した母集団 PK データ並びに母集団 PK/PD データは 3 項で適宜示した。

表 2.7.2 - 3.　　TAF の第 3 相試験の概要

Study Number/ Location	Study Description	Test Treatment(s)		Reference Treatment(s) Dose and Formulation
		Dose and Formulation (Lot Number[a])	n[b]	
HBeAg-Negative Subjects with CHB				
GS-US-320-0108 US NDA m2.7.3, Section 2 GS-US-320-0108 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR m5.3.5.1.1	Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of TAF versus TDF for the treatment of HBeAg-negative CHB in treatment-naive and treatment-experienced subjects	**TAF** 25-mg tablet ([redacted] and [redacted]) Placebo-to-match TDF	Japan Population: TAF: 21 subjects TDF: 6 subjects Non-Japan Population: TAF: 264 subjects TDF: 134 subjects Overall Population: TAF: 285 subjects TDF: 140 subjects	**TDF** 300-mg tablet Placebo-to-match TAF
HBeAg-Positive Subjects with CHB				
GS-US-320-0110 US NDA m2.7.3, Section 2 GS-US-320-0110 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR m5.3.5.1.2	Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of TAF versus TDF for the treatment of HBeAg-positive CHB in treatment-naive and treatment-experienced subjects	**TAF** 25-mg tablet ([redacted] and [redacted]) Placebo-to-match TDF	Japan Population: TAF: 35 subjects TDF: 11 subjects Non-Japan Population: TAF: 546 subjects TDF: 281 subjects Overall Population: TAF: 581 subjects TDF: 292 subjects	**TDF** 300-mg tablet Placebo-to-match TAF

CSR = clinical study report; HBeAg = hepatitis B e antigen; TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate
a　Lot number provided only for TAF-containing products.
b　Subjects included in the Safety Analysis Set (randomized subjects who received at least 1 dose of study drugs)

1.2　母集団薬物動態解析

B 型慢性肝炎被験者での TAF の PK に影響を及ぼす内因性要因を特定するため、健康被験者、B 型慢性肝炎被験者及び HIV 感染被験者のデータをプールして母集団 PK 解析を行った。母集団 PK 解析に用いたデータは、TAF を投与した臨床試験 12 試験（第 1 相試験 8 試験、第 1b 相試験 1

試験及び第 3 相試験 3 試験）において TFV の PK が得られた 1462 例からなるデータセットで構成された。母集団 PK 解析の結果は 3.2.1.2 項に、内因性要因については 3.2.2 項で考察した。

1.3　ウイルス学の序論

包括的な非臨床及び臨床試験プログラムにより TAF の抗ウイルス活性を検討した（それぞれ 1.3.1 項及び 1.3.2 項）。

1.3.1　非臨床ウイルス学

非臨床ウイルス学は第 2.6.2 項に示した。

1.3.2　臨床ウイルス学

B 型慢性肝炎被験者を対象とした第 3 相試験 2 試験（GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験）のデータを用いてウイルス学的解析を実施した。耐性解析は、事前に規定した基準を満たしたすべての被験者の血清から分離した HBV 集団で実施した。ウイルス学的統合解析は、TAF の第 3 相試験 2 試験（GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験）で臨床ウイルス学的データが得られた B 型慢性肝炎被験者を対象に実施した。また、日本人集団（日本で登録された被験者）を対象とした統合解析を実施し、その結果を非日本人集団（日本国外で登録された被験者）及び全体集団（すべての被験者）と比較した。この解析の主な結果の要約は、4.2.4 項に示した。

解析結果は 4.2 項に示した。

2　個々の試験結果の要約

臨床薬理試験の概要表は 5.1 項に示した。

TAF 単剤、又は TAF を含む FDC を用いた臨床薬理試験の結果の要約は 2.2 項から 2.6 項に記載した。TAF 単剤を投与した GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験は第 2.7.3.2 項に記載した。また、F/TAF を投与した GS-US-311-1088 試験及び GS-US-311-1473 試験、並びに E/C/F/TAF を投与した GS-US-292-0103 試験は第 2.7.1.2 項に記載した。

2.1　ヒト生体試料を用いた薬物動態試験

TAF のヒト生体試料を用いた薬物動態試験については、動物での PK データと関連して「非臨床薬物動態試験の概要文」（第 2.6.4 項）で考察した。また、臨床薬物動態を考察するにあたり、3 項で適宜参照した。

2.2　健康被験者を対象とした試験

2.2.1　TAF の試験

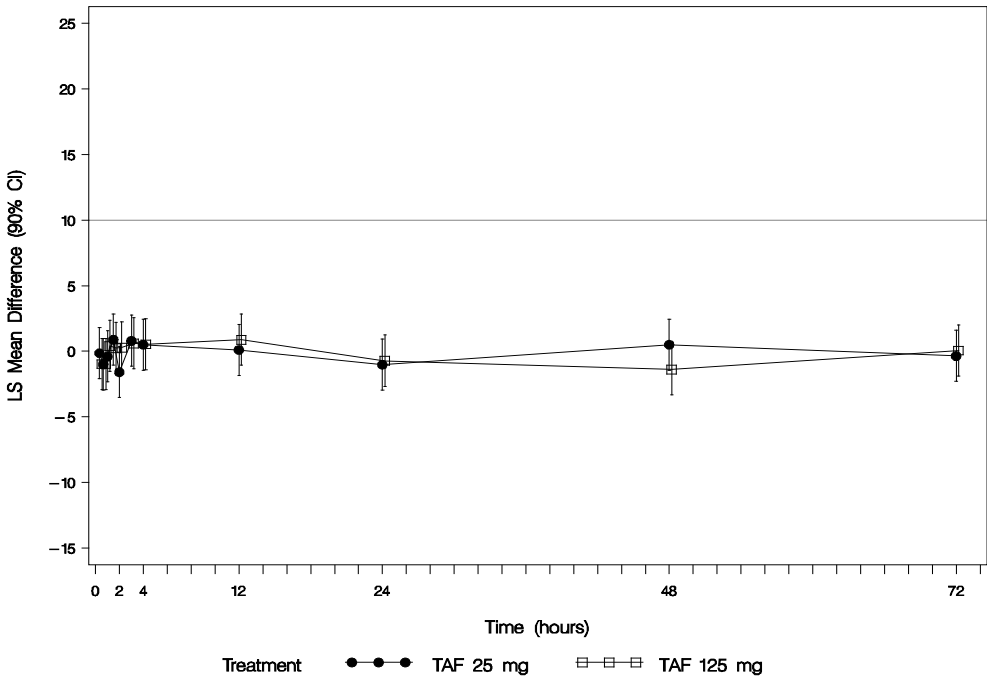
2.2.1.1　GS-US-120-0107 試験

GS-US-120-0107 試験	
試験報告書	第 5.3.4.1.1 項
標題	GS-US-120-0107 試験：健康被験者を対象に QT/QTc 間隔に対する TAF の影響を評価する第 1 相部分盲検、ランダム化、プラセボ及び陽性対照試験
主要目的	TAF（治療用量及び治療用量よりも高用量）及びその代謝物である TFV による、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（Fridericia 補正式を用いて算出した QT 間隔）に対する影響を評価する。
試験デザインと対象集団	本試験は、健康被験者を対象とした、第 1 相部分盲検、ランダム化、プラセボ及び陽性対照、4 期、単回投与、クロスオーバー試験であり、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、QTcB（Bazett の補正式を用い、心拍数で補正した QT 間隔）、QTcN（対象集団ごとの補正式を用い、心拍数で補正した QT 間隔）及び QTcI（被験者ごとの補正式を用い、心拍数で補正した QT 間隔）に対する TAF の影響を評価し、他の心電図（ECG）パラメータに対する TAF の影響を探索的に検討した。以下の治験薬を投与した。 • 投与 A（治療用量）：TAF 25 mg（TAF 25 mg 錠 × 1 錠、TAF に対応したプラセボ錠 × 4 錠） • 投与 B（治療用量よりも高用量）：TAF 125 mg（TAF 25 mg 錠 × 5 錠） • 投与 C（プラセボ対照）：TAF に対応したプラセボ錠 × 5 錠 • 投与 D（陽性対照）：モキシフロキサシン 400 mg 錠 × 1 錠

<table>
<tr><td></td><td>投与 A、B 及び C の TAF 及びプラセボの治験薬は二重盲検下で投与した。投与 D のモキシフロキサシンはオープンラベルで投与した。被験者は 4 つの投与を完了し、各投与期の Day 1 に 4 つの治験薬のうち 1 つを投与した。
適格基準は、男性及び妊婦又は授乳婦以外の女性で、12 誘導心電図が正常なことであった。ランダム化した 59 例中 58 例が本試験を完了した。1 例の被験者は最初の投与期で中止したため補充した。また、別の 10 例は第 3 投与期に心電図フラッシュカードが損傷したため補充した。これらの 11 例は安全性解析対象集団に含めたが、心電図データ（主要評価項目）が不完全なため、PK、PD 及び PK/PD 解析対象集団から除外した。</td></tr>
<tr><td>結果の要約と結論</td><td>薬物動態の結果：
以下の表に示す通り、TAF 25 又は 125 mg 単回経口投与後の血漿中 TAF 及び TFV の PK パラメータはほぼ用量比例性を示した。

用量比例性の統計解析
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Mean (%CV)</th><th rowspan="2">GLSM Ratio
(90% CI), %</th></tr>
<tr><th></th><th>TAF 125 mg
(Test)
(N = 48)</th><th>TAF 25 mg
(Reference)
(N = 48)</th></tr>
<tr><td>TAF PK Parameter</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>AUC_{last} (ng•h/mL)</td><td>1214.3 (33.2)</td><td>225.9 (44.0)</td><td>551.85 (525.61, 579.40)</td></tr>
<tr><td>AUC_{inf} (ng•h/mL)</td><td>1228.0 (32.6)[a]</td><td>228.2 (43.4)</td><td>542.04 (517.16, 568.13)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>859.0 (35.1)</td><td>174.3 (59.1)</td><td>522.37 (475.94, 573.33)</td></tr>
<tr><td>TFV PK Parameter</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>AUC_{last} (ng•h/mL)</td><td>1144.4 (20.5)</td><td>196.1 (24.7)</td><td>587.35 (566.51, 608.96)</td></tr>
<tr><td>AUC_{inf} (ng•h/mL)</td><td>1543.1 (22.8)</td><td>258.7 (28.5)</td><td>602.04 (578.15, 626.92)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>50.8 (26.0)</td><td>8.7 (29.9)</td><td>585.28 (556.34, 615.71)</td></tr>
</table>
薬力学の結果：
分析感度：分析感度を立証するために、モキシフロキサシンを単回投与したときの、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 の投与前ベースラインからの変化量を評価した。この解析では、モキシフロキサシンとプラセボの平均値の差の両側 90%信頼区間（CI）の下限が投与後の 2 時点（3 及び 4 時間後）で 5 msec を超えたことから、分析感度が立証された。
非劣性の解析：以下の図で示す通り、主要目的である QTcF に対する解析では、治療用量又は治療用量よりも高用量の TAF とプラセボとの平均値の差の両側 90% CI の上限が投与後のすべての時点で 10 msec 未満であったことから、TAF に QTcF 延長をもたらす作用は認められなかった。いずれの用量でも QTcF がわずかに短縮する変化が観察された。副次目的である QTcB、QTcN 及び QTcI に対する解析結果は、QTcF に対する解析結果と一致した。</td></tr>
</table>

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 の非劣性評価（PD 解析対象集団）



カテゴリカル解析：QTcF、QTcB、QTcN 及び QTcI のカテゴリカル解析結果を以下の表に要約する。

治験薬投与後の評価では、500 msec を超える QTc 間隔（絶対値）が試験治療下で認められた被験者はいなかった。また、いずれの試験治療の投与後に、いずれの補正係数を用いた場合にも QTc 間隔の投与前ベースラインからの変化量が 60 msec を上回った被験者もいなかった。また、TAF の治療用量（25 mg）又は治療用量よりも高用量（125 mg）を投与後、QTc 間隔（絶対値）が 480 msec を超える被験者も投与前ベースラインからの変化量が 30 msec を超える被験者もいなかった。

QTc（msec）の試験治療別カテゴリカル解析（PD 解析対象集団）

	TAF 25 mg (N = 48)	TAF 125 mg (N = 48)	Placebo (N = 48)	Moxifloxacin 400 mg (N = 48)
Observed Value				
> 500 msec	0	0	0	0
> 480 msec	0	0	0	QTcB (n = 1)
> 450 msec	QTcB (n = 3) QTcI (n = 1)	QTcB (n = 1)	0	QTcF (n = 2) QTcB (n = 4) QTcN (n = 2) QTcI (n = 2)
Change from Predose/Baseline				
> 60 msec	0	0	0	0
> 30 msec	0	0	0	QTcB (n = 3)

QTcI = QT interval corrected for heart rate using the individual correction formula; QTcN = QT interval corrected for heart rate using the population-specific correction formula

	薬物動態／薬力学の結果： 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 QTc と、TAF 又は TFV の血漿中濃度との間に一貫した薬理学的に意味のある関連性は認められなかった。 **安全性の結果：** 心疾患に関連する可能性のある有害事象が 3 例に発現した。内訳は、1 例が TAF 25 mg 投与期の心電図変化を伴わない動悸、1 例が TAF 125 mg 投与期の心電図上の ST 部分下降に関連した浮動性めまい（悪心及び頭痛を併発）、及び 1 例がモキシフロキサシン投与期の臨床的に重要な心電図変化を伴わない失神寸前の状態（軽度の血管迷走神経性反応と報告された）であった。 **結論：** • TAF 及び TFV の曝露量は、ほぼ用量比例性を示した。 • モキシフロキサシン 400 mg 投与後に、予想された QTc 延長が認められたことより、分析感度が立証された。健康成人を対象に TAF 25 及び 125 mg を投与しても、QTc 間隔に変化は認められなかった。したがって、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに定義された QT/QTc 評価試験陰性の基準を満たした。 • 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 と、TAF 又は TFV の血漿中濃度との間には、薬理学的に意味のある関連性は認められなかった。 • 健康被験者を対象に、TAF を治療用量（25 mg）及び治療用量よりも高用量（125 mg）で単回投与した結果、忍容性はおおむね良好であった。死亡、重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、試験中止に至るような有害事象は TAF 及びプラセボ投与期では報告されなかった。

2.2.1.2　GS-US-120-0109 試験

GS-US-120-0109 試験	
試験報告書	第 5.3.3.1.1 項
標題	GS-US-120-0109 試験：GS-7340 の薬物動態、代謝及び排泄を評価する第 1 相試験
主要目的	TAF のマスバランスを［^{14}C］-TAF の単回経口投与により検討する。
試験デザインと対象集団	本試験はオープンラベル、第 1 相、マスバランス試験であり、健康被験者を対象に［^{14}C］-TAF を単回経口投与後の TAF の薬物動態、代謝及び排泄を評価した。 計 8 例が組み入れられ、治験薬投与を完了し、安全性及び PK 解析対象集団に含められた。6 例が試験を完了し、2 例が同意を撤回した。

結果の要約と結論	**薬物動態の結果：** TAF は広範に代謝された後、尿及び糞中に排泄されることが確認された。放射能の糞中及び尿中での総回収率の平均値±標準偏差（SD）は 84.4%±2.45%（7 例）、糞中排泄率は 47.2%±4.62%（7 例）、尿中排泄率は 36.2%±5.62%（8 例）であった。糞及び尿中では主に TFV として検出され、糞及び尿中に排泄された放射能のそれぞれ 99%及び 86%を占めた。糞中及び尿中で検出されたその他の代謝物はすべて微量であり、投与放射能の 2%を超えるものはなかった。尿中に TAF として検出されたのは、投与放射能のわずか 1.41%±0.561%であり、TAF の腎クリアランスは極めて低いことが示唆された。糞中では TAF は検出されなかった。 血漿中放射能濃度推移では、2 つのピークが認められた。最初のピークである投与約 2 時間後では主に TAF が検出され、総放射能の 72.6%を占めた。2 番目のピークである投与約 24～48 時間後では主に尿酸が検出され、総放射能の 97.6%を占めた。TAF 投与 96 時間後までの主な血漿中成分は尿酸であり、総放射能の $AUC_{1\text{-}96h}$ の 73.9%を占めた。TAF 及び TFV の AUC は総放射能の AUC に対してそれぞれ 1.8%及び 1.5%を占めた。 TFV 及び尿酸以外では、キサンチン、ヒポキサンチン、アデニン等の代謝物が微量検出された。これらは内因性プリン代謝物と同一であり、いかなる安全性リスクも生じないと考えられた。 放射能の全血／血漿比は、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、放射能の血球からのクリアランスは血漿からのクリアランスに比べて遅いことが示唆された。 **結論：** • TAF は広範に代謝され、尿及び糞中に排泄された。放射能の糞及び尿中での総回収率（平均値±SD）は 84.4%±2.45%（n = 7）、糞中排泄率は 47.2%±4.62%（n = 7）、尿中排泄率は 36.2%±5.62%（n = 8）であった。糞及び尿中では主に TFV が検出された。未変化体である TAF の腎排泄は極めてマイナーな排泄経路であった。 • 血漿中主代謝物は尿酸であり、総放射能の $AUC_{1\text{-}96h}$ の 73.9%を占めた。最初の血漿中放射能のピークである投与約 2 時間後では TAF が主に検出され、2 番目のピークである投与約 24～48 時間後では尿酸が主に検出された。上記以外に、キサンチン、ヒポキサンチン及びアデニン等の代謝物が微量検出されたが、これらは内因性プリン代謝物と同一であった。 • ［^{14}C］-TAF を微量含む TAF 25 mg カプセルを単回経口投与したときの忍容性は良好であった。死亡、重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、試験中止に至るような有害事象は報告されなかった。

2.3　HIV 感染被験者を対象とした試験

2.3.1　TAF の試験

2.3.1.1　GS-US-120-0104 試験

GS-US-120-0104 試験	
試験報告書	第 5.3.4.2.2 項

標題	GS-US-120-0104 試験：HIV-1 感染患者を対象とした GS-7340 単剤療法の安全性、薬物動態及び抗ウイルス活性を検討する第 1 相、ランダム化、部分盲検、実薬及びプラセボ対照試験
主要目的	TAF の 8、25 及び 40 mg、並びに TAF プラセボ又は TDF 300 mg をそれぞれ 1 日 1 回単剤療法として 10 日間投与したときの短期の抗ウイルス活性を、血漿中 HIV-1 リボ核酸（RNA）（$\log_{10}$ copies/mL）のベースラインから Day 11 までの時間加重平均変化量［Day 11 までの DAVG（$DAVG_{11}$）］を指標として比較する。
試験デザインと対象集団	本試験は第 1 相、ランダム化、部分盲検、実薬及びプラセボ対照試験であり、HIV 感染患者を対象に TAF 単剤療法の安全性、PK 及び抗ウイルス活性を評価した。 被験者は、以下の 5 投与群のいずれかに、2：2：2：1：2 の比率でランダムに割り付けられた。 • 投与群 1：TAF 8 mg • 投与群 2：TAF 25 mg • 投与群 3：TAF 40 mg • 投与群 4：TDF 300 mg • 投与群 5：TAF プラセボ錠 投与群 1、2、3 及び 5（TAF 及び TAF に対応するプラセボ）は盲検化したが、投与群 4（TDF）はオープンラベルとした。 適格例 38 例がランダム化され、治験薬投与を完了した。盲検下で TAF 8 mg を 9 例、TAF 25 mg を 8 例、TAF 40 mg を 8 例、TAF プラセボを 7 例に投与し、非盲検下で TDF 300 mg を 6 例に投与した。38 例全例が治験薬の投与を受け、37 例が試験を完了した。1 例は追跡不能であった。 ベースラインで Cockcroft-Gault 式による推算糸球体ろ過率（$eGFR_{CG}$）の中央値は 113.8 mL/min（範囲：64.2～173.9 mL/min）であった。ベースラインでヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）又は PI に耐性を示す被験者はおらず、2 例が非核酸系逆転写酵素阻害薬（NNRTI）に耐性を示した。
結果の要約と結論	**有効性の結果** 血漿中 HIV-1 RNA（$\log_{10}$ copies/mL）の $DAVG_{11}$ の中央値は、TAF 群及び TDF 300 mg 群が TAF プラセボ群と比較して有意に大きな減少を示した［TAF 8 mg 群（−0.76 vs −0.01）、25 mg 群（−0.94 vs −0.01）、40 mg 群（−1.08 vs −0.01）、各群で p = 0.001、TDF 300 mg 群（−0.48 vs −0.01）、p = 0.038］。TAF 25 mg 及び 40 mg 群における $DAVG_{11}$（$\log_{10}$ copies/mL）の中央値は、TDF 300 mg 群と比較して有意に大きな減少を示した［TAF 25 mg 群（−0.94 vs −0.48）、p = 0.017、TAF 40 mg 群（−1.08 vs −0.48）、p = 0.006］。TAF 8 mg 群と 40 mg 群との間でも統計学的に有意な差が認められた（−0.76 vs −1.08、p = 0.003）。 血漿中 HIV-1 RNA 量のベースラインから Day 11 までの減少は、TDF 300 mg 群と比較して TAF 25 mg 群及び 40 mg 群で有意に大きかった（TAF 25 mg 群：p = 0.024、TAF 40 mg 群：p = 0.003）。 血漿中 HIV-1 RNA 量の初期相での減衰の傾きは、TDF 300 mg 群と比較して TAF 25 mg 群及び 40 mg 群で有意に大きかった（TAF 25 mg 群：p = 0.012、TAF 40 mg 群：p = 0.006）。 表面抗原分類（CD）4 細胞数のベースラインからの変化量は、本試験中のいずれの来院時においても、投与群間に統計学的な有意差は認められなかった。

TAF 又は TDF に対する耐性ウイルスは出現しなかった。ベースライン後のプロテアーゼ／逆転写酵素のデータは 38 例中 37 例（97.4%）で得られており、そのうち標準的遺伝子解析の結果、NRTI、NNRTI 又は PI に対する耐性変異が認められた被験者はいなかった。

薬物動態／薬力学の結果

血漿中 TAF、血漿中 TFV 及び細胞内 TFV-DP の PK パラメータを以下の 3 つの表にそれぞれ示す。

TAF を 1 日 1 回投与時の初回投与後及び定常状態での TAF の PK パラメータ推定値の要約（TAF PK 解析対象集団）

TAF PK Parameter	TAF Single Dose PK Day 1			TAF Multiple Dose PK Day 10		
	TAF 8 mg (n = 9)	TAF 25 mg (n = 8)	TAF 40 mg (n = 8)	TAF 8 mg (n = 9)	TAF 25 mg (n = 8)	TAF 40 mg (n = 8)
AUC_{last} (ng•h/mL), Mean (%CV)	38.4 (80.6)	139.7 (57.8)	322.1 (42.0)	54.7 (92.6)	115.2 (33.4)	308.9 (33.6)
AUC_{last} (ng•h/mL), Median (Q1, Q3)	33.0 (18.3, 43.6)	131.9 (71.8, 183.3)	284.4 (221.3, 423.3)	27.5 (20.3, 103.3)	109.1 (101.4, 132.9)	344.2 (213.4, 383.4)
C_{max} (ng/mL), Mean (%CV)	58.3 (61.1)	231.8 (76.8)	598.9 (50.4)	85.8 (116.3)	223.6 (58.8)	629.5 (57.0)
C_{max} (ng/mL), Median (Q1, Q3)	58.4 (29.9, 89.8)	181.7 (95.1 (314.8)	515.2 (364.8, 798.9)	41.5 (24.9, 80.2)	177.2 (131.0, 318.3)	606.4 (299.6, 948.4)
T_{max} (h), Median (Q1, Q3)	0.50 (0.50, 0.50)	0.50 (0.38, 0.75)	0.38 (0.25, 0.50)	0.50 (0.50, 0.50)	0.50 (0.50, 0.75)	0.50 (0.38, 0.50)
$t_{½}$ (h), Median (Q1, Q3)	0.34 (0.33, 0.42)	0.43 (0.30, 0.54)	0.43 (0.38, 0.57)	0.38 (0.26, 0.50)[a]	0.39 (0.34, 0.54)	0.42 (0.32, 0.49)

%CV, percent of coefficient of variation; Q1, first quartile; Q3, third quartile
a　n = 8
Note:　AUC_{last} is presented for single and multiple dose PK because GS-7340 concentrations are BLQ by approximately 5 hours post dose and utilizing AUC_{last} instead of AUC_{inf} or AUC_{tau}, respectively, provides a more appropriate measure of exposure assessment. To account for the variability in the data, the mean and median AUC_{last} and C_{max} have been presented. To account for the variability in the date, the mean and median AUC_{last} and C_{max} are presented.

TAF を 1 日 1 回投与時の初回投与後及び定常状態での TFV の PK パラメータ推定値の要約（TFV PK 解析対象集団）

TFV PK Parameter	TFV Single-Dose PK[a] Day 1				TFV Multiple-Dose PK Day 10			
	TAF 8 mg (n = 9)	TAF 25 mg (n = 8)	TAF 40 mg (n = 8)	TDF 300 mg (n = 6)	TAF 8 mg (n = 9)	TAF 25 mg (n = 8)	TAF 40 mg (n = 8)	TDF 300 mg (n = 6)
AUC[b], Mean (%CV)	49.4 (30.3)	195.9 (27.2)	287.3 (33.7)	1719.2 (57.9)	65.5 (23.5)	267.7 (26.7)	405.8 (12.7)	1918.0 (39.4)
C_{max} (ng/mL), Mean (%CV)	2.0 (31.1)	6.5 (40.1)	14.0 (20.3)	181.2 (50.5)	4.2 (24.7)	15.7 (22.1)	28.3 (8.7)	252.1 (36.6)
C_{tau} (ng/mL), Mean (%CV)	0.7 (19.8)	2.4 (23.5)	4.0 (27.2)	23.9 (57.5)	2.1 (33.8)	9.2 (26.1)	13.3 (16.0)[c]	38.7 (44.7)
T_{max} (h), Median (Q1, Q3)	1.00 (1.00, 2.00)	1.50 (1.03, 1.75)	1.00 (0.75, 1.00)	1.25 (0.53, 1.50)	1.50 (1.00, 1.98)	1.50 (1.25, 1.75)	1.29 (1.04, 1.50)	1.25 (0.58, 2.00)
$t_{1/2}$ (h), Median (Q1, Q3)	23.85 (18.32, 37.17)[c]	29.83 (26.87, 44.00)[c]	24.55 (20.33, 28.25)	15.56 (14.17, 17.07)	30.77 (26.90, 55.61)[d]	40.19 (28.98, 44.84)	35.95 (26.38, 42.90)[c]	14.86 (12.18, 16.81)

a　AUC_{inf} and C_{24h} are presented for single-dose PK
b　AUC_{inf} is presented for single-dose PK and AUC_{tau} is presented for multiple-dose PK
c　n = 7
d　n = 8

TAF を 1 日 1 回投与時の定常状態での細胞内 TFV-DP の PK パラメータ推定値の要約（TFV-DP PK 解析対象集団）

Intracellular TFV-DP PK Parameter	Intracellular TFV-DP Multiple-Dose PK Day 10			
	TAF 8 mg (n = 6)	TAF 25 mg (n = 4)	TAF 40 mg (n = 7)	TDF 300 mg (n = 4)
AUC_{tau} (μM•h), Mean (%CV)	3.5 (77.1)	21.4 (76.9)	74.5 (92.7)	3.0 (119.6)
AUC_{tau} (μM•h), Median (Q1, Q3)	2.5 (1.6, 5.8)	15.8 (9.6, 33.2)	53.4 (28.3, 104.7)	1.6 (1.0, 4.9)

To account for the variability in the data, the mean and median AUC_{tau} are presented.

TAF 8、25 又は 40 mg 投与後、TAF は速やかに吸収され、最初の検体採取時点（0.25 時間）でも検出可能であり、最高濃度到達時間（T_{max}）の中央値は約 0.50 時間であった。TAF の終末相の消失半減期の推定値（$t_{1/2}$）は約 0.40 時間であり、投与約 5 時間後の血漿中濃度は定量下限未満（BLQ）であった。血漿中濃度の $t_{1/2}$ が短いことから予想されたとおり、単回（初回）及び反復投与後の TAF の最高濃度（C_{max}）及び 0 時間から最終測定可能時間までの濃度―時間曲線下面積（AUC_{last}）は、いずれの投与群でも同程度であった。

	TAF 8、25 及び 40 mg 又は TDF 300 mg（TFV 換算でそれぞれ 4.8、15.1、24.1 及び 135.6 mg）投与後、TDF 投与群で最も高い血漿中 TFV 濃度が認められた。いずれの投与群でも反復投与後の血漿中 TFV 濃度は単回（初回）投与後よりも高い推移を示し、蓄積性が示唆された。単回（初回）投与後の 0 時間から無限時間までの濃度―時間曲線下面積（AUC_{inf}）は、定常状態での 1 投与間隔当たりの濃度―時間曲線下面積（AUC_{tau}）と同程度であった。TDF 300 mg 投与後の TFV 曝露量は過去のデータとほぼ一致し、TAF 投与時と比較して著しく高かった。TDF 300 mg 投与時と比較して、TAF 8、25 又は 40 mg の反復投与後の定常状態の AUC_{tau} の平均値はそれぞれ 97%、86%及び 79%低く、C_{max} の平均値もそれぞれ 98%、94%及び 89%低かった。 TAF 8 mg 又は TDF 300 mg 投与時の末梢血単核球細胞（PBMC）内の TFV-DP の AUC_{tau} の平均値は同程度であった。TAF 25 及び 40 mg の反復投与後の細胞内 TFV-DP の AUC_{tau} は、TDF 300 mg 投与後のそれぞれ約 7 倍及び約 25 倍高かった。 **結論：** • TAF 8 mg の抗ウイルス作用は TDF 300 mg と同程度であり、TAF の用量増加に伴い増加した。HIV-1 RNA 及び $DAVG_{11}$ のベースラインからの変化量は、TAF 25 mg 群及び TAF 40 mg 群では TDF 300 mg 群と比較して統計学的に有意に大きな減少が認められた（TAF 25 mg 群：$p = 0.017$、TAF 40 mg 群：$p = 0.006$）。血漿中 HIV-1 RNA 値のベースラインから Day 11 までの減少は、TAF 25 mg 群及び TAF 40 mg 群では TDF 300 mg 群と比較して有意に大きかった（TAF 25 mg 群：$p = 0.024$、TAF 40 mg 群：$p = 0.003$）。血漿中 HIV-1 RNA の初期減少の解析から、TAF 25 及び 40 mg は TDF 300 mg よりも有効性が高い可能性が示唆された。CD4 細胞数のベースラインからの変化量に、本試験のいずれの来院時においても投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。本試験で TAF 又は TDF に対する耐性ウイルスは出現しなかった。ベースライン後のデータは 38 例中 37 例（97.4%）で得られており、そのうち標準的遺伝子解析により NRTI、NNRTI 又は PI に対する耐性変異が出現した被験者はいなかった。 • TAF は速やかに吸収され、投与 0.25 時間後で検出可能であり、$t_{1/2}$ は約 0.40 時間であった。TAF 投与後と比較して、TDF 投与後の血漿中 TFV 濃度は顕著に高かった。TDF 300 mg 投与時と比較して、TAF 8、25 又は 40 mg を反復投与後の定常状態の TFV の AUC_{tau} の平均値はそれぞれ 97%、86%及び 79%低かった。TAF 8 mg 又は TDF 300 mg の投与時の PBMC 内の TFV-DP の AUC_{tau} は同程度であり、TAF 25 及び 40 mg の反復投与後の細胞内 TFV-DP の AUC_{tau} は TDF 300 mg 投与後のそれぞれ約 7 倍及び約 25 倍高かった。 • 本試験で HIV 感染被験者を対象とした TAF 8、25 及び 40 mg 投与時の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは TDF 300 mg 投与時と類似していた。試験治療下で発現した重篤な有害事象が TAF 25 mg 群に 1 例（胸痛）報告されたが、治験薬と関連なしと判断された。TAF 群で Grade 3 又は 4 の有害事象は認められなかった。死亡例及び試験中止に至るような有害事象は報告されなかった。

2.4　B 型慢性肝炎被験者を対象とした試験

2.4.1　TAF の試験

2.4.1.1　GS-US-320-0101 試験

GS-US-320-0101 試験	
試験報告書	第 5.3.4.2.1 項
標題	GS-US-320-0101 試験：未治療の成人の B 型慢性肝炎被験者を対象として GS-7340 の安全性、ウイルス動態及び抗 HBV 活性を評価する第 1b 相、ランダム化、オープンラベル、実薬対照試験
主要目的	血清 HBV DNA 量（log_{10} IU/mL）のベースラインから Week 4 までの時間加重平均変化量（$DAVG_4$）を指標として、TAF（8、25、40 及び 120 mg）の短期の抗ウイルス活性を用量別に評価する。
試験デザインと対象集団	本試験は第 1b 相、ランダム化、オープンラベル、実薬対照試験であり、成人の B 型慢性肝炎ウイルス感染症患者を対象として TAF の 28 日間投与の安全性、ウイルス動態及び抗 HBV 活性を検討した。さらに、TAF 投与後の TAF 及び TFV の PK、並びに TDF 投与後の TFV の PK も検討した。被験者を、TAF 8、25、40 又は 120 mg もしくは TDF 300 mg を 1 日 1 回経口投与する群に 1：1：1：1：1 の割合でランダム割付けした。 適格な被験者は男性又は妊婦・授乳婦以外の女性で、少なくとも 6 ヵ月間 B 型慢性肝炎ウイルス感染症の罹患が確認されており、未治療、18～65 歳、推定クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）が 70 mL/min 以上（Cockcroft-Gault 式を用いて算出）、かつ最近実施した生検又は非侵襲的検査で肝硬変を伴わないことが確認されている者であった。 計 51 例をランダム割付けした。TAF 8 mg を 10 例、TAF 25 mg を 10 例、TAF 40 mg を 11 例、TAF 120 mg を 10 例、TDF 300 mg を 10 例に投与した。試験完了例は 50 例であった。1 例は治験薬投与を完了したが、追跡調査不能であった。 ランダム割付けされた被験者 51 例のうち、27 例（52.9%）が HBe 抗原陰性、24 例（47.1%）が HBe 抗原陽性であった。 登録時の HBV ジェノタイプで最も多かったのはジェノタイプ C（16/51 例：31.4%）であり、他の遺伝子型の割合は同程度であった［ジェノタイプ A（7/51 例：13.7%）、ジェノタイプ B（10/51 例：19.6%）、ジェノタイプ D（9/51 例：17.6%）、ジェノタイプ E（9/51 例：17.6%）］。
結果の要約と結論	**有効性の結果：** 28 日間の投与期間にわたり、HBV DNA 量は TAF 群間及び TDF 群で同様に減少した（51 例が 28 日間の投与を完了した）。この結果を考慮し、治験実施計画書で計画されていた、至適用量を選択するための TAF 群間の推論的比較、及び $DAVG_4$ に基づく TAF 至適用量と TDF の間の非劣性評価は最終解析で実施しなかった。有効性の主要評価項目及び副次評価項目について要約統計量のみを提示した。 28 日間投与後の血清中 HBV DNA の $DAVG_4$ の中央値は、TAF 8、25、40、120 mg 及び TDF 300 mg でそれぞれ−2.18、−2.05、−1.69、−2.15 及び−2.31 log_{10} IU/mL であった。$DAVG_1$、$DAVG_2$ 及び $DAVG_3$ の中央値は、TAF 40 mg 群を除き、すべての TAF 用量群間で同程度であり、TDF 群とも同程度であった。TAF 40 mg 群では、Week 2 の早期から DAVG が小さく、これは、TAF 40 mg 群におけるベースラインの HBV DNA 量が低値であったことを反映しており、一部の被験者では Week 2 前に検出下限（29 IU/mL）に到達していた。

	28 日間（4 週間）の投与期間を通して、すべての投与群は同様のウイルス減少を示し、8～120 mg の用量範囲で TAF の効果に差は認められなかった。4 週間の投与期間を通して、TAF 8、25、40 及び 120 mg によるウイルスの減少は TDF 300 mg による減少と同程度であった。TAF 40 mg 群における HBV DNA の減少量は一貫して他の群より小さく、HBV DNA のベースラインから Day 29 までの変化量の中央値はわずかだが他の群より低く、これは、TAF 40 mg 群におけるベースラインの HBV DNA 量が他の群より低いことに起因すると考えられる。TAF 40 mg 群におけるベースラインの HBV DNA 量の第一四分位（Q1）（3.42 $\log_{10}$ IU/mL）はすべての群のなかで最も低く、ベースライン低値の被験者が TAF 40 mg 群により多くランダム割付けされたことを示している。この知見と一致し、TAF 40 mg 群において、11 例中 8 例（72.7%）がベースライン時に HBe 抗原陰性であり、この集団での HBV DNA の平均変化量は、他の TAF 群及び TDF 群と比較して同様であった。 ウイルス量に関する初期相での減衰の傾きの中央値は、TAF 8、25、40、120 mg 及び TDF 300 mg 群でそれぞれ−0.101、−0.090、−0.071、−0.097 及び−0.087 $\log_{10}$ IU/mL であった。TAF 群と TDF 群の間の推論的比較は行わなかった。 28 日間の投与期間を通して、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値はいずれの投与群でもわずかにしか変化しなかった。ALT の中央値は、TAF 8 及び 25 mg 群ではいずれの時点でもベースラインからのわずかな低下が認められたが、TAF 40 及び 120 mg 群ではベースラインからの変化はない又はわずかな上昇が認められた。ALT のベースラインから Day 29 までの変化量の中央値は、TAF 25 mg 群（−9.0 U/L）が最も大きく、TAF 8 mg 群（−2.5 U/L）が次に大きかった。TDF 群における ALT のベースラインからの変化量の中央値は投与期間を通して変動し、ベースラインから Day 29 までの変化量の中央値は 0 U/L であった。4 週間の追跡調査期間中の ALT 値は、TAF 8 及び 25 mg 群では持続的にわずかに低下したが、他の 2 群（TAF 40 及び 120 mg 群）では比較的安定を維持した。TDF 300 mg 群における ALT のベースラインから試験終了（追跡調査 Week 8）時点までの変化量の中央値（−4.0 U/L）は、TAF 8 及び 25 mg 群（それぞれ−7.5 U/L 及び−5.5 U/L）と同程度であった。 28 日間投与後の B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原量にはベースラインからの明らかな変化は見られなかった。HBs 抗原量のベースラインから Day 29 までの変化量の中央値は、TAF 8 及び 25 mg 群で 0.00 $\log_{10}$ IU/mL、TAF 40 及び 120 mg 群で−0.02 $\log_{10}$ IU/mL、TDF 300 mg 群で 0.04 $\log_{10}$ IU/mL であった。 本試験の追跡調査期間中に経口抗 HBV 薬の投与を受けることが治験実施計画書で許可されていたが、大半の被験者は投与を受けなかった。全体で、TAF 8 mg 群の 10 例中 10 例（100%）、TAF 25 mg 群の 10 例中 9 例（90%）、TAF 40 mg 群の 11 例中 10 例（91%）、TAF 120 mg 群の 10 例中 8 例（80%）、TDF 300 mg 群の 10 例中 10 例（100%）が、経口抗 HBV 薬の投与を受けないことを選択した。4 例が本試験の追跡調査期間中に経口抗 HBV 薬の投与を受けることを選択した。TAF 25 mg 群の 1 例（被験者番号 1069-1009）及び TAF 120 mg 群の 2 例（被験者番号 1069-1002 及び被験者番号 1069-1016）が Day 29 にエンテカビルの投与を開始した。また、TAF 40 mg 群の 1 例（被験者番号 1069-1032）が Day 56 にエンテカビルの投与を開始した。追跡調査期間中に経口抗 HBV 薬の投与を受けなかった被験者における Day 29 の HBV DNA の中央値は、TAF 8、25、40、120 mg 及び TDF 300 mg 群でそれぞれ 3.98、3.45、2.12、1.69 及び 1.74 $\log_{10}$ IU/mL であった。試験終了（追跡調査 Week 8）までに、HBV DNA の中央値はベースラインレベルまで戻った。追跡調査期間中に経口抗 HBV 薬の投与を受けなかった被験者における Day 29 から追跡調査 Week 8 までの HBV DNA の変化量の中央値は、TAF 8、25 及び 120 mg 群（それぞれ 2.25、2.24 及び 2.17 $\log_{10}$ IU/mL）と TDF 300 mg 群（2.21 $\log_{10}$ IU/mL）とで同程度であった。TAF 120 mg 群では、HBV DNA の増加に遅れが見られ、Day 29 から追跡調査 Week 6 までの HBV DNA の増加量が最も小さかった。しかし、追跡調査 Week 6 から追跡調査 Week 8 までに、TAF 120 mg 群における HBV DNA は他の群（TDF 群を含む）と同程度の値に増加した。

薬物動態の結果：

血漿中 TAF の PK パラメータを以下の表に示した。

TAF PK Parameters	TAF (8 mg) n=10	TAF (25 mg) n=10	TAF (40 mg) n=11	TAF (120 mg) n=10
AUC_{inf} (ng•h/mL)	60.6 (52.7)	154.3 (41.0)	329.9 (58.1)	855.1 (37.8)
$AUC_{0–last}$ (ng•h/mL)	59.2 (54.1)	153.0 (41.1)	328.1 (58.4)	852.9 (38.0)
C_{max} (ng/mL)	83.2 (46.3)	249.5 (45.9)	527.4 (50.6)	1128.7 (33.7)
$t_{½}$ (h)	0.35 (0.32, 0.54)	0.48 (0.39, 0.50)	0.61 (0.48, 0.78)	0.70 (0.56, 0.85)

%CV = percent of coefficient of variation
All parameters are reported as mean (%CV) except t½ which is reported as median (Q1, Q3)

8～120 mg の用量範囲における TAF の用量比例性を評価するため、パワーモデルを用いて、AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} を $Y=\alpha X^{\beta}$ の式（X：投与量）で解析した。AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} の傾きは 1.02、1.03 及び 1.01 であり、それぞれの 90%CI は（0.89, 1.14）、（0.90, 1.15）及び（0.88, 1.14）であったことから、8～120 mg の用量範囲における TAF の用量比例性が示唆された。

血漿中 TFV の PK パラメータを以下の表に示した。Day 1 での PK 評価の結果、TAF 8、25、40 及び 120 mg 投与時の TFV の AUC_{inf} は TDF 300 mg 投与時と比較して、それぞれ 97%、92%、81%及び 33%低下した。

TFV PK Parameters	TAF (8 mg) (n = 10)	TAF (25 mg) (n = 10)	TAF (40 mg) (n = 11)	TAF (120 mg) (n = 10)	TDF (300 mg) (n = 10)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	69.3 (36.3)	176.1 (32.8)	426.7 (44.1)	1518.3 (50.4)	2267.5 (26.4)
$AUC_{0–last}$ (ng•h/mL)	33.0 (34.6)	90.7 (25.7)	213.6 (40.0)	607.8 (35.4)	1690.8 (27.6)
C_{max} (ng/mL)	3.0 (34.5)	8.3 (41.6)	20.3 (43.2)	61.0 (33.5)	306.8 (24.5)
$t_{½}$ (h)	24.06 (21.13, 26.69)	21.30 (13.56, 31.82)	25.11 (18.55, 27.74)	26.32 (24.63, 39.94)	10.26 (8.78, 11.80)

%CV = percent of coefficient of variation
All parameters are reported as mean (%CV) except t½ which is reported as median (Q1, Q3)

HIV 開発プログラム（GS-US-120-0104 試験）で認められた曝露量とほぼ一致し、第 3 相試験で TDF 300 mg に対する有効性の非劣性を示す可能性が最も高いことから、TAF の用量として 25 mg を選択した。また、TDF 投与時と比較したときの TFV の曝露量の減少は、TAF 25 mg 投与時が 92%であるのに対して TAF 8 mg 投与時は 97%であり、その差はわずか 5%であることから、TAF 8 mg が TAF 25 mg に比べて重要な安全性の利点を示すことはないと考えられる。

	結論： • TAF は安全かつ良好な忍容性を示した。死亡、重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、試験中止に至るような有害事象は報告されなかった。TAF の安全性プロファイルは投与群間で差がなく、TDF と同様であった。また、Day 29 時点で、TAF 25 mg 投与による CL_{cr} の減少は TDF 300 mg 投与による減少より小さかった。 • 検討された TAF 用量において、Day 29 の HBV DNA のベースラインからの減少量は TAF 群間で差がなく、TDF 300 mg 群とも差がなかった。 • Day 1 の TAF 曝露量は 8～120 mg の用量範囲で線形性を示した。 • TDF 300 mg 投与時と比較して、TAF 低用量（8 及び 25 mg）投与時の TFV の曝露量は顕著に減少（92%以上減少）した。B 型慢性肝炎被験者に TAF 25 mg 投与時の TFV の曝露量の減少は、HIV 感染被験者に TAF 25 mg 単剤投与時の減少と同程度であった。また、E/C/F/TAF に含まれる TAF 10 mg 投与時（FDC に含まれる COBI が TAF の消化管における排出を阻害するため）の減少とも治療学的に一致していた。 • これらのデータは、B 型慢性肝炎被験者を対象とした今後の主要試験で用いる TAF の用量として 25 mg を選択することを裏付ける。

2.5　内因性要因に関する薬物動態試験

2.5.1　TAF の試験

2.5.1.1　GS-US-120-0108 試験

GS-US-120-0108 試験	
試験報告書	第 5.3.3.3.2 項
標題	GS-US-120-0108 試験：重度腎機能障害の被験者を対象として GS-7340 の薬物動態を評価する第 1 相、オープンラベル、並行群デザイン試験
主要目的	TAF を重度腎機能障害の被験者及び背景が一致する健康被験者（対照群）に投与した場合の TAF 及びその代謝物である TFV の PK を評価する。
試験デザインと対象集団	本試験は、第 1 相、オープンラベル、並行群デザイン、単回投与試験であり、重度腎機能障害の被験者［スクリーニング時、$eGFR_{CG}$ が 15～29 mL/min として定義（重度腎機能障害群）］及び背景が一致する腎機能が正常な健康被験者（対照群）を対象に TAF を投与した。各被験者に対して Day 1 で TAF 25 mg（25 mg 錠 × 1 錠）を単回経口投与した。 本試験には、重度腎機能障害（スクリーニング時の $eGFR_{CG}$ が 15～29 mL/min）の被験者 14 例及び背景が一致する腎機能正常（スクリーニング時の $eGFR_{CG}$ が 90 mL/min 以上）の被験者 13 例が組み入れられ、TAF 25 mg を単回経口投与した。投与前の $eGFR_{CG}$ の中央値は、重度腎機能障害群が 25.5 mL/min（範囲：13.1～32.6 mL/min）、腎機能正常群が 94.2 mL/min（範囲：84.3～140.2 mL/min）であった。全 27 例が本試験を完了し、PK 及び安全性解析対象集団に含められた。
結果の要約と結論	**薬物動態の結果：** 以下の表に示す通り、重度腎機能障害の被験者における TAF の AUC_{inf} は、腎機能正常の被験者と比較して 1.9 倍高かったが、2 倍未満であったことから臨床的に重要ではないと考えられた。

以下の表に示す通り、重度腎機能障害の被験者における TFV の AUC_{inf} は、腎機能正常の被験者と比較して平均 6.05 倍高かった。本試験で重度腎機能障害の被験者に TAF 25 mg を単回投与後の TFV の曝露量は、他の試験で腎機能正常の被験者及び患者に TDF 300 mg を投与後の血漿中曝露量の範囲内又はそれ未満であった。

投与 1 及び 4 時間後の TAF の血漿タンパク結合率は、重度腎機能障害の被験者と腎機能正常の被験者との間で同程度であった（非結合率の平均値は、いずれの群も 1 時間後で約 20%、4 時間後で約 14%）。投与 2 及び 24 時間後の TFV の血漿タンパク結合率も重度腎機能障害の被験者と腎機能正常の被験者との間で同程度であった（非結合率の平均値は、いずれの群も両時点で 97%～99%の範囲）。

重度腎機能障害の被験者又は腎機能正常の被験者を対象に TAF 25 mg 単回投与後の TAF 及び TFV の薬物動態パラメータ推定値の要約

Mean (%CV)	Severe Renal Impairment (n = 14)	Normal Renal Function (n = 13)
TAF		
AUC_{inf} (ng•h/mL)	513.2 (47.3)	267.3 (49.2)
AUC_{last} (ng•h/mL)	510.6 (47.4)	265.9 (49.5)
C_{max} (ng/mL)	363.7 (65.7)	198.8 (62.1)
$t_{1/2}$ (h)	0.75 (51.8)	0.53 (22.8)
CL/F (mL/h)	61,717.8 (56.8)	117,633.1 (53.9)
CL_r (mL/min)	4.2 (77.6)	35.8 (51.7)
Percent of Dose Recovered in Urine (%)	0.47 (95.6)	2.00 (34.6)
A_e (ng)	117,230.4 (95.6)	500,408.6 (34.6)
TFV		
AUC_{inf} (ng•h/mL)	2073.8 (47.1)	342.6 (27.2)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1694.9 (43.1)	298.0 (26.1)
C_{max} (ng/mL)	26.4 (32.4)	9.5 (36.5)
$t_{1/2}$ (h)	56.53 (19.6)	51.28 (12.2)
CL/F (mL/h)	8531.4 (36.4)	47,013.8 (26.3)
CL_r (mL/min)	51.4 (40.1)	209.4 (24.6)
Percent of Dose Recovered in Urine (%)	30.12 (24.6)	24.17 (23.3)
A_e (ng)	4,548,490 (24.6)	3,650,168 (23.3)

重度腎機能障害の被験者又は腎機能正常の被験者における TAF 及び TFV の薬物動態パラメータ推定値の統計学的比較

GLSM Ratio (90% CI), % Severe Renal Impairment (Test) (N = 14) vs Normal Renal Function (Reference) (N = 13)		
PK Parameter	TAF	TFV
AUC_{inf} (ng•h/mL)	191.89 (137.81, 267.18)	573.76 (457.21, 720.01)
AUC_{last} (ng•h/mL)	192.26 (137.81, 268.21)	545.91 (442.82, 672.99)
C_{max} (ng/mL)	179.43 (123.73, 260.20)	279.31 (231.48, 337.02)

	重度腎機能障害の被験者における TAF の尿中排泄率は 0.47%であり、腎機能正常の被験者（2.00%）よりも低かった。腎排泄は TAF の主要な排泄経路ではないこと、及び本試験並びにマスバランス試験（GS-US-120-0109 試験）より TAF の尿中排泄率は 2%以下であるため、この差異は臨床的に重要でないと考えられた。なお、重度腎機能障害の被験者における TFV の尿中排泄率は、腎機能正常の被験者よりも低かった。 **結論：** • 重度腎機能障害の被験者における TAF の血漿中曝露量は対照群（腎機能正常の被験者）より高いが、2 倍未満であった。重度腎機能障害の被験者における TFV の血漿中曝露量は対照群より高いものの、腎機能正常の被験者を対象に TDF を含むレジメンを投与したときの TFV の曝露量の範囲内又はそれ未満であった。重度腎機能障害の被験者と腎機能正常の被験者との間で、TAF 及び TFV の血漿タンパク結合率に違いは認められなかった。 • TAF 25 mg 単回投与に対する忍容性は、本試験の重度腎機能障害の被験者及び腎機能正常の被験者において良好であった。死亡、重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、試験中止に至るような有害事象は報告されなかった。 • TDF に関する広範な安全性データが利用可能なこと、及び本試験で重度腎機能障害の被験者における TFV 曝露量が腎機能正常の被験者に TDF を投与したときの TFV の曝露量の範囲内か、それ未満であったことを考慮すると、TAF の用量又は投与スケジュールに修正の必要はないと考えられ、以降の試験でも妥当な用法用量と考えられる。

2.5.1.2　GS-US-120-0114 試験

GS-US-120-0114 試験	
試験報告書	第 5.3.3.3.3 項
標題	GS-US-120-0114 試験：肝機能正常被験者及び肝機能障害被験者におけるテノホビルアラフェナミドの薬物動態を評価する第 1 相、オープンラベル、並行群間、単回投与試験
主要目的	肝機能正常被験者及び肝機能障害被験者における TAF の PK を評価する。
試験デザインと対象集団	本試験は、第 1 相、2 コホート、オープンラベル、多施設共同、単回投与、並行群間試験であり、肝機能が正常な被験者及び肝機能障害の被験者における TAF の安全性、忍容性及び PK を評価した。被験者を、以下の 2 つのコホート（いずれも肝機能障害群と背景が一致する肝機能正常対照群を含む）のいずれかに組み入れた。 **コホート 1：** • 投与群 1：軽度の肝機能障害の被験者［Child-Pugh-Turcotte（CPT）分類 A：スコア（5～6 点）］（10 例） • 投与群 2：肝機能が正常な被験者（10 例） **コホート 2：** • 投与群 1：中等度の肝機能障害の被験者［CPT 分類 B：スコア（7～9 点）］（10 例） • 投与群 2：肝機能が正常な被験者（10 例） Day 1 にすべての被験者に TAF 25 mg を単回経口投与した。

	計 40 例（軽度及び中等度の肝機能障害群に 10 例ずつ、各被験者を軽度又は中等度肝機能障害の被験者とそれぞれ背景を一致させた肝機能正常群に 20 例）が組み入れられ、試験を完了した。
結果の要約と結論	**薬物動態の結果：** 軽度及び中程度の肝機能障害の被験者、並びに背景を一致させた肝機能が正常な被験者を対象に TAF 単回投与後の血漿中 TAF 及び TFV の PK パラメータの平均値（%CV）及び幾何最小二乗平均（GLSM）比（%）並びにその 90% CI を以下の表に示す。

軽度の肝機能障害の被験者と肝機能が正常な被験者の TAF 及び TFV の PK パラメータ推定値の統計学的比較

	Mean (%CV)		
	Mild Hepatic Impairment (Test) (N = 10)	Normal Matched Control (Reference) (N = 10)	GLSM Ratio (90% CI), %
TAF PK Parameter			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	227.6 (47.7)	239.1 (39.8)	92.48 (66.25, 129.09)
AUC_{last} (ng•h/mL)	223.3 (49.3)	235.4 (40.6)	91.83 (65.15, 129.43)
C_{max} (ng/mL)	170.5 (55.5)	180.9 (54.2)	89.01 (57.69, 137.33)
TFV PK Parameter			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	275.5 (37.8)	306.5 (36.9)	89.16 (67.20, 118.30)
AUC_{last} (ng•h/mL)	245.7 (38.8)	269.9 (34.3)	89.31 (67.30, 118.53)
C_{max} (ng/mL)	8.2 (31.3)	8.4 (27.9)	97.03 (75.93, 124.00)

GLSMs were obtained using a mixed-effects model.

中等度の肝機能障害の被験者と肝機能が正常な被験者の TAF 及び TFV の PK パラメータ推定値の統計学的比較

	Mean (%CV)		
	Moderate Hepatic Impairment (Test) (N = 10)	Normal Matched Control (Reference) (N = 10)	GLSM Ratio (90% CI), %
TAF PK Parameter			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	205.9 (37.8)	181.4 (30.8)	112.69 (87.29, 145.47)
AUC_{last} (ng•h/mL)	203.5 (37.8)	176.5 (31.9)	115.06 (88.50, 149.57)
C_{max} (ng/mL)	132.5 (37.1)	124.0 (64.2)	118.70 (78.94, 178.47)
TFV PK Parameter			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	247.9 (38.0)	240.7 (15.1)	97.22 (77.03, 122.70)
AUC_{last} (ng•h/mL)	217.8 (37.8)	214.8 (15.4)	95.55 (75.20, 121.42)
C_{max} (ng/mL)	7.3 (24.2)	8.4 (30.4)	87.56 (70.49, 108.76)

GLSMs were obtained using a mixed-effects model.

TAF の曝露量

	軽度の肝機能障害の被験者における血漿中 TAF の曝露量パラメータは、背景を一致させた肝機能が正常な被験者（対照群）と同程度であった（AUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}はそれぞれ 7.52%、8.17%及び 10.99%低かった）。いずれのパラメータについても軽度の肝機能障害の被験者の肝機能が正常な被験者に対する GLSM 比の 90% CI の上限値は、治験実施計画書で臨床的に重要と規定した 100%の増加を下回っていたため、本試験で認められた曝露量の低下は臨床的に重要ではないと考えられた。 中等度の肝機能障害の被験者における血漿中 TAF の曝露量パラメータは、背景を一致させた肝機能が正常な被験者（対照群）と同程度であった（AUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}はそれぞれ 12.69%、15.06%及び 18.70%高かった）。いずれのパラメータについても中等度の肝機能障害の被験者の肝機能が正常な被験者に対する GLSM 比の 90% CI の上限値は、治験実施計画書で臨床的に重要と規定した 100%の増加を下回っていたため、本試験で認められた曝露量の増加は臨床的に重要ではないと考えられた。 <u>TFV の曝露量</u> 軽度の肝機能障害の被験者における血漿中 TFV の曝露量パラメータは、背景を一致させた肝機能が正常な被験者（対照群）と同程度であった（AUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}はそれぞれ 10.84%、10.69%及び 2.97%低かった）。いずれのパラメータについても軽度の肝機能障害の被験者の肝機能が正常な被験者に対する GLSM 比の 90% CI の上限値は、治験実施計画書で臨床的に重要と規定した 100%の増加を下回っていたため、本試験で認められた曝露量の低下は臨床的に重要ではないと考えられた。 中等度の肝機能障害の被験者における血漿中 TFV の曝露量パラメータは、背景を一致させた肝機能が正常な被験者（対照群）と同程度であった（AUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}はそれぞれ 2.78%、4.45%及び 12.44%低かった）。いずれのパラメータについても中等度の肝機能障害の被験者の肝機能が正常な被験者に対する GLSM 比の 90% CI の上限値は、治験実施計画書で臨床的に重要と規定した 100%の増加を下回っていたため、本試験で認められた曝露量の低下は臨床的に重要ではないと考えられた。 <u>タンパク結合</u> 投与 1 及び 4 時間後（名目上の検体採取時間）に、すべての被験者で TAF の血漿タンパク結合率を測定した。軽度の肝機能障害の被験者及び背景を一致させた肝機能が正常な被験者（対照群）における投与 1 及び 4 時間後での TAF の非結合率の平均値は 16～19%であった。中等度の肝機能障害の被験者及び背景を一致させた肝機能が正常な被験者（対照群）における投与 1 及び 4 時間後での TAF の非結合率の平均値は 14～23%であった。これらのデータは過去に実施された試験［GS-US-120-0108 試験（2.5.1.1 項）］のデータとほぼ一致した（腎機能が正常な被験者及び重度の腎機能障害の被験者における投与 1 及び 4 時間後の TAF の非結合率は 14～20%）。したがって、肝機能障害の被験者と肝機能が正常な被験者との間で認められたタンパク結合率の差に臨床的な意義はないと考えられた。 投与 2 及び 24 時間後（名目上の検体採取時間）に、すべての被験者で TFV の血漿タンパク結合率を測定した。軽度又は中等度の肝機能障害の被験者及び背景を一致させた被験者（対照群）における TFV の非結合率の平均値は 99%を上回った。これらのデータは先行試験（GS-US-120-0108 試験）のデータとほぼ一致した（腎機能が正常な被験者及び重度の腎機能障害の被験者における投与 2 及び 24 時間後での TFV の非結合率は 97～99%）。 探索的解析から、TAF 又は TFV の曝露量と、CPT スコア又は各構成要素の臨床検査値［アルブミン、総ビリルビン、プロトロンビン時間、及び国際標準化比（INR）］との間に臨床的に重要な相関はないことが示された。

	結論： • 背景を一致させた肝機能が正常な被験者（対照群）と比較して、軽度又は中等度の肝機能障害の被験者を対象に TAF 単回投与後の TAF 及び TFV の PK に、臨床的に重要な変化は認められなかった。TAF 及び TFV のタンパク結合率について、肝機能障害の被験者と背景を一致させた肝機能が正常な被験者（対照群）との間で臨床的に重要な差は認められなかった。TAF 又は TFV 曝露量パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}）と、CPT スコア又は各構成要素の臨床検査値との間に臨床的に重要な相関は認められなかった。したがって、本試験の結果から、軽度又は中等度の肝機能障害の被験者において TAF の用量調節は不要であることが示された。 • TAF 25 mg 単回投与の忍容性は、軽度又は中等度の肝機能障害の被験者及び肝機能が正常な被験者において、概して良好であった。死亡、重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、試験中止に至るような有害事象は報告されなかった。

2.5.1.3　GS-US-320-1228 試験

GS-US-320-1228 試験	
試験報告書	第 5.3.3.3.1 項
標題	GS-US-320-1228 試験：日本人及び非日本人の健康被験者を対象としてテノホビル アラフェナミドの薬物動態、安全性及び忍容性を評価する第 1 相単回投与試験
主要目的	日本人及び非日本人の健康被験者を対象として TAF 投与後の TAF 及びその代謝物である TFV の PK を検討する。
試験デザインと対象集団	本試験は第 1 相、オープンラベル、単一施設、単回投与試験であり、日本人及び非日本人の健康成人被験者を対象として TAF 及びその代謝物である TFV の PK 及び安全性を評価した。 適格な被験者を 2 つの群（日本人及び非日本人）に登録し、男女の比率がほぼ均一となるようにした（群当たり 10 例）。Day 1 に TAF 25 mg 錠を標準的な日本の朝食後に経口投与した。 被験者の適格基準は、18～45 歳の健康な日本人及び非日本人で、体格指数（BMI）が 18～30 kg/m^2、HIV-1 抗体、B 型肝炎ウイルス表面抗原及び C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体が陰性であること、CL_{cr} が 70 mL/min 以上であること、肝機能が正常なことであった。 日本人の被験者は第一世代であることとし、日本で生まれ、10 年を超えて日本国外で居住していないことに加え、両親及び祖父母までの母系及び父系の日本人家系を追跡できるものとした。また、日本を離れてからの食事を含む生活習慣が大きく変化していないものとした。非日本人の被験者は、日本人又はアジア系ではなく、両親及び祖父母は日本又はアジア諸国の生まれではないものとした。 本試験には、日本人 10 例、非日本人 10 例の計 20 例を登録した。これらの被験者の全例が治験薬の単回経口投与を受け、試験を完了した。
結果の要約と結論	**薬物動態の結果：** TAF 及び TFV の PK は日本人と非日本人の被験者間で同様であり、得られた非日本人データは過去のデータ（GS-US-120-0107 試験、GS-US-120-0108 試験及び GS-US-120-0114 試験）とほぼ一致した。

TAF を単回投与後の血漿中 TAF 及び TFV の PK パラメータの要約統計量（TAF 及び TFV PK 解析対象集団）

PK Parameter	Japanese Subjects (N = 10) Mean (%CV)	Non-Japanese Subjects (N = 10) Mean (%CV)
TAF PK Parameter		
AUC_{inf} (ng*h/mL)	213 (46)	192 (58)[a]
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng*h/mL)	211 (46)	177 (63)
C_{max} (ng/mL)	165 (57)	145 (79)
TFV PK Parameter		
AUC_{inf} (ng*h/mL)	305 (36)	226 (30)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng*h/mL)	208 (30)	161 (25)
C_{max} (ng/mL)	10.0 (23)	7.2 (37)

a　N = 9 for TAF AUC_{inf}

結論：

- TAF 25 mg 投与後の TAF 及び TFV の PK は日本人と非日本人の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。
- 本試験で TAF 25 mg は安全で良好な忍容性であった。死亡、重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、試験中止に至るような有害事象は報告されなかった。日本人と非日本人の被験者間で安全性評価に顕著な違いは認められなかった。

2.5.1.4　GS-US-320-1615 試験

GS-US-320-1615 試験	
試験報告書	第 5.3.3.3.4 項
標題	GS-US-320-1615 試験：肝機能正常被験者及び重度肝機能障害被験者におけるテノホビル アラフェナミド（TAF）の薬物動態を評価する第 1 相、オープンラベル、並行群間、単回投与試験
主要目的	肝機能が正常な被験者及び重度肝機能障害の被験者において、単回投与後の TAF 及びその代謝物である TFV の PK を評価する。
試験デザインと対象集団	本試験は第 1 相、オープンラベル、多施設共同、単回投与、並行群間試験であり、肝機能が正常な被験者又は重度肝機能障害の被験者（CPT 分類 C：スコア 10～15 点）における TAF の安全性、忍容性及び PK を評価した。健康成人からなる対照群（以下、「正常対照群」とする）の各被験者は、重度肝機能障害の被験者と年齢、性別及び BMI を一致させた。すべての被験者に Day 1 に TAF 25 mg を単回経口投与した。PK 検体の採取に加えて、血漿タンパク結合率を算出するための検体も採取した。TAF のタンパク結合率は、37°C で Centrifree®を用いた限界ろ過法で算出した。TFV のタンパク結合率は、37°C で使い捨てプレートによる高速平衡透析装置を用いた平衡透析法で算出した。 合計 20 例（重度肝機能障害群と正常対照群に各 10 例）を試験に組み入れた。全 20 例が治験薬の投与を受け、試験を完了した。

結果の要約と結論

薬物動態の結果：

重度肝機能障害の被験者における血漿中 TAF の曝露量パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max}）は正常対照群の被験者に比べて低く、それらの GLSM 比（%）はそれぞれ 54.04%、51.20%及び 45.10%であった。TAF と同様に TFV の血漿中曝露量も、重度肝機能障害群では正常対照群に比べて低く、GLSM 比（%）は AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} でそれぞれ 63.06%、62.04%及び 89.88%であった。

PK Parameter	Severe Hepatic Impairment Group (N = 10)	Normal Matched Control Group (N = 10)	GLSM Ratio (%) (90% CI)
TAF 25 mg: Mean (%CV) (TAF PK Analysis Set)			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	120.6 (28.2)	228.2 (37.4)	54.04 (41.98, 69.56)
AUC_{last} (ng•h/mL)	113.1 (27.3)	225.7 (37.7)	51.20 (40.11, 65.36)
C_{max} (ng/mL)	79.6 (49.4)	176.0 (45.3)	45.10 (31.66, 64.25)
TAF 25 mg: Mean (%CV) (TFV PK Analysis Set)			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	219.9 (54.0)	304.0 (23.8)	63.06 (42.90, 92.70)
AUC_{last} (ng•h/mL)	184.2 (54.2)	256.7 (23.3)	62.04 (41.92, 91.82)
C_{max} (ng/mL)	7.5 (52.4)	7.6 (24.0)	89.88 (64.77, 124.72)

正常対照群と比較して、重度肝機能障害群で TAF の非結合率が増加したことに伴い（重症肝機能障害群で 37.8%、正常対照群で 20.4%）、TAF の曝露量の平均値は低下した。非結合率を考慮したとき、非結合型 TAF の曝露量は 2 群間で同程度であった（重度肝機能障害群で AUC_{last} = 41.7 ng•h/mL、AUC_{inf} = 42.8 ng•h/mL、正常対照群で AUC_{last} = 46.0 ng•h/mL、AUC_{inf} = 46.5 ng•h/mL）。TFV の非結合率は、肝機能障害の有無に関わらず、すべての被験者で高値（95%超）であった。以下の表に示す通り、非結合型 TAF の GLSM 比は、AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} でそれぞれ、94.42%、93.28%及び 82.16%であった。

Free TAF PK Parameter Mean (%CV)	Severe Hepatic Impairment Group (N = 10)	Normal Matched Control Group (N = 10)	GLSM Ratio (%) (90% CI)
Free AUC_{inf} (ng•h/mL)	42.8 (27.5)	46.5 (38.3)	94.42 (72.48, 122.99)
Free AUC_{last} (ng•h/mL)	41.7 (26.8)	46.0 (38.6)	93.28 (72.62, 119.80)
Free C_{max} (ng/mL)	29.9 (58.0)	36.2 (50.8)	82.16 (56.58, 119.31)

Free PK parameter was calculated as mean unbound protein (%) × PK Parameter / 100 for a single subject.

探索的解析から、TAF 又は TFV の曝露量（総濃度）とベースラインの CPT スコアとの間に臨床的に重要な相関は認められないことが示された。全被験者の TAF 曝露量（総濃度）を個々の臨床検査項目（アルブミン、総ビリルビン、プロトロンビン時間又は INR）に対してプロットしたとき、重度肝機能障害群の指標と TAF の曝露量の低下との間に相関が認められた。重度肝機能障害群では、アルブミンの低値、総ビリルビンの高い値、プロトロンビン時間の延長及び高い INR は、TAF 曝露量の低下と相関していた。TFV についても同様の傾向が認められたが、その傾向は比較的弱かった。TAF の非結合率を考慮したとき、非結合 TAF の曝露量と CPT スコアの各臨床検査項目との間に、有意な相関は認められなかった。

	結論： • 重度肝機能障害の被験者における、TAF の総曝露量（非結合型及び結合型の AUC_{last} の合計値）は、正常被験者（対照群）と比べて 49%低かった。これは、重度肝機能障害の被験者では TAF の非結合率が増加したことに起因しており、非結合型 TAF の曝露量は 2 群間で同程度であった。非結合型 TAF が治療効果に関連することを踏まえると、重度肝機能障害の患者においても TAF の有効性は変化しないと予想された。 • 重度肝機能障害の患者に対する TAF の用量調節は不要である。 • TAF 25 mg の単回投与は、重度肝機能障害の被験者及び正常被験者（対照群）において安全であり、良好な忍容性を示した。死亡、Grade 4 の有害事象、治験薬投与中止に至る有害事象は報告されなかった。重度肝機能障害群の 1 例で、投与後のフォローアップ期間中に Grade 3 の肝不全（重篤な有害事象）が発現したが、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

2.6　外因性要因に関する薬物動態試験／薬物動態学的薬物相互作用試験

2.6.1　TAF の試験

2.6.1.1　GS-US-120-0117 試験

GS-US-120-0117 試験	
試験報告書	第 5.3.3.4.1 項
標題	GS-US-120-0117 試験：リルピビリンとテノホビル アラフェナミドの薬物動態学的薬物相互作用の可能性を評価する第 1 相単回投与試験
主要目的	健康被験者における RPV 及び TAF の単剤及び併用で単回投与後の RPV と TAF の PK を評価する。
試験デザインと対象集団	本試験は、健康成人被験者を対象とした第 1 相、オープンラベル、単一施設、単回投与、クロスオーバー試験であった。投与間に 10 日間のウォッシュアウト期間を設けて 2 種類の投与をランダムな順序で行う以下の 2 コホートのいずれかに被験者を組み入れた。 **コホート 1：** • 投与 A：標準的な中脂肪食の朝食後 5 分以内に TAF 25 mg を投与 • 投与 B：標準的な中脂肪食の朝食後 5 分以内に TAF 25 mg と RPV 25 mg を併用投与 **コホート 2：** • 投与 B：標準的な中脂肪食の朝食後 5 分以内に TAF 25 mg と RPV 25 mg を併用投与 • 投与 C：標準的な中脂肪食の朝食後 5 分以内に RPV 25 mg を投与 ランダム割付けされた 36 例全例が試験を完了した（コホート 1 の 18 例及びコホート 2 の 18 例）。全被験者を安全性解析対象集団及びすべての PK 解析解析対象集団に含めた。

結果の要約と結論

薬物動態の結果：

TAF と RPV を併用投与したとき、TAF 又は RPV の単独投与と比較して、TAF、TFV、RPV の AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} の GLSM の 90% CI は、事前に定めた「薬物相互作用なし」と判定する基準（70%～143%）の範囲内にすべて含まれることから、TAF と RPV との間で臨床的に重要な薬物相互作用は認められなかった。

試験薬と対照薬の TAF、TFV 及び RPV の PK パラメータ推定値の統計学的比較（PK 解析対象集団）

TAF PK Parameter	Mean (%CV) by Treatment: TAF+RPV (Test) Cohort 1 (N = 18)	TAF+RPV Cohort 2 (N = 18)	TAF (Reference) Cohort 1 (N = 18)	GLSM Ratio (90% CI), %
AUC_{inf} (ng•h/mL)	262.4 (54.6)	247.8 (27.3)	263.4 (42.7)	95.91 (83.65, 109.97)
AUC_{last} (ng•h/mL)	260.1 (55.3)	245.2 (27.2)	261.4 (43.1)	95.55 (82.89, 110.13)
C_{max} (ng/mL)	231.8 (91.9)	200.9 (45.6)	201.4 (54.3)	101.19 (82.76, 123.71)

TFV PK Parameter	Mean (%CV) by Treatment: TAF+RPV (Test) Cohort 1 (N = 18)	TAF+RPV Cohort 2 (N = 18)	TAF (Reference) Cohort 1 (N = 18)	GLSM Ratio (90% CI), %
AUC_{inf} (ng•h/mL)	279.5 (27.1)	268.9 (22.1)	257.3 (27.9)	108.75 (102.43, 115.46)
AUC_{last} (ng•h/mL)	238.4 (26.1)	237.1 (21.9)	222.4 (25.8)	106.99 (101.69, 112.58)
C_{max} (ng/mL)	8.7 (33.8)	8.1 (27.1)	7.2 (25.3)	118.10 (107.33, 129.96)

RPV PK Parameter	Mean (%CV) by Treatment: TAF+RPV Cohort 1 (N = 18)	TAF+RPV (Test) Cohort 2 (N = 18)	RPV (Reference) Cohort 2 (N = 18)	GLSM Ratio (90% CI), %
AUC_{inf} (ng•h/mL)	3201.7 (45.2)	3677.9 (40.0)	3949.8 (30.2)	89.18 (76.15,104.44)
AUC_{last} (ng•h/mL)	2425.2 (41.0)	2662.3 (32.9)	2767.3 (26.2)	93.46 (80.70,108.23)
C_{max} (ng/mL)	89.3 (36.5)	104.3 (40.2)	105.9 (30.1)	94.50 (79.74,112.00)

結論：

- TAF と RPV の併用投与は TAF、TFV 又は RPV の曝露量に臨床的に重要な変化をもたらさないため、用量調節は不要である。
- 健康被験者における TAF 25 mg、TAF 25 mg＋RPV 及び RPV 単回投与の忍容性は概して良好であった。死亡、重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、試験中止に至るような有害事象は報告されなかった。

2.6.1.2　GS-US-120-0118 試験

GS-US-120-0118 試験	
試験報告書	第 5.3.3.4.2 項

<table>
<tr><td>標題</td><td>GS-US-120-0118 試験：健康被験者を対象にテノホビル アラフェナミドとブーストしたプロテアーゼ阻害薬又はブーストしていないインテグラーゼ阻害薬の薬物相互作用の可能性を評価する薬物動態試験</td></tr>
<tr><td>主要目的</td><td>• ブーストした PI である ATV+RTV、DRV+RTV、LPV/r 又は INSTI である DTG が TAF の PK に及ぼす影響を評価する。
• ATV、DRV、LPV 及び DTG の単剤投与後、並びに FTC+TAF と併用投与後の ATV、DRV、LPV 及び DTG の PK を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザインと対象集団</td><td>本試験は健康成人被験者を対象とした第 1 相、オープンラベル試験であり、TAF と RTV でブーストした PI である ATV+RTV、DRV+RTV 及び LPV/r 又は INSTI である DTG との薬物動態学的薬物相互作用を評価した。TAF 10 mg＋FTC 200 mg を単回投与後、ATV+RTV、DRV+RTV、LPV/r 又は DTG を 13 日間連日投与し、定常状態で、TAF 10 mg＋FTC 200 mg を再度単回投与した。被験者は 4 つの投与コホートのいずれかに登録した。以下の投与を行った。
• 投与 A＝投与 F：FTC 200 mg＋TAF 10 mg を朝食後に 1 日 1 回投与
• 投与 B：ATV 300 mg＋RTV 100 mg を朝食後に 1 日 1 回投与
• 投与 C：DRV 800 mg＋RTV 100 mg を朝食後に 1 日 1 回投与
• 投与 D：LPV/r 200/50 mg ×4 錠を朝食後に 1 日 1 回投与
• 投与 E：DTG 50 mg を朝食後に 1 日 1 回投与
<table>
<tr><th></th><th>Day 1</th><th>Days 2–14</th><th>Day 15</th></tr>
<tr><th>Cohort</th><th>Reference 1</th><th>Reference 2</th><th>Test</th></tr>
<tr><td>1</td><td>A</td><td>B</td><td>A + B</td></tr>
<tr><td>2</td><td>A</td><td>C</td><td>A + C</td></tr>
<tr><td>3</td><td>A</td><td>D</td><td>A + D</td></tr>
<tr><td>4</td><td>F</td><td>E</td><td>F + E</td></tr>
</table>
被験者 40 例が登録され、治験薬が投与された（4 コホート、各 10 例）。40 例のうち 39 例が試験を完了した。コホート 4（FTC+TAF、DTG 及び FTC+TAF+DTG 投与）に割り付けられた 1 例が試験完了前に同意を撤回した。</td></tr>
</table>

結果の要約と結論

薬物動態の結果：

以下の表に示す通り、ATV＋RTV 又は LPV/r と FTC＋TAF の併用投与時の TAF の AUC_{last} は、FTC＋TAF 投与時と比較してそれぞれ約 91%及び 47%増加した。DRV＋RTV 又は DTG との併用投与時の TAF の AUC_{last} に変化は認められなかった。

試験薬と対照薬の TAF の PK パラメータ推定値の統計学的比較（PK 解析対象集団）

TAF PK Parameter	Test Mean (%CV)	Reference Mean (%CV)	GLSM Ratio (90% CI), %
Cohort 1: FTC+TAF 10 mg +ATV+RTV (Test) vs FTC+TAF 10 mg (Reference) (N = 10)			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	164.8 (18.1)	91.6 (39.9)	188.92 (155.37, 229.71)
AUC_{last} (ng•h/mL)	162.6 (18.8)	89.5 (40.8)	191.06 (155.08, 235.40)
C_{max} (ng/mL)	146.5 (46.9)	76.8 (29.4)	176.72 (128.19, 243.63)
Cohort 2: FTC+TAF 10 mg +DRV+RTV (Test) vs FTC+TAF 10 mg (Reference) (N = 10)			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	80.5 (30.4)	80.0 (41.8)	104.34 (84.14, 129.39)
AUC_{last} (ng•h/mL)	78.6 (30.9)	77.4 (43.6)	106.27 (83.59, 135.10)
C_{max} (ng/mL)	102.3 (46.5)	73.4 (49.4)	141.80 (96.11, 209.22)
Cohort 3: FTC+TAF 10 mg +LPV/r (Test) vs FTC+TAF 10 mg (Reference) (N = 10)			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	122.5 (42.7)	82.7 (34.0)	144.75 (114.15, 183.55)
AUC_{last} (ng•h/mL)	120.8 (43.9)	80.0 (34.1)	146.73 (116.60, 184.65)
C_{max} (ng/mL)	157.5 (39.4)	68.7 (28.7)	218.97 (171.88, 278.97)
Cohort 4: FTC+TAF 10 mg +DTG (Test) vs FTC+TAF 10 mg (Reference) (N = 10)			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	105.1 (31.7)	100.9 (51.2)	116.62 (93.49, 145.48)
AUC_{last} (ng•h/mL)	103.0 (30.6)	98.5 (53.3)	119.02 (95.83, 147.82)
C_{max} (ng/mL)	83.4 (30.6)	79.9 (60.6)	123.64 (87.79, 174.13)

以下の表に示す通り、ATV＋RTV、DRV＋RTV 又は LPV/r と FTC＋TAF の併用投与時の TFV の AUC_{inf}は、FTC＋TAF 投与時と比較してそれぞれ約 162%、105%及び 316%増加した。DTG との併用投与時の TFV の AUC_{inf}に変化は認められなかった。

試験薬と対照薬の TFV の PK パラメータ推定値の統計学的比較（PK 解析対象集団）

TFV PK Parameter	Test Mean (%CV)	Reference Mean (%CV)	GLSM Ratio (90% CI), %
Cohort 1: FTC+TAF 10 mg +ATV+RTV (Test) vs FTC+TAF 10 mg (Reference) (N = 10)			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	285.9 (22.1)	113.7 (36.0)	261.59 (213.95, 319.84)
AUC_{last} (ng•h/mL)	102.1 (18.0)	41.7 (22.4)	247.77 (216.82, 283.14)
C_{max} (ng/mL)	8.8 (20.9)	4.3 (30.7)	212.35 (185.83, 242.65)
Cohort 2: FTC+TAF 10 mg +DRV+RTV (Test) vs FTC+TAF 10 mg (Reference) (N = 10)			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	258.9 (21.5)	137.2 (49.2)	204.61 (153.78, 272.25)
AUC_{last} (ng•h/mL)	103.8 (12.7)	43.5 (24.2)	242.74 (207.17, 284.41)
C_{max} (ng/mL)	9.2 (21.2)	3.9 (34.1)	241.54 (198.10, 294.51)
Cohort 3: FTC+TAF 10 mg +LPV/r (Test) vs FTC+TAF 10 mg (Reference) (N = 10)			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	409.8 (22.0)	98.2 (23.6)	416.36 (349.56, 495.93)
AUC_{last} (ng•h/mL)	129.0 (12.5)	40.3 (16.2)	322.01 (298.02, 347.93)
C_{max} (ng/mL)	12.7 (25.6)	3.4 (21.1)	374.52 (319.28, 439.30)
Cohort 4: FTC+TAF 10 mg +DTG (Test) vs FTC+TAF 10 mg (Reference) (N = 10)			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	114.9 (16.9)	94.2 (27.6)	124.94 (106.46, 146.62)
AUC_{last} (ng•h/mL)	43.0 (19.8)	41.7 (20.0)	104.25 (98.74, 110.08)
C_{max} (ng/mL)	3.8 (23.1)	3.7 (44.3)	109.91 (96.39, 125.32)

以下の表に示す通り、TAF 10 mg＋FTC 200 mg 併用投与によって、RTV によってブーストされた PI 又は DTG の PK に対する影響は認められなかった。

試験薬と対照薬の ATV、DRV、LPV 及び DTG の PK パラメータ推定値の統計学的比較（PK 解析対象集団）

ATV PK Parameter	Test Mean (%CV)	Reference Mean (%CV)	GLSM Ratio (90% CI), %
Cohort 1: FTC+TAF 10 mg +ATV+RTV (Test) vs ATV+RTV (Reference) (N = 10)			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	64,035.2 (47.0)	64,692.1 (46.3)	98.73 (96.35, 101.18)
C_{tau} (ng/mL)	1636.9 (91.7)	1619.0 (91.3)	100.08 (96.04, 104.29)
C_{max} (ng/mL)	5730.2 (17.3)	5946.9 (21.7)	97.55 (88.98, 106.94)
DRV PK Parameter	**Test Mean (%CV)**	**Reference Mean (%CV)**	**GLSM Ratio (90% CI), %**
Cohort 2: FTC+TAF 10 mg +DRV+RTV (Test) vs DRV+RTV (Reference) (N = 10)			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	97,486.1 (23.9)	97,646.2 (27.1)	100.63 (95.70, 105.81)
C_{tau} (ng/mL)	2598.0 (45.9)	2374.1 (47.6)	112.83 (95.20, 133.73)
C_{max} (ng/mL)	8472.5 (16.6)	8567.7 (18.7)	99.09 (90.85, 108.08)
LPV PK Parameter	**Test Mean (%CV)**	**Reference Mean (%CV)**	**GLSM Ratio (90% CI), %**
Cohort 3: FTC+TAF 10 mg +LPV/r (Test) vs LPV/r (Reference) (N = 10)			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	179,207 (30.1)	176,925 (24.3)	100.41 (92.38, 109.15)
C_{tau} (ng/mL)	2004.9 (88.2)	1954.4 (73.1)	97.58 (85.00, 112.02)
C_{max} (ng/mL)	14,662.6 (19.2)	14,592.3 (17.4)	100.29 (95.05, 105.83)
DTG PK Parameter	**Test Mean (%CV)**	**Reference Mean (%CV)**	**GLSM Ratio (90% CI), %**
Cohort 4: FTC+TAF 10 mg +DTG (Test) vs DTG (Reference) (N = 10)			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	77,932.9 (19.3)	74,127.5 (16.0)	102.31 (97.09, 107.81)
C_{tau} (ng/mL)	2063.8 (30.3)	1949.3 (25.1)	104.88 (97.17, 113.19)
C_{max} (ng/mL)	5894.9 (6.7)	5148.0 (17.6)	115.29 (104.48, 127.22)

結論：

- FTC＋TAF と DTG の併用投与によって、TAF 及び TFV の曝露量に臨床的に重要な変化は認められなかった。FTC＋TAF と ATV＋RTV 又は LPV/r の併用投与により TAF 及び TFV の曝露量の増加が認められた。FTC＋TAF と DRV＋RTV 併用投与により TAF の曝露量に臨床的に意味のある変化は認められなかったが、TFV の曝露量の増加が認められた。
- 健康被験者において FTC＋TAF と ATV＋RTV、DRV＋RTV、LPV/r 及び DTG の併用投与の忍容性は概して良好であった。死亡、重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、試験中止に至るような有害事象は報告されなかった。

2.6.1.3　GS-US-120-1538 試験

GS-US-120-1538 試験	
試験報告書	第 5.3.3.4.3 項

<table>
<tr><td>標題</td><td>GS-US-120-1538 試験：健康被験者を対象にテノホビル アラフェナミドとミダゾラム（経口投与及び静脈内投与）の薬物動態及び薬物相互作用の可能性を評価する固定順序、オープンラベル試験</td></tr>
<tr><td>主要目的</td><td>TAF がミダゾラム経口投与（MDZ_{oral}）及びミダゾラム静脈内投与（MDZ_{IV}）の PK に及ぼす影響を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザインと対象集団</td><td>本試験は健康被験者を対象とした第 1 相、オープンラベル、固定順序、反復投与、単一施設試験であり、TAF と MDZ（経口投与及び静脈内投与）との間での薬物相互作用を評価した。治験薬は以下に示す通り、すべて朝食後に固定順序で投与した。
<table>
<tr><th>Day 1</th><th>Day 2</th><th>Day 3</th><th>Days 4–15</th><th>Day 16</th><th>Day 17</th><th>Day 18</th></tr>
<tr><td>MDZ_{oral}</td><td>—</td><td>MDZ_{IV}</td><td>TAF 25 mg</td><td>TAF+ MDZ_{oral}</td><td>TAF 25 mg</td><td>TAF+ MDZ_{IV}</td></tr>
</table>
MDZ_{oral} = 2.5 mg oral syrup; MDV_{IV} = 1 mg solution for injection (slow IV push over 1 minute); TAF+MDZ_{IV} = TAF 25 mg tablet + 1 mg solution for injection (slow IV push over 1 minute) administered within 5 minutes of each other; TAF+MDZ_{oral} = TAF 25 mg tablet + 2.5 mg oral syrup coadministered

18 例全例（100%）が治験実施計画書で規定した順序で治験薬投与を終了し、試験を完了した、</td></tr>
<tr><td>結果の要約と結論</td><td>薬物動態の結果：
以下の表に示す通り、MDZ_{oral} 単独投与時と比較して、TAF＋MDZ_{oral} 併用投与時の MDZ 及びその代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラム（1′-OH MDZ）の AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} の GLSM の 90% CI は相互作用がないと判定する基準（70%～143%）の範囲内であった。

試験治療間での MDZ_{oral} 及び 1′-OH MDZ_{oral} の PK パラメータ推定値の統計学的比較（MDZ_{oral} PK 解析対象集団）
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Mean (%CV) by Treatment</th><th rowspan="2">GLSM Ratio (90% CI), %</th></tr>
<tr><th></th><th>TAF+MDZ_{oral} (Test) (N = 18)</th><th>MDZ_{oral} (Reference) (N = 18)</th></tr>
<tr><td>MDZ_{oral} PK Parameter</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>AUC_{last} (ng•h/mL)</td><td>46.5 (31.8)</td><td>41.3 (30.8)</td><td>112.28 (103.05, 122.33)</td></tr>
<tr><td>AUC_{inf} (ng•h/mL)</td><td>49.4 (32.0)</td><td>43.7 (31.4)</td><td>112.97 (103.61, 123.17)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>8.9 (22.5)</td><td>8.8 (26.9)</td><td>101.87 (91.96, 112.84)</td></tr>
<tr><td>1′-OH MDZ_{oral} PK Parameter</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>AUC_{last} (ng•h/mL)</td><td>12.9 (29.7)</td><td>13.4 (26.1)</td><td>95.13 (86.05, 105.16)</td></tr>
<tr><td>AUC_{inf} (ng•h/mL)</td><td>14.3 (34.8)</td><td>14.3 (24.9)</td><td>97.75 (88.02, 108.56)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>3.0 (32.2)</td><td>3.3 (33.4)</td><td>90.65 (76.64, 107.22)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

また、以下の表に示す通り、MDZ_{IV} 単独投与時と比較して、TAF＋MDZ_{IV} 併用投与時の MDZ 及び 1′-OH MDZ の AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} の GLSM の 90% CI も、相互作用がないと判定する基準（70%～143%）の範囲内であった。

試験治療間での MDZ_{IV} 及び 1′-OH MDZ_{IV} の PK パラメータ推定値の統計学的比較（MDZ_{IV} PK 解析対象集団）

	Mean (%CV) by Treatment		
	TAF+MDZ_{IV} (Test) (N = 18)	MDZ_{IV} (Reference) (N = 18)	GLSM Ratio (90% CI), %
MDZ_{IV} PK Parameter			
AUC_{last} (ng•h/mL)	41.6 (21.4)	38.4 (22.3)	108.47 (103.57, 113.61)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	43.8 (21.7)	40.4 (21.9)	108.45 (103.72, 113.40)
C_{max} (ng/mL)	23.8 (21.9)	24.4 (27.8)	99.19 (88.51, 111.15)
1′-OH MDZ_{IV} PK Parameter			
AUC_{last} (ng•h/mL)	5.7 (26.4)	5.3 (25.3)	108.49 (100.75, 116.83)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	6.8 (27.2)	6.1 (27.9)	110.71 (102.31, 119.79)
C_{max} (ng/mL)	1.9 (39.5)	1.9 (31.6)	96.45 (85.67, 108.59)

これらのデータから、TAF を反復投与しても、全身循環に入る前も、全身循環に入った後も CYP3A 活性に影響を及ぼさないことが示唆された。

結論：

- MDZ_{oral} 又は MDZ_{IV} と TAF を併用投与後の MDZ の曝露量は、MDZ 単独投与時と比較して臨床的に意味のある差は認められず、TAF の反復投与は *in vivo* で、全身循環に入る前も、全身循環に入った後も CYP3A を阻害及び誘導しないことが示された。
- TAF 単独投与及び MDZ_{oral} 又は MDZ_{IV} との併用投与の忍容性は良好であった。有害事象及び臨床検査値異常はほとんど認められず、死亡、重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、試験中止に至るような有害事象は報告されなかった。

2.6.1.4　GS-US-120-1554 試験

GS-US-120-1554 試験	
試験報告書	第 5.3.3.4.4 項
標題	GS-US-120-1554 試験：健康被験者を対象にテノホビル アラフェナミド及びリルピビリンの薬物動態及び薬物相互作用の可能性を評価する固定順序、ランダム化、オープンラベル、2 コホート、2 期、反復投与試験
主要目的	• RPV の PK に対する TAF の影響を評価する。 • TAF の PK に対する RPV の影響を評価する。
試験デザインと対象集団	本試験は健康成人被験者を対象とした第 1 相、オープンラベル、固定順序、ランダム化、2 コホート、2 期、反復投与、単一施設試験であり、TAF 及び RPV の PK 及び薬物相互作用の可能性を評価した。被験者は 2 つの投与コホートのいずれか 1 つに 1：1 の比率でランダムに割付けされた。以下の治験薬を投与した。 • 投与 A：TAF 25 mg を朝食後に 1 日 1 回経口投与

<table>
<tr><td></td><td>

投与 B：RPV 25 mg を朝食後に 1 日 1 回経口投与
投与 C：TAF 25 mg＋RPV 25 mg を朝食後に 1 日 1 回経口投与

<table>
<tr><th></th><th>Days 1-14</th><th>Days 15-28</th></tr>
<tr><td>Cohort 1</td><td>Treatment A</td><td>Treatment C</td></tr>
<tr><td>Cohort 2</td><td>Treatment B</td><td>Treatment C</td></tr>
</table>
合計 34 例［コホート 1（TAF - TAF＋RPV）17 例、コホート 2（RPV - TAF＋RPV）17 例］をランダム割付けし、治験薬を投与した。34 例中 32 例（94.1%）が試験を完了した。コホート 2（RPV - TAF＋RPV）に割り付けられた 2 例が試験を完了しなかった。1 例は有害事象（肝酵素上昇）により試験を中止し、1 例が治験薬投与を終了する前に同意を撤回した。
</td></tr>
<tr><td>結果の要約と結論</td><td>
薬物動態の結果：
TAF 単独投与、RPV 単独投与又は TAF＋RPV 併用投与後の定常状態での血漿中 TAF、TFV 及び RPV の PK パラメータを以下の表に示す。GLSM 比と 90% CI より、TAF と RPV を併用投与しても TAF、TFV 又は RPV の曝露量に臨床的に重要な変動は生じず、用量調節の必要はないことが示唆された。

試験治療間での TAF、TFV 及び RPV の PK パラメータ推定値の統計学的比較（PK 解析対象集団）
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Mean (%CV) by Treatment</th><th rowspan="2">GLSM Ratio
(90% CI), %</th></tr>
<tr><th></th><th>TAF+RPV (Test)
(N = 32)</th><th>TAF (Reference)
(N = 17)</th></tr>
<tr><td>TAF PK Parameter</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>AUC_{tau} (ng•h/mL)</td><td>335.6 (29.9)</td><td>307.6 (18.4)</td><td>101.43 (93.93, 109.52)</td></tr>
<tr><td>AUC_{last} (ng•h/mL)</td><td>334.1 (30.0)</td><td>306.3 (18.4)</td><td>101.31 (93.77, 109.46)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>242.8 (38.2)</td><td>238.2 (25.5)</td><td>101.26 (84.23, 121.73)</td></tr>
<tr><td>TFV PK Parameter</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>AUC_{tau} (ng•h/mL)</td><td>267.6 (16.9)</td><td>237.9 (14.0)</td><td>110.66 (107.32, 114.11)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>16.5 (35.9)</td><td>14.4 (12.9)</td><td>112.27 (102.19, 123.33)</td></tr>
<tr><td>C_{tau} (ng/mL)</td><td>9.4 (17.4)</td><td>7.9 (16.9)</td><td>117.72 (112.85, 122.80)</td></tr>
<tr><th></th><th colspan="2">Mean (%CV) by Treatment</th><th rowspan="2">GLSM Ratio
(90% CI), %</th></tr>
<tr><th>RPV PK Parameter</th><th>TAF+RPV (Test)
(N = 32)</th><th>RPV (Reference)
(N = 16)</th></tr>
<tr><td>AUC_{tau} (ng•h/mL)</td><td>3052.2 (31.6)</td><td>3264.7 (34.3)</td><td>101.27 (96.42, 106.36)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>202.6 (31.0)</td><td>227.3 (35.3)</td><td>92.91 (87.44, 98.72)</td></tr>
<tr><td>C_{tau} (ng/mL)</td><td>123.4 (37.7)</td><td>122.2 (40.1)</td><td>112.77 (103.58, 122.77)</td></tr>
</table>
結論：

TAF 25 mg 及び RPV 25 mg を反復投与後の TAF、TFV 又は RPV の曝露量に臨床的に重要な変化は認められず、TAF＋RPV 併用投与に際しては、いずれの薬剤の用量調節も不要である。TAF 及び RPV は長期的に併用可能と考えられた。
本試験では治験薬の忍容性は概して良好であった。健康被験者を対象としたこの短期反復投与試験で、新たな又は予期せぬ安全性所見は認められなかった。TAF 又は TAF+RPV 投与後、治験薬の中止に至るような有害事象は報告されなかった。Grade 3 又は 4 の有害事象は認められなかった。

</td></tr>
</table>

2.6.1.5　GS-US-320-1382 試験

<table>
<tr><th colspan="2">GS-US-320-1382 試験</th></tr>
<tr><td>試験報告書</td><td>第 5.3.3.4.11 項</td></tr>
<tr><td>標題</td><td>GS-US-320-1382 試験：健康被験者を対象としてテノホビル アラフェナミド（TAF）の薬物動態に対する食事の影響を評価する第 1 相、ランダム化、オープンラベル試験</td></tr>
<tr><td>主要目的</td><td>TAF の PK に対する食事の影響を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザインと対象集団</td><td>本試験は第 1 相、ランダム化、オープンラベル、単一施設、単回投与、2 群、2 期クロスオーバー試験であり、TAF の PK に対する食事の影響を評価した。本試験では、代謝物である TFV の PK パラメータは評価しなかった。
適格となった被験者を 2 つの投与順（AB 又は BA）のいずれかにランダム割付けし、以下の治験薬を投与した（Day 1 に初回投与、Day 8 に 2 回目投与）。
• 投与 A：TAF 25 mg（25 mg 錠を 1 錠）を空腹時に単回経口投与
• 投与 B：TAF 25 mg（25 mg 錠を 1 錠）を標準的な高脂肪食摂取後に単回経口投与
計 40 例中 39 例（97.5%）が治験薬の投与を受け、治験を完了した。1 例（投与順 BA）が同意を撤回し、Day 8 の治験薬投与を受けなかった。</td></tr>
<tr><td>結果の要約と結論</td><td>薬物動態の結果：
空腹時及び食後［高カロリー・高脂肪食、約 800 キロカロリー（半分が脂肪）］に TAF を投与後の血漿中 TAF の PK パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max}）及びそれらの統計学的比較を以下に示す。
<table>
<tr><th rowspan="2">TAF PK Parameter</th><th colspan="2">Mean[a] (%CV)</th><th rowspan="2">% GLSM Ratio (90% CI)</th></tr>
<tr><th>Test Treatment B, TAF 25 mg Fed (N = 40)</th><th>Reference Treatment A, TAF 25 mg Fasted (N = 39)</th></tr>
<tr><td>AUC_{inf} (ng•h/mL)</td><td>288.9 (39.2)</td><td>171.5 (33.6)</td><td>167.53 (153.88, 182.38)</td></tr>
<tr><td>AUC_{last} (ng•h/mL)</td><td>282.7 (40.0)</td><td>170.1 (34.0)</td><td>165.28 (150.94, 180.97)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>252.6 (46.4)</td><td>266.3 (46.9)</td><td>94.30 (78.49, 113.30)</td></tr>
<tr><td>T_{last} (h)[b]</td><td>1.00 (0.50,1.50)</td><td>0.50 (0.25,0.50)</td><td>—</td></tr>
</table>
GLSM = geometric least-squares mean
a　Unadjusted means.
b　Median (Q1, Q3).

空腹時に投与した場合と比較して、食後に投与した場合の TAF の AUC_{inf} 及び AUC_{last} はそれぞれ 68%及び 65%増加した。T_{max} の中央値の遅延も認められ、空腹時で 0.50 時間であったのに対し、食後では 1.00 時間であった。</td></tr>
</table>

	F/TAF の食事の影響を評価した試験（GS-US-311-1386 試験、2.6.2.2 項）でも同様の傾向が認められ、食後に投与した場合の TAF の AUC は 75%～77%増加した。proof-of-concept 試験である GS-US-320-0101 試験（2.4.1.1 項）では、B 型慢性肝炎被験者を対象に、空腹時に TAF を幅広い用量範囲（8～120 mg）で投与した結果、すべての群で HBV DNA 量が同程度減少し、投与量に関連した有害事象は認められず、TAF の広い治療域が示されたが、その試験で認められた曝露量の範囲と、今回の試験で空腹時又は食後に TAF 25 mg を投与したときの曝露量の範囲はほぼ一致した。また、本試験において投与 A（空腹時）の TAF 25 mg 投与後の PK パラメータは、GS-US-320-0101 試験における TAF 25 mg 投与群の Day 1（空腹時）投与後の結果と同程度であった。したがって、食後と空腹時で認められた TAF の曝露量の変化は、臨床的に重要ではないと考えられた。 **結論：** • 食後に TAF 25 mg を投与後の TAF の AUC_{inf} は、空腹時に投与した場合と比較して 68%増加した。この TAF 曝露量の差は、臨床的に重要ではないと考えられた。本試験での食後又は空腹時での TAF の曝露量の範囲は、proof-of-concept 試験（GS-US-320-0101 試験）で認められた曝露量の範囲とほぼ一致した。GS-US-320-0101 試験では、B 型慢性肝炎被験者に TAF を幅広い用量範囲（8～120 mg）で投与した結果、HBV DNA 量は同程度に低下し、用量に関連した有害事象は認められず、TAF の広い治療域が示された。 • 本試験で TAF 25 mg 錠の食後及び空腹時単回投与の忍容性はおおむね良好であった。死亡、重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、試験中止に至るような有害事象は報告されなかった。

2.6.2　F/TAF の試験

2.6.2.1　GS-US-311-0101 試験

GS-US-311-0101 試験	
試験報告書	第 5.3.3.4.7 項
標題	GS-US-311-0101 試験：FTC/GS-7340 配合錠とエファビレンツ又はコビシスタットでブーストしたダルナビルを 1 日 1 回併用投与した場合の薬物相互作用の可能性を評価する第 1 相試験
主要目的	• F/TAF（200/40 mg）単独投与時と比較して、F/TAF＋EFV 1 日 1 回併用投与時の TAF、TFV 及び FTC の PK を評価する（コホート 1）。 • F/TAF（200/25 mg）単独及び DRV＋COBI 単独投与時と比較して、F/TAF＋DRV＋COBI 1 日 1 回併用投与時の TAF、TFV、FTC、COBI 及び DRV の PK を評価する（コホート 2 及び 3）。 • TAF 8 mg 単独投与時と比較して、TAF 8 mg＋COBI 1 日 1 回併用投与時の TAF、TFV 及び COBI の PK を評価する（コホート 4）。
試験デザインと対象集団	本試験は健康被験者を対象とした第 1 相、オープンラベル、クロスオーバー、非ランダム化、複数コホート、単一施設、反復投与試験であり、F/TAF と EFV 又は DRV＋COBI との間、及び TAF 単剤と COBI との間の薬物相互作用の可能性を評価した。適格な被験者を、各コホート（コホート 1、2、3 又は 4）に割り付けた。以下のように治験薬を 1 日 1 回、朝に投与した。

	Cohort 1	Days 1 to 12: Treatment A, F/TAF 200/40 mg tablet, fasted	Days 13 to 26: Treatment B, F/TAF 200/40 mg tablet + EFV 600 mg tablet, fasted
	Cohort 2	Days 1 to 12: Treatment C, F/TAF 200/25 mg tablet, fed	Days 13 to 22: Treatment D, F/TAF 200/25 mg tablet + 2 × DRV 400 mg tablets + COBI 150 mg tablet, fed
	Cohort 3	Days 1 to 10: Treatment E, 2 × DRV 400 mg tablets + COBI 150 mg tablet, fed	Days 11 to 22: Treatment F, F/TAF 200/25 mg tablet + 2 × DRV 400 mg tablets + COBI 150 mg tablet, fed
	Cohort 4	Days 1 to 12: Treatment G, TAF 8 mg tablet, fed	Days 13 to 22: Treatment H, TAF 8 mg tablet + COBI 150 mg tablet, fed

各コホートを通して合計 50 例を登録し、治験薬を投与した。2 例（4.0%）が有害事象のために本試験を完了できなかった。1 例はコホート 1（投与順 AB）で投与 B（F/TAF+EFV）に 1 回の投与を受けた後に Grade 2 の不安のために Day 14 で本試験を中止した。もう 1 例はコホート 2（投与順 CD）で投与 C（F/TAF）に 6 回の投与を受けた後に関節膿瘍（左膝）のために Day 7 で本試験を中止した。他のすべての被験者は、予定どおりに両期間の治験薬投与を受けた。

結果の要約と結論

薬物動態の結果：

試験薬及び対照薬を投与後の TAF、TFV、COBI、FTC 及び DRV の曝露量に関する主要なパラメータの結果をコホート別に要約して、以下の 5 つの表に示す。

試験薬と対照薬の TAF の PK パラメータ推定値の統計学的比較（TAF PK 解析対象集団）

TAF PK Parameter	Test Mean (%CV)	Reference Mean (%CV)	GLSM Ratio (90% CI), %
Cohort 1: F/TAF (200/40 mg) + EFV, Day 26 (Test) vs F/TAF (200/40 mg), Day 12 (Reference) (N = 11)			
AUC_{last} (ng•h/mL)	285.8 (46.4)	344.0 (60.9)	85.54 (72.08, 101.52)
C_{max} (ng/mL)	390.8 (62.2)	499.4 (82.8)	77.92 (57.68, 105.25)
Cohort 2: F/TAF (200/25 mg) + DRV+COBI, Day 22 (Test) vs F/TAF (200/25 mg), Day 12 (Reference) (N = 11)			
AUC_{last} (ng•h/mL)	239.3 (41.0)	245.6 (41.9)	97.64 (80.38, 118.62)
C_{max} (ng/mL)	215.0 (59.2)	208.3 (40.2)	93.43 (72.16, 120.98)
Cohort 4: TAF 8 mg + COBI, Day 22 (Test) vs TAF 8 mg, Day 12 (Reference) (N = 12)			
AUC_{last} (ng•h/mL)	213.3 (37.7)	81.2 (43.9)	265.06 (229.00, 306.80)
C_{max} (ng/mL)	189.9 (45.6)	71.0 (72.9)	283.31 (219.65, 365.43)

試験薬と対照薬の TFV の PK パラメータ推定値の統計学的比較（TFV PK 解析対象集団）

TFV PK Parameter	Test Mean (%CV)	Reference Mean (%CV)	GLSM Ratio (90% CI), %
Cohort 1: F/TAF 200/40 mg + EFV, Day 26 (Test) vs F/TAF 200/40 mg, Day 12 (Reference) (N = 11)			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	350.2 (31.7)	430.9 (24.0)	79.72 (73.34, 86.65)
C_{max} (ng/mL)	24.0 (34.7)	31.1 (26.2)	75.49 (66.65, 85.50)
C_{tau} (ng/mL)	11.4 (32.4)	13.6 (22.5)	81.61 (74.74, 89.10)
Cohort 2: F/TAF 200/25 mg + DRV+COBI, Day 22 (Test) vs F/TAF 200/25 mg, Day 12 (Reference) (N = 11)			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	953.4 (20.0)	299.3 (29.3)	323.88 (302.11, 347.21)
C_{max} (ng/mL)	57.4 (23.2)	18.3 (27.8)	316.03 (300.13, 332.76)
C_{tau} (ng/mL)	33.7 (19.7)	10.8 (33.2)	320.56 (290.05, 354.27)
Cohort 4: TAF 8 mg + COBI, Day 22 (Test) vs TAF 8 mg, Day 12 (Reference) (N = 12)			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	286.9 (21.9)	86.1 (19.4)	330.88 (310.20, 352.93)
C_{max} (ng/mL)	19.3 (20.5)	5.8 (19.5)	334.09 (301.98, 369.62)
C_{tau} (ng/mL)	10.3 (24.4)	3.0 (19.9)	334.86 (312.43, 358.91)

試験薬と対照薬の COBI の PK パラメータ推定値の統計学的比較（COBI PK 解析対象集団）

COBI PK Parameter	Test Mean (%CV)	Reference Mean (%CV)	GLSM Ratio (90% CI), %
Cohort 3: F/TAF 200/25 mg + DRV+COBI, Day 22 (Test) vs DRV+COBI, Day 10 (Reference) (N = 14)			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	11,786.9 (21.9)	10,797.0 (18.6)	108.63 (102.75, 114.85)
C_{max} (ng/mL)	1428.4 (12.8)	1356.7 (16.5)	105.83 (100.12, 111.87)
C_{tau} (ng/mL)	43.6 (61.0)	38.1 (56.2)	110.71 (98.01, 125.06)

試験薬と対照薬の FTC の PK パラメータ推定値の統計学的比較（FTC PK 解析対象集団）

FTC PK Parameter	Test Mean (%CV)	Reference Mean (%CV)	GLSM Ratio (90% CI), %
Cohort 1: F/TAF 200/40 mg + EFV, Day 26 (Test) vs F/TAF 200/40 mg, Day 12 (Reference) (N = 11)			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	10,339.5 (16.8)	11,251.2 (14.7)	91.63 (87.38, 96.09)
C_{max} (ng/mL)	2344.7 (22.5)	2643.7 (26.7)	89.66 (81.30, 98.86)
C_{tau} (ng/mL)	59.5 (20.6)	64.7 (20.1)	91.94 (86.05, 98.22)
Cohort 2: F/TAF 200/25 mg + DRV+COBI, Day 22 (Test) vs F/TAF 200/25 mg, Day 12 (Reference) (N = 11)			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	12,308.7 (20.1)	9861.8 (16.9)	124.17 (117.26, 131.49)
C_{max} (ng/mL)	2268.9 (20.6)	2023.7 (24.1)	112.74 (102.27, 124.29)
C_{tau} (ng/mL)	90.1 (21.9)	68.2 (14.6)	130.81 (123.95, 138.06)

試験薬と対照薬の DRV の PK パラメータ推定値の統計学的比較（DRV PK 解析対象集団）

DRV PK Parameter	Test Mean (%CV)	Reference Mean (%CV)	GLSM Ratio (90% CI), %
Cohort 3: F/TAF 200/25 mg + DRV+COBI, Day 22 (Test) vs DRV+COBI, Day 10 (Reference) (N = 14)			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	115,736.3 (31.2)	116,150.0 (28.3)	99.11 (91.54, 107.30)
C_{max} (ng/mL)	10,215.2 (21.2)	10,023.8 (22.8)	102.25 (95.61, 109.36)
C_{tau} (ng/mL)	2401.0 (56.1)	2380.0 (41.6)	96.81 (81.51, 114.98)

コホート 1 では、F/TAF（200/40 mg）単独投与と比較して、F/TAF＋EFV 併用投与後の TAF の AUC_{last}、TFV の AUC_{tau} 及び C_{tau} の GLSM 比とその 90% CI は、治験実施計画書で定めた、相互作用がないと判定する基準（70%～143%）の範囲内であった。しかし、TAF の C_{max} 及び TFV の C_{max} の 90% CI の下限は基準（70%）をやや下回った。EFV 併用時の TAF 40 mg 投与後の TAF の曝露量は GS-US-120-0104 試験（2.3.1.1 項）において強力な抗ウイルス活性を示す曝露量の範囲内であり、EFV 併用時の TAF 25 mg 投与後の TAF の曝露量も同様に範囲内になると予想される。さらに、EFV 併用時の TAF 25 又は 40 mg 投与後の TFV の曝露量は TDF 300 mg 投与時と比較して著しく低かった。FTC の GLSM 比とその 90% CI は、治験実施計画書で定めた、相互作用がないと判定する基準（70%～143%）の範囲内であった。また、EFV の曝露量は過去のデータと同程度であった。以上のように、EFV と F/TAF との間で臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。

コホート 2 では、F/TAF（200/25 mg）単独投与と比較して、F/TAF＋DRV＋COBI 併用投与後の TAF 及び FTC の GLSM 比とその 90% CI は、相互作用がないと判定する基準（70%～143%）の範囲内であった。しかし、TFV の AUC_{tau} 及び C_{max} の GLSM 比はそれぞれ 323.88% 及び 316.03%であり、本試験のコホート 4（TAF 8 mg＋COBI vs TAF 8 mg 単独投与）及び GS-US-292-0101 試験（2.6.4.1 項）での E/C/F/TAF vs TAF 25 mg 単独投与でみられた TFV の曝露量の増加の程度とほぼ一致した。DRV＋COBI を併用して F/TAF を反復投与したとき、TAF の曝露量は変わらない一方で TFV の曝露量が増加したことから、TAF の吸収に影響を及ぼす P-gp に対して阻害及び誘導が混合的に作用していることが示唆された。F/TAF 単独投与と比較して、F/TAF＋DRV＋COBI 併用時の単回投与後の TAF 曝露量（AUC_{last} 及び C_{max}）が増加したことから（Day 1 の AUC_{last} 及び C_{max} はそれぞれ 214.9 ng•h/mL 及び 156.9 ng/mL、Day 13 の AUC_{last} 及び C_{max} はそれぞれ 350.3 ng•h/mL 及び 287.7 ng/mL）、阻害的な薬物相互作用により単回投与後では TAF の BA が一時的に増加するが、反復投与によってそれら作用は減弱することが示唆された。DRV＋COBI と併用して反復投与したときの TAF の曝露量は、TAF 単独で反復投与したときと同程度であったことから、DRV が P-gp を誘導していると考えられた。なお、非臨床試験においても DRV は P-gp を誘導し、mRNA の発現量を有意に増加させることが示されている。

	コホート 3 では、DRV＋COBI 単独投与と比較して、F/TAF（200/25 mg）＋DRV＋COBI 併用投与後の DRV 及び COBI の GLSM 比とその 90% CI は、相互作用がないと判定する基準（70%～143%）の範囲内であった。DRV 及び COBI は、COBI の投与間隔終了時点での濃度（C_{tau}）の上限がわずかに上回ったことを除いて（125.06%）、より厳しい基準（80%～125%）でもいずれも相互作用がないと判定する範囲内であった。TAF 及び TFV の曝露量は、コホート 2 で DRV＋COBI＋F/TAF 200/25 mg 投与でみられた曝露量と同程度であった。COBI 及び FTC の曝露量は過去のデータ（GS-US-236-0101 試験及び GS-US-236-0110 試験）とほぼ一致した。 コホート 4 では、TAF 単独投与と比較して、TAF 8 mg＋COBI 併用投与後の TAF 及び TFV の GLSM 比とその 90% CI は、相互作用がないと判定する基準（70%～143%）の範囲を上回った。TAF の AUC_{last} 及び C_{max} の GLSM 比（それぞれ 265.06% 及び 283.31%）並びに TFV の AUC_{tau} 及び C_{max} の GLSM 比（それぞれ 330.88%及び 334.09%）は、GS-US-292-0101 試験の結果（E/C/F/TAF 投与時の TAF 及び TFV の曝露量は TAF 単剤投与時よりも高い）とほぼ一致した。これらの変動は COBI 介在性の相互作用があることを示唆しており、P-gp による TAF の腸管内への排出が阻害されているためと考えられた。COBI の曝露量は先行試験（GS-US-216-0112 試験、GS-US-216-0124 試験）でみられた曝露量の範囲内であった。 **結論：** • F/TAF 単独投与と比較して、F/TAF＋EFV 投与時の FTC、TFV 及び TAF の曝露量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。これらのデータに基づき、EFV と F/TAF 又は TAF 単剤との併用投与時の用量調節は必要ないと結論付けられた。 • F/TAF 単独投与と比較して、F/TAF＋DRV＋COBI 投与時の TAF 及び FTC の曝露量は同程度であったが、TFV の曝露量は著しく高かった。 • F/TAF＋DRV＋COBI 投与時の DRV 及び COBI の曝露量は、DRV＋COBI 単独投与時と同程度であった。 • TAF＋COBI 投与時の TAF 及び TFV の曝露量は TAF 単独投与時よりも著しく高く、COBI 曝露量は過去のデータの範囲内であった。 • F/TAF 単独又は EFV、もしくは DRV＋COBI との併用で反復投与した時の忍容性は良好であった。2 例が有害事象のために治験薬投与を中止した。治験薬投与中止に至った有害事象は F/TAF（200/40 mg）＋EFV の初回投与後に見られた不安（治験薬と関連あり、Grade 2）、及び F/TAF（200/25 mg）投与時に見られた関節膿瘍（治験薬と関連なし、Grade 2）であった。また、TAF 8 mg 単独又は COBI との併用で反復投与した時の忍容性も良好であった。死亡、重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象は報告されなかった。

2.6.2.2　GS-US-311-1386 試験

GS-US-311-1386 試験	
試験報告書	第 5.3.3.4.8 項
標題	GS-US-311-1386 試験：健康被験者を対象としてエムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド配合錠を投与したときのテノホビル アラフェナミドの薬物動態に対する食事の影響を評価する第 1 相、ランダム化、オープンラベル試験
主要目的	• F/TAF 投与時の TAF の PK に対する食事の影響を評価する。 • F/TAF 投与時の FTC の PK に対する食事の影響を評価する。

試験デザインと対象集団

本試験は第 1 相、ランダム化、オープンラベル、単回投与、2 群、2 期クロスオーバー試験であり、食事の影響を評価した。適格であった被験者を 2 つの投与順（AB 又は BA）のいずれかにランダム割付けし（1：1）、以下の治験薬を投与した（Day 1 に初回の投与、Day 8 に 2 回目の投与）。

- 投与 A（空腹時）：F/TAF（200/25 mg）を朝に空腹時に単回経口投与
- 投与 B（食後）：F/TAF（200/25 mg）を朝食後に単回経口投与

被験者 40 例がランダム割付けされ、全例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。このうち 38 例（95.0%）が両治験薬を投与され、2 例は絶食下での F/TAF 投与（投与 A）のみの投与後に中止した。治験薬（及び試験）の中止の理由は、1 例は有害事象であり、他の 1 例は妊娠であった。治験薬投与を完了した 38 例のうちの 1 例は、同意を撤回して本試験を早期中止した。したがって、本試験を完了した被験者は 37 例（92.5%）であった。

結果の要約と結論

薬物動態の結果：

空腹時及び食後に F/TAF を投与後の血漿中 TAF 及び FTC の PK パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max}）、並びにそれらの統計学的比較を以下に示す。

試験治療間での TAF 及び FTC の PK パラメータ推定値の統計学的比較（PK 解析対象集団）

	Mean (%CV) by Treatment		
	F/TAF Fed (Test) (N = 38)	F/TAF Fasted (Reference) (N = 40)	GLSM Ratio (90% CI), %
TAF PK Parameter			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	266.8 (42.0)[a]	147.0 (42.5)	175.38 (163.93, 187.63)
AUC_{last} (ng•h/mL)	254.5 (42.6)	145.8 (42.9)	176.57 (166.19, 187.60)
C_{max} (ng/mL)	207.2 (63.2)	230.1 (36.2)	84.53 (74.92, 95.37)
FTC PK Parameter			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	9181.9 (15.6)	10,122.6 (15.5)	91.11 (88.84, 93.44)
AUC_{last} (ng•h/mL)	8964.4 (15.6)	9876.4 (15.6)	91.22 (88.90, 93.60)
C_{max} (ng/mL)	1551.2 (22.6)	2097.8 (19.1)	73.50 (69.26, 78.00)

a　n = 33; TAF AUC_{inf} could not be calculated in 5 subjects.

食後に投与した場合の C_{max} の平均値±SD（%CV）は 207.2±131.03 ng/mL（63.2%）、AUC_{last} の平均値±SD（%CV）は 254.5±108.40 ng•h/mL（42.6%）であった。

空腹時と比較して、食後に投与した場合の TAF の AUC_{inf} 及び AUC_{last} はそれぞれ 75%及び 77%増加した一方で、C_{max} は 15%減少した。T_{max} の中央値は遅延し、空腹時が 0.50 時間であったのに対し、食後では 1.00 時間であった。本試験における空腹時及び食後の TAF の曝露量は、E/C/F/TAF の臨床開発プログラムで安全かつ有効であった曝露量の範囲内であった［予測された個々の定常状態の AUC の平均値（95%CI、%CV）：206.4 ng•h/mL（55.6～526.1 ng•h/mL、71.8%）（GS-US-120-0104 試験）］。したがって、食後に F/TAF を投与したときの TAF の曝露の変動は有効性を変動させるものではなく、臨床的に重要ではない。

空腹時と比較して、食後に投与した場合の FTC の AUC_{inf} 及び AUC_{last} はいずれも 9%減少し、C_{max} は 27%減少した。T_{max} の中央値は遅延し、空腹時が 1.00 時間であったのに対し、食後では 2.00 時間であった。

	結論： • 空腹時と比較して、食後に F/TAF（200/25 mg）を投与したときの TAF の AUC_{inf} は 75%増加した。しかし、GS-US-120-0104 試験で強力な抗ウイルス活性が認められ、E/C/F/TAF の臨床開発プログラムにおいて安全かつ有効であった TAF の曝露量の範囲内であった（予測された個々の定常状態での AUC の平均値、95% CI、%CV はそれぞれ 206.4 ng•h /mL、55.6～526.1 ng•h /mL 及び 71.8%）。以上より、食後又は空腹時に F/TAF を投与した場合の TAF の PK の変動は臨床的に重要ではないことが示唆された。 • 空腹時に投与した場合と比較して、F/TAF（200/25 mg）を食後投与したときの FTC の AUC_{inf} は 9%減少した。 • 本試験で F/TAF を食後及び空腹時に単回投与した場合の忍容性はおおむね良好であった。死亡は報告されなかった。1 例が有害事象（好中球減少症）のために、別の 1 例が重篤な有害事象（自然流産）のために治験薬の投与を中止した。いずれも Grade 3 であり、絶食下で F/TAF を投与後に認められた。 • 食後投与によって TAF 又は FTC の曝露量は変動するが、有効性又は安全性において臨床的に重要な差をもたらさないと予想されるため、F/TAF は食事に関係なく投与可能であると考えられた。

2.6.2.3　GS-US-311-1387 試験

GS-US-311-1387 試験	
試験報告書	第 5.3.3.4.15 項
標題	GS-US-311-1387 試験：健康成人被験者を対象としてカルバマゼピンが TAF 及び GS-9883 の PK に及ぼす影響を評価する第 1 相、オープンラベル、アダプティブ、2 パート、3 期、固定順序試験
主要目的	パート A：F/TAF を投与したとき、定常状態において CBZ が TAF の PK に及ぼす影響を評価する
試験デザインと対象集団	本試験は第 1 相、オープンラベル、アダプティブ、2 パート、3 期、固定順序、単一施設試験である。パート A では、被験者は F/TAF の単回投与及び定常状態で CBZ との併用投与を受けた。パート B は未実施であり、パート A の PK データをもとに実施するか否か判断する。パート B を実施する場合、被験者は GS-9883/F/TAF の単回投与及び定常状態で CBZ との併用投与を受ける予定である。 パート A での投与スケジュールは以下の表に示すとおりである。

Period 1		Period 2			Period 3	
Day 1	Days 2–5	Days 6–8	Days 9–11	Days 12–25	Day 26	Days 27–32
F/TAF FDC 200/25 mg	–	CBZ 100 mg BID	CBZ 200 mg BID	CBZ 300 mg BID	CBZ 300 mg BID + F/TAF FDC 200/25 mg	–

計 26 例が組み込まれた。そのうち、4 例（15.4%）が Period 2 の CBZ 300 ng 1 日 2 回投与の途中で、いずれも有害事象のために治験薬投与及び試験を中止した。残りの 22 例（84.6%）は治験薬投与及び試験を完了した。

結果の要約と結論

薬物動態の結果：

F/TAF 投与後及び定常状態で CBZ と併用投与後の TAF の AUC_{last} の平均値（%CV）はそれぞれ 223.4 ng•h/mL（41.7%）及び 110.4 ng•h/mL（61.2%）、C_{max} の平均値（%CV）はそれぞれ 219.6 ng/mL（37.3%）及び 99.4 ng/mL（47.8%）であった。
F/TAF 投与後及び定常状態で CBZ と併用投与後の TFV の AUC_{last} の平均値（%CV）はそれぞれ 245.1 ng•h/mL（15.8%）及び 186.3 ng•h/mL（15.5%）、C_{max} の平均値（%CV）はそれぞれ 7.3 ng/mL（19.4%）及び 5.0 ng/mL（18.9%）であった。
F/TAF 投与後、及び CBZ と併用投与後の血漿中 TAF 及び TFV の PK パラメータの統計学的比較を以下の表に示した。

	GLSM		
TAF PK Parameter	CBZ 300 mg BID+ F/TAF FDC 200/25 mg (Test) (N = 22)	F/TAF FDC 200/25 mg (Reference) (N = 26)	GLSM Ratio (%) (90% CI) Test/Reference
AUC_{last} (ng•h/mL)	92.08	204.61	45.00 (39.66, 51.06)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	103.81[a]	224.68[b]	46.21 (39.68, 53.81)
C_{max} (ng/mL)	87.80	204.59	42.92 (35.87, 51.35)
TFV PK Parameter	CBZ 300 mg BID+ F/TAF FDC 200/25 mg (Test) (N = 22)	F/TAF FDC 200/25 mg (Reference) (N = 26)	GLSM Ratio (%) (90% CI) Test/Reference
AUC_{last} (ng•h/mL)	157.05	208.91[c]	75.18 (71.39, 79.17)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	185.06[d]	239.47[b]	77.28 (73.51, 81.24)
C_{max} (ng/mL)	4.96	7.13[c]	69.61 (65.18, 74.34)

a　n = 13
b　n = 23
c　n = 24
d　n = 21

結論：

- F/TAF（200/25 mg）単独投与後と比較して、定常状態で CBZ と併用投与後の TAF の AUC_{last} は約 55%低下した。
- F/TAF（200/25 mg）単独投与後と比較して、定常状態で CBZ と併用投与後のき、TFV の AUC_{inf} は約 23%低下した。
- 食後に CBZ と併用投与したときの TAF の AUC_{last} の平均値は約 110 ng•h/mL であり、HIV-1 及び HBV に対して強力な抗ウイルス活性を示す曝露量の範囲内であった。
- F/TAF（200/25 mg）単剤の単回投与時の忍容性はおおむね良好であり、CBZ と併用投与時の定常状態の忍容性も臨床的に重要な差異は認められなかった。死亡例は報告されなかった。Grade 3 又は 4 の有害事象が 3 例に認められた。Grade 3 又は 4 の有害事象は、CBZ 投与後に認められた Grade 4 の血小板減少症（重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象）、CBZ 投与後に認められた Grade 3 の筋炎（治験薬の投与中止に至った有害事象）、F/TAF と CBZ の併用投与後に認められた Grade 3 の血管性浮腫及び Grade 4 のスティーブンス・ジョンソン症候群（重篤な有害事象）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 4 例に認められた（血小板減少症及び頭痛、低ナトリウム血症、斑点状丘疹、筋炎）。いずれの治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象も CBZ 投与に関連する事象であった。

2.6.2.4　GS-US-311-1388 試験

GS-US-311-1388 試験	
試験報告書	第 5.3.3.4.9 項
標題	GS-US-311-1388 試験：健康被験者を対象として、エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド配合錠とコビシスタットでブーストしたアタザナビルとの薬物相互作用を評価する、固定順序、オープンラベル、3 期クロスオーバー、薬物動態試験
主要目的	• ATV+COBI が TAF 及びその代謝物である TFV の PK に及ぼす影響を評価する • ATV+COBI が FTC の PK に及ぼす影響を評価する • TAF が ATV 及び COBI の PK に及ぼす影響を評価する
試験デザインと対象集団	本試験は第 1 相、オープンラベル、固定順序、単一施設、3 期クロスオーバー試験であり、健康被験者を対象として F/TAF と ATV + COBI との薬物相互作用を評価した。治験薬は一晩絶食した後、食後に経口投与した。 • 投与 A（Day 1～7）：F/TAF（200/10 mg）を 1 日 1 回、朝食後に投与 • 投与 B（Day 8～14）：ATV 300 mg + COBI 150 mg + F/TAF（200/10 mg）を 1 日 1 回、朝食後に投与 • 投与 C（Day 15～21）：ATV 300 mg + COBI 150 mg を 1 日 1 回、朝食後に投与 計 20 例をスクリーニング後に試験に組み入れ、治験薬を少なくとも 1 回投与した。このうち、20 例（100%）が TAF、TFV、FTV、ATV 及び COBI のそれぞれの PK 解析対象集団に含まれた。20 例全例（100%）が治験薬投与を完了した。19 例（95.0%）が試験を完了し、追跡不能が 1 例（5.0%）であった。

結果の要約と結論

薬物動態の結果：

F/TAF 単独投与後又は ATV + COBI と F/TAF 併用投与後の TAF、TFV、及び FTC に関する主要な PK パラメータの比較と統計解析の結果を以下の表に要約する。

PK Parameter	GLSMs by Treatment		%GLSM Ratio (90% CI)
	Test: ATV+COBI+F/TAF (N = 20)	Reference: F/TAF (N = 20)	
TAF			
AUC_{last} (ng•h/mL)	182.21	104.08	175.06 (154.81, 197.96)
C_{max} (ng/mL)	133.52	74.28	179.76 (148.45, 217.67)
TFV			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	340.26	97.92[a]	347.49 (329.34, 366.65)
C_{tau} (ng/mL)	12.37	3.31	373.16 (353.91, 393.45)
C_{max} (ng/mL)	18.43	5.83	315.98 (299.75, 333.10)
FTC			
AUC_{last} (ng•h/mL)	11,576.49	10,023.15	115.50 (110.68, 120.53)
C_{tau} (ng/mL)	90.87	66.52	136.62 (131.55, 141.89)
C_{max} (ng/mL)	1844.78	1696.16	108.76 (100.15, 118.11)

GLSM = geometric least-squares mean
a　n = 19

F/TAF 単独投与と比較して、F/TAF と ATV + COBI の併用投与では TAF の AUC_{last} が 75%、TAF の C_{max} が 80%増加した。F/TAF 単独投与と比較して、F/TAF と ATV + COBI の併用投与では TFV の AUC_{tau} が 248%、TFV の C_{tau} が 273%増加した。これらの上昇は予想されたものであり、P-gp 阻害剤が TAF の曝露量に及ぼす影響（その結果として、代謝物 TFV にも影響が及ぶ）と一致していた。F/TAF と ATV + COBI の併用投与では、FTC の PK に及ぼす顕著な影響は認められなかった。

ATV + COBI 単独投与後又は ATV + COBI 及び F/TAF 併用投与後の ATV 及び COBI に関する主要な PK パラメータの比較と統計解析の結果を以下の表に要約する。

PK Parameter	GLSMs by Treatment		%GLSM Ratio (90% CI)
	Test: ATV+COBI+F/TAF (N = 20)	Reference: ATV+COBI (N = 20)	
ATV			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	77,270.03	72,906.44	105.99 (100.91, 111.31)
C_{tau} (ng/mL)	2006.71	1701.77	117.92 (106.43, 130.65)
C_{max} (ng/mL)	6344.22	6456.65	98.26 (94.27, 102.41)
COBI			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	13,881.31	13,272.25	104.59 (100.25, 109.12)
C_{tau} (ng/mL)	88.81	65.83	134.91 (120.73, 150.75)
C_{max} (ng/mL)	1516.32	1575.56	96.24 (92.47, 100.16)

ATV + COBI 及び F/TAF 併用投与では、ATV 及び COBI の PK に及ぼす顕著な影響は認められなかった。

結論：

- F/TAF と ATV + COBI の併用投与は、FTC、ATV 及び COBI の PK に顕著な影響を及ぼさなかった。
- F/TAF と ATV + COBI の併用投与によって TAF 及び TFV の曝露量が増加したが、これは予想されたものであり、P-gp 阻害剤が TAF の曝露量に及ぼす影響（その結果として、代謝物 TFV にも影響が及ぶ）に一致していた。
- F/TAF と ATV + COBI を単独投与及び併用投与した場合の忍容性はおおむね良好であった。死亡、重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、試験中止に至るような有害事象は報告されなかった。

2.6.2.5　GS-US-311-1790 試験

GS-US-311-1790 試験	
試験報告書	第 5.3.3.4.10 項
標題	GS-US-311-1790 試験：エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド配合錠又は GS-9883 が、代表的なホルモン避妊薬であるノルゲスチメート／エチニルエストラジオールの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 1 相、ランダム化、オープンラベル、薬物相互作用試験
主要目的	F/TAF（200/25 mg）として投与された FTC 及び TAF、又は GS-9883 75 mg が、代表的なホルモン避妊薬であるノルゲスチメート／エチニルエストラジオール（Ortho Tri-Cyclen Lo）の PK に及ぼす影響を評価する

試験デザインと対象集団

本試験は第 1 相、ランダム化、オープンラベル、単一施設、固定順序、反復投与、複数コホート試験であり、F/TAF として投与された FTC 及び TAF、又は GS-9883 が、代表的なホルモン避妊薬であるノルゲスチメート／エチニルエストラジオール（Ortho Tri-Cyclen Lo; OC）の PK に及ぼす影響を評価する。スクリーニング後、導入期間の Day －1 の手順を経て、適格な被験者が 2 コホートのいずれかにランダム割付けされた。本試験のコホート 2 では GS-9883 と経口避妊薬の薬物相互作用を評価したため、このコホートのデータについて詳細は記載しないが、CSR で確認可能である。コホート 1 に組み込まれた被験者は、以下の表に示すような導入期間の Day －1 に開始される処置を受けた。導入期間（パート A）は、投与スケジュールを同期させるために用いられた。

	Part A	Part B		
	Lead-in	Cycle 1	Cycle 2	
Study Day	L1-L28	1-28	29-42	43-56
Cycle Day	1-28	1-28	1-14	15-28
OC [a]	X	X	X	X
F/TAF 200/25 mg[a]			X	

[a] Administered once daily in the morning with food

計 16 例の女性被験者がコホート 1 に組み込まれ、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた。コホート 1 では 13 例が試験を完了し、3 例が早期に治験薬の投与及び試験を中止した。1 例はプロトコール違反のためパート B の処置を受けなかった。1 例は同意の撤回、1 例は追跡不能であった。

結果の要約と結論

薬物動態及び薬力学の結果：

経口避妊薬を投与後、又は F/TAF と併用投与後のノルエルゲストロミン、ノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの PK パラメータの要約を以下の表に示した。

Norelgestromin PK Parameter	GLSMs by Treatment		GLSM Ratio Test/Reference (%)	90% CI
	F/TAF+OC (Test) (N = 14)	OC only (Reference) (N = 15)		
AUC_{tau} (pg•h/mL)	16,875.43	15,103.01	111.74	106.72, 116.99
C_{max} (pg/mL)	1717.26	1473.50	116.54	107.43, 126.42
C_{tau} (pg/mL)	469.67	406.17	115.64	108.19, 123.59

GLSM = Geometric Least-Squares Mean
ANOVA model including treatment as a fixed effect was used for the comparison

Norgestrel PK Parameter	GLSMs by Treatment		GLSM Ratio Test/Reference (%)	90% CI
	F/TAF+OC (Test) (N = 14)	OC only (Reference) (N = 15)		
AUC_{tau} (pg•h/mL)	54,829.36	50,276.33	109.06	101.09, 117.66
C_{max} (pg/mL)	2850.03	2590.13	110.03	102.22, 118.44
C_{tau} (pg/mL)	2130.07	1919.56	110.97	103.01, 119.54

GLSM = Geometric Least-Squares Mean.
ANOVA model including treatment as a fixed effect was used for the comparison

Ethinyl Estradiol PK Parameter	GLSMs by Treatment		GLSM Ratio Test/Reference (%)	90% CI
	F/TAF+OC (Test) (N = 14)	OC only (Reference) (N = 15)		
AUC_{tau} (pg•h/mL)	847.57	761.98	111.23	106.62, 116.04
C_{max} (pg/mL)	90.55	74.38	121.75	114.61, 129.33
C_{tau} (pg/mL)	17.72	17.42	101.74	92.46, 111.95

GLSM = Geometric Least-Squares Mean
ANOVA model including treatment as a fixed effect was used for the comparison

ノルゲスチメートの主代謝物であるノルエルゲストロミン、ノルゲスチメートのマイナー代謝物であるノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの全身曝露は、経口避妊薬を単独投与したときと、経口避妊薬と F/TAF を併用投与したときで同程度であった。ノルエルゲストロミン、ノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの主要な PK パラメータの GLSM 比並びにその 90%CI は、事前に規定した影響なしと判断される 70%～143%の範囲内であった。以上より、経口避妊薬の PK は、F/TAF によって影響を受けないと考えられた。

食後の TAF、TFV 及び FTC の曝露量は過去のデータ（GS-US-311-0101）と一致した。

すべての治療サイクルを通して、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン及びプロゲステロンの濃度の中央値は概して同程度であった。

黄体形成ホルモン濃度の中央値は、排卵期で予想される濃度（8.7～76.3 mIU/mL）よりも低かった。卵胞刺激ホルモン濃度の中央値は、排卵期の参照濃度（3.1～17.7 mIU/mL）の範囲内かそれを下回った。これらの結果は、経口避妊薬によって血清中黄体形成ホルモン及び卵胞刺激ホルモン濃度が低下する可能性があることと一致する。

排卵がなかったことと一致して、いずれの治療サイクルにおいても、経口避妊薬サイクルの Day 21 に測定されたプロゲステロン濃度の中央値は、黄体期で予測される濃度（3.0～31.4 ng/mL）より顕著に低かった。

結論：

- 経口避妊薬と F/TAF を併用投与しても、避妊効果が失われることはないと予想された。

  ・経口避妊薬と F/TAF を併用投与しても、血漿中ノルエルゲストロミン、ノルゲスチメート及びエチニルエストラジオール濃度はいずれも同程度であった。

  ・すべての治療サイクルを通して、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン及びプロゲステロンは概して同程度であった。

	• F/TAF と経口避妊薬を併用投与したとき、FTC、TAF 及び TFV の曝露量は過去のデータと一致した。 • F/TAF と経口避妊薬を併用投与したとき、安全で忍容性は良好であった。死亡、Grade 3 又は 4 の有害事象、治験薬投与の中止につながるような有害事象は報告されなかった。

2.6.3　FTC/RPV/TAF の試験

2.6.3.1　GS-US-366-1689 試験

GS-US-366-1689 試験	
試験報告書	第 5.3.3.4.13 項
標題	GS-US-366-1689 試験：エムトリシタビン／リルピビリン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩（FTC/RPV/TAF）とレジパスビル／ソホスブビル（LDV/SOF）配合錠の薬物動態学的薬物相互作用の可能性を評価する第 1 相試験
主要目的	• FTC/RPV/TAF と LDV/SOF の併用投与後の FTC、RPV 及び TAF の定常状態の PK を評価する。 • LDV/SOF と FTC/RPV/TAF の併用投与後の SOF、その代謝物 GS-566500 及び GS-331007、並びに LDV の定常状態の PK を評価する。
試験デザインと対象集団	本試験は健康被験者を対象とした第 1 相、ランダム化、オープンラベル、単一施設、反復投与、3-way、6 投与順序、クロスオーバー試験であり、FTC/RPV/TAF 併用時に LDV/SOF 投与後の SOF、その代謝物である GS-566500 及び GS-331007、並びに LDV の PK を評価した。さらに、LDV/SOF 併用時に FTC/RPV/TAF 投与後の FTC、RPV 及び TAF の PK も評価した。 被験者は 6 つの投与順序（ABC、ACB、BCA、BAC、CBA、CAB）のいずれか 1 つに 1：1：1：1：1：1 の比率でランダム割付けされた、以下の 3 つの投与を受けた。 • 投与 A：LDV/SOF（90/400 mg）×1 錠を朝食後に 1 日 1 回経口投与 • 投与 B：FTC/RPV/TAF（200/25/25 mg）×1 錠を朝食後に 1 日 1 回経口投与 • 投与 C：LDV/SOF（90/400 mg）×1 錠、及び FTC/RPV/TAF（200/25/25 mg）×1 錠を朝食後に 1 日 1 回経口投与 各投与順内で各投与を 11 日間行った（Day 1～11 に第 1 の投与、Day 12～22 に第 2 の投与、Day 23～33 に第 3 の投与）。 本試験では、計 42 例（各投与順 7 例）が登録され、ランダム割付けされた。ランダム化された 42 例全例が治験薬投与を少なくとも 1 回受け、安全性解析対象集団とされた。LDV/SOF + FTC/RPV/TAF 投与を受けていた 1 例が有害事象（大腸炎）により治験薬投与を中止した。
結果の要約と結論	**薬物動態の結果：** FTC/RPV/TAF 及び LDV/SOF の単独又は併用投与後の TAF、TFV、FTC、RPV、SOF、GS-566500、GS-331007 及び LDV の主要な PK パラメータの平均及び%CV、並びに統計解析の結果を以下に要約する。

FTC/RPV/TAF の単独又は LDV/SOF と併用して反復投与後の血漿中 TAF、TFV、FTC 及び RPV の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Mean (%CV) FTC/RPV/TAF (Treatment B) (N = 42)	Mean (%CV) LDV/SOF+FTC/RPV/TAF (Treatment C) (N = 42)	%GLSM Ratio (90% CI)
TAF			
AUC_{last} (ng•h/mL)	277.2 (37.5)	362.3 (34.4)	132.39 (124.99,140.22)
C_{max} (ng/mL)	200.0 (43.5)	204.5 (45.7)	103.12 (93.58,113.63)
TFV			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	268.4 (22.6)	467.2 (21.0)	174.72 (168.78,180.86)
C_{max} (ng/mL)	15.8 (21.7)	25.4 (20.0)	161.50 (155.60,167.62)
C_{tau} (ng/mL)	9.0 (24.8)	16.7 (22.0)	184.86 (177.57,192.46)
FTC			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	10,764.1 (14.3)	10,805.1 (15.3)	100.29 (98.43,102.19)
C_{max} (ng/mL)	1707.6 (20.2)	1650.3 (17.6)	97.02 (92.72,101.53)
C_{tau} (ng/mL)	87.9 (28.2)	88.7 (25.1)	101.59 (98.47,104.81)
RPV			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	3040.1 (27.3)	2857.6 (25.6)	94.59 (91.20,98.10)
C_{max} (ng/mL)	203.3 (25.4)	197.1 (28.3)	96.65 (91.73,101.84)
C_{tau} (ng/mL)	109.1 (31.6)	100.0 (26.0)	93.33 (89.38,97.45)

LDV/SOF の単独又は FTC/RPV/TAF と併用して反復投与後の血漿中 SOF、GS-566500、GS-331007 及び LDV の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Mean (%CV) LDV/SOF (Treatment A) (N = 41)	Mean (%CV) LDV/SOF+FTC/RPV/TAF (Treatment C) (N = 42)	%GLSM Ratio (90% CI)
SOF			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	2909.4 (32.8)	3068.9 (30.5)	104.69 (100.51,109.04)
C_{max} (ng/mL)	1469.5 (35.4)	1390.6 (32.3)	95.99 (88.80,103.76)
GS-566500			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	2504.0 (16.4)	2575.4 (16.2)	102.05 (99.34,104.83)
C_{max} (ng/mL)	510.2 (20.1)	502.2 (18.2)	99.03 (95.24,102.97)
GS-331007			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	11,766.4 (12.8)	12,883.3 (16.1)	107.98 (106.20,109.79)
C_{max} (ng/mL)	884.4 (13.7)	960.4 (14.8)	108.09 (105.05,111.20)
C_{tau} (ng/mL)	339.8 (16.4)	378.1 (18.9)	109.92 (107.46,112.44)
LDV			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	11,590.4 (40.3)	11,944.8 (42.7)	101.53 (97.36, 105.88)
C_{max} (ng/mL)	647.4 (35.8)	658.4 (37.7)	100.62 (96.76, 104.63)
C_{tau} (ng/mL)	419.7 (45.9)	434.3 (47.4)	102.40 (98.02, 106.99)

	LDV/SOF と FTC/RPV/TAF との併用投与は FTC、RPV 又は TAF の PK に顕著な影響を与えなかった。FTC/RPV/TAF 単独投与と比較して、LDV/SOF + FTC/RPV/TAF 併用投与後の TFV の AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} はそれぞれ 75%、62%及び 85%増加した。しかし、これらの変動は臨床的に重要ではないと判断され、LDV/SOF と併用時に FTC/RPV/TAF の用量調節は不要である。 FTC/RPV/TAF と LDV/SOF との併用投与は、LDV 又は SOF（その代謝物 GS-566500 及び GS-331007 を含む）の PK に顕著な影響を及ぼさなかった。 **結論：** • FTC/RPV/TAF と LDV/SOF の併用投与は、両 FDC に含まれるいずれの成分に対しても臨床的に重要な変化をもたらさなかった。 • LDV/SOF 及び FTC/RPV/TAF の単独又は併用投与時の忍容性は良好であった。死亡、重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、試験中止に至るような有害事象は報告されなかった。1 例が有害事象（Grade 2 の大腸炎）により、治験薬の投与を中止した。

2.6.4　E/C/F/TAF の試験

2.6.4.1　GS-US-292-0101 試験

GS-US-292-0101 試験	
試験報告書	第 5.3.3.4.14 項
標題	GS-US-292-0101 試験：2 種類の EVG/COBI/FTC/GS-7340 STR 製剤の、EVG/COBI/FTC/TDF STR 及び GS-7340 に対する相対的バイオアベイラビリティを評価する第 1 相反復投与試験
主要目的	2 種類の E/C/F/TAF 単一錠剤レジメン（STR）製剤のいずれかを投与したとき、E/C/F/TDF 及び TAF に対する EVG、COBI、FTC 及び TFV の相対的 BA を評価する。
試験デザインと対象集団	本試験は健康な男女の被験者を対象とした第 1 相、オープンラベル、クロスオーバー、ランダム化、反復投与、複数コホート、単一施設試験であり、2 種類の E/C/F/TAF STR 製剤（TAF の含量は 25 又は 40 mg）の、E/C/F/TDF STR 及び TAF 25 mg 単剤に対する相対的 BA を評価した。また、EVG、COBI、FTC、TFV 及び TAF の PK を評価した。 被験者は 2 つのコホートのうち 1 つに割り付けられ、各コホート内で 4 種類の投与順（I、II、III 又は IV）のいずれか 1 つにランダム割付けされた。Day 1 から Day 54 に、割り付けられた投与順に従い、被験者に治験薬（投与 A、B、C、D、E、又は F）を投与した。コホート 1 及び 2 のそれぞれ 4 つの治験薬は 12 日間投与され、投与期間の間に 2 日間のウォッシュアウト期間を設定した。 • 投与 A：E/C/F/TAF 配合錠 1（150/150/200/25 mg) • 投与 B：E/C/F/TAF 配合錠 1（150/150/200/40 mg） • 投与 C：E/C/F/TDF 配合錠（150/150/200/300 mg)（STB） • 投与 D：TAF 25 mg 錠

コホート 1 の被験者は、以下の 4 つの投与順の 1 つにランダム割付けされた。

	Days 1-12	Days 15-26	Days 29-40	Days 43-54
Sequence I	A	B	C	D
Sequence II	B	D	A	C
Sequence III	C	A	D	B
Sequence IV	D	C	B	A

コホート 2 では以下の投与を行った。

- 投与 E：E/C/F/TAF 配合錠 2（150/150/200/25 mg）
- 投与 F：E/C/F/TAF 配合錠 2（150/150/200/40 mg）
- 投与 C：E/C/F/TDF 配合錠（150/150/200/300 mg）（STB）
- 投与 D：TAF 25 mg 錠

コホート 2 の被験者は、以下の 4 つの投与順の 1 つにランダム割付けされた。

	Days 1-12	Days 15-26	Days 29-40	Days 43-54
Sequence I	E	F	C	D
Sequence II	F	D	E	C
Sequence III	C	E	D	F
Sequence IV	D	C	F	E

登録した 40 例中 36 例（90%）がすべての計画された治験薬投与を受け、治験を完了した。内訳はコホート 1 の 20 例中 19 例（95%）、コホート 2 の 20 例中 17 例（85%）であった。治験薬投与を終了しなかった 4 例中 3 例（コホート 1 の 1 例及びコホート 2 の 2 例）は治験実施計画からの逸脱例、1 例（コホート 2）は有害事象による治験薬投与中止例であった。

結果の要約と結論

薬物動態の結果：

TAF、TFV、EVG、COBI 及び FTC の PK パラメータをそれぞれ以下の 5 つの表に示す。GS-US-120-0104 試験で、TAF 25 mg 投与時に確実な抗ウイルス活性を示すための目標曝露量が得られたため、本試験でも TAF 25 mg 投与時の PK パラメータを主に比較した。

試験薬と対照薬の TAF の PK パラメータ推定値の統計学的比較（PK 解析対象集団）

TAF PK Parameter	Mean (%CV)		GLSM Ratio (90% CI), %
	Test	Reference	
Cohort 1: E/C/F/TAF Formulation 1 (150/150/200/25 mg; Test) vs TAF 25 mg (Reference) (N = 19)			
AUC_{last} (ng•h/mL)	552.1 (40.5)	242.4 (42.4)	221.78 (199.99, 245.95)
C_{max} (ng/mL)	506.9 (54.2)	215.4 (55.0)	222.62 (187.11, 264.87)
Cohort 2: E/C/F/TAF Formulation 2 (150/150/200/25 mg; Test) vs TAF 25 mg (Reference) (N = 18)			
AUC_{last} (ng•h/mL)	558.7 (28.6)	244.9 (34.0)	230.93 (205.52, 259.50)
C_{max} (ng/mL)	472.4 (57.4)	210.8 (43.7)	223.01 (188.40, 263.97)

試験薬と対照薬の TFV の PK パラメータ推定値の統計学的比較（PK 解析対象集団）

TFV PK Parameter	Mean (%CV)		GLSM Ratio (90% CI), %
	Test	Reference	
Cohort 1: E/C/F/TAF Formulation 1 (150/150/200/25 mg; Test) vs STB (Reference) (N = 19)			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	834.9 (17.6)	3737.3 (22.3)	22.62 (21.39, 23.91)
C_{max} (ng/mL)	65.9 (50.9)	444.7 (28.9)	14.02 (12.20, 16.11)
C_{tau} (ng/mL)	28.1 (20.3)	73.2 (25.1)	38.93 (36.54, 41.47)
Cohort 1: E/C/F/TAF Formulation 1 (150/150/200/25 mg; Test) vs TAF 25 mg (Reference) (N = 19)			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	834.9 (17.6)	273.4 (23.5)	306.92 (290.34, 324.45)
C_{max} (ng/mL)	65.9 (50.9)	16.3 (24.8)	367.68 (319.98, 422.50)
C_{tau} (ng/mL)	28.1 (20.3)	9.4 (25.9)	301.52 (283.03, 321.22)
Cohort 2: E/C/F/TAF Formulation 2 (150/150/200/25 mg; Test) vs STB (Reference) (N = 18)			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	897.8 (12.7)	4089.6 (21.7)	22.47 (21.11, 23.91)
C_{max} (ng/mL)	71.9 (57.3)	505.3 (27.1)	13.54 (11.62, 15.77)
C_{tau} (ng/mL)	31.3 (15.0)	81.6 (22.2)	39.13 (36.46, 41.99)
Cohort 2: E/C/F/TAF Formulation 2 (150/150/200/25 mg; Test) vs TAF 25 mg (Reference) (N = 18)			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	897.8 (12.7)	300.3 (13.4)	299.23 (281.25, 318.37)
C_{max} (ng/mL)	71.9 (57.3)	17.5 (15.1)	370.45 (318.17, 431.34)
C_{tau} (ng/mL)	31.3 (15.0)	10.5 (16.7)	300.33 (279.91, 322.24)

試験薬と対照薬の EVG の PK パラメータ推定値の統計学的比較（PK 解析対象集団）

EVG PK Parameter	Mean (%CV)		GLSM Ratio (90% CI), %
	Test	Reference	
Cohort 1: E/C/F/TAF Formulation 1 (150/150/200/25 mg; Test) vs STB (Reference) (N = 19)			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	25243.0 (24.7)	22732.0 (27.4)	111.30 (103.88, 119.24)
C_{max} (ng/mL)	2458.5 (31.4)	2162.6 (31.3)	112.80 (103.57, 122.84)
C_{tau} (ng/mL)	426.3 (40.3)	419.2 (39.9)	102.30 (93.80, 111.57)
Cohort 2: E/C/F/TAF Formulation 2 (150/150/200/25 mg; Test) vs STB (Reference) (N = 18)			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	24332.1 (28.4)	23693.1 (23.9)	101.31 (95.30, 107.71)
C_{max} (ng/mL)	2218.4 (33.2)	2178.7 (30.0)	100.24 (91.03, 110.38)
C_{tau} (ng/mL)	439.8 (44.7)	453.5 (37.1)	95.00 (87.88, 102.70)

試験薬と対照薬の COBI の PK パラメータ推定値の統計学的比較（PK 解析対象集団）

COBI PK Parameter	Mean (%CV)		GLSM Ratio (90% CI), %
	Test	Reference	
Cohort 1: E/C/F/TAF Formulation 1 (150/150/200/25 mg; Test) vs STB (Reference) (N = 19)			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	11212.4 (25.8)	10486.3 (31.4)	108.56 (104.22, 113.08)
C_{max} (ng/mL)	1552.1 (23.8)	1426.4 (28.7)	110.15 (103.89, 116.79)
C_{tau} (ng/mL)	34.6 (57.2)	37.1 (71.3)	102.10 (88.06, 118.37)
Cohort 2: E/C/F/TAF Formulation 2 (150/150/200/25 mg; Test) vs STB (Reference) (N = 18)			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	12024.6 (21.9)	11847.6 (24.7)	102.05 (96.67, 107.72)
C_{max} (ng/mL)	1630.7 (17.1)	1582.2 (23.0)	103.94 (98.35, 109.83)
C_{tau} (ng/mL)	38.5 (95.8)	39.1 (112.7)	105.22 (94.66, 116.95)

試験薬と対照薬の FTC の PK パラメータ推定値の統計学的比較（PK 解析対象集団）

FTC PK Parameter	Mean (%CV)		GLSM Ratio (90% CI), %
	Test	Reference	
Cohort 1: E/C/F/TAF Formulation 1 (150/150/200/25 mg; Test) vs STB (Reference) (N = 19)			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	11907.0 (18.3)	11977.6 (17.2)	99.13 (95.51, 102.89)
C_{max} (ng/mL)	1984.0 (18.7)	1910.4 (15.7)	103.53 (97.36, 110.09)
C_{tau} (ng/mL)	93.5 (24.6)	93.3 (22.2)	99.67 (92.24, 107.70)
Cohort 2: E/C/F/TAF Formulation 2 (150/150/200/25 mg; Test) vs STB (Reference) (N = 18)			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	12552.2 (17.1)	13134.0 (15.1)	95.48 (92.33, 98.74)
C_{max} (ng/mL)	2019.5 (15.6)	2096.6 (20.9)	97.19 (91.34, 103.41)
C_{tau} (ng/mL)	109.7 (26.7)	110.1 (27.7)	99.65 (93.00, 106.77)

E/C/F/TAF 製剤 1 及び 2（TAF 25 mg 含有）投与時の TAF 及び TFV の曝露量の GLSM は TAF 25 mg 単剤投与時よりも著しく高く、TAF の AUC_{last} 及び C_{max} はそれぞれ約 2.2 倍及び 2.3 倍、TFV の AUC_{tau} 及び C_{max} はそれぞれ約 3.1 倍及び 3.7 倍であった。GS-US-311-0101 試験（2.6.2.1 項）においても、TAF 8 mg＋COBI 併用投与時の TAF 及び TFV の曝露量は TAF 8 mg 単剤投与時よりも同程度に高くなっており、TAF の AUC_{last} 及び C_{max} はそれぞれ約 2.7 倍及び 2.8 倍、TFV の AUC_{tau} 及び C_{max} はそれぞれ約 3.3 倍及び 3.3 倍であった。これらのデータから、COBI を介して薬物相互作用が生じ、P-gp による TAF の腸管内への分泌が阻害されている可能性が示唆された。E/C/F/TAF（TAF 25 mg 含有）と比較して、E/C/F/TAF（TAF 40 mg 含有）投与時の TAF 及び TFV 曝露量は、おおむね用量比例的に増加した。コホート 1 及び 2 における E/C/F/TAF 製剤 1 及び 2（TAF 25 又は 40 mg 含有）、並びに TAF 単剤投与時の TFV の曝露量パラメータ値は E/C/F/TDF 投与時よりも小さかった。TAF 単剤投与時の TFV の曝露量（AUC_{tau} 及び C_{max}）の平均値は、E/C/F/TDF 投与時よりも 90%超低かった。

	E/C/F/TDF と比較して、E/C/F/TAF 製剤 1 及び 2（TAF 25 又は 40 mg 含有）投与後の EVG、COBI 及び FTC の AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} の GLSM の比並びにその 90% CI は、いずれも治験実施計画書で規定した相互作用がないと判定する基準（70～143%）の範囲内であり、臨床的に意味のある差は認められなかった。EVG、COBI 及び FTC の曝露量はより厳しい生物学的同等性の基準（80～125%）も満たした。EVG、COBI 及び FTC の曝露量は過去の試験データと一致した（GS-US-236-0101 試験、GS-US-236-0110 試験、GS-US-264-0101 試験及び GS-US-264-0103 試験）。 **結論：** • E/C/F/TAF 製剤 1 及び 2 投与時の TAF 及び TFV の曝露量は、TAF 25 mg 単剤投与時よりも著しく高かった。TAF 25 mg 単剤投与時の TFV 曝露量（AUC_{tau} 及び C_{max}）の平均値は、E/C/F/TDF 投与時よりも 90%超低かった。 • E/C/F/TAF 製剤 1 及び 2（TAF 25 又は 40 mg 含有）投与時の EVG、COBI 及び FTC の曝露量は、E/C/F/TDF 投与時と同程度であった。 • E/C/F/TAF 製剤 1 及び 2、並びに E/C/F/TDF 及び TAF 単剤の健康被験者への投与は概して安全であり、忍容性は良好であった。死亡、重篤な有害事象は報告されなかった。Grade 3 の治験薬と関連ありのクレアチンホスホキナーゼ増加のみで、この事象は有害事象と判断され、試験中止に至った。

2.6.4.2　GS-US-292-0110 試験

GS-US-292-0110 試験	
試験報告書	第 5.3.3.4.5 項
標題	GS-US-292-0110 試験：健康被験者を対象として、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 アラフェナミドを含む単一錠剤レジメンで投与した場合のテノホビル アラフェナミドの薬物動態に対する食事の影響を判定する第 1 相、ランダム化、オープンラベル試験
主要目的	E/C/F/TAF を含む STR で投与した場合の TAF の PK に対する食事（高カロリー／高脂肪食又は低カロリー／低脂肪食）の影響を評価する。
試験デザインと対象集団	本試験は第 1 相、ランダム化、オープンラベル、単一施設、3 群、3 期、6 順序、クロスオーバー試験であり、空腹時及び 2 つの異なる食事（高カロリー／高脂肪食及び低カロリー／低脂肪食）条件下で E/C/F/TAF を含む STR の一部として投与したときの TAF 及び TFV の PK を評価し、食事の影響を評価した。 本試験では 43 例をランダム割付けし、全例に対して治験薬を 1 回以上投与した。1 例（被験者番号 2687-1037）では、Day 1 に治験薬を 1 回投与したが、治験担当医師の判断で本試験を早期に中止し、追加投与を実施しなかった。ランダム割付けした 43 例中 42 例が 3 つの投与法を全て終えた。
結果の要約と結論	**薬物動態の結果：** 食後に E/C/F/TAF を投与した場合、TAF の総曝露量に影響はみられなかったが、C_{max} が減少し、T_{max} が遅延した。TAF の AUC_{last} の GLSM 比は、低カロリー／低脂肪食又は高カロリー／高脂肪食の摂食後に投与した場合、それぞれ 115%（90% CI：107%～124%）及び 117%（90% CI：108%～126%）であった。TAF の C_{max} の GLSM 比は、低カロリー／低脂肪食又は高カロリー／高脂肪食下で投与した場合、それぞれ 68%（90% CI：59%～79%）及び 63%（90% CI：55%～73%）であった。このように C_{max} が約 35%低下することに伴い、低カロリー／低脂肪食又は高カロリー／高脂肪食の摂食後ではいずれの場合も、T_{max} の中央値が 0.50 時間から 1.00 時間へ遅延した。

TAF の PK パラメータの統計学的比較（PK 解析対象集団）

Treatment Condition (N = 42)	TAF PK Parameter		
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)
Test Treatment: Light/LF Meal GLSM	238.94	236.73	200.65
Test Treatment: HC/HF Meal GLSM	243.71	240.22	186.36
Reference Treatment: Fasted GLSM	207.37	205.94	294.90
Light/LF Meal vs. Fasted GLSM ratio (90% CI), %	115.22 (107.14, 123.91)	114.95 (106.82, 123.69)	68.04 (58.96, 78.52)
HC/HF Meal vs. Fasted GLSM ratio (90% CI), %	117.53 (109.28, 126.39)	116.65 (108.40, 125.52)	63.20 (54.76, 72.93)
HC/HF Meal vs. Light/LF Meal GLSM ratio (90% CI), %	102.00 (94.85, 109.69)	101.48 (94.30, 109.20)	92.88 (80.49, 107.18)

HC/HF = high-calorie/high-fat; LF = low-fat
GLSMs were obtained using a mixed-effects model.

同様に、TFV の総曝露量にも食事による影響はみられなかった。TFV の AUC_{inf} の GLSM 比は、低カロリー／低脂肪食又は高カロリー／高脂肪食の摂食後に投与した場合、それぞれ 114%（90% CI：108%～119%）及び 113%（90% CI：107%～118%）であった。同様に、食事の内容にかかわらず C_{max} の減少（約 15%）がみられ、T_{max} の中央値は 0.75 時間から 1.50 時間へ遅延した。

TFV の PK パラメータの統計学的比較（PK 解析対象集団）

Treatment Condition (N = 42)	TFV PK Parameter		
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)
Test Treatment: Light/LF Meal GLSM	316.09	177.76	12.06
Test Treatment: HC/HF Meal GLSM	313.69	177.76	12.01
Reference Treatment: Fasted GLSM	278.40	175.33	14.34
Light/LF Meal vs Fasted GLSM ratio (90% CI), %	113.54 (108.23, 119.11)	101.38 (97.77, 105.13)	84.11 (75.71, 93.45)
HC/HF Meal vs Fasted GLSM ratio (90% CI), %	112.68 (107.40, 118.21)	101.39 (97.77, 105.13)	83.76 (75.39, 93.05)
HC/HF Meal vs Light/LF Meal GLSM ratio (90% CI), %	99.24 (94.60, 104.11)	100.00 (96.44, 103.70)	99.58 (89.63, 110.63)

HC/HF = high-calorie/high-fat; LF = low-fat
GLSMs were obtained using a mixed-effects model.

以上のように、空腹時に投与した場合と比較して、食後に E/C/F/TAF を投与した場合の TAF 及び TFV の PK パラメータの変化はわずかであり、臨床的に重要ではないと考えられた。

	結論： • 空腹時に投与した場合と比較して、食後に E/C/F/TAF を投与した場合の TAF 及び TFV の PK パラメータの変化はわずかであり、臨床的に重要ではないと考えられた。 • 43 例の健康被験者を対象に、E/C/F/TAF を含む STR で、空腹時及び 2 種類の食後に（低カロリー／低脂肪食及び高カロリー／高脂肪食）単回投与した場合の忍容性はおおむね良好であった。死亡、重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、試験中止に至るような有害事象は報告されなかった。

2.6.4.3　GS-US-292-1316 試験

GS-US-292-1316 試験	
試験報告書	第 5.3.3.4.6 項
標題	GS-US-292-1316 試験：健康被験者を対象としてエルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド単一錠剤レジメン（STR）及びセルトラリンの薬物動態及び薬物相互作用の可能性を評価する第 1 相、オープンラベル、固定順序試験
主要目的	E/C/F/TAF とセルトラリンを併用投与した場合と、E/C/F/TAF 又はセルトラリンを単独投与した場合とを比較して、EVG、TAF 及びセルトラリンの PK を評価する。
試験デザインと対象集団	本試験は健康成人被験者を対象とした第 1 相、オープンラベル、3 期、固定順序、単一施設試験であり、E/C/F/TAF 及びセルトラリンの PK 及び薬物相互作用の可能性を評価した。以下のように治験薬を投与した。 • 投与 A：セルトラリン 50 mg 錠を朝食後に単回経口投与 • 投与 B：E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）を朝食後に 12 日間経口投与 • 投与 C：セルトラリン 50 mg＋E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）を朝食後に経口投与 被験者 20 例が登録され、セルトラリン（投与期 A）の単回投与に加え、E/C/F/TAF（投与期 B）を 1 回以上投与された。20 例中 19 例が E/C/F/TAF＋セルトラリン（投与期 C）の投与を受けた。1 例は、試験完了前（Day 3）に同意を撤回した。

結果の要約と結論

薬物動態の結果：

E/C/F/TAF 及びセルトラリンの単独投与又は併用投与後の TAF、TFV、EVG、COBI、FTC 及びセルトラリンの主要な PK パラメータの平均値及び%CV、並びに統計解析の結果の要約を以下の表に示す。

試験薬と対照薬の TAF、TFV、EVG、COBI、FTC 及びセルトラリンの PK パラメータ推定値の統計学的比較（全 PK 解析対象集団）

	Mean (%CV) by Treatment		
	E/C/F/TAF+Sertraline (Test) (N = 19)	E/C/F/TAF (Reference) (N = 19)	GLSM Ratio (90% CI), %
TAF PK Parameter			
AUC_{last} (ng•h/mL)	254.3 (35.7)	269.7 (38.5)	95.63 (89.18, 102.54)
C_{max} (ng/mL)	287.9 (52.2)	303.9 (61.4)	100.16 (86.45, 116.05)
TFV PK Parameter			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	316.8 (19.9)	311.3 (20.5)	101.80 (99.95, 103.68)
C_{max} (ng/mL)	22.4 (38.6)	19.8 (25.0)	109.94 (100.27, 120.53)
C_{tau} (ng/mL)	10.8 (24.1)	10.7 (25.2)	101.01 (98.91, 103.15)
EVG PK Parameter			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	20,600.2 (19.3)	22,077.5 (20.2)	93.54 (89.46, 97.81)
C_{max} (ng/mL)	1812.1 (17.3)	2112.6 (27.3)	87.50 (82.25, 93.09)
C_{tau} (ng/mL)	346.2 (32.3)	349.1 (37.2)	99.21 (93.45, 105.34)
COBI PK Parameter			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	11,862.1 (28.5)	11,873.4 (28.7)	99.92 (97.00, 102.92)
C_{max} (ng/mL)	1905.8 (20.0)	1804.2 (19.9)	105.67 (101.28, 110.24)
C_{tau} (ng/mL)	26.9 (117.8)	27.8 (97.1)	86.81 (79.41, 94.90)
FTC PK Parameter			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	9186.4 (15.9)	10,935.7 (18.8)	84.35 (81.11, 87.73)
C_{max} (ng/mL)	1922.6 (26.6)	2126.8 (24.8)	89.61 (82.03, 97.90)
C_{tau} (ng/mL)	73.8 (42.3)	77.9 (39.6)	94.15 (89.93, 98.56)
Sertraline PK Parameter			
AUC_{last} (ng•h/mL)	258.3 (25.1)	256.5 (33.6)	109.17 (90.03, 132.37)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	379.7 (29.8)	440.3 (38.7)	93.31 (77.04, 113.00)
C_{max} (ng/mL)	19.4 (25.4)	18.6 (32.5)	113.68 (93.67, 137.98)

E/C/F/TAF 及びセルトラリンの単独投与と比較して、E/C/F/TAF＋セルトラリン併用投与時の TAF、TFV、EVG、COBI、FTC 及びセルトラリンの PK に臨床的に重要な変化は認められなかった。TAF、TFV、EVG、COBI、FTC 及びセルトラリンの PK パラメータの 90% CI は、治験実施計画書で PK の変化がないと規定した 70%～143%の範囲内であり、E/C/F/TAF とセルトラリンを併用投与しても薬物相互作用が生じないことが示唆された。いずれの分析対象物質においても、E/C/F/TAF 及び／又はセルトラリン投与時の曝露量は過去のデータと一致した。これらの試験結果より、E/C/F/TAF とセルトラリン併用投与時の用量調節は不要である。

	結論： • E/C/F/TAF と併用時、セルトラリン投与後のセルトラリンの PK に対する影響は認められなかった。 • セルトラリンと併用時、E/C/F/TAF 投与後の TAF、TFV、EVG、COBI 及び FTC の PK に対する影響は認められなかった。 • 本試験での健康被験者における E/C/F/TAF と SER との併用投与の忍容性は、おおむね良好であった。 • E/C/F/TAF とセルトラリンの併用投与による臨床的に重要な薬物相互作用は認められないことから、E/C/F/TAF とセルトラリンの併用投与時の用量調節の必要はないと考えられた。

2.6.4.4　GS-US-342-1167 試験

GS-US-342-1167 試験	
試験報告書	第 5.3.3.4.12 項
標題	GS-US-342-1167 試験：健康被験者におけるソホスブビル／GS-5816（SOF/VEL）配合錠と抗レトロウイルス薬のエファビレンツ／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（EFV/FTC/TDF）、エムトリシタビン／リルピビリン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（FTC/RPV/TDF）、ドルテグラビル（DTG）又はエルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩（EVG/COBI/FTC/TAF）の薬物動態学的薬物相互作用を評価する第 1 相試験
主要目的	• SOF/VEL と EFV/FTC/TDF、FTC/RPV/TDF、DTG 又は E/C/F/TAF との併用投与時の SOF 及びその代謝物（GS-566500、GS-331007）並びに VEL の PK を評価する。 • EFV/FTC/TDF、FTC/RPV/TDF、DTG 又は E/C/F/TAF と SOF/VEL との併用投与時の COBI、DTG、EFV、EVG、FTC、RPV、TAF 及び／又は TFV の PK を評価する。
試験デザインと対象集団	本試験は健康被験者を対象とした第 1 相、オープンラベル、反復投与、4 コホート試験であり、SOF/VEL と EFV/FTC/TDF、FTC/RPV/TDF、DTG 又は E/C/F/TAF との薬物相互作用の可能性を検討した。適格例を 4 コホートのいずれか 1 つに登録した。 本試験のコホート 1、2 及び 3 では SOF/VEL と EFV/FTC/TDF、FTC/RPV/TDF 又は DTG の薬物相互作用を評価したため、これらのコホートのデータについて詳細は記載しないが、CSR で確認可能である。 **コホート 4：** 被験者を 6 つの投与順（JKL、KLJ、LJK、LKJ、JLK、又は KJL）のいずれか 1 つにランダム割付けし、以下の 3 用法をそれぞれ 4 日間のウォッシュアウト期間を挟んで投与した。 • 用法 J： SOF/VEL（400/100 mg）×1 錠を 1 日 1 回 8 日間、中脂肪食の朝食後に投与 • 用法 K：E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）×1 錠を 1 日 1 回 8 日間、中脂肪食の朝食後に投与 • 用法 L：SOF/VEL（400/100 mg）×1 錠、及び E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）×1 錠を 1 日 1 回 8 日間、中脂肪食の朝食後に投与

	コホート 4 に計 24 例の被験者を登録し、全例を安全性解析対象集団に含めた。コホート 4 の 1 例（1.0%）が本試験を早期に中止した。この被験者は、SOF/VEL（400/100 mg）と E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）を 8 日間投与終了後の Day 8 に、個人的な理由で同意を撤回した（コホート 4、用法 L）。
結果の要約と結論	**薬物動態の結果：** SOF/VEL 又は E/C/F/TAF を単独投与した場合と、SOF/VEL と E/C/F/TAF を併用投与した場合の、TAF、TFV、EVG、COBI、FTC、SOF 及びその代謝物（GS-566500、GS-331007）並びに VEL の PK パラメータの変動の要約を以下の表に示す。

E/C/F/TAF が SOF、GS-566500、GS-331007 及び VEL の PK に及ぼす影響

PK Parameter	GLSM		%GLSM Ratio (90% CI) Test/Reference
	SOF/VEL (Reference, N = 23)	SOF/VEL + E/C/F/TAF (Test, N = 24)	
SOF			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	2601.3	3565.3	137.06 (123.53, 152.07)
C_{max} (ng/mL)	1720.9	2116.0	122.96 (106.59, 141.84)
GS-566500			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	2360.2	2855.1	120.97 (114.74, 127.53)
C_{max} (ng/mL)	523.3	600.0	114.65 (106.78, 123.10)
GS-331007			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	11,657.3	17,234.8	147.85 (143.31, 152.52)
C_{max} (ng/mL)	942.2	1215.6	129.01 (124.81, 133.36)
C_{tau} (ng/mL)	327.5	517.7	158.07 (151.63, 164.78)
VEL			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	4543.1	6808.4	149.86 (135.13, 166.20)
C_{max} (ng/mL)	565.4	736.8	130.30 (117.30, 144.74)
C_{tau} (ng/mL)	73.3	117.3	160.05 (144.05, 177.83)

E/C/F/TAF との併用投与により、SOF の AUC は 37%、GS-331007 の AUC は 48%、GS-331007 の C_{tau} は 58%増加した。E/C/F/TAF と併用投与したときの GS-331007 の曝露量は、LDV/SOF の第 3 相試験で認められた曝露量の範囲内であった。また、軽度の腎機能障害の被験者に SOF を投与したときに認められた曝露量とも同程度であり、このとき用量調節の必要はなかった。

SOF/VEL を単独投与したときと比較して、SOF/VEL と E/C/F/TAF を併用投与すると VEL の曝露量は約 50%増加した。

SOF/VEL が TAF、TFV、EVG、COBI 及び FTC の PK に及ぼす影響

PK Parameter	Mean (%CV) E/C/F/TAF (N = 23)	Mean (%CV) SOF/VEL + E/C/F/TAF (N = 24)	%GLSM Ratio (90% CI)
TAF			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	331.7	289.9	87.39 (81.06, 94.22)
C_{max} (ng/mL)	307.6	244.8	79.57 (67.68, 93.54)
TFV			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	284.5	346.1	121.63 (118.09, 125.28)
C_{max} (ng/mL)	17.1	20.4	119.68 (115.53, 123.98)
C_{tau} (ng/mL)	10.2	12.6	123.44 (119.27, 127.75)
EVG			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	25,213.8	23,700.3	94.00 (88.05, 100.35)
C_{max} (ng/mL)	2166.3	1876.6	86.62 (80.12, 93.66)
C_{tau} (ng/mL)	489.5	528.2[a]	107.92 (97.01, 120.07)
COBI			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	11,197.5	14,597.3	130.36 (122.97, 138.20)
C_{max} (ng/mL)	1607.1	1857.0	115.55 (108.70, 122.83)
C_{tau} (ng/mL)	27.2	55.4[a]	203.45 (166.78, 248.17)
FTC			
AUC_{tau} (ng•h/mL)	11,679.1	11,812.1	101.14 (98.08, 104.29)
C_{max} (ng/mL)	2122.8	2161.2	101.81 (97.39, 106.44)
C_{tau} (ng/mL)	94.0	95.6	101.71 (96.80, 106.88)

a　N = 23

E/C/F/TAF と SOF/VEL を併用投与しても EVG 及び FTC の PK は変動しなかった。EVG 及び FTC の AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} の GLSM の 90% CI は、治験実施計画書で規定した PK に変動なしとする 70%～143%の範囲内であった。E/C/F/TAF と SOF/VEL を併用投与すると、COBI の C_{tau} は増加したが（103%）、AUC_{tau} 又は C_{max} は増加しなかった。E/C/F/TAF と SOF/VEL を併用投与すると、TAF の C_{max} はわずかに減少したが（20%）、AUC_{tau} は減少しなかった。

E/C/F/TAF と SOF/VEL を併用投与しても TFV の PK は変動しなかった。TFV の AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} の GLSM の 90%CI は、プロトコールで規定した PK に変動なしとする 70%～143%の範囲内であった。

結論：

- 安全性及び PK データに基づくと、SOF/VEL と E/C/F/TAF は、いずれの成分も用量調節することなく併用投与可能であると考えられる。
- SOF/VEL は単独投与時も E/C/F/TAF との併用投与時も概して良好な忍容性を示した。試験を通して、死亡、重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象は報告されなかった。コホート 4 の被験者が有害事象により試験を中止することはなかった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　吸収、分布、代謝及び排泄

3.1.1　吸収

3.1.1.1　In Vitro／非臨床試験

吸収について評価した非臨床試験結果の詳細は、「薬物動態試験の概要文」（第 2.6.4 項）に記載した。

3.1.1.2　臨床試験

健康被験者、B 型慢性肝炎被験者及び HIV 感染被験者を対象に、TAF を 8～125 mg の用量で単回投与後及び定常状態の TAF の PK を検討した（要約は 3.2.1 項に示す）。TAF は速やかに吸収され、血漿中濃度の $t_{1/2}$ の中央値は約 0.48 時間であった。

ヒトで TAF の絶対的 BA は評価されていないが、胆管カニューレ挿入イヌに[^{14}C]-TAF を 15 mg/kg で経口投与後の尿及び胆汁への排泄率から算出される吸収率が少なくとも 41%であったこと（第 2.6.4.6.2.1 項）を考慮すると、中程度（約 40%）と予想される。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 と P-gp 阻害剤（COBI 等）を併用投与すると、TAF の吸収率は増加する。TAF は *in vitro* で CYP3A4 によりわずかに代謝されたものの、それ以外の CYP では代謝されなかったため、CYP 誘導剤は TAF の PK に重要な影響を及ぼさないと予想される。P-gp 誘導剤及び阻害剤が TAF の曝露量に及ぼす影響に関する詳細は、3.2.3.2.2 項に記載した。

TAF 25 mg を投与後の TAF の吸収に対する食事の影響は、GS-US-320-1382 試験で評価した（2.6.1.5 項）。空腹時に投与したときと比較して、食後（高脂肪／高カロリー食）では TAF の AUC_{last} は 65%高かった。食事の影響に関する詳細は 3.2.3.1 項に記載した。

3.1.2　分布

3.1.2.1　In Vitro／非臨床試験

TAF の分布について評価した非臨床試験結果の詳細は、「薬物動態試験の概要文」（第 2.6.4 項）に記載した。

3.1.2.2　　臨床試験

ヒトの *ex vivo* 試験結果より、TAF の血漿タンパク結合率は中程度であった。重度の腎機能障害群及び背景が一致する対照群（GS-US-120-0108 試験、2.5.1.1 項）、軽度及び中等度の肝機能障害群及び背景が一致する対照群（GS-US-120-0114 試験、2.5.1.2 項）、並びに GS-US-320-1615 試験（2.5.1.4 項）の正常対照群において、非結合率の平均値は 14%～23%であった。GS-US-320-1615 試験（2.5.1.4 項）において、正常対照群の非結合率の平均値が 19%～22%であったのに対して、重度の肝機能障害群では 35%～40%と約 2 倍高い値を示した。このように TAF の非結合率が高くなったこと、すなわち TAF のタンパク結合率が低下したことは、重度の肝機能障害の特徴であるアルブミン量の低下及び総ビリルビン量の増加、それに伴って薬物の血漿中タンパク結合が阻害されるという知見{36178}と一致した。しかし、重度の肝機能障害の患者においても TAF の有効性は影響を受けないと予想された（3.2.2.5.2 項）。ヒト ADME 試験において、健康被験者を対象に[^{14}C]-TAF を 25 mg で経口投与後、放射能の全血／血漿の割合は、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での放射能の推移に比べて遅いことが示唆された（GS-US-120-0109 試験、2.2.1.2 項）。

血漿以外のコンパートメント（例：脳脊髄液又は生殖管分泌液）への TAF の分布については、臨床では評価されていない。

3.1.3　代謝及び排泄

3.1.3.1　　In Vitro／非臨床試験

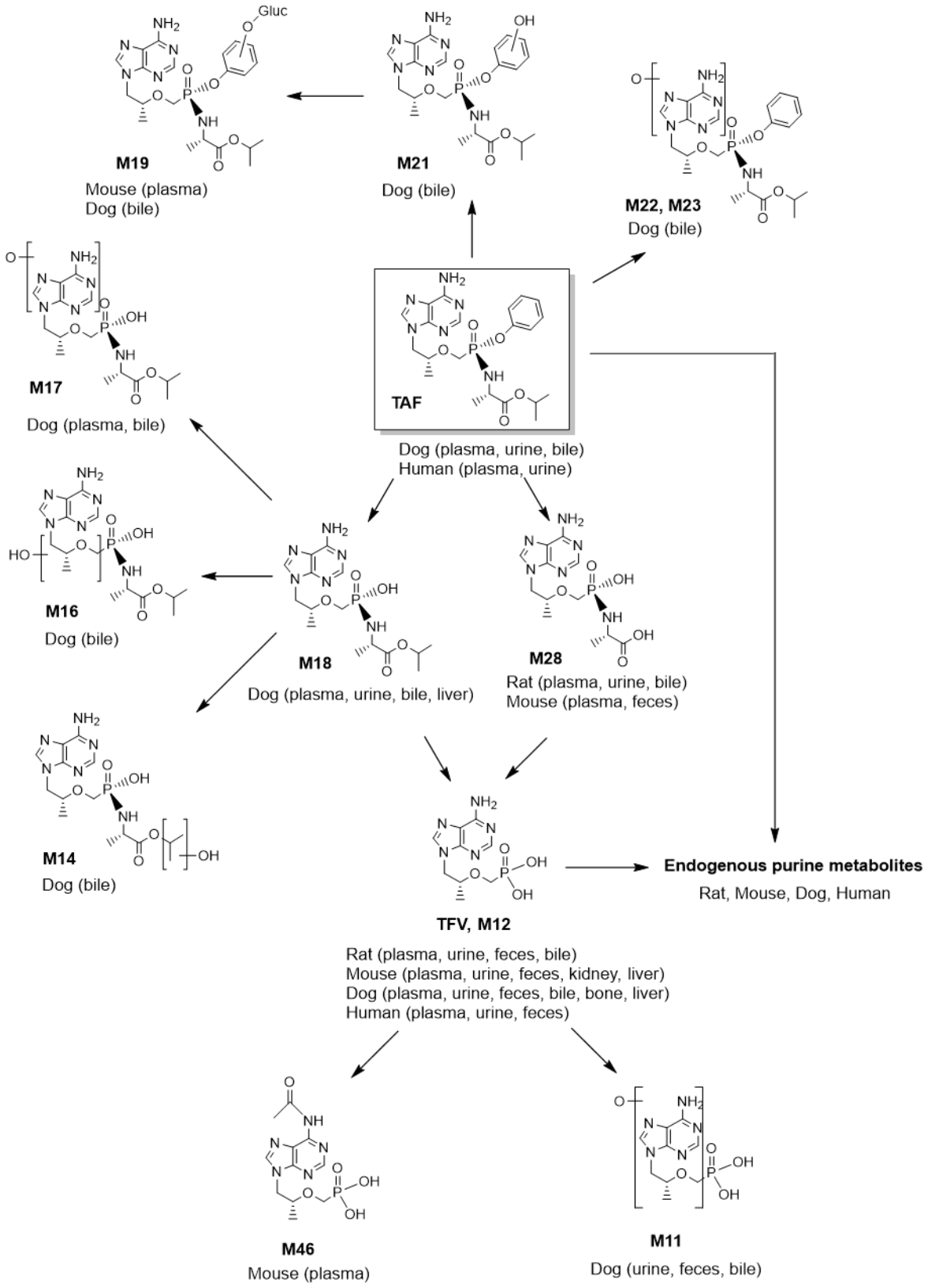
代謝及び排泄について評価した非臨床試験結果の詳細は、「薬物動態試験の概要文」（第 2.6.4 項）に記載した。

マウス、ラット、イヌ及びヒトで TAF の生物学的変換を評価した（図 2.7.2 - 3）。ヒトを含むすべての動物種において、ヒポキサンチン、キサンチン、アラントイン及び尿酸などの内因性プリン代謝物が観察された。ヒト血漿を除いて、すべての動物種の血漿、尿及び糞中における薬物関連物質の大部分を占めたのは TFV であった。ヒト血漿中では尿酸が主代謝物であり、96 時間までの生成量は総 AUC の 73.9%を占めた。ラット胆汁中では M18 が主代謝物であり、胆汁中に回収された総放射能の 63%を占めた。イヌ胆汁中では M18 及びその酸化体 M16 が主代謝物であり、胆汁中に回収された総放射能の 29%及び 38%を占めた。イヌ胆汁中では、様々な酸化代謝物が認められた。ヒト特異的な代謝物は認められなかった。胆管カニューレ挿入イヌでは、高度の放射能が胆汁中に排泄されたことから、胆汁排泄がイヌでの主な排泄経路の一つであることが示された。すべての動物種で高い放射能総回収率が得られた。

TAF は主にヒト初代肝細胞で、カルボキシルエステラーゼ 1（CES1）によって主に加水分解され、TFV へと変換されるが、PBMC 及びその他の HIV 標的細胞では、TAF は主にカテプシン A（CatA）によって TFV へと加水分解される。次に TFV は、細胞内ヌクレオチドキナーゼによっ

てリン酸化され活性代謝物である TFV-DP が生成する。これらの代謝過程は、通常は低親和性／高活性であり、他の生体異物によって容易には阻害されない。

図 2.7.2 - 3.　TAF の推定代謝経路



3.1.3.2　　臨床試験

TAF は、抗ウイルス活性及び臨床的安全性の両方が最大化するようにデザインされた特有の代謝プロファイルを有する。TAF は細胞内酵素によって活性代謝物である TFV-DP に変換される。TDF と比較すると、TAF は血漿中で安定であり、CES1 又は CatA によって活性化されやすいため、より効率的に肝細胞、PBMC（リンパ球及びその他の HIV 標的細胞も含む）及びマクロファージに移行する結果、細胞内 TFV-DP 濃度は高くなり、全身循環中、並びに腎及び骨等の標的外組織への TFV の曝露量は低下する。

GS-US-120-0109 試験では、健康被験者を対象に[^{14}C]-TAF を経口投与後の TAF のマスバランス及び PK を評価した（2.2.1.2 項）。TAF は広範に代謝され（80%超）、主代謝物である TFV として尿及び糞中に排泄される。TAF の TFV への代謝は速やかで、TAF の血漿中 $t_{1/2}$ の中央値は 0.51 時間、TFV の T_{max} の中央値は投与から 3.25 時間後に観察された。TFV の血漿中 $t_{1/2}$ の中央値は 32.37 時間であった。糞及び尿中で最も多く検出されるのは TFV であり、それ以外のすべての代謝物は微量であった（いずれも投与放射能の 2%未満）（2.2.1.2 項）。TAF の未変化体としての尿中排泄はマイナーな経路であった（2%以下）（GS-US-120-0108 試験、2.5.1.1 項）。

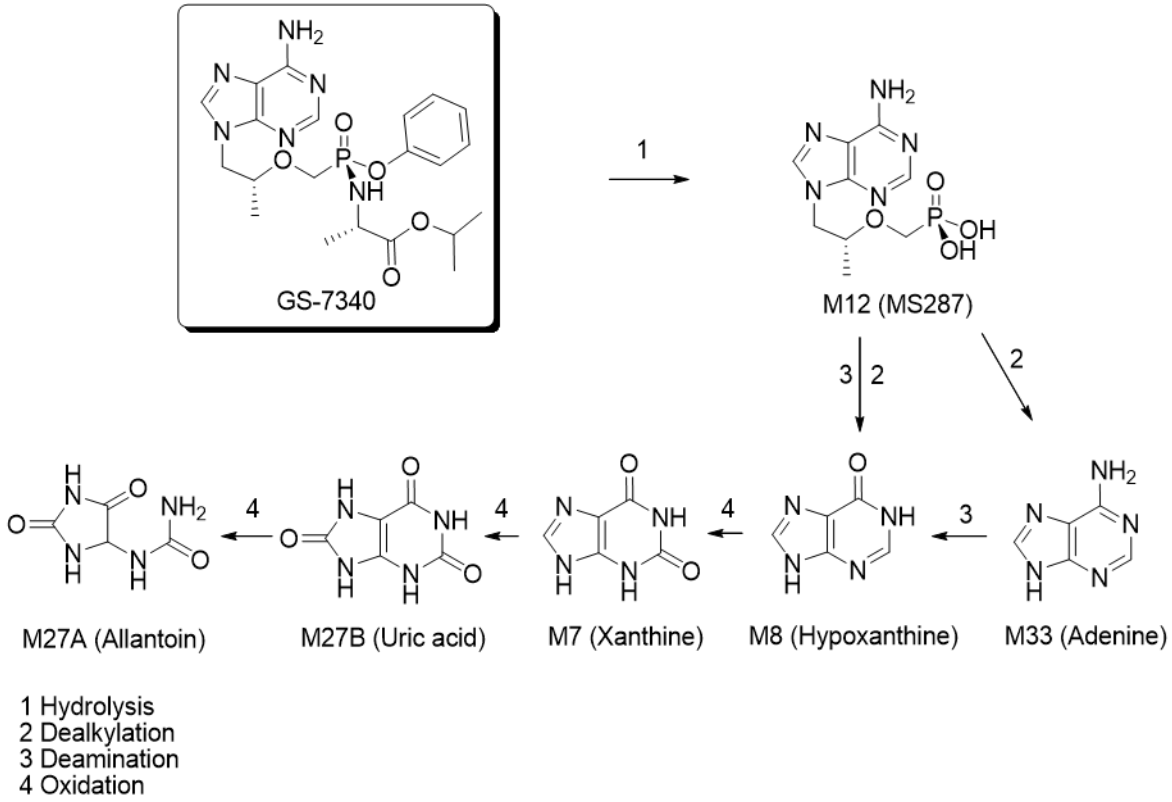
ヒトでのデータは、非臨床で確立された TAF のプロファイルとほぼ一致している。

GS-US-120-0109 試験では、血漿中放射能濃度推移において、2 つの濃度ピークが認められた。最初のピークである投与約 2 時間後には主に TAF として検出され、総放射能の 72.6%を占めた。2 番目のピークである投与約 24～48 時間後では主に尿酸として検出され、総放射能の 97.6%を占めた。

[^{14}C]-TAF の代謝物を検討したところ、TFV 及び尿酸に加えて、キサンチン、ヒポキサンチン、アデニン等の代謝物が微量検出された。これらは内因性プリン代謝物と同一であり、いかなる安全性リスクも生じないと考えられた（2.2.1.2 項）。

ヒトでの[^{14}C]-TAF の推定代謝経路を図 2.7.2 - 4 に示す。TAF は TFV に変換された後、主にプリン代謝経路を介して代謝される。

図 2.7.2 - 4.　　ヒトにおける TAF の推定代謝経路



M12 = TFV
Pathways are proposed based on general knowledge of metabolism and do not imply definitive pathways. Direct experimentation was not performed.
Source: GS-US-120-0109, Appendix 16.1.10, [redacted] Study No. 8264462, Figure 11

3.1.3.3　　シトクロム P450 を介した相互作用

非臨床データを総括すると、TAF によって CYP を介した臨床的に重要な薬物相互作用は生じないと予想される（第 2.6.4 項）。主要なヒト薬物代謝酵素である CYP に対して、TAF が影響を与える可能性については *in vitro* で評価し（AD-120-2003、V990172-104、AD-120-2032 及び AD-120-2004）、臨床的な意義と併せて 3.2.3.2.1 項で考察した。

3.1.3.4　　TAF のヒト薬物トランスポーターに対する基質／阻害作用

トランスポーターの基質となる可能性について評価した結果一覧を表 2.7.2 - 4 に示す。TAF は P-gp の基質であることに加えて（3.1.1.2 項）、乳癌耐性蛋白（BCRP）、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質でもあった。

表 2.7.2 - 4.　TAF 及び TFV に関するトランスポーターの基質としての評価

	Substrate Assessment (yes/no)	
Transporter	**TAF**	**TFV**
P-gp	yes	no
BCRP	yes	no
OATP1B1	yes	ND
OATP1B3	yes	ND
OAT1	no	yes
OAT3	no	yes
OCT1	no	no
OCT2	ND	no
MRP1	ND	no
MRP2	ND	no
MRP4	ND	yes

ND = not determined
Source: m2.6.4

トランスポーターの阻害剤となる可能性について評価した結果一覧を表 2.7.2 - 5 に示す。*In vitro* で臨床濃度付近の TAF 及び TFV は、いずれのトランスポーターも阻害しなかったため、TAF 及び TFV がトランスポーターを介した薬物相互作用によって他剤に影響を与えることはないと考えられた。

表 2.7.2 - 5.　TAF 及び TFV に関するトランスポーターの阻害剤としての評価

	IC_{50} (μM)	
Transporter	**TAF**	**TFV**
P-gp	> 100	> 1000
BCRP	> 100	> 100
BSEP	> 100	> 100
OATP1B1	> 100	> 100
OATP1B3	> 100	> 100
MATE1	> 100	> 300
MATE2-K	ND	ND
OAT1	> 100	33.8[a]
OAT3	> 100	> 1000
OCT1	> 100	> 100
OCT2	> 100	> 300
MRP1	ND	> 500
MRP2	ND	> 100
MRP4	ND	> 1000[b]

a　Binding constant for uptake into CHO cells {2520}.
b　{10260}
Source: m2.6.4

3.2　薬物動態

3.2.1　薬物動態学的プロファイル

3.2.1.1　単回及び反復投与後の薬物動態

3.2.1.1.1　単回及び反復投与後の TAF 及び TFV の薬物動態

これまでに、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て、TAF を 8～125 mg の用量で単回及び反復投与したときの TAF 並びにその主代謝物である TFV の PK プロファイルが検討されている。概して、検討された用量範囲では、空腹時及び食後ともに、TAF はほぼ用量依存的であり、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（GS-US-320-0101 試験、2.4.1.1 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、通常、血漿中 TAF 濃度は投与から約 8 時間後には BLQ となる。TAF の主代謝物である TFV は、TAF 投与直後から血漿中に認められ、緩やかに消失し、血漿中 $t_{1/2}$ の中央値は 41.02 時間であった（GS-US-292-0103 試験、第 2.7.1.2.1 項、表 2.7.2 - 7）。

目標とする曝露量を得られる用量として TAF 25 mg を選択した後、健康被験者を対象として FTC+TAF 25 mg を単回及び反復投与後（Day 1 及び Day 12）の TAF 及び TFV の PK を評価する相対的 BA 試験を実施した（GS-US-292-0103 試験、第 2.7.1.2.1 項）。単回及び反復投与後の TAF の曝露量の平均値は Day 1 と Day 12 で類似しており（表 2.7.2 - 6）、反復投与後の TFV の平均曝露量（AUC_{tau}）は単回投与後の TFV の平均曝露量（AUC_{inf}）から予測される通りであった（表 2.7.2 - 7）。

表 2.7.2 - 6.　GS-US-292-0103 試験：健康被験者を対象として、FTC+TAF を単回及び反復投与後の TAF の PK

TAF PK Parameter	FTC+TAF 25 mg	
	Day 1 (Single Dose) (N = 9)	Day 12 (Multiple Dose) (N = 19)
AUC (ng•h/mL)[a]	235.7 (29.2)	278.2 (28.8)
C_{max} (ng/mL)	158.8 (28.2)	179.5 (33.9)

a　For TAF, AUC represents AUC_{last} on Days 1 and 12.
Data are presented as mean (%CV).
Source: GS-US-292-0103, Section 10.1, Tables 10-1 and 10-2

表 2.7.2 - 7.　GS-US-292-0103 試験：健康被験者を対象として、FTC+TAF を単回及び反復投与後の TFV の PK

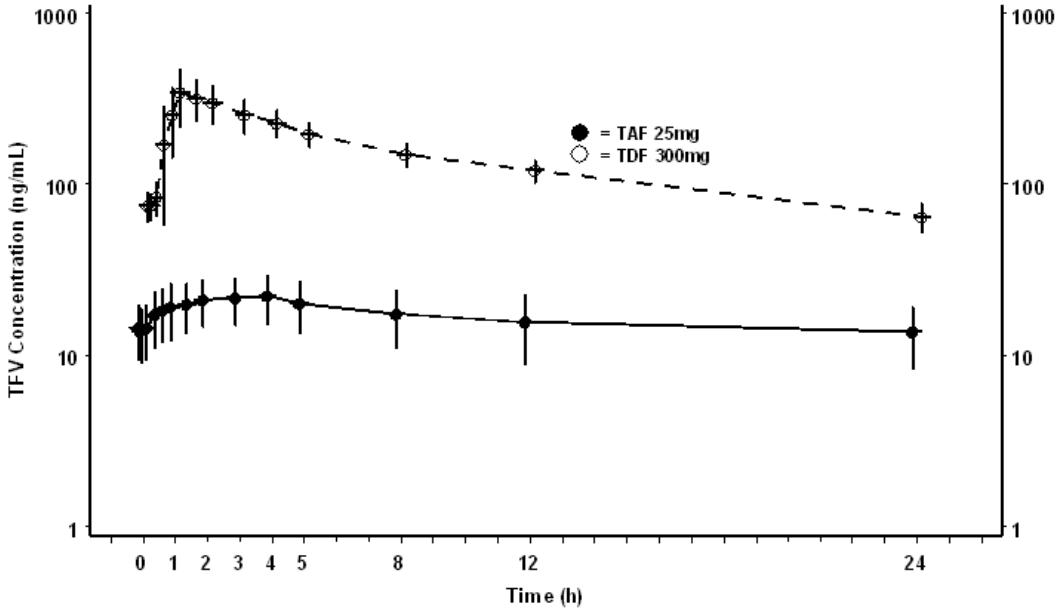
TFV PK Parameter	FTC+TAF 25 mg	
	Day 1 (Single Dose) (N = 9)	Day 12 (Multiple Dose) (N = 19)
AUC (ng•h/mL)[a]	233.5 (19.7)	265.9 (22.2)
C_{max} (ng/mL)	8.6 (20.4)	19.2 (76.0)
C_{tau} (ng/mL)[b]	3.0 (16.6)	9.2 (23.5)
$t_{1/2}$ (h)	-	41.02 (39.00, 51.73)

a　For TFV, AUC represents AUC_{inf} on Day 1 and AUC_{tau} on Day 12.
b　C_{tau} represents the concentration at the end of the dosing interval for Days 1 and 12
Data are presented as mean (%CV), except $t_{1/2}$ which are presented as median (Q1, Q3)
Source: GS-US-292-0103, Section 10.1, Tables 10-4 and 10-5 and Section 15.1, Table 4.2.4

3.2.1.1.2　B 型慢性肝炎被験者に TAF 又は TDF を投与後の TFV 及び TFV-DP の薬物動態

第 3 相試験である GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験の PK サブスタディーのデータをプールした結果、TAF の AUC_{last} の平均値（%CV）は 215.5 ng•h/mL（66.6%）であった（表 2.7.2 - 11）。B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF 25 mg 投与後の血漿中 TFV 濃度及び細胞中 TFV-DP 濃度を、TDF 300 mg 投与時と直接比較した。TDF と比較して TAF では、血漿中 TFV 濃度は約 89%低下し（図 2.7.2 - 5 及び表 2.7.2 - 8）、活性リン酸化代謝物である TFV-DP の細胞中濃度は顕著に高くなり（表 2.7.2 - 8）、既に確立されているデータと一致した。

図 2.7.2 - 5.　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF 又は TDF を投与後の血漿中 TFV 濃度推移（平均値±SD）（第 3 相試験をプールした結果）（PK サブスタディー解析対象集団）（片対数目盛り）



For each subject in the PK substudy, intensive PK sampling was performed once at either of the Week 4, 8, or 12 visits.
Source: TAF Week 48, Request 7633 Figure 1

表 2.7.2 - 8.　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF 又は TDF を投与後の血漿中 TFV 及び細胞内中 TFV-DP の PK パラメータの統計学的比較（第 3 相試験をプールした結果）（PK サブスタディー解析対象集団）

	GLSMs by Treatment		GLSM Ratio (%)	90% CI (%)
	TAF 25 mg	TDF 300 mg		
TFV PK Parameter	**N = 8**	**N = 8**	11.47	9.01, 14.60
TFV AUC_{tau} (ng•h/mL)	381.1	3322.6		
Intracellular TFV-DP PK Parameter	**N = 5**	**N = 5**	755.18	182.71, 3121.27
TFV-DP Trough Concentration (ng/million cells)	0.0771	0.0102		

Source: TAF Week 48, Request 7633 Table 10

3.2.1.1.3　日本人被験者に TAF を単回投与後の薬物動態

第 1 相試験である GS-US-320-1228 試験の日本人被験者集団において、TAF の PK は特徴付けられた。日本人被験者及び非日本人被験者を対象に TAF 25 mg を単回投与したときの TAF の PK パラメータを表 2.7.2 - 9 に示した。概して、TAF 25 mg 投与後の TAF の PK は日本人と非日本人の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。

表 2.7.2 - 9.　GS-US-320-1228 試験：TAF を単回投与後の血漿中 TAF の PK パラメータの統計学的要約

TAF PK Parameter	Japanese Subjects (N = 10) Mean (%CV)	Non-Japanese Subjects (N = 10) Mean (%CV)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	213 (46)	192 (58)[a]
AUC_{last} (ng•h/mL)	211 (46)	177 (63)
C_{max} (ng/mL)	165 (57)	145 (79)

a　N = 9 for AUC_{inf}
Source: GS-US-320-1228 CSR, Section 15.1, Table 4.1.

3.2.1.2　母集団薬物動態

第 1 相試験及び第 3 相試験において、健康被験者、B 型慢性肝炎被験者及び HIV 感染被験者を対象に TAF 又は F/TAF を投与後の血漿中 TAF 及びその主代謝物である TFV 濃度を記述する予測モデルを確立するために、母集団 PK モデリングが実施された。解析に用いた試験の一覧を表 2.7.2 - 10 に示す（TFV の PK が得られた 1462 例からなるデータセットで構成された）。TAF 25 mg 錠単剤投与時と F/TAF（200/25 mg）投与時の TAF の曝露量は同程度であったため、母集団 PK モデリングを実施するために TAF 又は F/TAF を投与された被験者のデータを統合した（3.2.1.2.1 項）。さらに、本母集団 PK モデルを用いて、血漿中濃度に影響を及ぼす共変量［食事の影響、体重、年齢、性別、人種、腎及び肝機能、併用投与した抗レトロウイルス薬（ARV）の影響、集団（健康被験者 vs B 型慢性肝炎又は HIV 被験者、未治療 vs 既治療被験者）］を同定した。これらの解析は、TAF 及び F/TAF の臨床開発プログラムの複数試験において多数回採血又は少数回採血により採取した PK 検体を用いて実施し、TAF 又は F/TAF を投与したときの TAF の全体的な臨床薬理の理解に利用された。NONMEM Version 7.3 を用いた混合効果モデルを適用した、母集団 PK 解析結果を本章に示す。さらに、内因性要因に関連する母集団 PK 解析結果は 3.2.2 項に示す。

母集団 PK モデルに関する詳細は、TAF 及び F/TAF の母集団 PK 解析報告書（第 5.3.3.5.2 項）に記載した。

表 2.7.2 - 10.　TAF の母集団 PK 解析に用いた試験

Study	Phase	Population	Sampling (Intensive/Sparse)
GS-US-120-0107	1	Healthy	Intensive
GS-US-120-0108	1	Healthy	Intensive
GS-US-120-0109	1	Healthy	Intensive
GS-US-120-0117	1	Healthy	Intensive
GS-US-120-0118	1	Healthy	Intensive
GS-US-292-0101	1	Healthy	Intensive
GS-US-320-1228	1	Healthy	Intensive
GS-US-120-0104	1	HIV-infected	Intensive, sparse
GS-US-311-1089	3	HIV-infected	Sparse
GS-US-320-0101	1b	Subjects with CHB	Intensive, sparse
GS-US-320-0108	3	Subjects with CHB	Intensive[a], sparse
GS-US-320-0110	3	Subjects with CHB	Intensive[a], sparse

a　Intensive PK sampling was conducted in PK substudies.
Source: Population PK Report of TAF and F/TAF

TAF

TAF の PK を最もよく記述する母集団最終モデルは、0 次吸収及び 1 次吸収が連続する 2-コンパートメントモデルであった。代表的には TAF の CL/F は 149 L/h、見かけの中央コンパートメントの分布容積（V_c/F）は 88.9 L、末梢コンパートメントの分布容積（V_p/F）は 8.28 L と推定された。TAF の吸収速度は 6.24 h^{-1} と推定され、ラグタイムはなかった。

最終モデルに組み込まれた共変量は、投与条件（すなわち、絶食下 vs 食後）、ATV+RTV 及び LPV/r との併用投与の影響、疾病状態及び性別であった。

この母集団最終 PK モデルにより TAF の PK は十分に特徴付けられ、TAF の曝露に臨床的に重要な影響を及ぼす共変量はないと考えられた。

試験間で TAF の曝露（AUC）の被験者間変動が異なっていたが、これは多数回の検体採取か、あるいは少数回の検体採取かに依存すると考えられた（第 1 相試験では%CV が 32%～48%、GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験では%CV が 58%～71%）。

TFV

TAF の主代謝物である TFV の PK を最もよく記述する母集団最終モデルは、0 次吸収及び 1 次吸収が連続する 2-コンパートメントモデルであった。代表的には TFV の CL/F は 75.6 L/h、V_c/F は 3810 L、V_p/F は 2690 L と推定された。TFV の吸収速度は 3.58 h^{-1} と推定され、ラグタイムはなかった。

最終モデルに組み込まれた共変量は、投与条件（すなわち、絶食下 vs 食後）、ATV+RTV、LPV/r 及び DRV+RTV との併用投与の影響、$eGFR_{CG}$、疾病状態（健康被験者 vs 既治療の B 型慢

性肝炎被験者 vs その他の被験者）、性別及び黒人であった。統計学的に有意な共変量によって TFV の曝露量は変動するが、その割合は 32%未満であったため、これらの変化は臨床的に重要ではないと考えられた。

この母集団最終 PK モデルにより TFV の PK は十分に特徴付けられ、TFV の曝露に臨床的に重要な影響を及ぼす共変量はないと考えられた。

試験間で TFV の曝露（AUC）の被験者間変動が異なっていたが、これは多数回の検体採取か、あるい少数回の検体採取かに依存すると考えられた（第 1 相試験では%CV が 20%～65%、GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験では%CV が 29%～36%）。

TAF 及び TFV の母集団 PK に関する詳細は、TAF 及び F/TAF の母集団 PK 解析報告書に記載した。

3.2.1.2.1　健康被験者、B 型慢性肝炎被験者及び HIV 感染被験者での曝露量の比較

母集団 PK モデルによって解析した、TAF 又は F/TAF を投与後の TAF の PK は、十分に特徴付けされていた E/C/F/TAF を投与後の TAF の PK とほぼ一致していた（TAF の母集団 PK 解析報告書、第 5.3.3.5.1 項）。母集団 PK 解析の結果、疾病状態は共変量として最終モデルに組み込まれたが、共変量による TAF 及び TFV の曝露量の変動は 40%未満であったため、臨床的には重要でないと考えられた（TAF 及び F/TAF の母集団 PK 解析報告書）。したがって、健康被験者と B 型慢性肝炎被験者で TAF 及び TFV の曝露量の範囲は同程度であった（表 2.7.2 - 11 及び表 2.7.2 - 12）。これらのデータは、HIV 感染被験者において確立された TAF の PK［TAF の AUC_{tau} の平均値（%CV）：206 ng•h/mL（71.8%）、TFV の AUC_{tau} の平均値（%CV）：293 ng•h/mL（27.4%）］ともほぼ一致した（TAF の母集団 PK 解析報告書）。さらに、TFV の曝露量の範囲は、B 型慢性肝炎被験者、HIV 感染被験者及び腎機能が正常な被験者を対象に TDF 300 mg を投与した過去の試験で観察された曝露量（3300 ng•h/mL）より低かった{35559}, {34210}。

表 2.7.2 - 11.　母集団 PK 解析：TAF を 1 日 1 回投与後の被験者集団別の定常状態における TAF の PK パラメータの推定値の要約

	TAF	
TAF PK Parameter	**Healthy Subjects (N = 144)[a]**	**Subjects with CHB (N = 698)[b]**
AUC_{tau} (ng•h/mL)	204.5 (35.7)	215.5 (66.6)
C_{max} (ng/mL)	133.1 (50.4)	177.6 (53.4)

a　Subjects from Studies GS-US-120-0107, GS-US-120-0108, GS-US-120-0109, GS-US-120-0117, GS-US-120-0118, GS-US-320-1228, and GS-US-292-0101
b　Subjects from Studies GS-US-320-0108 and GS-US-320-0110
Data are presented as mean (%CV).
Source: Population PK Report of TAF and F/TAF

表 2.7.2 - 12.　母集団 PK 解析：TAF を 1 日 1 回投与後の被験者集団別の定常状態における TFV の PK パラメータの推定値の要約

TFV PK Parameter	TAF	
	Healthy Subjects (N = 144)[a]	Subjects with CHB (N = 856)[b]
AUC_{tau} (ng•h/mL)	267.3 (23.4)	321.9 (31.5)
C_{max} (ng/mL)	15.9 (25.4)	17.2 (35.2)
C_{min} (ng/mL)	8.7 (24.8)	11.4 (33.0)

a　Subjects from Studies GS-US-120-0107, GS-US-120-0108, GS-US-120-0109, GS-US-120-0117, GS-US-120-0118, GS-US-320-1228, and GS-US-292-0101
b　Subjects from Studies GS-US-320-0108 and GS-US-320-0110
Data are presented as mean (%CV).
Source: Population PK Report of TAF and F/TAF

3.2.1.2.2　日本人集団、非日本人集団及び全体集団での曝露量の比較

第 3 相試験（GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験）の集団をプールした母集団 PK 解析に基づくと、TAF 及び TFV の曝露量は日本人集団と非日本人集団で同程度であり、全体集団における TAF 及び TFV の曝露量の範囲内であった（表 2.7.2 - 13 及び表 2.7.2 - 14）。

表 2.7.2 - 13.　母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に TAF を 1 日 1 回投与後の定常状態における TAF の PK パラメータの推定値の要約

TAF PK Parameter	TAF		
	Japan Population (N = 49)	Non-Japan Population (N = 649)	Overall Population (N = 698)
AUC_{tau} (ng•h/mL)	213.8 (58.4)	215.7 (67.3)	215.5 (66.6)
C_{max} (ng/mL)	176.5 (44.2)	177.7 (54.1)	177.6 (53.4)

Subjects from Studies GS-US-320-0108 and GS-US-320-0110
Data are presented as mean (% coefficient of variation [CV]).
Source: TAF Integrated PK/PD, Table 1.1; TAF Integrated Japan PK/PD, Table 1.1.jnj

表 2.7.2 - 14.　母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に TAF を 1 日 1 回投与後の定常状態における TFV の PK パラメータの推定値の要約

TFV PK Parameter	TAF		
	Japan Population (N = 55)	Non-Japan Population (N = 801)	Overall Population (N = 856)
AUC_{tau} (ng•h/mL)	363.2 (27.7)	319.0 (31.7)	321.9 (31.5)
C_{max} (ng/mL)	19.5 (30.2)	17.0 (35.4)	17.2 (35.2)
C_{tau} (ng/mL)	12.9 (28.5)	11.3 (33.2)	11.4 (33.0)

Subjects from Studies GS-US-320-0108 and GS-US-320-0110
Data are presented as mean (%CV).
Source: Source: TAF Integrated PK/PD, Table 1.2; TAF Integrated Japan PK/PD, Table 1.2.jnj

3.2.2　内因性要因

3.2.2.1　　性別

TAF 及び TFV の母集団 PK 解析に用いた第 1 相試験及び第 3 相試験をプールした集団（TFV の PK が得られた 1462 例からなるデータセットで構成された）において、被験者の 32%が女性であった（TAF 及び F/TAF の母集団 PK 解析報告書）。

TAF 及び TFV

母集団 PK 解析の結果、最終モデルでも性別は共変量として組み込まれたが（TAF 及び F/TAF の母集団 PK 解析報告書）、共変量による TAF 及び TFV の曝露量の変動は 40%未満であったため、臨床的に重要ではないと考えられた。

さらに、表 2.7.2 - 15 及び表 2.7.2 - 16 で示す通り、女性における TAF 及び TFV の総曝露量は男性で認められた曝露量の範囲内であり、TAF の開発プログラムで認められた安全かつ有効な曝露量の範囲内でもあった（3.3 項）。

表 2.7.2 - 15.　母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF を 1 日 1 回投与後の性別の TAF の PK パラメータの推定値の要約

TAF PK Parameter	TAF	
	Male (N = 434)	Female (N = 264)
AUC_{tau} (ng•h/mL)	183.9 (44.8)	267.5 (74.0)
C_{max} (ng/mL)	151.8 (47.2)	220.2 (50.8)

Data are presented as mean (%CV).
Source: Population PK Report of TAF and F/TAF and TAF Week 48, Request 7633 Table 9.1

表 2.7.2 - 16.　母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF を 1 日 1 回投与後の性別の TFV の PK パラメータの推定値の要約

	TAF	
TFV PK Parameter	**Male (N = 535)**	**Female (N = 321)**
AUC_{tau} (ng•h/mL)	301.1 (31.5)	356.4 (28.8)
C_{max} (ng/mL)	16.1 (37.1)	19.0 (30.2)
C_{min} (ng/mL)	10.7 (33.0)	12.7 (30.4)

Data are presented as mean (%CV).
Source: Population PK Report of TAF and F/TAF and TAF Week 48, Request 7633 Table 9.7

3.2.2.2　　体重／体表面積

母集団 PK 解析で共変量を評価する中で、体重及び体表面積の影響を考慮した。

TAF 及び TFV の母集団 PK 解析に用いた第 1 相試験及び第 3 相試験をプールした集団（TFV の PK が得られた 1462 例からなるデータセットで構成された）において、体重の中央値（範囲）は 72 kg（35 kg～168 kg）であった（TAF 及び F/TAF の母集団 PK 解析報告書）。

TAF 及び TFV

母集団 PK 解析の結果、体重は TAF 及び TFV の曝露量に影響を及ぼさず、統計学的に有意な、又は臨床的に重要な共変量ではなかった（表 2.7.2 - 17 及び表 2.7.2 - 18）。さらに、体表面積は TAF 及び TFV の曝露量に影響を及ぼさず、統計学的に有意な、又は臨床的に重要な共変量ではなかった（TAF 及び F/TAF の母集団 PK 解析報告書）。

表 2.7.2 - 17.　母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF を 1 日 1 回投与後の体重範囲別の TAF の PK パラメータの推定値の要約

	TAF			
TAF PK Parameter	**Weight ≤ 57 kg (N = 183)**	**57 < Weight ≤ 67 kg (N = 175)**	**67 < Weight ≤ 75 kg (N = 168)**	**Weight > 75 kg (N = 172)**
AUC_{tau} (ng•h/mL)	262.9 (84.0)	203.0 (58.1)	199.9 (46.7)	193.2 (40.6)
C_{max} (ng/mL)	209.1 (57.7)	162.9 (48.1)	169.9 (53.0)	166.7 (44.8)

Data are presented as mean (%CV).
Source: TAF Week 48, Request 7633 Table 9.2

表 2.7.2 - 18.　母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF を 1 日 1 回投与後の体重範囲別の TFV の PK パラメータの推定値の要約

TFV PK Parameter	TAF			
	Weight ≤ 57 kg (N = 219)	57 < Weight ≤ 67 kg (N = 216)	67 < Weight ≤ 75 kg (N = 204)	Weight > 75 kg (N = 217)
AUC_{tau} (ng•h/mL)	367.8 (27.9)	332.9 (30.7)	308.1 (32.6)	277.4 (27.7)
C_{max} (ng/mL)	19.6 (30.0)	17.6 (32.4)	16.6 (41.6)	15.0 (31.3)
C_{min} (ng/mL)	13.1 (29.1)	11.9 (32.1)	10.9 (34.4)	9.8 (29.0)

Data are presented as mean (%CV).
Source: TAF Week 48, Request 7633 Table 9.8

3.2.2.3　人種／民族性

TAF 及び TFV

母集団 PK 解析の中で、人種は B 型慢性肝炎被験者の TAF の曝露量に影響を及ぼさず、統計学的に有意な、又は臨床的に重要な共変量ではなかった（表 2.7.2 - 19）。

表 2.7.2 - 19.　母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF を 1 日 1 回投与後の人種別の TAF の PK パラメータの推定値の要約

TAF PK Parameter	TAF			
	Asian (N = 561)	White (N = 127)	Black (N = 5)	Other (N = 5)
AUC_{tau} (ng•h/mL)	216.7 (70.8)	209.2 (41.5)	177.3 (26.6)	280.0 (81.5)
C_{max} (ng/mL)	176.8 (54.2)	182.5 (50.4)	158.3 (36.3)	168.7 (70.8)

Data are presented as mean (%CV).
Source: Population PK Report of TAF and F/TAF and TAF Week 48, Request 7633 Table 9.3

母集団 PK 解析の結果、最終モデルでも人種（黒人 vs 非黒人）は TFV に対する共変量として組み込まれたが（TAF 及び F/TAF の母集団 PK 解析報告書）、共変量による TFV の曝露量の変動は 40%未満であったため、臨床的に重要ではないと考えられた。黒人及びその他のサブグループの例数は少ないが、TFV の曝露量の範囲は人種間で同程度であり（表 2.7.2 - 20）、過去の試験における、B 型慢性肝炎被験者、HIV 感染被験者及び腎機能正常の被験者を対象に TDF 300 mg を投与後の TFV の曝露量（3300 ng•h/mL）をはるかに下回った{35559}, {34210}。

表 2.7.2 - 20.　母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF を 1 日 1 回投与後の人種別の TFV の PK パラメータの推定値の要約

TFV PK Parameter	TFV			
	Asian (N = 680)	White (N = 165)	Black (N = 6)	Other (N = 5)
AUC_{tau} (ng•h/mL)	329.9 (30.3)	296.0 (34.3)	205.1 (9.0)	228.7 (46.1)
C_{max} (ng/mL)	17.7 (34.3)	15.7 (36.8)	11.1 (15.0)	12.2 (45.4)
C_{min} (ng/mL)	11.7 (31.7)	10.5 (36.0)	7.0 (6.4)	7.9 (48.1)

Data are presented as mean (%CV).
Source: Population PK Report of TAF and F/TAF and TAF Week 48, Request 7633 Table 9.9

3.2.2.4　　年齢

TAF 及び TFV の母集団 PK 解析に用いた第 1 相試験及び第 3 相試験をプールした集団（TFV の PK が得られた 1462 例からなるデータセットで構成された）において、年齢の中央値（範囲）は 41 歳（18 歳～78 歳）であり、195 例が 50 歳以上であった（TAF 及び F/TAF の母集団 PK 解析報告書、TAF Week 48, Request 7633 Table 9.10）。

TAF 及び TFV

母集団 PK 解析の結果、年齢は B 型慢性肝炎被験者の TAF 又は TFV の曝露量に影響を及ぼさず、統計学的に有意な、又は臨床的に重要な共変量ではなかった（表 2.7.2 - 21 及び表 2.7.2 - 22）。年齢はしばしば腎機能と相関し、$eGFR_{CG}$ で補正しないときに年齢が TFV の曝露量に影響を及ぼすことが明らかになっているので、TAF の PK に及ぼす年齢と $eGFR_{CG}$ の影響の詳細については、母集団 PK 解析報告書に記載した（TAF の母集団 PK 解析報告書、TAF 及び F/TAF の母集団 PK 解析報告書）。

表 2.7.2 - 21.　母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF を 1 日 1 回投与後の年齢グループ別の TAF の PK パラメータの推定値の要約

Age Group	TAF	
	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)
18 to < 50 Years of Age (N = 537)	212.6 (68.6)	177.1 (53.0)
≥ 50 Years of Age (N = 161)	225.5 (60.5)	179.4 (55.0)

Data are presented as mean (%CV).
Source: TAF Week 48, Request 7633 Table 9.4

表 2.7.2 - 22.　母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF を 1 日 1 回投与後の年齢グループ別の TFV の PK パラメータの推定値の要約

Age Group	TAF		
	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)
18 to < 50 Years of Age (N = 661)	308.2 (29.9)	16.5 (35.0)	10.9 (31.1)
≥ 50 Years of Age (N = 195)	368.3 (31.9)	19.5 (33.0)	13.2 (33.6)

Data are presented as mean (%CV).
Source: TAF Week 48, Request 7633 Table 9.10

3.2.2.5　末端器官障害

3.2.2.5.1　腎機能障害

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 をシミュレーションした結果より、腎機能が正常な B 型慢性肝炎被験者、腎機能障害（軽度、中等度、重度）、又は透析を必要とする ESRD の被験者に対しても、TAF の 1 日 1 回投与の用量調節の必要性はないことが支持された。

重度腎機能障害の被験者（$eGFR_{CG}$ が 15～29 mL/min として定義、透析の有無を問わない）、及び年齢並びに性別といった背景を一致させた腎機能が正常な被験者（$eGFR_{CG}$≥ 90 mL/min）に TAF を単回投与後の TAF 及び TFV の PK を評価する、オープンラベル試験が実施された（GS-US-120-0108 試験、2.5.1.1 項）。

TAF

重度腎機能障害の被験者における TAF の曝露量（AUC_{inf}）は、年齢及び性別といった背景を一致させた腎機能正常の被験者と比較して 1.9 倍高かった（表 2.7.2 - 23）。

表 2.7.2 - 23.　GS-US-120-0108 試験：重度腎機能障害の被験者及び腎機能正常の被験者の TAF の PK パラメータの推定値の統計学的比較

TAF PK Parameter	Mean (%CV)		GLSM Ratio (90% CI), %
	Test Severe Renal Impairment (N = 14)	Reference Normal Renal Function (N = 13)	
AUC_{inf} (ng•h/mL)	513.2 (47.3)	267.3 (49.2)	191.89 (137.81, 267.18)
AUC_{last} (ng•h/mL)	510.6 (47.4)	265.9 (49.5)	192.26 (137.81, 268.21)
C_{max} (ng/mL)	363.7 (65.7)	198.8 (62.1)	179.43 (123.73, 260.20)

Source: GS-US-120-0108, Section 15.1, Tables 4.1 and 6.1

さらに、第 3 相試験において、B 型慢性肝炎被験者を対象に TAF を投与した被験者のデータをプールした母集団 PK 解析に基づくと、ベースライン時の $eGFR_{CG}$ は TAF の PK に影響を及ぼす統計学的に有意な、又は臨床的に重要な共変量ではなかった（表 2.7.2 - 24）（TAF 及び F/TAF の母集団 PK 解析報告書）。これは、軽度から中等度の腎機能障害を有する HIV 感染被験者を対象に検討した試験も含まれる E/C/F/TAF 開発プログラムにおいて特徴付けされた TAF の PK プロファイルとも一致する（TAF の母集団 PK 解析報告書）。したがって、$eGFR_{CG}$ は TAF に対しては共変量ではなく、様々な程度の腎機能障害の被験者（透析を必要とする ESRD の被験者も含む）を対象に TAF を投与しても、臨床的に重要な曝露量の変動は生じないと予想される。

表 2.7.2 - 24.　母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF を 1 日 1 回投与後のベースラインの腎機能別の TAF の PK パラメータの推定値の要約

	TAF		
TAF PK Parameter	**30 ≤ $eGFR_{CG}$ < 60 mL/min (N = 4)[a]**	**60 ≤ $eGFR_{CG}$ < 90 mL/min (N = 162)**	**$eGFR_{CG}$ ≥ 90 mL/min (N = 532)**
AUC_{tau} (ng•h/mL)	266.4 (58.8)	234.0 (64.3)	209.5 (67.4)
C_{max} (ng/mL)	260.8 (63.9)	184.8 (52.6)	174.9 (53.4)

a　All subjects in Studies GS-US-320-0108 and GS-US-320-0110, had $eGFR_{CG}$ > 50 mL/min at screening.
Data are presented as mean (%CV).
Source: Population PK Report of TAF and F/TAF and TAF Week 48, Request 7633 Table 9.5

TFV

TFV が腎臓で排泄されることと一致して、重度腎機能障害の被験者を対象に、TAF を単回投与後の TFV の曝露量（AUC_{inf}）は、年齢及び性別といった背景を一致させた腎機能正常の被験者と比較して 5.7 倍高かった（表 2.7.2 - 25、GS-US-120-0108 試験）。本試験で認められた TFV の曝露量は、腎機能が正常な被験者を対象に TDF 300 mg を投与した過去の試験で観察された TFV の曝露量（3300 ng•h/mL）より低かった{35559}, {34210}。

表 2.7.2 - 25.　GS-US-120-0108 試験：重度腎機能障害の被験者及び腎機能正常の被験者の TFV の PK パラメータの推定値の統計学的比較

	Mean (%CV)		
TFV PK Parameter	**Test Severe Renal Impairment (N = 14)**	**Reference Normal Renal Function (N = 13)**	**GLSM Ratio (90% CI), %**
AUC_{inf} (ng•h/mL)	2073.8 (47.1)	342.6 (27.2)	573.76 (457.21, 720.01)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1694.9 (43.1)	298.0 (26.1)	545.91 (442.82, 672.99)
C_{max} (ng/mL)	26.4 (32.4)	9.5 (36.5)	279.31 (231.48, 337.02)

Source: GS-US-120-0108, Section 15.1, Tables 4.2 and 6.1

B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF を投与した第 3 相試験からプールしたデータについて母集団 PK 解析した結果に基づくと、ベースラインの $eGFR_{CG}$ は TFV の PK に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量であった（TAF 及び F/TAF の母集団 PK 解析報告書）。この結果は、TFV が主に腎臓から排泄されることから予想される通りであった。腎機能が正常な B 型慢性肝炎患者と比較して、ベースラインの $eGFR_{CG}$ が低い B 型慢性肝炎被験者の TFV の曝露量は高いが（表 2.7.2 - 26）、$eGFR_{CG}$ が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の B 型慢性肝炎被験者に TAF を投与したときの TFV の AUC_{tau}（515.8 ng•h/mL）は、腎機能が正常な被験者に TDF 300 mg を投与した過去の試験で観察された TFV の曝露量（3300 ng•h/mL）より低かった{35559}, {34210}。

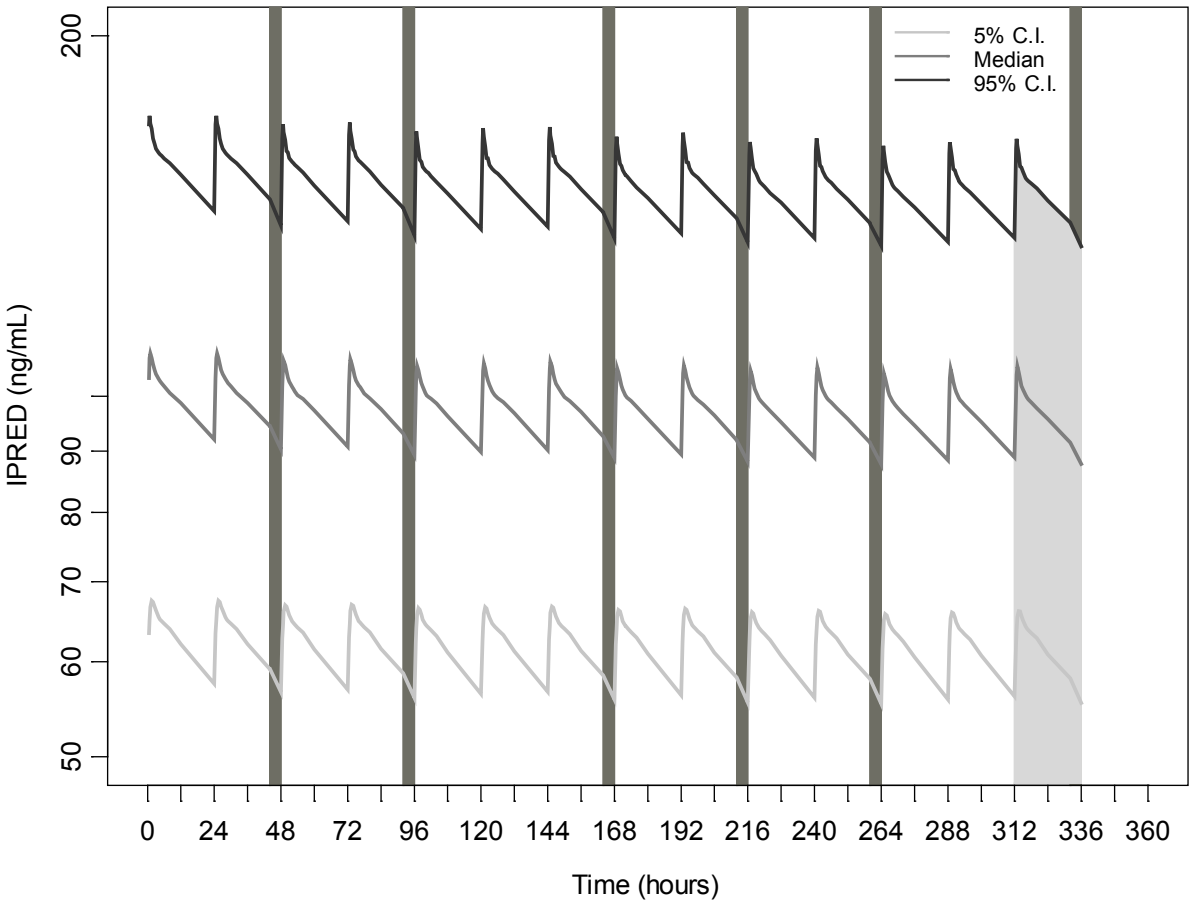
表 2.7.2 - 26.　母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF を 1 日 1 回投与後のベースラインの腎機能別の TFV の PK パラメータの推定値の要約

	TAF		
TFV PK Parameter	**30 ≤ $eGFR_{CG}$ < 60 mL/min (N = 5)[a]**	**60 ≤ $eGFR_{CG}$ < 90 mL/min (N = 194)**	**$eGFR_{CG}$ ≥ 90 mL/min (N = 657)**
AUC_{tau} (ng•h/mL)	515.8 (16.3)	387.1 (28.9)	301.1 (29.2)
C_{max} (ng/mL)	27.5 (21.5)	20.2 (30.9)	16.2 (34.7)
C_{min} (ng/mL)	18.6 (15.0)	13.9 (30.1)	10.6 (30.4)

a　All subjects in Studies GS-US-320-0108 and GS-US-320-0110, had $eGFR_{CG}$ > 50 mL/min at screening.
Data are presented as mean (%CV).
Source: Population PK Report of TAF and F/TAF and TAF Week 48, Request 7633 Table 9.11

$eGFR_{CG}$ は TAF に対して共変量ではないため、透析を必要とする ESRD の被験者においても、TAF の曝露量に臨床的に重要な変動は生じないと予想される。しかし、代謝物である TFV は腎臓で排泄されるため、透析を必要とする ESRD の被験者を対象に TAF 25 mg を 1 日 1 回投与後の母集団 PK モデルを用いて、TFV の曝露量を予測するシミュレーションを実施した。シミュレーションにあたって、Gilead Sciences Inc.が以前に実施した、ESRD の被験者を対象に TDF 300 mg を投与した試験（GS-01-919）における血漿中 TFV の血液透析クリアランスの情報も考慮した（図 2.7.2 - 6）（TAF HBV ESRD モデリング報告書、第 5.3.3.3.5 項）。

図 2.7.2 - 6.　透析を必要とする末期腎不全の B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF を投与後の定常状態における TFV の推定 PK プロファイル



Simulated TFV PK profile following TAF once daily for 2 weeks in subjects with ESRD on chronic hemodialysis 3 times per week. IPRED represents the model-predicted plasma concentration of TFV. The shaded regions in dark gray represent hemodialysis duration (4 hours) and interval. Hemodialysis session(s) on the first week (0-156 hours) are represented during the time intervals of 44-48 hours and 92-96 hours; in the second week (156-324 hours) are represented during the time intervals 164-168 hours, 212-216 hours, and 260-264 hours; and in the third week (324-336 hours) is represented during the time interval 332-336 hours. The shaded region in light gray represents steady-state, maximum TFV exposure that was used in calculation of PK parameters.
Source: TAF HBV ESRD Modeling Report

週に 3 回の透析を必要とする ESRD の B 型慢性肝炎被験者では、腎機能の低下に伴って TFV の排泄量も減少するため、$eGFR_{CG}$ が 30 mL/min 以上の被験者を対象に TAF を投与したときと比較して、TFV の全身曝露量は高くなると予想された。週に 3 回の透析を必要とする被験者を対象に TAF を 1 日 1 回投与したときの TFV の曝露量の平均値（%CV）は 2360 ng•h/mL（26.7%）であった。HIV 感染被験者及び B 型慢性肝炎被験者を対象に TDF を投与したときに広範な安全性データが得られていることを考慮すると、透析を必要とする ESRD の B 型慢性肝炎被験者を対象に TAF を投与したときの TFV の曝露量は、腎機能が正常な患者に TDF を含むレジメンを投与したときの曝露量の範囲内となると予想され、本集団において TAF の用量調節は不要であると考えられる。

要約すると、TAF で得られた情報を総合的に判断するとともに、$eGFR_{CG}$ が 30 mL/min 以上の患者で用量調節の必要がなかった E/C/F/TAF の長期間データも考慮すると{37224}, {38036}、包括的な PK、有効性及び安全性データ、並びに透析を必要とする ESRD 被験者の PK をシミュレーションした結果より、腎機能が正常な B 型慢性肝炎被験者、腎機能障害（軽度、中等度、重度）、又は透析を必要とする ESRD の被験者に対し、TAF の 1 日 1 回投与の用量調節の必要性はないことが支持された。

3.2.2.5.2　　肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害（CPT クラス A 又は B）を有する非 B 型慢性肝炎被験者、並びに年齢及び性別等の背景を一致させた肝機能正常の非 B 型慢性肝炎被験者を対象として、TAF 及びその代謝物である TFV の PK を評価した（GS-US-120-0114 試験、2.5.1.2 項）。

重度肝機能障害（CPT クラス C）を有する非 B 型慢性肝炎被験者、並びに年齢及び性別等の背景を一致させた肝機能正常の非 B 型慢性肝炎被験者を対象として、TAF 及びその代謝物である TFV の PK を評価した（GS-US-320-1615 試験、2.5.1.4 項）。

TAF

軽度又は中等度の肝機能障害を有する非 B 型慢性肝炎被験者では、肝機能正常の被験者に対し血漿中 TAF 曝露量に関する PK パラメータは同程度であった（GS-US-120-0114 試験、2.5.1.2 項）。軽度から中等度の肝機能障害（CPT クラス A 又は B）の患者に対しては用量調節の必要はない。

重度肝機能障害を有する非 B 型慢性肝炎被験者では、肝機能正常の被験者に対し血漿中 TAF 曝露量に関する PK パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max}）は低く、それらの GLSM 比はそれぞれ 54.04%、51.20%及び 45.10%であった。重度の肝機能障害の被験者では、対応する正常対照群の被験者に比べて、TAF の総曝露量の平均値は低かったが、TAF の非結合型分率は約 2 倍増加していた（3.1.2.2 項）。非結合型分率を考慮すると、非結合型 TAF の曝露量は両群で同程度であった（重度肝機能障害被験者の AUC_{last} は 41.7 ng•h/mL、AUC_{inf} は 42.8 ng•h/mL に対し、正常対照群の AUC_{last} は 46.0 ng•h/mL、AUC_{inf} は 46.5 ng•h/mL）。非結合の TAF が治療効果に関連していることを考慮すると、重度肝機能障害患者に TAF 25 mg を 1 日 1 回投与しても、TAF の有効性の変化はないと予想された。

TFV

軽度又は中等度の肝機能障害を有する非 B 型慢性肝炎被験者では、肝機能正常の被験者に対し血漿中 TFV 曝露量に関する PK パラメータは同程度であった（GS-US-120-0114 試験、2.5.1.2 項）。

重度肝機能障害を有する非 B 型慢性肝炎被験者では、肝機能正常の被験者に対し血漿中 TFV 曝露量に関する PK パラメータは低かった（GS-US-320-1615 試験、2.5.1.4 項）。これらの差は、TFV の総曝露量が TDF 300 mg 投与時の TFV 曝露量に比べはるかに下回ったことから、臨床的に

重要でないと考えられた。TFV の非結合型分率は、肝機能の状態にかかわらずすべての被験者で高かった（95%超）。

ベースラインの Fibro Test スコア

TAF 及び TFV の PK と肝硬変を検査するための非侵襲の方法である FibroTest®のスコアの相関の可能性を評価するために、追加の母集団 PK 解析が実施された。B 型慢性肝炎被験者を対象とした第 3 相試験のデータをプール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®のスコアは TAF 又は TFV の PK に対する共変量ではなかった（TAF 及び F/TAF の母集団 PK 解析報告書）。TAF 及び TFV の曝露量は、ベースラインの FibroTest®のスコアのサブグループを通して同程度であった（表 2.7.2 - 27）。

表 2.7.2 - 27.　母集団 PK 解析：B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF を 1 日 1 回投与後のベースラインの Fibro Test のスコア [a] 別の TAF 及び TFV の PK パラメータの推定値の要約

	FibroTest Score[a] < 0.75	FibroTest Score[a] ≥ 0.75
TAF PK Parameter	**N = 624**	**N = 62**
AUC_{tau} (ng•h/mL)	218.4 (68.5)	184.6 (36.8)
C_{max} (ng/mL)	179.6 (53.5)	152.1 (44.4)
TFV PK Parameter	**N = 763**	**N = 73**
AUC_{tau} (ng•h/mL)	321.0 (30.5)	323.4 (41.2)
C_{max} (ng/mL)	17.1 (32.9)	17.3 (54.2)
C_{min} (ng/mL)	11.4 (31.9)	11.6 (43.1)

a　A FibroTest score in the range of ≥ 0.75 is considered indicative of a Metavir stage F4, which is considered cirrhosis on liver biopsy.
Data are presented as mean (%CV).
Source: TAF Week 48, Request 7633 Tables 9.6 and 9.12

3.2.3　外因性要因

食事の影響や薬物相互作用といった、TAF 又は TFV の PK に影響を及ぼす可能性のある外因性要因について評価した。

3.2.3.1　　食事の影響

TAF 25 mg を投与後の TAF の PK に対する食事の影響を評価したランダム化、オープンラベル、単回投与、2 群、2 期クロスオーバー試験（GS-US-320-1382 試験、2.6.1.5 項）において、TAF の食後投与で TAF の総曝露量が増加した。要約すると、TAF の曝露量（AUC_{last}）は、食後投与（約 800 キロカロリーの高脂肪食、カロリーの 50%は脂肪由来）では空腹時投与に比べて 65%増加した。この結果は、F/TAF（200/25 mg）を投与後の TAF の PK に対する食事の影響を評

価した過去の試験（GS-US-311-1386 試験、2.6.2.2 項）の結果と一致した。しかし、TAF の第 3 相試験で安全かつ有効な TAF の曝露量が認められた範囲が広かったこと［母集団 PK 解析で得られた AUC の平均値（範囲、%CV）が 215.5 ng•h/mL（56.6～2688.3 ng•h/mL、66.6%）］（3.3.1 項及び 3.3.2 項）を考慮すると、食後投与と空腹時投与でみられた TAF の PK の差は臨床的に重要ではないと考えられた。さらに、P-gp 阻害剤（COBI）存在下で TAF を投与したときの TAF の PK に対する食事の影響を、E/C/F/TAF のオープンラベル、単回投与、3 群、3 期、6 順序、クロスオーバー試験で評価した（GS-US-292-0110 試験、2.6.4.2 項）。空腹時と比較して、P-gp 阻害剤存在下で TAF を食後投与したときの TAF の総曝露量に変化はなかった。この所見より、食事の影響と P-gp 阻害剤の影響は付加的ではなく、TAF と P-gp 阻害剤を併用投与すると食事の影響が軽減されることが示唆された。なお、P-gp を介した薬物相互作用の可能性の詳細は 3.2.3.2.2 項に記載した。

GS-US-320-1382 試験、GS-US-311-1386 試験及び GS-US-292-0110 試験の結果を総合的に判断し、かつ第 3 相試験より得られた広範な PK/PD 解析結果から TAF の曝露量と有効性／安全性に相関は認められなかったことを考慮すると、TAF は食事に関係なく投与可能である。

3.2.3.2　薬物相互作作用の可能性

3.2.3.2.1　TAF が他剤に及ぼす影響の可能性

In vitro 及び臨床データを総合的に判断した結果、TAF は他剤に対して臨床的に重要な薬物相互作用を及ぼさないと判断された。

3.2.3.2.1.1　酵素を介した薬物相互作用の可能性

TAF

TAF がヒト CYP による薬物代謝に対して影響を及ぼす可能性については、肝ミクロソームを用い、各酵素の選択的活性を評価することにより、*in vitro* で検討された［AD-120-2003（第 4.2.2.6.1 項）及び V990172-104（第 4.2.2.6.3 項）］。TAF の阻害活性は、ヒト肝ミクロソーム CYP アイソザイム（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A）を用いて 25 µmol/L の濃度まで評価した。TAF の CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 に対する 50%阻害濃度（IC_{50}）値は 25 µmol/L 超であった。TAF は CYP3A によるミダゾラム又はテストステロンの酸化に対する弱い阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 7.6 及び 7.4 µmol/L であった。ヒト初代肝細胞では、臨床的に意味のある濃度において、TAF はほとんど又は全く CYP 活性を誘導しなかった［AD-120-2032（第 4.2.2.6.6 項）］。ヒト CYP 発現系を用いてアッセイした結果、TAF は CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 又は CYP2D6 の基質ではなかったが、本アッセイにおいて CYP3A4 による TAF の代謝が検出された［AD-120-2004（第 4.2.2.4.5 項）］。

TAF がヒト CYP の CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A に対する時間依存的阻害剤となる可能性について、50 µmol/L の濃度まで検討した［AD-120-2040（第 4.2.2.6.2 項）］。TAF はいずれの CYP 対しても時間依存的及び補因子依存的阻害を示さず、検討した CYP の中で最大の阻害作用は CYP2C8 に対する 17.4%であった。

臨床で TAF が CYP3A4 の阻害剤又は誘導剤となるかを評価した（GS-US-120-1538 試験、2.6.1.3 項）。MDZ 単独投与と比較して、TAF と MDZ（経口又は静脈内投与）を併用投与しても MDZ の PK に臨床的に重要な変動は認められなかった。この結果より、TAF は全身循環に入る前も、全身循環に入った後も CYP3A の活性を阻害又は誘導しないことが示唆された。さらに、TAF と代表的なホルモン避妊薬であるノルゲスチメート／エチニルエストラジオールの薬物相互作用試験を実施した（GS-US-311-1790 試験、2.6.2.5 項）。その結果、ノルエルゲストロミン（ノルゲスチメートの主代謝物）、ノルゲストレル（ノルゲスチメートのマイナーな代謝物）及びエチニルエストラジオールの PK 並びに PD に対して TAF は影響を及ぼさず、併用投与に際し用量調節の必要性はないことが示唆された。

TFV

TFV がヒト CYP による薬物代謝に対して影響を及ぼす可能性については、肝ミクロソームを用い、各酵素の選択的活性を評価することにより、*in vitro* で検討された［V990172-104（第 4.2.2.6.3 項）］。TFV は 100 µmol/L で CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A を阻害しなかった。

3.2.3.2.2　　他剤が TAF に及ぼす影響の可能性

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 によって TAF が循環し、エステラーゼによるプロドラッグの代謝にも影響する。したがって、P-gp 活性に影響を及ぼす薬剤によって、TAF の BA が変動する可能性がある。（表 2.7.2 - 28）。

TAF は *in vitro* で CYP3A4 によりわずかに代謝されたものの、それ以外の CYP では代謝されなかったため、CYP 誘導剤は TAF の PK に重要な影響を及ぼさないと予想される。

しかし、CYP 誘導剤の大半は P-gp 誘導剤でもあるため、P-gp 誘導剤との併用投与により TAF の吸収は低下する可能性がある。CYP3A／P-gp に対する強い誘導剤（CBZ）との併用投与では、TAF の曝露量は中程度（約 55%）低下し（GS-US-311-1387 試験、2.6.2.3 項）、CYP3A／P-gp に対する中程度の誘導剤（EFV）との併用投与では、TAF の曝露量はわずかに（約 14%）低下し（GS-US-311-0101 試験、2.6.2.1 項）、CYP3A／P-gp に対する弱い誘導剤（RPV）との併用投与では TAF の曝露量に変化はなかった（GS-US-120-1554 試験、2.6.1.4 項）（表 2.7.2 - 28）。

P-gp 阻害剤又は誘導剤と併用投与したときの TAF の曝露量は、B 型慢性肝炎患者を対象として、空腹時に TAF を 8、25、40 及び 120 mg で投与したときの有効性を評価した結果、幅広い TAF の有効性が示された proof-of-concept 試験の GS-US-320-0101 試験（2.4.1.1 項）の曝露量の範囲内であった。これらの結果は、P-gp 阻害剤／誘導剤の併用について規定せず、これらの併用下

／非併用下で実施された TAF の第 3 相臨床試験（GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験）での TAF の曝露量範囲からも裏付けられ、第 3 相試験では曝露量を問わず一貫した抗ウイルス活性及び有効性が示された。したがって、TAF 25 mg 錠と CYP3A／P-gp 阻害剤又は誘導剤との併用投与で観察された TAF の曝露量に対する影響は、臨床的に重要でないと考えられた。

TAF は肝取り込みトランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが明らかとなったため（3.1.3.4 項）、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤、又はそれらのトランスポーターの輸送活性に影響を及ぼす遺伝子多型によって、TAF の曝露量は変動する可能性がある。OATP 阻害剤であるリファンピシンが TAF のヒト初代肝細胞への取り込みに対して及ぼす影響を *in vitro* で評価した［AD-120-2042（第 4.2.2.6.12 項）］。4 例の異なるドナーから得られた肝細胞を用いて試験した結果、TAF の肝取り込みにおける OATP の寄与は少なく、TAF は主に受動拡散を介して肝細胞に取り込まれると考えられた。したがって、OATP1B1 及び OATP1B3 活性の変動は臨床的に重要ではないと考えられた。さらに、F/TAF 単独投与と比較して、F/TAF と ATV+COBI（既知の OATP1B1/1B3 阻害剤）を併用投与後の TAF の PK に及ぼす影響を評価した臨床試験において、COBI の併用によってすでに増加した TAF 曝露量から、ATV 併用下での OATP1B1/1B3 の阻害による TAF 曝露量のさらなる増加は認められなかった（GS-US-311-1388 試験、2.6.2.4 項）。

3.2.3.2.3　　既知及び予想される薬物相互作用の管理

TAF は他剤に対して臨床的に重要な薬物相互作用を示さない。TAF の PK は、TAF と P-gp 阻害剤又は誘導剤との併用投与により変動した（表 2.7.2 - 28）。しかし、P-gp 阻害剤又は誘導剤によって血漿中 TAF 濃度が増加又は減少することに起因する TAF の曝露量の変動範囲は、特定の抗抗酸菌薬及びハーブ製品との併用を除き、proof-of-concept 試験及び母集団 PK/PD 解析に基づいた第 3 相試験のデータで確立された安全かつ有効な曝露量の範囲に含まれる（3.3 項）（表 2.7.2 - 29）。TAF 25 mg 単剤は単独で B 型慢性肝炎の治療に用いられるので、その他の ARV との併用については表 2.7.2 - 29 又は添付文書には含めない。

表 2.7.2 - 28.　併用薬剤による TAF の PK の変動

Drug	% Change in TAF PK Parameter (90% CI) With Coadministered Drug[a]		Data Source
	AUC	C_{max}	
COBI[b]	↑165 (↑129, ↑207)	↑183 (↑120, ↑265)	Study GS-US-311-0101
EFV[c]	↓14 (↓28, ↑2)	↓22 (↓42, ↑5)	Study GS-US-311-0101
CBZ[d]	↓55 (↓60, ↓49)	↓57 (↓64, ↓49)	Study GS-US-311-1387
ATV+COBI[e]	↑75 (↑55, ↑98)	↑80 (↑48, ↑118)	Study GS-US-311-1388
RPV[f]	↑1 (↓6, ↑10)	↑1 (↓16, ↑22)	Study GS-US-120-1554
LDV/SOF[g]	↑32 (↑25, ↑40)	↑3 (↓6, ↑14)	Study GS-US-366-1689
SOF/VEL[g]	↓13 (↓19, ↓6)	↓20 (↓32, ↓6)	Study GS-US-342-1167
Sertraline[h]	↓4 (↓11, ↑3)	0 (↓14, ↑16)	Study GS-US-292-1316

a　Difference from 100% in the GLSM ratio (Test/Reference).
b　A representative inhibitor of P-gp.
c　A representative moderate inducer of P-gp.
d　A representative strong inducer of P-gp.
e　A representative inhibitor of OATP1B1/OATP1B3.
f　A representative weak inducer of P-gp.
g　A representative HCV treatment.
h　A representative antidepressant.

表 2.7.2 - 29.　既知の、又はその他潜在的に重要な薬物相互作用：薬物相互作用試験又は予想される相互作用に基づいて、用量又はレジメンの変更が推奨される可能性のあるもの[a]

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect[b]	Clinical Comment
Anticonvulsants: carbamazepine[c] 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.
Antimycobacterials: 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.

Exposure refers to AUC.
a　This table is not all inclusive
b　↑ = Increase, ↓ = Decrease
c　Indicates that a drug interaction study was conducted.

TAF の薬物相互作用試験の結果に基づくと、以下に示す薬剤と併用しても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、LDV/SOF、MDZ、ノルゲスチメート、セルトラリン、SOF 及び SOF/VEL。

3.3　薬物動態／薬力学

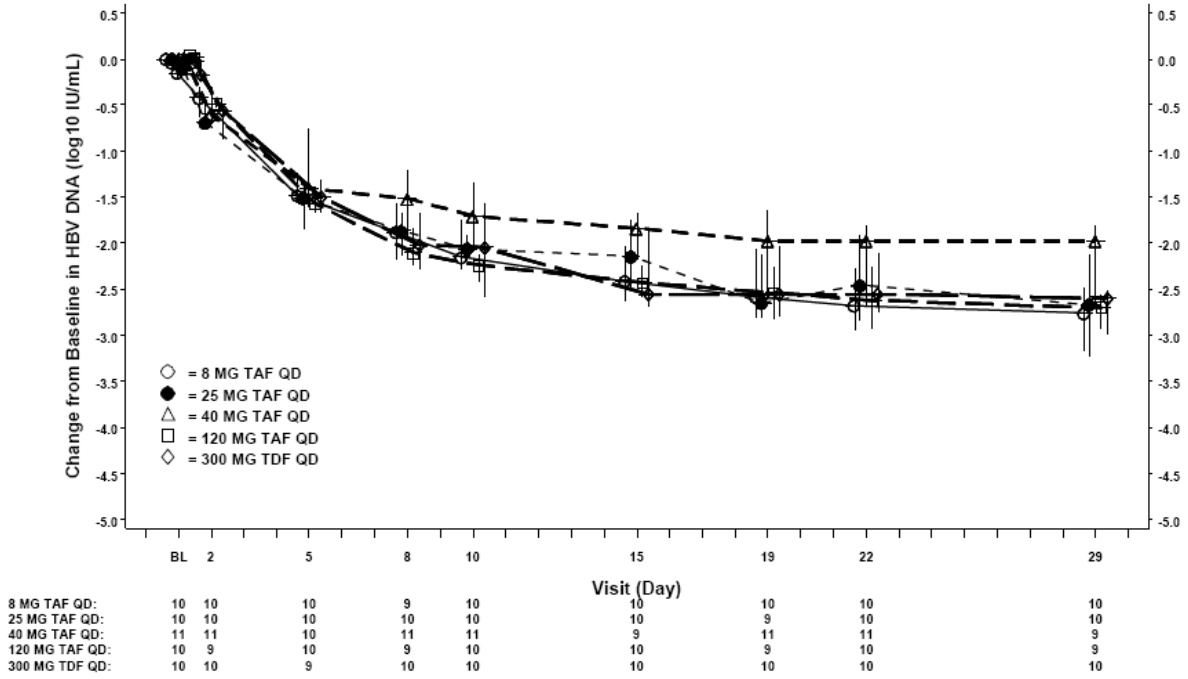
GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験に関する事前に規定した TAF の PK/PD 統合解析に基づくデータ出力（図、表及び一覧）は、第 5.3.4.2.4 項で提出する。

3.3.1　有効性パラメータに関する PK/PD 関係

Proof-of-concept 試験である GS-US-320-0101 試験（2.4.1.1 項）において、TAF 単剤 8、25、40 若しくは 120 mg、又は TDF 単剤 300 mg の 1 日 1 回 4 週間投与後の血清中 HBV DNA 量の $DAVG_4$ の中央値（範囲、平均値）は、TAF 8、25、40 及び 120 mg でそれぞれ−2.18（−2.77～−1.32、−2.14）、−2.05（−2.70～−1.11、−2.05）、−1.69（−2.42～−1.12、−1.75）及び−2.15（−2.83～−1.66、−2.20）log_{10} IU/mL、並びに TDF 300 mg で−2.31（−2.55～−1.59、−2.14）log_{10} IU/mL であった。$DAVG_1$、$DAVG_2$ 及び $DAVG_3$ の中央値は、TAF 40 mg 群を除き、すべての TAF 用量群間で同程度であり、TDF 群とも同程度であった。TAF 40 mg 群では、Week 2 の早期から Week 4 にかけて DAVG が小さく、これは、TAF 40 mg 群におけるベースラインの HBV DNA 量が低値であったことを反映しており、一部の被験者では Week 2 時点よりも前に検出下限（29 IU/mL）に到達していた。

28 日間（4 週間）の投与期間を通して、すべての投与群は同様のウイルス減少を示し、8～120 mg の用量範囲で TAF の効果に差は認められなかった。ベースラインから 4 週間投与後の血清中 HBV DNA の変化量の中央値は、TAF 8、25、40 及び 120 mg でそれぞれ−2.76、−2.67、−1.98 及び−2.70 log_{10} IU/mL、並びに TDF 300 mg で−2.60 log_{10} IU/mL であった（図 2.7.2 - 7）。4 週間の投与期間を通して、TAF のいずれの用量レベルでもウイルスの減少は TDF 300 mg による減少と同程度であった。TAF 40 mg 群におけるベースラインの HBV DNA 量の Q1（3.42 log_{10} IU/mL）はすべての群のなかで最も低く、ベースラインで低値の被験者が TAF 40 mg 群により多くランダム割付けされたことを示している（ベースラインの HBV DNA 量が最も低く、3.5 log_{10} IU/mL を下回った被験者 3 名はいずれも TAF 40 mg 群に割り付けられた）。この知見と一致し、TAF 40 mg 群では 11 例中 8 例（72.7%）がベースライン時に HBe 抗原陰性であり、この集団に限ると TAF 40 mg 群での HBV DNA の平均変化量は他の TAF 群及び TDF 群と同程度であった。

図 2.7.2 - 7.　GS-US-320-0101 試験：ベースラインから Week 4 までの投与群別の血清中 HBV DNA（log_{10} IU/mL）の変化量の中央値（Q1, Q3）（最大の解析対象集団）



Note: Baseline value is defined as the last available measurement prior to the first dose of study drug
Source: GS-US-320-0101, Section 15.1, Figure 3

GS-US-320-0101 試験において用量依存性は認められず、曝露-応答関係に相関はみられなかったこと、及び現在進行中の HIV 開発プログラムにおいて TAF の好ましい有効性及び安全性プロファイルが得られたことに基づいて{30895}、TDF 300 mg と比較して血漿中 TFV 曝露量が約 90%低下する TAF 25 mg が第 3 相試験の用量として選択された{34321}。

第 3 相試験（GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験）のデータを用いた母集団 PK 解析より得られた血漿中 TAF の曝露量（AUC_{tau} 及び C_{max}）に基づき、TAF の曝露量と有効性との PK/PD 相関を評価したところ、TAF 25 mg を支持する結果が得られた。PK/PD 解析における有効性の主要なエンドポイントは、Week 48 時点で血漿中 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、ベースラインから Week 48 の ALT の最大変化量によっても検討された。TAF の PK/PD 解析対象集団には、以下の条件を満たすすべての被験者を含めた；（1）GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験でランダム化され、少なくとも 1 回 TAF を投与された、（2）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。

GS-US-320-0108 試験

HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF 25 mg と TDF 300 mg の安全性及び有効性を比較する第 3 相、ランダム化、二重盲検、非劣性試験（GS-US-320-0108 試験）における PK の

曝露量の四分位別のウイルス学的治療成功（M = F 法による HBV DNA が 29 IU/mL 未満）の結果を表 2.7.2 - 30 及び図 2.7.2 - 8 に示した。

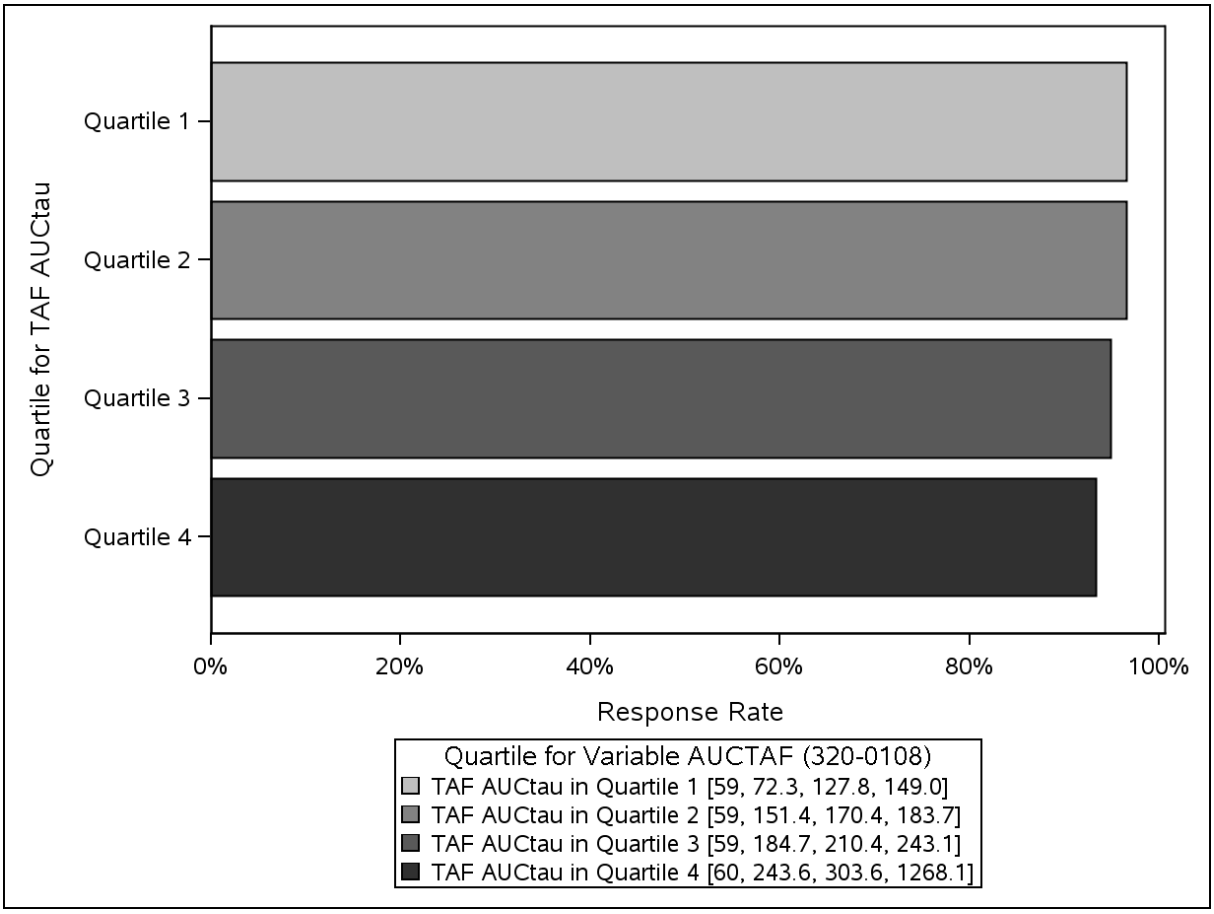
TAF の曝露量のカテゴリーによらず、ウイルス学的治療成功の割合は高く、曝露量と応答関係の傾向は認められなかった。これらの結果は、母集団 PK 解析より TAF の PK に対して影響を及ぼす臨床的に重要な共変量はなかったこと（3.2.1.2 項）、被験者の人口統計学的特性によらず TAF の曝露量は同程度であったこと（3.2.2 項）、同じく被験者の特性によらず同程度の有効性がみられたこと（第 2.7.3.3.3 項）と一致した。さらに、TAF の曝露量の四分位と ALT のベースラインからの最大減少量との間にも相関は認められなかった（図 2.7.2 - 9）。

表 2.7.2 - 30.　GS-US-320-0108 試験：TAF の曝露量の四分位別の Week 48 のウイルス学的治療成功の割合（TAF PK/PD 解析対象集団）

Quartile	N	TAF AUC_{tau} (ng•h/mL)	Percentage of Virologic Success at Week 48 (HBV DNA < 29 IU/mL, Missing = Failure) (%)
Q1	59	72.3 to 149.0	96.6
Q2	59	151.4 to 183.7	96.6
Q3	59	184.7 to 243.1	94.9
Q4	60	243.6 to 1268.1	93.3

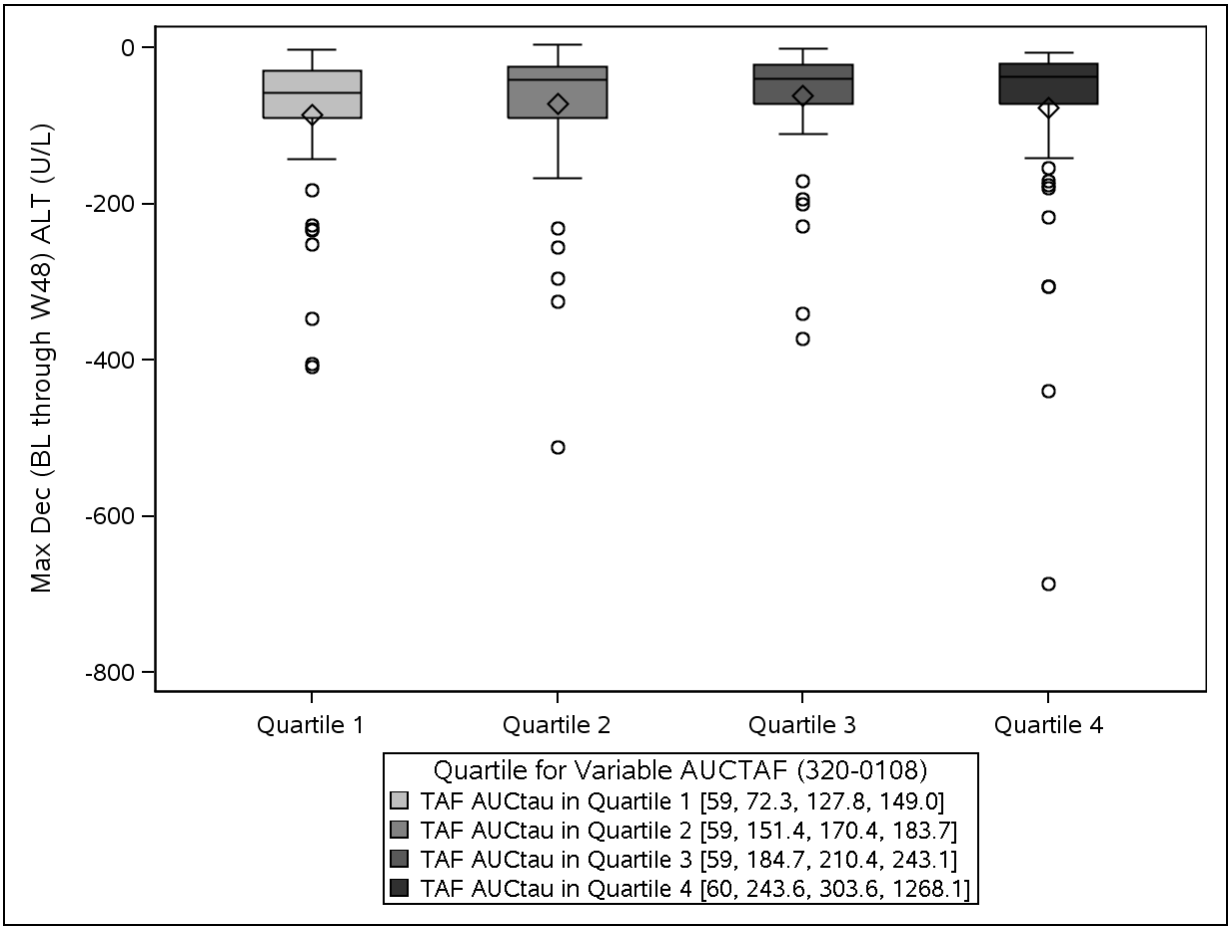
Source: TAF Integrated PK/PD, Table 2.1a

図 2.7.2 - 8.　GS-US-320-0108 試験：TAF の AUC_{tau} (ng•h/mL)の四分位別サブグループでの Week 48 のウイルス学的治療成功の割合（HBV DNA が 29 IU/mL 未満、M = F 法）（TAF PK/PD 解析対象集団）



The TAF PK/PD analysis set included all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and at least 1 nonmissing TAF PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the TAF population PK analysis.
Numbers presented in the square brackets are the sample size, minimum, median, and maximum of TAF AUC_{tau} for subjects included in the corresponding quartile.
Source: TAF Integrated PK/PD, Figure 1.1.1a

図 2.7.2 - 9.　GS-US-320-0108 試験：TAF の AUC_{tau}（ng•h/mL）の四分位別サブグループでの ALT のベースラインからの最大減少量の箱ひげ図（TAF PK/PD 解析対象集団）



The TAF PK/PD analysis set included all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and at least 1 nonmissing TAF PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the TAF population PK analysis.
Box plots denote median and IQR, diamonds denote mean, whiskers denote maximum and minimum values within 1.5 × IQR, and circles denote outliers > 1.5 × IQR.
Numbers presented in the square brackets are the sample size, minimum, median, and maximum of TAF AUC_{tau} for subjects included in the corresponding quartile.
Maximum decrease from baseline through Week 48 was defined as the largest decrease from baseline. For subjects who only had an increase in values, the maximum decrease was defined as the least increased value relative to baseline.
Source: TAF Integrated PK/PD, Figure 1.3.1a

GS-US-320-0108 試験：被験者集団別

日本人集団及び非日本人集団を対象に、PK の曝露量の四分位別のウイルス学的治療成功（M = F 法による HBV DNA が 29 IU/mL 未満）の結果を表 2.7.2 - 31 及び TAF Integrated Japan PK/PD, Figures 1.1.1a.j 及び 1.1.1a.nj に示した。

いずれの被験者集団でも TAF の曝露量のカテゴリーによらず、ウイルス学的治療成功の割合は高く、日本人集団、非日本人集団及び全体集団（表 2.7.2 - 30）ともに曝露量と応答関係の傾向は認められなかった。さらに、全体集団の結果から支持されたとおり、日本人集団及び非日本人

集団ともに、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（TAF Integrated Japan PK/PD, Figures 1.3.1a.j 及び 1.3.1a.nj）。

表 2.7.2 - 31.　GS-US-320-0108 試験：TAF の AUC_{tau} 及び C_{max} の四分位別の Week 48 のウイルス学的治療成功（M = F 法による HBV DNA が 29 IU/mL 未満）の割合

Japan Population (N = 20)		Non-Japan Population (N = 217)	
TAF AUC_{tau} Quartile Subgroups			
TAF AUC_{tau} in the 1st Quartile [5, 88.9, 129.4, 154.7]	5/5 (100.0%)	TAF AUC_{tau} in the 1st Quartile [54, 72.3, 127.7, 148.2]	52/54 (96.3%)
TAF AUC_{tau} in the 2nd Quartile [5, 164.8, 176.7, 185.1]	4/5 (80.0%)	TAF AUC_{tau} in the 2nd Quartile [54, 149.0, 168.7, 181.9]	52/54 (96.3%)
TAF AUC_{tau} in the 3rd Quartile [5, 186.7, 217.4, 243.1]	5/5 (100.0%)	TAF AUC_{tau} in the 3rd Quartile [54, 182.9, 209.9, 243.1]	52/54 (96.3%)
TAF AUC_{tau} in the 4th Quartile [5, 253.4, 341.1, 648.3]	5/5 (100.0%)	TAF AUC_{tau} in the 4th Quartile [55, 243.6, 299.5, 1268.1]	51/55 (92.7%)
TAF C_{max} Quartile Subgroups:			
TAF C_{max} in the 1st Quartile [5, 53.5, 109.9, 118.4]	4/5 (80.0%)	TAF C_{max} in the 1st Quartile [54, 16.2, 83.9, 115.9]	51/54 (94.4%)
TAF C_{max} in the 2nd Quartile [5, 119.1, 141.3, 165.8]	5/5 (100.0%)	TAF C_{max} in the 2nd Quartile [54, 125.4, 146.9, 167.9]	53/54 (98.1%)
TAF C_{max} in the 3rd Quartile [5, 169.4, 175.8, 208.2]	5/5 (100.0%)	TAF C_{max} in the 3rd Quartile [54, 168.2, 184.8, 213.7]	53/54 (98.1%)
TAF C_{max} in the 4th Quartile [5, 224.0, 252.8, 357.7]	5/5 (100.0%)	TAF C_{max} in the 4th Quartile [55, 214.7, 272.4, 559.8]	50/55 (90.9%)

The TAF PK exposure/response analysis set includes all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Study GS-US-320-0108 and who had at least 1 nonmissing TAF PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.
Numbers presented in the square bracket were the sample size, minimum, median, and maximum for subjects included in that subgroup.
Source: TAF Integrated Japan PK/PD, Tables 2.1a.j and 2.1a.nj

GS-US-320-0110 試験

HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF 25 mg と TDF 300 mg の安全性及び有効性を比較する第 3 相、ランダム化、二重盲検、非劣性試験（GS-US-320-0110 試験）における PK の曝露量の四分位別のウイルス学的治療成功（M = F 法による HBV DNA が 29 IU/mL 未満）の結果を表 2.7.2 - 32 及び図 2.7.2 - 10 に示した。

TAF の曝露量のカテゴリーによらず、ウイルス学的治療成功の割合は同程度であり、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。GS-US-320-0108 試験と同様に、これらの結果は、母集団 PK 解析より TAF の PK に対して影響を及ぼす臨床的に重要な共変量はなかったこと（3.2.1.2 項）、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（3.2.2 項）、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（第 2.7.3.3.3 項）と

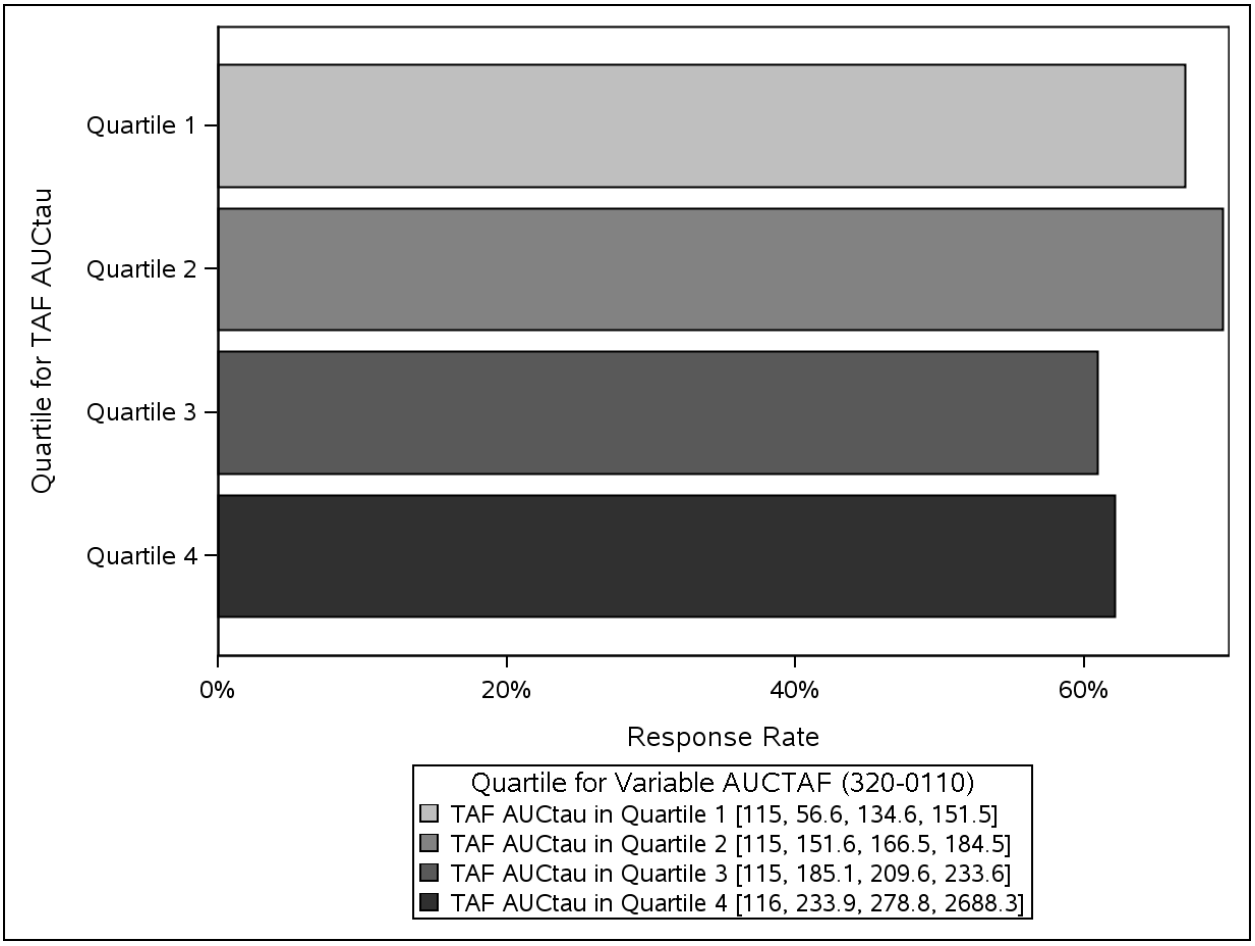
一致した。GS-US-320-0108 試験と同様に、TAF の曝露量の四分位とベースラインを基準とした ALT の最大減少量との間に相関は認められなかった（図 2.7.2 - 11）。

表 2.7.2 - 32.　GS-US-320-0110 試験：TAF の曝露量の四分位別の Week 48 のウイルス学的治療成功の割合（TAF PK/PD 解析対象集団）

N	TAF AUC_{tau} (ng•h/mL)	Percentage of Virologic Success at Week 48 (HBV DNA < 29 IU/mL, Missing = Failure) (%)
115	56.6 to 151.5	67.0
115	151.6 to 184.5	69.6
115	185.1 to 233.6	60.9
116	233.9 to 2688.3	62.1

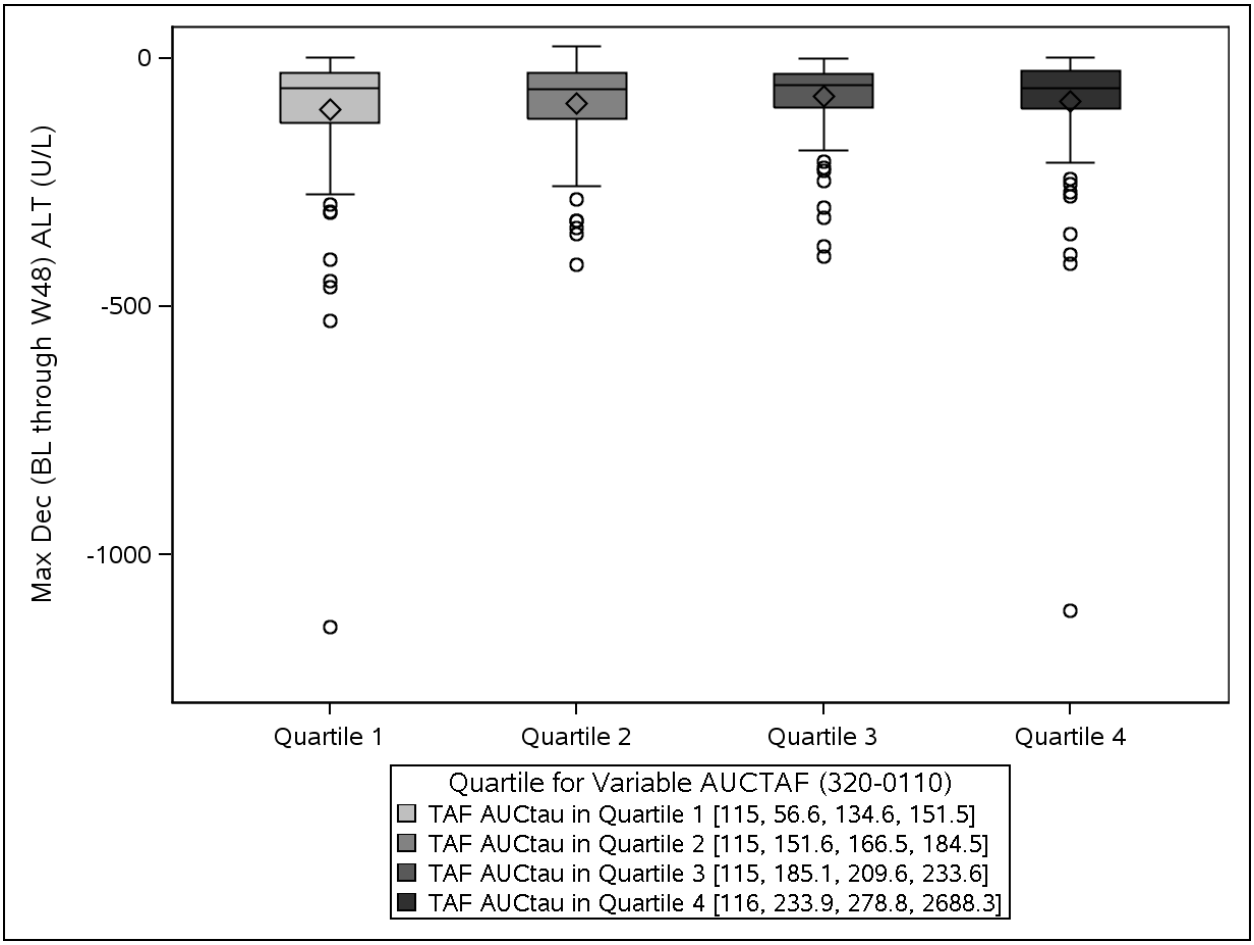
Source: TAF Integrated PK/PD, Table 2.1b

図 2.7.2 - 10.　GS-US-320-0110 試験：TAF の AUC_{tau}（ng•h/mL）の四分位別サブグループでの Week 48 のウイルス学的治療成功の割合（HBV DNA が 29 IU/mL 未満、M = F 法）（TAF PK/PD 解析対象集団）



The TAF PK/PD analysis set included all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and at least 1 nonmissing TAF PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the TAF population PK analysis.
Numbers presented in the square brackets are the sample size, minimum, median, and maximum of TAF AUC_{tau} for subjects included in the corresponding quartile.
Source: TAF Integrated PK/PD, Figure 1.1.1b

図 2.7.2 - 11.　GS-US-320-0110 試験：TAF の AUC_{tau}（ng•h/mL）の四分位別サブグループでの ALT のベースラインからの最大減少量の箱ひげ図（TAF PK/PD 解析対象集団）



The TAF PK/PD analysis set included all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and at least 1 nonmissing TAF PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the TAF population PK analysis.
Box plots denote median and IQR, diamonds denote mean, whiskers denote maximum and minimum values within 1.5 × IQR, and circles denote outliers > 1.5 × IQR.
Numbers presented in the square brackets are the sample size, minimum, median, and maximum of TAF AUC_{tau} for subjects included in the corresponding quartile.
Maximum decrease from baseline through Week 48 was defined as the largest decrease from baseline. For subjects who only had an increase in values, the maximum decrease was defined as the least increased value relative to baseline.
Source: TAF Integrated PK/PD, Figure 1.3.1b

GS-US-320-0110 試験：被験者集団別

日本人集団及び非日本人集団を対象に、PK の曝露量の四分位別のウイルス学的治療成功（M = F 法による HBV DNA が 29 IU/mL 未満）の結果を表 2.7.2 - 33 及び TAF Integrated Japan PK/PD, Figures 1.1.1b.j 及び 1.1.1b.nj に示した。

いずれの被験者集団でも TAF の曝露量のカテゴリーによらず、ウイルス学的治療成功の割合は高く、日本人集団、非日本人集団及び全体集団（表 2.7.2 - 32）ともに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。全体集団の結果から支持されたとおり、日本人集団及び非日

本人集団ともに、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相関は認められなかった（Week 48 Integrated PK/PD Japan, Figures 1.3.1b.j 及び 1.3.1b.nj）。

表 2.7.2 - 33.　GS-US-320-0110 試験：TAF の AUC_{tau} 及び C_{max} の四分位別の Week 48 のウイルス学的治療成功（M = F 法による HBV DNA が 29 IU/mL 未満）の割合

Japan Population (N = 29)		Non-Japan Population (N = 432)	
TAF AUC_{tau} Quartile Subgroups			
TAF AUC_{tau} in the 1st Quartile [7, 56.6, 126.0, 136.1]	6/7 (85.7%)	TAF AUC_{tau} in the 1st Quartile [108, 59.5, 135.0, 151.9]	71/108 (65.7%)
TAF AUC_{tau} in the 2nd Quartile [7, 136.7, 154.9, 178.7]	4/7 (57.1%)	TAF AUC_{tau} in the 2nd Quartile [108, 151.9, 166.8, 185.1]	75/108 (69.4%)
TAF AUC_{tau} in the 3rd Quartile [7, 180.7, 196.6, 206.0]	4/7 (57.1%)	TAF AUC_{tau} in the 3rd Quartile [108, 185.1, 210.9, 234.3]	69/108 (63.9%)
TAF AUC_{tau} in the 4th Quartile [8, 209.3, 269.9, 727.6]	4/8 (50.0%)	TAF AUC_{tau} in the 4th Quartile [108, 234.5, 278.8, 2688.3]	66/108 (61.1%)
TAF C_{max} Quartile Subgroups:			
TAF C_{max} in the 1st Quartile [7, 23.7, 107.5, 126.3]	5/7 (71.4%)	TAF C_{max} in the 1st Quartile [108, 21.2, 85.3, 114.0]	72/108 (66.7%)
TAF C_{max} in the 2nd Quartile [7, 130.7, 150.1, 170.9]	6/7 (85.7%)	TAF C_{max} in the 2nd Quartile [108, 114.2, 135.9, 161.5]	71/108 (65.7%)
TAF C_{max} in the 3rd Quartile [7, 171.9, 172.8, 178.2]	4/7 (57.1%)	TAF C_{max} in the 3rd Quartile [108, 162.0, 183.7, 219.9]	76/108 (70.4%)
TAF C_{max} in the 4th Quartile [8, 189.5, 231.0, 400.7]	3/8 (37.5%)	TAF C_{max} in the 4th Quartile [108, 220.5, 266.1, 1006.3]	62/108 (57.4%)

The TAF PK exposure/response analysis set includes all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Study GS-US-320-0110 and who had at least 1 nonmissing TAF PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.
Numbers presented in the square bracket were the sample size, minimum, median, and maximum for subjects included in that subgroup.
Source: TAF Integrated Japan PK/PD, Tables 2.1b.j and 2.1b.nj

3.3.2　安全性パラメータに関する PK/PD 関係

母集団 PK 解析の推定値に基づいた PK/PD 解析の安全性エンドポイントは以下の通りである。

- 下痢、悪心、嘔吐、消化器（口腔及び喉を除く）並びに腹部の疼痛（腹痛、上部腹痛、下部腹痛、腹部圧痛及び消化器痛）の有無
- ベースラインから Week 48 までの寛骨及び脊椎の骨密度（BMD）の変化率
- ベースラインから Week 48 までの血清クレアチニンの最大増加量
- ベースラインから Week 48 までの一部の空腹時脂質（総コレステロール、低比重リポタンパク、高比重リポタンパク及びトリグリセリド）の変化量

TAF 又は TFV の母集団 PK モデリングより推定された TAF 又は TFV の曝露量パラメータ（AUC_{tau} 及び C_{max}）を適宜用いて、上記安全性エンドポイントとの相関について解析した。

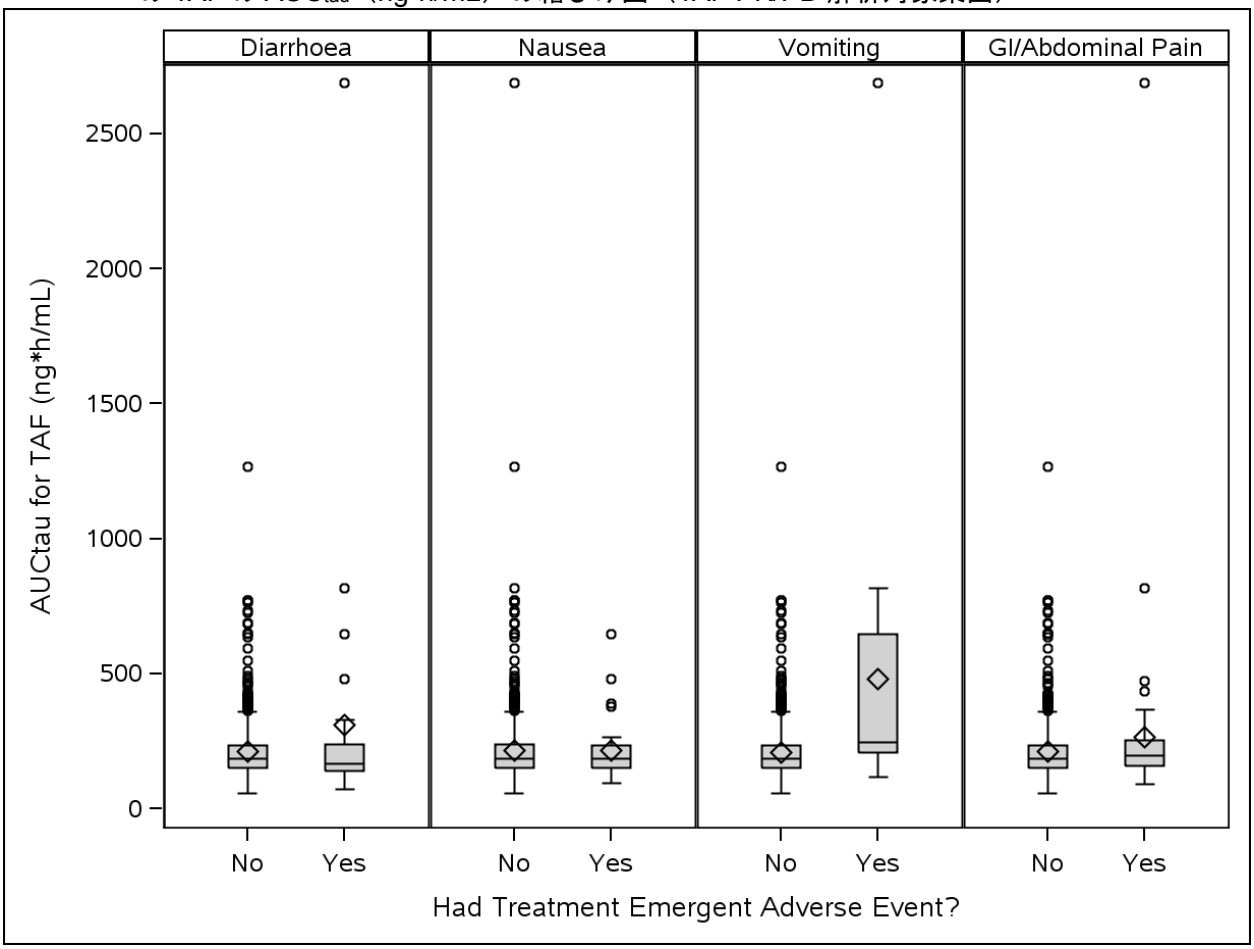
TAF 単剤を投与した thorough QT/QTc 試験（GS-US-120-0107 試験、2.2.1.1 項）において、血漿中 TAF 及び TFV 濃度と時間を一致させ、ベースライン値で調整し、プラセボで補正した QTcF（ΔΔQTcF）との相関についても評価し、その結果も以降の章で示した。

3.3.2.1　TAF

PK と選択された有害事象との相関

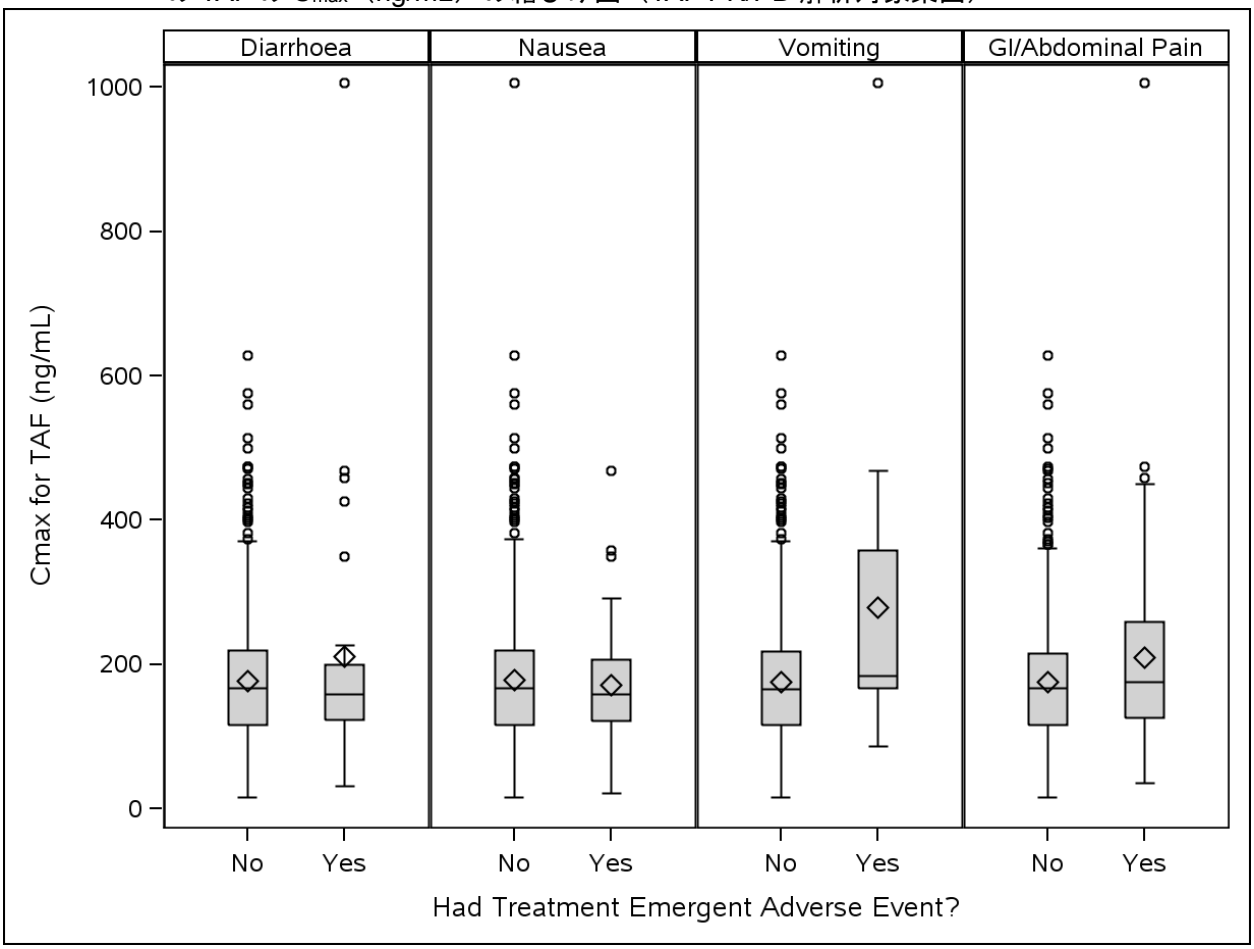
TAF の曝露量と安全性の相関を評価する PK/PD 解析は、GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験のそれぞれ HBe 抗原陰性及び HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎被験者を対象に実施され、母集団 PK モデリングから推定した TAF の曝露量と、安全性パラメータとして比較的よく認められた有害事象、すなわち下痢、悪心、嘔吐及び消化器痛／腹痛との相関を検討した。有害事象の有無（ありの場合は YES、なしの場合は NO）と TAF の AUC_{tau} との相関を図 2.7.2 - 12、C_{max} との相関を図 2.7.2 - 13 に示した。

図 2.7.2 - 12.　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：選択された有害事象の有無別の TAF の AUC_{tau}（ng•h/mL）の箱ひげ図（TAF PK/PD 解析対象集団）



Diarrhea: No (n = 670), Yes (n = 28); Nausea: No (n = 665), Yes (n = 33); Vomiting: No (n = 683), Yes (n = 15); GI/Abdominal Pains: No (n = 643), Yes (n = 55)
The TAF PK/PD analysis set included all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and at least 1 nonmissing TAF PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.
Box plots denote median and IQR, diamonds denote mean, whiskers denote maximum and minimum values within 1.5 × IQR, and circles denote outliers > 1.5 × IQR.
AEs were coded using MedDRA Version 18.0.
Diarrhoea, nausea, and vomiting refer to MedDRA preferred terms; GI/abdominal pain includes the preferred terms: abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower, abdominal tenderness, and gastrointestinal pain.
Source: TAF Integrated PK/PD, Table 4.1.1 and Figure 2.1.1

図 2.7.2 - 13.　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：選択された有害事象の有無別の TAF の C_{max}（ng/mL）の箱ひげ図（TAF PK/PD 解析対象集団）



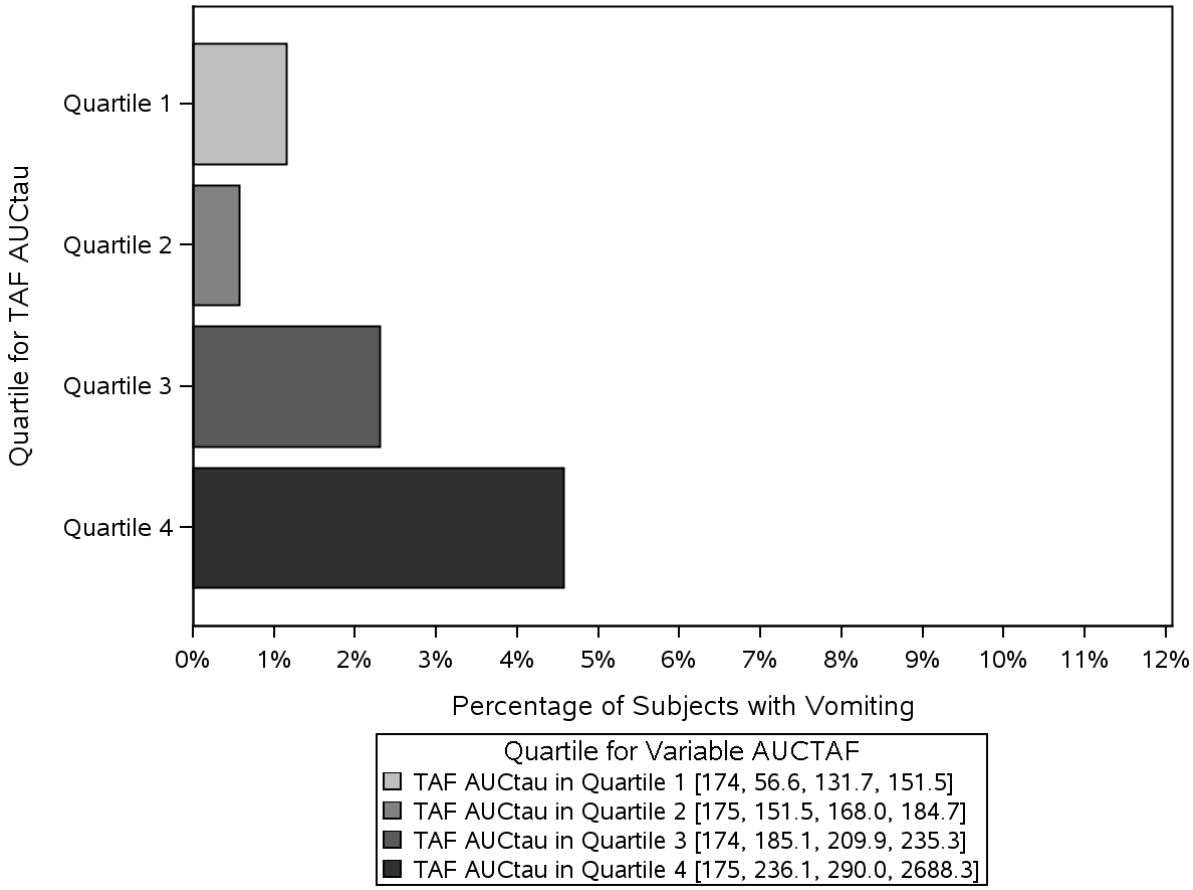
Diarrhea: No (n = 670), Yes (n = 28); Nausea: No (n = 665), Yes (n = 33); Vomiting: No (n = 683), Yes (n = 15); GI/Abdominal Pains: No (n = 643), Yes (n = 55)
The TAF PK/PD analysis set included all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and at least 1 nonmissing TAF PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.
Box plots denote median and IQR, diamonds denote mean, whiskers denote maximum and minimum values within 1.5 × IQR, and circles denote outliers > 1.5 × IQR.
AEs were coded using MedDRA Version 18.0.
Diarrhoea, nausea, and vomiting refer to MedDRA preferred terms; GI/abdominal pain includes the preferred terms: abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower, abdominal tenderness, and gastrointestinal pain.
Source: TAF Integrated PK/PD, Table 4.1.1 and Figure 2.1.2

下痢、悪心及び消化器痛／腹痛に関して、これらの症状の有無に関わらず TAF の曝露量は同程度であり、曝露量と有害事象の発現状況との間に相関は認められなかった。

嘔吐が認められた被験者では、TAF の曝露量が高い傾向が認められた。しかし、この所見は、HIV 感染被験者を対象に F/TAF を投与後の TAF の曝露量と安全性に関する PK/PD 解析と一致しておらず、HIV 感染被験者では、広範囲の TAF の曝露量において嘔吐の発現に関する傾向は認められなかった。ここで重要視すべきことは、B 型慢性肝炎被験者では、TAF の曝露量の四分位範囲によらず、嘔吐の全体的発現率が低かったことである（図 2.7.2 - 14 及び図 2.7.2 - 15）。さ

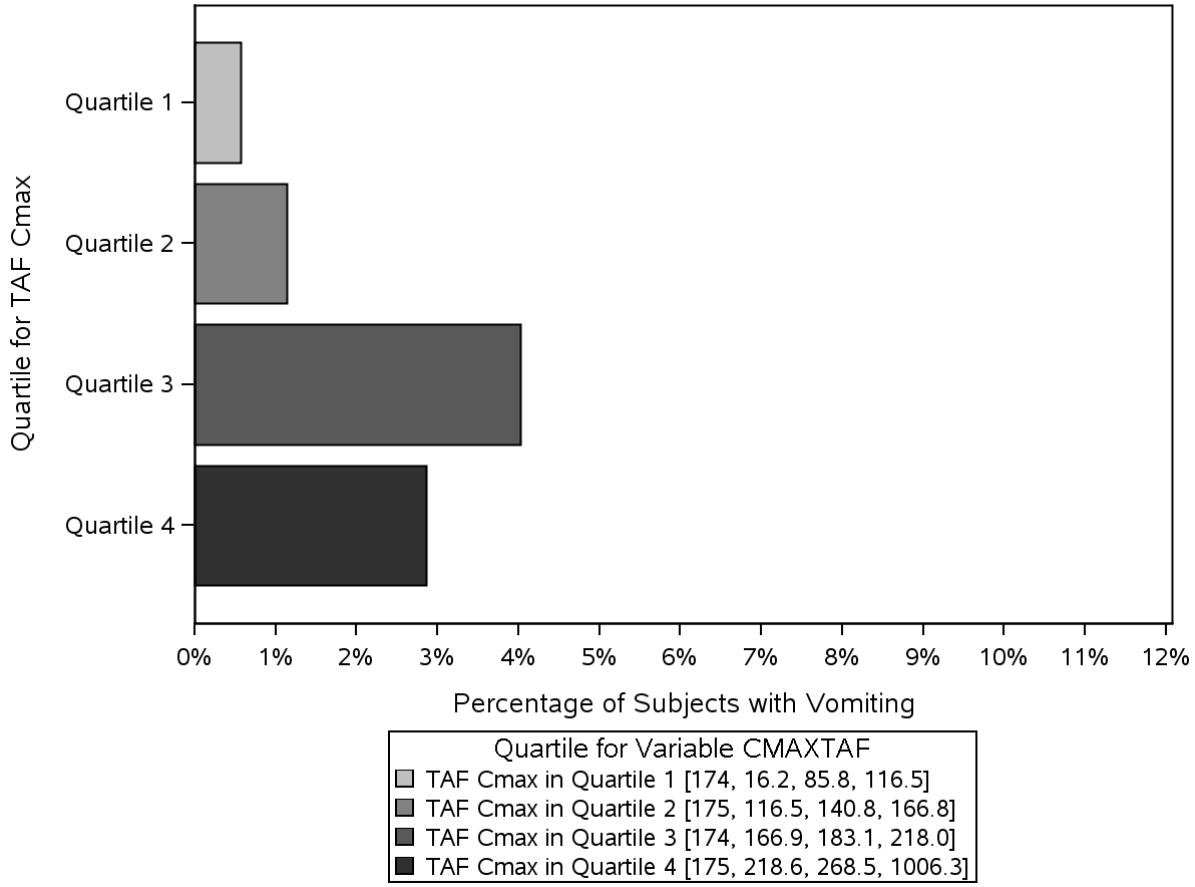
らに、GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験の投与群間でも、嘔吐の全体的発現率は類似していた（TAF Week 48 ISS, Table 7、第 5.3.5.3.3 項）。

図 2.7.2 - 14.　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF の AUC_{tau}（ng•h/mL）の四分位別サブグループでの嘔吐が認められた被験者の割合（TAF PK/PD 解析対象集団）



The TAF PK/PD analysis set included all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and at least 1 nonmissing TAF PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.
Numbers presented in the square brackets are the sample size, minimum, median, and maximum of TAF AUC_{tau} for subjects included in the corresponding quartile.
AEs were coded using MedDRA Version 18.0.
Vomiting refers to the MedDRA preferred term.
Source: TAF Integrated PK/PD, Figure 3.1.1.3

図 2.7.2 - 15.　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF の C_{max}（ng/mL）の四分位別サブグループでの嘔吐が認められた被験者の割合（TAF PK/PD 解析対象集団）



The TAF PK/PD analysis set included all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and at least 1 nonmissing TAF PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.
Numbers presented in the square brackets are the sample size, minimum, median, and maximum of TAF C_{max} for subjects included in the corresponding quartile.
AEs were coded using MedDRA Version 18.0.
Vomiting refers to the MedDRA preferred term.
Source: TAF Integrated PK/PD, Figure 3.1.2.3

PK と選択された有害事象との相関：被験者集団別

有害事象の有無（ありの場合は YES、なしの場合は NO）と TAF の AUC_{tau} との相関を、日本人集団と非日本人集団に分けて、それぞれ図 2.7.2 - 16 及び図 2.7.2 - 17 に示した。同様に、有害事象の有無と TAF の C_{max} との相関を、日本人集団と非日本人集団に分けて、それぞれ図 2.7.2 - 18 及び図 2.7.2 - 19 に示した。

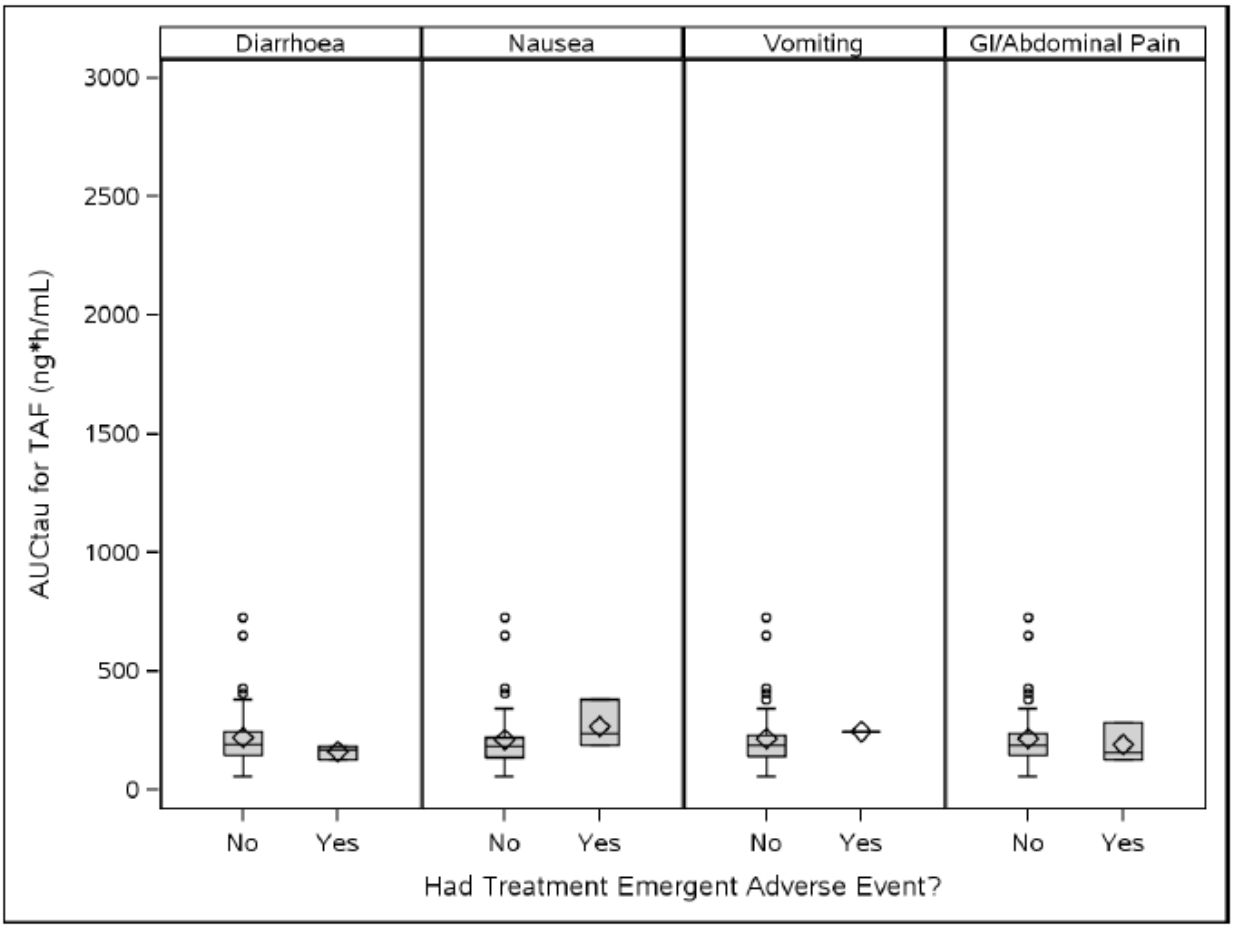
下痢及び消化器痛／腹痛に関して、日本人集団及び非日本人集団ともに、これらの症状の有無に関わらず TAF の曝露量は同程度であり、曝露量と有害事象との相関は認められなかった。これは全体集団の解析結果と一致した。

日本人集団では、非日本人集団及び全体集団と比較して、悪心が認められた被験者で TAF の曝露量が高い傾向が認められた（TAF Integrated Japan PK/PD, Figures 3.1.1.2.j 及び Figure

3.1.1.2.nj）。しかしながら、悪心が認められた被験者はわずかであり（3 例）、TAF の C_{max} ではこの傾向は認められなかった（TAF Integrated Japan PK/PD, Figures 3.1.1.2.j 及び Figure 3.1.1.2.nj）。

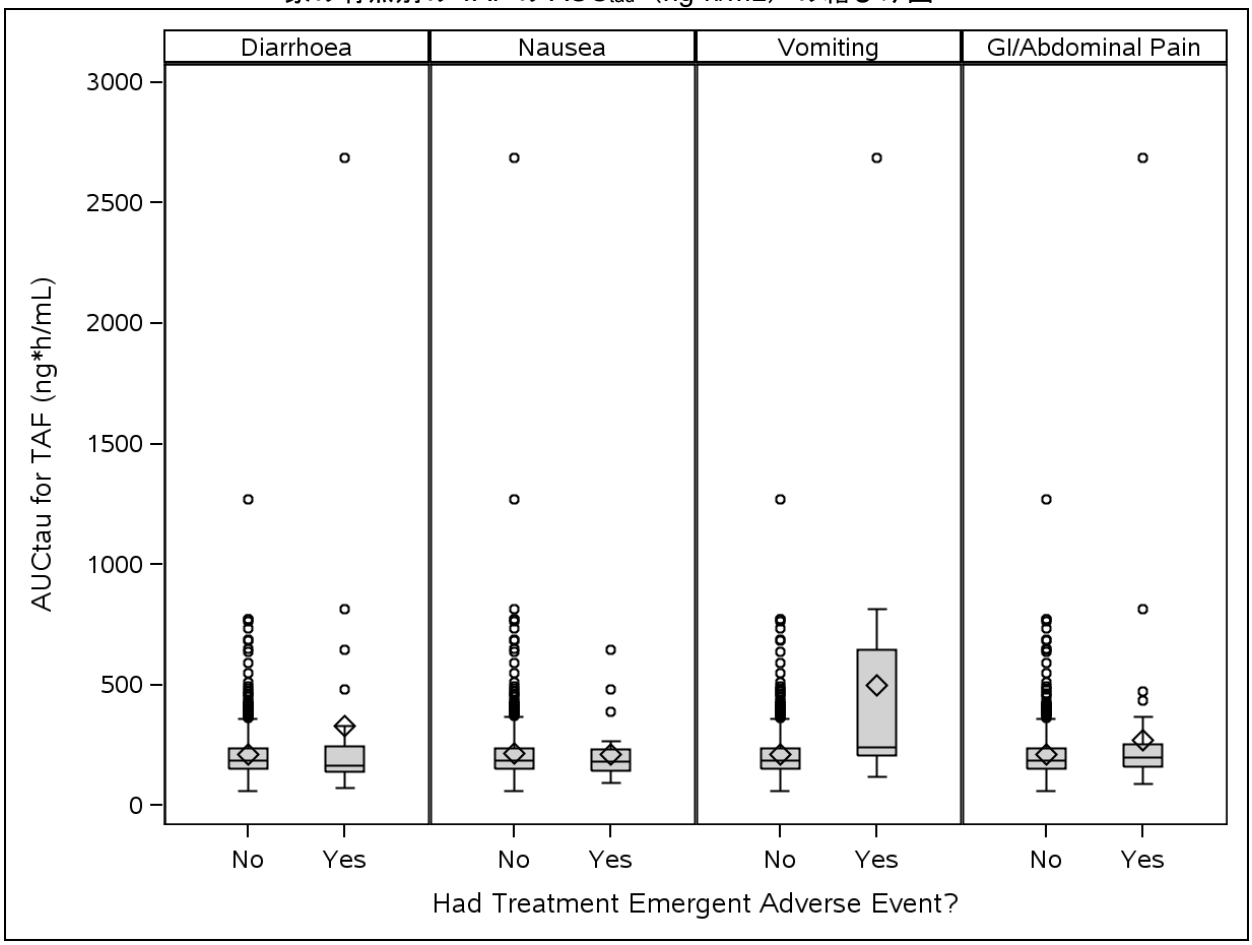
日本人集団及び非日本人集団ともに、嘔吐が認められた被験者では TAF の曝露量が高い傾向が認められ、これは全体集団の解析結果と一致した。ここで重要視すべきことは、B 型慢性肝炎のいずれの被験者集団でも、TAF の曝露量の四分位範囲によらず、嘔吐の全体的発現率が低かったことである（TAF Integrated Japan PK/PD, Figures 3.1.1.3.j、Figure 3.1.1.3.nj、Figure 3.1.2.3.j, 及び Figure 3.1.2.3.nj）。さらに、GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験の投与群間でも、嘔吐の全体的発現率は類似していた（TAF Week 48 ISS, Table 7）。

図 2.7.2 - 16.　被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：日本人集団における選択された有害事象の有無別の TAF の AUC_{tau}（ng•h/mL）の箱ひげ図



The TAF PK efficacy/response analysis set includes all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Studies GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and who had at least 1 nonmissing TAF PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.
Adverse events were coded using MedDRA 18.0. Diarrhoea, Nausea, and Vomiting refer to MedDRA Preferred Terms GI/Abdominal Pain includes the PTs: Abdominal pain, Abdominal pain upper, Abdominal pain lower, Abdominal tenderness, and Gastrointestinal pain.
Source: TAF Integrated Japan PK/PD, Figure 2.1.1.j

図 2.7.2 - 17.　被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：非日本人集団における選択された有害事象の有無別の TAF の AUC_{tau}（ng•h/mL）の箱ひげ図

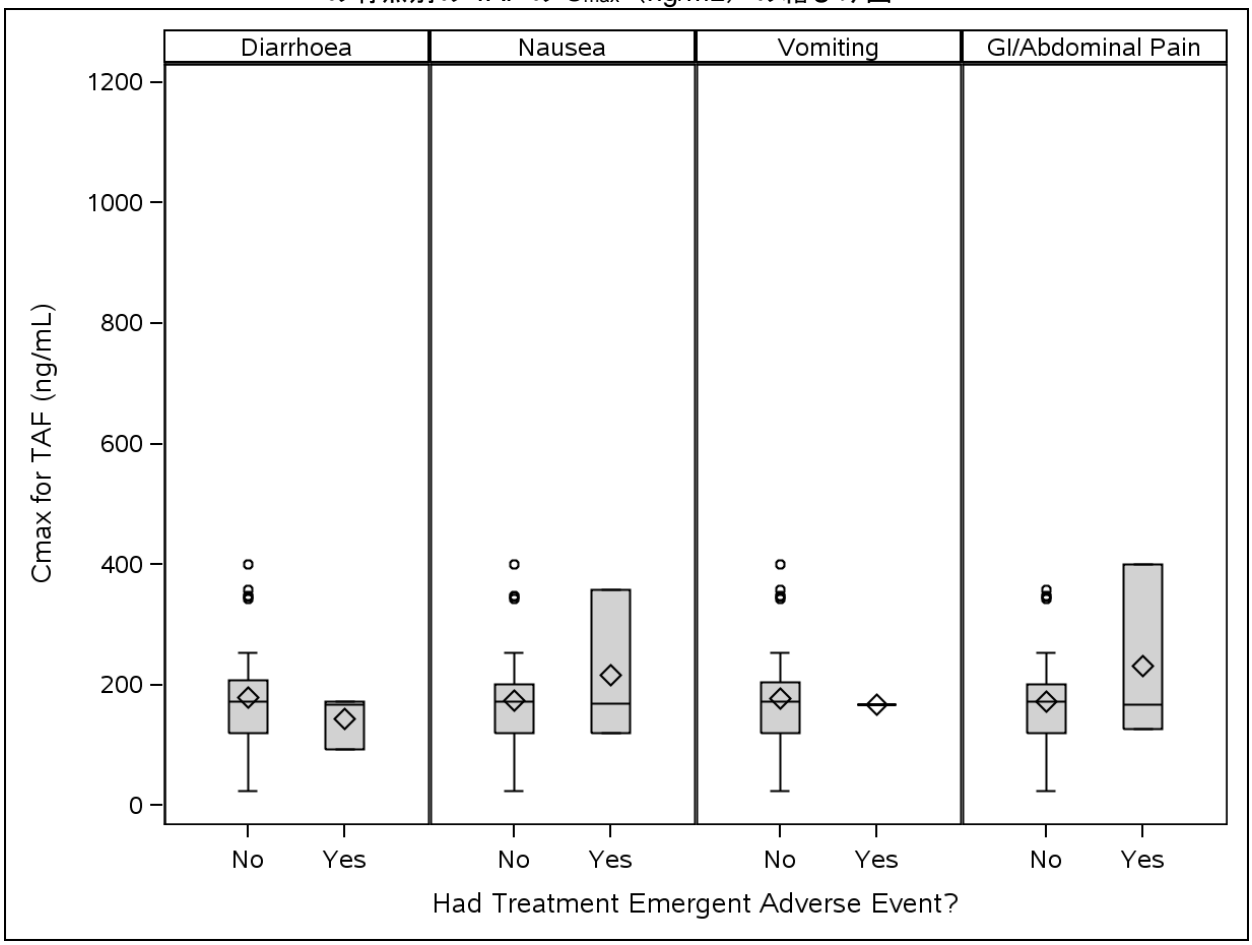


The TAF PK efficacy/response analysis set includes all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Studies GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and who had at least 1 nonmissing TAF PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.

Adverse events were coded using MedDRA 18.0. Diarrhoea, Nausea, and Vomiting refer to MedDRA Preferred Terms GI/Abdominal Pain includes the PTs: Abdominal pain, Abdominal pain upper, Abdominal pain lower, Abdominal tenderness, and Gastrointestinal pain.

Source: TAF Integrated Japan PK/PD, Figure 2.1.1.nj

図 2.7.2 - 18.　被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：日本人集団における選択された有害事象の有無別の TAF の C_{max}（ng/mL）の箱ひげ図

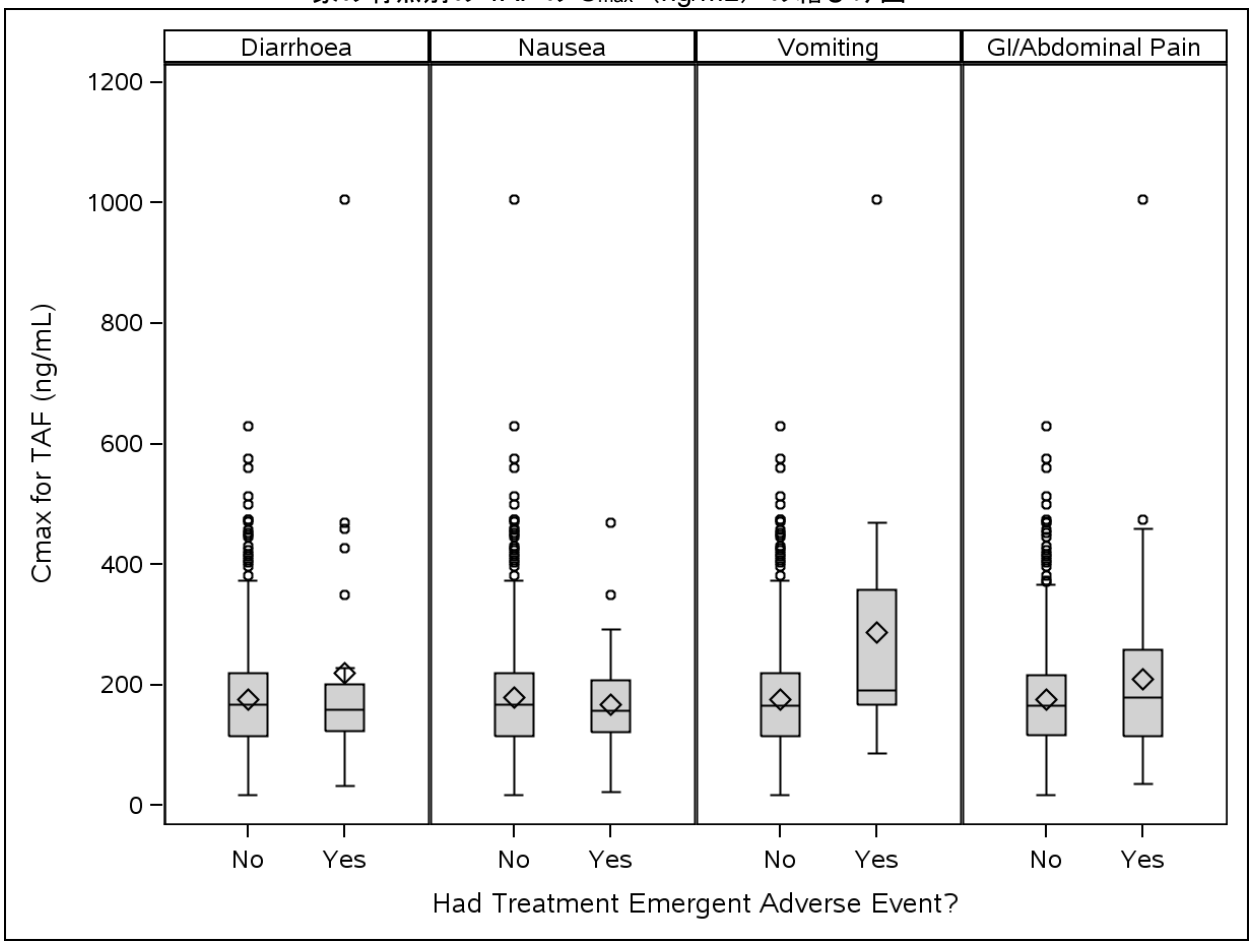


The TAF PK efficacy/response analysis set includes all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Studies GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and who had at least 1 nonmissing TAF PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.

Adverse events were coded using MedDRA 18.0. Diarrhoea, Nausea, and Vomiting refer to MedDRA Preferred Terms GI/Abdominal Pain includes the PTs: Abdominal pain, Abdominal pain upper, Abdominal pain lower, Abdominal tenderness, and Gastrointestinal pain.

Source: TAF Integrated Japan PK/PD, Figure 2.1.2.j

図 2.7.2 - 19.　被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：非日本人集団における選択された有害事象の有無別の TAF の C_{max}（ng/mL）の箱ひげ図

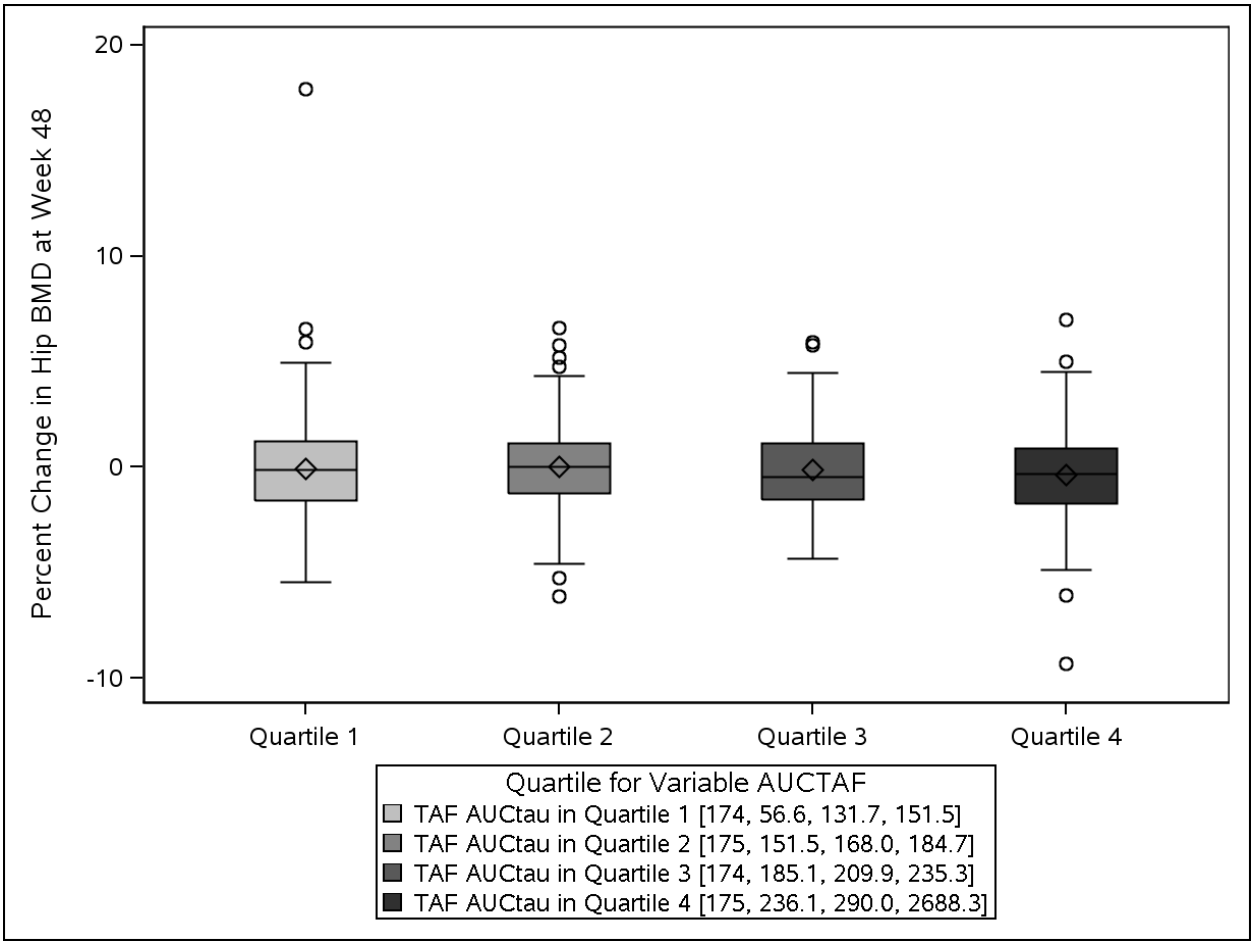


The TAF PK efficacy/response analysis set includes all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Studies GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and who had at least 1 nonmissing TAF PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.
Adverse events were coded using MedDRA 18.0. Diarrhoea, Nausea, and Vomiting refer to MedDRA Preferred Terms GI/Abdominal Pain includes the PTs: Abdominal pain, Abdominal pain upper, Abdominal pain lower, Abdominal tenderness, and Gastrointestinal pain.
Source: TAF Integrated Japan PK/PD, Figure 2.1.2.nj

PK と骨密度との相関

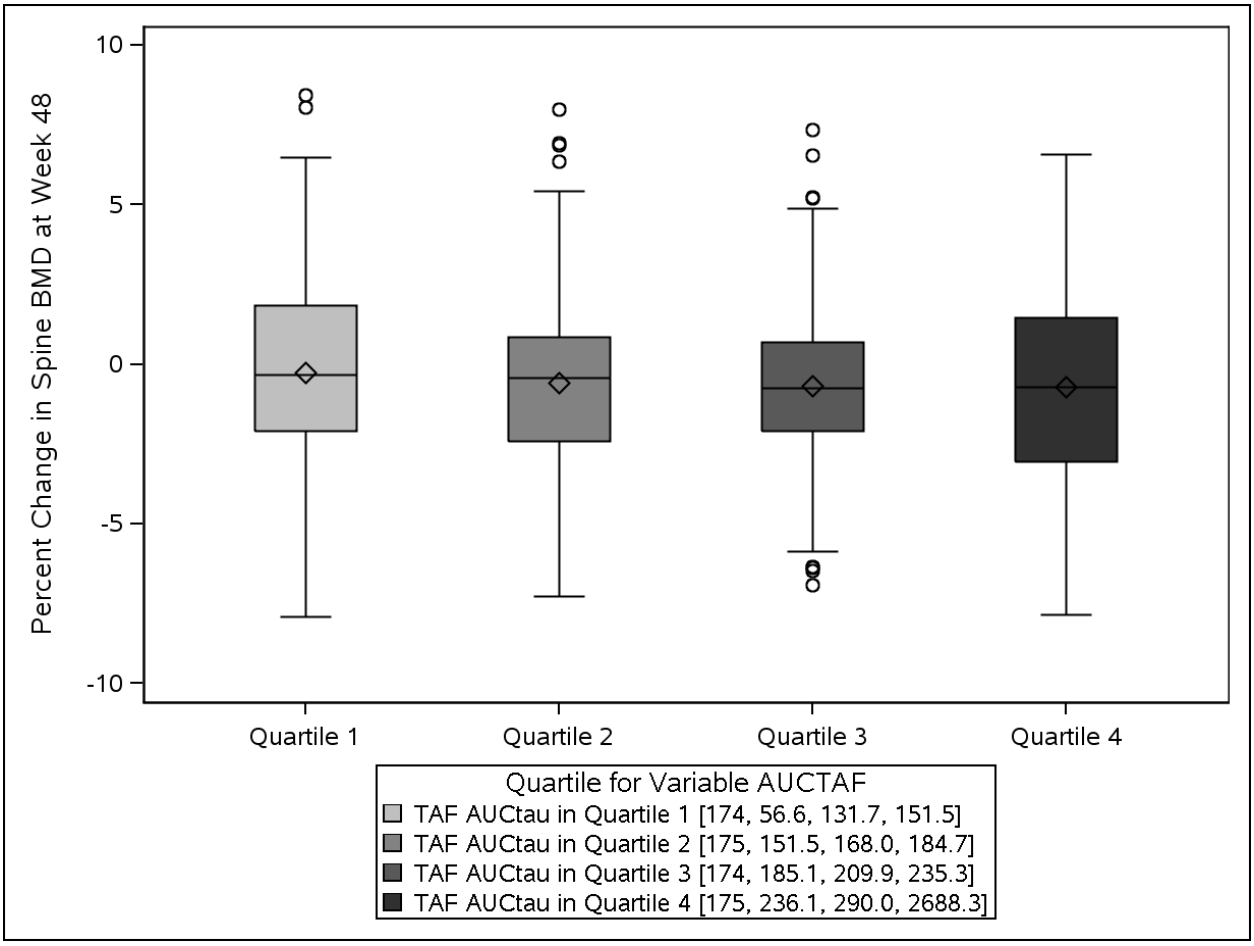
寛骨又は脊椎の BMD のベースラインから Week 48 までの変化率は、GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験での、それぞれ α を制御した第一及び第二の主要な安全性の評価項目であった。そこで、TAF の曝露量の四分位別に寛骨及び脊椎の BMD の変化率との相関を評価し、寛骨の BMD の解析結果を図 2.7.2 - 20、脊椎の BMD の解析結果を図 2.7.2 - 21 に示した。ベースラインから Week 48 までの寛骨及び脊椎の BMD の変化率は、TAF の AUC_{tau} の四分位を通して同程度であり、曝露量と BMD の変化率との間に相関は認められなかった。

図 2.7.2 - 20.　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF の AUC_{tau} の四分位別サブグループでのベースラインから Week 48 までの寛骨 BMD の変化率の箱ひげ図（TAF PK/PD 解析対象集団）



The TAF PK/PD analysis set included all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and at least 1 nonmissing TAF PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.
Box plots denote median and IQR, diamonds denote mean, whiskers denote maximum and minimum values within 1.5 × IQR, and circles denote outliers > 1.5 × IQR.
Numbers presented in the square brackets are the sample size, minimum, median, and maximum of TAF AUC_{tau} for subjects included in the corresponding quartile.
Source: TAF Integrated PK/PD, Figure 4.1.1.1

図 2.7.2 - 21.　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF の AUC_{tau} の四分位別サブグループでのベースラインから Week 48 までの脊椎 BMD の変化率の箱ひげ図（TAF PK/PD 解析対象集団）

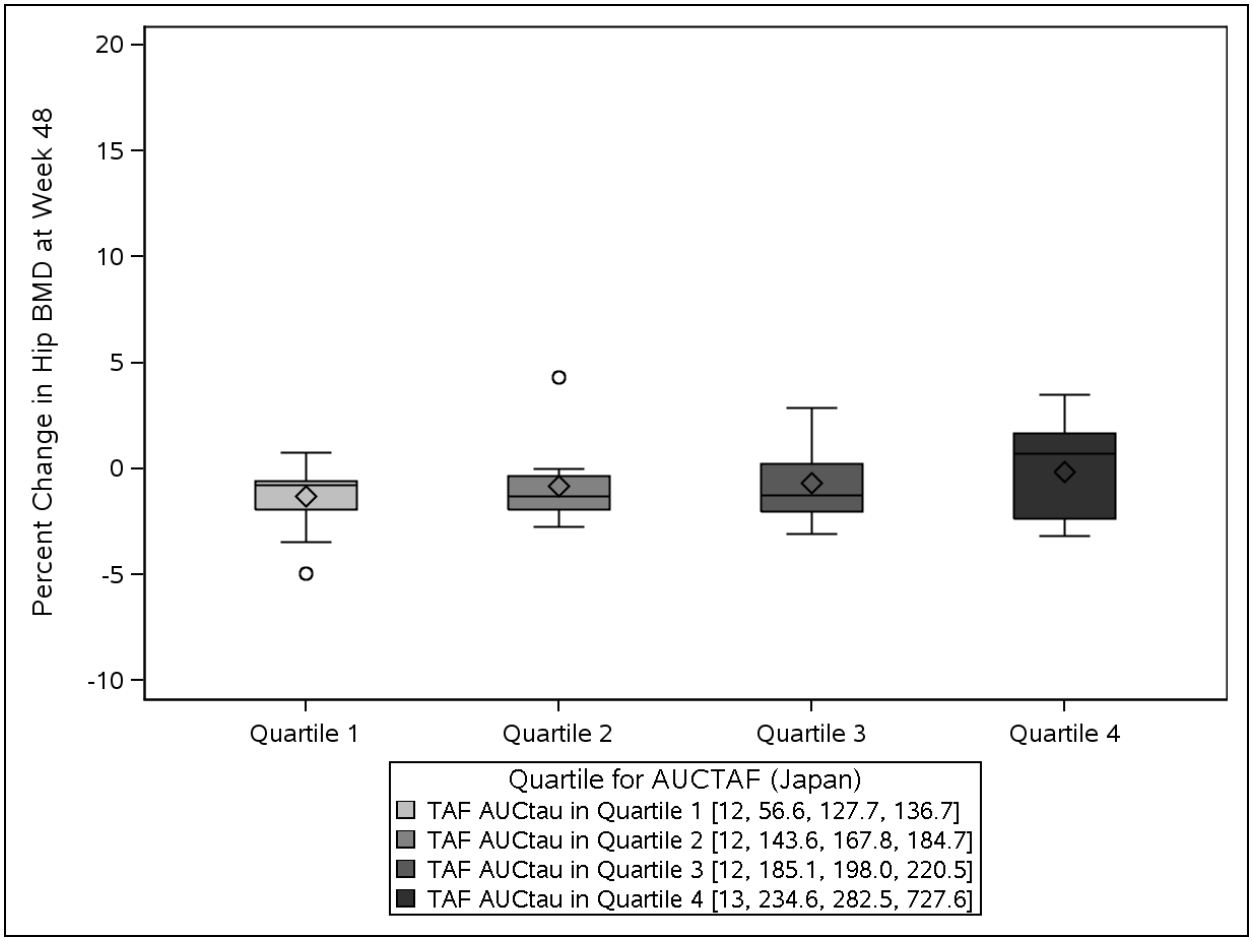


The TAF PK/PD analysis set included all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and at least 1 nonmissing TAF PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.
Box plots denote median and IQR, diamonds denote mean, whiskers denote maximum and minimum values within 1.5 × IQR, and circles denote outliers > 1.5 × IQR.
Numbers presented in the square brackets are the sample size, minimum, median, and maximum of TAF AUC_{tau} for subjects included in the corresponding quartile.
Source: TAF Integrated PK/PD, Figure 4.1.1.2

PK と骨密度との相関：被験者集団別

TAF の曝露量の四分位別に寛骨及び脊椎の BMD の変化率との相関を評価し、日本人集団及び非日本人集団における寛骨の BMD の解析結果を図 2.7.2 - 22 及び図 2.7.2 - 23、並びに脊椎の BMD の解析結果を図 2.7.2 - 24 及び図 2.7.2 - 25 に示した。いずれの被験者集団でも、ベースラインから Week 48 までの寛骨及び脊椎の変化率は、TAF の AUC_{tau} の四分位を通して同程度であった。日本人集団及び非日本人集団において曝露量と BMD の変化率との間に相関は認められず、これは全体集団における解析結果と一致した。

図 2.7.2 - 22.　被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：日本人集団における TAF の AUC_{tau} の四分位別サブグループでのベースラインから Week 48 までの寛骨 BMD の変化率の箱ひげ図

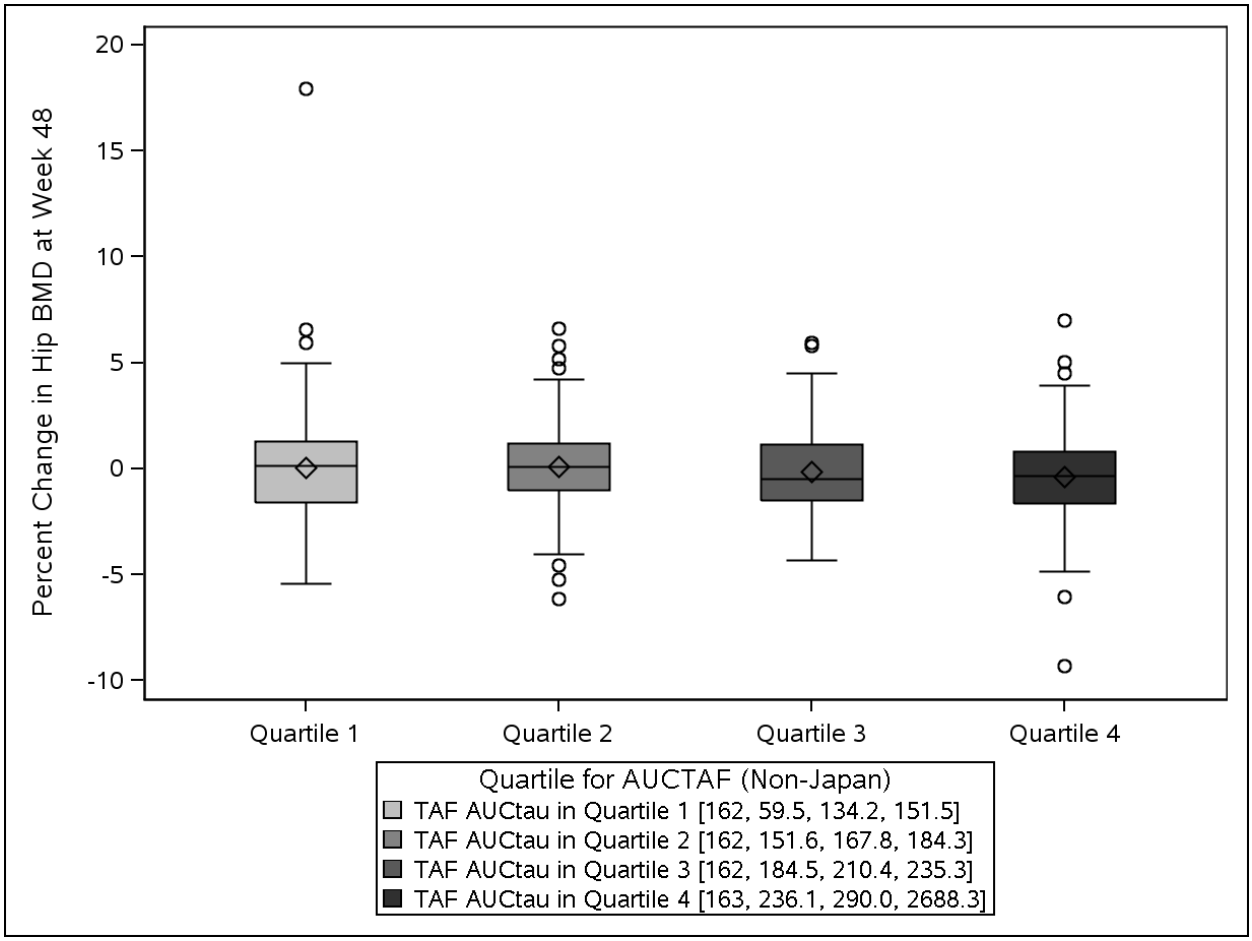


The TAF PK efficacy/response analysis set includes all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Studies GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and who had at least 1 nonmissing TAF PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.

Numbers presented in the square bracket were the sample size, minimum, median, and maximum for subjects included in that subgroup.

Source: TAF Integrated Japan PK/PD, Figure 4.1.1.1.j

図 2.7.2 - 23.　被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：非日本人集団における TAF の AUC_{tau} の四分位別サブグループでのベースラインから Week 48 までの寛骨 BMD の変化率の箱ひげ図

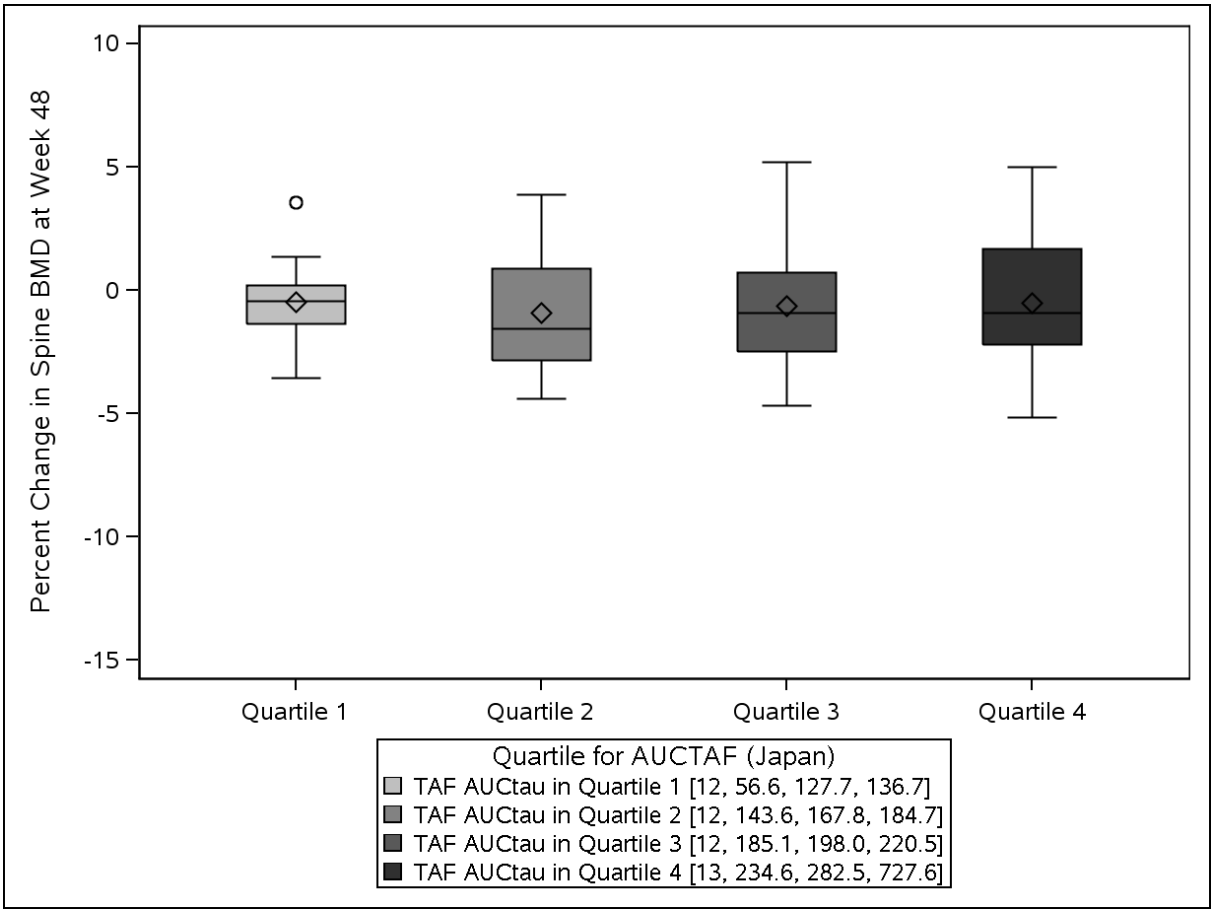


The TAF PK efficacy/response analysis set includes all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Studies GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and who had at least 1 nonmissing TAF PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.

Numbers presented in the square bracket were the sample size, minimum, median, and maximum for subjects included in that subgroup.

Source: TAF Integrated Japan PK/PD, Figure 4.1.1.1.nj

図 2.7.2 - 24.　被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：日本人集団における TAF の AUC_{tau} の四分位別サブグループでのベースラインから Week 48 までの脊椎 BMD の変化率の箱ひげ図

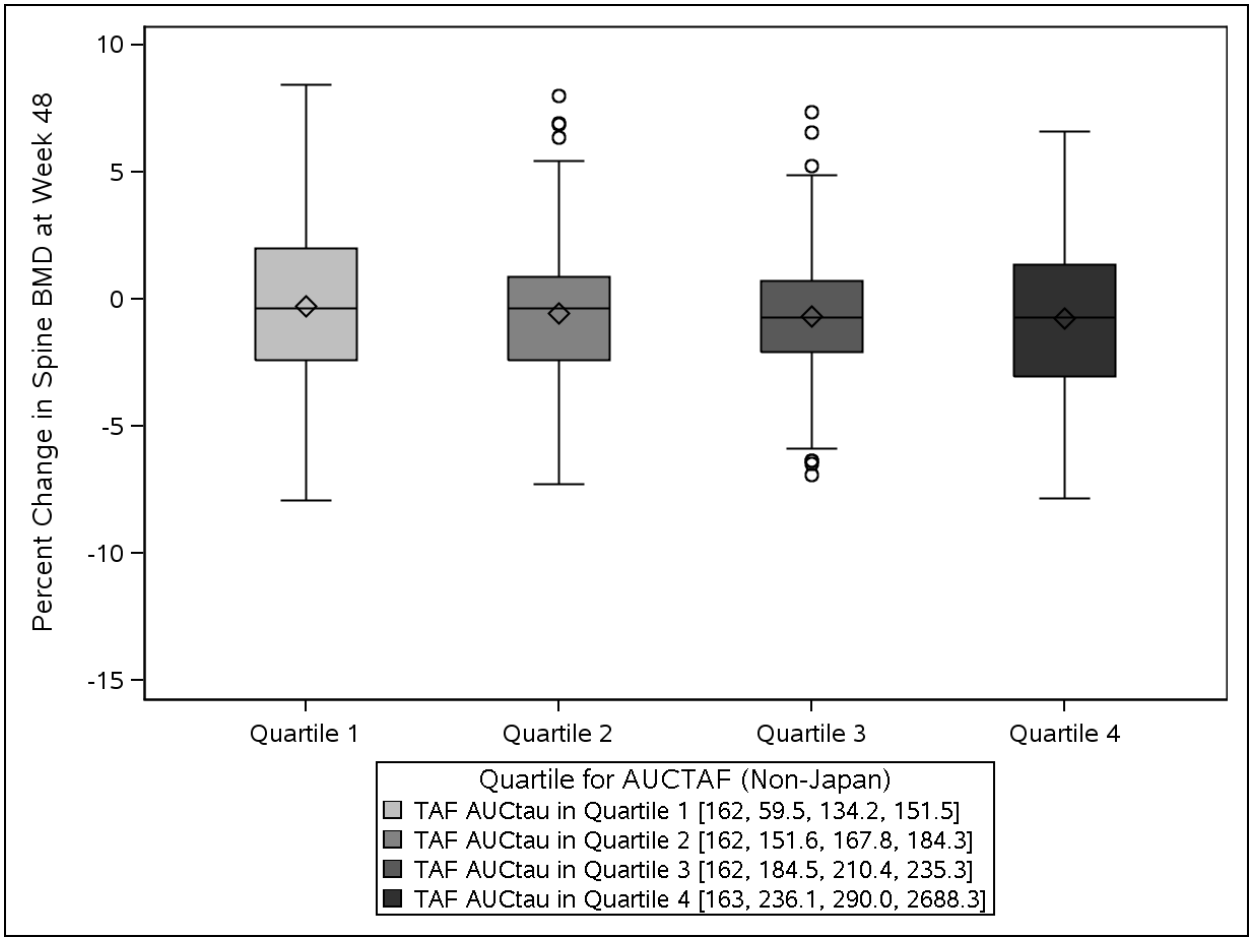


The TAF PK efficacy/response analysis set includes all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Studies GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and who had at least 1 nonmissing TAF PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.

Numbers presented in the square bracket were the sample size, minimum, median, and maximum for subjects included in that subgroup.

Source: TAF Integrated Japan PK/PD, Figure 4.1.1.2.j

図 2.7.2 - 25.　被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：非日本人集団における TAF の AUC_{tau} の四分位別サブグループでのベースラインから Week 48 までの脊椎 BMD の変化率の箱ひげ図

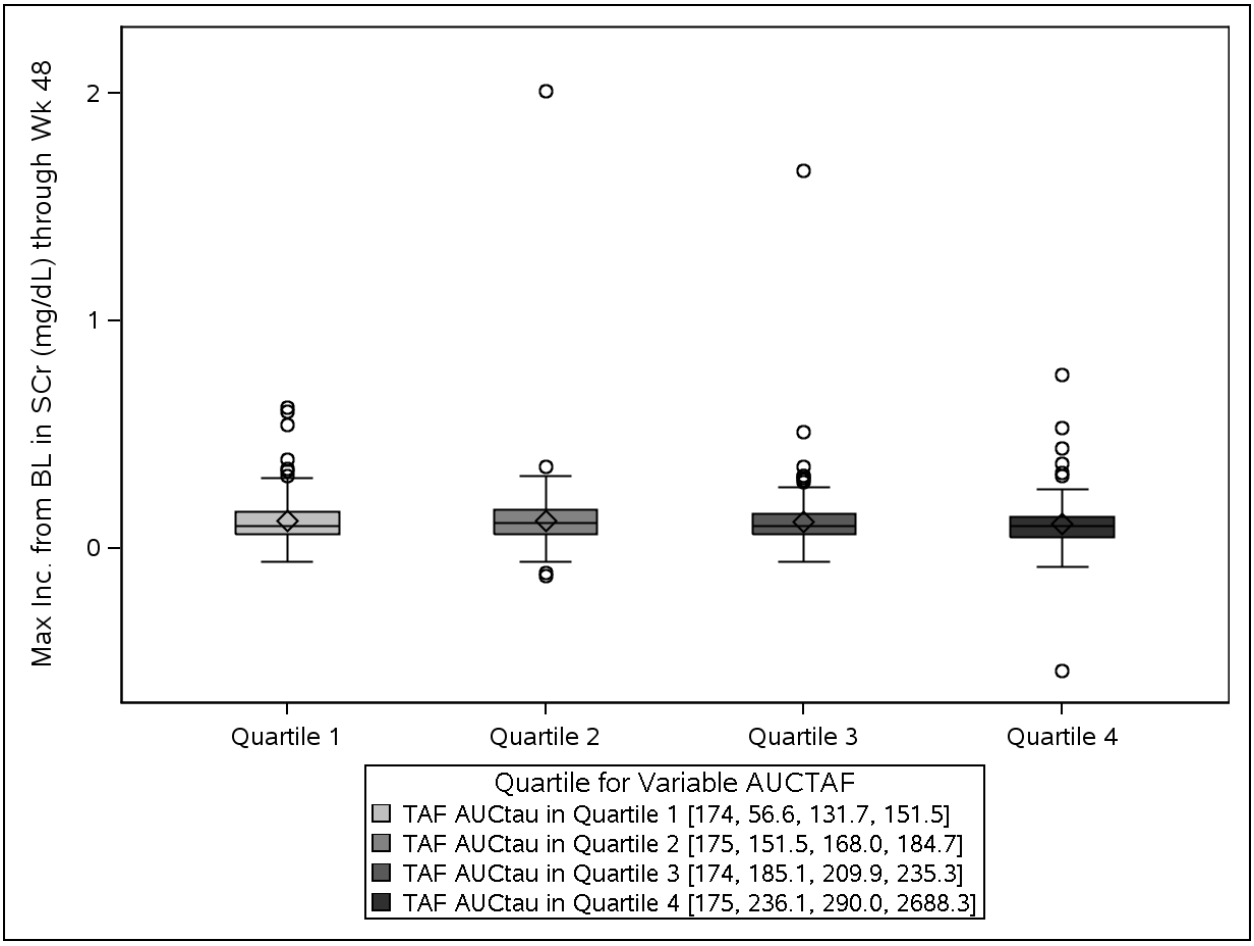


The TAF PK efficacy/response analysis set includes all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Studies GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and who had at least 1 nonmissing TAF PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.
Numbers presented in the square bracket were the sample size, minimum, median, and maximum for subjects included in that subgroup.
Source: TAF Integrated Japan PK/PD, Figure 4.1.1.2.nj

PK と血清クレアチニンとの相関

血清クレアチニンのベースラインから Week 48 までの変化量は、GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験での、α を制御した第三の主要な安全性の評価項目であった。TAF の曝露量の四分位別に血清クレアチニンのベースラインからの最大増加量との間の相関についても評価し、解析結果を図 2.7.2 - 26 に示した。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 の AUC_{tau} の四分位を通して類似しており、曝露量と血清クレアチニンの間に相関は認められなかった。

図 2.7.2 - 26.　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF の AUC_{tau} の四分位別サブグループでの血清クレアチニン（mg/dL）のベースラインからの最大増加量の箱ひげ図（TAF PK/PD 解析対象集団）

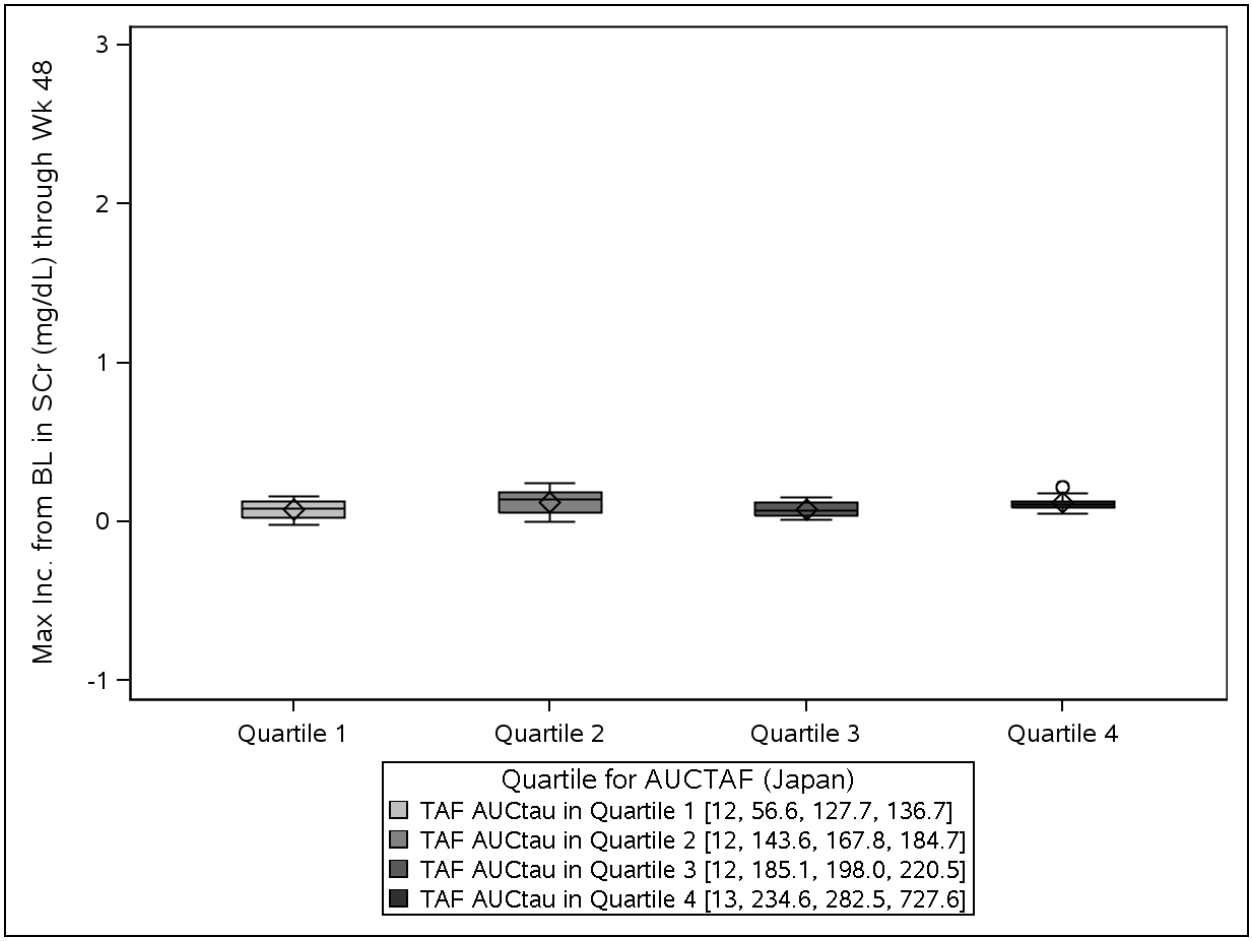


The TAF PK/PD analysis set included all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and at least 1 nonmissing TAF PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.
Box plots denote median and IQR, diamonds denote mean, whiskers denote maximum and minimum values within 1.5 × IQR, and circles denote outliers > 1.5 × IQR.
Numbers presented in the square brackets are the sample size, minimum, median, and maximum of TAF AUC_{tau} for subjects included in the corresponding quartile.
Maximum increase from baseline through Week 48 was defined as the largest increase from baseline. For subjects who only had a decrease in values, the maximum increase was defined as the least decreased value relative to baseline.
Source: TAF Integrated PK/PD, Figure 5.1.1

PK と血清クレアチニンとの相関：被験者集団別

TAF の曝露量の四分位別に血清クレアチニンのベースラインからの最大増加量との間の相関についても日本人集団及び非日本人集団に分けて評価し、解析結果は図 2.7.2 - 27 及び図 2.7.2 - 28 に示した。いずれの被験者集団でも、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 の AUC_{tau} の四分位を通して類似していた。日本人集団及び非日本人集団において曝露量と血清クレアチニンの間に相関は認められず、これは全体集団における解析結果と一致した。

図 2.7.2 - 27.　被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：日本人集団における TAF の AUC_{tau} の四分位別サブグループでの血清クレアチニン（mg/dL）のベースラインから Week 48 までの最大増加量の箱ひげ図



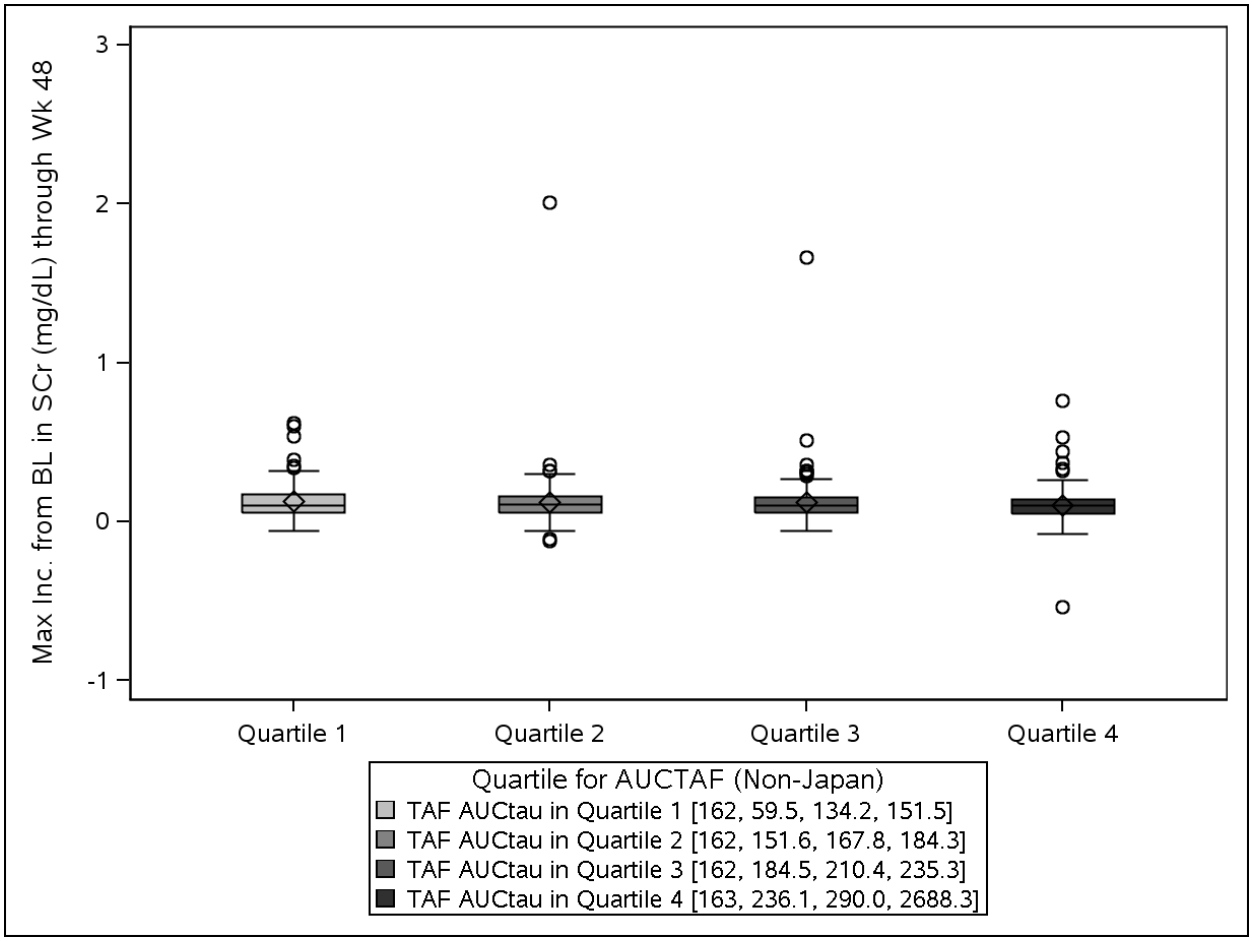
The TAF PK efficacy/response analysis set includes all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Studies GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and who had at least 1 nonmissing TAF PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.

Numbers presented in the square bracket were the sample size, minimum, median, and maximum for subjects included in that subgroup.

Maximum increase from baseline through Week 48 is defined as the largest increase from baseline. For subjects who only have decrease in values, the maximum increase is defined as the least decreased value relative to baseline.

Source: TAF Integrated Japan PK/PD, Figure 5.1.1.j

図 2.7.2 - 28.　被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：非日本人集団における TAF の AUC_{tau} の四分位別サブグループでの血清クレアチニン（mg/dL）のベースラインから Week 48 までの最大増加量の箱ひげ図

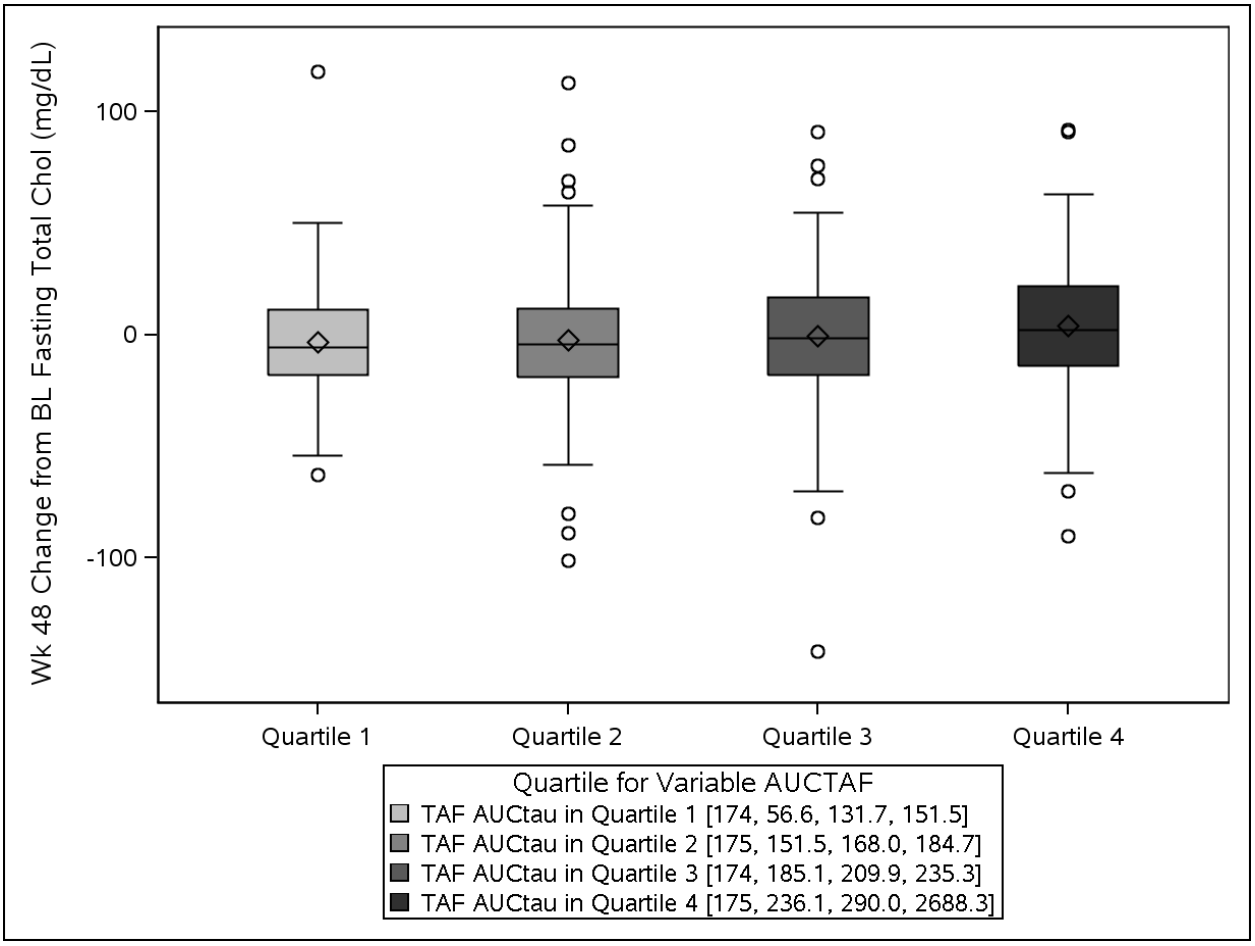


The TAF PK efficacy/response analysis set includes all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Studies GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and who had at least 1 nonmissing TAF PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.
Numbers presented in the square bracket were the sample size, minimum, median, and maximum for subjects included in that subgroup.
Maximum increase from baseline through Week 48 is defined as the largest increase from baseline. For subjects who only have decrease in values, the maximum increase is defined as the least decreased value relative to baseline.
Source: TAF Integrated Japan PK/PD, Figure 5.1.1.nj

PK と空腹時脂質との相関

ベースラインから Week 48 までの空腹時脂質（総コレステロール、低比重リポタンパク、高比重リポタンパク及びトリグリセリド）の変化量と TAF の曝露量との相関を評価し、総コレステロールの結果を図 2.7.2 - 29 に示した。ベースラインから Week 48 までの総コレステロールの変動は TAF の AUC_{tau} の四分位を通して同程度であり、曝露量と総コレステロールとの相関は認められなかった。また、TAF の曝露量の四分位と、ベースラインから Week 48 までの空腹時の低比重リポタンパク、高比重リポタンパク及びトリグリセリドとの相関は認められなかった（TAF Integrated PK/PD, Figures 7.1.1.2, 7.1.1.3 及び 7.1.1.4）。

図 2.7.2 - 29.　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF の AUC_{tau} の四分位別サブグループでの空腹時総コレステロール（mg/dL）のベースラインからの変化量の箱ひげ図
（TAF PK/PD 解析対象集団）



The TAF PK/PD analysis set included all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and at least 1 nonmissing TAF PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.
Box plots denote median and IQR, diamonds denote mean, whiskers denote maximum and minimum values within 1.5 × IQR, and circles denote outliers > 1.5 × IQR.
Numbers presented in the square brackets are the sample size, minimum, median, and maximum of TAF AUC_{tau} for subjects included in the corresponding quartile.
Source: TAF Integrated PK/PD, Figure 7.1.1.1

PK と空腹時脂質との相関：被験者集団別

ベースラインから Week 48 までの選択された空腹時脂質（総コレステロール、低比重リポタンパク、高比重リポタンパク及びトリグリセリド）の変化量と TAF の曝露量の四分位との相関を日本人集団及び非日本人集団に分けて評価し、TAF Integrated Japan PK/PD, Figures 7.1.1.1.j 及び 7.1.1.1.nj に示した。いずれの集団においても、ベースラインから Week 48 までの総コレステロールの変動は TAF の AUC_{tau} の四分位を通して同程度であり、日本人集団及び非日本人集団において曝露量と総コレステロールとの相関は認められなかった。また、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、ベースラインから Week 48 までの空腹時の低比重リポタンパク、高比重リポタンパク及びトリグリセリドとの相関は認められなかった（TAF Integrated

Japan PK/PD, Figures 7.1.1.2.j、7.1.1.2.nj、7.1.1.3.j、7.1.1.3.nj、7.1.1.4.j 及び 7.1.1.4.nj）。これらの所見は全体集団と一致した。

QTc に対する TAF の影響

血漿中 TAF 濃度とΔΔQTcF との相関を定量化するため、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て解析を実施した。血漿中 TAF 濃度とΔΔQTcF との間の統計学的解析は表 2.7.2 - 34 に要約した。血漿中 TAF 濃度とΔΔQTcF との間の相関は図 2.7.2 - 30 に示した。T_{max} における血漿中 TAF 濃度とΔΔQTcF との間の相関は図 2.7.2 - 31 に示した。これらの結果より、血漿中 TAF 濃度とΔΔQTcF 間隔との間に統計学的に有意な、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。

TAF 25 mg を投与後の TAF の C_{max}（174.3 ng/mL）でのΔΔQTcF の平均値は–0.373 msec（片側 95%信頼区間の上限：0.686）と推定される。TAF 125 mg を投与後の TAF の C_{max}（859.0 ng/mL）でのΔΔQTcF の平均値は 0.389 msec（片側 95%信頼区間の上限：1.930）と推定される。いずれの片側 95%信頼区間の上限も、ICH E14 で推奨されている閾値である 10 msec をはるかに下回った {13628}。

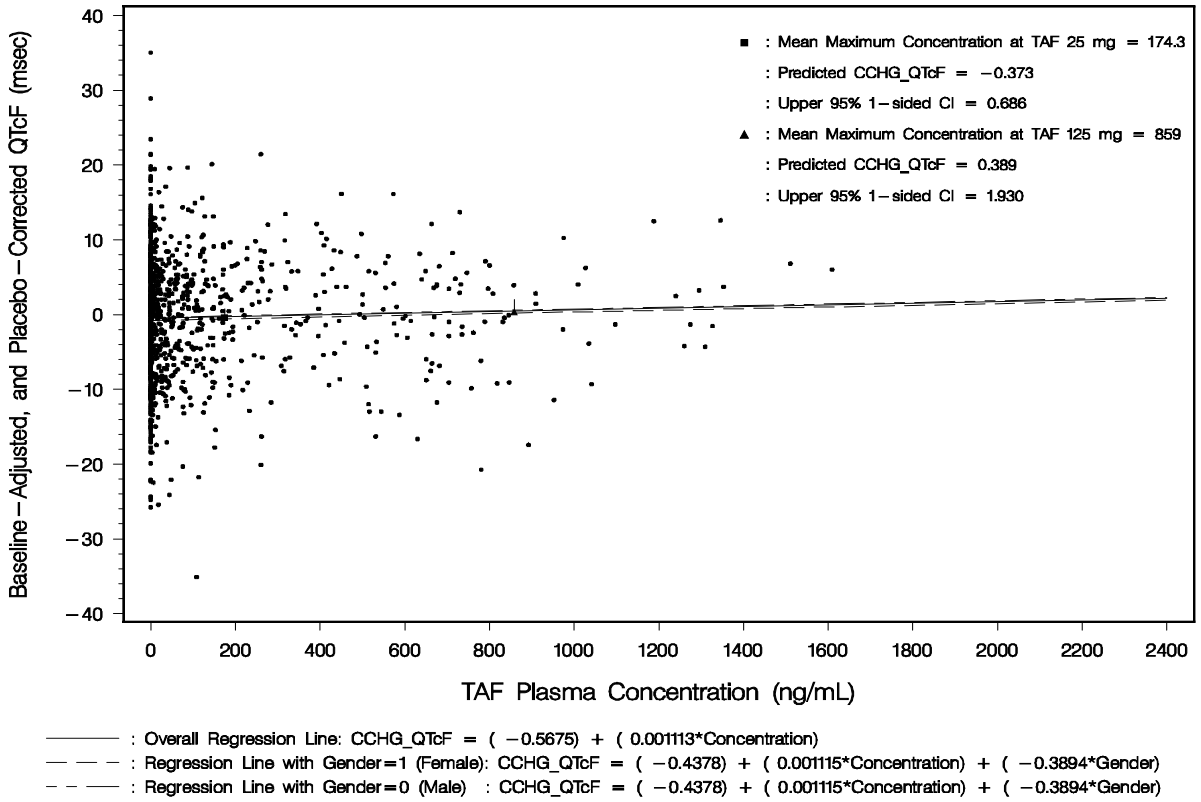
血漿中 TAF 濃度と時間を一致させ、ベースライン値で調整した QT 間隔（ΔQTcF）との相関、及び血漿中 TAF 濃度と QTcF との相関を定量化するため、同様の解析が実施された。その結果、血漿中 TAF 濃度とΔQTcF 及び QTcF 間隔との間に統計学的に有意な、わずかではあるが負の相関が認められた。この非常に弱い相関は、性別で調整した場合でも認められた。

表 2.7.2 - 34.　GS-US-120-0107 試験：血漿中 TAF 濃度とΔΔQTcF との相関に関する統計学的解析（TAF PK/PD 解析対象集団）

QTcF	Estimate	Standard Error	95% Confidence Interval		p-value
			Lower	Upper	
Time-Matched, Baseline-Adjusted, and Placebo-Corrected QTcF					
Overall Regression Equation: ΔΔQTcF = a + (b × Concentration)					
Intercept (a)	-0.5675	0.6509	-1.8769	0.7420	0.39
Concentration (b)	0.001113	0.000921	-0.00069	0.002920	0.23
Regression Equation with Gender as a Fixed Effect: ΔΔQTcF = a + (b × Concentration) + (c × Gender[a])					
Intercept (a)	-0.4378	0.8006	-2.0494	1.1737	0.59
Concentration (b)	0.001115	0.000921	-0.00069	0.002922	0.23
Gender (c)	-0.3894	1.3746	-3.1563	2.3775	0.78

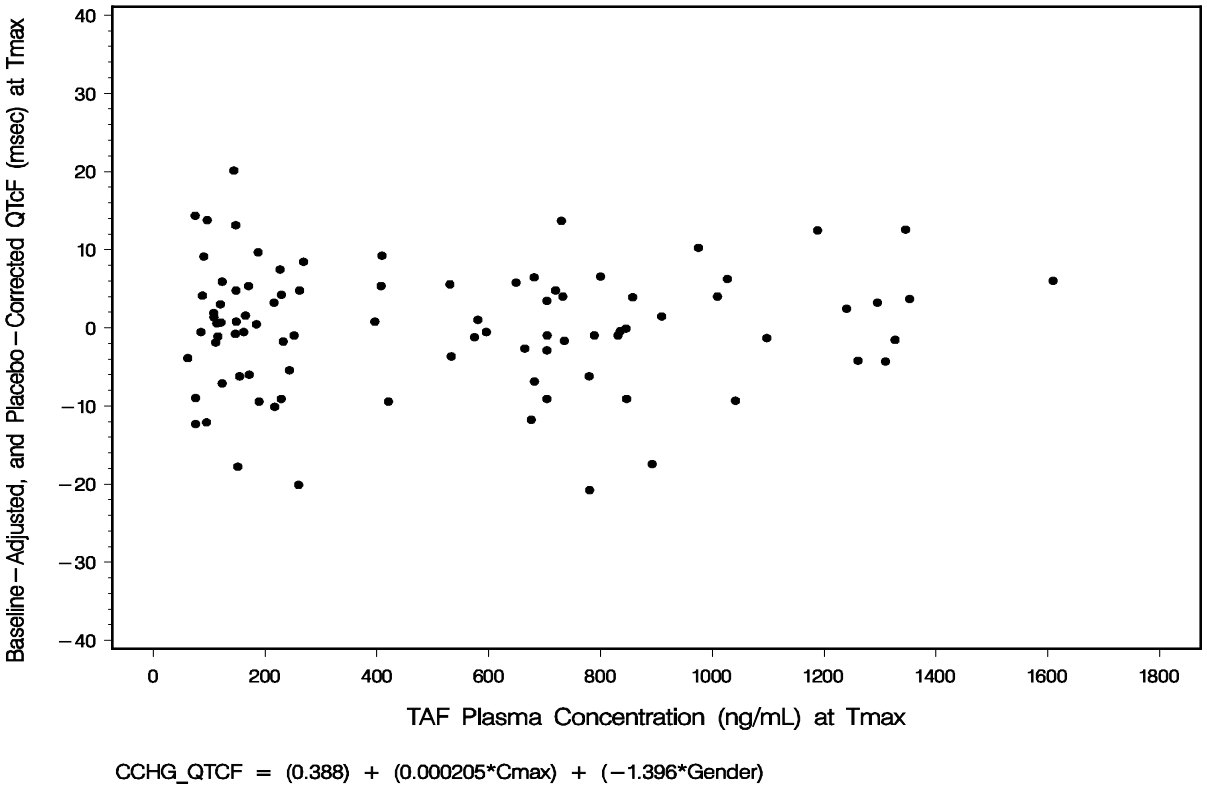
a　For the regression equation with gender as a fixed effect, “Gender” was defined as 0 for male subjects and 1 for female subjects.
Overall PK/PD regression included concentration as a continuous covariate and subject within sequence as a random effect.
PK/PD regression with gender included gender as a fixed effect, concentration as a covariate, and subject within sequence as a random effect.
Source: GS-US-120-0107, Section 15.1, Table 16.1

図 2.7.2 - 30.　GS-US-120-0107 試験：血漿中 TAF 濃度に対するΔΔQTcF の散布図（TAF PK/PD 解析対象集団）



Overall PK/PD regression included concentration as a continuous covariate and subject within sequence as a random effect. PK/PD regression with gender included gender as a fixed effect, concentration as a covariate, and subject within sequence as a random effect.
Upper 95% 1-sided CI was calculated based on overall PK/PD regression model.
Source: GS-US-120-0107, Section 15.1, Figure 6.1

図 2.7.2 - 31.　GS-US-120-0107 試験：T_{max}における血漿中 TAF 濃度に対するΔΔQTcF の散布図（TAF PK/PD 解析対象集団）



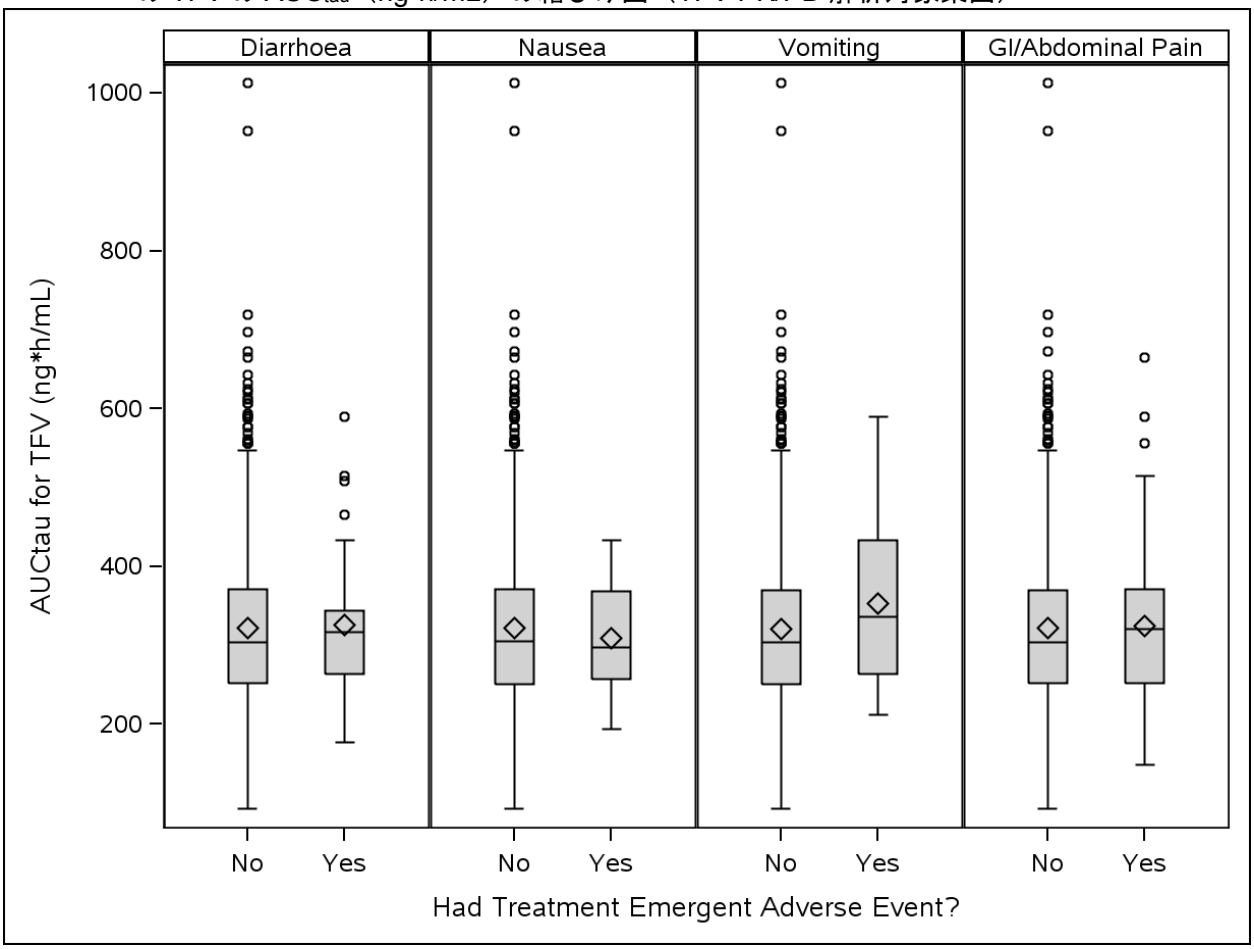
PK/PD regression with gender included gender as a fixed effect, concentration as a covariate, and subject within sequence as a random effect.
Source: GS-US-120-0107, Section 15.1, Figure 6.3

3.3.2.2　TFV

PK と選択された有害事象との相関

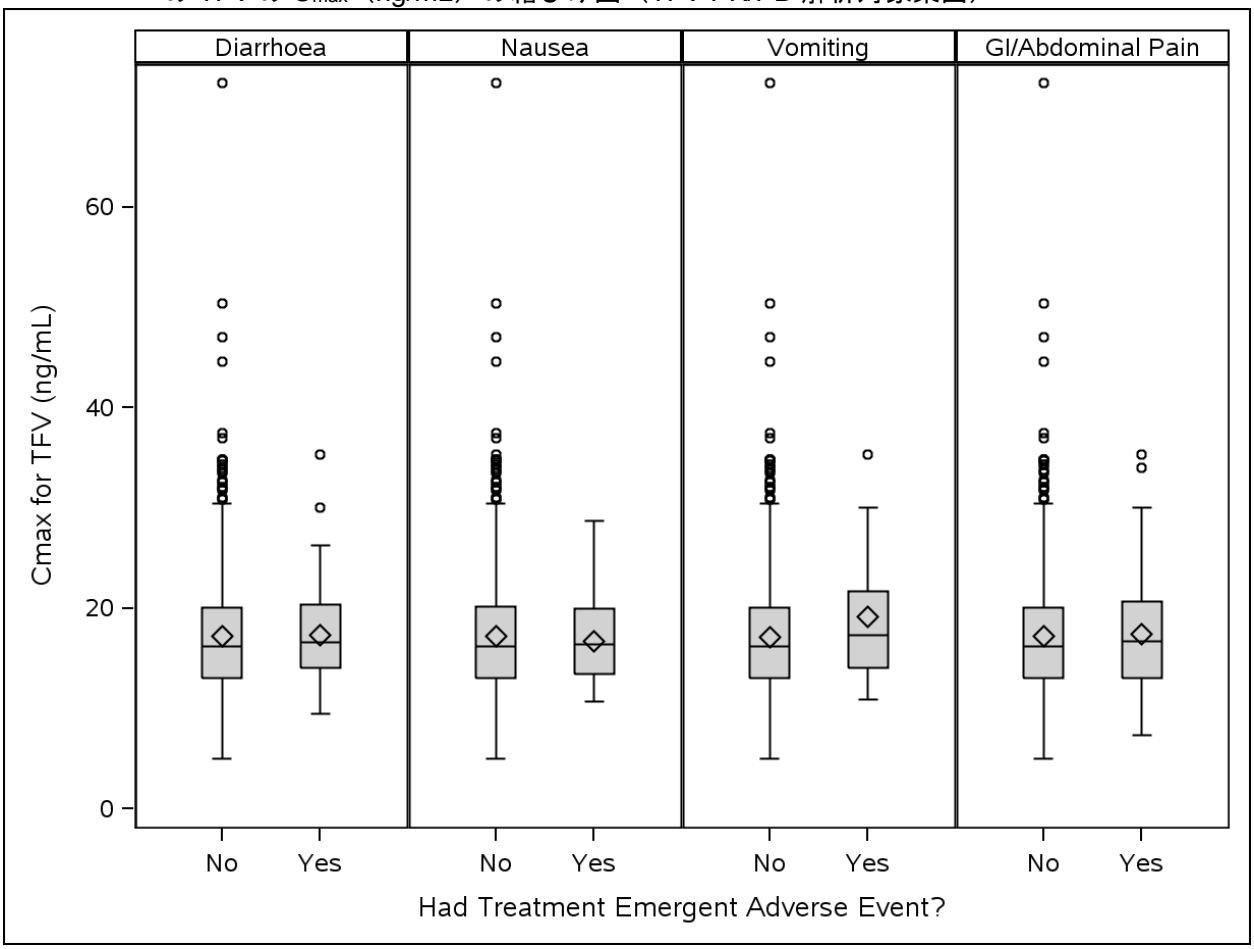
TFV の曝露量と安全性の相関を評価する PK/PD 解析は、GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験のそれぞれ HBe 抗原陰性及び HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎被験者を対象に実施され、母集団 PK モデリングから推定した TFV の曝露量と、安全性パラメータとして比較的よく認められた有害事象、すなわち下痢、悪心、嘔吐及び消化器痛／腹痛との相関を検討した。有害事象の有無（ありの場合は YES、なしの場合は NO）と TFV の AUC_{tau} との相関を図 2.7.2 - 32、C_{max} との相関を図 2.7.2 - 33 に示した。

図 2.7.2 - 32.　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：選択された有害事象の有無別の TFV の AUC_{tau}（ng•h/mL）の箱ひげ図（TFV PK/PD 解析対象集団）



Diarrhea: No (n = 822), Yes (n = 34); Nausea: No (n = 816), Yes (n = 40); Vomiting: No (n = 835), Yes (n = 21); GI/Abdominal Pains: No (n = 793), Yes (n = 63)
The TFV PK/PD analysis set included all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and at least 1 nonmissing TFV PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.
Box plots denote median and IQR, diamonds denote mean, whiskers denote maximum and minimum values within 1.5 × IQR, and circles denote outliers > 1.5 × IQR.
AEs were coded using MedDRA Version 18.0.
Diarrhoea, nausea, and vomiting refer to MedDRA preferred terms; GI/abdominal pain includes the preferred terms: abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower, abdominal tenderness, and gastrointestinal pain.
Source: TAF Integrated PK/PD, Table 4.2.1 and Figure 2.2.1

図 2.7.2 - 33.　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：選択された有害事象の有無別の TFV の C_{max}（ng/mL）の箱ひげ図（TFV PK/PD 解析対象集団）



Diarrhea: No (n = 822), Yes (n = 34); Nausea: No (n = 816), Yes (n = 40); Vomiting: No (n = 835), Yes (n = 21); GI/Abdominal Pains: No (n = 793), Yes (n = 63)
The TFV PK/PD analysis set included all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and at least 1 nonmissing TFV PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.
Box plots denote median and IQR, diamonds denote mean, whiskers denote maximum and minimum values within 1.5 × IQR, and circles denote outliers > 1.5 × IQR.
AEs were coded using MedDRA Version 18.0.
Diarrhoea, nausea, and vomiting refer to MedDRA preferred terms; GI/abdominal pain includes the preferred terms: abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower, abdominal tenderness, and gastrointestinal pain.
Source: TAF Integrated PK/PD, Table 4.2.1 and Figure 2.2.2

下痢、消化器痛／腹痛、悪心及び嘔吐に関して、これらの症状の有無に関わらず TFV の曝露量は同程度であり、曝露量と有害事象の発現状況との間に相関は認められなかった。

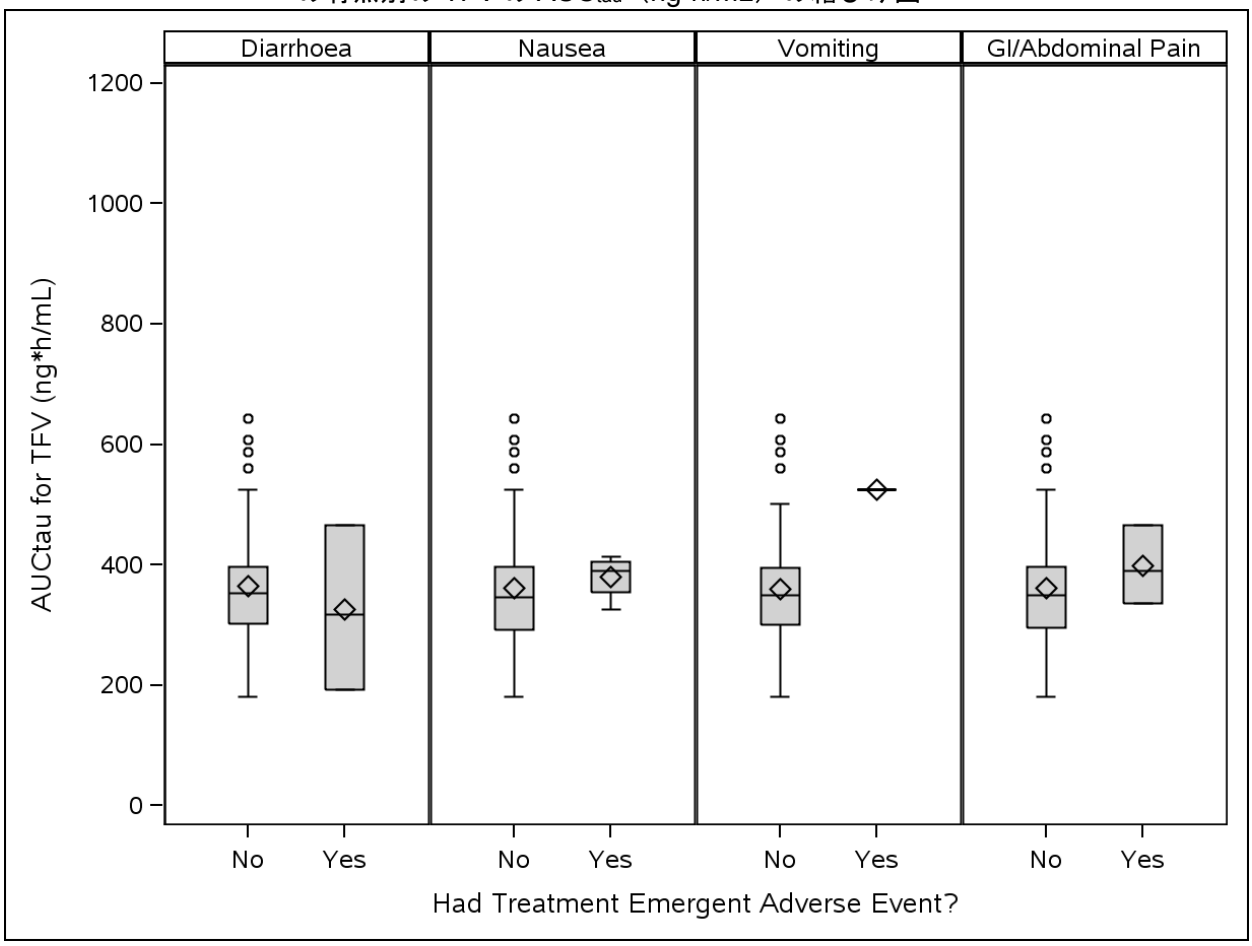
PK と選択された有害事象との相関：被験者集団別

有害事象の有無（ありの場合は YES、なしの場合は NO）と TFV の AUC_{tau} との相関を、日本人集団と非日本人集団に分けて、それぞれ図 2.7.2 - 34 及び図 2.7.2 - 35 に示した。また、有害事象の有無と TFV の C_{max} との相関は、日本人集団と非日本人集団に分けて、それぞれ図 2.7.2 - 36 及び図 2.7.2 - 37 に示した。

下痢、消化器痛／腹痛及び悪心に関して、日本人集団及び非日本人集団ともに、これらの症状の有無に関わらず TFV の曝露量は同程度であり、曝露量と有害事象との相関は認められなかった。これは全体集団の解析結果と一致した。

日本人集団では、嘔吐が認められた被験者では TFV の曝露量が高い傾向が認められたが、これは非日本人集団及び全体集団では認められなかった。しかしながら、日本人集団でこの有害事象が認められた被験者は 1 例のみであった（TAF Integrated Japan PK/PD, Figures 3.2.1.3.j 及び 3.2.1.3.nj）。

図 2.7.2 - 34.　被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：日本人集団における選択された有害事象の有無別の TFV の AUC_{tau}（ng•h/mL）の箱ひげ図

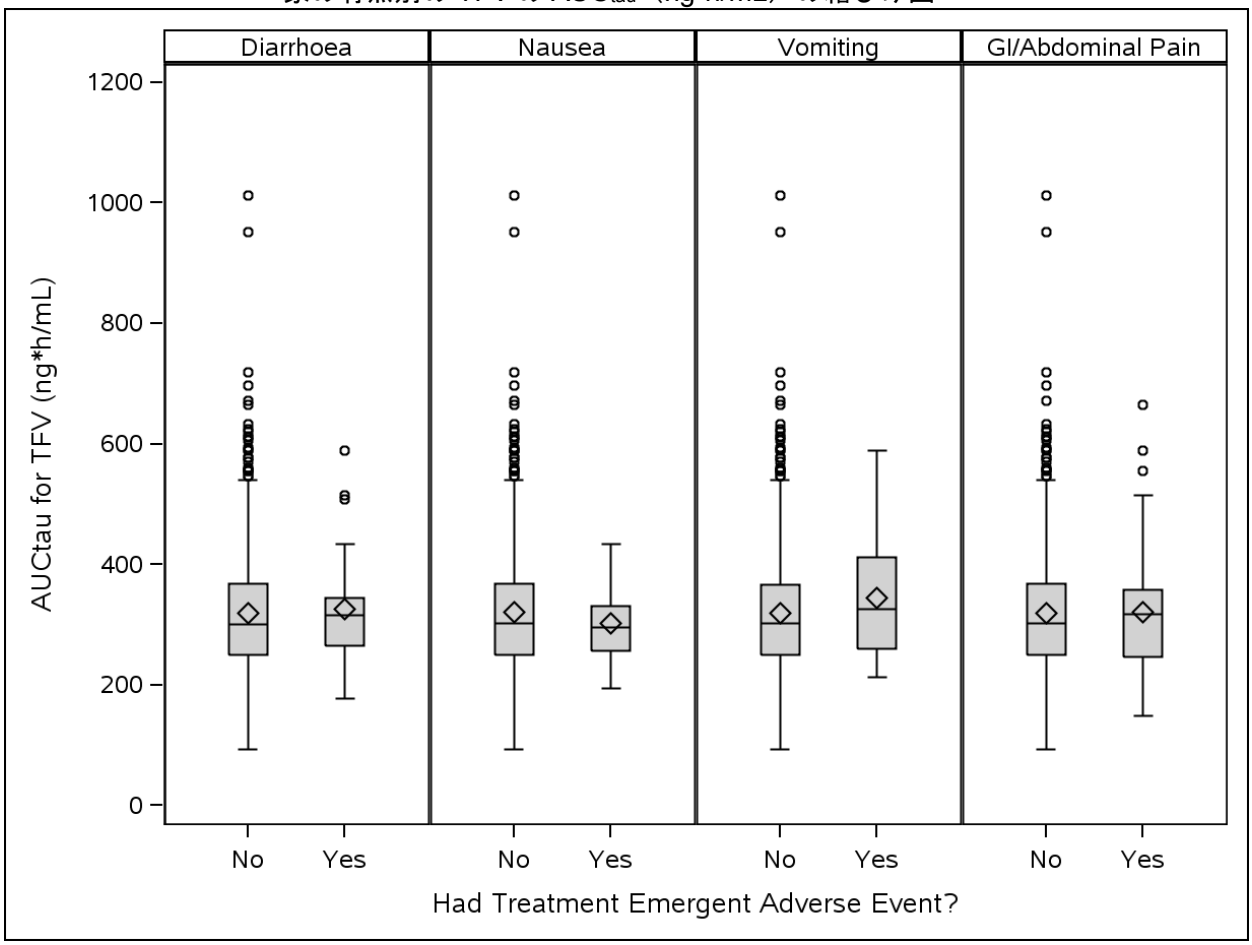


The TFV PK efficacy/response analysis set includes all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Studies GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and who had at least 1 nonmissing TFV PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.

Adverse events were coded using MedDRA 18.0. Diarrhoea, Nausea, and Vomiting refer to MedDRA Preferred Terms GI/Abdominal Pain includes the PTs: Abdominal pain, Abdominal pain upper, Abdominal pain lower, Abdominal tenderness, and Gastrointestinal pain.

Source: TAF Integrated Japan PK/PD, Figure 2.2.1.j

図 2.7.2 - 35.　被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：非日本人集団における選択された有害事象の有無別の TFV の AUC_{tau}（ng•h/mL）の箱ひげ図

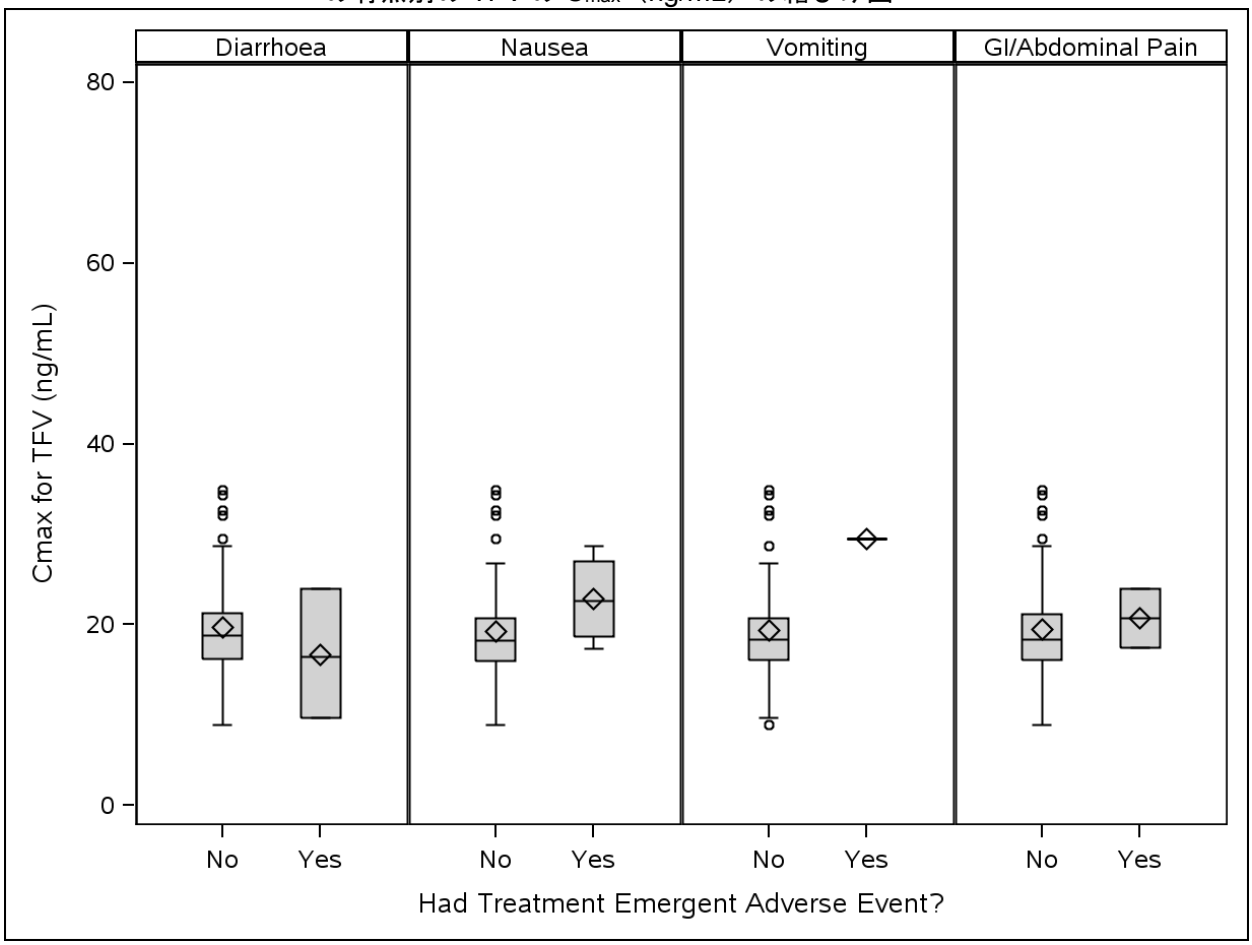


The TFV PK efficacy/response analysis set includes all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Studies GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and who had at least 1 nonmissing TFV PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.

Adverse events were coded using MedDRA 18.0. Diarrhoea, Nausea, and Vomiting refer to MedDRA Preferred Terms GI/Abdominal Pain includes the PTs: Abdominal pain, Abdominal pain upper, Abdominal pain lower, Abdominal tenderness, and Gastrointestinal pain.

Source: TAF Integrated Japan PK/PD, Figure 2.2.1.nj

図 2.7.2 - 36.　被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：日本人集団における選択された有害事象の有無別の TFV の C_{max}（ng/mL）の箱ひげ図

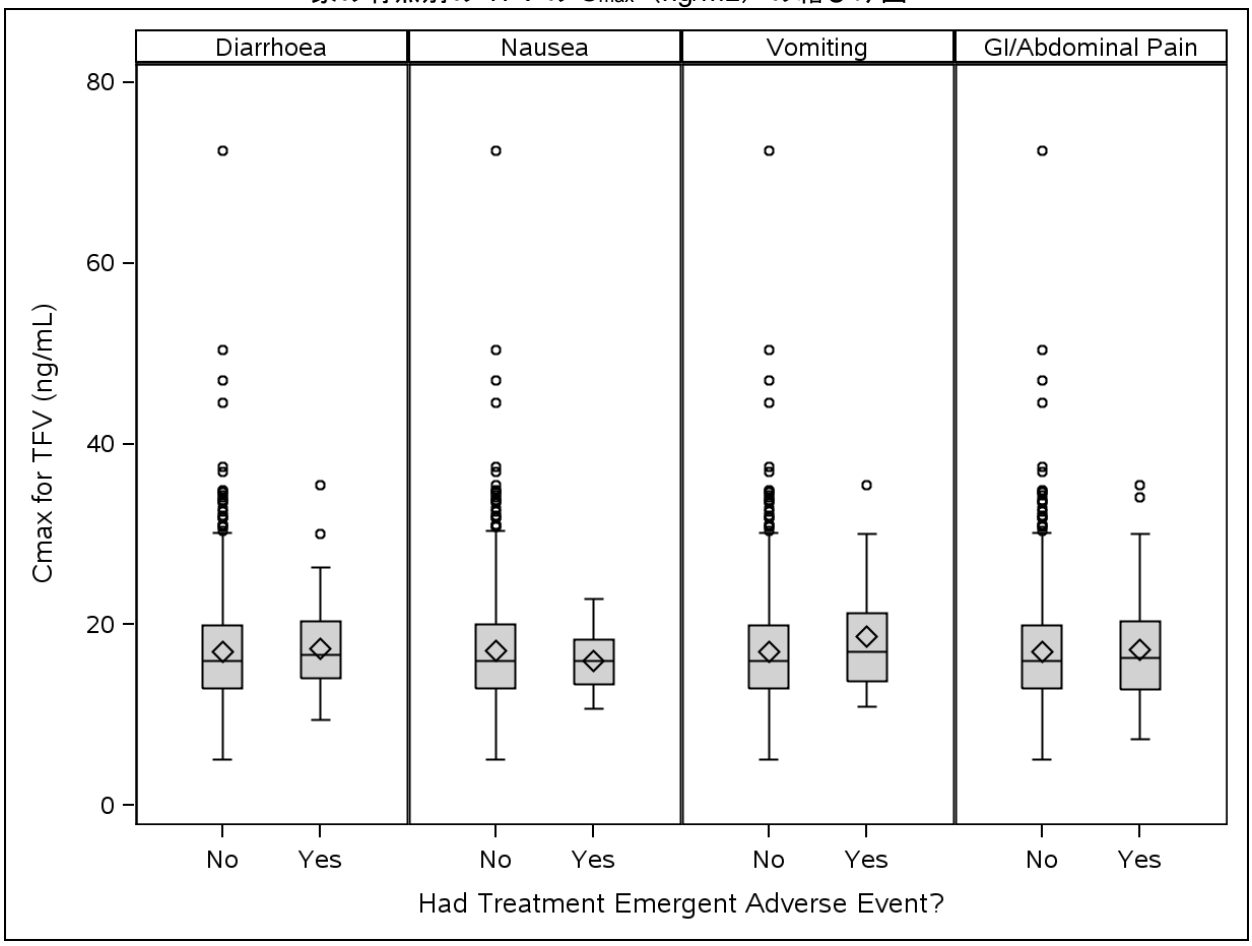


The TFV PK efficacy/response analysis set includes all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Studies GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and who had at least 1 nonmissing TFV PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.

Adverse events were coded using MedDRA 18.0. Diarrhoea, Nausea, and Vomiting refer to MedDRA Preferred Terms GI/Abdominal Pain includes the PTs: Abdominal pain, Abdominal pain upper, Abdominal pain lower, Abdominal tenderness, and Gastrointestinal pain.

Source: TAF Integrated Japan PK/PD, Figure 2.2.2.j

図 2.7.2 - 37.　被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：非日本人集団における選択された有害事象の有無別の TFV の C_{max}（ng/mL）の箱ひげ図

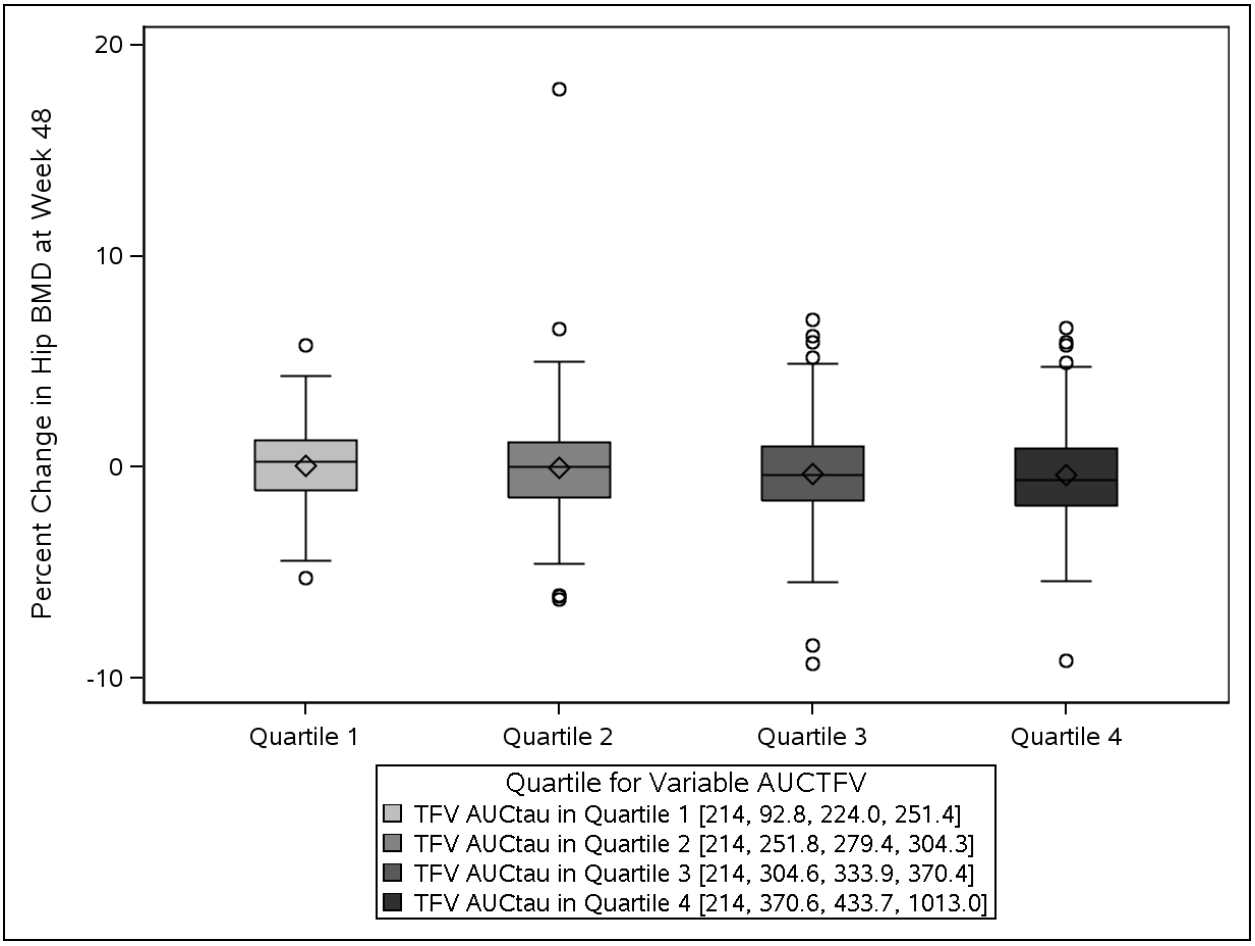


The TFV PK efficacy/response analysis set includes all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Studies GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and who had at least 1 nonmissing TFV PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.
Adverse events were coded using MedDRA 18.0. Diarrhoea, Nausea, and Vomiting refer to MedDRA Preferred Terms GI/Abdominal Pain includes the PTs: Abdominal pain, Abdominal pain upper, Abdominal pain lower, Abdominal tenderness, and Gastrointestinal pain.
Source: TAF Integrated Japan PK/PD, Figure 2.2.2.nj

PK と骨密度との相関

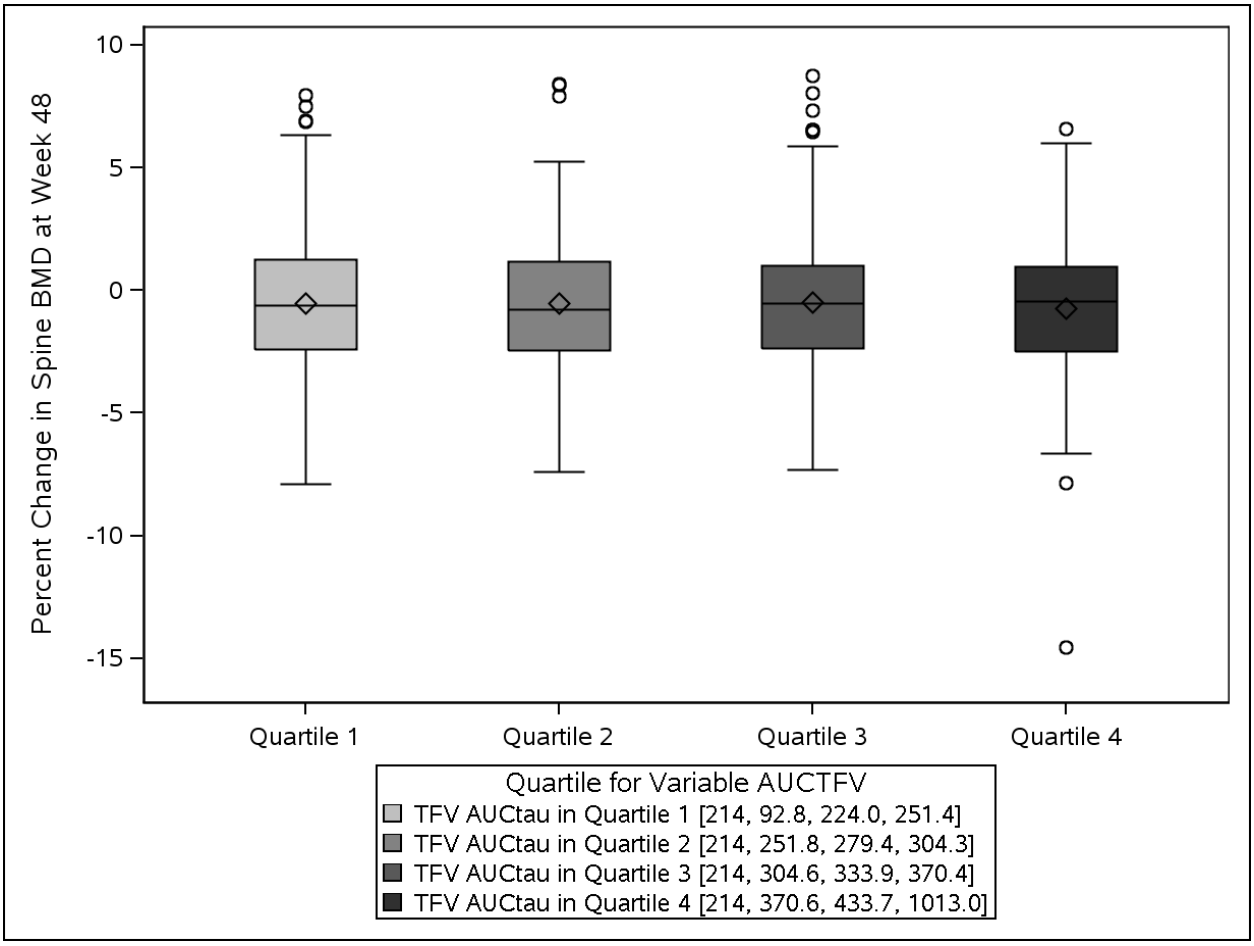
寛骨又は脊椎の BMD のベースラインから Week 48 までの変化率は、GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験での、それぞれ α を制御した第一及び第二の主要な安全性の評価項目であった。そこで、TFV の曝露量の四分位別に寛骨及び脊椎の BMD の変化率との相関を評価し、寛骨の BMD の解析結果を図 2.7.2 - 38、脊椎の BMD の解析結果を図 2.7.2 - 39 に示した。ベースラインから Week 48 までの寛骨及び脊椎の BMD の変化率は、TFV の AUC_{tau} の四分位を通して同程度であり、曝露量と BMD の変化率との間に相関は認められなかった。

図 2.7.2 - 38.　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TFV の AUC_{tau} の四分位別サブグループ化でのベースラインから Week 48 までの寛骨 BMD の変化率の箱ひげ図（TFV PK/PD 解析対象集団）



The TFV PK/PD analysis set included all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and at least 1 nonmissing TFV PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.
Box plots denote median and IQR, diamonds denote mean, whiskers denote maximum and minimum values within 1.5 × IQR, and circles denote outliers > 1.5 × IQR.
Numbers presented in the square brackets are the sample size, minimum, median, and maximum of TFV AUC_{tau} for subjects included in the corresponding quartile.
Source: TAF Integrated PK/PD, Figure 4.2.1.1

図 2.7.2 - 39.　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TFV の AUC_{tau} の四分位別サブグループでのベースラインから Week 48 までの脊椎 BMD の変化率の箱ひげ図（TFV PK/PD 解析対象集団）

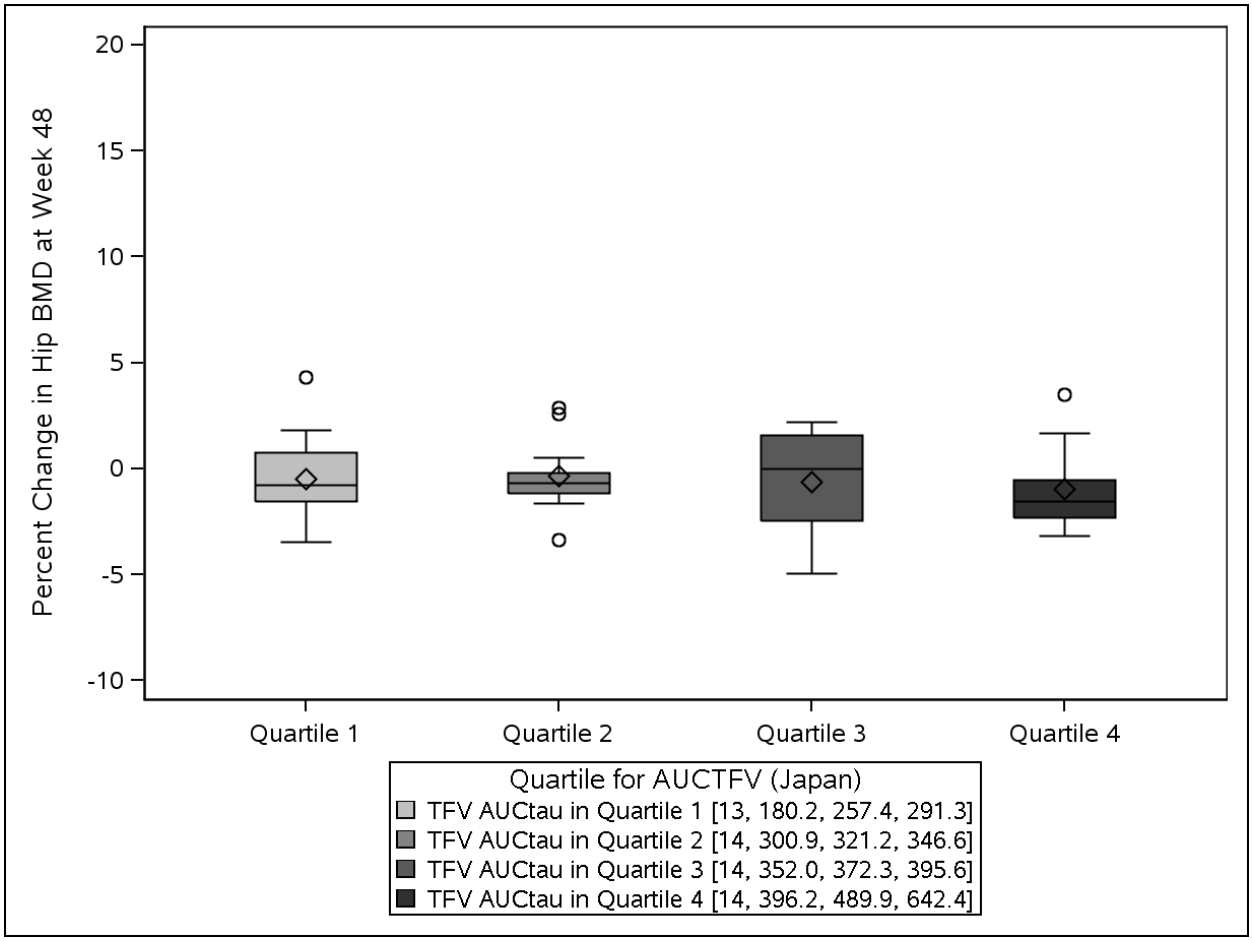


The TFV PK/PD analysis set included all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and at least 1 nonmissing TFV PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.
Box plots denote median and IQR, diamonds denote mean, whiskers denote maximum and minimum values within 1.5 × IQR, and circles denote outliers > 1.5 × IQR.
Numbers presented in the square brackets are the sample size, minimum, median, and maximum of TFV AUC_{tau} for subjects included in the corresponding quartile.
Source: TAF Integrated PK/PD, Figure 4.2.1.2

PK と骨密度との相関：被験者集団別

TFV の曝露量の四分位別に寛骨及び脊椎の BMD の変化率との相関を評価し、日本人集団及び非日本人集団における寛骨の BMD の解析結果を図 2.7.2 - 40 及び図 2.7.2 - 41、並びに脊椎の BMD の解析結果を図 2.7.2 - 42 及び図 2.7.2 - 43 に示した。いずれの被験者集団でも、ベースラインから Week 48 までの寛骨及び脊椎の変化率は、TFV の AUC_{tau} の四分位を通して同程度であった。日本人集団及び非日本人集団において曝露量と BMD の変化率との間に相関は認められず、これは全体集団における解析結果と一致した。

図 2.7.2 - 40.　被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：日本人集団における TFV の AUC_{tau} の四分位別サブグループでのベースラインから Week 48 までの寛骨 BMD の変化率の箱ひげ図

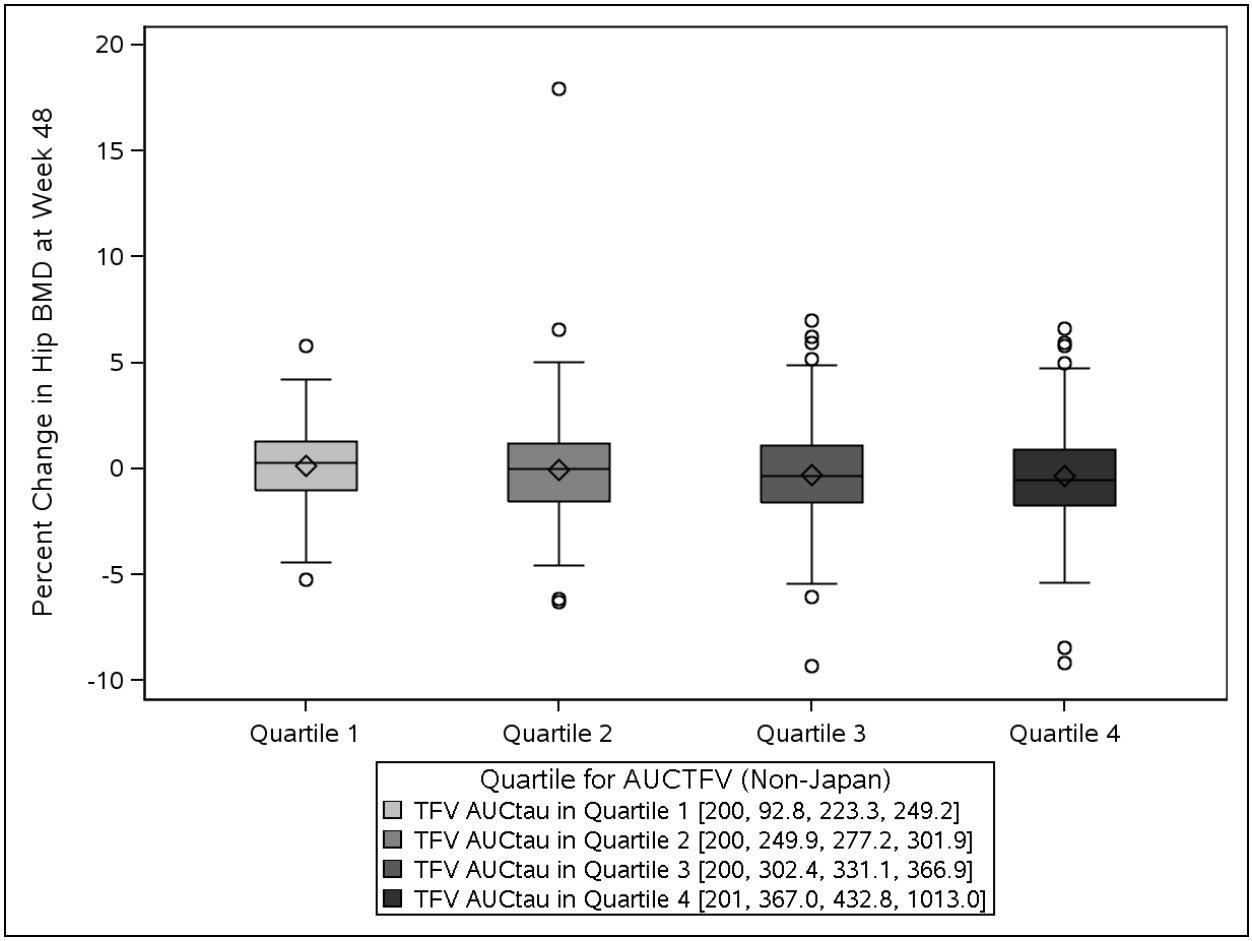


The TFV PK efficacy/response analysis set includes all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Studies GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and who had at least 1 nonmissing TFV PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.

Numbers presented in the square bracket were the sample size, minimum, median, and maximum for subjects included in that subgroup.

Source: TAF Integrated Japan PK/PD, Figure 4.2.1.1.j

図 2.7.2 - 41.　被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：非日本人集団における TFV の AUC_{tau} の四分位別サブグループでのベースラインから Week 48 までの寛骨 BMD の変化率の箱ひげ図

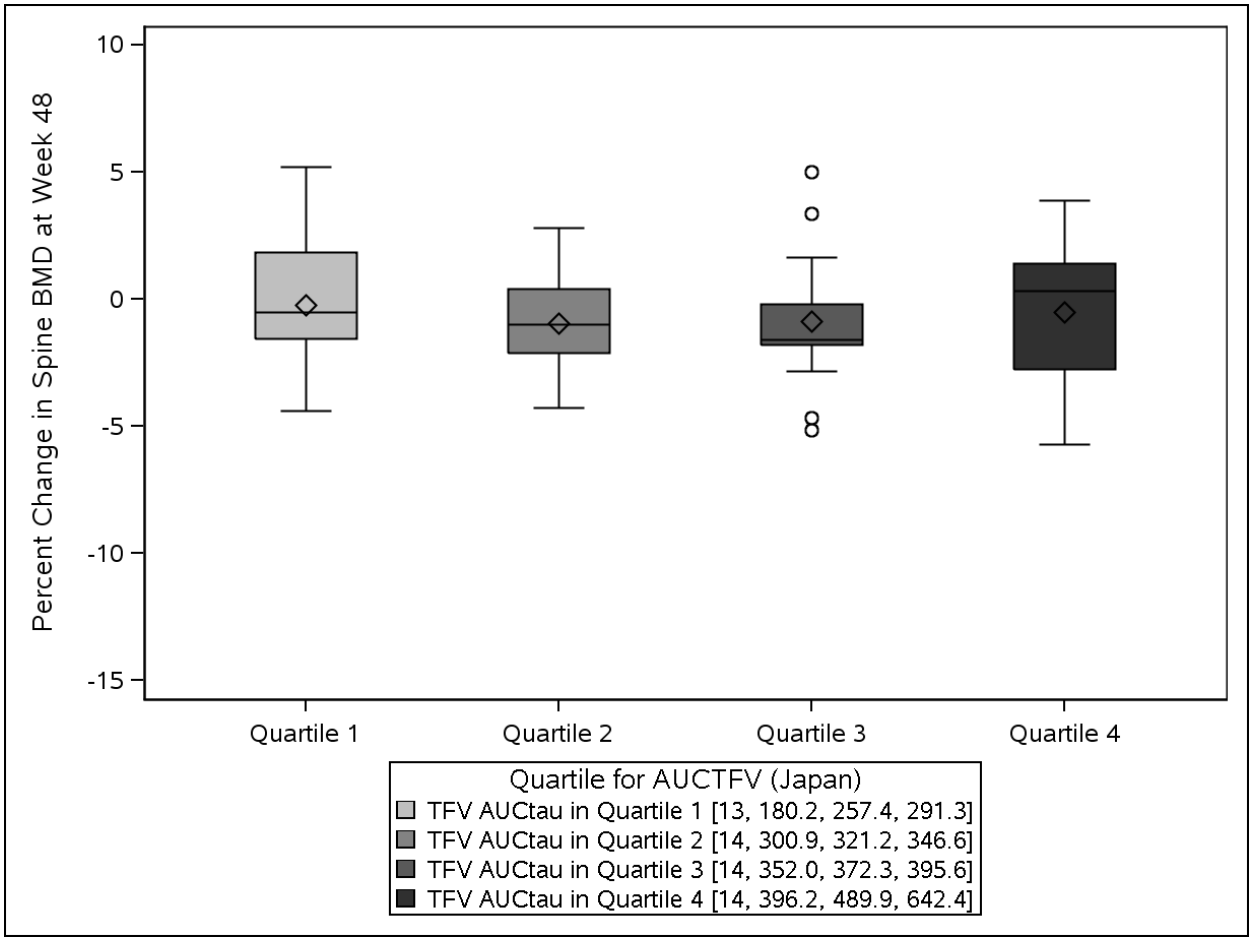


The TFV PK efficacy/response analysis set includes all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Studies GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and who had at least 1 nonmissing TFV PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.

Numbers presented in the square bracket were the sample size, minimum, median, and maximum for subjects included in that subgroup.

Source: TAF Integrated Japan PK/PD, Figure 4.2.1.1.nj

図 2.7.2 - 42.　被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：日本人集団における TFV の AUC_{tau} の四分位別サブグループでのベースラインから Week 48 までの脊椎 BMD の変化率の箱ひげ図

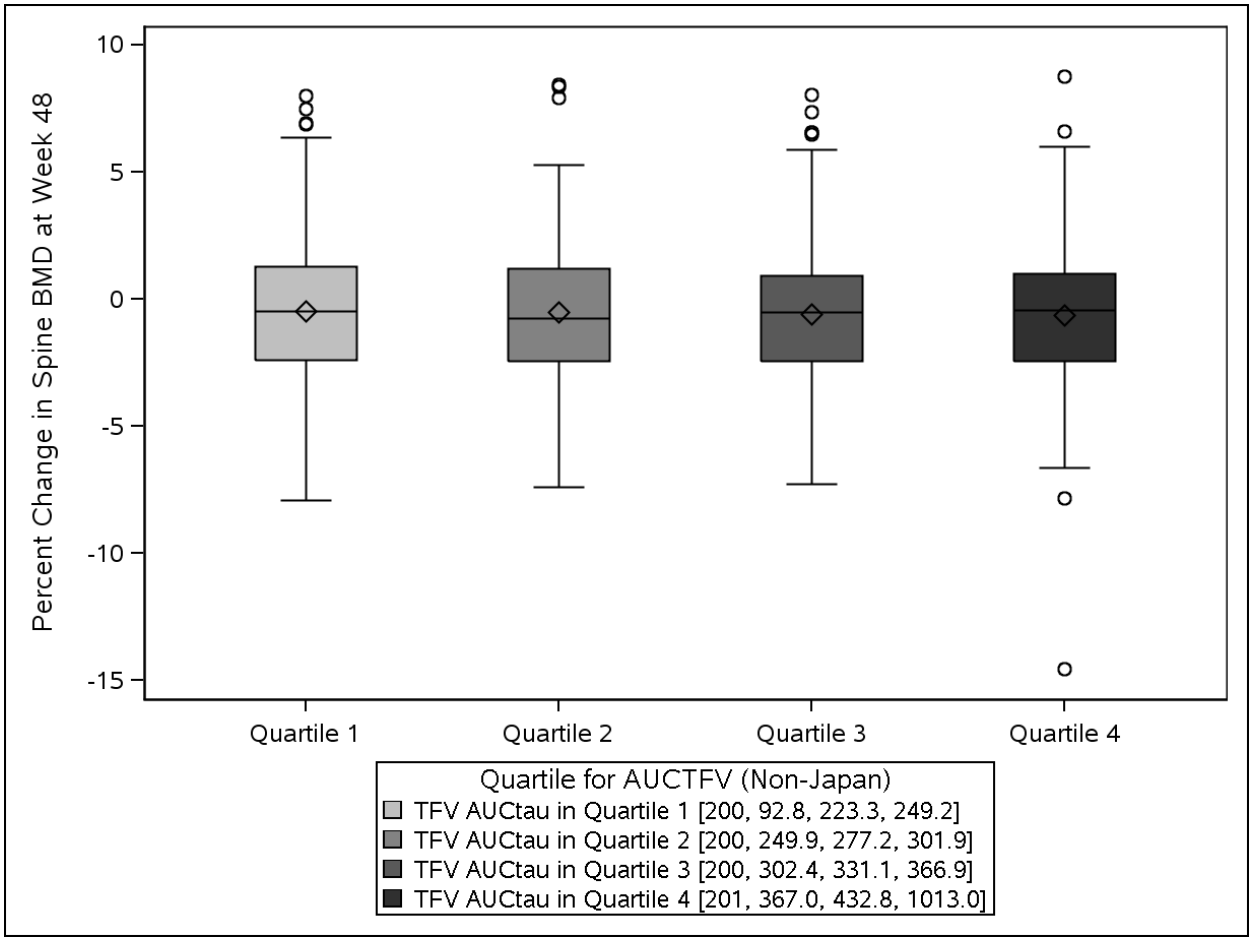


The TFV PK efficacy/response analysis set includes all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Studies GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and who had at least 1 nonmissing TFV PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.

Numbers presented in the square bracket were the sample size, minimum, median, and maximum for subjects included in that subgroup.

Source: TAF Integrated Japan PK/PD, Figure 4.2.1.2.j

図 2.7.2 - 43.　被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：非日本人集団における TFV の AUC_{tau} の四分位別サブグループでのベースラインから Week 48 までの脊椎 BMD の変化率の箱ひげ図

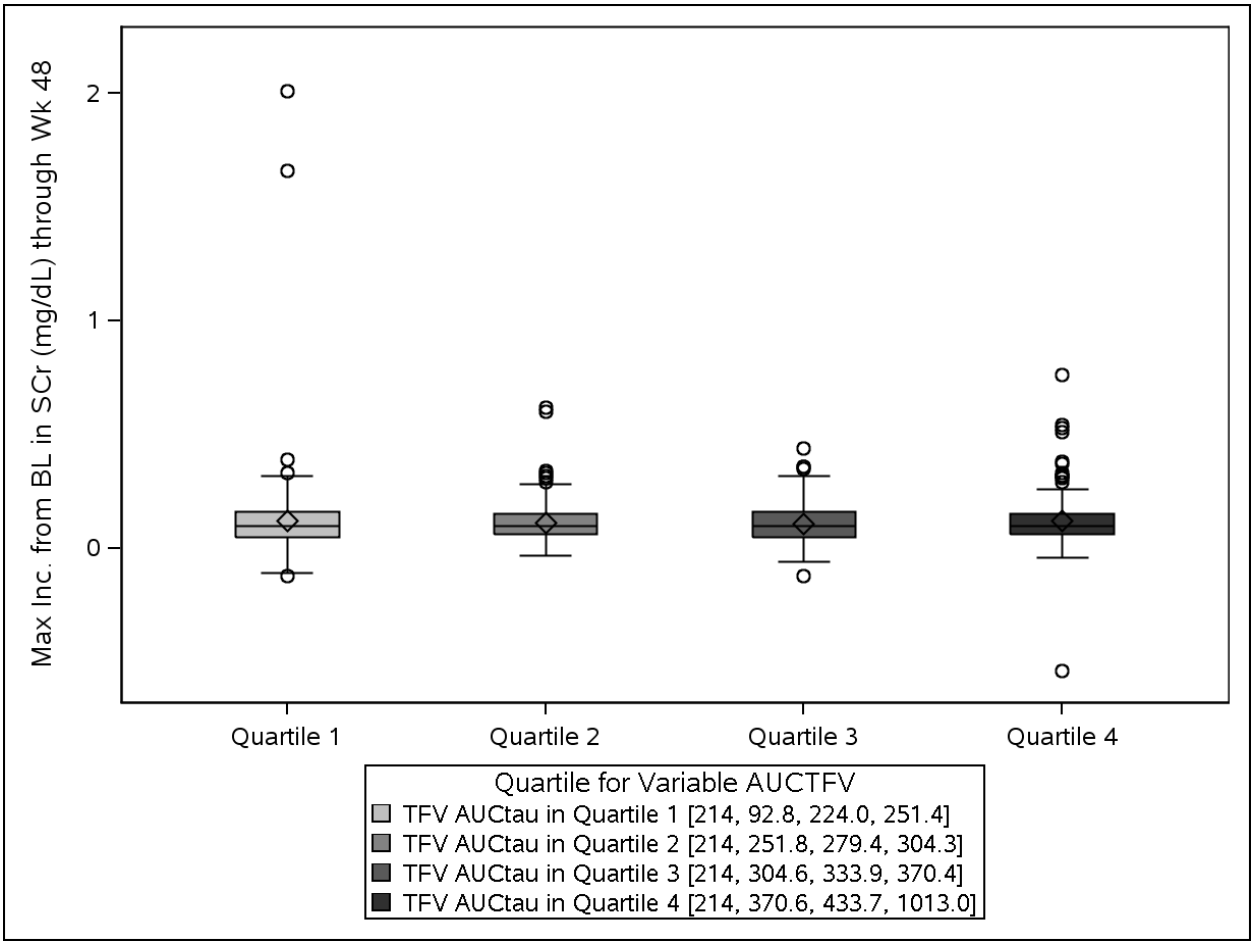


The TFV PK efficacy/response analysis set includes all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Studies GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and who had at least 1 nonmissing TFV PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.
Numbers presented in the square bracket were the sample size, minimum, median, and maximum for subjects included in that subgroup.
Source: TAF Integrated Japan PK/PD, Figure 4.2.1.2.nj

PK と血清クレアチニンとの相関

血清クレアチニンのベースラインから Week 48 までの変化量は、GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験での、α を制御した第三の主要な安全性の評価項目であった。TFV の曝露量の四分位別に血清クレアチニンのベースラインからの最大変化量との間の相関についても評価し、解析結果を図 2.7.2 - 44 に示した。血清クレアチニンのベースラインからの最大増加量は TFV の AUC_{tau} の四分位を通して類似しており、曝露量と血清クレアチニンの間に相関は認められなかった。

図 2.7.2 - 44.　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TFV の AUC_{tau} の四分位別サブグループでの血清クレアチニン（mg/dL）のベースラインからの最大増加量の箱ひげ図（TFV PK/PD 解析対象集団）

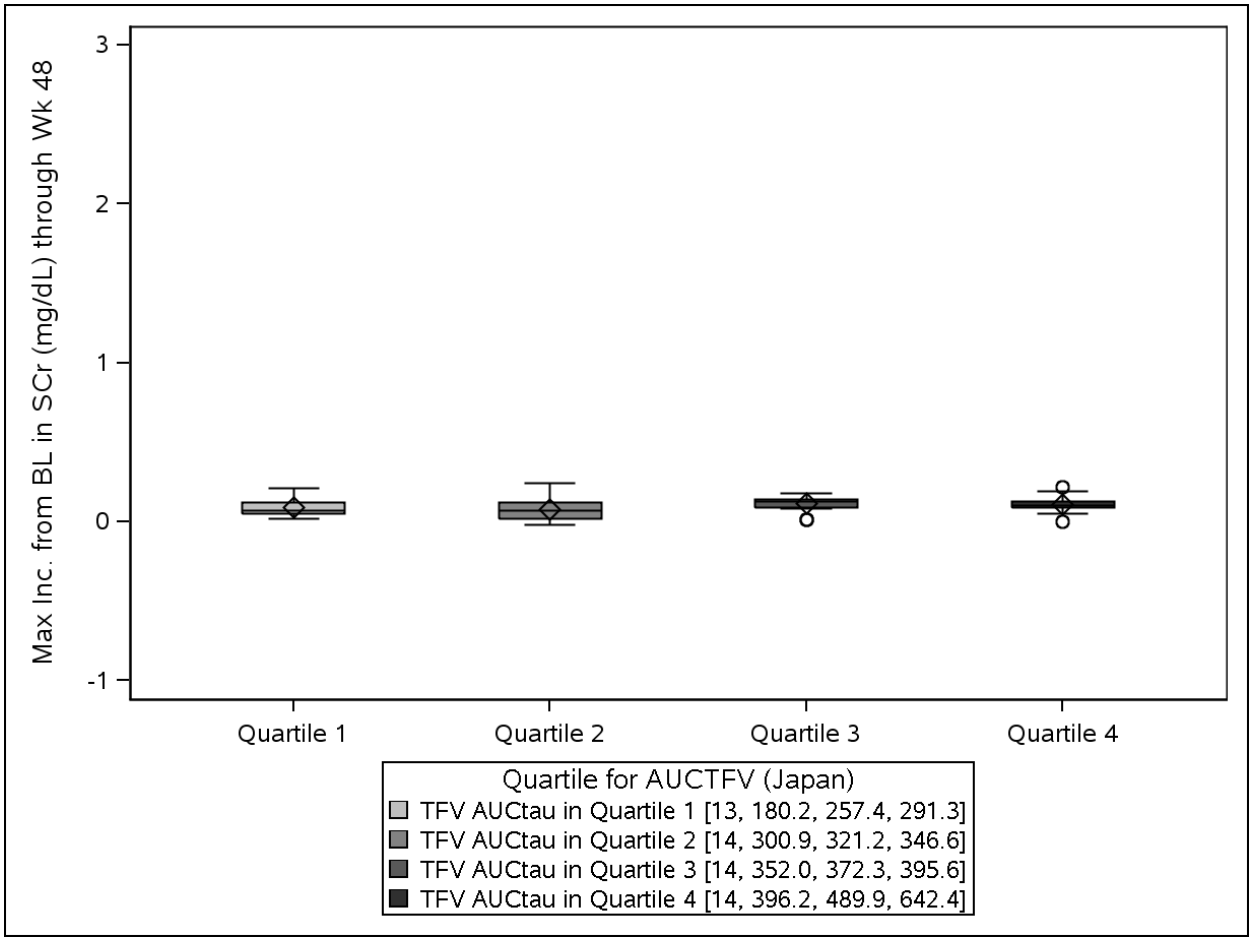


The TFV PK/PD analysis set included all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and at least 1 nonmissing TFV PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.
Box plots denote median and IQR, diamonds denote mean, whiskers denote maximum and minimum values within 1.5 × IQR, and circles denote outliers > 1.5 × IQR.
Numbers presented in the square brackets are the sample size, minimum, median, and maximum of TFV AUC_{tau} for subjects included in the corresponding quartile.
Maximum increase from baseline through Week 48 was defined as the largest increase from baseline. For subjects who only had a decrease in values, the maximum increase was defined as the least decreased value relative to baseline.
Source: TAF Integrated PK/PD, Figure 5.2.1

PK と血清クレアチニンとの相関：被験者集団別

TFV の曝露量の四分位別に血清クレアチニンのベースラインからの最大増加量との間の相関についても日本人集団及び非日本人集団に分けて評価し、解析結果は図 2.7.2 - 45 及び図 2.7.2 - 46 に示した。いずれの被験者集団でも、血清クレアチニンのベースラインからの最大増加量は TFV の AUC_{tau} の四分位を通して類似しており、日本人集団及び非日本人集団において曝露量と血清クレアチニンの間に相関は認められず、これは全体集団における解析結果と一致した。

図 2.7.2 - 45.　被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：日本人集団における TFV の AUC_{tau} の四分位別サブグループでの血清クレアチニン（mg/dL）のベースラインから Week 48 までの最大増加量の箱ひげ図



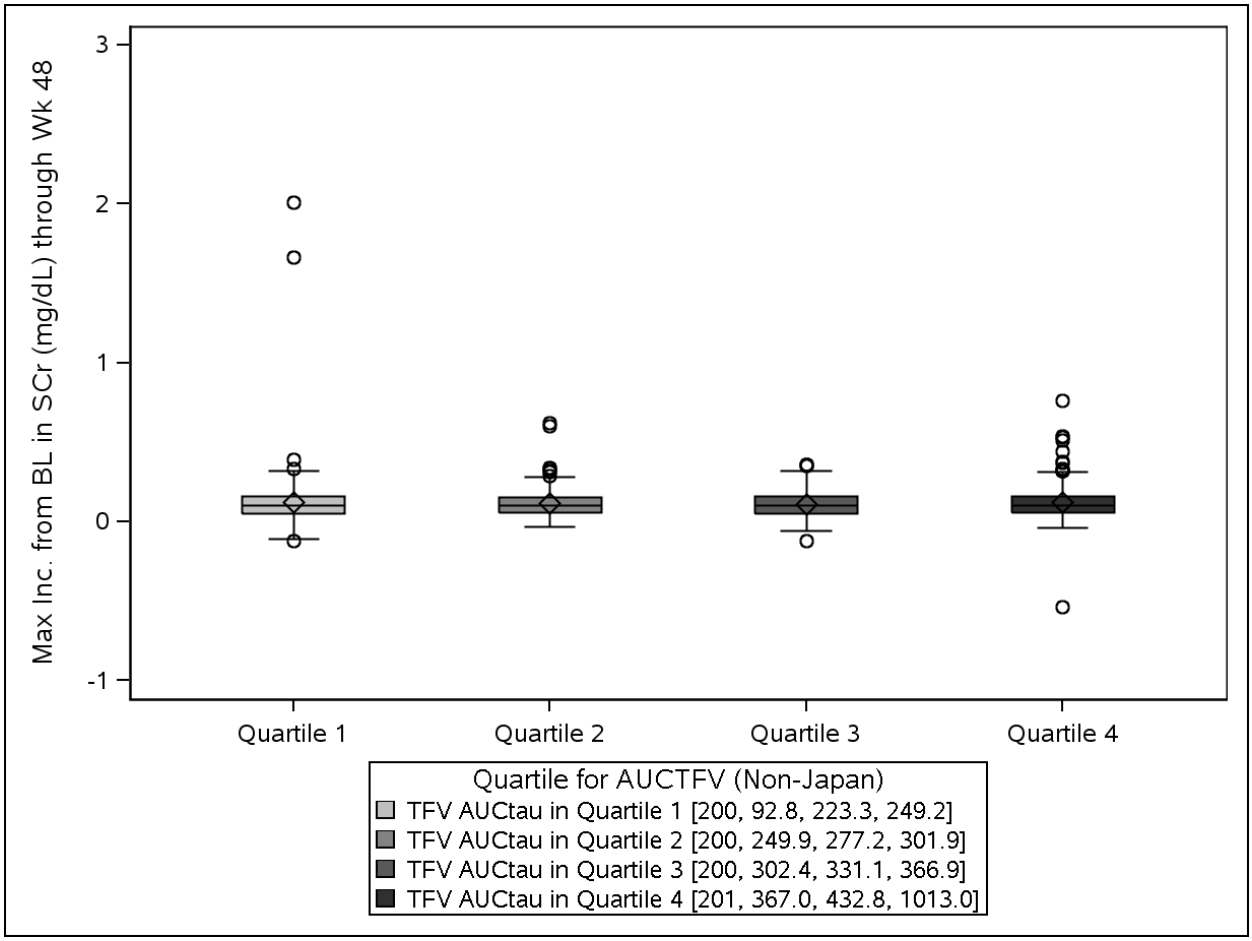
The TFV PK efficacy/response analysis set includes all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Studies GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and who had at least 1 nonmissing TFV PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.

Numbers presented in the square bracket were the sample size, minimum, median, and maximum for subjects included in that subgroup.

Maximum increase from baseline through Week 48 is defined as the largest increase from baseline. For subjects who only have decrease in values, the maximum increase is defined as the least decreased value relative to baseline.

Source: TAF Integrated Japan PK/PD, Figure 5.2.1.j

図 2.7.2 - 46.　被験者集団別 TAF の PK/PD 統合解析：非日本人集団における TFV の AUC_{tau} の四分位別サブグループでの血清クレアチニン（mg/dL）のベースラインから Week 48 までの最大増加量の箱ひげ図

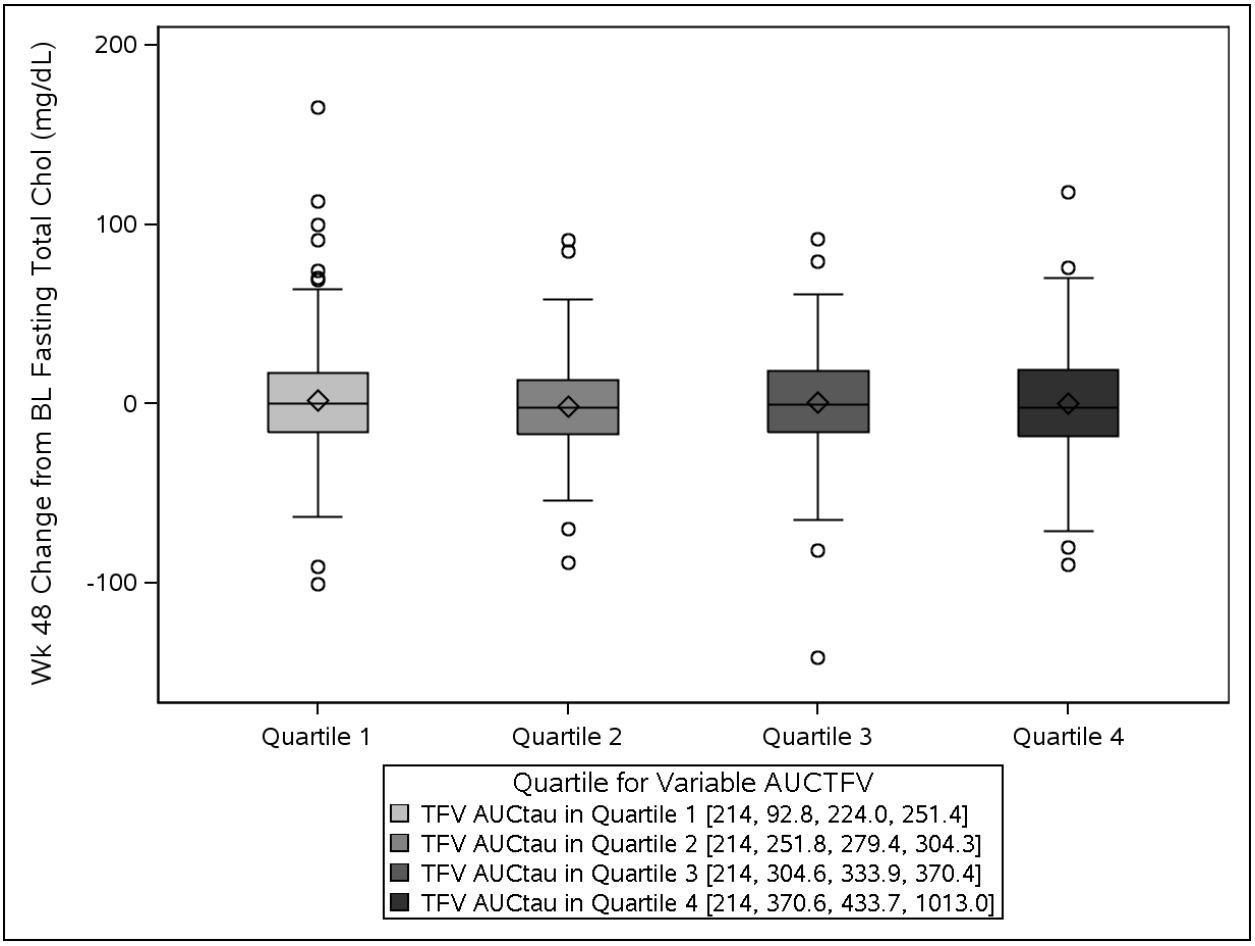


The TFV PK efficacy/response analysis set includes all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Studies GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and who had at least 1 nonmissing TFV PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.
Numbers presented in the square bracket were the sample size, minimum, median, and maximum for subjects included in that subgroup.
Maximum increase from baseline through Week 48 is defined as the largest increase from baseline. For subjects who only have decrease in values, the maximum increase is defined as the least decreased value relative to baseline.
Source: TAF Integrated Japan PK/PD, Figure 5.2.1.nj

PK と空腹時脂質との相関

ベースラインから Week 48 までの空腹時脂質（総コレステロール、低比重リポタンパク、高比重リポタンパク及びトリグリセリド）の変化量と TFV の曝露量との相関を評価し、総コレステロールの結果を図 2.7.2 - 47 に示した。ベースラインから Week 48 までの総コレステロールの変動は TFV の AUC_{tau} の四分位を通して同程度であり、曝露量と総コレステロールとの相関は認められなかった。また、TFV の曝露量の四分位と、ベースラインから Week 48 までの空腹時の低比重リポタンパク、高比重リポタンパク及びトリグリセリドとの相関は認められなかった（TAF Integrated PK/PD, Figures 7.2.1.2, 7.2.1.3 及び 7.2.1.4）。

図 2.7.2 - 47.　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TFV の AUC_{tau} の四分位別サブグループでの空腹時総コレステロール（mg/dL）のベースラインからの変化量の箱ひげ図
（TFV PK/PD 解析対象集団）



The TFV PK/PD analysis set included all subjects who were randomized and had at least 1 dose of TAF in Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110 and at least 1 nonmissing TFV PK parameter (ie, AUC_{tau} or C_{max}) estimated from the population PK analysis.
Box plots denote median and IQR, diamonds denote mean, whiskers denote maximum and minimum values within 1.5 × IQR, and circles denote outliers > 1.5 × IQR.
Numbers presented in the square brackets are the sample size, minimum, median, and maximum of TFV AUC_{tau} for subjects included in the corresponding quartile.
Source: TAF Integrated PK/PD, Figure 7.2.1.1

PK と空腹時脂質との相関：被験者集団別

ベースラインから Week 48 までの選択された空腹時脂質（総コレステロール、低比重リポタンパク、高比重リポタンパク及びトリグリセリド）の変化量と TFV の曝露量の四分位との相関を日本人集団及び非日本人集団に分けて評価し、TAF Integrated Japan PK/PD, Figures 7.2.1.1.j 及び 7.2.1.1.nj に示した。いずれの集団においても、ベースラインから Week 48 までの総コレステロールの変動は TFV の AUC_{tau} の四分位を通して同程度であり、日本人集団及び非日本人集団において曝露量と総コレステロールとの相関は認められなかった。また、日本人集団及び非日本人集団において、TFV の曝露量の四分位と、ベースラインから Week 48 までの空腹時の低比重リポタンパク、高比重リポタンパク及びトリグリセリドとの相関は認められなかった（TAF Integrated

Japan PK/PD, Figures 7.2.1.2.j、7.2.1.2.nj、7.2.1.3.j、7.2.1.3.nj、7.2.1.4.j 及び 7.2.1.4.nj）。これらの所見は全体集団と一致した。

QTc に対する TFV の影響

血漿中 TFV 濃度とΔΔQTcF との相関を定量化するため、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て解析を実施した。血漿中 TFV 濃度とΔΔQTcF との間の統計学的解析は表 2.7.2 - 35 に要約した。血漿中 TFV 濃度とΔΔQTcF との間の相関は図 2.7.2 - 48 に示した。T_{max} における血漿中 TFV 濃度とΔΔQTcF との間の相関は図 2.7.2 - 49 に示した。その結果、血漿中 TFV 濃度とΔΔQTcF 間隔との間に統計学的に有意な、わずかではあるが正の相関が認められた。しかし以下のように、このわずかな相関は、治療用量及び治療用量よりも高用量で投与した場合のいずれにおいても、平均最大血漿中濃度でのΔΔQTcF の推定平均増加量が ICH E14 で推奨されている閾値である 10 msec をはるかに下回ったことから{13628}、臨床的に重要でないと考えられた。なお、この非常に弱い相関は、性別で調整した場合でも認められた。

TAF 25 mg を投与後の TFV の C_{max}（8.7 ng/mL）でのΔΔQTcF の平均値は–0.570 msec（片側 95%信頼区間の上限：0.487）と推定される。TAF 125 mg を投与後の TFV の C_{max}（50.8 ng/mL）でのΔΔQTcF の平均値は 0.877 msec（片側 95%信頼区間の上限：2.259）と推定される。いずれの片側 95%信頼区間の上限も、ICH E14 で推奨されている閾値である 10 msec をはるかに下回った{13628}。

血漿中 TFV 濃度とΔQTcF との相関、及び血漿中 TFV 濃度と QTcF との相関を定量化するため、同様の解析が実施された。その結果、血漿中 TFV 濃度とΔQTcF 及び QTcF 間隔との間に統計学的に有意な、わずかではあるが負の相関が認められた。この非常に弱い相関は、性別で調整した場合でも認められた。

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、傾きの推定値は非常に小さく、治療用量及び治療用量を上回る用量のいずれにおいても C_{max} 平均値での推定されたΔΔQTcF の平均増加量は ICH E14 で推奨されている閾値である 10 msec をはるかに下回った{13628}。血漿中 TFV 濃度とΔQTcF 及び QTcF との間に負の相関が認められたことも考慮すると、血漿中 TFV 濃度とΔΔQTcF、ΔQTcF 及び QTcF の間に認められた相関に薬理学的な意義はないと結論付けた。

表 2.7.2 - 35.　GS-US-120-0107 試験：血漿中 TFV 濃度とΔΔQTcF との相関に関する統計学的解析（TFV PK/PD 解析対象集団）

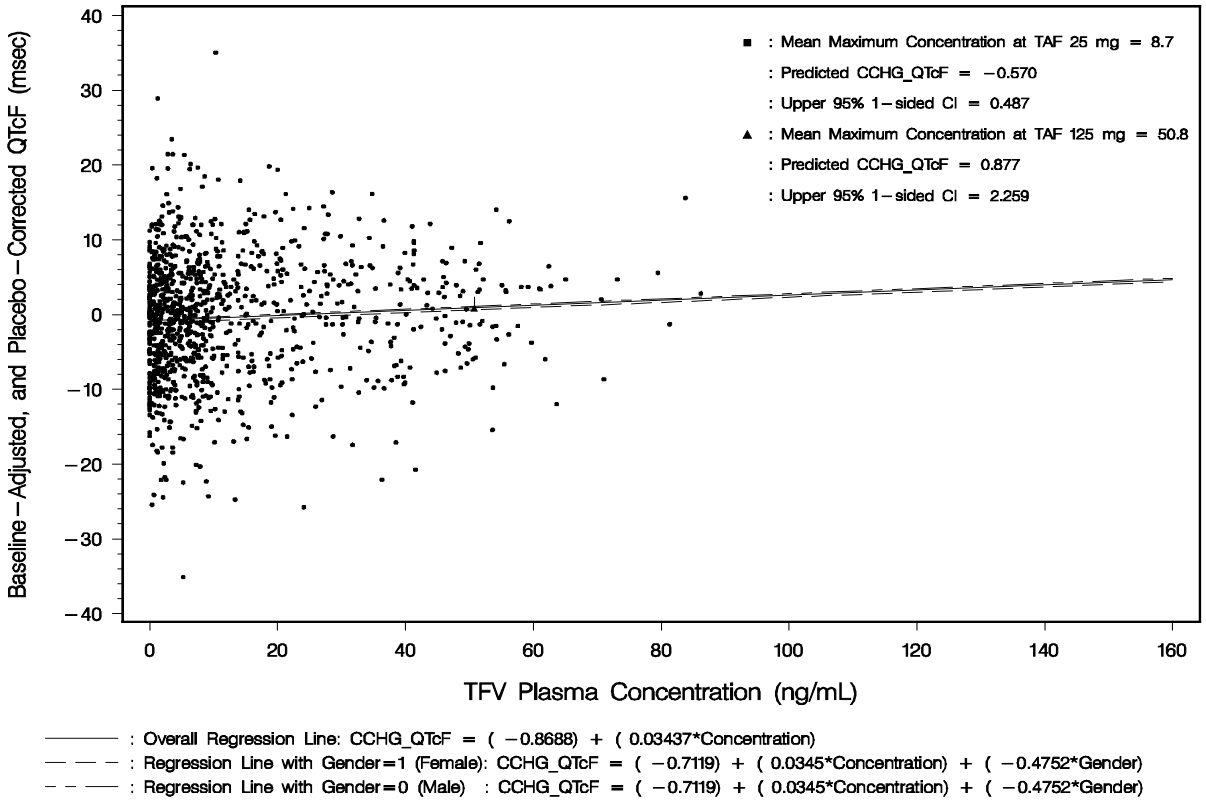
QTcF	Estimate	Standard Error	95% Confidence Interval		p-value
			Lower	Upper	
Time-Matched, Baseline-Adjusted, and Placebo-Corrected QTcF					
Overall Regression Equation: ΔΔQTcF = a + (b × Concentration)					
Intercept (a)	-0.8688	0.6641	-2.2047	0.4671	0.20
Concentration (b)	0.03437	0.01424	0.006429	0.06231	0.016
Regression Equation with Gender as a Fixed Effect: ΔΔQTcF = a + (b × Concentration) + (c × Gender[a])					
Intercept (a)	-0.7119	0.8076	-2.3376	0.9138	0.38
Concentration (b)	0.03450	0.01424	0.006547	0.06245	0.016
Gender (c)	-0.4752	1.3696	-3.2320	2.2816	0.73

a　For the regression equation with gender as a fixed effect, “Gender” was defined as 0 for male subjects, 1 for female subjects.

Overall PK/PD regression included concentration as a continuous covariate and subject within sequence as a random effect. PK/PD regression with gender included gender as a fixed effect, concentration as a covariate, and subject within sequence as a random effect.

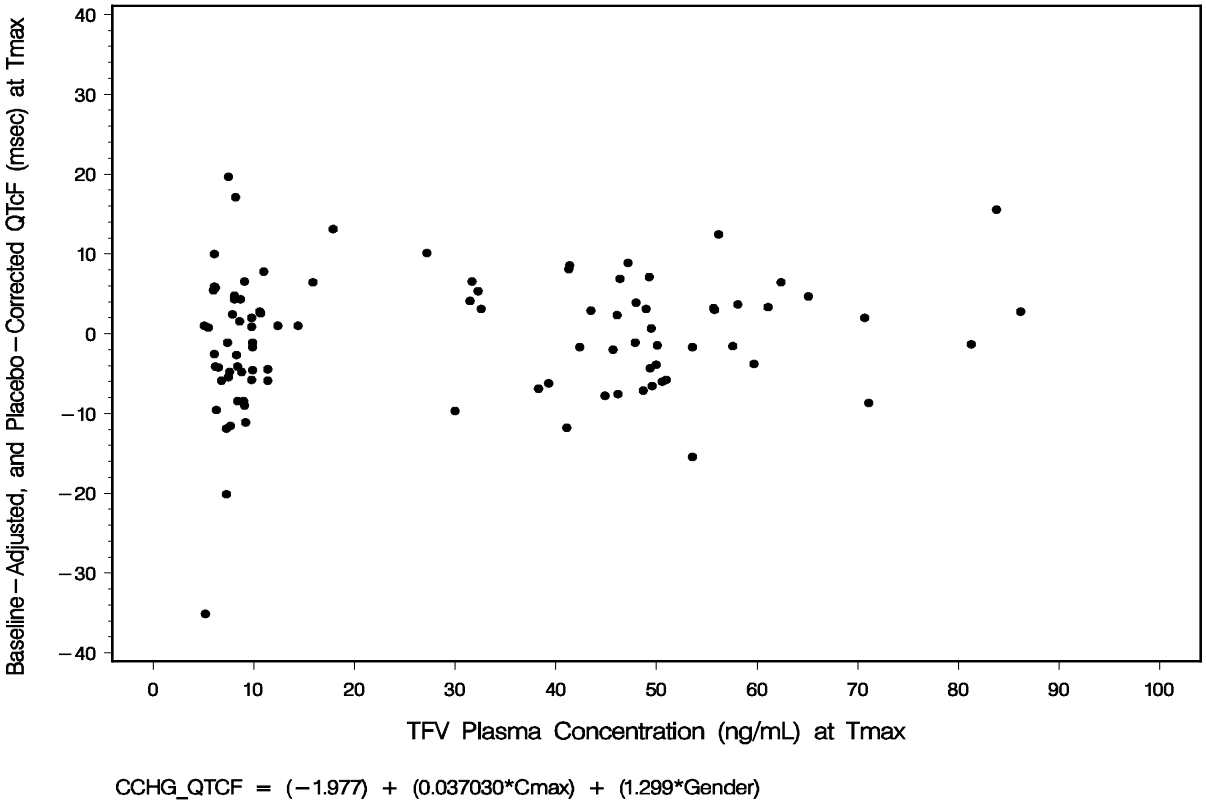
Source: GS-US-120-0107, Section 15.1, Table 16.2

図 2.7.2 - 48.　GS-US-120-0107 試験：血漿中 TFV 濃度に対するΔΔQTcF の散布図（TFV PK/PD 解析対象集団）



Overall PK/PD regression included concentration as a continuous covariate and subject within sequence as a random effect.
PK/PD regression with gender included gender as a fixed effect, concentration as a covariate, and subject within sequence as a random effect.
Upper 95% 1-sided CI was calculated based on overall PK/PD regression model.
Source: GS-US-120-0107, Section 15.1, Figure 6.2

図 2.7.2 - 49.　GS-US-120-0107 試験：T_{max}における血漿中 TFV 濃度に対するΔΔQTcF の散布図
（TFV PK/PD 解析対象集団）



PK/PD regression with gender included gender as a fixed effect, concentration as a covariate, and subject within sequence as a random effect.
Source: GS-US-120-0107, Section 15.1, Figure 6.4

4　ウイルス学的試験の要約

4.1　非臨床ウイルス学

非臨床ウイルス学的試験については第 2.6.2 項に示した。

4.2　臨床ウイルス学

第 3 相試験 2 試験（GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験）の B 型慢性肝炎被験者のうち、ウイルス学的データが得られた被験者を対象に解析を行った。また、それら 2 試験のウイルス学的データを統合解析した。これらの解析の主な結果の要約をそれぞれ、4.2.2 項及び 4.2.3 項に記載する。

また、日本人集団（日本で登録された被験者）を対象とした統合解析を実施し、その結果を非日本人集団（日本国外で登録された被験者）及び全体集団（すべての被験者）と比較した。この解析の主な結果の要約は、4.2.4 項に示した。

4.2.1　HBV 評価法

4.2.1.1　INNO-LiPA Multi-DR v2/v3 ハイブリダイゼーションアッセイ

ウイルス血症の全被験者（HBV DNA が 69 IU/mL 以上）のベースライン時試料について、HBV INNO-LiPA Multi-DR v2/3 アッセイを用いて、ポリメラーゼ／逆転写酵素（pol/RT）領域の既知の耐性変異の有無を解析した。HBV INNO-LiPA Multi-DR v2/v3 アッセイは、バリデートされたラインプローブハイブリダイゼーションアッセイであり、rtL80、rtV173、rtL180、rtA181、rtT184、rtA194、rtS202、rtM204、rtN236 及び rtM250 位の変異を、ウイルスポピュレーション 5%以上の場合に検出する{13468}。

薬剤ごとに耐性変異を分類し、表 2.7.2 - 36 に要約する。

表 2.7.2 - 36.　INNO-LiPA アッセイにより定義された耐性変異の分類

Mutation Category	Mutations
ADV Resistance	rtN236T
LAM Resistance	rtM204V/I/S
LAM/ADV Resistance	rtL180M, rtA181T/V
ETV Resistance	rtT184S/C/G/A/I/L/F/M, rtS202G/C/I, rtM250V/I/L
TFV Predisposition	rtA194T
Compensatory Mutations	rtL80V/I, rtV173G/L

ADV = adefovir dipivoxil; ETV = entecavir; LAM = lamivudine; TFV = tenofovir
Source: PC-320-2002, Section 5.1.2, Table 1

HBV INNO-LiPA Multi-DR v2/3 アッセイで検出された変異は、B 型慢性肝炎治療が不成功となった患者に認められる変異である。しかし、*in vitro* では、それらの変異の一部のみが B 型慢性肝炎治療薬に対する感受性の低下を示す。*In vitro* で感受性低下を示した変異を主要耐性変異に分類し、残りをその他の変異に分類した（表 2.7.2 - 37）。

表 2.7.2 - 37.　表現型解析に基づく変異の分類

Resistance Category		Mutations
Primary Resistance Mutations	LAM Resistance[a]	rtM204V/I/S
	ADV Resistance[b]	rtA181T/V, rtN236T
	ETV Resistance[c]	rtM204V/I±rtT184X[e]±rtS202X±rtM250X
Other Mutations[d]		rtL80V/I, rtV173L, rtL180M, rtT184X, rtA194T, rtS202X, rtM250X, unknown variants

ADV = adefovir dipivoxil; ETV = entecavir; LAM = lamivudine
a {39888}
b {22420}
c {34032}
d {5967}, {8683}, {10371}, {14563}, {36175}
e X = any amino acid
Source: PC-320-2002, Section 5.1.2, Table 2

4.2.1.2　HBV Pol/RT ポピュレーションシークエンシング

下記の被験者を対象に pol/RT 領域のジデオキシ法によるポピュレーションシークエンシングを実施した。

- Week 48 にウイルス学的ブレイクスルーを認めた被験者のベースライン及び Week 48 の試料
  - ウイルス学的ブレイクスルーは、HBV DNA 量が一度 69 IU/mL 未満となった後に 69 IU/mL 以上となるか、HBV DNA 量がナディア値から 1.0 $\log_{10}$ 以上増加することと定義した。連続 2 回の来院でこの定義を満たした者を、ウイルス学的ブレイクスルーに至った被験者と分類した。1 回の来院で定義を満たした場合はウイルス学的ブリップとした。
- 少なくとも 24 週間投与した後、試験を早期中止し、中止時にウイルス血症（HBV DNA が 69 IU/mL 以上）を認めた被験者のベースライン及び最終投与時の試料
  - ウイルス学的ブレイクスルーなくウイルス血症の持続を認める被験者については、ウイルス学的抑制を達成する十分な時間を確保するため、Week 96 時点に評価を行うものとした。

上記解析の結果をまとめ、4.2.2 項及び 4.2.3 項に記載する。

耐性解析法の詳細は、ウイルス学的解析計画（PC-320-2002、第 5.3.5.4.1 項）に記載する。

B 型慢性肝炎被験者を対象とした TAF の第 3 相試験 2 試験より得られた臨床ウイルス学的耐性解析及び統合解析の詳細は、ウイルス学的試験報告書（PC-320-2009、第 5.3.5.4.2 項）に記載する。主な結果の概要は 4.2.2 項及び 4.2.3 項に記載する。

日本のためのウイルス学的統合解析報告書（PC-320-2010、第 5.3.5.4.3 項）では、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）及び全体集団（すべての被験者）とを比較した。この報告書の主な結果の要約は、4.2.4 項に示した。

4.2.2　B 型慢性肝炎被験者を対象とした第 3 相試験のベースライン時及び Week 48 でのウイルス学的解析

4.2.2.1　GS-US-320-0108 試験のウイルス学的解析

4.2.2.1.1　GS-US-320-0108 試験デザイン

GS-US-320-0108 試験（第 2.7.3.2.1 項）は、進行中の第 3 相、ランダム化、二重盲検、非劣性試験であり、HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF 25 mg の安全性及び有効性を TDF 300 mg と比較する。

4.2.2.1.2　ベースライン時のウイルス学的データ

GS-US-320-0108 試験の最大の解析対象集団（FAS）に含まれる被験者全 425 例について、ベースライン時の pol/RT 領域の耐性変異の有無を、INNO-LiPA Multi-DR v2/v3 ハイブリダイゼーションアッセイを用いて評価した。全体では、被験者の大部分［経口抗ウイルス薬（OAV）未治療例では 92.5%及び OAV 既治療例では 87.8%］が野生型に分類された（表 2.7.2 - 38）。少数の被験者が pol/RT 領域に変異を有しており、その割合は OAV 既治療例で 12.2%であり、OAV 未治療例の 7.5%に比べ高かった。pol/RT 領域の野生型被験者と変異型被験者の分布には、投与群間で差はなかった（TAF：野生型 91.2%、変異型 8.8%；TDF：野生型 92.1%、変異型 7.9%）。主要耐性変異は OAV 既治療例の 8.9%、OAV 未治療例の 1.5%に認められ、OAV 未治療例（5 例中 3 例）、OAV 既治療例（8 例中 5 例）ともにラミブジン（LAM）耐性変異が最も多く認められた。その他の変異の割合は、OAV 未治療例（6.0%）と OAV 既治療例（3.3%）で差はなかった。投与群間で、主要耐性変異とその他の変異の割合に差はなかった（TAF：主要耐性変異 2.8%、その他の変異 6.0%；TDF：主要耐性変異 3.6%、その他の変異 4.3%）。

表 2.7.2 - 38.　GS-US-320-0108 試験：ベースライン時に検出された pol/RT 領域の耐性変異の要約

	TAF			TDF			All		
Resistance Category, n (%)	**OAV Naive (N = 225)**	**OAV Exp (N = 60)**	**All (N = 285)**	**OAV Naive (N = 110)**	**OAV Exp (N = 30)**	**All (N = 140)**	**OAV Naive (N = 335)**	**OAV Exp (N = 90)**	**All (N = 425)**
Wild type	206 (91.5)	54 (90)	260 (91.2)	104 (94.5)	25 (83.3)	129 (92.1)	310 (92.5)	79 (87.8)	389 (91.5)
Mutant	19 (8.4)	6 (10)	25 (8.8)	6 (5.4)	5 (16.7)	11 (7.9)	25 (7.5)	11 (12.2)	36 (8.5)
Primary Resistance Mutation(s)[a]	3 (1.3)	5 (8.3)	8 (2.8)	2 (1.8)	3 (10)	5 (3.6)	5 (1.5)	8 (8.9)	13 (3.1)
LAM-R Mutation(s)	2 (0.9)	3 (5.0)	5 (1.8)	1 (0.9)	2 (6.7)	3 (2.1)	3 (0.9)	5 (5.6)	8 (1.9)
ADV-R Mutation(s)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ETV-R Mutation(s)	0	1 (1.7)	1 (0.4)	0	1 (3.3)	1 (0.7)	0	2 (2.2)	2 (0.5)
LAM-R+ADV-R Mutation(s)	0	1 (1.7)	1 (0.4)	1 (0.9)	0	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (1.1)	2 (0.5)
Other Mutations[a]	16 (7.1)	1 (1.7)	17 (6.0)	4 (3.6)	2 (6.7)	6 (4.3)	20 (6.0)	3 (3.3)	23 (5.4)

ADV = adefovir dipivoxil; ETV = entecavir; Exp = experienced; LAM = lamivudine; OAV = oral antiviral; -R = resistant; TAF= tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate
a　Primary resistance mutations and other mutations are defined in Table 2.7.2 - 37.
Source: PC-320-2009, Section 3.2, Table 4

HBV ジェノタイプは、425 例中 424 例の被験者について特定された。ジェノタイプの分布に投与群間で差はなく、両群ともジェノタイプ C が最も多かった（全体で 38.1%、425 例中 162 例）（表 2.7.2 - 39）。

表 2.7.2 - 39.　GS-US-320-0108 試験：HBV ジェノタイプの要約

	Number of Subjects, n (%)		
HBV Genotype	**TAF (N = 285)**	**TDF (N = 140)**	**All (N = 425)**
A	15 (5.3)	6 (4.3)	21 (4.9)
B	60 (21.1)	40 (28.6)	100 (23.5)
C	115 (40.4)	47 (33.6)	162 (38.1)
D	90 (31.6)	42 (30.0)	132 (31.1)
E	5 (1.8)	2 (1.4)	7 (1.6)
H	0	2 (1.4)	2 (0.5)
Unknown	0	1 (0.7)	1 (0.2)

TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate
Source: PC-320-2009, Section 3.2, Table 5

4.2.2.1.3　Week 48 でのウイルス学的解析

GS-US-320-0108 試験において Week 48 でウイルス学的ブレイクスルーを認めた全被験者に加えて、Week 24 以降に試験を中止し、中止時の HBV DNA 量が 69 IU/mL 以上であった全被験者を対象として、pol/RT 領域のシークエンシング解析を実施した。GS-US-320-0108 試験の FAS に含まれる 425 例のうち、被験者の大部分（425 例中 400 例、94.1%）で HBV DNA が 69 IU/mL 未満となり、投与群間で同程度であった（表 2.7.2 - 40）。6 例（1.4%）ではウイルス学的ブレイクスルーはなかったものの、Week 48 時点においてもウイルス血症を認めた。全体では 4 例（0.9%）がシークエンシング解析の対象となり、その内訳は 3 例（0.7%）が Week 48 でのウイルス学的ブレイクスルー、1 例（0.2%）が Week 24 以降の中止かつ中止時の HBV DNA 量 69 IU/mL 以上であった。

表 2.7.2 - 40.　GS-US-320-0108 試験：Week 48 での被験者分布

Category, n (%)	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	All (N = 425)
Discontinued Prior to Week 24	4 (1.4)	4 (2.9)	8 (1.9)
Discontinued at/after Week 24 with HBV DNA < 69 IU/mL	5 (1.8)	0	5 (1.2)
Missed Week 48 visit; HBV DNA <29 IU/mL at Week 44	1 (0.4)	1 (0.7)	2 (0.5)
HBV DNA < 69 IU/mL at Week 48	268 (94.0)	132 (94.3)	400 (94.1)
HBV DNA < 29 IU/mL	268 (94.0)	130 (92.9)	398 (93.6)
HBV DNA < 69 IU/mL but ≥ 29 IU/mL	0	2 (1.4)	2 (0.5)
HBV DNA ≥ 69 IU/mL at Week 48 Without Virologic Breakthrough	5 (1.8)	1 (0.7)	6 (1.4)
Persistently Viremic at Week 48	4 (1.4)	0	4 (0.9)
Virologic Blip at Week 48[a]	1 (0.4)	1 (0.7)	2 (0.5)
Sequence Analysis of pol/RT Conducted at Week 48	2 (0.7)	2 (1.4)	4 (0.9)
Experienced Virologic Breakthrough at Week 48	2 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.7)
Discontinued at/After Week 24 with HBV DNA ≥ 69 IU/mL	0	1 (0.7)	1 (0.2)

TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate
a　Includes subjects who did not reach their Week 56 visit (TAF: Subject　075*　)..
Source: PC-320-2009, Section 3.3, Table 6

4.2.2.1.3.1　Week 48 でのウイルス学的解析：TAF

TAF 群の 285 例中 2 例（0.7%）がシークエンシング解析の対象となり、いずれも Week 48 でのウイルス学的ブレイクスルーであった。これらの被験者は 2 例とも、pol/RT 領域の配列にベースラインからの変化は認められなかった（表 2.7.2 - 41）。

表 2.7.2 - 41.　GS-US-320-0108 試験：Week 48 までにシークエンシング解析の対象とされた TAF 群の被験者での解析結果

Subject	Baseline HBV DNA[a]	HBV DNA at Qualifying Timepoint[a]	Changes in HBV pol/RT at Qualifying Timepoint
076*	7.53	2.15 (Week 48)	No change from baseline
077*	7.81	3.19 (Week 48)	No change from baseline

pol/RT = polymerase/ reverse transcriptase
a　HBV DNA expressed as $\log_{10}$ IU/mL
Source: PC-320-2009, Section 3.3.1, Table 7

* 新薬承認情報提供時に置換え

4.2.2.1.3.2　Week 48 でのウイルス学的解析：TDF

TDF 群の 140 例中 2 例（1.4%）がシークエンシング解析の対象となり、1 例は Week 48 でのウイルス学的ブレイクスルー、他の 1 例は Week 24 以降の中止かつ中止時の HBV DNA 量が 69 IU/mL 以上であった。これらの被験者はいずれも配列を決定できず、その理由として HBV DNA 量が少なかったことが考えられた（表 2.7.2 - 42）。

表 2.7.2 - 42.　GS-US-320-0108 試験：Week 48 までにシークエンシング解析の対象とされた TDF 群の被験者での解析結果

Subject	Baseline HBV DNA[a]	HBV DNA at Qualifying Timepoint[a]	Changes in HBV pol/RT at Qualifying Timepoint
021*	5.58	2.20 (follow-up Week 4)	Unable to sequence
022*	6.07	2.33 (Week 48)	Unable to sequence

pol/RT = polymerase/ reverse transcriptase
a　HBV DNA expressed as $\log_{10}$ IU/mL
Source: PC-320-2009, Section 3.3.2, Table 8

4.2.2.1.4　GS-US-320-0108 試験の耐性解析の結論

最長 48 週間までの投与で、TAF 群の 2 例（0.7%）及び TDF 群の 2 例（1.4%）がシークエンシング解析の対象となった。TAF 群の 2 例では、いずれも pol/RT 領域の配列にベースラインからの変化は認められなかった。TDF 群の 2 例では、いずれも配列を決定できず、その理由として HBV DNA 量が少なかったことが考えられた。全体として、いずれの投与群においても本試験の 48 週間までの期間では、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。

4.2.2.2　GS-US-320-0110 試験のウイルス学的解析

4.2.2.2.1　GS-US-320-0110 試験デザイン

GS-US-320-0110 試験（第 2.7.3.2.2 項）は、進行中の第 3 相、ランダム化、二重盲検、非劣性試験であり、HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF 25 mg の安全性及び有効性を TDF 300 mg と比較する。

4.2.2.2.2　ベースライン時のウイルス学的データ

GS-US-320-0110 試験の FAS に含まれる被験者全 873 例について、ベースライン時の pol/RT 領域の耐性変異の有無を、INNO-LiPA Multi-DR v2/v3 ハイブリダイゼーションアッセイを用いて評価した。全体では、被験者の大部分（OAV 未治療例では 92.4%及び OAV 既治療例では 74.3%］

が野生型に分類された（表 2.7.2 - 43）。少数の被験者が pol/RT 領域に変異を有しており、その割合は OAV 既治療例で 25.7%であり、OAV 未治療例の 7.6%に比べ高かった。pol/RT 領域の野生型被験者と変異型被験者の分布には、投与群間で差はなかった（TAF：野生型 88.6%、変異型 11.4%；TDF：野生型 87.0%、変異型 13.0%）。主要耐性変異は OAV 既治療例の 20.9%、OAV 未治療例の 2.1%に認められ、OAV 既治療例では LAM 耐性変異（43 例中 21 例）が、OAV 未治療例ではアデホビル ピボキシル（ADV）耐性変異（14 例中 11 例）が最も多く認められた。その他の変異の割合は、OAV 未治療例（5.5%）と OAV 既治療例（4.9%）で差はなかった。投与群間で、主要耐性変異とその他の変異の割合に差はなかった（TAF：主要耐性変異 5.7%、その他の変異 5.7%；TDF：主要耐性変異 8.2%、その他の変異 4.8%）。

表 2.7.2 - 43.　GS-US-320-0110 試験：ベースライン時に検出された pol/RT 領域の耐性変異の要約

	TAF			TDF			All		
Resistance Category, n (%)	**OAV Naive (N = 444)**	**OAV Exp (N = 137)**	**All (N = 581)**	**OAV Naive (N = 223)**	**OAV Exp (N = 69)**	**All (N = 292)**	**OAV Naive (N = 667)**	**OAV Exp (N = 206)**	**All (N = 873)**
Wild type	410 (92.3)	105 (76.6)	515 (88.6)	206 (92.4)	48 (69.6)	254 (87.0)	616 (92.4)	153 (74.3)	769 (88.1)
Mutant	34 (7.7)	32 (23.4)	66 (11.4)	17 (7.6)	21 (30.4)	38 (13.0)	51 (7.6)	53 (25.7)	104 (11.9)
Primary Resistance Mutation(s)[a]	8 (1.8)	25 (18.2)	33 (5.7)	6 (2.7)	18 (26.1)	24 (8.2)	14 (2.1)	43 (20.9)	57 (6.5)
LAM-R Mutation(s)	1 (0.2)	17 (12.4)	18 (3.1)	2 (0.9)	4 (5.8)	6 (2.1)	3 (0.4)	21 (10.2)	24 (2.7)
ADV-R Mutation(s)	7 (1.6)	2 (1.5)	9 (1.5)	4 (1.8)	5 (7.2)	9 (3.1)	11 (1.6)	7 (3.4)	18 (2.1)
ETV-R Mutation(s)	0	4 (2.9)	4 (0.7)	0	7 (10.1)	7 (2.4)	0	11 (5.3)	11 (1.3)
LAM-R+ADV-R Mutation(s)	0	2 (1.5)	2 (0.3)	0	2 (2.9)	2 (0.7)	0	4 (1.9)	4 (0.5)
Other Mutations[a]	26 (5.9)	7 (5.1)	33 (5.7)	11 (4.9)	3 (4.3)	14 (4.8)	37 (5.5)	10 (4.9)	47 (5.4)

ADV = adefovir dipivoxil; ETV = entecavir; Exp = experienced; LAM = lamivudine; OAV = oral antiviral; -R = resistant; TAF= tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate
a　Primary resistance mutations and other mutations are defined in Table 2.7.2 - 37.
Source: PC-320-2009, Section 4.2, Table 9

HBV ジェノタイプは、873 例中 872 例についてベースラインで特定された。ジェノタイプの分布に投与群間で差はなく、両群ともジェノタイプ C が最も多かった（全体で 52.1%、873 例中 455 例）（表 2.7.2 - 44）。

表 2.7.2 - 44.　GS-US-320-0110 試験：HBV ジェノタイプの要約

HBV Genotype	Number of Subjects, n (%)		
	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)	All (N = 873)
A	39 (6.7)	25 (8.6)	64 (7.3)
B	100 (17.2)	48 (16.4)	148 (17.0)
C	303 (52.2)	152 (52.1)	455 (52.1)
D	134 (23.1)	63 (21.6)	197 (22.6)
E	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)
F	3 (0.5)	2 (0.7)	5 (0.6)
Unknown	0	1 (0.3)	1 (0.1)

TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate
Source: PC-320-2009, Section 4.2, Table 10

4.2.2.2.3　　Week 48 でのウイルス学的解析

GS-US-320-0110 試験において Week 48 でウイルス学的ブレイクスルーを認めた全被験者に加えて、Week 24 以降に試験を中止し、中止時の HBV DNA 量が 69 IU/mL 以上であった全被験者を対象として、pol/RT 領域のシークエンシング解析を実施した。GS-US-320-0110 試験の FAS に含まれる 873 例のうち、被験者の大部分（873 例中 626 例、71.7%）で HBV DNA が 69 IU/mL 未満となり、投与群間で同程度であった（表 2.7.2 - 45）。185 例（21.2%）ではウイルス学的ブレイクスルーはなかったものの、Week 48 時点においてもウイルス血症を認めた。全体では 34 例（3.9%）がシークエンシング解析の対象となり、その内訳は 26 例（3.0%）が Week 48 でのウイルス学的ブレイクスルー、8 例（0.9%）が Week 24 以降の中止かつ中止時の HBV DNA 量 69 IU/mL 以上であった。

表 2.7.2 - 45.　GS-US-320-0110 試験：Week 48 での被験者分布

Category, n (%)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)	All (N = 873)
Discontinued Prior to Week 24	11 (1.9)	8 (2.7)	19 (2.2)
Discontinued at/after Week 24 with HBV DNA < 69 IU/mL	7 (1.2)	1 (0.3)	8 (0.9)
Missed Week 48 visit; persistently viremic through Week 44	1 (0.2)	0	1 (0.1)
HBV DNA < 69 IU/mL at Week 48	412 (70.9)	214 (73.3)	626 (71.7)
HBV DNA < 29 IU/mL	371 (63.9)	195 (66.8)	566 (64.8)
HBV DNA < 69 IU/mL but ≥ 29 IU/mL	41(7.1)	19 (6.5)	60 (6.9)
HBV DNA ≥ 69 IU/mL at Week 48 Without Virologic Breakthrough	128 (22.0)	57 (19.5)	185 (21.2)
Persistently viremic at Week 48	114 (19.6)	53 (18.2)	167 (19.1)
Virologic blip at Week 48[a]	14 (2.4)	4 (1.4)	18 (2.1)
Sequence Analysis of pol/RT Conducted at Week 48	22 (3.8)	12 (4.1)	34 (3.9)
Experienced Virologic Breakthrough at Week 48	14 (2.4)	12 (4.1)	26 (3.0)
Discontinued at/after Week 24 with HBV DNA ≥ 69 IU/mL	8 (1.4)	0	8 (0.9)

TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate
a　Includes subjects who did not reach their Week 56 visit (TAF: Subjects　078*　,　079*　,　080*　,　081*　,　082*　; TDF: Subject　083*　).
Source: PC-320-2009, Section 4.3, Table 11

4.2.2.2.3.1　　Week 48 でのウイルス学的解析：TAF

TAF 群の 581 例中 22 例（3.8%）がシークエンシング解析の対象となり、14 例が Week 48 でのウイルス学的ブレイクスルー、8 例が Week 24 以降の中止かつ中止時の HBV DNA 量 69 IU/mL 以上であった。TAF 群でシークエンシング解析の対象とされた 22 例のうち、13 例で pol/RT 領域の配列にベースラインからの変化はなく、4 例では配列を決定できず、5 例では多型性部位に置換が認められた（表 2.7.2 - 46）。

* 新薬承認情報提供時に置換え

表 2.7.2 - 46.　GS-US-320-0110 試験：Week 48 までにシークエンシング解析の対象とされた TAF 群の被験者での解析結果

Subject	Baseline HBV DNA[a]	HBV DNA at Qualifying Timepoint[a]	Changes in HBV pol/RT at Qualifying Timepoint
084*	8.03	4.00 (Week 48)	No change from baseline
085*	7.86	2.05 (Week 48)	No change from baseline
086*	8.40	5.04 (Week 48)	No change from baseline
087*	8.55	3.07 (follow-up Week 4)	No change from baseline
088*	8.67	5.99 (Week 48)	No change from baseline
089*	4.63	4.11 (follow-up Week 4)	No change from baseline
090*	8.69	5.22 (Week 48)	No change from baseline
037*	7.22	2.36 (Week 36)	No change from baseline
091*	8.52	5.10 (Week 28)	No change from baseline
092*	9.09	3.16 (Week 48)	No change from baseline
074*	6.79	6.97 (follow-up Week 4)	No change from baseline
093*	8.58	2.42 (Week 48)	No change from baseline
094*	8.80	5.70 (Week 24)	No change from baseline
095*	4.28	3.43 (Week 48)	Unable to sequence
096*	8.72	1.94 (Week 48)	Unable to sequence
097*	8.27	2.23 (follow-up Week 4)	Unable to sequence
098*	8.41	1.96 (Week 48)	Unable to sequence
099*	8.24	2.31 (Week 36)	rtD134E, rtM309K
100*	4.62	4.68 (Week 48)	rtS256S/C
101*	8.21	2.61 (Week 48)	rtI80L/I, rtI91I/L, rtI204M/I, rtE271A/E
102*	4.74	1.96 (Week 48)	rtR153Q
103*	4.94	2.21 (Week 48)	rtS13N/S, rtS117S/P, rtL267Q/L, rtL269I/L

pol/RT = polymerase/ reverse transcriptase
a　HBV DNA expressed as $\log_{10}$ IU/mL
Source: PC-320-2009, Section 4.3.1, Table 12

4.2.2.2.3.2　Week 48 でのウイルス学的解析：TDF

TDF 群の 292 例中 12 例（4.1%）がシークエンシング解析の対象となり、いずれも Week 48 でのウイルス学的ブレイクスルーであった。TDF 群でシークエンシング解析の対象とされた 12 例のうち、6 例では pol/RT 領域の配列にベースラインからの変化はなく、2 例では配列を決定でき

ず、2 例では多型性部位に置換が認められ、2 例では保存部位に置換が認められた（表 2.7.2 - 47）。

表 2.7.2 - 47.　GS-US-320-0110 試験：Week 48 までにシークエンシング解析の対象とされた TDF 群の被験者での解析結果

Subject	Baseline HBV DNA[a]	HBV DNA at Qualifying Timepoint[a]	Changes in HBV pol/RT at Qualifying Timepoint[b]
104*	8.84	1.97 (Week 48)	No change from baseline
105*	8.98	7.91 (Week 48)	No change from baseline
106*	8.48	2.33 (Week 48)	No change from baseline
107*	9.56	7.94 (Week 48)	No change from baseline
108*	9.48	5.90 (Week 48)	No change from baseline
109*	5.34	2.66 (Week 48)	No change from baseline
110*	7.72	2.58 (Week 48)	Unable to sequence
111*	6.54	2.15 (Week 48)	Unable to sequence
112*	8.07	3.00 (Week 48)	rtD134D/E, rtV214V/A, rtA317A/S
113*	6.62	4.38 (Week 48)	rtR110R/G, rtL269I/L
114*	7.68	2.29 (Week 48)	**rtQ67Q/H**, rtN118N/T, rtN123N/D, rtM207V/M
115*	5.87	1.96 (Week 48)	**rtQ288Q/stop**

pol/RT = polymerase/ reverse transcriptase
a　HBV DNA expressed as $\log_{10}$ IU/mL
b　Conserved site substitutions noted in **bold**
Source: PC-320-2009, Section 4.3.2, Table 13

4.2.2.2.4　GS-US-320-0110 試験の耐性解析の結論

最長 48 週間までの投与で、TAF 群の 22 例（3.8%）及び TDF 群の 12 例（4.1%）がシークエンシング解析の対象となった。TAF 群でシークエンシング解析の対象とされた 22 例のうち、13 例では pol/RT 領域の配列にベースラインからの変化はなく、4 例では配列を決定できず、5 例では多型性部位に置換が認められた。TDF 群でシークエンシング解析の対象とされた 12 例のうち、6 例では pol/RT 領域の配列にベースラインからの変化はなく、2 例では配列を決定できず、2 例では多型性部位に置換が認められ、2 例では保存部位に置換が認められた。TAF 群では保存部位での置換は認められず、TAF 群又は TDF 群において 2 例以上で検出された多型性部位での置換はなかった。

全体として、いずれの投与群においても本試験の 48 週間までの期間では、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。

4.2.3　B 型慢性肝炎被験者を対象とした第 3 相試験のベースライン時及び Week 48 でのウイルス学的統合解析

4.2.3.1　TAF の第 3 相試験のウイルス学的統合解析

第 3 相試験 2 試験（GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験）について、ウイルス学的統合解析を実施した。ウイルス学的ブレイクスルーを認めた被験者、又は少なくとも 24 週間投与され、試験を早期中止し、中止時にウイルス血症を認めた被験者を対象に、血清試料により耐性解析を実施した。

4.2.3.2　ベースライン時のウイルス学的解析

GS-US-320-0108 試験（425 例）及び GS-US-320-0110 試験（873 例）の FAS に含まれる被験者を対象として、ベースライン時の pol/RT 領域の耐性変異の有無を、HBV INNO-LiPA Multi-DR v2/v3 ハイブリダイゼーションアッセイを用いて評価した。合計で 1298 例（TAF 群：866 例、TDF 群：432 例）について評価し、すべての被験者で結果が得られた（表 2.7.2 - 48）。全体では、89.2%（1298 例中 1158 例）が野生型に分類され、その割合は OAV 未治療例（92.4%）の方が OAV 既治療例（78.4%）よりも高かった。残りの 10.8%の被験者（1298 例中 140 例）は pol/RT 領域に変異を有しており、その割合は OAV 既治療例（21.6%）の方が OAV 未治療例（7.6%）よりも高かった。pol/RT 領域の野生型被験者と変異型被験者の分布には、投与群間で差はなかった（TAF：野生型 89.5%、変異型 10.5%；TDF：野生型 88.7%、変異型 11.3%）。主要耐性変異は 5.4%（1298 例中 70 例）で認められ、その割合は OAV 既治療例（17.2%）の方が OAV 未治療例（1.9%）よりも高かった。LAM 耐性変異が最も多く、2.5%（1298 例中 32 例）で認められた。その他の変異は 5.4%（1298 例中 70 例）で認められ、OAV 未治療例（5.7%）と OAV 既治療例（4.4%）で同程度であった。投与群間で、主要耐性変異とその他の変異の割合に差はなかった（TAF：主要耐性変異 4.7%、その他の変異 5.8%；TDF：主要耐性変異 6.7%、その他の変異 4.6%）。

表 2.7.2 - 48.　TAF の第 3 相試験の統合解析：ベースライン時に検出された pol/RT 領域の耐性変異の要約

	TAF			TDF			All		
Resistance Category, n (%)	**OAV Naive (N = 669)**	**OAV Exp (N = 197)**	**All (N = 866)**	**OAV Naive (N = 333)**	**OAV Exp (N = 99)**	**All (N = 432)**	**OAV Naive (N = 1002)**	**OAV Exp (N = 296)**	**All (N = 1298)**
Wild type	616 (92.1)	159 (80.7)	775 (89.5)	310 (93.1)	73 (73.7)	383 (88.7)	926 (92.4)	232 (78.4)	1158 (89.2)
Mutant	53 (7.9)	38 (19.3)	91 (10.5)	23 (6.9)	26 (26.3)	49 (11.3)	76 (7.6)	64 (21.6)	140 (10.8)
Primary Resistance Mutation(s)[a]	11 (1.6)	30 (15.2)	41 (4.7)	8 (2.4)	21 (21.2)	29 (6.7)	19 (1.9)	51 (17.2)	70 (5.4)
LAM-R Mutation(s)	3 (0.4)	20 (10.2)	23 (2.7)	3 (0.9)	6 (6.1)	9 (2.1)	6 (0.6)	26 (8.8)	32 (2.5)
ADV-R Mutation(s)	8 (1.2)	2 (1.0)	10 (1.2)	4 (1.2)	5 (5.1)	9 (2.1)	12 (1.2)	7 (2.4)	19 (1.5)
ETV-R Mutation(s)	0	5 (2.5)	5 (0.6)	0	8 (8.1)	8 (1.9)	0	13 (4.4)	13 (1.0)
LAM-R+ADV-R Mutation(s)	0	3 (1.5)	3 (0.3)	1 (0.3)	2 (2.0)	3 (0.7)	1 (0.1)	5 (1.7)	6 (0.5)
Other Mutations[a]	42 (6.3)	8 (4.1)	50 (5.8)	15 (4.5)	5 (5.1)	20 (4.6)	57 (5.7)	13 (4.4)	70 (5.4)

ADV = adefovir dipivoxil; ETV = entecavir; Exp = experienced; LAM = lamivudine; OAV = oral antiviral; -R = resistant; TAF= tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate
a　Primary resistance mutations and other mutations are defined in Table 2.7.2 - 37.
Source: PC-320-2009, Section 5.2, Table 14

HBV ジェノタイプは、1298 例中 1296 例についてベースラインで特定された。ジェノタイプの分布に投与群間で差はなく、両群ともジェノタイプ C が最も多かった（全体で 47.5%、1298 例中 617 例）（表 2.7.2 - 49）。

表 2.7.2 - 49.　TAF の第 3 相試験の統合解析：HBV ジェノタイプの要約

	Number of Subjects, n (%)		
HBV Genotype	**TAF (N = 866)**	**TDF (N = 432)**	**All (N = 1298)**
A	54 (6.2)	31 (7.2)	85 (6.5)
B	160 (18.5)	88 (20.4)	248 (19.1)
C	418 (48.3)	199 (46.1)	617 (47.5)
D	224 (25.9)	105 (24.3)	329 (25.3)
E	7 (0.8)	3 (0.7)	10 (0.8)
F	3 (0.3)	2 (0.5)	5 (0.4)
H	0	2 (0.5)	2 (0.2)
Unknown	0	2 (0.5)	2 (0.2)

TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate
Source: PC-320-2009, Section 5.2, Table 15

ベースラインのジェノタイプ及び耐性変異が、各投与群での Week 48 時点で HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者の割合に及ぼす影響を評価するため、解析を実施した。HBV DNA 量に関する結果は、ベースラインのジェノタイプ又は耐性変異に基づく解析では、TAF 群と TDF 群で類似していた（第 2.7.3.3.2.3.1 項）。

4.2.3.3　Week 48 でのウイルス学的解析

GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験において Week 48 でウイルス学的ブレイクスルーを認めた全被験者に加えて、Week 24 以降に試験を中止し、中止時の HBV DNA が 69 IU/mL 以上であった全被験者を対象として、pol/RT 領域のシークエンシング解析を実施した。GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験の FAS に含まれる 1298 例のうち、被験者の大部分（1298 例中 1026 例、79%）で HBV DNA が 69 IU/mL 未満となり、投与群間で同程度であった（表 2.7.2 - 50）。191 例（14.7%）ではウイルス学的ブレイクスルーはなかったものの、Week 48 時点においてもウイルス血症を認めた。全体では 38 例（2.9%）がシークエンシング解析の対象となり、その内訳は 29 例（2.2%）が Week 48 でのウイルス学的ブレイクスルー、9 例（0.7%）が Week 24 以降の中止かつ中止時の HBV DNA 量 69 IU/mL 以上であった。

表 2.7.2 - 50.　TAF の第 3 相試験の統合解析：Week 48 での被験者分布

Category, n (%)	TAF (N = 866)	TDF (N = 432)	All (N = 1298)
Discontinued Prior to Week 24	15 (1.7)	12 (2.8)	27 (2.1)
Discontinued at/after Week 24 with HBV DNA < 69 IU/mL	12 (1.4)	1 (0.2)	13 (1.0)
Missing Week 48 visit	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
HBV DNA < 69 IU/mL at Week 48	680 (78.5)	346 (80.1)	1026 (79.0)
HBV DNA < 29 IU/mL	639 (73.8)	325 (75.2)	964 (74.3)
HBV DNA < 69 IU/mL but ≥ 29 IU/mL	41 (4.7)	21 (4.9)	62 (4.8)
HBV DNA ≥ 69 IU/mL at Week 48 Without Virologic Breakthrough	133 (15.4)	58 (13.4)	191 (14.7)
Persistently viremic at Week 48	118 (13.6)	53 (12.3)	171 (13.2)
Virologic blip at Week 48[a]	15 (1.7)	5 (1.2)	20 (1.5)
Sequence Analysis of pol/RT Conducted at Week 48	24 (2.8)	14 (3.2)	38 (2.9)
Experienced Virologic Breakthrough at Week 48	16 (1.8)	13 (3.0)	29 (2.2)
Discontinued at/after Week 24 with HBV DNA ≥ 69 IU/mL	8 (0.9)	1 (0.2)	9 (0.7)

TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate
a　Includes subjects who did not reach their Week 56 visit (TAF: Subjects　078*　,　079*　,　080*　,　081*　,　082*　; TDF: Subject　083*　)
Source: PC-320-2009, Section 5.3, Table 19

4.2.3.3.1　　Week 48 でのウイルス学的解析：TAF

TAF 群の 866 例中 24 例（2.8%）がシークエンシング解析の対象となり、16 例が Week 48 でのウイルス学的ブレイクスルー、8 例が Week 24 以降の中止かつ中止時の HBV DNA 量 69 IU/mL 以上であった。TAF 群でシークエンシング解析の対象とされた 24 例のうち、15 例では pol/RT 領域の配列にベースラインからの変化はなく、4 例では配列を決定できず、5 例では多型性部位に置換が認められた（表 2.7.2 - 51）。

表 2.7.2 - 51.　TAF の第 3 相試験の統合解析：Week 48 までにシークエンシング解析の対象とされた TAF 群の被験者での解析結果

Subject	Baseline HBV DNA[a]	HBV DNA at Qualifying Timepoint[a]	Changes in HBV pol/RT at Qualifying Timepoint
084*	8.03	4.00 (Week 48)	No change from baseline
085*	7.86	2.05 (Week 48)	No change from baseline
086*	8.40	5.04 (Week 48)	No change from baseline
076*	7.53	2.15 (Week 48)	No change from baseline
087*	8.55	3.07 (follow-up Week 4)	No change from baseline
088*	8.67	5.99 (Week 48)	No change from baseline
089*	4.63	4.11 (follow-up Week 4)	No change from baseline
090*	8.69	5.22 (Week 48)	No change from baseline
077*	7.81	3.19 (Week 48)	No change from baseline
037*	7.22	2.36 (Week 36)	No change from baseline
091*	8.52	5.10 (Week 28)	No change from baseline
092*	9.09	3.16 (Week 48)	No change from baseline
074*	6.79	6.97 (follow-up Week 4)	No change from baseline
093*	8.58	2.42 (Week 48)	No change from baseline
094*	8.80	5.70 (Week 24)	No change from baseline
095*	4.28	3.43 (Week 48)	Unable to sequence
096*	8.72	1.94 (Week 48)	Unable to sequence
097*	8.27	2.23 (follow-up Week 4)	Unable to sequence
098*	8.41	1.96 (Week 48)	Unable to sequence
099*	8.24	2.31 (Week 36)	rtD134E, rtM309K
100*	4.62	4.68 (Week 48)	rtS256S/C
101*	8.21	2.61 (Week 48)	rtI80L/I, rtI91I/L, rtI204M/I, rtE271A/E
102*	4.74	1.96 (Week 48)	rtR153Q
103*	4.94	2.21 (Week 48)	rtS13N/S, rtS117S/P, rtL267Q/L, rtL269I/L

pol/RT = polymerase/ reverse transcriptase
a　HBV DNA expressed as $\log_{10}$ IU/mL
Source: PC-320-2009, Section 5.3.1, Table 20

4.2.3.3.2　Week 48 でのウイルス学的解析：TDF

TDF 群の 432 例中 14 例（3.2%）がシークエンシング解析の対象となり、13 例が Week 48 でのウイルス学的ブレイクスルー、1 例が Week 24 以降の中止かつ中止時の HBV DNA 量 69 IU/mL 以上であった。TDF 群でシークエンシング解析の対象とされた 14 例のうち、6 例で pol/RT 領域の

配列にベースラインからの変化はなく、4 例では配列を決定できず、2 例で多型性部位に置換が認められ、2 例では保存部位に置換が認められた（表 2.7.2 - 52）。

表 2.7.2 - 52.　TAF の第 3 相試験の統合解析：Week 48 までにシークエンシング解析の対象とされた TDF 群の被験者での解析結果

Subject	Baseline HBV DNA[a]	HBV DNA at Qualifying Timepoint[a]	Changes in HBV pol/RT at Qualifying Timepoint[b]
104*	8.84	1.97 (Week 48)	No change from baseline
105*	8.98	7.91 (Week 48)	No change from baseline
106*	8.48	2.33 (Week 48)	No change from baseline
107*	9.56	7.94 (Week 48)	No change from baseline
108*	9.48	5.90 (Week 48)	No change from baseline
109*	5.34	2.66 (Week 48)	No change from baseline
110*	7.72	2.58 (Week 48)	Unable to sequence
111*	6.54	2.15 (Week 48)	Unable to sequence
021*	5.58	2.20 (follow-up Week 4)	Unable to sequence
022*	6.07	2.33 (Week 48)	Unable to sequence
112*	8.07	3.00 (Week 48)	rtD134D/E, rtV214V/A, rtA317A/S
113*	6.62	4.38 (Week 48)	rtR110R/G, rtL269I/L
114*	7.68	2.29 (Week 48)	**rtQ67Q/H**, rtN118N/T, rtN123N/D, rtM207V/M
115*	5.87	1.96 (Week 48)	**rtQ288Q/stop**

pol/RT = polymerase/ reverse transcriptase
a　HBV DNA expressed as $\log_{10}$ IU/mL
b　Conserved site substitutions noted in **bold**
Source: PC-320-2009, Section 5.3.2, Table 21

4.2.3.4　　ウイルス学的統合解析の結論

第 3 相試験 2 試験（GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験）では、B 型慢性肝炎被験者が計 1298 例組み入れられ、TAF（866 例）又は TDF（432 例）のいずれかを投与された。

TAF と TDF を比較する、2 つのランダム化及び比較対照試験を通して、ベースライン時の pol/RT 領域の変異及び HBV ジェノタイプの分布は、TAF 群と TDF 群で類似していた。

最長 48 週間までの投与で、シークエンシング解析の対象となった被験者数は少なく、TAF 群では 24 例（2.8%）、TDF 群では 14 例（3.2%）であった。ウイルス学的ブレイクスルーを認めた被験者の HBV DNA プロファイルの大部分は、一時的に服薬アドヒアランス不良であった被験者のウイルス学的ブレイクスループロファイルと類似しており、TDF の第 3 相試験（PC-174-2007）で認められた所見と一致していた。TAF 群でシークエンシング解析の対象とされた 24 例のうち、15 例では pol/RT 領域の配列にベースラインからの変化はなく、4 例では配列を決定できず、5 例では多型性部位に置換が認められた。TDF 群でシークエンシング解析の対象とされた 14

例のうち、6 例では pol/RT 領域の配列にベースラインからの変化はなく、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認められ、2 例では保存部位に置換が認められた。TAF 群では保存部位の置換は認められず、TAF 群又は TDF 群において 2 例以上で検出された多型性部位での置換はなかった。総括すると、いずれの投与群においても本試験の 48 週間までの期間では、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。

4.2.4　第 3 相試験の B 型慢性肝炎の日本人集団におけるベースライン時及び Week 48 でのウイルス学的統合解析

4.2.4.1　TAF の第 3 相試験のウイルス学的統合解析（被験者集団別）

第 3 相試験 2 試験（GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験）について、ウイルス学的統合解析を実施した。ウイルス学的ブレイクスルーを認めた被験者、又は少なくとも 24 週間投与され、試験を早期中止し、中止時にウイルス血症を認めた被験者を対象に、血清試料により耐性解析を実施した。

4.2.4.2　ベースライン時のウイルス学的解析（被験者集団別）

被験者集団及び投与群ごとに、ベースライン時の pol/RT 領域の耐性変異の有無を、HBV INNO-LiPA Multi-DR v2/v3 ハイブリダイゼーションアッセイを用いて評価した結果を表 2.7.2 - 53 に示す。合計で 1298 例（TAF 群：866 例、TDF 群：432 例）について評価し、すべての被験者で結果が得られた。

日本人集団では、大半の被験者（TAF：56 例中 52 例、TDF：17 例中 16 例）が野生型に分類され、ベースライン時の pol/RT 領域に変異は認められなかった。野生型の被験者の割合は投与群間で同程度であった（TAF：92.9%、TDF：94.1%）。野生型の被験者の割合は、いずれの投与群においても OAV 未治療例（TAF：97.7%、TDF：100%）の方が OAV 既治療例（TAF：76.7%、TDF：75.0%）よりも高かった。

日本人集団においてベースライン時の pol/RT 領域に耐性変異が認められた被験者は少なく（TAF：56 例中 4 例、TDF：17 例中 1 例）、その割合は投与群間で同程度であった（TAF：7.1%、TDF：5.9%）。変異が認められた被験者の割合は、いずれの投与群においても OAV 既治療例（TAF：23.1%、TDF：25.0%）の方が OAV 未治療例（TAF：2.3%、TDF：0%）よりも高かった。変異が認められた被験者 5 例中 4 例（80%）では HBV pol/RT 領域に主要耐性変異が認められた。いずれの投与群でも、HBV pol/RT 領域に主要耐性変異が認められた被験者はいずれも OAV 既治療例であった。全体的に見ると、日本人 73 例中 2 例（2.7%）で LAM 耐性変異が認められた（TAF：3.6%、TDF：0%）。5 例中残りの 1 例（20%）では HBV pol/RT 領域にその他の変異が認められ、TAF 群の被験者であった。

ベースライン時の pol/RT 領域の耐性変異の割合は、非日本人集団及び全体集団とおおむね同程度であった。日本人集団の例数は非日本人及び全体集団に比べると少ないため、これらの解析は限定的である。

表 2.7.2 - 53.　TAF の第 3 相試験の統合解析（被験者集団別）：ベースライン時に検出された pol/RT 領域の耐性変異の要約

	Japan Population (N = 73)						Non-Japan Population (N = 1225)						Overall Population (N = 1298)					
	TAF 25 mg (N = 56)			TDF 300 mg (N = 17)			TAF 25 mg (N = 810)			TDF 300 mg (N = 415)			TAF 25 mg (N = 866)			TDF 300 mg (N = 432)		
	OAV Naive	OAV Exp.	Total	OAV Naive	OAV Exp.	Total	OAV Naive	OAV Exp.	Total	OAV Naive	OAV Exp.	Total	OAV Naive	OAV Exp.	Total	OAV Naive	OAV Exp.	Total
Total N	**43**	**13**	**56**	**13**	**4**	**17**	**626**	**184**	**810**	**320**	**95**	**415**	**669**	**197**	**866**	**333**	**99**	**432**
Resistance Mutation Category, n (%)																		
Wild type	42 (97.7)	10 (76.7)	52 (92.9)	13 (100)	3 (75.0)	16 (94.1)	574 (91.7)	149 (81.0)	723 (89.3)	297 (92.8)	70 (73.7)	367 (88.4)	616 (92.1)	159 (80.7)	775 (89.5)	310 (93.1)	73 (73.7)	383 (88.7)
Mutant	1 (2.3)	3 (23.1)	4 (7.1)	0	1 (25.0)	1 (5.9)	52 (8.3)	35 (19.0)	87 (10.7)	23 (7.2)	25 (26.3)	48 (11.6)	53 (7.9)	38 (19.3)	91 (10.5)	23 (6.9)	26 (26.3)	49 (11.3)
Primary Resistance[a]	0	3 (23.1)	3 (5.4)	0	1 (25.0)	1 (5.9)	11 (1.8)	27 (14.7)	38 (4.7)	8 (2.5)	20 (21.1)	28 (6.7)	11 (1.6)	30 (15.2)	41 (4.7)	8 (2.4)	21 (21.2)	29 (6.7)
LAM-R	0	2 (15.4)	2 (3.6)	0	0	0	3 (0.5)	18 (9.8)	21 (2.6)	3 (0.9)	6 (6.3)	9 (2.2)	3 (0.4)	20 (10.2)	23 (2.7)	3 (0.9)	6 (6.1)	9 (2.1)
ADV-R	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (5.9)	8 (1.3)	2 (1.1)	10 (1.2)	4 (1.3)	4 (4.2)	8 (1.9)	8 (1.2)	2 (1.0)	10 (1.2)	4 (1.2)	5 (5.1)	9 (2.1)
ETV-R	0	1 (7.7)	1 (1.8)	0	0	0	0	4 (2.2)	4 (0.5)	0	8 (8.4)	8 (1.9)	0	5 (2.5)	5 (0.6)	0	8 (8.1)	8 (1.9)
LAM-R+ ADV-R	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.6)	3 (0.4)	1 (0.3)	2 (2.1)	3 (0.7)	0	3 (1.5)	3 (0.3)	1 (0.3)	2 (2.0)	3 (0.7)
Other[a]	1 (2.3)	0	1 (1.8)	0	0	0	41 (6.5)	8 (4.3)	49 (6.0)	15 (4.7)	5 (5.3)	20 (4.8)	42 (6.3)	8 (4.1)	50 (5.8)	15 (4.5)	5 (5.1)	20 (4.6)

ADV = adefovir dipivoxil; ETV = entecavir; Exp = experienced; LAM = lamivudine; OAV = oral antiviral; -R = resistant; TAF= tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate

a　Primary resistance mutations and other mutations in HBV pol/RT are defined in Table 2.7.2 - 37

Source: PC-320-2010, Section 3.2, Table 4

被験者集団及び投与群ごとに、ベースライン時の HBV ジェノタイプを表 2.7.2 - 54 に示す。全体的に見ると、HBV ジェノタイプは 1298 例中 1296 例についてベースラインで特定され（TAF：866 例、TDF：430 例）、日本人被験者においては全例特定に成功した。

日本人集団において、両群ともジェノタイプ C が最も多く（TAF：96.4%、TDF：88.2%）、次いでジェノタイプ B（TAF：3.6%、TDF：5.9%）、ジェノタイプ D（TAF：0%、TDF：5.9%）であった。日本人では、ジェノタイプ A、E、F 又は H は認められなかった。

日本人集団におけるベースライン時の HBV ジェノタイプの分布は、日本の HBV 感染患者の 80%超がジェノタイプ C の HBV に感染しているという知見から予想された通りであった {26349}。

HBV ジェノタイプ C は、非日本人集団（TAF：44.9%、TDF：44.3%）及び全体集団（TAF：48.3%、TDF：46.1%）でも認められた。

表 2.7.2 - 54.　TAF の第 3 相試験の統合解析（被験者集団別）：HBV ジェノタイプの要約

	Japan Population (N = 73)		Non-Japan Population (N = 1225)		Overall Population (N = 1298)	
HBV Genotype, n (%)	**TAF 25 mg (N = 56)**	**TDF 300 mg (N = 17)**	**TAF 25 mg (N = 810)**	**TDF 300 mg (N = 415)**	**TAF 25 mg (N = 866)**	**TDF 300 mg (N = 432)**
A	0	0	54 (6.7)	31 (7.5)	54 (6.2)	31 (7.2)
B	2 (3.6)	1 (5.9)	158 (19.5)	87 (21.0)	160 (18.5)	88 (20.4)
C	54 (96.4)	15 (88.2)	364 (44.9)	184 (44.3)	418 (48.3)	199 (46.1)
D	0	1 (5.9)	224 (27.7)	104 (25.1)	224 (25.9)	105 (24.3)
E	0	0	7 (0.9)	3 (0.7)	7 (0.8)	3 (0.7)
F	0	0	3 (0.4)	2 (0.5)	3 (0.3)	2 (0.5)
H	0	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
Unknown	0	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)

TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate
Source: PC-320-2010, Section 3.2, Table 5

ベースラインのジェノタイプ及び耐性変異が、各投与群での Week 48 時点で HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者の割合（主要評価項目）に及ぼす影響を評価するため、解析を実施した。日本人集団での結果は、ベースラインのジェノタイプ又は耐性変異に基づく解析で、非日本人集団及び全体集団と一致した（第 2.7.3.3.2.3.1 項、PC-320-2010）。

4.2.4.3　Week 48 でのウイルス学的解析（被験者集団別）

GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験において Week 48 でウイルス学的ブレイクスルーを認めた全被験者に加えて、Week 24 以降に試験を中止し、中止時の HBV DNA が 69 IU/mL 以上であった全被験者を対象として、pol/RT 領域のシークエンシング解析を実施した。シークエンシング対象分類、被験者集団及び投与群ごとに分類した被験者分布を表 2.7.2 - 55 に示す。

日本人集団において、被験者の大部分（TAF：56 例中 47 例、TDF：17 例中 15 例）が Week 48 で HBV DNA が 69 IU/mL 未満となり、その割合は投与群間で同程度であった（TAF：83.9%、TDF：88.2%）。3 例（4.1%）がシークエンシング解析の対象となり、その内訳は 2 例（2.7%）が Week 48 でのウイルス学的ブレイクスルー、1 例（1.4%）が Week 24 以降の中止かつ中止時の HBV DNA が 69 IU/mL 以上であった。

日本人集団でのシークエンシング対象分類別の被験者分布は、非日本人集団及び全被験者集団とおおむね一致していた。

表 2.7.2 - 55.　TAF の第 3 相試験の統合解析：Week 48 での被験者分布

	Japan Population (N = 73)		Non-Japan Population (N = 1225)		Overall Population (N = 1298)	
Sequencing Category, n (%)	TAF 25 mg (N = 56)	TDF 300 mg (N = 17)	TAF 25 mg (N = 810)	TDF 300 mg (N = 415)	TAF 25 mg (N = 866)	TDF 300 mg (N = 432)
Discontinued Prior to Week 24	0	0	15 (1.9)	12 (2.9)	15 (1.7)	12 (2.8)
Discontinued at/after Week 24 with HBV DNA < 69 IU/mL	1 (1.8)	0	11 (1.4)	1 (0.2)	12 (1.4)	1 (0.2)
Missing Week 48 visit	0	0	2 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
HBV DNA < 69 IU/mL at Week 48	47 (83.9)	15 (88.2)	633 (78.1)	331 (79.8)	680 (78.5)	346 (80.1)
HBV DNA < 29 IU/mL	42 (75.0)	15 (88.2)	597 (73.7)	310 (74.7)	639 (73.8)	325 (75.2)
HBV DNA < 69 IU/mL but ≥ 29 IU/mL	5 (8.9)	0	36 (4.4)	21 (5.1)	41 (4.7)	21 (4.9)
HBV DNA ≥ 69 IU/mL at Week 48 Without Virologic Breakthrough	6 (10.7)	1 (5.9)	127 (15.7)	57 (13.7)	133 (15.4)	58 (13.4)
Persistently Viremic at Week 48	6 (10.7)	1 (5.9)	112 (13.8)	52 (12.5)	118 (13.6)	53 (12.3)
Virologic Blip at Week 48[a]	0	0	15 (1.9)	5 (1.2)	15 (1.7)	5 (1.2)
Sequence Analysis of pol/RT Conducted at Week 48	2 (3.6)	1 (5.9)	22 (2.7)	13 (3.1)	24 (2.8)	14 (3.2)
Experienced Virologic Breakthrough at Week 48	1 (1.8)	1 (5.9)	15 (1.9)	12 (2.9)	16 (1.8)	13 (3.0)
Discontinued at/after Week 24 with HBV DNA ≥ 69 IU/mL	1 (1.8)	0	7 (0.9)	1 (0.2)	8 (0.9)	1 (0.2)

TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate
a　Includes subjects who did not reach their Week 56 visit (TAF: Subjects　078*　,　079*　,　080*　,　081*　,　082*　; TDF: Subject　083*　)
Source: PC-320-2010, Section 3.3, Table 8

4.2.4.3.1　　Week 48 でのウイルス学的解析（被験者集団別）：TAF

TAF 群の日本人集団の被験者 56 例中 2 例（3.6%）がシークエンシング解析の対象となり、1 例が Week 48 でのウイルス学的ブレイクスルー、1 例が Week 24 以降の中止かつ中止時の HBV DNA 量 69 IU/mL 以上であった。TAF 群でシークエンシング解析の対象とされた日本人集団の被

験者 2 例中 1 例では pol/RT 領域の配列にベースラインからの変化はなく、1 例では多型性部位に置換が認められた（表 2.7.2 - 56）。

表 2.7.2 - 56.　TAF の第 3 相試験の統合解析（被験者集団別）：Week 48 までにシークエンシング解析の対象とされた TAF 群の日本人集団での HBV pol/RT 領域の解析結果

Subject	Baseline HBV DNA[a]	HBV DNA at Qualifying Timepoint[a]	Changes in HBV pol/RT at Qualifying Timepoint
074*	6.79	6.97 (follow-up Week 4)	No change from baseline
103*	4.94	2.21 (Week 48)	rtS13N/S, rtS117S/P, rtL267Q/L, rtL269I/L

pol/RT = polymerase/ reverse transcriptase
a　HBV DNA expressed as $\log_{10}$ IU/mL
Source: PC-320-2010, Section 3.3.1, Table 9

4.2.4.3.2　Week 48 でのウイルス学的解析（被験者集団別）：TDF

TDF 群の日本人集団の 17 例中 1 例（5.9%）がシークエンシング解析の対象となり、Week 48 でのウイルス学的ブレイクスルーであった。TDF 群でシークエンシング解析の対象とされた日本人集団の被験者 1 例では HBV pol/RT 領域の多型性部位に置換が認められた（表 2.7.2 - 57）。

表 2.7.2 - 57.　TAF の第 3 相試験の統合解析（被験者集団別）：Week 48 までにシークエンシング解析の対象とされた TDF 群の日本人集団での HBV pol/RT 領域の解析結果

Subject	Baseline HBV DNA[a]	HBV DNA at Qualifying Timepoint[a]	Changes in HBV pol/RT at Qualifying Timepoint[b]
113*	6.62	4.38 (Week 48)	rtR110R/G, rtL269I/L

pol/RT = polymerase/ reverse transcriptase
a　HBV DNA expressed as $\log_{10}$ IU/mL
Source: PC-320-2010, Section 3.3.2, Table 10

4.2.4.4　日本人集団に関するウイルス学的統合解析の結論

日本人集団では、計 73 例の B 型慢性肝炎患者が TAF の第 3 相試験に組み入れられた（TAF 群：56 例、TDF 群：17 例）。ベースライン時の pol/RT 領域に変異が認められた被験者は TAF 群で 7.1%、TDF 群で 5.9%であった。日本人集団では、HBV ジェノタイプ C が TAF 群の 96.4%、TDF 群の 88.2%で認められた。HBV ジェノタイプ C は、非日本人（TAF 群：44.9%、TDF：44.3%）及び全体集団（TAF：48.3%、TDF：46.1%）でも認められた。ベースラインでジェノタイプ C の被験者、又は HBV pol/RT 領域が野生型の被験者を対象に、HBV DNA が 29 IU/mL 未満を達成した被験者の割合を評価したところ、投与群間で同程度であった。

日本人集団では、48 週間までの投与期間でシークエンシング解析の対象となった被験者数は少なく、TAF 群の 2 例（3.6%）及び TDF 群の 1 例（5.9%）であった。TAF 群で HBV pol/RT 領域

のシークエンシング解析の対象となった日本人被験者集団の 2 例中 1 例ではベースラインからの変化はなく、1 例で多型性部位に置換が認められた。TDF 群で HBV pol/RT 領域のシークエンシング解析の対象となった日本人被験者集団の 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被験者でも認められなかった。日本人集団では、いずれの投与群でも、48 週間までの投与では 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。

4.2.5　臨床ウイルス学の全体的結論

それぞれ HBe 抗原陰性又は HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎成人被験者を対象とした GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験の第 3 相試験 2 試験について、ウイルス学的統合解析を実施した。Week 48 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（2.8%）と TDF 群（3.2%）で類似していた。これらの 2 試験で、TAF 群又は TDF 群のいずれにおいても、Week 48 までに TFV に対する耐性変異が出現した被験者は認められなかった。

日本人集団では、Week 48 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%）と TDF 群（5.9%）で類似していた。この割合は、非日本人集団（TAF：2.7%、TDF：3.1%）及び全体集団（TAF：2.8%、TDF：3.2%）とも同程度であった。これらの 2 試験で、TAF 群又は TDF 群のいずれにおいても、Week 48 までに TFV に対する耐性変異が出現した被験者は認められなかった。

5　付録

付録番号	付録の標題
5.1	臨床薬理試験の概要表
5.2	PK/PD 及び追加解析

5.1　臨床薬理試験の概要表

5.1.1　TAF の試験

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population / Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Healthy Subject PK and Tolerability	GS-US-120-0109	Determine the mass balance of TAF following administration of a single, oral dose of radiolabeled [^{14}C]TAF	Phase 1, open-label, mass-balance study	• TAF 25 mg (mixture of unlabeled TAF and [^{14}C]TAF) PO	Single dose	Enrolled: 8 Completed: 8 Safety Analysis Set: 8	Healthy adult male subjects	Study completed; m5.3.3.1.1
Intrinsic Factor PK	GS-US-120-0108	Evaluate the PK of TAF and its metabolite TFV following administration of TAF in subjects with and without severe renal impairment	Phase 1, open-label, parallel-design, single-dose, PK study	• TAF 25 mg PO	Single dose	Enrolled: 27 Completed: 27 Safety Analysis Set: Subjects with severe renal impairment: 14 Age and sex matched controls: 13	Adult subjects with severe renal impairment ($eGFR_{CG}$ of 15 to ≤ 29 mL/min) or healthy matched control subjects ($eGFR_{CG}$ of ≥ 90 mL/min)	Study completed; m5.3.3.3.2
Intrinsic Factor PK	GS-US-120-0114	Evaluate the PK of TAF in subjects with normal and impaired hepatic function	Phase 1, open-label, 2-cohort, parallel-group, single-dose, multicenter study	• TAF 25 mg PO	Single dose	Enrolled: 40 Completed: 40 Safety Analysis Set: *Cohort 1:* Subjects with mild hepatic impairment: 10 Matched controls: 10 *Cohort 2:* Subjects with moderate hepatic impairment: 10 Matched controls: 10	Cohort 1: Adult subjects with mild hepatic impairment (CPT Class A) and healthy matched control subjects Cohort 2: Adult subjects with moderate hepatic impairment (CPT Class B) and healthy matched control subjects	Study completed; m5.3.3.3.3

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population / Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Intrinsic Factor PK	GS-US-320-1228	Investigate the PK, of TAF and its metabolite TFV. Evaluate the safety and tolerability of TAF	Phase 1, open-label, single-dose, single-center study	Subjects were enrolled in 1 of 2 groups (Japanese and non-Japanese) and received the following treatment. • TAF 25 mg tablet PO	Single dose	Randomized: 20 Treated: 20 Completed Study Treatment: 20 10 subjects per group	Healthy Japanese and non-Japanese subjects	Study completed; m5.3.3.3.1
Intrinsic Factor PK	GS-US-320-1615	Evaluate the PK of TAF and its metabolite TFV in subjects with normal hepatic function and subjects with severe hepatic impairment.	Phase 1, open-label, parallel-group, single-dose, multicenter study	Subjects were enrolled in 1 of 2 groups (normal hepatic function or severe hepatic impairment) and received the following treatment. • TAF 25 mg tablet PO	Single dose	Randomized: 20 Treated: 20 Completed Study Treatment: 20 10 subjects per group	Adult subjects with severe hepatic impairment (CPT C) and healthy matched control subjects	Study completed; m5.3.3.3.4
Extrinsic Factor PK	GS-US-120-0117	Evaluate the PK of RPV and TAF following single-dose administration of RPV and TAF alone and in combination in healthy subjects	Phase 1, open-label, single-center, single-dose, crossover study	Within each cohort, subjects were randomized to 1 of 2 treatment sequences and received the following treatments: Cohort 1: • TAF 25 mg QD PO (A) • TAF 25 mg + RPV 25 mg QD PO (B) Cohort 2: • TAF 25 mg + RPV 25 mg QD PO (B) • RPV 25 mg QD PO (C)	2 days (Days 1 and 12)	Randomized: 36 Completed: 36 Safety Analysis Set: Cohort 1: 18 Cohort 2: 18	Healthy adult subjects	Study completed; m5.3.3.4.1

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population / Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Extrinsic Factor PK	GS-US-120-0118	Evaluate the effect of common boosted PIs ATV+RTV; DRV+RTV; LPV/r, or the INSTI DTG on the PK of TAF, and evaluate the PK of ATV, DRV, LPV, and DTG alone and in combination with FTC and TAF	Phase 1, open-label, DDI study	Cohort 1: • FTC 200 mg + TAF 10 mg QD PO (Day 1) (A) • ATV 300 mg + RTV 100 mg QD PO (Days 2-14) (B) • A + B (Day 15) Cohort 2: • FTC 200 mg + TAF 10 mg QD PO (Day 1) (A) • DRV 800 mg + RTV 100 mg QD PO (Days 2-14) (C) • A + C (Day 15) Cohort 3: • FTC 200 mg + TAF 10 mg QD PO (Day 1) (A) • LPV/r (4 × 200/50 mg) QD PO (Days 2-14) (D) • A + D (Day 15) Cohort 4: • FTC 200 mg + TAF 10 mg QD PO (Day 1) (F) • DTG 50 mg QD PO (Days 2-14) (E) • F + E (Day 15)	15 days	Enrolled: 40 Completed: 39 Safety Analysis Set: Cohort 1: 10 Cohort 2: 10 Cohort 3: 10 Cohort 4: 10 (1 subject excluded from the FTC+TAF+DTG safety analysis)	Healthy adult subjects	Study completed; m5.3.3.4.2

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population / Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Extrinsic Factor PK	GS-US-120-1538	Evaluate the PK and drug interaction potential between TAF and MDZ (Oral and IV)	Phase 1, open-label, multiple-dose, single-center study	Subjects received the following treatments in a fixed sequence under fed conditions in the morning: • Day 1: MDZ_{oral} 2.5 mg syrup (A) • Day 3: MDZ_{IV} 1 mg solution (B) • Days 4-15 and 17: TAF 25 mg PO (C) • Day 16: TAF 25 mg PO + MDZ_{oral} 2.5 mg syrup coadministered (D) • Day 18: TAF 25 mg PO + MDZ_{IV} 1 mg solution administered within 5 min of each other (E)	18 days (Day 1, washout on Day 2, and doses on Days 3-18)	Enrolled: 18 Completed: 18 Safety Analysis Set: A: 18 B: 18 C: 18 D: 18 E: 18 F: 18	Healthy adult subjects	Study completed; m5.3.3.4.3

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population / Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Extrinsic Factor PK	GS-US-120-1554	Evaluate the PK and drug interaction potential between TAF and RPV	Phase 1, open-label, randomized, fixed-sequence, 2-cohort, 2-period, multiple-dose study	Within each cohort, subjects were randomized to 1 of 2 treatment sequences and received the following treatments under fed conditions: Cohort 1: • TAF 25 mg QD PO (Days 1-14) (A) • TAF 25 mg + RPV 25 mg QD PO (Days 15-28) (C) Cohort 2: • RPV 25 mg QD PO (Days 1-14) (B) • TAF 25 mg + RPV 25 mg QD PO (Days 15-28) (C)	28 days	Randomized: 34 Completed: 32 Safety Analysis Set: Cohort 1: 17 Cohort 2: 17	Healthy adult subjects	Study completed; m5.3.3.4.4
Extrinsic Factor PK	GS-US-320-1382	Evaluate the effect of food on the PK of TAF. Evaluate the safety and tolerability of TAF	Phase 1, randomized, open-label, single-center, 2-period, crossover study	Subjects were randomized to 1 of 2 sequences (AB or BA) and received the following treatments. • TAF 25 mg tablet PO under fasted conditions (A) • TAF 25 mg tablet PO with a high-fat meal (B)	2 days (single dose on Day 1, and single dose on Day 8)	Randomized: 40 Treated: 40 Completed Study Treatment: 39 20 subjects per group	Healthy adult subjects	Study completed; m5.3.3.4.11

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population / Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Healthy Subjects PK and PK/PD	GS-US-120-0107	Evaluate the effects of TAF (at therapeutic and supratherapeutic doses) and its metabolite TFV on time-matched, baseline-adjusted, placebo-corrected QTcF	Phase 1, randomized, partially-blinded, placebo- and positive-controlled, 4-period, single-dose crossover study	Subjects were randomized to 1 of 8 treatment sequences and received the following treatments: • TAF 25 mg + 4 × placebo-to-match TAF QD PO (A) • TAF 125 mg (5 × 25 mg) QD PO (B) • Placebo-to-match TAF (C) • Moxifloxacin 400 mg PO, administered open-label (D)	37 days (4 single-dose treatment days separated by 11 days of washout between doses)	Randomized: 59 Completed: 58 Safety Analysis Set: A: 58 B: 58 C: 59 D: 58	Healthy adult subjects	Study completed; m5.3.4.1.1
Patient PD and PK/PD	GS-US-120-0104	Evaluate the short-term antiviral potency of TAF 8 mg, 25 mg, and 40 mg compared to placebo-to-match TAF or TDF 300 mg	Phase 1, randomized, partially-blinded, active- and placebo-controlled study	• TAF 8 mg QD PO (A) • TAF 25 mg QD PO (B) • TAF 40 mg QD PO (C) • TDF 300 mg QD PO (D) • Placebo-to-match TAF QD PO (E)	10 days	Randomized: 40 Completed: 37 Safety Analysis Set: A: 9 B: 8 C: 8 D: 6 E: 7	HIV-infected adult subjects, who had not received ART within 90 days of screening 320-0108	Study completed; m5.3.4.2.2

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population / Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Patient PD and PK/PD	GS-US-320-0101	Evaluate the short-term antiviral activity of TAF and compare with TDF. Characterize the viral dynamics of HBV DNA associated with the use of TAF. Investigate the PK of TFV and TAF.	Phase 1b, randomized, open-label, active-controlled study	Subjects were randomized to receive the following treatments. • TAF 8 mg QD PO • TAF 25 mg QD PO • TAF 40 mg QD PO • TAF 120 mg QD PO • TDF 300 mg QD PO	28 days	Randomized: 51 Treated: 51 Completed Study Treatment: 51 10 subjects per group (11 subjects TAF 40 mg group)	Treatment-naive adults with CHB infection	Study completed; m5.3.4.2.1

5.1.2　F/TAF、FTC/RPV/TAF 又は E/C/F/TAF の試験

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population / Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Extrinsic Factor PK	GS-US-292-0101	Evaluate the relative bioavailability of EVG, COBI, FTC, and TFV when administered as 1 of 2 formulations of E/C/F/TAF FDC vs STB STR and TAF alone	Phase 1, randomized, open-label, single-center, multiple-dose, multiple-cohort study	Within each cohort, subjects were randomized to 1 of 4 treatment sequences and received the following treatment: Cohort 1: • Formulation 1 E/C/F/TAF (150/150/200/25 mg) QD PO (A) • Formulation 1 E/C/F/TAF (150/150/200/40 mg) QD PO (B) • STB STR (150/150/200/300 mg) QD PO (C) • TAF 25 mg QD PO (D) Cohort 2: • Formulation 2 E/C/F/TAF (150/150/200/25 mg) QD PO (E) • Formulation 2 E/C/F/TAF (150/150/200/40 mg) QD PO (F) • STB STR (150/150/200/300 mg) QD PO (C) • TAF 25 mg QD PO (D)	54 days (4 12-day treatment sequences with a 2-day washout period between each sequence)	Randomized: 40 Completed: 36 Safety Analysis Set: Cohort 1: 20 Cohort 2: 20	Healthy adult subjects	Study completed; m5.3.3.4.14

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population / Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Extrinsic Factor PK	GS-US-292-0110	Evaluate the effect of food (high-calorie/ high-fat meal or light/low-fat meal) on the PK of TAF when administered as E/C/F/TAF FDC	Phase 1, randomized, open-label, single-center, 3-period, 6-sequence, crossover, food-effect study	Subjects were randomized to 1 of 6 treatment sequences and received E/C/F/TAF (150/150/200/10 mg) QD PO administered under the following meal conditions: • Fasted (A) • Light/low-fat meal (B) • High-calorie/ high-fat meal (C)	15 days (study drug was administered on Days 1, 8, and 15)	Randomized: 43 Completed: 42 Safety Analysis Set: 43	Healthy adult subjects	Study completed; m5.3.3.4.5
Extrinsic Factor PK	GS-US-292-1316	Evaluate the PK of EVG, TAF, and SER following the coadministration of E/C/F/TAF FDC and SER relative to the administration of E/C/F/TAF or SER alone	Phase 1, open-label, 3-period, fixed-sequence, single-center study	• SER 50 mg QD PO (Day 1) (A) • E/C/F/TAF (150/ 150/200/10 mg) QD PO (Days 2-13) (B) • SER 50 mg + E/C/F/TAF (150/ 150/200/10 mg) QD PO (Day 14) (C)	14 days	Enrolled: 20 Completed: 19 Safety Analysis Set: 20	Healthy adult subjects	Study completed; m5.3.3.4.6

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population / Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Extrinsic Factor PK	GS-US-311-0101	Cohort 1: Evaluate the PK of TAF, TFV, and FTC following once-daily coadministration of F/TAF FDC and EFV relative to the administration of F/TAF FDC alone Cohorts 2 and 3: Evaluate the PK of TAF, TFV, FTC, COBI, and DRV following once-daily coadministration of F/TAF FDC and DRV+COBI relative to the administration of these agents alone Cohort 4: Evaluate the PK of TAF, TFV, and COBI following once-daily coadministration of TAF+COBI relative to the administration of TAF alone	Phase 1, non-randomized, open-label, crossover, multicohort, multiple-dose study	Cohort 1: • F/TAF (200/40 mg) QD PO (Days 1-12, fasted) (A) • F/TAF (200/40 mg) + EFV 600 mg QD PO (Days 13-26, fasted) (B) Cohort 2: • F/TAF (200/25 mg) QD PO (Days 1-12, fed) (C) • F/TAF (200/25 mg) + DRV 2 × 400 mg + COBI 150 mg QD PO (Days 13-22, fed) (D) Cohort 3: • DRV 2 × 400 mg + COBI 150 mg QD PO (Days 1-10, fed) (E) • F/TAF (200/25 mg) + DRV 2 × 400 mg + COBI 150 mg QD PO (Days 11-22, fed) (F) Cohort 4: • TAF 8 mg QD PO (Days 1-12, fed) (G) • TAF 8 mg + COBI 150 mg QD PO (Days 13-22, fed) (H)	Cohort 1: 26 days Cohorts 2-4: 22 days	Enrolled:50 Completed: 48 Safety Analysis Set: A: 12 B: 12 C: 12 D: 25[a] E: 14 F: n/a G: 12 H: 12	Healthy adult subjects	Study completed; m5.3.3.4.7

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population / Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Extrinsic Factor PK	GS-US-311-1386	Determine the effect of food on the PK of TAF and FTC when administered as F/TAF FDC	Phase 1, randomized, open-label, single-dose, 2-period, crossover study	Subjects were randomized to 1 of 2 treatment sequences (AB or BA) and received the following treatments: • F/TAF 200/25 mg FDC PO fasted (A) • F/TAF 200/25 mg FDC PO fed (B)	2 days (Single doses on Days 1 and 8)	Enrolled: 40 Completed: 38 Safety Analysis Set: A: 40 B: 38	Healthy adult subjects	Study completed; m5.3.3.4.8
Extrinsic Factor PK	GS-US-311-1387 (Part A)	Evaluate the effect of CBZ on the PK of TAF and TFV when administered as F/TAF FDC. To evaluate the safety and tolerability of F/TAF FDC when administered alone or with CBZ	Phase 1, open-label, adaptive, 2-part, 3-period, fixed sequence, single-center study	Subjects received the following treatments in a fed state: • F/TAF FDC (200/25 mg), single dose, Day 1 • CBZ 100 mg BID, Days 6-8 • CBZ 200 mg BID, Days 9-11 • CBZ 300 mg BID, Days 12-25 • CBZ 300 mg BID + F/TAF FDC (200/25 mg) single dose, Day 26	26 days (2 single doses of F/TAF on Days 1 and 26, and CBZ on Days 6-26)	Randomized: 26 Treated: 26 Completed Study Treatment: 22	Healthy adult subjects	Study ongoing; m5.3.3.4.15

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population / Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Extrinsic Factor PK	GS-US-311-1388	Evaluate the effect of ATV+COBI on the PK of TAF and its metabolite TFV, and FTC. Evaluate the effect of TAF on the PK of ATV+COBI. Evaluate the safety and tolerability of F/TAF and ATV+COBI administered together or separately	Phase 1, open-label, fixed-sequence, 3-period, single-center, cross-over study	Subjects received the following treatments with food. • F/TAF (200/10 mg) (A) • ATV 300 mg + COBI 150 mg + F/TAF (200/10 mg) QD (B) • ATV 300 mg + COBI 150 mg QD (C)	Treatment A: 7 days (Days 1-7) Treatment B: 7 days (Days 8-14) Treatment C: 7 days (Days 15-21)	Randomized: 20 Treated: 20 Completed Study Treatment: 20	Healthy adult subjects	Study completed; m5.3.3.4.9

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population / Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Extrinsic Factor PK	GS-US-311-1790	Evaluate the effect of F/TAF FDC tablet or GS-9883 on the PK of a representative hormonal contraceptive medication, norgestimate/ ethinyl estradiol. Evaluate the safety and tolerability of F/TAF FDC or GS-9883 when given with a representative hormonal contraceptive medication, norgestimate/ ethinyl estradiol.	Phase 1, randomized, open-label, single-center, fixed-sequence, multiple-dose, multiple-cohort study	**Part A:** Lead-in period (Lead-in Days 1–28) with Ortho Tri-Cyclen Lo (OC) QD **Part B:** **Cycle 1:** OC QD for Study Days 1–28 **Cycle 2:** Subjects were randomized to 1 of 2 cohorts and received the following treatments: • **Cohort 1**: OC QD for Study Days 29–56 plus F/TAF 200/25 mg on Study Days 29–42 • **Cohort 2**: OC QD for Study Days 29–56 plus GS-9883 75 mg on Study Days 29–42 All treatments were administered QD in the morning with food.	84 days	Randomized: 32 Treated: 32 Completed Study Treatment: Cohort 1: 13 Cohort 2: 15	Healthy adult women subjects	Study complete; m5.3.3.4.10

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population / Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Extrinsic Factor PK	GS-US-342-1167	Evaluate the PK of SOF and metabolites GS-566500 and GS-331007, and GS-5816 upon administration of SOF/GS-5816 FDC with ATR STR, CPA STR, DTG, or E/C/F/TAF, and evaluate the PK of COBI, DTG, EFV, EVG, FTC, RPV, TAF and/or TFV upon administration of ATR, CPA, DTG, or E/C/F/TAF with SOF/GS-5816 FDC	Phase 1, open-label, multiple-dose, 4-cohort study	Cohorts 1-3: Subjects were randomized to treatments that did not include E/C/F/TAF. Cohort 4: Subjects were randomized to 1 of 6 treatment sequences and received the following treatments with a moderate fat meal: • SOF/GS-5816 (400/100 mg) QD PO (8 days) (J) • E/C/F/TAF (150/ 150/200/10 mg) QD PO (8 days) (K) • SOF/GS-5816 (400/100 mg) + E/C/F/TAF (150/ 150/200/10 mg) QD PO (8 days) (L)	Cohort 4: 24 days	Randomized to Cohort 4: 24 Completed: 23 Safety Analysis Set: 24	Healthy adult subjects	Study completed; m5.3.3.4.12

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population / Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Extrinsic Factor PK	GS-US-366-1689	Evaluate the PK of FTC, RPV, TAF, LDV, SOF, and the SOF metabolites GS-566500 and GS-311007 when coadministered as FTC/RPV/TAF FDC with LDV/SOF FDC	Phase 1, randomized, open-label, multiple-dose, 3-way, 6-sequence crossover study	Subjects were randomized to 1 of 6 treatment sequences (ABC, ACB, BAC, BCA, CAB, or CBA) and received the following treatments: • LDV/SOF 90/400 mg FDC PO (A) • FTC/RPV/TAF 200/25/25 mg FDC PO (B) • LDV/SOF 90/400 mg + FTC/RPV/TAF 200/25/25 mg FDC PO (C)	33 days total (Regimens A, B, and C administered 11 days each)	Randomized: 42 Completed: 41 Safety Analysis Set: 42 A: 42 B: 42 C: 42	Healthy adult subjects	Study completed; m5.3.3.4.13

ART = antiretroviral therapy; ARV = antiretroviral; ATR = efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (coformulated; Atripla®); ATV = atazanavir; BID = twice daily; ^{14}C = radiolabeled carbon 14; CBZ = carbamazepine; COBI = cobicistat (Tybost®); CHB = chronic hepatitis B; CPA = emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate (coformulated; Complera®); CPT = Child-Pugh-Turcotte; CSR = clinical study report; DDI = drug-drug interaction; DNA = deoxyribonucleic acid; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (coformulated); EFV = efavirenz; $eGFR_{CG}$ = estimated glomerular filtration rate calculated using the Cockcroft-Gault equation; EVG = elvitegravir (Vitekta®); FDC = fixed-dose combination; F/TAF = emtricitabine/tenofovir alafenamide (coformulated); FTC = emtricitabine (Emtriva®); FTC/RPV/TAF = emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide (coformulated); HBeAg = hepatitis B e antigen; HBV = hepatitis B virus; HIV = human immunodeficiency virus; INSTI = integrase strand-transfer inhibitor; IV = intravenous; LDV = ledipasvir; LDV/SOF = ledipasvir/sofosbuvir (coformulated; Harvoni®); LPV = lopinavir; LPV/r = lopinavir boosted with ritonavir; MDZ = midazolam; OC = Ortho Tri-Cyclen Lo; PD = pharmacodynamics; PI = protease inhibitor; PK = pharmacokinetic(s); PO = orally; QD = once daily; QT = 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; QTcF = QT interval corrected for heart rate using the Fridericia formula; RPV = rilpivirine; RTV = ritonavir; SER = sertraline; SOF = sofosbuvir; STB = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (coformulated; Stribild®); STR = single-tablet regimen; TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate (Viread®); TFV = tenofovir

a　Includes 11 subjects who received Treatment D and 14 subjects who received Treatment F.

5.2　PK/PD 及び追加解析

GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験に関する事前に規定した TAF の PK/PD 統合解析に基づくデータ出力（図、表及び一覧）は、第 5.3.4.2.4 項で提出する。統計解析計画書で事前に規定した解析データに加え、「Request」から始まる識別番号の追加解析データについても示した。さらに、GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験の日本人集団に関する事前に規定した TAF の PK/PD 統合解析のデータ出力についても第 5.3.4.2.5 項で提出する。

参考文献

2520 Cihlar T, Ho ES, Lin DC, Mulato AS. Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the nephrotoxicity of antiviral nucleotide analogs. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2001;20 (4-7):641-8.

5967 Delaney WE, IV, Yang H, Westland CE, Das K, Arnold E, Gibbs CS, et al. The hepatitis B virus polymerase mutation rtV173L is selected during lamivudine therapy and enhances viral replication in vitro. J Virol 2003;77 (21):11833-41.

8683 Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, Walsh AW, Weinheimer SP, Discotto L, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. Antimicrob Agents Chemother 2004;48 (9):3498-507.

10260 Imaoka T, Kusuhara H, Adachi M, Schuetz JD, Takeuchi K, Sugiyama Y. Functional involvement of multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4/ABCC4) in the renal elimination of the anti viral drugs, adefovir and tenofovir. Mol Pharmacol 2007;71 (2):619-27.

10371 Ono SK, Kato N, Shiratori Y, Kato J, Goto T, Schinazi RF, et al. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. J Clin Invest 2001;107 (4):449-55.

13468 Degertekin B, Hussain M, Tan J, Oberhelman K, Lok AS. Sensitivity and accuracy of an updated line probe assay (HBV DR v.3) in detecting mutations associated with hepatitis B antiviral resistance. J Hepatol 2009;50 (1):42-8.

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.

14563 Fung SK, Mazzulli T, Sherman M, Popovic V. Tenofovir (TDF) is Effective in Lamivudine (LAM)-Resistant Chronic Hepatitis B Patients who Harbor rtA194T at Baseline [Poster 399]. Poster presented at: 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); 2009 October 30-November 3; Boston, MA, USA.

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

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.

22420 Gilead Sciences Inc. Hepsera® (adefovir dipivoxil) Tablets, for oral use. US Prescribing Information. Foster City, CA. February 2012.

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.

26349 Orito E, Ichida T, Sakugawa H, Sata M, Horiike N, Hino K, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. Hepatology 2001;34 (3):590-4.

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.

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:

34210 Gilead Sciences International Limited. Viread 245 mg film-coated tablets: Summary of Product Characteristics. United Kingdom. Updated December 2014:

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.

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.

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.

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:

36175 Warner N, Locarnini S, Kuiper M, Bartholomeusz A, Ayres A, Yuen L, et al. The L80I substitution in the reverse transcriptase domain of the hepatitis B virus polymerase is associated with lamivudine resistance and enhanced viral replication in vitro. Antimicrob Agents Chemother 2007;51 (7):2285-92.

36178 Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. Eur J Clin Pharmacol 2008;64 (12):1147-61.

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

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

39888 GlaxoSmithKline. EPIVIR-HBV(lamivudine) tablets for oral use. US Highlights of Prescribing Information. Research Triangle Park, NC. Revised December. 2013:

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）

2.7.3　臨床的有効性

ギリアド・サイエンシズ株式会社

(0002)

目次

1　臨床的有効性の概要 12
1.1　背景及び概観 12
1.2　臨床的有効性の概要 13
1.3　有効性評価項目 15
2　個々の試験結果の要約 16
2.1　GS-US-320-0108 試験 16
2.2　GS-US-320-0110 試験 17
3　全試験を通しての結果の比較と解析 20
3.1　試験対象集団 20
3.2　第 3 相試験を通じた有効性の結果の比較 52
3.2.1　主要有効性評価項目 52
3.2.2　副次的有効性評価項目 58
3.2.3　ウイルス耐性解析 77
3.3　部分集団における結果の比較 81
3.3.1　解析した部分集団 81
3.3.2　部分集団解析の方法 82
3.3.3　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性による結果の比較 82
3.3.4　ベースラインの HBV DNA 量が低値及び高値の被験者における有効性に関する特性 99
3.4　有効性の要約 110
4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 112
4.1　用量の選択 112
4.2　投与に対する食事の影響 113
5　効果の持続、耐薬性 113
5.1　ウイルス抑制：観測値 113
5.2　ウイルス抑制：Markov 2-state モデル 114

5.3　ALT 正常化：観測値 115

5.4　TAF 及び TDF：TFV のプロドラッグ 116

6　付録 117

6.1　有効性に関する試験の概要 118

6.2　有効性に関する追加解析 120

表目次

表 2.7.3 - 1　TAF の承認申請において有効性をサポートする臨床試験 14

表 2.7.3 - 2　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: 被験者の内訳（スクリーニングを受けたすべての被験者） 21

表 2.7.3 - 3　GS-US-320-0108 試験: 被験者の内訳（ランダム化解析対象集団） 23

表 2.7.3 - 4　GS-US-320-0110 試験: 被験者の内訳（ランダム化解析対象集団） 25

表 2.7.3 - 5　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: 人口統計学的及び基準値の特性（安全性解析対象集団） 27

表 2.7.3 - 6　GS-US-320-0108 試験: 人口統計学的及び基準値の特性（安全性解析対象集団） 29

表 2.7.3 - 7　GS-US-320-0110 試験: 人口統計学的及び基準値の特性(安全性解析対象集団) 32

表 2.7.3 - 8　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団） 35

表 2.7.3 - 9　GS-US-320-0108 試験: ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団） 39

表 2.7.3 - 10　GS-US-320-0110 試験: ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団） 44

表 2.7.3 - 11　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: ベースライン時に特定の変異が認められた被験者の割合（最大の解析対象集団） 49

表 2.7.3 - 12　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験の統合解析: ベースライン時に検出された pol/RT 領域の耐性変異の割合 51

表 2.7.3 - 13　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） 53

表 2.7.3 - 14　GS-US-320-0108 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） 56

表 2.7.3 - 15　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） 57

表 2.7.3 - 16　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の東アジア諸国別の割合、M = F 法に基づく（最大の解析対象集団） 58

表 2.7.3 - 17　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合、M = F 法（最大の解析対象集団） 59

表 2.7.3 - 18　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点に ALT 正常化が認められた被験者の割合、M = F 法（最大の解析対象集団のうち、ベースラインの ALT が ULN を上回った被験者）.....63

表 2.7.3 - 19　GS-US-320-0108 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のうち、ベースラインの ALT が ULN を上回った被験者）.....69

表 2.7.3 - 20　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のうち、ベースラインの ALT が ULN を上回った被験者）.....70

表 2.7.3 - 21　GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点に HBe 抗原消失又はセロコンバージョンが認められた被験者の割合、M = F 法（血清学的評価の可能な最大の解析対象集団）.....71

表 2.7.3 - 22　GS-US-320-0110 試験: 各来院時に HBe 抗原消失／セロコンバージョンが認められた被験者の割合、M = F 法（血清学的評価が可能な最大の解析対象集団）.....72

表 2.7.3 - 23　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点における FibroTest スコア及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）.....73

表 2.7.3 - 24　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点の線維化の程度の推移（最大の解析対象集団）.....74

表 2.7.3 - 25　GS-US-320-0108 試験: Week 48 時点における FibroTest スコア及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）.....75

表 2.7.3 - 26　GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点における FibroTest スコア及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）.....76

表 2.7.3 - 27　TAF 統合解析: Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であったベースラインの HBV ジェノタイプ別の被験者の割合.....78

表 2.7.3 - 28　TAF の第 3 相試験の統合解析: Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった HBV ジェノタイプ C の被験者の割合.....79

表 2.7.3 - 29　ベースラインの耐性変異の有無による Week 48 での耐性変異評価の対象となった被験者の割合.....80

表 2.7.3 - 30　TAF の第 3 相試験の統合解析: Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった pol/RT 領域の配列が野生型の HBV 感染被験者の割合.....80

表 2.7.3 - 31　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の部分集団別の割合、M = F 法（最大の解析対象集団）.....83

表 2.7.3 - 32　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合に関する部分集団間の治療の影響の均一性検定、M = F 法（最大の解析対象集団）.....86

表 2.7.3 - 33　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: 治療歴のある被験者（前治療歴 12 週間以上）における前治療薬（経口核酸アナログ）.....88

表 2.7.3 - 34　GS-US-320-0108 試験: 個別の前治療薬（経口核酸アナログ）を 12 週間以上使用していた被験者における前治療の使用状況（安全性解析対象集団）.....90

表 2.7.3 - 35　GS-US-320-0110 試験: 個別の前治療薬（経口核酸アナログ）を 12 週間以上使用していた被験者における前治療の使用状況（安全性解析対象集団）.....91

表 2.7.3 - 36　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点で HBV DNA が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合（M = F 法、前治療薬剤別）.....93

表 2.7.3 - 37　GS-US-320-0108 試験: Week 48 時点で HBV DNA が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合（M = F 法、12 週間以上「1 OAV」、「2 OAV」又は「≥3 OAV」使用していた被験者での 12 週間以上使用していた前治療薬剤別、最大の解析対象集団）.....95

表 2.7.3 - 38　GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点で HBV DNA が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合（M = F 法、12 週間以上「1 OAV」、「2 OAV」又は「≥3 OAV」使用していた被験者での 12 週間以上使用していた前治療薬剤別、最大の解析対象集団）.....96

表 2.7.3 - 39　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点で HBV DNA が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合（M = F 法、TDF 又は TAF を使用していた被験者を除外した最大の解析対象集団）.....97

表 2.7.3 - 40　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点で HBV DNA が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合（前治療の有無別、M = F 法、TDF 又は TAF を使用していた被験者を除外した最大の解析対象集団）.....98

表 2.7.3 - 41　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: 部分集団解析でのベースラインの HBV DNA 量の分類.....100

表 2.7.3 - 42　GS-US-320-0108 試験: ベースラインの HBV DNA 量別の Week 48 時点の HBV DNA 量（最大の解析対象集団）.....101

表 2.7.3 - 43　GS-US-320-0110 試験: ベースラインの HBV DNA 量別の Week 48 時点の HBV DNA 量（最大の解析対象集団）.....101

表 2.7.3 - 44　GS-US-320-0110 試験: ベースラインの HBV DNA 量が 8 $\log_{10}$ IU/mL 以上 9 $\log_{10}$ IU/mL 未満の被験者に関するベースラインの被験者背景及び疾患特性（安全性解析対象集団）.....107

表 2.7.3 - 45　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験のベースライン時 HBV DNA 量別の Week 48 時点の有効性パラメータの要約.....109

図目次

図 2.7.3 - 1　GS-US-320-0108 試験: 各来院時に血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者の割合、M = F 法（最大の解析対象集団）.....54

図 2.7.3 - 2　GS-US-320-0110 試験: 各来院時に血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者の割合、M = F 法（最大の解析対象集団）.....55

図 2.7.3 - 3　GS-US-320-0108 試験: 各来院時の HBV DNA 量（$\log_{10}$ IU/mL）のベースラインからの平均変化量及びその 95%CI、観測値（最大の解析対象集団）.....60

図 2.7.3 - 4　GS-US-320-0110 試験: 各来院時の HBV DNA 量（$\log_{10}$ IU/mL）のベースラインからの平均変化量及びその 95%CI、観測値（最大の解析対象集団）.....61

図 2.7.3 - 5　GS-US-320-0108 試験: 中央検査機関の基準で各来院時に ALT 正常化が認められた被験者の割合、M = F 法（最大の解析対象集団）.....64

図 2.7.3 - 6　GS-US-320-0110 試験: 中央検査機関の基準で各来院時に ALT 正常化が認められた被験者の割合、M = F 法（最大の解析対象集団）.....65

図 2.7.3 - 7　GS-US-320-0108 試験: AASLD の基準で各来院時に ALT 正常化が認められた被験者の割合、M = F 法（最大の解析対象集団）.....66

図 2.7.3 - 8　GS-US-320-0110 試験: AASLD の基準で各来院時に ALT 正常化が認められた被験者の割合、M = F 法（最大の解析対象集団）.....67

図 2.7.3 - 9　GS-US-320-0108 試験: ベースラインの HBV DNA 量が中程度（7 $\log_{10}$ IU/mL 以上 8 $\log_{10}$ IU/mL 未満）の被験者のベースラインから Week 24 までの HBV DNA 量の平均低下量（95% CI）（最大の解析対象集団）.....103

図 2.7.3 - 10　GS-US-320-0110 試験: ベースラインの HBV DNA 量が中程度（8 $\log_{10}$ IU/mL 以上 9 $\log_{10}$ IU/mL 未満）の被験者のベースラインから Week 24 までの HBV DNA 量の平均低下量（95% CI）（最大の解析対象集団）.....104

図 2.7.3 - 11　GS-US-320-0108 試験: ベースラインの HBV DNA 量が中程度（7 $\log_{10}$ IU/mL 以上 8 $\log_{10}$ IU/mL 未満）の被験者のうち、Week 24 までの各来院時に HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者の割合（M = F 法）（最大の解析対象集団）.....105

図 2.7.3 - 12　GS-US-320-0110 試験: ベースラインの HBV DNA 量が中程度（8 $\log_{10}$ IU/mL 以上 9 $\log_{10}$ IU/mL 未満）の被験者のうち、Week 24 までの各来院時に HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者の割合（M = F 法）（最大の解析対象集団）.....106

図 2.7.3 - 13　GS-US-320-0110 試験: 各来院時に HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者の割合（Markov 2-state モデル）（最大の解析対象集団）.....115

略号一覧

略号	日本語	英語
AASLD	米国肝臓病学会	American Association for the Study of Liver Diseases
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
anti-HBe	HBe 抗体（HBe 抗原に対する抗体）	antibody against hepatitis B e antigen
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
CHB	B 型慢性肝炎	chronic hepatitis B
CI	信頼区間	confidence interval
CKD-EPI	慢性腎臓病疫学共同研究（CKD-EPI）式	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula
CRF	症例報告書	case report form
CSR	治験総括報告書	clinical study report
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
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 (Stribild®)
$eGFR_{CG}$	Cockcroft-Gault 式による推算糸球体ろ過率	estimated glomerular filtration rate calculated using the Cockcroft-Gault equation
ETV	エンテカビル	entecavir
FAS	最大の解析対象集団	Full Analysis Set
FDC	配合錠	fixed-dose combination
Gilead	ギリアド・サイエンシズ社	Gilead Sciences, Inc.
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	ヒト免疫不全ウイルス 1 型	human immunodeficiency virus, type 1

略号	日本語	英語
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)
ISE	有効性統合概要	Integrated Summary of Efficacy
LDL	低比重リポ蛋白質	low-density lipoprotein
LSM	最小二乗平均	least-squares mean
M = E	欠測値を除外する	missing = excluded
M = F	欠測値を無効とみなす	missing = failure
m	モジュール	Module
N or n	ある集団又はサブセットにおける被験者数（N 又は n）	number of subjects in a population (N) or subset (n)
NA	適用されない／該当なし	not applicable
NC	計算されていない	not calculable
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	nucleotide reverse transcriptase inhibitor
OAV	経口抗ウイルス薬（剤）	oral antiviral
OC	オステオカルシン	osteocalcin
P1NP	I 型プロコラーゲン-N- プロペプチド	procollagen type 1 N-terminal propeptide
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応	polymerase chain reaction
PD	薬力学	pharmacodynamic(s)
PK	薬物動態	pharmacokinetic(s)
prop diff	割合の差	difference in proportions
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
QD	1 日 1 回	once daily
-R	耐性	resistant
RBP	レチノール結合蛋白質	retinol-binding protein
pol/RT	ポリメラーゼ／逆転写酵素	polymerase/reverse transcriptase
SAP	統計解析計画書	statistical analysis plan
SD	標準偏差	standard deviation
TAF	テノホビル アラフェナミド	tenofovir alafenamide
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
UACR	尿中アルブミン／クレアチニン比	urine albumin to creatinine ratio
ULN	基準範囲上限	upper limit of normal
UPCR	尿中蛋白／クレアチニン比	urine protein to creatinine ratio

略号	日本語	英語
US, USA	米国、アメリカ合衆国	United States, United States of America
vs	対	versus

薬物動態に関する略号一覧

略号	日本語	英語
AUC	血漿／血清／PBMC 中濃度－時間曲線下面積	area under the plasma/serum/PBMC concentration versus time curve
AUC_{last}	0 時間から最終測定可能時間までの血漿／血清／PBMC 中濃度－時間曲線下面積	area under the plasma/serum/PBMC concentration versus time curve from time zero to the last quantifiable concentration
AUC_{tau}	1 投与間隔当たりの血漿／血清／PBMC 中濃度時間曲線下面積	area under the plasma/serum/PBMC concentration versus time curve over the dosing interval
PBMC	末梢血単核球細胞	peripheral blood mononuclear cell

1　臨床的有効性の概要

1.1　背景及び概観

B 型慢性肝炎は、公衆衛生上の世界的な重要課題であり、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、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 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 の推定で米国における急性感染例は年間約 2 万人に達する{35935}。

現在、B 型慢性肝炎に対する治療法に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）の二つの選択肢が存在する。このうち OAV による治療のほうが、B 型慢性肝炎患者における高度のウイルス抑制の達成及び維持がより高い確率で達成される。核酸系逆転写酵素阻害剤［N(t)RTI］の開発は、B 型慢性肝炎の治療における画期的進歩であり、それら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}。しかし、一部の N(t)RTI に対しては、ラミブジン（LAM）や telbivudine、アデホビル ピボキシル（ADV）のように比較的容易にウイルス耐性が発現する{21827}, {20334}。また、未治療の B 型慢性肝炎患者ではエンテカビル（ETV）に対する耐性の出現率は低いものの、LAM 不応例（LAM 耐性例を含む）に対して長期間投与した場合には ETV 耐性の累積発現率は大幅に高くなる（6 年間の投与で最大 57%）{37860}。対照的に、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）に対する耐性は、8 年間の投与期間を通じて B 型慢性肝炎患者では報告されていない{32026}, {32029}。

テノホビル（TFV）は低経口バイオアベイラビリティの核酸アナログであり、HBV 及びヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）の逆転写酵素を阻害する。TDF は TFV の経口プロドラッグであり、2001 年に米国で他の抗レトロウイルス薬と併用投与する HIV 感染症治療薬として初めて承認され、B 型慢性肝炎に対しては単独療法として 2008 年（トルコ）に初めて承認された。現在、TDF は米国、カナダ、欧州、日本、台湾、韓国及び中国を含む 165 ヵ国以上で承認されており、最初の販売承認以降、HIV 及び HBV 感染症に対し全世界で 330 万患者・年を超える使用経験を有する。TDF は、すべての主要な治療ガイドラインにおいて B 型慢性肝炎治療の第一選択薬とされている

{22036}, {38722}, {26899}, {37770}。しかしながら、その高い有効性に対し、一部の患者では TDF の使用に関連する腎毒性及び骨関連毒性のリスクが増大する。

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させることが可能で、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ている。このコンセプトは HIV-1 感染未治療被験者 1733 例の大規模データセットによる最近の結果からも裏付けられており、エルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／TAF（E/C/F/TAF）又はエルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／TDF（E/C/F/TDF）配合錠のいずれかの投与群に被験者をランダム割付け後、48 週時点における腎及び骨に対する影響は E/C/F/TAF 投与群で有意に小さかった{34827}。

進行中の TAF の国際共同第 3 相プログラムは、B 型肝炎ウイルス e 抗原（HBeAg）陰性（GS-US-320-0108 試験）及び HBe 抗原陽性（GS-US-320-0110 試験）被験者を対象とする 2 つのプロスペクティブ、ランダム化、実薬対照試験から構成されており、試験登録時に代償性肝硬変が確認された患者集団も対象とする。同一デザインによるこれら非劣性試験では、被験者は TAF 又は TDF の 96 週間投与のいずれかにランダム割り付けされる。

ギリアド・サイエンシズ（ギリアド）社は、TAF 25 mg 錠の製造販売承認申請の根拠として本承認申請資料を提出する。本承認申請資料は、申請適応症である「B 型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認された B 型慢性肝疾患における B 型肝炎ウイルスの増殖抑制」に関連する 2 つの臨床試験の臨床的有効性の概要である。

1.2　臨床的有効性の概要

TAF 錠の製造販売承認申請に関連する臨床試験の概要を表 2.7.3 - 1 に示す。これらの試験のデザインに関する要約を 6.1 項の表に示した。

表 2.7.3 - 1　TAF の承認申請において有効性をサポートする臨床試験

Study	Study Design	Treatment Regimen (Number of Subjects[a])	Data Presented	CSR and Narrative Locations
Phase 3 Studies in CHB-Infected Subjects				
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 Week 48 CSR (m5.3.5.1.1) **Narrative:** 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 Week 48 CSR (m5.3.5.1.2) **Narrative:** Section 2.2

CSR = clinical study report; PK = pharmacokinetic(s)
a　Subjects included in the Safety Analysis Set (subjects who were randomized and received at least 1 dose of study drug).

B 型慢性肝炎の治療における TAF の有効性は、試験開始時に代償性肝硬変を有する一部の被験者を含む 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 B 型慢性肝炎被験者を対象としたランダム化、二重盲検、実薬対照試験からのデータで裏付けられている。適格被験者は、B 型慢性肝炎（6 ヵ月以上 HBs 抗原が陽性）で、HBe 抗原陰性又は陽性（それぞれ GS-US-320-0108 試験又は GS-US-320-0110 試験）であり、スクリーニング時の HBV DNA 量が 2×10^4 IU/mL 以上、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値が 60 U/L 超（男性）又は 38 U/L 超（女性）で基準範囲上限（ULN）の 10 倍以下であることとした。未治療の被験者（抗 HBV 作用を有する核酸アナログによる治療歴が 12 週間未満である被験者）及び治療歴のある被験者（過去に OAV による治療を 12 週間以上受けた被験者）を組み入れた。

この類似したデザインの 2 つの非劣性試験で、被験者を TAF 25 mg 1 日 1 回投与群又は TDF 300 mg 1 日 1 回投与群のいずれかにランダム割付けし、96 週間投与した。ランダム割付けに際しては、スクリーニング時の血漿中 HBV DNA 量（GS-US-320-0108 試験については 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 試験については 8 $\log_{10}$ IU/mL 未満、8 $\log_{10}$ IU/mL 以上）及び経口抗ウイルス治療による治療歴の有無（未治療又は既治療）によって層別ランダム化した。

96 週間の二重盲検投与期間を完了した被験者を、オープンラベルでの最長 48 週間（すなわち、Week 96～144）の TAF 25 mg 1 日 1 回投与継続期間への参加に適格とした。

ギリアド社は TAF の国内開発を裏付けるため、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。これら第 3 相試験に組み入れられた日本人被験者の部分集団の有効性データは 3 項に記載した。

1.3　有効性評価項目

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。欠測の場合は不成功とみなす missing = failure (M = F) approach を用いた。血漿中 HBV DNA 量 29 IU/mL は、使用したポリメラーゼ連鎖反応（PCR）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 試験で使用した 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 試験で使用されたアッセイと同一である{13280}。

TDF の成人での B 型慢性肝炎治療の適応症が承認される基礎となった GS-US-174-0102 及び GS-US-174-0103 試験の結果は、ウイルス抑制のみを主要評価項目とすることを支持していた。これらの試験では、Week 48 時点での治療に対する「完全奏功」（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として定義）を指標として、TDF は ADV に対する優越性を示した{11363}。

GS-US-174-0102 試験では、TDF 300 mg の 1 日 1 回投与の HBe 抗原陰性／HBe 抗体陽性の B 型慢性肝炎の治療としての ADV 10 mg の 1 日 1 回投与に対する優越性が示された。Week 48 時点で、TDF 群（n = 250）では 70.8%の被験者が完全奏功［血漿中 HBV DNA 量が 69 IU/mL（400 copies/mL）未満、かつ組織学的な改善（Knodell 壊死炎症スコアが 2 ポイント以上減少し、Knodell 線維化スコアが悪化していない）を認める］を示したのに対し、ADV 群（n = 125）では 48.8%であった（p < 0.001）{11363}。GS-US-174-0103 試験（HBe 抗原陽性被験者）では、Week 48 に完全奏功を達成した被験者の割合は、TDF 群（n = 176）では 66.5%、ADV 群（n = 90）では 12.2%であった（p < 0.001）{11362}。このように、TDF が ADV に比べ強いウイルス複製の抑制作用を有することが、両試験において Week 48 時点に治療効果が優れていたことと関連する主な要因であった。

肝生検は、一部の B 型慢性肝炎患者では線維化のステージを評価する手段として適切であるかもしれないが、もはや臨床現場においては常法ではなく、臨床試験や患者のケアで実施を求めるのは困難な状況となっている。したがって、GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験では、FibroTest をベースライン及び Week 48 に実施した。非侵襲的検査である FibroTest は、血清生化学的マーカーを用いて線維化を評価可能で、肝硬変を高精度に予測することができる{28154}, {37770}。

2　個々の試験結果の要約

2.1　GS-US-320-0108 試験

Study GS-US-320-0108	
試験報告書：	第 5.3.5.1.1 項
標題：	HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎被験者を対象としたテノホビル アラフェナミド(TAF) 25 mg の 1 日 1 回投与とテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）300 mg の 1 日 1 回投与の安全性及び有効性を比較評価する第 3 相、ランダム化、二重盲検試験
主要目的：	• 未治療及び既治療の B 型肝炎ウイルス e 抗原（HBeAg）陰性の B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF 25 mg 1 日 1 回投与と TDF 300 mg 1 日 1 回投与の Week 48 時点における有効性を比較する。主要有効性評価項目は、血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者の割合とする。 • 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に、Week 48 での TAF 25 mg 1 日 1 回投与と TDF 300 mg 1 日 1 回投与の安全性及び忍容性を比較する。
試験デザイン及び対象集団：	現在進行中の本試験は、未治療及び治療歴のある HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎感染被験者を対象に、TAF 25 mg 1 日 1 回投与の有効性、安全性及び忍容性を TDF 300 mg 1 日 1 回投与と比較する、第 3 相、ランダム化、二重盲検、非劣性、多国間、多施設共同試験である。 被験者を 2：1 の割合で以下の 2 つの投与群のいずれか一方にランダム割付けした。 • **TAF 群：**TAF 25 mg 1 日 1 回及び TDF 300 mg のプラセボ 1 日 1 回を 96 週間投与 • **TDF 群：**TDF 300 mg 1 日 1 回及び TAF 25 mg のプラセボ 1 日 1 回を 96 週間投与 ランダム化に際し、スクリーニング時の血漿中 HBV-DNA 量（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）及び経口抗ウイルス薬(OAV)による治療歴（未治療又は既治療）を層別因子とした。 96 週間の二重盲検治療期間を完了した被験者は、TAF 25 mg 1 日 1 回投与をさらに最長 48 週間（すなわち、Week 96 から Week 144 まで）投与するオープンラベル継続投与期間へ移行可能とした。
結果の要約及び結論：	本試験の Week 48 週時の解析からの結論は以下のとおりである。 • 未治療及び既治療の HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎被験者において、TAF 25 mg の 1 日 1 回投与が TDF 300 mg の 1 日 1 回投与に対して非劣性であることが示され、本試験は有効性の主要評価項目を達成した。Week 48 の HBV-DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合は、TAF 群が 94.0%、TDF 群が 92.9%であり、割合の差（層別調整済み）は 1.8%、95%信頼区間（CI）は−3.6%～7.2%であった。 • ALT 正常化が認められた割合は TAF 群が TDF 群より高く、米国肝臓病学会（AASLD）の基準により評価した場合、その差は統計学的に有意であった。 • ポピュレーションシークエンス法による解析において、テノホビルに対する耐性に関連する HBV ポリメラーゼ／逆転写酵素のアミノ酸置換は、48 週間の投与期間中いずれの投与群にも認められなかった。 • いずれの群にも HBs 抗原の消失が認められた被験者はいなかった。 • FibroTest スコアのベースラインからのわずかな減少が Week 48 に両投与群で認められ、減少の幅は TAF 群の方が TDF 群より大きかった。この Week 48 での FibroTest スコアの変化の臨床的意義は不明である。 • 薬物動態（PK）サブスタディに参加した TAF 25 mg 投与例 1 例及び TDF 投与例

	2 例では、TAF と TFV の定常状態における血漿中曝露量及び細胞内 TFV-DP 濃度は、B 型慢性肝炎被験者及び HIV 感染患者を対象とした過去の臨床試験及び並行して実施中の臨床試験から得られたデータと一致した。 • Grade 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬中止に至った有害事象の発現率は低く、両投与群で同程度であった。 • 第一及び第二の重要な（α を制御した）安全性評価項目について、Week 48 時点では TAF の方が TDF よりも好ましい結果を示し、統計学的有意差が認められた［寛骨骨密度（BMD）のベースラインからの平均変化率：$p < 0.001$；脊椎 BMD のベースラインからの平均変化率：$p < 0.001$］。 • Week 48 において、TAF の投与と関連した骨及び腎に関する改善された安全性プロファイルが、以下のエビデンスにより示された： • α を制御して検定した評価項目である寛骨及び脊椎 BMD の平均低下率はより少なかった。 • 骨形成マーカーである I 型プロコラーゲン-N- プロペプチド（P1NP）、骨型アルカリホスファターゼ（bsAP）及びオステオカルシン（OC）並びに骨吸収マーカーである I 型コラーゲン架橋 C- テロペプチド（CTX）を含めて、骨バイオマーカーの変化率（中央値）はより小さかった。 • Cockcroft-Gault 式による推算糸球体ろ過率（$eGFR_{CG}$）の低下量（中央値）はより少なかった。 • 近位腎尿細管機能障害（ファンコニー症候群を含む）、腎関連の重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、腎不全又は急性腎不全の発現は認められなかった。また、蛋白尿の定量的マーカー［尿中蛋白／クレアチニン比（UPCR）及び尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）］及び近位尿細管機能障害のマーカー［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］からも、TAF が近位腎尿細管機能に及ぼす影響は TDF より小さいことが示唆された。 • TDF 群では、空腹時脂質パラメータである総コレステロール、低比重リポ蛋白質（LDL）、高比重リポ蛋白質（HDL）及びトリグリセリドの減少が Week 48 に認められた。TAF は脂質低下作用と関連しなかったが、TAF 群でみられた総コレステロール、LDL 及びトリグリセリドの中央値の上昇及び HDL の減少は臨床的に重要ではないと考えられた。

2.2　GS-US-320-0110 試験

Study GS-US-320-0110	
試験報告書：	第 5.3.5.1.2 項
標題：	HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎被験者を対象としたテノホビル アラフェナミド（TAF）25 mg の 1 日 1 回投与とテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）300 mg の 1 日 1 回投与の安全性及び有効性を比較評価する第 3 相、ランダム化、二重盲検試験
主要目的：	• 未治療及び既治療の B 型肝炎ウイルス e 抗原（HBeAg）陽性の B 型慢性肝炎被験者を対象に、TAF 25 mg 1 日 1 回投与と TDF 300 mg 1 日 1 回投与の Week 48 時点の有効性を比較する。主要有効性評価項目は、血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者の割合とする。 • 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に、Week 48 での TAF 25 mg 1 日 1 回投与と TDF 300 mg 1 日 1 回投与の安全性及び忍容性を比較する。

試験デザイン及び対象集団：	現在進行中の本試験は、未治療及び治療歴のある HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎感染被験者を対象に、TAF 25 mg 1 日 1 回投与の有効性、安全性及び忍容性を TDF 300 mg 1 日 1 回と比較する、第 3 相、ランダム化、二重盲検、非劣性、多国間、多施設共同試験である。 被験者を割付け比 2:1 で以下の 2 つの投与群のいずれか一方にランダム割付けした。 • **TAF 群：**TAF 25 mg 1 日 1 回及び TDF 300 mg のプラセボ 1 日 1 回を 96 週間投与（n = 582） • **TDF 群：**TDF 300 mg 1 日 1 回及び TAF 25 mg のプラセボ 1 日 1 回を 96 週間投与（n = 293） ランダム化に際し、スクリーニング時の血漿中 HBV-DNA 量（8 $\log_{10}$ IU/mL 未満 vs 8 $\log_{10}$ IU/mL 以上）及び経口抗ウイルス薬（OAV）による治療歴（未治療 vs 既治療）を層別因子とした。 96 週間の二重盲検期間を完了した被験者は、TAF 25 mg 1 日 1 回をさらに最大 48 週間（すなわち、Week 96 から Week 144 まで）投与するオープンラベル継続投与期間へ移行可能とした。
結果の要約及び結論：	本試験の Week 48 週時の解析からの結論は以下のとおりである。 • 未治療及び既治療の HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎被験者において、TAF 25 mg 1 日 1 回投与が TDF 300 mg 1 日 1 回投与に対して非劣性であることが示され、本試験は有効性の主要評価項目を達成した。Week 48 の HBV-DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合は、TAF 群が 63.9%、TDF 群が 66.8%であり、割合の差（層別調整済み）は−3.6%、95% CI は−9.8%～2.6%であった。 • ALT 正常化が認められた割合は TAF 群が TDF 群より高く、AASLD 基準により評価した場合、その差は統計学的に有意であった。 • ポピュレーションシークエンス法で解析したところ、テノホビルに対する耐性に関連する HBV ポリメラーゼ／逆転写酵素（pol/RT）のアミノ酸置換は 48 週間の投与期間中いずれの投与群にも認められなかった。 • HBs 抗原の消失又は HBs 抗体へのセロコンバージョンが認められた被験者は、各群ともわずかであった。HBs 抗原のセロコンバージョンは、Week 48 に TAF 群のみで認められた。 • Week 48 に HBe 抗原消失が認められた被験者の割合は各群で類似していた。 • Week 48 では FibroTest スコアのベースラインからのわずかな減少が両投与群で認められ、減少幅は TAF 群の方が TDF 群より大きかった。この Week 48 での FibroTest スコアの変化に関する臨床的意義は不明である。 • TAF と TFV の定常状態における血漿中曝露量及び TFV-DP の細胞内濃度は、B 型慢性肝炎被験者及び HIV 感染被験者を対象とした過去の臨床試験及び並行して実施中の臨床試験から得られたデータと一致した。 • TAF 25 mg 群の被験者では、全身循環中 TFV 曝露量（AUC_{tau}）の平均値は、TDF 300 mg 群に比べて 88.56%低く、TAF 25 mg 群の被験者はまた、TDF 300 mg を投与した被験者に比べて顕著に高い TFV-DP 濃度を示した。 • Grade 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬中止に至った有害事象の発現率は低く、かつ両投与群で同程度であった。 • Week 48 に 4 つの重要な（α を制御した）安全性評価項目のうち、以下の 3 項目について、TAF の方が TDF よりも好ましい結果を示し、統計学的有意差が認められた：Week 48 時点の寛骨 BMD のベースラインからの平均変化率（$p < 0.001$）、Week 48 時点の脊椎 BMD のベースラインからの平均変化率（$p < 0.001$）及び Week 48 時点の血清クレアチニンのベースラインからの平均変化量（$p = 0.020$）。 • Week 48 において、TAF の投与と関連し、TDF と比較して改善された骨及び腎に関する安全性のプロファイルが、以下のエビデンスにより示された： — 寛骨及び脊椎の BMD の平均低下率はより少なかった。

	— 骨形成マーカーである P1NP 及び OC、骨吸収マーカーである CTX 及び副甲状腺ホルモン（PTH）を含めた骨バイオマーカーの変化率（中央値）はより小さかった。 — 血清クレアチニンの上昇はより小さく、eGFR の低下量はより少なかった。 — 近位腎尿細管機能障害（ファンコニー症候群を含む）、試験治療下で発現した腎関連の重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は認められなかった。また、蛋白尿の定量的マーカー（UPCR 及び UACR）及び近位尿細管機能障害のマーカー（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）からも、TAF が近位腎尿細管機能に及ぼす影響は TDF より小さいことが示唆された。 • TDF 群では、Week 48 に空腹時脂質パラメータである総コレステロール、LDL、HDL 及びトリグリセリドの減少が認められた。TAF 群でみられた総コレステロール、LDL、HDL 及びトリグリセリドの変化は臨床的に重要ではないと考えられた。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.2 項では、GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験からのデータに基づき、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。被験者の内訳、人口統計学的特性及び基準値の特性並びにベースラインの疾患特性を 3.1 項に示す。統計解析の詳細は、統計解析計画書（m5.3.5.3.1 TAF Week 48 ISE SAP）に記載し、裏付けとなるデータの一覧を 6.2 項に示す。

また、申請適応症「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」に対する TAF 25 mg の日本国内での承認申請を裏付けとして、2 つの第 3 相臨床試験に組み入れられた日本人被験者の部分集団の有効性データを本項に示す。これら第 3 相臨床試験の主な有効性評価項目に関して、Week 48 時点での日本人集団（日本で登録された被験者）における結果を、非日本人集団（日本以外で登録された被験者）及び全体集団（登録されたすべての被験者）と比較して示す。GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験に組み入れられた日本人集団の有効性データの詳細は、試験ごとに簡略式の治験総括報告書（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR 及び m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR）に示す。日本の承認申請資料のため実施した日本人集団に関する統計解析方法の詳細は、試験ごとの統計解析計画書（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR, Appendix 16.1.9, SAP 及び m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR, Appendix 16.1.9, SAP）に示す。

3.1　試験対象集団

全体集団；被験者の内訳

本文書に要約する 2 つの第 3 相臨床試験の被験者の内訳を表 2.7.3 - 2 に示す。計 866 例が GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験に組み入れられ、TAF の投与を少なくとも 1 回受けた。TAF 群全体では、806 例（93.1%）が各試験のデータカットオフ日時点に盲検下で投与を継続していた。治験薬投与を早期中止した被験者の割合は各試験の投与群間でほぼ同程度であり、2 試験の間でもほぼ同程度であった。合計 42 例（866 例中 42 例、4.8%）が盲検下 TAF の投与を早期中止した。早期中止の理由は、2 試験間及び投与群間で概ね同様であった。TAF 群全体で中止の理由として多かったのは、同意撤回（1.6%、14 例）、有害事象（1.0%、9 例）及び追跡不能（0.7%、6 例）であった。

表 2.7.3 - 2　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: 被験者の内訳（スクリーニングを受けたすべての被験者）

	GS-US-320-0108		GS-US-320-0110	
	TAF 25 mg	**TDF 300 mg**	**TAF 25 mg**	**TDF 300 mg**
Subjects Screened	914		1473	
Subjects Not Randomized				
Screen Failure Subjects Who Were Not Randomized	470		546	
Subjects Met All Eligibility Criteria and Not Randomized[a]	18		52	
Subjects Randomized	285	141	582	293
Subjects Randomized and Never Treated[b]	0	1	1	1
Subjects in Safety Analysis Set	285	140	581	292
Subjects in Full Analysis Set	285	140	581	292
Subjects Remaining on Double-Blind Study Treatment up to the Data-Cut Date	269 (94.4%)	132 (94.3%)	537 (92.4%)	270 (92.5%)
Subjects Prematurely Discontinued Double-Blind Study Treatment prior to the Data-Cut Date	12 (4.2%)	7 (5.0%)	30 (5.2%)	14 (4.8%)
Reasons for Prematurely Discontinued from Double-Blind Study Treatment				
Adverse Event	3 (1.1%)	2 (1.4%)	6 (1.0%)	3 (1.0%)
Death	0	0	1 (0.2%)	0
HBsAg Seroconversion	0	0	1 (0.2%)	0
Investigator's Discretion	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Lack of Efficacy	0	0	1 (0.2%)	0
Lost to Follow-Up	4 (1.4%)	1 (0.7%)	2 (0.3%)	2 (0.7%)
Noncompliance with Study Drug	0	1 (0.7%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Pregnancy	0	1 (0.7%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Protocol Specified Criteria for Withdrawal			2 (0.3%)	0
Protocol Violation	0	0	0	1 (0.3%)
Withdrew Consent	3 (1.1%)	2 (1.4%)	11 (1.9%)	5 (1.7%)

The denominator for percentages was based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.
For Study GS-US-320-0108, case report form (CRF) data collected up to [redacted] 20[redacted] and laboratory data collected up to [redacted] 20[redacted] were included in the Week 48 analysis data cut, including data collected after the Week 48 visit. For Study GS-US-320-0110, CRF data collected up to [redacted] 20[redacted] and laboratory data collected up to [redacted] 20[redacted] were included in the Week 48 analysis data cut, including data collected after the Week 48 visit.

a For Study GS-US-320-0108, of subjects who met all eligibility criteria and not randomized, 14 subjects were due to withdrawal of consent and 4 subjects were due to outside of visit window. For Study GS-US-320-0110, of subjects who met all eligibility criteria and not randomized, 34 were due to withdrawal of consent, 1 was due to investigator's discretion, 13 were due to outside of visit window, 1 was due to an adverse event, 2 were due to other reasons, and 1 was due to lost of follow up.

b Subjects who were randomized and never treated withdrew consent.

Source: GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 3; GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 3

GS-US-320-0108 試験の日本人集団；被験者の内訳

日本人集団、非日本人集団及び全体集団について、被験者の内訳の要約を表 2.7.3 - 3 に示す。

日本人集団では、27 例が本試験でランダム化され、27 例全例が治験薬を少なくとも 1 回投与された（TAF 群 21 例、TDF 群 6 例）。Week 48 のデータカットオフ日時点で、計 26 例が二重盲検下で治験薬の投与を受けていた（TAF 群 20 例、95.2%；TDF 群 6 例、100.0%）。ランダム化され、治験薬を投与された 27 例中、1 例（3.7%）が Week 48 のデータカットオフ日前に盲検下での治験薬投与を早期中止し、試験の中止に至った（TAF 群 1 例、4.8%；TDF 群、0 例）。本被験者の盲検下での治験薬投与の早期中止及び試験中止の理由は、有害事象であった。

日本人集団の被験者の内訳は、非日本人集団及び全体集団とおおむね一致しており、治験薬の投与を中止した被験者（それぞれ 3.7%、4.5%及び 4.5%）及び試験を中止した被験者（それぞれ 3.7%、4.5%及び 4.5%）はわずかであった。

表 2.7.3 - 3　GS-US-320-0108 試験: 被験者の内訳（ランダム化解析対象集団）

	Japan (N=27)		Non-Japan (N=399)		Overall (N=426)	
	TAF 25 mg (N=21)	TDF 300 mg (N=6)	TAF 25 mg (N=264)	TDF 300 mg (N=135)	TAF 25 mg (N=285)	TDF 300 mg (N=141)
Subjects in Randomized Analysis Set	21	6	264	135	285	141
Subjects in Safety Analysis Set	21	6	264	134	285	140
Subjects in Full Analysis Set (FAS)	21	6	264	134	285	140
Subjects Remaining on Double-Blind Study Treatment up to the Data-Cut Date	20 (95.2%)	6 (100.0%)	249 (94.3%)	126 (94.0%)	269 (94.4%)	132 (94.3%)
Subjects Prematurely Discontinued Double-Blind Study Treatment Prior to the Data-Cut Date	1 (4.8%)	0	11 (4.2%)	7 (5.2%)	12 (4.2%)	7 (5.0%)
Reasons for Prematurely Discontinued from Double-Blind Study Treatment						
Adverse Event	1 (4.8%)	0	2 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)	2 (1.4%)
Withdrew Consent	0	0	3 (1.1%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)	2 (1.4%)
Lost to Follow-Up	0	0	4 (1.5%)	1 (0.7%)	4 (1.4%)	1 (0.7%)
Pregnancy	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
Investigator’s Discretion	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
Noncompliance with Study Drugs	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
Protocol Specified Criteria for Withdrawal	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
Death	0	0	0	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0	0	0	0
Subjects Remaining on Study up to the Data-Cut Date	20 (95.2%)	6 (100.0%)	253 (95.8%)	127 (94.8%)	273 (95.8%)	133 (95.0%)
Subjects Prematurely Discontinued Study Prior to the Data-Cut Date	1 (4.8%)	0	11 (4.2%)	7 (5.2%)	12 (4.2%)	7 (5.0%)
Reasons for Prematurely Discontinued from Study						
Withdrew Consent	0	0	4 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (1.4%)	2 (1.4%)
Lost to Follow-Up	0	0	4 (1.5%)	1 (0.7%)	4 (1.4%)	1 (0.7%)
Adverse Event	1 (4.8%)	0	1 (0.4%)	2 (1.5%)	2 (0.7%)	2 (1.4%)
Pregnancy	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
Investigator’s Discretion	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
Noncompliance with Study Drugs	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
Protocol Specified Criteria for Withdrawal	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
Death	0	0	0	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0	0	0	0

The denominator for percentages was based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.
Case report form data collected up to [redacted] 20[redacted] and lab and dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) data collected up to [redacted] 20[redacted] are included in the Week 48 analysis data cut, including data collected after the Week 48 visit.
Source: m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR Table 4-2

GS-US-320-0110 試験の日本人集団；被験者の内訳

日本人集団、非日本人集団及び全体集団について、被験者の内訳の要約を表 2.7.3 - 4 に示す。

日本人集団では、46 例が本試験でランダム化され、46 例全例が治験薬を少なくとも 1 回投与された（TAF 群 35 例、TDF 群 11 例）。Week 48 のデータカットオフ日時点で、計 44 例が二重盲検下で治験薬の投与を受けていた（TAF 群 94.3%、33 例 ; TDF 群 100.0%、11 例）。ランダム化され、治験薬を投与された 46 例中、2 例（4.3%）が Week 48 のデータカットオフ日前に盲検下での治験薬投与を早期中止し、試験の中止に至った（TAF 群 5.7%、2 例 ; TDF 群 0 例）。盲検化された治験薬の早期中止理由及び試験中止理由は、妊娠及び効果不十分であった。

日本人集団の被験者の内訳は、非日本人集団及び全体集団とおおむね一致しており、治験薬の投与を中止した被験者（それぞれ 4.3%、5.1%及び 5.0%）及び試験を中止した被験者（それぞれ 4.3%、4.8%及び 4.8%）はわずかであった。

表 2.7.3 - 4　GS-US-320-0110 試験: 被験者の内訳（ランダム化解析対象集団）

	Japan (N = 46)		Non-Japan (N = 829)		Overall (N = 875)	
	TAF 25mg (N = 35)	TDF 300mg (N = 11)	TAF 25mg (N = 547)	TDF 300mg (N = 282)	TAF 25mg (N = 582)	TDF 300mg (N = 293)
Subjects in Randomized Analysis Set	35	11	547	282	582	293
Subjects in Safety Analysis Set	35	11	546	281	581	292
Subjects in Full Analysis Set (FAS)	35	11	546	281	581	292
Subjects Remaining on Double-Blind Study Treatment up to the Data-Cut Date	33 (94.3%)	11 (100.0%)	504 (92.3%)	259 (92.2%)	537 (92.4%)	270 (92.5%)
Subjects Prematurely Discontinued Double-Blind Study Treatment prior to the Data-Cut Date	2 (5.7%)	0	28 (5.1%)	14 (5.0%)	30 (5.2%)	14 (4.8%)
Reasons for Prematurely Discontinued from Double-Blind Study Treatment						
Withdrew Consent	0	0	11 (2.0%)	5 (1.8%)	11 (1.9%)	5 (1.7%)
Adverse Event	0	0	6 (1.1%)	3 (1.1%)	6 (1.0%)	3 (1.0%)
Lost to Follow-Up	0	0	2 (0.4%)	2 (0.7%)	2 (0.3%)	2 (0.7%)
Pregnancy	1 (2.9%)	0	1 (0.2%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Investigator's Discretion	0	0	2 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Non-Compliance with Study Drug	0	0	2 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Protocol Specified Criteria for Withdrawal	0	0	2 (0.4%)	0	2 (0.3%)	0
Death[a]	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Lack of Efficacy	1 (2.9%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
Subjects Remaining on Study up to the Data-Cut Date	33 (94.3%)	11 (100.0%)	520 (95.2%)	267 (95.0%)	553 (95.2%)	278 (95.2%)
Subjects Prematurely Discontinued Study prior to the Data-Cut Date	2 (5.7%)	0	26 (4.8%)	14 (5.0%)	28 (4.8%)	14 (4.8%)
Reasons for Prematurely Discontinued from Study						
Withdrew Consent	0	0	13 (2.4%)	7 (2.5%)	13 (2.2%)	7 (2.4%)
Investigator's Discretion	0	0	5 (0.9%)	0	5 (0.9%)	0
Lost to Follow-Up	0	0	3 (0.5%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)	2 (0.7%)
Adverse Event	0	0	1 (0.2%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.7%)
Pregnancy	1 (2.9%)	0	1 (0.2%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Non-Compliance with Study Drug	0	0	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Death	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Lack of Efficacy	1 (2.9%)	0	0	0	1 (0.2%)	0

a　No deaths occurred in any subject on treatment. Subject 049* discontinued study drugs and died 3 days after the last dose (GS-US-320-0110 Interim Week 48 Full CSR, dated 21 December 2015, Appendix 16.2, Listing 26).

The denominator for percentages was based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.

* 新薬承認情報提供時に置換え

Case report form data collected up to [redacted] 20[redacted] and lab and dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) data collected up to [redacted] 20[redacted] are included in the Week 48 analysis data cut, including data collected after the Week 48 visit.
Source: m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR Table 4-2

全体集団；人口統計学的及び基準値の特性

本項に要約した 2 つの第 3 相臨床試験の被験者の人口統計学的及び基準値の特性を表 2.7.3 - 5 に示す。2 つの試験で対象とした被験者は、全体として B 型慢性肝炎患者を代表する集団であった。各試験で投与群間の人口統計学的及び基準値の特性は全般的に類似していた。両試験とも大半の被験者は男性（> 60%）で、アジア人（> 70%）であった。GS-US-320-0108 試験では、TAF 群の被験者の方が TDF 群よりも若年であった（TAF 群及び TDF 群の年齢の中央値はそれぞれ 46 歳及び 50 歳）。しかしながら、この違いは臨床的に重要ではないと考えられた。2 つの試験対象集団が異なることから予想されたとおり、GS-US-320-0108 試験の被験者（年齢の中央値：47 歳、範囲：19～80 歳）の方が GS-US-320-0110 試験の被験者（年齢の中央値：36 歳、範囲：18～69 歳）よりも高齢で、50 歳以上の被験者の割合が高かった。GS-US-320-0108 試験と比較すると、GS-US-320-0110 試験の被験者はアジア人が多く、白人が少なかった。

表 2.7.3 - 5　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: 人口統計学的及び基準値の特性（安全性解析対象集団）

	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)**
Age, years				
N	285	140	581	292
Mean (SD)	45 (11.6)	48 (10.4)	38 (11.0)	38 (11.7)
Median	46	50	37	36
Q1, Q3	37, 54	40, 56	29, 45	30, 47
Min, Max	19, 80	25, 72	18, 69	18, 68
Age Category, n (%)				
< 50 years	176 (61.8%)	69 (49.3%)	493 (84.9%)	234 (80.1%)
≥ 50 years	109 (38.2%)	71 (50.7%)	88 (15.1%)	58 (19.9%)
Sex, n (%)				
Male	173 (60.7%)	86 (61.4%)	371 (63.9%)	189 (64.7%)
Female	112 (39.3%)	54 (38.6%)	210 (36.1%)	103 (35.3%)
Race, n (%)				
Asian	205 (71.9%)	101 (72.1%)	482 (83.0%)	232 (79.5%)
Black or African American	5 (1.8%)	3 (2.1%)	2 (0.3%)	3 (1.0%)
Native Hawaiian or Pacific Islander	2 (0.7%)	0	1 (0.2%)	3 (1.0%)
White	71 (24.9%)	35 (25.0%)	96 (16.5%)	53 (18.2%)
Other	2 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
Asian Subcategory, n (%)				
Chinese	38 (18.5%)	17 (16.8%)	79 (16.4%)	33 (14.2%)
Hong Kong Chinese	34 (16.6%)	27 (26.7%)	74 (15.4%)	45 (19.4%)
Japanese	20 (9.8%)	4 (4.0%)	33 (6.8%)	9 (3.9%)
Korean	34 (16.6%)	19 (18.8%)	125 (25.9%)	57 (24.6%)
Taiwanese	25 (12.2%)	15 (14.9%)	54 (11.2%)	30 (12.9%)
Vietnamese	16 (7.8%)	7 (6.9%)	17 (3.5%)	16 (6.9%)
Other	38 (18.5%)	12 (11.9%)	100 (20.7%)	42 (18.1%)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	2 (0.7%)	0	4 (0.7%)	2 (0.7%)
Not Hispanic or Latino	279 (97.9%)	140 (100.0%)	573 (98.6%)	289 (99.0%)
Not Permitted	4 (1.4%)	0	4 (0.7%)	1 (0.3%)

	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)**
Body Mass Index, kg/m²				
N	285	140	581	292
Mean (SD)	24.6 (4.04)	24.9 (3.81)	23.8 (4.14)	24.1 (4.00)
Median	24.3	24.4	23.5	23.8
Q1, Q3	21.7, 27.0	22.1, 27.4	20.8, 26.1	21.5, 26.3
Min, Max	15.2, 39.3	16.6, 36.9	14.4, 44.5	16.7, 38.4
Body Mass Index Category, n (%)				
< 18.5 kg/m²	11 (3.9%)	3 (2.1%)	39 (6.7%)	17 (5.8%)
≥ 18.5 and < 25.0 kg/m²	150 (52.6%)	73 (52.1%)	343 (59.0%)	172 (58.9%)
≥ 25.0 and < 30.0 kg/m²	93 (32.6%)	53 (37.9%)	167 (28.7%)	79 (27.1%)
≥ 30.0 kg/m²	31 (10.9%)	11 (7.9%)	32 (5.5%)	24 (8.2%)

The denominator for percentages is based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.
Body Mass Index (BMI) = [Weight (kg) / Height (m)^2].
Source: GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 5; GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 5

GS-US-320-0108 試験の日本人集団；人口統計学的及び基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び基準値の特性の要約を、被験者集団別及び投与群別に表 2.7.3 - 6 に示す。

日本人集団では、TAF 群の被験者は TDF 群の被験者よりも若年であった。年齢の中央値は TAF 群が 47 歳（範囲：25～64 歳）、TDF 群が 57 歳（範囲：40～67 歳）であり、65 歳以上の被験者の割合は、TAF 群が 0%、TDF 群が 16.7%であった。被験者の大半は男性（TAF 群 66.7%、TDF 群 83.3%）であった。すべての被験者がアジア人（100.0%）で、その大半が日本人であり（TAF 群 95.2%、TDF 群 66.7%）、TAF 群では 1 例が中国人、TDF 群では 1 例が韓国人及び 1 例が「その他」のアジア人であった。ベースラインの体格指数（BMI）の中央値［第一四分位（Q1）、第三四分位（Q3）］は、TAF 群が 23.0（21.2、24.1）kg/m^2、TDF 群が 22.2（20.8、23.3）kg/m^2 であった。BMI が 25.0 kg/m^2 以上の被験者の割合は、TAF 群が 19.0%、TDF 群が 0%であった。

日本人集団、非日本人集団及び全体集団の間で人口統計学的特性に差が認められた。TDF 群では、被験者の年齢は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（年齢の中央値：それぞれ 57 歳、50 歳及び 50 歳）。男性及びアジア人の被験者の割合は、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（男性：それぞれ 70.4%、60.3%及び 60.9%、アジア人：それぞれ 100.0%、70.1%及び 72.0%）。ベースラインの BMI の中央値は、日本人集団（TAF 群 23.0 kg/m^2、TDF 群 22.2 kg/m^2）の方が非日本人集団（TAF 群 24.5 kg/m^2、TDF 群 24.5 kg/m^2）及び全体集団（TAF 群 24.3 kg/m^2、TDF 群 24.4 kg/m^2）よりも低く、BMI が 25.0 kg/m^2 以上の被験者の割合は、日本人集団の方が非日本人集団及び全体集団よりも低かった（それぞれ 14.8%、46.2%及び 44.2%）。

表 2.7.3 - 6　GS-US-320-0108 試験: 人口統計学的及び基準値の特性（安全性解析対象集団）

	Japan (N=27)		Non-Japan (N=398)		Overall (N=425)	
	TAF 25 mg (N=21)	TDF 300 mg (N=6)	TAF 25 mg (N=264)	TDF 300 mg (N=134)	TAF 25 mg (N=285)	TDF 300 mg (N=140)
Age (years)						
N	21	6	264	134	285	140
Mean (SD)	46 (9.9)	54 (9.8)	45 (11.7)	48 (10.4)	45 (11.6)	48 (10.4)
Median	47	57	46	50	46	50
Q1, Q3	37, 52	46, 59	37, 54	40, 56	37, 54	40, 56
Min, Max	25, 64	40, 67	19, 80	25, 72	19, 80	25, 72
Age Group 1 (years)						
< 50	13 (61.9%)	2 (33.3%)	163 (61.7%)	67 (50.0%)	176 (61.8%)	69 (49.3%)
≥ 50	8 (38.1%)	4 (66.7%)	101 (38.3%)	67 (50.0%)	109 (38.2%)	71 (50.7%)
Age Group 2 (years)						
< 65	21 (100.0%)	5 (83.3%)	255 (96.6%)	131 (97.8%)	276 (96.8%)	136 (97.1%)
≥ 65	0	1 (16.7%)	9 (3.4%)	3 (2.2%)	9 (3.2%)	4 (2.9%)
Sex						
Male	14 (66.7%)	5 (83.3%)	159 (60.2%)	81 (60.4%)	173 (60.7%)	86 (61.4%)
Female	7 (33.3%)	1 (16.7%)	105 (39.8%)	53 (39.6%)	112 (39.3%)	54 (38.6%)
Race						
Asian	21 (100.0%)	6 (100.0%)	184 (69.7%)	95 (70.9%)	205 (71.9%)	101 (72.1%)
Black or African American	0	0	5 (1.9%)	3 (2.2%)	5 (1.8%)	3 (2.1%)
Native Hawaiian or Pacific Islander	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	0
White	0	0	71 (26.9%)	35 (26.1%)	71 (24.9%)	35 (25.0%)
Other	0	0	2 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.7%)

	Japan (N=27)		Non-Japan (N=398)		Overall (N=425)	
	TAF 25 mg (N=21)	**TDF 300 mg (N=6)**	**TAF 25 mg (N=264)**	**TDF 300 mg (N=134)**	**TAF 25 mg (N=285)**	**TDF 300 mg (N=140)**
Asian Subcategory						
Chinese	1 (4.8%)	0	37 (20.1%)	17 (17.9%)	38 (18.5%)	17 (16.8%)
Hong Kong Chinese	0	0	34 (18.5%)	27 (28.4%)	34 (16.6%)	27 (26.7%)
Japanese	20 (95.2%)	4 (66.7%)	0	0	20 (9.8%)	4 (4.0%)
Korean	0	1 (16.7%)	34 (18.5%)	18 (18.9%)	34 (16.6%)	19 (18.8%)
Other	0	1 (16.7%)	38 (20.7%)	11 (11.6%)	38 (18.5%)	12 (11.9%)
Taiwanese	0	0	25 (13.6%)	15 (15.8%)	25 (12.2%)	15 (14.9%)
Vietnamese	0	0	16 (8.7%)	7 (7.4%)	16 (7.8%)	7 (6.9%)
Body Mass Index (kg/m^2)[a]						
N	21	6	264	134	285	140
Mean (SD)	22.9 (2.86)	22.3 (1.66)	24.7 (4.10)	25.0 (3.84)	24.6 (4.04)	24.9 (3.81)
Median	23.0	22.2	24.5	24.5	24.3	24.4
Q1, Q3	21.2, 24.1	20.8, 23.3	21.7, 27.3	22.3, 27.6	21.7, 27.0	22.1, 27.4
Min, Max	18.4, 29.4	20.5, 25.0	15.2, 39.3	16.6, 36.9	15.2, 39.3	16.6, 36.9
BMI Category (kg/m^2)[a]						
< 18.5 (underweight)	1 (4.8%)	0	10 (3.8%)	3 (2.2%)	11 (3.9%)	3 (2.1%)
≥ 18.5 − 25.0 (normal)	16 (76.2%)	6 (100.0%)	134 (50.8%)	67 (50.0%)	150 (52.6%)	73 (52.1%)
≥ 25.0 − 30.0 (overweight)	4 (19.0%)	0	89 (33.7%)	53 (39.6%)	93 (32.6%)	53 (37.9%)
≥ 30.0 (obese)	0	0	31 (11.7%)	11 (8.2%)	31 (10.9%)	11 (7.9%)

The denominator for percentages was based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.
a　Body Mass Index (BMI) = [Weight (kg) / Height $(m)^2$]
Source: m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Interim Week 48 Japan-Specific Abbreviated Clinical Study Report Table 4-3

GS-US-320-0110 試験の日本人集団；人口統計学的及び基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び基準値の特性の要約を、被験者集団別及び投与群別に表 2.7.3 - 7 に示す。

日本人集団では、人口統計学的及び全般的な基準値の特性のほとんどは、両群間でおおむね類似していた。年齢の中央値は TAF 群が 40 歳（範囲：31～62 歳）、TDF 群が 40 歳（範囲：31～45 歳）であり、両群のすべての被験者が 65 歳未満であった。被験者の大半は男性であった（TAF 群 54.3%、TDF 群 54.5%）。すべての被験者がアジア人（100.0%）で、その大半が日本人であり（TAF 群 94.3%、TDF 群 81.8%）、4 例が中国人であった（TAF 群 5.7%、2 例；TDF 群 18.2%、2 例）。ベースラインの BMI の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群が 21.6（20.5、27.0）kg/m^2、TDF 群が 22.8（18.8、32.2）kg/m^2 で、BMI が 25.0 kg/m^2 以上の被験者の割合は、TAF 群が 31.4%、TDF 群が 36.4%であった。

日本人集団、非日本人集団及び全体集団の間で人口統計学的特性に差が認められた。年齢の中央値は、日本人集団（TAF 群 40 歳、TDF 群 40 歳）の方が非日本人集団（TAF 群 36 歳、TDF 群 36 歳）及び全体集団（TAF 群 37 歳、TDF 群 36 歳）よりも高かった。両投与群とも、男性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より低く（それぞれ 54.3%、64.7%及び 64.1%）、アジア人の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より高かった（それぞれ 100.0%、80.8%及び 81.8%）。ベースラインの BMI の中央値は、日本人集団（TAF 群 21.6 kg/m^2、TDF 群 22.8 kg/m^2）の方が非日本人集団（TAF 群 23.6 kg/m^2、TDF 群 23.8 kg/m^2）及び全体集団（TAF 群 23.5 kg/m^2、TDF 群 23.8 kg/m^2）よりも低かった。

表 2.7.3 - 7　GS-US-320-0110 試験: 人口統計学的及び基準値の特性（安全性解析対象集団）

	Japan (N = 46)		**Non-Japan (N = 827)**		**Overall (N = 873)**	
	TAF 25mg (N = 35)	**TDF 300mg (N = 11)**	**TAF 25mg (N = 546)**	**TDF 300mg (N = 281)**	**TAF 25mg (N = 581)**	**TDF 300mg (N = 292)**
Age (Years)						
N	35	11	546	281	581	292
Mean (SD)	41 (7.2)	39 (4.8)	37 (11.2)	38 (11.9)	38 (11.0)	38 (11.7)
Median	40	40	36	36	37	36
Q1, Q3	35, 46	35, 43	29, 45	29, 47	29, 45	30, 47
Min, Max	31, 62	31, 45	18, 69	18, 68	18, 69	18, 68
Age Group 1 (Years)						
< 50	33 (94.3%)	11 (100.0%)	460 (84.2%)	223 (79.4%)	493 (84.9%)	234 (80.1%)
≥ 50	2 (5.7%)	0	86 (15.8%)	58 (20.6%)	88 (15.1%)	58 (19.9%)
Age Group 2 (Years)						
< 65	35 (100.0%)	11 (100.0%)	543 (99.5%)	276 (98.2%)	578 (99.5%)	287 (98.3%)
≥ 65	0	0	3 (0.5%)	5 (1.8%)	3 (0.5%)	5 (1.7%)
Sex						
Male	19 (54.3%)	6 (54.5%)	352 (64.5%)	183 (65.1%)	371 (63.9%)	189 (64.7%)
Female	16 (45.7%)	5 (45.5%)	194 (35.5%)	98 (34.9%)	210 (36.1%)	103 (35.3%)
Race						
Asian	35 (100.0%)	11 (100.0%)	447 (81.9%)	221 (78.6%)	482 (83.0%)	232 (79.5%)
Black or African American	0	0	2 (0.4%)	3 (1.1%)	2 (0.3%)	3 (1.0%)
Native Hawaiian or Pacific Islander	0	0	1 (0.2%)	3 (1.1%)	1 (0.2%)	3 (1.0%)
White	0	0	96 (17.6%)	53 (18.9%)	96 (16.5%)	53 (18.2%)
Other	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)

	Japan (N = 46)		Non-Japan (N = 827)		Overall (N = 873)	
	TAF 25mg (N = 35)	TDF 300mg (N = 11)	TAF 25mg (N = 546)	TDF 300mg (N = 281)	TAF 25mg (N = 581)	TDF 300mg (N = 292)
Asian Subcategory						
Chinese	2 (5.7%)	2 (18.2%)	77 (17.2%)	31 (14.0%)	79 (16.4%)	33 (14.2%)
Hong Kong Chinese	0	0	74 (16.6%)	45 (20.4%)	74 (15.4%)	45 (19.4%)
Japanese	33 (94.3%)	9 (81.8%)	0	0	33 (6.8%)	9 (3.9%)
Korean	0	0	125 (28.0%)	57 (25.8%)	125 (25.9%)	57 (24.6%)
Other	0	0	100 (22.4%)	42 (19.0%)	100 (20.7%)	42 (18.1%)
Taiwanese	0	0	54 (12.1%)	30 (13.6%)	54 (11.2%)	30 (12.9%)
Vietnamese	0	0	17 (3.8%)	16 (7.2%)	17 (3.5%)	16 (6.9%)
Body Mass Index (kg/m^2)[a]						
N	35	11	546	281	581	292
Mean (SD)	23.3 (3.74)	24.5 (6.58)	23.8 (4.17)	24.1 (3.88)	23.8 (4.14)	24.1 (4.00)
Median	21.6	22.8	23.6	23.8	23.5	23.8
Q1, Q3	20.5, 27.0	18.8, 32.2	20.8, 26.0	21.6, 26.3	20.8, 26.1	21.5, 26.3
Min, Max	18.3, 31.6	17.1, 34.6	14.4, 44.5	16.7, 38.4	14.4, 44.5	16.7, 38.4
BMI Category (kg/m^2)[a]						
< 18.5 (underweight)	1 (2.9%)	2 (18.2%)	38 (7.0%)	15 (5.3%)	39 (6.7%)	17 (5.8%)
≥ 18.5 - 25.0 (normal)	23 (65.7%)	5 (45.5%)	320 (58.6%)	167 (59.4%)	343 (59.0%)	172 (58.9%)
≥ 25.0 - 30.0 (overweight)	8 (22.9%)	1 (9.1%)	159 (29.1%)	78 (27.8%)	167 (28.7%)	79 (27.1%)
≥ 30.0 (obese)	3 (8.6%)	3 (27.3%)	29 (5.3%)	21 (7.5%)	32 (5.5%)	24 (8.2%)

The denominator for percentages was based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.
a　Body Mass Index (BMI) = [Weight (kg) / Height $(m)^2$].
Source: m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Interim Week 48 Japan-Specific Abbreviated Clinical Study Report Table 4-3

全体集団；ベースラインの疾患特性

本項に要約した2つの第3相臨床試験の被験者のベースラインの疾患特性を表 2.7.3 - 8 に示す。全般的に、ベースラインの疾患特性は各試験の 2 投与群間で類似していたが、2 つの試験対象集団が異なること（GS-US-320-0108 試験では HBe 抗原陰性被験者、GS-US-320-0110 試験では HBe 抗原陽性被験者）に関係する一部の側面については、疾患特性に試験間での差がみられた。ベースライン特性のうち両試験間で類似していたものは、治療歴のある被験者の割合及び肝硬変の病歴を有する被験者の割合であった。2 つの試験間で差がみられたベースラインの疾患特性は、HBV DNA 量（GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験で中央値がそれぞれ 5.7 及び 7.9 log_{10} IU/mL）、血清 ALT 値（GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験で中央値がそれぞれ 67 及び 85 U/L）、HBV

陽性となってからの年数（GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験で中央値がそれぞれ 6.0 及び 4.0 年）並びにベースラインの FibroTest スコア（GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験で中央値がそれぞれ 0.42 及び 0.27）であった。また、HBV ジェノタイプの構成割合も 2 つの試験間で異なっており、GS-US-320-0108 試験ではジェノタイプ B 及び D の被験者の割合が高く、GS-US-320-0110 試験ではジェノタイプ A 及び C の被験者の割合が高かった。

表 2.7.3 - 8　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

	GS-US-320-0108		GS-US-320-0110	
	TAF 25 mg (N = 287)	**TDF 300 mg (N = 138)**	**TAF 25 mg (N = 581)**	**TDF 300 mg (N = 292)**
HBV DNA, log_{10} IU/mL				
N	285	140	581	292
Mean (SD)	5.7 (1.34)	5.8 (1.32)	7.6 (1.34)	7.6 (1.41)
Median	5.6	5.7	7.9	8.0
Q1, Q3	4.8, 6.7	5.0, 6.6	6.9, 8.5	6.8, 8.6
Min, Max	1.8, 9.9	1.4, 8.2	2.5, 9.9	2.6, 9.9
HBV DNA Category, n (%)				
< 7 log_{10} IU/mL	230 (80.7%)	116 (82.9%)	NA	NA
≥ 7 and < 8 log_{10} IU/mL	42 (14.7%)	20 (14.3%)	NA	NA
< 8 log_{10} IU/mL	NA	NA	309 (53.2%)	150 (51.4%)
≥ 8 log_{10} IU/mL	13 (4.6%)	4 (2.9%)	272 (46.8%)	142 (48.6%)
ALT, U/L[a]				
N	285	140	581	292
Mean (SD)	94 (88.3)	94 (80.8)	117 (105.1)	125 (128.2)
Median	67	67	85	86
Q1, Q3	44, 102	47, 102	61, 139	57, 137
Min, Max	17, 720	9, 491	13, 1160	21, 872
ALT Level, n (%)[a]				
≤ ULN	49 (17.2%)	19 (13.6%)	44 (7.6%)	24 (8.2%)
> ULN and ≤ 5 × ULN	209 (73.3%)	109 (77.9%)	470 (80.9%)	225 (77.1%)
> 5 × ULN and ≤ 10 × ULN	22 (7.7%)	10 (7.1%)	56 (9.6%)	30 (10.3%)
> 10 × ULN	5 (1.8%)	2 (1.4%)	11 (1.9%)	13 (4.5%)
HBeAg Status, n (%)				
Positive	2 (0.7%)[b]	2 (1.4%)[b]	567 (97.6%)	288 (98.6%)
Negative	283 (99.3%)	138 (98.6%)	14 (2.4%)[c]	4 (1.4%)[c]
HBV Genotype, n (%)				
A	15 (5.3%)	6 (4.3%)	39 (6.7%)	25 (8.6%)
B	60 (21.1%)	40 (28.6%)	100 (17.2%)	48 (16.4%)
C	115 (40.4%)	47 (33.6%)	303 (52.2%)	152 (52.1%)
D	90 (31.6%)	42 (30.0%)	134 (23.1%)	63 (21.6%)
E	5 (1.8%)	2 (1.4%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)
F	–	–	3 (0.5%)	2 (0.7%)
H	0	2 (1.4%)	–	–
Unknown	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)

	GS-US-320-0108		GS-US-320-0110	
	TAF 25 mg (N = 287)	**TDF 300 mg (N = 138)**	**TAF 25 mg (N = 581)**	**TDF 300 mg (N = 292)**
Years Positive for HBV, n (%)				
N	285	140	579	290
Mean (SD)	8.5 (7.85)	9.3 (8.72)	6.3 (6.24)	6.3 (6.33)
Median	6.0	6.5	4.0	4.0
Q1, Q3	2.0, 12.0	3.5, 11.0	2.0, 8.0	2.0, 8.0
Min, Max	1.0, 39.0	1.0, 49.0	1.0, 43.0	0.0, 36.0
Previous Oral Nucleoside/Nucleotide Treatment, n (%)[d]				
Yes	60 (21.1%)	31 (22.1%)	151 (26.0%)	77 (26.4%)
No	225 (78.9%)	109 (77.9%)	430 (74.0%)	215 (73.6%)
Cirrhosis Assessment by Medical History, n (%)				
Yes	24 (11.0%)	14 (12.4%)	41 (9.8%)	24 (11.3%)
No	195 (89.0%)	99 (87.6%)	376 (90.2%)	189 (88.7%)
Indeterminate/Unknown	66	27	164	79
Fibrosis Score by FibroTest, n (%)				
N	280	139	566	282
Mean (SD)	0.43 (0.223)	0.45 (0.229)	0.34 (0.227)	0.32 (0.225)
Median	0.41	0.42	0.29	0.25
Q1, Q3	0.26, 0.58	0.27, 0.62	0.16, 0.48	0.14, 0.47
Min, Max	0.05, 0.97	0.04, 0.97	0.04, 0.98	0.03, 0.99
Fibrosis Stage by FibroTest Score, n (%)				
0.00 to 0.48	169 (60.4%)	84 (60.4%)	432 (76.3%)	213 (75.5%)
0.49 to 0.74	80 (28.6%)	35 (25.2%)	89 (15.7%)	47 (16.7%)
0.75 to 1.00	31 (11.1%)	20 (14.4%)	45 (8.0%)	22 (7.8%)
Missing	5	1	15	10
$eGFR_{CG}$, mL/min				
N	285	140	581	292
Mean (SD)	104.7 (27.83)	100.3 (24.23)	113.7 (27.78)	112.5 (29.33)
Median	99.6	98.4	108.6	109.2
Q1, Q3	86.4, 120.6	83.2, 112.2	94.9, 128.4	93.0, 128.7
Min, Max	39.0, 214.2	59.4, 187.8	54.6, 235.8	39.6, 227.4
Proteinuria by Urinalysis (dipstick), n (%)				
Grade 0	270 (94.7%)	135 (96.4%)	538 (92.6%)	259 (88.7%)
Grade 1	13 (4.6%)	5 (3.6%)	40 (6.9%)	31 (10.6%)
Grade 2	2 (0.7%)	0	3 (0.5%)	2 (0.7%)
Grade 3	0	0	0	0

	GS-US-320-0108		GS-US-320-0110	
	TAF 25 mg (N = 287)	**TDF 300 mg (N = 138)**	**TAF 25 mg (N = 581)**	**TDF 300 mg (N = 292)**
Hypertension, n (%)[e]				
Yes	47 (16.5%)	33 (23.6%)	51 (8.8%)	29 (9.9%)
Diabetes Mellitus, n (%)[e]				
Yes	26 (9.1%)	13 (9.3%)	30 (5.2%)	16 (5.5%)
Cardiovascular Disease, n (%)[e]				
Yes	11 (3.9%)	5 (3.6%)	17 (2.9%)	9 (3.1%)
Hyperlipidemia, n (%)[e]				
Yes	33 (11.6%)	16 (11.4%)	42 (7.2%)	25 (8.6%)

Q1, Q3 = first, third quartile
a ALT level was based on central laboratory normal range.
b Four subjects changed HBeAg status from negative to positive at baseline from screening.
c Eighteen subjects changed HBeAg status from positive to negative at baseline from screening.
d Previous oral nucleoside/nucleotide treatment status was categorized by “Yes” or “No” irrespective of treatment duration.
e Hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular disease, and hyperlipidemia were determined by medical history and/or concomitant medication.
Source: GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 6; GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 6

GS-US-320-0108 試験の日本人集団；ベースラインの疾患特性

安全性解析対象集団のベースラインの疾患特性の要約を、被験者集団別及び投与群別に表 2.7.3 - 9 に示す。

日本人集団では、ベースラインの疾患特性のほとんどは、投与群間でおおむね類似していた。ベースラインの HBV DNA 量の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群が 5.6（4.1、6.3）log_{10} IU/mL、TDF 群が 5.4（5.3、6.1）log_{10} IU/mL であった。両群とも、被験者の大半はベースラインの HBV DNA 量が 4 log_{10} IU/mL 以上で（TAF 群 76.2%、TDF 群 100.0%）、ベースラインの ALT 値が中央検査機関の基準値上限を上回っていた（TAF 群 76.2%、TDF 群 83.3%）。

日本人集団でのベースライン時の $eGFR_{CG}$ の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群が 95.4（87.6、106.2）mL/min、TDF 群が 89.4（79.2、104.4）mL/min であった。

日本人集団では、すべての被験者（100.0%）がスクリーニング及びベースラインの来院時に HBe 抗原陰性かつ HBe 抗体（anti-HBe）陽性であった（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR, Table 3）。

日本人集団では、ベースライン時に肝硬変の病歴を有する被験者は TAF 群が 0 例、TDF 群が 20.0%（1 例）であり、FibroTest のスコアが肝硬変を示唆する 0.75 以上（Metavir スコアの F4 に相当）であった被験者は TAF 群が 9.5%（2 例）、TDF 群が 50.0%（3 例）であった。

日本人集団では、計 9 例（33.3%）がインターフェロンによる治療歴を有していた（TAF 群 33.3%、7 例；TDF 群 33.3%、2 例）。TAF 群の 33.3%（7 例）、TDF 群の 16.7%（1 例）が OAV による治療歴を有していた。

日本人集団では、ベースライン時に最も多かった HBV ジェノタイプは、両群ともジェノタイプ C（TAF 群 90.5%、TDF 群 66.7%）であり、続いてジェノタイプ B（TAF 群 9.5%、TDF 群 16.7%）

及びジェノタイプ D（TAF 群 0 例、TDF 群 16.7%）であった。ベースライン時に HBV ジェノタイプが A、E、H 又は不明であった被験者はいなかった。

日本人集団のベースラインの疾患特性は、非日本人集団及び全体集団とおおむね類似していた。しかし、日本人集団の方が非日本人集団及び全体集団と比べて、HBV ジェノタイプ C の被験者の割合（それぞれ 85.2%、34.9%及び 38.1%）及びインターフェロンによる治療歴を有する被験者の割合（それぞれ 33.3%、9.8%及び 11.3%）が高かった。さらに、HBV 陽性となってからの期間は、日本人集団（中央値：TAF 群 12.0 年、TDF 群 16.0 年）の方が非日本人集団（TAF 群 6.0 年、TDF 群 6.0 年）及び全体集団（TAF 群 6.0 年、TDF 群 6.5 年）よりも長かった。

表 2.7.3 - 9　GS-US-320-0108 試験: ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

	Japan (N=27)		Non-Japan (N=398)		Overall (N=425)	
	TAF 25 mg (N=21)	TDF 300 mg (N=6)	TAF 25 mg (N=264)	TDF 300 mg (N=134)	TAF 25 mg (N=285)	TDF 300 mg (N=140)
HBV DNA (log_{10} IU/mL)						
N	21	6	264	134	285	140
Mean (SD)	5.3 (1.41)	5.7 (0.54)	5.8 (1.33)	5.8 (1.35)	5.7 (1.34)	5.8 (1.32)
Median	5.6	5.4	5.6	5.7	5.6	5.7
Q1, Q3	4.1, 6.3	5.3, 6.1	4.8, 6.7	5.0, 6.7	4.8, 6.7	5.0, 6.6
Min, Max	2.7, 7.9	5.2, 6.6	1.8, 9.9	1.4, 8.2	1.8, 9.9	1.4, 8.2
HBV DNA Categories						
< 7 log_{10} IU/mL	18 (85.7%)	6 (100.0%)	212 (80.3%)	110 (82.1%)	230 (80.7%)	116 (82.9%)
≥ 7 log_{10} IU/mL - < 8 log_{10} IU/mL	3 (14.3%)	0	39 (14.8%)	20 (14.9%)	42 (14.7%)	20 (14.3%)
≥ 8 log_{10} IU/mL	0	0	13 (4.9%)	4 (3.0%)	13 (4.6%)	4 (2.9%)
HBV DNA Categories (for Japan)						
< 4 log_{10} IU/mL	5 (23.8%)	0	21 (8.0%)	12 (9.0%)	26 (9.1%)	12 (8.6%)
≥ 4 log_{10} IU/mL	16 (76.2%)	6 (100.0%)	243 (92.0%)	122 (91.0%)	259 (90.9%)	128 (91.4%)
ALT (U/L)						
N	21	6	264	134	285	140
Mean (SD)	78 (68.9)	77 (54.7)	95 (89.6)	95 (81.8)	94 (88.3)	94 (80.8)
Median	58	50	69	68	67	67
Q1, Q3	43, 80	45, 100	45, 103	47, 102	44, 102	47, 102
Min, Max	17, 313	38, 179	17, 720	9, 491	17, 720	9, 491
ALT Level Based on Central Lab Normal Range						
≤ ULN	5 (23.8%)	1 (16.7%)	44 (16.7%)	18 (13.4%)	49 (17.2%)	19 (13.6%)
> ULN - 5 × ULN	14 (66.7%)	5 (83.3%)	195 (73.9%)	104 (77.6%)	209 (73.3%)	109 (77.9%)
> 5 × ULN - 10 × ULN	2 (9.5%)	0	20 (7.6%)	10 (7.5%)	22 (7.7%)	10 (7.1%)
> 10 × ULN	0	0	5 (1.9%)	2 (1.5%)	5 (1.8%)	2 (1.4%)
ALT Level Based on AASLD Normal Range						
≤ ULN	1 (4.8%)	0	8 (3.0%)	2 (1.5%)	9 (3.2%)	2 (1.4%)
> ULN - 5 × ULN	18 (85.7%)	4 (66.7%)	209 (79.2%)	108 (80.6%)	227 (79.6%)	112 (80.0%)
> 5 × ULN - 10 × ULN	0	2 (33.3%)	31 (11.7%)	18 (13.4%)	31 (10.9%)	20 (14.3%)
> 10 × ULN	2 (9.5%)	0	16 (6.1%)	6 (4.5%)	18 (6.3%)	6 (4.3%)

	Japan (N=27)		Non-Japan (N=398)		Overall (N=425)	
	TAF 25 mg (N=21)	**TDF 300 mg (N=6)**	**TAF 25 mg (N=264)**	**TDF 300 mg (N=134)**	**TAF 25 mg (N=285)**	**TDF 300 mg (N=140)**
HBeAg Status[a]						
Positive	0	0	2 (0.8%)	2 (1.5%)	2 (0.7%)	2 (1.4%)
Negative	21 (100.0%)	6 (100.0%)	262 (99.2%)	132 (98.5%)	283 (99.3%)	138 (98.6%)
HBV Genotype Group						
A	0	0	15 (5.7%)	6 (4.5%)	15 (5.3%)	6 (4.3%)
B	2 (9.5%)	1 (16.7%)	58 (22.0%)	39 (29.1%)	60 (21.1%)	40 (28.6%)
C	19 (90.5%)	4 (66.7%)	96 (36.4%)	43 (32.1%)	115 (40.4%)	47 (33.6%)
D	0	1 (16.7%)	90 (34.1%)	41 (30.6%)	90 (31.6%)	42 (30.0%)
E	0	0	5 (1.9%)	2 (1.5%)	5 (1.8%)	2 (1.4%)
H	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.4%)
Unknown	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
Years Positive for HBV						
N	21	6	264	134	285	140
Mean (SD)	13.6 (10.31)	17.8 (13.41)	8.1 (7.50)	8.9 (8.32)	8.5 (7.85)	9.3 (8.72)
Median	12.0	16.0	6.0	6.0	6.0	6.5
Q1, Q3	6.0, 20.0	6.0, 33.0	2.0, 11.0	3.0, 11.0	2.0, 12.0	3.5, 11.0
Min, Max	1.0, 32.0	3.0, 33.0	1.0, 39.0	1.0, 49.0	1.0, 39.0	1.0, 49.0
Previous Oral Nucleoside/Nucleotide Treatment[b]						
Yes	7 (33.3%)	1 (16.7%)	53 (20.1%)	30 (22.4%)	60 (21.1%)	31 (22.1%)
No	14 (66.7%)	5 (83.3%)	211 (79.9%)	104 (77.6%)	225 (78.9%)	109 (77.9%)
Previous Interferon Experience						
Yes	7 (33.3%)	2 (33.3%)	22 (8.3%)	17 (12.7%)	29 (10.2%)	19 (13.6%)
No	14 (66.7%)	4 (66.7%)	242 (91.7%)	117 (87.3%)	256 (89.8%)	121 (86.4%)
Cirrhosis History						
Yes	0	1 (20.0%)	24 (11.9%)	13 (12.0%)	24 (11.0%)	14 (12.4%)
No	17 (100.0%)	4 (80.0%)	178 (88.1%)	95 (88.0%)	195 (89.0%)	99 (87.6%)
Indeterminate/Unknown	4	1	62	26	66	27

	Japan (N=27)		Non-Japan (N=398)		Overall (N=425)	
	TAF 25 mg (N=21)	**TDF 300 mg (N=6)**	**TAF 25 mg (N=264)**	**TDF 300 mg (N=134)**	**TAF 25 mg (N=285)**	**TDF 300 mg (N=140)**
FibroTest Score						
N	21	6	259	133	280	139
Mean (SD)	0.44 (0.219)	0.64 (0.265)	0.43 (0.224)	0.44 (0.224)	0.43 (0.223)	0.45 (0.229)
Median	0.47	0.67	0.41	0.41	0.41	0.42
Q1, Q3	0.28, 0.56	0.49, 0.85	0.26, 0.59	0.27, 0.60	0.26, 0.58	0.27, 0.62
Min, Max	0.09, 0.94	0.23, 0.91	0.05, 0.97	0.04, 0.97	0.05, 0.97	0.04, 0.97
Fibrosis Stage by FibroTest Score						
0.00 - 0.48	13 (61.9%)	1 (16.7%)	156 (60.2%)	83 (62.4%)	169 (60.4%)	84 (60.4%)
0.49 - 0.74	6 (28.6%)	2 (33.3%)	74 (28.6%)	33 (24.8%)	80 (28.6%)	35 (25.2%)
0.75 - 1.00	2 (9.5%)	3 (50.0%)	29 (11.2%)	17 (12.8%)	31 (11.1%)	20 (14.4%)
Missing	0	0	5	1	5	1
eGFR by CG (mL/min)						
N	21	6	264	134	285	140
Mean (SD)	101.0 (18.68)	90.8 (12.44)	105.0 (28.43)	100.8 (24.56)	104.7 (27.83)	100.3 (24.23)
Median	95.4	89.4	101.7	98.4	99.6	98.4
Q1, Q3	87.6, 106.2	79.2, 104.4	86.1, 120.9	83.4, 112.2	86.4, 120.6	83.2, 112.2
Min, Max	72.6, 144.0	76.8, 105.6	39.0, 214.2	59.4, 187.8	39.0, 214.2	59.4, 187.8
eGFR by CKD-EPI Creatinine (mL/min/1.73 m^2)						
N	21	6	264	134	285	140
Mean (SD)	102.4 (10.09)	100.7 (6.79)	99.5 (15.29)	96.5 (13.69)	99.8 (14.97)	96.7 (13.48)
Median	102.6	99.5	100.1	97.0	100.9	97.1
Q1, Q3	99.0, 107.4	95.4, 104.5	88.8, 109.7	87.2, 107.0	90.0, 109.6	87.5, 106.8
Min, Max	76.6, 126.0	93.4, 111.7	46.4, 132.9	53.5, 122.3	46.4, 132.9	53.5, 122.3

	Japan (N=27)		Non-Japan (N=398)		Overall (N=425)	
	TAF 25 mg (N=21)	**TDF 300 mg (N=6)**	**TAF 25 mg (N=264)**	**TDF 300 mg (N=134)**	**TAF 25 mg (N=285)**	**TDF 300 mg (N=140)**
eGFR by CKD-EPI Cystatin C (mL/min/1.73 m^2)[c]						
N	21	6	141	80	162	86
Mean (SD)	123.0 (11.50)	123.8 (11.37)	115.6 (12.98)	116.0 (26.16)	116.6 (13.00)	116.5 (25.45)
Median	124.2	122.6	117.3	113.7	118.0	114.3
Q1, Q3	119.4, 130.1	112.8, 134.5	108.0, 123.1	107.2, 123.2	109.1, 124.9	107.7, 124.8
Min, Max	99.2, 145.0	112.2, 137.8	64.8, 143.5	63.8, 308.6	64.8, 145.0	63.8, 308.6
Proteinuria by Urinalysis (Dipstick)						
Grade 0	18 (85.7%)	6 (100.0%)	252 (95.5%)	129 (96.3%)	270 (94.7%)	135 (96.4%)
Grade 1	2 (9.5%)	0	11 (4.2%)	5 (3.7%)	13 (4.6%)	5 (3.6%)
Grade 2	1 (4.8%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Diabetes Mellitus[d]						
Yes	0	2 (33.3%)	26 (9.8%)	11 (8.2%)	26 (9.1%)	13 (9.3%)
No	21 (100.0%)	4 (66.7%)	238 (90.2%)	123 (91.8%)	259 (90.9%)	127 (90.7%)
Cardiovascular Disease[d]						
Yes	0	0	11 (4.2%)	5 (3.7%)	11 (3.9%)	5 (3.6%)
No	21 (100.0%)	6 (100.0%)	253 (95.8%)	129 (96.3%)	274 (96.1%)	135 (96.4%)
Hypertension[d]						
Yes	2 (9.5%)	1 (16.7%)	45 (17.0%)	32 (23.9%)	47 (16.5%)	33 (23.6%)
No	19 (90.5%)	5 (83.3%)	219 (83.0%)	102 (76.1%)	238 (83.5%)	107 (76.4%)
Hyperlipidemia[d]						
Yes	2 (9.5%)	0	31 (11.7%)	16 (11.9%)	33 (11.6%)	16 (11.4%)
No	19 (90.5%)	6 (100.0%)	233 (88.3%)	118 (88.1%)	252 (88.4%)	124 (88.6%)

AASLD = American Association for the Study of Liver Disease
a Four subjects changed HBeAg status from negative to positive at baseline from screening.
b Previous oral nucleoside/nucleotide treatment status was categorized by “Yes” or “No” irrespective of treatment duration.
c Cystatin C was not required for subjects enrolled prior to Amendment 2.
d Diabetes mellitus, hypertension, cardiovascular disease, and hyperlipidemia were determined by medical history and/or concomitant medication.
Source: m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Interim Week 48 Japan-Specific Abbreviated Clinical Study Report Table 4-4

GS-US-320-0110 試験の日本人集団；ベースラインの疾患特性

安全性解析対象集団のベースラインの疾患特性の要約を、被験者集団別及び投与群別に表 2.7.3 - 10 に示す。

日本人集団では、ベースラインの HBV DNA 量が 8 log_{10} IU/mL 以上である被験者の割合は TAF 群の方が TDF 群より高かった（TAF 群 51.4%、18 例 ; TDF 群 27.3%、3 例）。ベースラインの HBV DNA 量の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群が 8.0（7.5、8.5）log_{10} IU/mL、TDF 群が 7.6（6.5、8.4）log_{10} IU/mL であった。両群とも、すべての被験者がベースラインの HBV DNA 量 4 log_{10} IU/mL 以上（TAF 群 100.0%、TDF 群 100.0%）で、大半の被験者でベースラインの ALT 値が中央検査機関の基準値上限を上回っていた（TAF 群 94.3%、TDF 群 90.9%）。

日本人集団でのベースライン時の $eGFR_{CG}$ の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群が 107.4（90.6、133.2）mL/min、TDF 群が 115.8（99.0、149.4）mL/min であった。

TDF 群の 1 例が、スクリーニング時に HBe 抗原陽性であったものの、ベースライン来院時には HBe 抗原陰性であった。この被験者は、その後の全検査で HBe 抗原陰性であったことから、HBe 抗原消失／セロコンバージョンに関する血清学的解析対象から除外したが、最大の解析対象集団には含めた（m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Interim Week 48 Full CSR, Appendix 16.2, Listings 3.1 and 16）。

日本人集団では、いずれの投与群でもベースラインに肝硬変の病歴を有する被験者はいなかった。しかしながら、肝硬変を示唆する FibroTest スコア 0.75 以上（Metavir スコアの F4 に相当）が TAF 群の 5.7%（2 例）の被験者にみられた。TDF 群では、FibroTest スコア 0.75 以上の被験者はいなかった。

日本人集団では、計 14 例（30.4%）がインターフェロンによる治療歴を有していた（TAF 群 28.6%、10 例 ; TDF 群 36.4%、4 例）。計 11 例（23.9%）が OAV による治療歴を有していた（TAF 群 22.9%、8 例 ; TDF 群 27.3%、3 例）。

日本人集団では、両群ともすべての被験者がベースラインの HBV ジェノタイプ C であった（TAF 群 100.0%、TDF 群 100.0%）。

日本人集団のベースラインの疾患特性は、非日本人集団及び全体集団とおおむね類似していた。ベースラインの HBV DNA 量が 8 log_{10} IU/mL 以上の被験者の割合は、TAF 群では日本人集団、非日本人集団及び全体集団で同様であった（それぞれ 51.4%、46.5%及び 46.8%）が、TDF 群では日本人集団の方が非日本人集団及び全体集団より低かった（それぞれ 27.3%、49.5%及び 48.6%）。さらに、日本人集団には肝硬変の病歴を有する被験者は認められず、非日本人集団や全体集団（それぞれ 7.9%及び 7.4%）と異なっていた。また、日本人集団での FibroTest スコア 0.75 以上の被験者の割合（4.3%、いずれも TAF 群）は、非日本人集団及び全体集団（それぞれ 7.9%及び 7.7%）よりも低かった。両群ともに、日本人集団の方が非日本人集団及び全体集団と比べて、HBV のジェノタイプ C の被験者の割合（それぞれ 100.0%、49.5%及び 52.1%）及びインターフェロンによる治療歴を有する被験者の割合（それぞれ 30.4%、11.1%及び 12.1%）が高かった。さらに、HBV 陽性となってからの期間は、日本人集団（中央値 : TAF 群 11.0 年、TDF 群 10.0 年）の方が非日本人集団（TAF 群 4.0 年、TDF 群 4.0 年）及び全体集団（TAF 群 4.0 年、TDF 群 4.0 年）よりも長かった。

表 2.7.3 - 10　GS-US-320-0110 試験: ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

	Japan (N = 46)		Non-Japan (N = 827)		Overall (N = 873)	
	TAF 25mg (N = 35)	TDF 300mg (N = 11)	TAF 25mg (N = 546)	TDF 300mg (N = 281)	TAF 25mg (N = 581)	TDF 300mg (N = 292)
HBV DNA (log_{10} IU/mL)						
N	35	11	546	281	581	292
Mean (SD)	7.8 (0.93)	7.3 (1.27)	7.6 (1.36)	7.6 (1.41)	7.6 (1.34)	7.6 (1.41)
Median	8.0	7.6	7.9	8.0	7.9	8.0
Q1, Q3	7.5, 8.5	6.5, 8.4	6.9, 8.6	6.9, 8.6	6.9, 8.5	6.8, 8.6
Min, Max	4.9, 9.2	4.6, 9.1	2.5, 9.9	2.6, 9.9	2.5, 9.9	2.6, 9.9
HBV DNA Categories						
< 8 log_{10} IU/mL	17 (48.6%)	8 (72.7%)	292 (53.5%)	142 (50.5%)	309 (53.2%)	150 (51.4%)
≥ 8 log_{10} IU/mL	18 (51.4%)	3 (27.3%)	254 (46.5%)	139 (49.5%)	272 (46.8%)	142 (48.6%)
HBV DNA Categories (for Japan)						
< 4 log_{10} IU/mL	0	0	9 (1.6%)	6 (2.1%)	9 (1.5%)	6 (2.1%)
≥ 4 log_{10} IU/mL	35 (100.0%)	11 (100.0%)	537 (98.4%)	275 (97.9%)	572 (98.5%)	286 (97.9%)
ALT (U/L)						
N	35	11	546	281	581	292
Mean (SD)	117 (77.0)	97 (38.0)	117 (106.7)	127 (130.4)	117 (105.1)	125 (128.2)
Median	86	91	85	85	85	86
Q1, Q3	69, 168	60, 109	61, 138	56, 137	61, 139	57, 137
Min, Max	32, 371	43, 177	13, 1160	21, 872	13, 1160	21, 872
ALT Level Based on Central Laboratory Normal Range						
≤ ULN	2 (5.7%)	1 (9.1%)	42 (7.7%)	23 (8.2%)	44 (7.6%)	24 (8.2%)
> ULN - 5 × ULN	28 (80.0%)	9 (81.8%)	442 (81.0%)	216 (76.9%)	470 (80.9%)	225 (77.1%)
> 5 × ULN - 10 × ULN	5 (14.3%)	1 (9.1%)	51 (9.3%)	29 (10.3%)	56 (9.6%)	30 (10.3%)
> 10 × ULN	0	0	11 (2.0%)	13 (4.6%)	11 (1.9%)	13 (4.5%)
ALT Level Based on AASLD Range						
≤ ULN	0	0	9 (1.6%)	2 (0.7%)	9 (1.5%)	2 (0.7%)
> ULN - 5 × ULN	22 (62.9%)	8 (72.7%)	380 (69.6%)	200 (71.2%)	402 (69.2%)	208 (71.2%)
> 5 × ULN - 10 × ULN	11 (31.4%)	3 (27.3%)	117 (21.4%)	57 (20.3%)	128 (22.0%)	60 (20.5%)
> 10 × ULN	2 (5.7%)	0	40 (7.3%)	22 (7.8%)	42 (7.2%)	22 (7.5%)

	Japan (N = 46)		Non-Japan (N = 827)		Overall (N = 873)	
	TAF 25mg (N = 35)	TDF 300mg (N = 11)	TAF 25mg (N = 546)	TDF 300mg (N = 281)	TAF 25mg (N = 581)	TDF 300mg (N = 292)
HBeAg Status[a]						
Positive	35 (100.0%)	10 (90.9%)	532 (97.4%)	278 (98.9%)	567 (97.6%)	288 (98.6%)
Negative	0	1 (9.1%)	14 (2.6%)	3 (1.1%)	14 (2.4%)	4 (1.4%)
HBV Genotype Group						
A	0	0	39 (7.1%)	25 (8.9%)	39 (6.7%)	25 (8.6%)
B	0	0	100 (18.3%)	48 (17.1%)	100 (17.2%)	48 (16.4%)
C	35 (100.0%)	11 (100.0%)	268 (49.1%)	141 (50.2%)	303 (52.2%)	152 (52.1%)
D	0	0	134 (24.5%)	63 (22.4%)	134 (23.1%)	63 (21.6%)
E	0	0	2 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)
F	0	0	3 (0.5%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)	2 (0.7%)
Unknown	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)
Years Positive for HBV						
N	35	11	544	279	579	290
Mean (SD)	12.5 (9.63)	13.0 (10.88)	5.9 (5.74)	6.0 (5.96)	6.3 (6.24)	6.3 (6.33)
Median	11.0	10.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Q1, Q3	3.0, 18.0	6.0, 20.0	2.0, 8.0	2.0, 7.0	2.0, 8.0	2.0, 8.0
Min, Max	1.0, 32.0	1.0, 36.0	1.0, 43.0	0.0, 35.0	1.0, 43.0	0.0, 36.0
Previous Oral Nucleoside/Nucleotide Treatment[b]						
Yes	8 (22.9%)	3 (27.3%)	143 (26.2%)	74 (26.3%)	151 (26.0%)	77 (26.4%)
No	27 (77.1%)	8 (72.7%)	403 (73.8%)	207 (73.7%)	430 (74.0%)	215 (73.6%)
Previous Interferon Experience						
Yes	10 (28.6%)	4 (36.4%)	68 (12.5%)	24 (8.5%)	78 (13.4%)	28 (9.6%)
No	25 (71.4%)	7 (63.6%)	478 (87.5%)	257 (91.5%)	503 (86.6%)	264 (90.4%)
Cirrhosis History						
Yes	0	0	41 (10.3%)	24 (11.7%)	41 (9.8%)	24 (11.3%)
No	20 (100.0%)	7 (100.0%)	356 (89.7%)	182 (88.3%)	376 (90.2%)	189 (88.7%)
Indeterminate/Unknown	15	4	149	75	164	79

	Japan (N = 46)		Non-Japan (N = 827)		Overall (N = 873)	
	TAF 25mg (N = 35)	TDF 300mg (N = 11)	TAF 25mg (N = 546)	TDF 300mg (N = 281)	TAF 25mg (N = 581)	TDF 300mg (N = 292)
FibroTest Score						
N	35	11	531	271	566	282
Mean (SD)	0.30 (0.202)	0.31 (0.215)	0.35 (0.229)	0.33 (0.226)	0.34 (0.227)	0.32 (0.225)
Median	0.25	0.21	0.29	0.25	0.29	0.25
Q1, Q3	0.16, 0.46	0.16, 0.60	0.16, 0.48	0.14, 0.47	0.16, 0.48	0.14, 0.47
Min, Max	0.04, 0.84	0.11, 0.66	0.04, 0.98	0.03, 0.99	0.04, 0.98	0.03, 0.99
Fibrosis Stage by FibroTest Score						
0.00 - 0.48	30 (85.7%)	8 (72.7%)	402 (75.7%)	205 (75.6%)	432 (76.3%)	213 (75.5%)
0.49 - 0.74	3 (8.6%)	3 (27.3%)	86 (16.2%)	44 (16.2%)	89 (15.7%)	47 (16.7%)
0.75 - 1.00	2 (5.7%)	0	43 (8.1%)	22 (8.1%)	45 (8.0%)	22 (7.8%)
Missing	0	0	15	10	15	10
eGFR by CG (mL/min)						
N	35	11	546	281	581	292
Mean (SD)	110.2 (22.87)	121.6 (29.08)	114.0 (28.07)	112.2 (29.33)	113.7 (27.78)	112.5 (29.33)
Median	107.4	115.8	109.0	109.2	108.6	109.2
Q1, Q3	90.6, 133.2	99.0, 149.4	94.9, 128.4	93.0, 128.4	94.9, 128.4	93.0, 128.7
Min, Max	61.8, 154.8	86.4, 174.0	54.6, 235.8	39.6, 227.4	54.6, 235.8	39.6, 227.4
eGFR by CKD-EPI Creatinine (mL/min/1.73 m^2)						
N	35	11	546	281	581	292
Mean (SD)	108.1 (9.60)	112.2 (3.33)	107.8 (14.84)	106.2 (15.33)	107.8 (14.57)	106.4 (15.10)
Median	109.7	112.0	109.0	108.4	109.0	108.6
Q1, Q3	105.7, 113.9	110.7, 113.9	99.0, 118.6	96.6, 117.1	99.3, 118.0	97.0, 117.0
Min, Max	73.0, 120.3	107.0, 118.7	45.4, 140.9	38.0, 136.8	45.4, 140.9	38.0, 136.8

	Japan (N = 46)		Non-Japan (N = 827)		Overall (N = 873)	
	TAF 25mg (N = 35)	TDF 300mg (N = 11)	TAF 25mg (N = 546)	TDF 300mg (N = 281)	TAF 25mg (N = 581)	TDF 300mg (N = 292)
eGFR by CKD-EPI Cystatin C (mL/min/1.73 m^2)[c]						
N	35	11	292	151	327	162
Mean (SD)	124.4 (11.08)	132.1 (14.33)	121.1 (12.98)	119.7 (14.63)	121.4 (12.82)	120.5 (14.90)
Median	124.3	126.5	121.2	121.6	121.4	121.9
Q1, Q3	117.1, 132.5	122.8, 139.3	114.2, 129.8	112.1, 129.7	114.3, 129.9	112.9, 130.0
Min, Max	95.6, 145.1	115.1, 162.7	64.1, 158.4	45.2, 152.6	64.1, 158.4	45.2, 162.7
Proteinuria by Urinalysis (dipstick)						
Grade 0	35 (100.0%)	9 (81.8%)	503 (92.1%)	250 (89.0%)	538 (92.6%)	259 (88.7%)
Grade 1	0	2 (18.2%)	40 (7.3%)	29 (10.3%)	40 (6.9%)	31 (10.6%)
Grade 2	0	0	3 (0.5%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)	2 (0.7%)
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Diabetes Mellitus[d]						
Yes	2 (5.7%)	1 (9.1%)	28 (5.1%)	15 (5.3%)	30 (5.2%)	16 (5.5%)
No	33 (94.3%)	10 (90.9%)	518 (94.9%)	266 (94.7%)	551 (94.8%)	276 (94.5%)
Cardiovascular Disease[d]						
Yes	0	0	17 (3.1%)	9 (3.2%)	17 (2.9%)	9 (3.1%)
No	35 (100.0%)	11 (100.0%)	529 (96.9%)	272 (96.8%)	564 (97.1%)	283 (96.9%)
Hypertension[d]						
Yes	4 (11.4%)	1 (9.1%)	47 (8.6%)	28 (10.0%)	51 (8.8%)	29 (9.9%)
No	31 (88.6%)	10 (90.9%)	499 (91.4%)	253 (90.0%)	530 (91.2%)	263 (90.1%)
Hyperlipidemia[d]						
Yes	3 (8.6%)	0	39 (7.1%)	25 (8.9%)	42 (7.2%)	25 (8.6%)
No	32 (91.4%)	11 (100.0%)	507 (92.9%)	256 (91.1%)	539 (92.8%)	267 (91.4%)

AASLD = American Association for the Study of Liver Diseases
a 18 subjects changed HBeAg status from positive to negative at baseline from screening, including 1 subject in the TDF group in the Japan population.
b Previous oral nucleoside/nucleotide treatment status is categorized by 'Yes' or 'No' irrespective of treatment duration.
c Cystatin C is not required for subjects enrolled prior to Amendment 2.
d Diabetes mellitus, hypertension, cardiovascular disease, and hyperlipidemia were determined by medical history and/or concomitant medication.
Source: m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Interim Week 48 Japan-Specific Abbreviated Clinical Study Report Table 4-4

全体集団；ベースラインの耐性変異

ベースライン時に INNO-LiPA Multi-DR v2/v3 ハイブリダイゼーションアッセイ（PC-320-2009, Section 2.3.2）によって薬剤耐性変異が認められた被験者の割合を表 2.7.3 - 11 に示す。GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験の未治療の被験者のうち、各投与群の大部分の被験者から野生型ウイルスが検出された。未治療被験者では主要耐性変異の割合は低く（GS-US-320-0108 試験：TAF 群 1.3%及び TDF 群 1.8%、GS-US-320-0110 試験：TAF 群 1.8%及び TDF 群 2.7%）、それらの被験者のほとんどはラミブジン耐性株（LAM-R）又はアデホビル ピボキシル耐性株（ADV-R）であった。両試験とも既治療の被験者では、いずれの投与群でも大部分の被験者で野生型ウイルスが検出された。しかしながら、野生型ウイルスが検出された被験者の割合は、GS-US-320-0108 試験（TAF 群：90.0%、TDF 群：83.3%）の方が GS-US-320-0110 試験（TAF 群：76.6%、TDF 群：69.6%）と比較して高かった。両試験とも主要耐性変異が検出された被験者の割合は、既治療被験者の方が未治療被験者よりも高かった。既治療の被験者では、GS-US-320-0108 試験の TAF 群及び TDF 群のそれぞれ 8.3%及び 10%に、GS-US-320-0110 試験の TAF 群及び TDF 群のそれぞれ 18.2%及び 26.1%に主要耐性変異が認められ、ほとんどの被験者で LAM-R 又はエンテカビル耐性株（ETV-R）であった。

表 2.7.3 - 11　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: ベースライン時に特定の変異が認められた被験者の割合（最大の解析対象集団）

Mutation, n (%)	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)
Treatment-naive subjects[a]	**n = 225**	**n = 110**	**n = 444**	**n = 223**
Wild type	206 (91.5)	104 (94.5)	410 (92.3)	206 (92.4)
Mutant	19 (8.4)	6 (5.4)	34 (7.7)	17 (7.6)
Primary Resistance Mutation(s)[a]	3 (1.3)	2 (1.8)	8 (1.8)	6 (2.7)
LAM-R Mutation(s)	2 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.2)	2 (0.9)
ADV-R Mutation(s)	1 (0.4)	0	7 (1.6)	4 (1.8)
ETV-R Mutation(s)	0	0	0	0
LAM-R+ADV-R Mutation(s)	0	1 (0.9)	0	0
Other Mutations[a]	16 (7.1)	4 (3.6)	26 (5.9)	11 (4.9)
Treatment-experienced subjects[b]	**n = 60**	**n = 30**	**n = 137**	**n = 69**
Wild type	54 (90)	25 (83.3)	105 (76.6)	48 (69.6)
Mutant	6 (10)	5 (16.7)	32 (23.4)	21 (30.4)
Primary Resistance Mutation(s)[c]	5 (8.3)	3 (10)	25 (18.2)	18 (26.1)
LAM-R Mutation(s)	3 (5.0)	2 (6.7)	17 (12.4)	4 (5.8)
ADV-R Mutation(s)	0	0	2 (1.5)	5 (7.2)
ETV-R Mutation(s)	1 (1.7)	1 (3.3)	4 (2.9)	7 (10.1)
LAM-R+ADV-R Mutation(s)	1 (1.7)	0	2 (1.5)	2 (2.9)
Other Mutations[c]	1 (1.7)	2 (6.7)	7 (5.1)	3 (4.3)

ADV = adefovir dipivoxil; ETV = entecavir; LAM = lamivudine; -R = resistant
a　Treatment-naive subjects may have received up to 12 weeks of OAV treatment with any nucleoside or nucleotide analogue.
b　Treatment-experienced subjects received ≥ 12 weeks of previous treatment with any nucleoside or nucleotide analogue.
c　Primary resistance mutations and other mutations are defined in m2.7.2, Table 51.
Source: PC-320-2009: Section 3.2, Table 4 (Study GS-US-320-0108) and Section 4.2, Table 9 (Study GS-US-320-0110)

日本人集団；ベースラインの耐性変異

ベースライン時に HBV INNO-LiPA Multi-DR v2/v3 ハイブリダイゼーションアッセイを用いた評価で pol/RT 領域に耐性変異が認められた被験者の割合を、被験者集団別及び投与群別に表 2.7.3 - 12 に示す。

日本人集団では、大半の被験者（TAF 群 56 例中 52 例、TDF 群 17 例中 16 例）から野生型ウイルスが検出され、ベースライン時に pol/RT 領域の変異を認めた被験者はいなかった。野生型ウイルスの被験者の割合は投与群間で同程度であった（TAF 群 92.9%、TDF 群 94.1%）。野生型が検出された被験者の割合は、いずれの投与群でも OAV 未治療例（TAF 群 97.7%、TDF 群 100%）の方が OAV 既治療例（TAF 群 76.7%、TDF 群 75.0%）よりも高かった。

日本人集団では、ベースライン時に pol/RT 領域に耐性変異が認められた被験者は少なく（TAF 群 56 例中 4 例、TDF 群 17 例中 1 例）、その割合は投与群間で同程度であった（TAF 群 7.1%、TDF 群 5.9%）。いずれの投与群でも変異が認められた被験者の割合は、OAV 既治療例（TAF 群 23.1%、TDF 群 25.0%）の方が OAV 未治療例（TAF 群 2.3%、TDF 群 0%）よりも高かった。変異が認められた被験者 5 例のうち 4 例（80%）では HBV pol/RT 領域に主要耐性変異が認められた。いずれの投与群でも、HBV pol/RT 領域に主要耐性変異が検出された被験者はすべて OAV 既治療例であった。全体として、日本人 73 例のうち 2 例（2.7%）に LAM 耐性変異が認められた（TAF 群 3.6%、TDF 群 0%）。変異が認められた 5 例のうち残りの 1 例（20%）では HBV pol/RT 領域にその他の変異が認められた。

ベースライン時に pol/RT 領域に耐性変異が認められた割合は、非日本人集団及び全体集団とおおむね同程度であった。日本人集団の例数は非日本人及び全体集団に比べると少ないため、これらの解析結果の解釈には限界が伴う。

表 2.7.3 - 12　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験の統合解析: ベースライン時に検出された pol/RT 領域の耐性変異の割合

	Japan Population (N = 73)						Non-Japan Population (N = 1225)						Overall Population (N = 1298)					
	TAF 25 mg (N = 56)			TDF 300 mg (N = 17)			TAF 25 mg (N = 810)			TDF 300 mg (N = 415)			TAF 25 mg (N = 866)			TDF 300 mg (N = 432)		
	OAV Naive	OAV Exp.	Total	OAV Naive	OAV Exp.	Total	OAV Naive	OAV Exp.	Total	OAV Naive	OAV Exp.	Total	OAV Naive	OAV Exp.	Total	OAV Naive	OAV Exp.	Total
Total N	**43**	**13**	**56**	**13**	**4**	**17**	**626**	**184**	**810**	**320**	**95**	**415**	**669**	**197**	**866**	**333**	**99**	**432**
Resistance Mutation Category, n (%)																		
Wild type	42 (97.7)	10 (76.7)	52 (92.9)	13 (100)	3 (75.0)	16 (94.1)	574 (91.7)	149 (81.0)	723 (89.3)	297 (92.8)	70 (73.7)	367 (88.4)	616 (92.1)	159 (80.7)	775 (89.5)	310 (93.1)	73 (73.7)	383 (88.7)
Mutant	1 (2.3)	3 (23.1)	4 (7.1)	0	1 (25.0)	1 (5.9)	52 (8.3)	35 (19.0)	87 (10.7)	23 (7.2)	25 (26.3)	48 (11.6)	53 (7.9)	38 (19.3)	91 (10.5)	23 (6.9)	26 (26.3)	49 (11.3)
Primary Resistance[a]	0	3 (23.1)	3 (5.4)	0	1 (25.0)	1 (5.9)	11 (1.8)	27 (14.7)	38 (4.7)	8 (2.5)	20 (21.1)	28 (6.7)	11 (1.6)	30 (15.2)	41 (4.7)	8 (2.4)	21 (21.2)	29 (6.7)
LAM-R	0	2 (15.4)	2 (3.6)	0	0	0	3 (0.5)	18 (9.8)	21 (2.6)	3 (0.9)	6 (6.3)	9 (2.2)	3 (0.4)	20 (10.2)	23 (2.7)	3 (0.9)	6 (6.1)	9 (2.1)
ADV-R	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (5.9)	8 (1.3)	2 (1.1)	10 (1.2)	4 (1.3)	4 (4.2)	8 (1.9)	8 (1.2)	2 (1.0)	10 (1.2)	4 (1.2)	5 (5.1)	9 (2.1)
ETV-R	0	1 (7.7)	1 (1.8)	0	0	0	0	4 (2.2)	4 (0.5)	0	8 (8.4)	8 (1.9)	0	5 (2.5)	5 (0.6)	0	8 (8.1)	8 (1.9)
LAM-R+ ADV-R	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.6)	3 (0.4)	1 (0.3)	2 (2.1)	3 (0.7)	0	3 (1.5)	3 (0.3)	1 (0.3)	2 (2.0)	3 (0.7)
Other[a]	1 (2.3)	0	1 (1.8)	0	0	0	41 (6.5)	8 (4.3)	49 (6.0)	15 (4.7)	5 (5.3)	20 (4.8)	42 (6.3)	8 (4.1)	50 (5.8)	15 (4.5)	5 (5.1)	20 (4.6)

ADV = adefovir dipivoxil; ETV = entecavir; Exp = experienced; LAM = lamivudine; OAV = oral antiviral; -R = resistant; TAF= tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate

a　Primary resistance mutations and other mutations in HBV pol/RT are defined in Table 2.7.2 - 37

Source: PC-320-2010, Section 3.2, Table 4

3.2　第 3 相試験を通じた有効性の結果の比較

GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験の B 型慢性肝炎被験者における有効性の主要及び副次的評価項目の結果をそれぞれ 3.2.1 項及び 3.2.2 項に示す。主要評価項目の部分集団別解析の結果を 3.3 項に示す。

両試験ともに、最大の解析対象集団にはランダム割付けされ治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。割り付けた治療に基づき被験者を解析した。有効性の解析はすべて、最大の解析対象集団を対象に実施した。統計手法については試験ごとに解析計画書（SAP）（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Appendix 16.1.9, SAP; m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Appendix 16.1.9, SAP）並びに m5.3.5.3.1 TAF Week 48 ISE SAP に記載した。

3.2.1　主要有効性評価項目

全体集団

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 未満を達成した被験者の割合とした。

GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験における Week 48 時点の HBV DNA 量に関する結果を表 2.7.3 - 13 に示す。両試験ともに、最大の解析対象集団に対し Week 48 時点での M = F 法による解析を実施した結果、HBV DNA 抑制率は 2 投与群で同様であった。Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合は以下の通りである。

- **GS-US-320-0108 試験：**TAF 群 94.0%、TDF 群 92.9%；割合の差（層別調整済み）：1.8%、95% CI：−3.6%～7.2%
- **GS-US-320-0110 試験：**TAF 群 63.9%、TDF 群 66.8%；割合の差（層別調整済み）：−3.6%、95% CI：−9.8%～2.6%

両試験ともに、有効率の差（TAF 群 －TDF 群）の両側 95%CI の下限は事前に規定した−10%のマージンよりも大きかったことから、TAF の TDF に対する非劣性の主要評価項目が達成された。

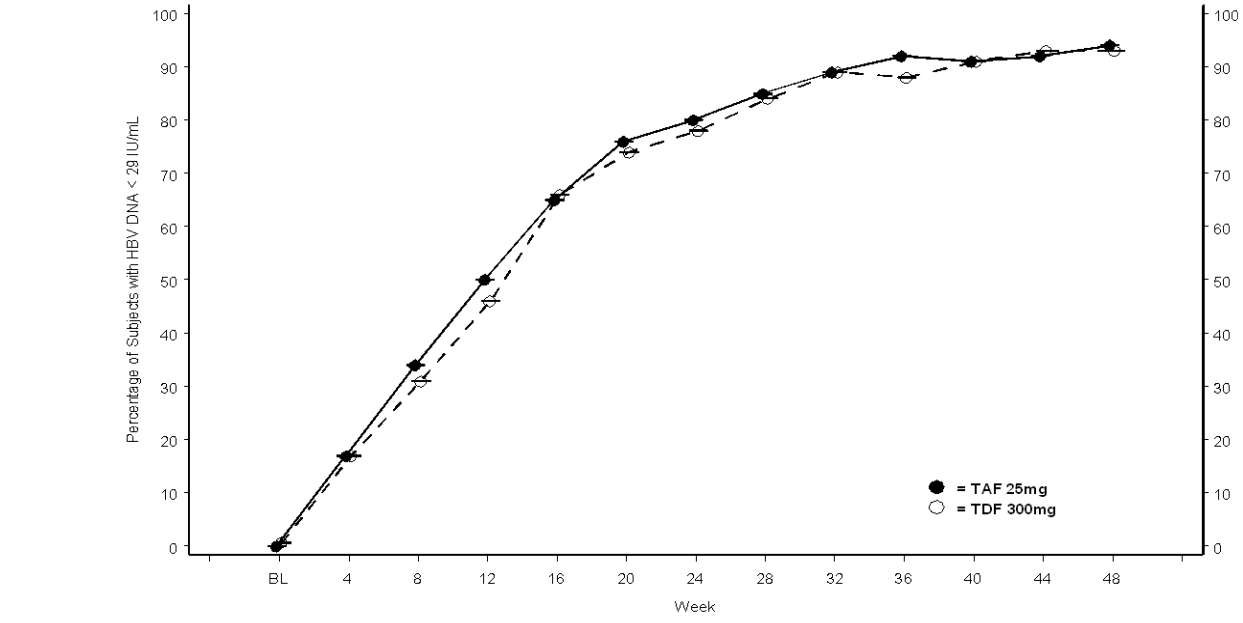
各来院時に血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合を図 2.7.3 - 1（GS-US-320-0108 試験）及び図 2.7.3 - 2（GS-US-320-0110 試験）に示す。両試験ともに、48 週間の間に HBV DNA 量 29 IU/mL 未満を達成した被験者の割合で評価すると、HBV DNA 減少の動態は投与群間で類似していた（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Figure 4.1 and Table 14.1; m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Figure 4.1 and Table 14.1）。

表 2.7.3 - 13　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 Day 322 and 363 (inclusive).
Source: TAF Week 48 ISE, Table 1

図 2.7.3 - 1　GS-US-320-0108 試験: 各来院時に血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者の割合、M = F 法（最大の解析対象集団）

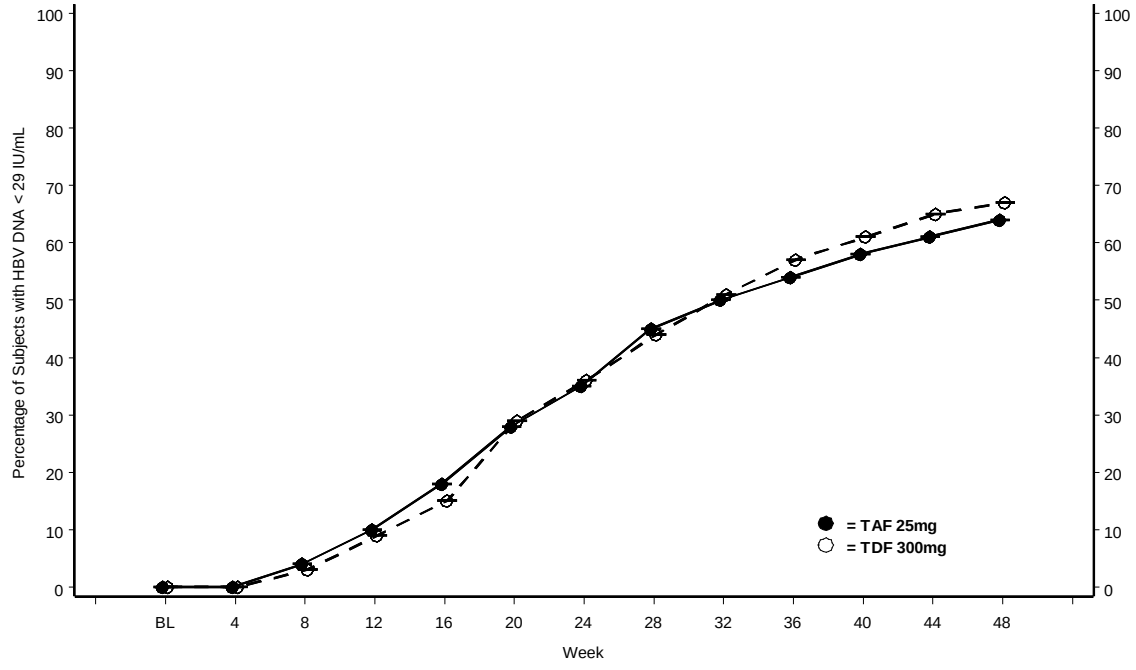


TAF 25mg (n=):	285	285	285	285	285	285	285	285	285	285	285	285	285
TDF 300mg (n=):	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140

BL = Baseline.
Data Extracted: Snapshot 01OCT2015
Source: .../s3200108/wk_48/version2/prog/t-dnac.sas v9.2 Output file: g-dnac-f.out 10NOV2015:14:29

Source: GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Figure 14.1

図 2.7.3 - 2　GS-US-320-0110 試験: 各来院時に血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者の割合、M = F 法（最大の解析対象集団）



	BL	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
TAF 25mg (n=):	581	581	581	581	581	581	581	581	581	581	581	581	581
TDF 300mg (n=):	292	292	292	292	292	292	292	292	292	292	292	292	292

BL = Baseline.
Data Extracted: Snapshot 17NOV2015
Source: .../s3200110/wk_48/version1/prog/t-dnac.sas v9.2 Output file: g-dnac-f.out 19NOV2015:08:57

Source: GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Figure 14.1

GS-US-320-0108 試験の日本人集団

GS-US-320-0108 試験の最大の解析対象集団における Week 48 時点での M = F 法に基づく HBV DNA 量の結果を、被験者集団別及び投与群別に表 2.7.3 - 14 に示す。

日本人集団の結果は、非日本人集団及び全体集団の結果と一致していた。日本人集団において、Week 48 時点の 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。

- TAF 群 95.2%、TDF 群 100.0%

日本人集団では、Week 48 に治療不成功と判断された TAF 群の 1 例（被験者番号：　013*　）が、Day 268 に Grade 1 の肝細胞癌（Day 253 に診断）の重篤な有害事象により治験薬の投与を中止し、本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR Appendix 16.2, Listing 3）。本被験者は、治験薬投与中止及び試験中止前の Week 12 から Week 36 までは完全に抑制（HBV DNA 量 29 IU/mL 未満）されていた（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Interim Week 48 Full CSR, Appendix 16.2, Listings 2 and 14）。

* 新薬承認情報提供時に置換え

表 2.7.3 - 14　GS-US-320-0108 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）

	Japan (N=27)		Non-Japan (N=398)		Overall (N=425)	
	TAF 25 mg (N=21)	TDF 300 mg (N=6)	TAF 25 mg (N=264)	TDF 300 mg (N=134)	TAF 25 mg (N=285)	TDF 300 mg (N=140)
Success						
HBV DNA < 29 IU/mL	20 (95.2%)	6 (100.0%)	248 (93.9%)	124 (92.5%)	268 (94.0%)	130 (92.9%)
Failure						
HBV DNA ≥ 29 IU/mL	0	0	7 (2.7%)	4 (3.0%)	7 (2.5%)	4 (2.9%)
Discontinued Study Drugs Due to Lack of Efficacy	0	0	0	0	0	0
Discontinued Study Drugs Due to AE/Death	1 (4.8%)	0	2 (0.8%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.7%)
Discontinued Study Drugs Due to Other Reasons[a]	0	0	6 (2.3%)	4 (3.0%)	6 (2.1%)	4 (2.9%)
Missing Data During Window but on Study Drugs	0	0	1 (0.4%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.7%)

The Week 48 window was between Days 322 and 363 (inclusive).
a 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, pregnancy, and study termination by sponsor.
Source: m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR Table 5-1

GS-US-320-0110 試験の日本人集団

GS-US-320-0110 試験の最大の解析対象集団における Week 48 時点での M = F 法に基づく HBV DNA 量の結果を、被験者集団別及び投与群別に表 2.7.3 - 15 に示す。

日本人集団で、Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合は、TAF 群の方が TDF 群より低かった。日本人集団では、Week 48 時点の 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。

- TAF 群 62.9%、TDF 群 81.8%

日本人集団では、Week 48 時点で効果不十分のために中止した TAF 群の 1 例（被験者　　074*　）が、治験薬投与中に HBV DNA 抑制を達成できず、Week 28 来院時の HBV DNA 量は 292,000,000 IU/mL であり、その後中止した（m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Interim Week 48 Full CSR, Appendix 16.2, Listing 15）。

日本人集団、非日本人集団及び全体集団を通じて、TAF 群と TDF 群の間に、Week 48 時点で HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合に差が認められた。日本人集団における TAF 群の結果は、非日本人集団及び全体集団と一致していた（それぞれ 62.9%、63.9%及び 63.9%）。しかし、TDF 群では、日本人集団での HBV DNA 量 29 IU/mL 未満の被験者の割合は、非日本人集団及び全体集団より高かった（それぞれ 81.8%、66.2%及び 66.8%）。

表 2.7.3 - 15　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）

	Japan (N = 46)		Non-Japan (N = 827)		Overall (N = 873)	
	TAF 25mg (N = 35)	TDF 300mg (N = 11)	TAF 25mg (N = 546)	TDF 300mg (N = 281)	TAF 25mg (N = 581)	TDF 300mg (N = 292)
Success						
HBV DNA < 29 IU/mL	22 (62.9%)	9 (81.8%)	349 (63.9%)	186 (66.2%)	371 (63.9%)	195 (66.8%)
Failure						
HBV DNA ≥ 29 IU/mL	12 (34.3%)	2 (18.2%)	171 (31.3%)	86 (30.6%)	183 (31.5%)	88 (30.1%)
Discontinued Study Drug Due to Lack of Efficacy	1 (2.9%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
Discontinued Study Drug Due to Adverse Event/Death[a]	0	0	6 (1.1%)	3 (1.1%)	6 (1.0%)	3 (1.0%)
Discontinued Study Drug Due to Other Reasons[b]	0	0	19 (3.5%)	6 (2.1%)	19 (3.3%)	6 (2.1%)
Missing Data During Window but on Study Drug	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

Week 48 window is between Day 322 and 363 (inclusive).
a　No deaths occurred in any subject on treatment. Subject 049* discontinued study drugs and died 3 days after the last dose (GS-US-320-0110 Interim Week 48 Full CSR, dated 21 December 2015, Appendix 16.2, Listing 26).
b　Discontinuation due to other reasons included subjects who prematurely discontinued study drug due to investigator's discretion, withdrew consent, lost to follow-up, noncompliance with study drug, protocol violation, and pregnancy.
Source: m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR Table 5-1

GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験の日本人集団に対する追加解析

それぞれの試験について、東アジア諸国（香港、日本、シンガポール、韓国及び台湾）の治験実施医療機関で組み入れられた被験者を併合した追加解析を実施し、Week 48 時点で血漿中 HBV DNA 量 29 IU/mL 未満を達成した被験者の割合を評価した。これらのデータを併合（東アジア）及び国別（香港、日本、韓国及び台湾）に表 2.7.3 - 16 に示す。シンガポールの国別解析については、シンガポールから TAF 第 3 相試験に組み入れられた被験者数が少なかったため実施しなかった（GS-US-320-0110 試験 9 例；GS-US-320-0108 試験については、シンガポールの治験実施医療機関なし）。

表 2.7.3 - 16　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の東アジア諸国別の割合、M = F 法に基づく（最大の解析対象集団）

	East Asia[a]		Japan		South Korea		Hong Kong		Taiwan	
	TAF 25 mg	TDF 300 mg	TAF 25 mg	TDF 300 mg	TAF 25 mg	TDF 300 mg	TAF 25 mg	TDF 300 mg	TAF 25 mg	TDF 300 mg
Number of subjects with HBV DNA < 29 IU/mL at Week 48, n/N (%)										
GS-US-320-0108	110/114 (96.5)	58/64 (90.6)	20/21 (95.2)	6/6 (100.0)	30/30 (100.0)	12/15 (80.0)	39/41 (95.1)	26/28 (92.9)	21/22 (95.5)	14/15 (93.3)
P-value[b]	0.053		NC		0.018		0.33		0.78	
GS-US-320-0110	208/287 (72.5)	110/145 (75.9)	22/35 (62.9)	9/11 (81.8)	89/120 (74.2)	40/53 (75.5)	56/71 (78.9)	40/50 (80.0)	39/54 (72.2)	20/29 (69.0)
P-value[b]	0.43		0.38		0.67		0.95		0.86	

NC = not calculable; TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate
The Week 48 window was between Days 322 and 363 (inclusive).
a　The East Asia region includes Hong Kong, Japan, Singapore, South Korea, and Taiwan.
b　P-value was from the Cochran-Mantel-Haenszel tests stratified by baseline HBV DNA categories and oral antiviral treatment status strata.
Source: GS-US-320-0108 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR, Section 11.1, Table 6; GS-US-320-0110 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR, Section 11.1, Table 6;
TAF Week 48 ISE, Request 7804 Tables 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, and 4.5

東アジアの被験者での追加解析の結果、各試験で、Week 48 時点の HBV DNA 量 29 IU/mL 未満の被験者の割合に関する TAF 群と TDF 群の差は、全体集団での結果により裏付けられた。

ベースラインの HBV DNA 量は、HBV DNA 抑制率を左右する重要な因子である。GS-US-320-0110 試験では、日本人集団でベースラインの HBV DNA 量が 8 $\log_{10}$ IU/mL 以上であった被験者の割合は、TAF 群の方が TDF 群より高かった（TAF 群 51.4%、TDF 群 27.3%）（m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR, Section 9）。このベースライン特性の不均衡が、日本人集団における Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満を達成した被験者の割合に関する両群間の差（TAF 群 62.9%、TDF 群 81.8%）に寄与した可能性が考えられる。一方、非日本人集団及び全体集団では、ベースラインの HBV DNA 量が 8 $\log_{10}$ IU/mL 以上であった被験者の割合（それぞれ TAF 群 46.5%、TDF 群 49.5%及び TAF 群 46.8%、TDF 群 48.6%）は、日本人集団に比べて均衡がとれており、これら非日本人集団及び全体集団では、Week 48 時点で HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合は、TAF 群と TDF 群で同様であった。

3.2.2　副次的有効性評価項目

3.2.2.1　HBV DNA 量の解析

両試験でのウイルス抑制率（HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者）を Week 48 時点の検出の有無別に表 2.7.3 - 17 に示す（「検出せず；Target Not Detected」はより完全なウイルス抑制を示す）。GS-US-320-0108 試験では、Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満（検出せず）

であった被験者の割合は TAF 群の方が TDF 群よりも数値的に高かった（M = F 法）。
GS-US-320-0110 試験では、Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満（検出せず）であった被験者の割合は TAF 群と TDF 群で等しかった（M = F 法）。両試験とも群間差は統計的に有意ではなかった。

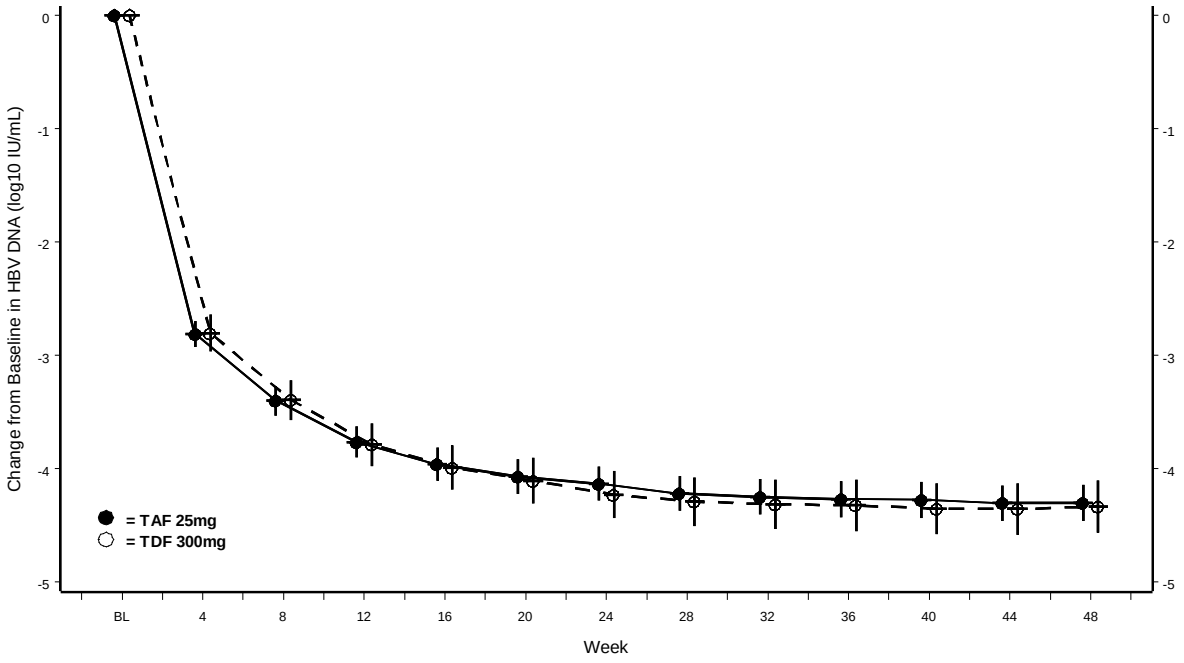
表 2.7.3 - 17　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合、M = F 法（最大の解析対象集団）

	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	268/285 (94.0%)	130/140 (92.9%)	371/581 (63.9%)	195/292 (66.8%)
< 29 IU/mL Target Not Detected	60/285 (21.1%)	24/140 (17.1%)	18/581 (3.1%)	9/292 (3.1%)
< 29 IU/mL Target Detected	208/285 (73.0%)	106/140 (75.7%)	353/581 (60.8%)	186/292 (63.7%)
95% CI	90.6% to 96.5%	87.3% to 96.5%	59.8% to 67.8%	61.1% to 72.2%
p-value	0.47		0.25	

The denominator for percentages is based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
P-value, proportion difference, and 95% CI were based on a dichotomized response: suppression (HBV DNA < 29 IU/mL) or failure (HBV DNA ≥ 29 IU/mL or missing. P-values are for the comparisons of HBV DNA < 29 IU/mL.
Source: GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 14.1; GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 14.1

HBV DNA 量のベースラインからの変化量を観測値（欠測値は除外した）に基づき、来院時別に図 2.7.3 - 3（GS-US-320-0108 試験）及び図 2.7.3 - 4（GS-US-320-0110 試験）に示した。HBV DNA 量は投与開始から最初の 4 週間に速やかに減少し、Week 48 まで減少を続けた（GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 18; GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 18）。
GS-US-320-0108 試験では、24 週までの HBV DNA 量（log_{10} IU/mL）の減少の程度は両群で同様であった。Week 48 時点の HBV DNA 量のベースラインからの平均［標準偏差（SD）］変化量は TAF 群が−4.30（1.295）log_{10} IU/mL、TDF 群が−4.33（1.316）log_{10} IU/mL であった。また、GS-US-320-0110 試験でも、24 週までの HBV DNA 量の減少の程度は両群で同様であった。Week 48 時点の HBV DNA 量のベースラインからの平均（SD）変化量は TAF 群が−5.75（1.310）log_{10} IU/mL、TDF 群が−5.83（1.427）log_{10} IU/mL であった。

図 2.7.3 - 3　GS-US-320-0108 試験: 各来院時の HBV DNA 量（log_{10} IU/mL）のベースラインからの平均変化量及びその 95%CI、観測値（最大の解析対象集団）



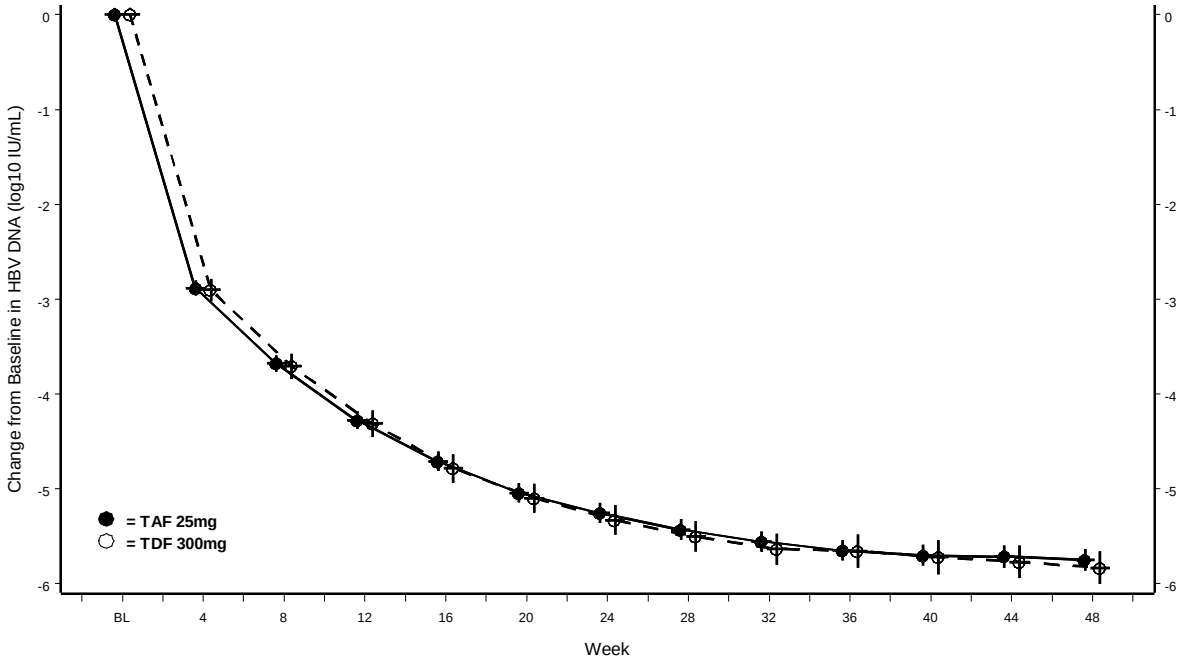
TAF 25mg (n=):	285	281	280	279	281	279	281	275	277	276	274	274	275
TDF 300mg (n=):	140	139	138	135	137	137	134	134	133	131	134	134	134

BL = Baseline.
HBV DNA values below the the lower limit of quatification (LLOQ) are imputed as 28 IU/mL (or 1.45 log10 IU/mL) for analysis purpose.

Data Extracted: Snapshot 01OCT2015
Source: .../s3200108/wk_48/version2/prog/t-effchg.sas v9.2 Output file: g-effchg-dna.out 10NOV2015:14:34

Source: GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Figure 6

図 2.7.3 - 4　GS-US-320-0110 試験: 各来院時の HBV DNA 量（log_{10} IU/mL）のベースラインからの平均変化量及びその 95%CI、観測値（最大の解析対象集団）



TAF 25mg (n=):	581	575	572	568	565	568	563	563	560	558	554	547	554
TDF 300mg (n=):	292	287	285	284	284	283	282	281	280	277	282	280	283

BL = Baseline.
HBV DNA values below the the lower limit of quatification (LLOQ) are imputed as 28 IU/mL (or 1.45 log10 IU/mL) for analysis purpose.

Data Extracted: Snapshot 17NOV2015
Source: .../s3200110/wk_48/version1/prog/t-effchg.sas v9.2 Output file: g-effchg-dna.out 19NOV2015:09:00

Source: GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Figure 6

3.2.2.2　　生化学的解析

全体集団

両試験においてWeek 48 時点にALT正常化が認められた被験者の割合を表 2.7.3 - 18 に示す。中央検査機関の基準[1]及びAASLDの基準（基準範囲：男性 30 U/L以下、女性 19 U/L以下{26899},

[1] 中央検査機関での ALT の ULN は以下の通りである。18 歳以上 69 歳未満の男性：43 U/L 以下、69 歳以上の男性 : 35 U/L 以下、18 歳以上 69 歳未満の女性 : 34 U/L 以下、69 歳以上の女性 : 32 U/L 以下

{37770}）によるALT正常化を達成した被験者の割合をそれぞれ図 2.7.3 - 5 及び図 2.7.3 - 7（GS-US-320-0108 試験）並びに図 2.7.3 - 6 及び図 2.7.3 - 8（GS-US-320-0110 試験）に示す。

GS-US-320-0108 試験では、中央検査機関の基準に基づく ALT 正常化が認められた（ベースラインで ULN 超の ALT が Week 48 時点で基準範囲内）被験者の割合は、Week 4 から Week 48 までのすべての測定時点において TAF 群の方が TDF 群よりも数値的に高かった。最大の解析対象集団を用いた M = F 法による評価では、Week 48 時点に ALT 正常化が認められた被験者の割合について 2 群間の差は統計的に有意ではなかった。AASLD の基準に基づくと、M = F 法を用いた場合、ALT 正常化が認められた被験者の割合は、Week 8 以降のすべての測定時点において TAF 群の方が TDF 群よりも有意に高かった。

GS-US-320-0110 試験では、中央検査機関の基準に基づく ALT 正常化が認められた被験者の割合は、Week 8 から Week 48 までのすべての測定時点において TAF 群の方が TDF 群よりも数値的に高かった。最大の解析対象集団を用いた M = F 法による評価では、Week 48 時点に ALT 正常化が認められた被験者の割合について 2 群間の差は統計的に有意ではなかった。AASLD の基準に基づくと、M = F 法を用いた場合、ALT 正常化が認められた被験者の割合は、Week 8 から Week 48 までのすべての測定時点において TAF 群の方が TDF 群よりも有意に高かった。

全体として、Week 48 時点で ALT 正常化が認められた被験者の割合は、中央検査機関の基準に基づくと GS-US-320-0108 試験の方が GS-US-320-0110 試験よりも高く、AASLD の基準に基づくと試験間で同程度であった。

表 2.7.3 - 18　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点に ALT 正常化が認められた被験者の割合、M = F 法（最大の解析対象集団のうち、ベースラインの ALT が ULN を上回った被験者）

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

a　Central laboratory ULN for ALT are as follows: ≤ 43 U/L for males aged 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.

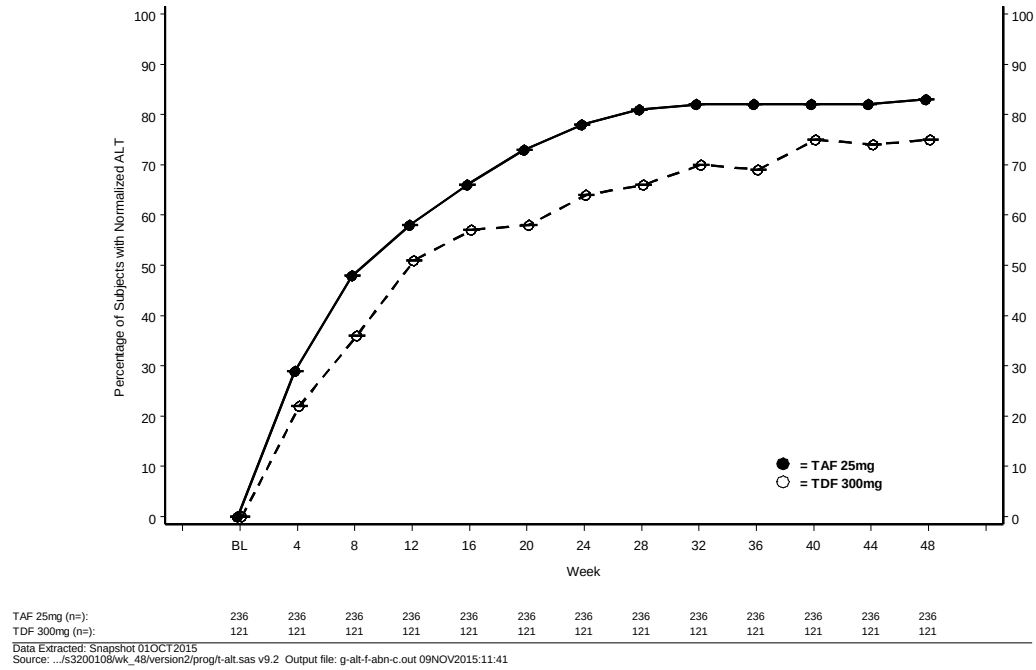
b　AASLD ULN for ALT criteria are as follows: ≤ 30 U/L for males and ≤ 19 U/L for females.

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

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 oral antiviral treatment status strata.

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

図 2.7.3 - 5　GS-US-320-0108 試験: 中央検査機関の基準で各来院時に ALT 正常化が認められた被験者の割合、M = F 法（最大の解析対象集団）

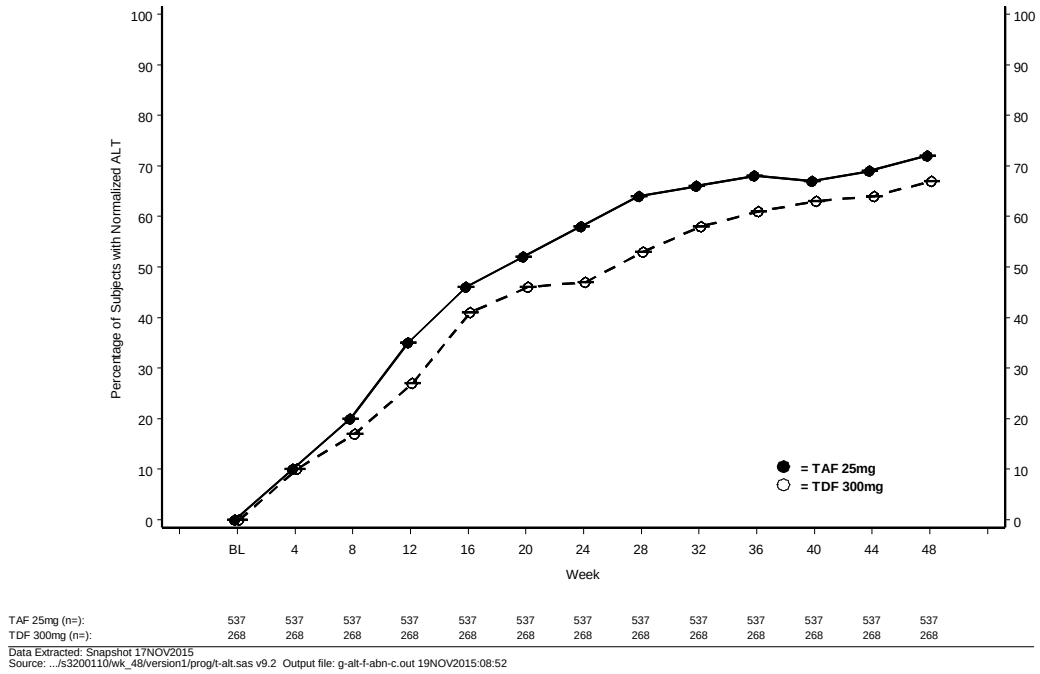


TAF 25mg (n=):	236	236	236	236	236	236	236	236	236	236	236	236	236
TDF 300mg (n=):	121	121	121	121	121	121	121	121	121	121	121	121	121

Data Extracted: Snapshot 01OCT2015
Source: .../s3200108/wk_48/version2/prog/t-alt.sas v9.2 Output file: g-alt-f-abn-c.out 09NOV2015:11:41

Source: GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Figure 8.1

図 2.7.3 - 6　GS-US-320-0110 試験: 中央検査機関の基準で各来院時に ALT 正常化が認められた被験者の割合、M = F 法（最大の解析対象集団）

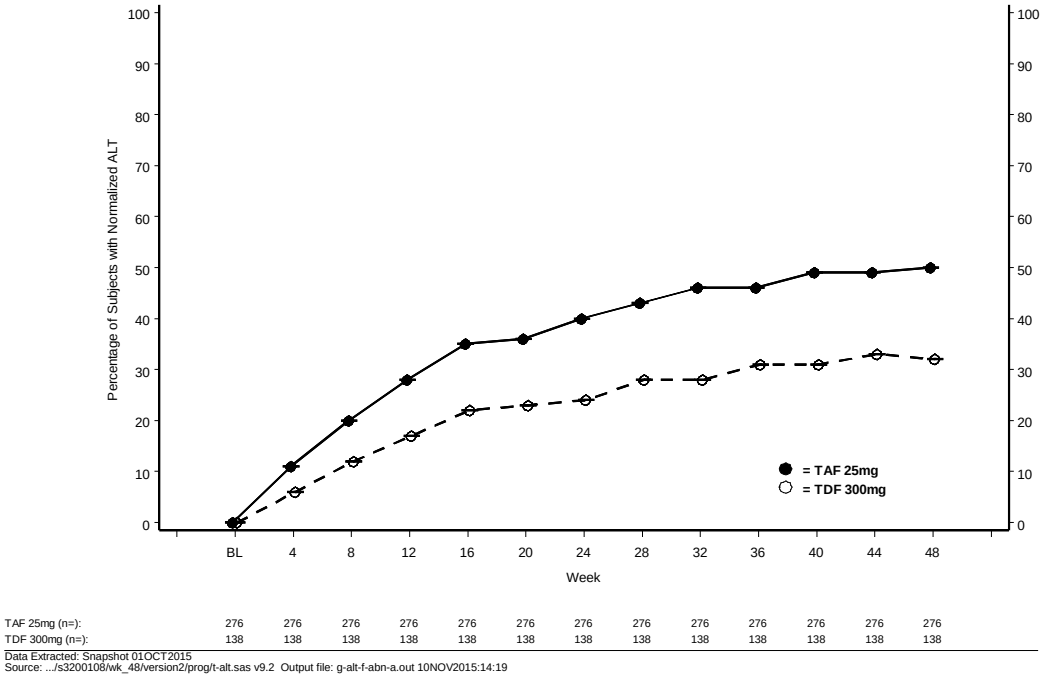


TAF 25mg (n=):	537	537	537	537	537	537	537	537	537	537	537	537	537
TDF 300mg (n=):	268	268	268	268	268	268	268	268	268	268	268	268	268

Data Extracted: Snapshot 17NOV2015
Source: .../s3200110/wk_48/version1/prog/t-alt.sas v9.2 Output file: g-alt-f-abn-c.out 19NOV2015:08:52

Source: GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Figure 8.1

図 2.7.3 - 7　GS-US-320-0108 試験: AASLD の基準で各来院時に ALT 正常化が認められた被験者の割合、M = F 法（最大の解析対象集団）

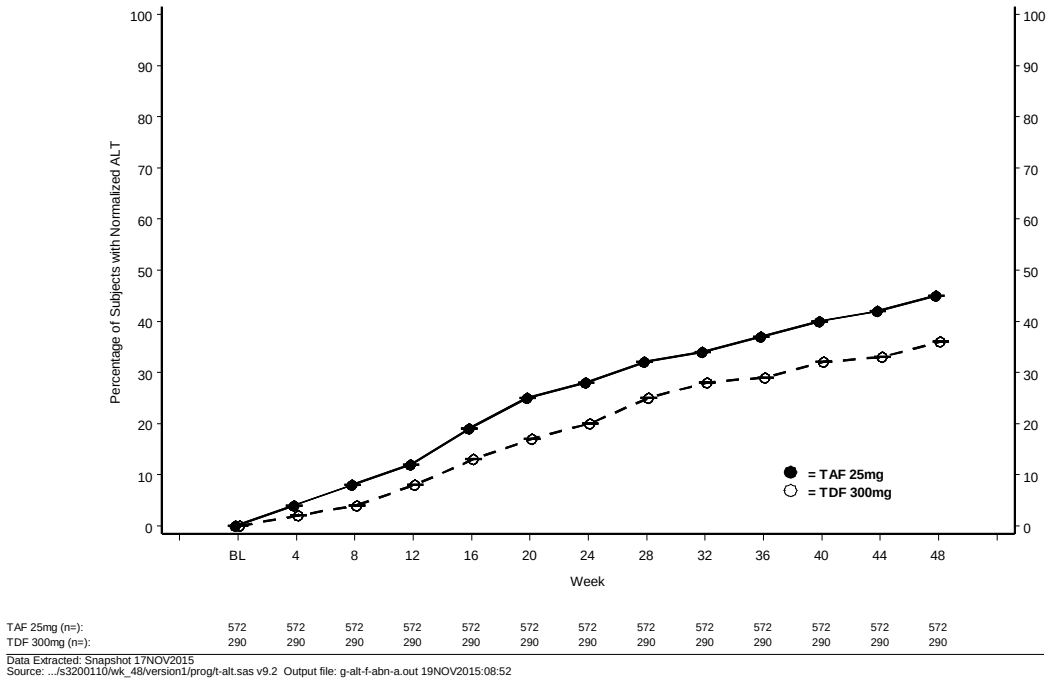


TAF 25mg (n=):	276	276	276	276	276	276	276	276	276	276	276	276	276
TDF 300mg (n=):	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138

Data Extracted: Snapshot 01OCT2015
Source: .../s3200108/wk_48/version2/prog/t-alt.sas v9.2 Output file: g-alt-f-abn-a.out 10NOV2015:14:19

Source: GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Figure 8.2

図 2.7.3 - 8　GS-US-320-0110 試験: AASLD の基準で各来院時に ALT 正常化が認められた被験者の割合、M = F 法（最大の解析対象集団）



Source: GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Figure 8.2

Week 48 時点の ALT の平均値は、各試験の投与群間及び 2 試験間で同様であった。GS-US-320-0108 試験では、Week 48 時点の ALT の平均値（SD）は TAF 群で 28.0（15.84）U/L 及び TDF 群で 33.0（17.79）U/L であった。ALT のベースラインから Week 48 までの平均（SD）変化量は、TAF 群で−66.8（90.58）U/L 及び TDF 群で−62.4（84.85）U/L であった（p = 0.68）（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 24）。GS-US-320-0110 試験では、Week 48 時点の ALT の平均値（SD）は TAF 群で 33.1（23.47）U/L 及び TDF 群で 38.1（28.19）U/L であった。ALT のベースラインから Week 48 までの平均（SD）変化量は、TAF 群で−84.4（110.16）U/L 及び TDF 群で−84.2（127.19）U/L であった（p = 0.95）（m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 24）。

GS-US-320-0108 試験の日本人集団

Week 48 時点で ALT 正常化を達成した被験者の割合を、被験者集団別及び投与群別に表 2.7.3 - 19 に示す。

日本人集団では、中央検査機関の基準に基づく ALT 正常化（ベースラインで ULN 超の ALT が Week 48 時点で基準範囲内）を達成した被験者の割合は、Week 8 から Week 36 までは TAF 群の方が TDF 群よりも数値的に高く、Week 40 から Week 48 までは TAF 群の方が TDF 群よりも数値的に低かった（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR Table 9）。M = F 法に基づく評価で、Week 48 時点に ALT 正常化を達成した被験者の割合は以下のとおりであった。

- TAF 群 93.8%、TDF 群 100.0%

日本人集団では、Week 48 時点で ALT 正常化（中央検査機関の基準に基づく）を達成しなかった TAF 群の 1 例（被験者番号：　049*　）が Grade 1 の肝細胞癌（Day 253 に診断）の重篤な有害事象により Day 268 に治験薬の投与を中止し、本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR Appendix 16.2, Listing 3）。本被験者では、治験薬投与中止及び試験中止前の Week 12 から Week 36 までの各来院時には ALT 正常化が認められていた（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Interim Week 48 Full CSR, Appendix 16.2, Listings 2 and 33.4）。

日本人集団では、AASLD の基準に基づく ALT 正常化（基準範囲：男性 30 U/L 以下、女性 19 U/L 以下{26899}, {37770}）が認められた被験者の割合は、Week 16 から Week 48 までのすべての時点で TAF 群の方が TDF 群よりも数値的に高かった（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR 11.1, Adhoc Table 7804.1）。M = F 法に基づく評価で、Week 48 時点に ALT 正常化を達成した被験者の割合は以下のとおりであった。

- TAF 群 70.0%、TDF 群 50.0%

Week 48 時点で ALT 正常化を達成した被験者の割合に関して、日本人集団、非日本人集団及び全体集団で差が認められた。ALT 正常化（中央検査機関の基準に基づく）を達成した被験者の割合は、日本人集団では TAF 群の方が TDF 群よりも数値的に低かった（TAF 群 93.8%、TDF 群 100.0%）が、非日本人集団及び全体集団では、TAF 群の方が TDF 群よりも数値的に高かった（非日本人集団：TAF 群 82.3%、TDF 群 74.1%、全体集団：TAF 群 83.1%、TDF 群 75.2%）。AASLD の基準に基づくと、日本人集団で ALT 正常化を達成した被験者の割合は、TAF 群の方が TDF 群よりも数値的に高く（TAF 群 70.0%、TDF 群 50.0%）、これは非日本人集団（TAF 群 48.0%、TDF 群 31.1%）及び全体集団（TAF 群 49.6%、TDF 群 31.9%）と一致していた。また、Week 48 時点で ALT 正常化（中央検査機関又は AASLD のいずれかの基準に基づく）を達成した被験者の割合は、いずれの投与群で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。

* 新薬承認情報提供時に置換え

表 2.7.3 - 19　GS-US-320-0108 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のうち、ベースラインの ALT が ULN を上回った被験者）

	Japan		Non-Japan		Overall	
	TAF 25 mg	**TDF 300 mg**	**TAF 25 mg**	**TDF 300 mg**	**TAF 25 mg**	**TDF 300 mg**
Normalized ALT (Central Laboratory)						
Week 48	15/16 (93.8%)	5/5 (100.0%)	181/220 (82.3%)	86/116 (74.1%)	196/236 (83.1%)	91/121 (75.2%)
Normalized ALT (AASLD)						
Week 48	14/20 (70.0%)	3/6 (50.0%)	123/256 (48.0%)	41/132 (31.1%)	137/276 (49.6%)	44/138 (31.9%)

AASLD = American Association for the Study of Liver Disease
Source: m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR Table 5-2

GS-US-320-0110 試験の日本人集団

Week 48 時点で ALT 正常化を達成した被験者の割合を、被験者集団別及び投与群別に表 2.7.3 - 20 に示す。

日本人集団では、中央検査機関の基準に基づく ALT 正常化（ベースラインで ULN 超の ALT が Week 48 時点で基準範囲内）を達成した被験者の割合は、Week 4 から Week 48 までのすべての時点で TAF 群の方が TDF 群よりも数値的に高かった (m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR Table 9)。M = F 法に基づく評価で、Week 48 時点に ALT 正常化を達成した被験者の割合は以下のとおりであった。

- TAF 群 84.8%、TDF 群 70.0%

日本人集団では、AASLD の基準に基づく ALT 正常化（基準範囲 : 男性 30 U/L 以下、女性 19 U/L 以下{26899}, {37770}）が認められた被験者の割合は、Week 12 から Week 48 までのすべての時点で TAF 群の方が TDF 群よりも数値的に高いか、両群間で同様であった（m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR, Adhoc Table 7804.2）。M = F 法に基づく評価で、Week 48 時点に ALT 正常化を達成した被験者の割合は以下のとおりであった。

- TAF 群 54.3%、TDF 群 54.5%

Week 48 時点で ALT 正常化を達成した被験者の割合に関して、日本人集団、非日本人集団及び全体集団で差が認められた。Week 48 時点で ALT 正常化（中央検査機関の基準範囲に基づく）を達成した被験者の割合は、3 つの被験者集団のいずれにおいても、TAF 群の方が TDF 群より数値的に高かった。しかし、3 つの集団間で、TAF 群と TDF 群との間の割合の差の程度にばらつきがみられ、Week 48 時点で ALT 正常化を達成した TAF 群及び TDF 群の被験者の割合は、日本人集団（TAF 群 84.8%、TDF 群 70.0%）の方が非日本人集団（TAF 群 70.6%、TDF 群 66.7%）及び全体集団（TAF 群 71.5%、TDF 群 66.8%）より数値的に高かった。日本人集団において、Week 48 時点に ALT 正常化（AASLD 基準に基づく）を達成した被験者の割合は、各群間で同様であった（TAF 群 54.3%、TDF 群 54.5%）。一方、ALT 正常化を達成した被験者の割合は、非日本人集団（TAF

群 44.3%、TDF 群 35.5%）及び全体集団（TAF 群 44.9%、TDF 群 36.2%）では、TAF 群の方が TDF 群より数値的に高かった。また、Week 48 時点で 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、いずれの投与群で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。

表 2.7.3 - 20　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のうち、ベースラインの ALT が ULN を上回った被験者）

	Japan		Non-Japan		Overall	
	TAF 25 mg	**TDF 300 mg**	**TAF 25 mg**	**TDF 300 mg**	**TAF 25 mg**	**TDF 300 mg**
Normalized ALT (Central Laboratory)						
Week 48	28/33 (84.8%)	7/10 (70.0%)	356/504 (70.6%)	172/258 (66.7%)	384/537 (71.5%)	179/268 (66.8%)
Normalized ALT (AASLD)						
Week 48	19/35 (54.3%)	6/11 (54.5%)	238/537 (44.3%)	99/279 (35.5%)	257/572 (44.9%)	105/290 (36.2%)

AASLD = American Association for the Study of Liver Diseases
Source: m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR Table 5-2

3.2.2.3　血清学的解析

全体集団

GS-US-320-0108 試験では、Week 48 までに HBs 抗原消失が認められた被験者はいずれの投与群でも認められなかった（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Tables 20.1 and 20.2）。GS-US-320-0110 試験では、TAF 群の 4 例（0.7%）及び TDF 群の 1 例（0.3%）において Week 48 までに HBs 抗原消失が認められた（m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Tables 20.1 and 20.2）。これら TAF 群の 4 例のうち 3 例には HBs 抗原セロコンバージョンが Week 48 に認められたが、TDF 群では Week 48 に HBs 抗原セロコンバージョンが認められた被験者はいなかった（m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 18）。HBs 抗原消失に至った TAF 群の被験者 4 例はすべて男性で、年齢が 30～43 歳、3 例がアジア人（すべてインド人）、1 例が白人、3 例が HBV ジェノタイプ D、1 例が HBV ジェノタイプ A であった。HBs 抗原消失に至った TDF 群の 1 例は 22 歳のアジア人男性（インド人）で、HBV ジェノタイプ A であった。これらの結果は GS-US-174-0103 試験の TDF によるデータと類似していた{30681}。

GS-US-320-0110 試験では、Week 48 時点に HBe 抗原消失又は HBe 抗体陽性へのセロコンバージョンが認められた被験者の割合についても評価した。そのデータを表 2.7.3 - 21 に示す。TAF 群及び TDF 群でそれぞれ 78 例（13.8%）及び 34 例（11.9%）において、Week 48 時点に HBe 抗原消失

が認められた。Week 48 時点に HBe 抗原セロコンバージョンが認められた被験者は、TAF 群及び TDF 群でそれぞれ 58 例（10.3%）及び 23 例（8.1%）であった。

表 2.7.3 - 21　GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点に HBe 抗原消失又はセロコンバージョンが認められた被験者の割合、M = F 法（血清学的評価の可能な最大の解析対象集団）

	GS-US-320-0110			
	TAF 25 mg (N = 565)	TDF 300 mg (N = 285)	TAF 25 mg vs TDF 300 mg	
			p-value	Prop Diff (95% CI)
HBeAg Loss, n (%)	78/565 (13.8%)	34/285 (11.9%)	0.47	1.8% (−3.0% to 6.5%)
HBeAg Seroconversion, n (%)	58/565 (10.3%)	23/285 (8.1%)	0.32	2.1% (−2.0% to 6.3%)

P-values were from the Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by baseline HBV DNA categories and oral antiviral treatment status.
Differences 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 oral antiviral treatment status strata.
Serologically Evaluable Full Analysis Set for HBeAg loss/seroconversion included subjects who were HBeAg positive and HBeAb negative/missing at baseline.
HBeAg loss was defined as changes from HBeAg-positive at baseline to HBeAg-negative at a postbaseline visit with baseline anti-HBe negative/missing.
HBeAg seroconversion was defined as HBeAg loss and anti-HBe change from negative/missing at baseline to positive at a postbaseline visit.
Source: GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 19.1

GS-US-320-0110 試験の日本人集団

HBs 抗原消失及びセロコンバージョン：

日本人集団では、いずれの投与群でも Week 48 までに HBs 抗原消失に至った被験者は認められなかった（m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Interim Week 48 Full CSR, Appendix 16.2, Listing 18）。

HBe 抗原消失及びセロコンバージョン：

最大の解析対象集団のうち血清学的評価が可能な集団において、Week 48 時点で 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を、被験者集団別及び投与群別に表 2.7.3 - 22 に示す。

日本人集団では、Week 48 時点で TAF 群の 8.6%（3 例）に HBe 抗原消失がみられ、2.9%（1 例）が HBe 抗原のセロコンバージョンを達成した。TDF 群では HBe 抗原消失がみられた被験者はいなかった。

GS-US-320-0110 試験の日本人集団、非日本人集団及び全体集団間で、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差が認められた。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は、日本人集団、特にそのうち TDF 群では（HBe 抗原消失：TAF 群 8.6%、TDF 群 0%；HBe 抗原のセロコンバージョン：TAF 群 2.9%、TDF 群 0%）、非日本人集団（HBe 抗原消失：TAF 群 14.2%、TDF 群 12.4%；HBe 抗原の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 抗原のセロコンバージョン：TAF 群 10.3%、TDF 群 8.1%）と比較して低かった。

表 2.7.3 - 22　GS-US-320-0110 試験: 各来院時に HBe 抗原消失／セロコンバージョンが認められた被験者の割合、M = F 法（血清学的評価が可能な最大の解析対象集団）

	Japan (N = 45)		Non-Japan (N = 805)		Overall (N = 850)	
	TAF 25mg (N = 35)	TDF 300mg (N = 10)	TAF 25mg (N = 530)	TDF 300mg (N = 275)	TAF 25mg (N = 565)	TDF 300mg (N = 285)
HBeAg Loss[a]						
Week 48	3/35 (8.6%)	0/10	75/530 (14.2%)	34/275 (12.4%)	78/565 (13.8%)	34/285 (11.9%)
HBeAg Seroconversion[b]						
Week 48	1/35 (2.9%)	0/10	57/530 (10.8%)	23/275 (8.4%)	58/565 (10.3%)	23/285 (8.1%)

a　HBeAg loss is defined as changes from HBeAg positive at baseline to HBeAg negative at a postbaseline with baseline HBeAb negative/missing.
b　HBeAg seroconversion is defined as HBeAg loss and HBeAb changes from negative/missing at baseline to positive at a postbaseline visit.
Serologically Evaluable Full Analysis Set for HBeAg loss/seroconversion includes subjects with HBeAg positive and HBeAb negative/missing at baseline.
Source: m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Interim Week 48 Japan-Specific Abbreviated Clinical Study Report Table 5-3

3.2.2.4　線維化に関する解析

全体集団

最大の解析対象集団における FibroTest スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3 - 23 に示す。

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（SD）は、TAF 群でそれぞれ 0.43（0.223）及び 0.34（0.227）、TDF 群でそれぞれ 0.45（0.229）及び 0.32（0.225）であった。ベースライン時の平均 FibroTest スコアは、肝線維化の程度を予測する Metavir ステージ F0～F1（線維化なし～軽度の線維化）に相当した。

GS-US-320-0108 試験では、Week 48 での FibroTest スコアの平均値（SD）が両群ともに低下したが、低下の幅は TAF 群が−0.05（0.108）であり、TDF 群の−0.03（0.131）と比較して大きかった［最小二乗平均（LSM）の差：−0.03、95% CI：−0.05～0.00、p = 0.028］。

GS-US-320-0110 試験では、Week 48 時点の FibroTest スコアの平均値（SD）は両群ともに低下したが、低下の幅は TAF 群が−0.07（0.127）であり、TDF 群の−0.04（0.121）と比較して大きかった（LSM の差：−0.03、95% CI：−0.04～−0.01、p = 0.007）。

両試験で認められた FibroTest スコアの平均値の変化と、肝組織像の短期的（48 週間）な改善との関連について、その臨床的意義は不明である。

表 2.7.3 - 23　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点における FibroTest スコア及びベースラインからの変化量（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)**
Baseline				
N	280	139	566	282
Mean (SD)	0.43 (0.223)	0.45 (0.229)	0.34 (0.227)	0.32 (0.225)
Median	0.41	0.42	0.29	0.25
Q1, Q3	0.26, 0.58	0.27, 0.62	0.16, 0.48	0.14, 0.47
Min, Max	0.05, 0.97	0.04, 0.97	0.04, 0.98	0.03, 0.99
Difference in Least Squares Means (95% CI)	−0.01 (−0.06 to 0.03)		0.02 (−0.02 , 0.05)	
p-value	0.53		0.31	
Week 48				
N	275	135	552	282
Mean (SD)	0.38 (0.213)	0.42 (0.212)	0.27 (0.200)	0.28 (0.218)
Median	0.35	0.38	0.21	0.21
Q1, Q3	0.20, 0.51	0.25, 0.60	0.12, 0.37	0.11, 0.40
Min, Max	0.00, 0.97	0.05, 0.89	0.00, 0.91	0.00, 0.93
Change at Week 48				
N	271	134	537	274
Mean (SD)	−0.05 (0.108)	−0.03 (0.131)	−0.07 (0.127)	−0.04 (0.121)
Median	−0.04	−0.01	−0.05	−0.04
Q1, Q3	−0.12, 0.01	−0.09, 0.05	−0.12, -0.01	−0.10, 0.02
Min, Max	−0.40, 0.23	−0.61, 0.26	−069, 0.27	−0.65, 0.46
Difference in Least Squares Means (95% CI)	−0.03 (−0.05 to 0.00)		−0.03 (−0.04 , −0.01)	
p-value	0.028		0.007	

P-value, difference in least squares means, and its 95% CI were from analysis of variance model with baseline HBV DNA categories, oral antiviral treatment status, and treatment group as fixed effects in the model.
Source: GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 25; GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 25

Week 48 時点の FibroTest スコアに基づく線維化の程度のベースラインからの推移を表 2.7.3 - 24 に要約した。表 2.7.3 - 24 に示す FibroTest スコアの 3 つの分類は、Metavir スコアシステムによる分類と次のように相関する：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：中等度又は重度の線維化）、0.75～1.00（Metavir F4：肝硬変）{18286}, {28154}。両試験ともに、Week 48 時点の FibroTest スコアでのベースラインからの線維化の程度の推移は 2 群間で類似していた。

GS-US-320-0108 試験では、ベースライン時のスコアが 0.75 以上（Metavir F4 に相当）かつデータが利用可能であった TAF 群 29 例及び TDF 群 20 例のうち、それぞれ 15 例（51.7%）及び 11 例（55.0%）は Week 48 時点の FibroTest スコアが 0.75 未満であった。同様に、GS-US-320-0110 試験では、ベースライン時のスコアが 0.75 以上かつデータが利用可能であった TAF 群 38 例及び TDF 群 21 例のうち、それぞれ 21 例（55.3%）及び 11 例（52.4%）が Week 48 時点の FibroTest スコアが 0.75 未満であった。

表 2.7.3 - 24　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点の線維化の程度の推移（最大の解析対象集団）

	TAF 25 mg (N = 285) Baseline				TDF 300 mg (N = 140) Baseline			
	0.00 to 0.48 (N = 169)	**0.49 to 0.74 (N = 80)**	**0.75 to 1.00 (N = 31)**	**Missing (N = 5)**	**0.00 to 0.48 (N = 84)**	**0.49 to 0.74 (N = 35)**	**0.75 to 1.00 (N = 20)**	**Missing (N = 1)**
Study GS-US-320-0108								
0.00 to 0.48	155 (93.9%)	32 (41.6%)	2 (6.9%)	4	76 (92.7%)	9 (28.1%)	3 (15.0%)	0
0.49 to 0.74	10 (6.1%)	43 (55.8%)	13 (44.8%)	0	6 (7.3%)	22 (68.8%)	8 (40.0%)	0
0.75 to 1.00	0	2 (2.6%)	14 (48.3%)	0	0	1 (3.1%)	9 (45.0%)	1
Missing	4	3	2	1	2	3	0	0
Study GS-US-320-0110								
	TAF 25 mg (N = 581) Baseline				TDF 300 mg (N = 292) Baseline			
	0.00 to 0.48 (N = 432)	**0.49 to 0.74 (N = 89)**	**0.75 to 1.00 (N = 45)**	**Missing (N = 15)**	**0.00 to 0.48 (N = 213)**	**0.49 to 0.74 (N = 47)**	**0.75 to 1.00 (N = 22)**	**Missing (N = 10)**
0.00 to 0.48	401 (96.9%)	51 (60.0%)	5 (13.2%)	12	200 (96.6%)	23 (50.0%)	1 (4.8%)	8
0.49 to 0.74	13 (3.1%)	29 (34.1%)	16 (42.1%)	3	6 (2.9%)	20 (43.5%)	10 (47.6%)	0
0.75 to 1.00	0	5 (5.9%)	17 (44.7%)	0	1 (0.5%)	3 (6.5%)	10 (47.6%)	0
Missing	18	4	7	0	6	1	1	2

The denominator for percentage was the number of subjects with nonmissing values at both baseline and each postbaseline visit for each baseline category.
Source: GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 26; GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 26

GS-US-320-0108 試験の日本人集団

最大の解析対象集団における FibroTest スコアのベースラインからの変化量を、被験者集団別及び投与群別に表 2.7.3 - 25 に示す。

日本人集団における FibroTest スコアのベースラインから Week 48 までの平均（SD）変化量は以下のとおりであった。

- TAF 群−0.07（0.111）、TDF 群−0.12（0.266）

日本人集団における FibroTest スコアのベースラインから Week 48 までの平均変化量は、非日本人集団及び全体集団とおおむね一致しており、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められたが、低下量は 3 つの被験者集団間で異なっており、日本人集団では、ベースラインからの平均低下量は TAF 群の方が TDF 群よりも数値的に小さかったが（TAF 群−0.07、TDF 群−0.12）、非日本人集団及び全体集団では TAF 群の方が TDF 群よりも大きかった（非日本人集団：TAF 群−0.05、TDF 群−0.02、全体集団：TAF 群−0.05、TDF 群−0.03）。また、ベースラインからの平均低下量は、両群ともに日本人集団の方が非日本人集団及び全体集団よりも数値的に大きかった。

表 2.7.3 - 25　GS-US-320-0108 試験: Week 48 時点における FibroTest スコア及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

	Japan (N=27)		**Non-Japan (N=398)**		**Overall (N=425)**	
	TAF 25 mg (N=21)	**TDF 300 mg (N=6)**	**TAF 25 mg (N=264)**	**TDF 300 mg (N=134)**	**TAF 25 mg (N=285)**	**TDF 300 mg (N=140)**
Baseline						
N	21	6	259	133	280	139
Mean (SD)	0.44 (0.219)	0.64 (0.265)	0.43 (0.224)	0.44 (0.224)	0.43 (0.223)	0.45 (0.229)
Median	0.47	0.67	0.41	0.41	0.41	0.42
Q1, Q3	0.28, 0.56	0.49, 0.85	0.26, 0.59	0.27, 0.60	0.26, 0.58	0.27, 0.62
Min, Max	0.09, 0.94	0.23, 0.91	0.05, 0.97	0.04, 0.97	0.05, 0.97	0.04, 0.97
At Week 48						
N	19	6	256	129	275	135
Mean (SD)	0.36 (0.193)	0.52 (0.211)	0.38 (0.215)	0.42 (0.212)	0.38 (0.213)	0.42 (0.212)
Median	0.31	0.48	0.35	0.37	0.35	0.38
Q1, Q3	0.20, 0.50	0.38, 0.72	0.20, 0.51	0.25, 0.59	0.20, 0.51	0.25, 0.60
Min, Max	0.12, 0.82	0.24, 0.80	0.00, 0.97	0.05, 0.89	0.00, 0.97	0.05, 0.89
Change at Week 48						
N	19	6	252	128	271	134
Mean (SD)	−0.07 (0.111)	−0.12 (0.266)	−0.05 (0.108)	−0.02 (0.122)	−0.05 (0.108)	−0.03 (0.131)
Median	−0.07	−0.05	−0.04	−0.01	−0.04	−0.01
Q1, Q3	−0.10, 0.02	−0.19, 0.03	−0.12, 0.01	−0.09, 0.05	−0.12, 0.01	−0.09, 0.05
Min, Max	−0.32, 0.10	−0.61, 0.15	−0.40, 0.23	−0.54, 0.26	−0.40, 0.23	−0.61, 0.26

Source: m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Interim Week 48 Japan-Specific Abbreviated Clinical Study Report Table 5-3

GS-US-320-0110 試験の日本人集団

最大の解析対象集団における FibroTest スコアのベースラインからの変化量を、被験者集団別及び投与群別に表 2.7.3 - 26 に示す。

日本人集団における FibroTest スコアのベースラインから Week 48 までの平均（SD）変化量は以下のとおりであった。

- TAF 群−0.06（0.099）、TDF 群−0.02（0.074）

日本人集団における FibroTest スコアのベースラインから Week 48 までの平均変化量は、非日本人集団及び全体集団とおおむねね一致しており、いずれの投与群でもベースラインからの低下がみられた。

表 2.7.3 - 26　GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点における FibroTest スコア及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

	Japan (N = 46)		Non-Japan (N = 827)		Overall (N = 873)	
	TAF 25mg (N = 35)	TDF 300mg (N = 11)	TAF 25mg (N = 546)	TDF 300mg (N = 281)	TAF 25mg (N = 581)	TDF 300mg (N = 292)
Baseline						
N	35	11	531	271	566	282
Mean (SD)	0.30 (0.202)	0.31 (0.215)	0.35 (0.229)	0.33 (0.226)	0.34 (0.227)	0.32 (0.225)
Median	0.25	0.21	0.29	0.25	0.29	0.25
Q1, Q3	0.16, 0.46	0.16, 0.60	0.16, 0.48	0.14, 0.47	0.16, 0.48	0.14, 0.47
Min, Max	0.04, 0.84	0.11, 0.66	0.04, 0.98	0.03, 0.99	0.04, 0.98	0.03, 0.99
At Week 48						
N	34	11	518	271	552	282
Mean (SD)	0.24 (0.203)	0.29 (0.234)	0.27 (0.200)	0.28 (0.218)	0.27 (0.200)	0.28 (0.218)
Median	0.16	0.16	0.21	0.21	0.21	0.21
Q1, Q3	0.10, 0.33	0.09, 0.56	0.13, 0.37	0.11, 0.40	0.12, 0.37	0.11, 0.40
Min, Max	0.03, 0.81	0.05, 0.68	0.00, 0.91	0.00, 0.93	0.00, 0.91	0.00, 0.93
Change at Week 48						
N	34	11	503	263	537	274
Mean (SD)	−0.06 (0.099)	−0.02 (0.074)	−0.07 (0.129)	−0.04 (0.123)	−0.07 (0.127)	−0.04 (0.121)
Median	−0.06	−0.04	−0.05	−0.04	−0.05	−0.04
Q1, Q3	−0.12, −0.02	−0.07, 0.02	−0.13, 0.01	−0.11, 0.02	−0.12, 0.01	−0.10, 0.02
Min, Max	−0.24, 0.27	−0.09, 0.13	−0.69, 0.27	−0.65, 0.46	−0.69, 0.27	−0.65, 0.46

Source: m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Interim Week 48 Japan-Specific Abbreviated Clinical Study Report Table 5-4

3.2.3　ウイルス耐性解析

GS-US-320-0108 試験では、TAF 群の 2 例（0.7%）及び TDF 群の 2 例（1.4%）が投与開始から最長 48 週間までにポピュレーションシークエンス法による解析対象となった。TAF 群の 2 例はいずれも、ベースラインと比較して pol/RT 領域の配列に変化はなかった。TDF 群の 2 例はいずれも配列を決定できず、その理由としては HBV DNA 量が低かったことが考えられた。全体として、48 週間の試験期間を通じて、いずれの投与群においても TFV に対する耐性に関連した HBV pol/RT アミノ酸置換は検出されなかった（第 2.7.2.4.2.2.1.4 項）。

GS-US-320-0110 試験では、TAF 群の 22 例（3.8%）及び TDF 群の 12 例（4.1%）が投与開始から最長 48 週間までにポピュレーションシークエンス法による解析対象となった。TAF 群の 22 例中 13 例では、pol/RT 領域の配列にベースラインと比較して変化はなく、4 例で配列を決定できず、5 例で多型性部位に置換が認められた。TDF 群の 12 例中 6 例では、pol/RT 領域の配列にベースラインと比較して変化はなく、2 例で配列を決定できず、2 例で多型性部位に置換が認められ、2 例で保存部位に置換が認められた。全体として、48 週間の試験期間を通じて、いずれの投与群においても、TFV に耐性を示す HBV pol/RT 領域でのアミノ酸置換は検出されなかった（第 2.7.2.4.2.2.2.4 項）。

GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験の統合解析では、TAF 群の 24 例（2.8%）及び TDF 群の 14 例（3.2%）が投与開始から最長 48 週間までにポピュレーションシークエンス法による解析対象となった。ポピュレーションシークエンス法の解析対象となった TAF 群の 24 例中 15 例では、pol/RT 領域の配列にベースラインからの変化はなく、4 例で配列を決定できず、5 例で多型性部位に置換が認められた。ポピュレーションシークエンス法の対象となった TDF 群の 14 例中 6 例では、pol/RT 領域の配列にベースラインからの変化はなく、4 例で配列を決定できず、2 例で多型性部位に置換が認められ、2 例で保存部位に置換が認められた。全体として、48 週間の試験期間を通じて、いずれの投与群においても TFV に対する耐性に関連した HBV pol/RT アミノ酸置換は検出されなかった（第 2.7.2.4.2.3.4 項）。

GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験の日本人集団では、TAF 群の 56 例中 2 例（3.6%）及び TDF 群の 17 例中 1 例（5.9%）がシークエンシング解析の対象となった。日本人集団の TAF 群でシークエンシング解析の対象とされた被験者 2 例のうち、1 例では pol/RT 領域の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された被験者 1 例では、多型性部位に置換が認められた（第 2.7.2.4.2.4.3.1 項及び第 4.2.4.3.2 項）

3.2.3.1　HBV ジェノタイプ及びベースライン時の耐性変異が治療成績に及ぼす影響

全体集団

ベースラインのウイルスのジェノタイプ（A～D）に基づき、Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満を達成した被験者の割合を表 2.7.3 - 27 に示す。Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合を HBV ジェノタイプ別に評価した結果、TAF 群と TDF 群間

に統計学的な有意差は認められなかった（m5.3.5.4.2 PC-320-2009）。Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者の割合は、ジェノタイプ D で低く、TAF 群のジェノタイプ A、B 及び C 並びに TDF 群のジェノタイプ B 及び C と比較して、その差は統計学的に有意であった（$p < 0.05$）。ジェノタイプ D の B 型慢性肝炎被験者での低い有効率の結果は、TDF による過去の臨床試験（m5.3.5.4.5 GS-US-174-0103；PC-174-2007）でみられた結果と一致していた。

表 2.7.3 - 27　TAF 統合解析: Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であったベースラインの HBV ジェノタイプ別の被験者の割合

	TAF		TDF		
Genotype[a]	**Mean Baseline HBV DNA (log_{10} IU/mL ± SD)**	**Number of Subjects with HBV DNA < 29 IU/mL, n (%)[b,c]**	**Mean Baseline HBV DNA (log_{10} IU/mL ± SD)**	**Number of Subjects with HBV DNA < 29 IU/mL, n (%)[b,c]**	**p-value[c]**
A	7.15 ± 1.54	45/54 (83.3)	7.52 ± 1.55	23/31 (74.2)	0.3998
B	7.08 ± 1.52	118/160 (73.8)	6.68 ± 1.66	70/88 (79.5)	0.3541
C	6.85 ± 1.54	328/418 (78.5)	7.03 ± 1.47	156/199 (78.4)	1.0
D	7.12 ± 1.74	140/224 (62.5)	7.16 ± 1.80	69/105 (65.7)	0.6239

a　Only the predominant viral genotypes are presented due to small numbers of genotypes E, F, G, and H.
b　Number of subjects as a proportion of total subjects in that category
c　Comparison of treatment outcome between treatment groups performed using Fisher's Exact Test in a pair-wise fashion
Source: PC-320-2009, Section 5.2.1, Table 16

日本人集団

Week 48 時点で HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合を、ベースライン時の HBV ジェノタイプ、被験者集団及び投与群別に表 2.7.3 - 28 に示す。両試験を通して、ベースラインの HBV ジェノタイプ C 以外の日本人被験者数が少ないため、ベースラインの HBV ジェノタイプについては、ジェノタイプ C の被験者のみについて治療効果を評価した。

日本人集団で Week 48 時点に HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であったジェノタイプ C の被験者の割合は、TAF 群で 54 例中 40 例（74.1%）、TDF 群で 15 例中 13 例（86.7%）であった。

日本人集団で Week 48 時点に HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であったジェノタイプ C の被験者の割合（74.1%）は、非日本人集団及び全被験者集団と同程度であった。

表 2.7.3 - 28　TAF の第 3 相試験の統合解析: Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった HBV ジェノタイプ C の被験者の割合

	Japan Population (N = 69)		Non-Japan Population (N = 548)		Overall Population (N = 617)	
Genotype C HBV DNA/Outcome[a]	**TAF 25 mg (N = 54)**	**TDF 300 mg (N = 15)**	**TAF 25 mg (N = 364)**	**TDF 300 mg (N = 184)**	**TAF 25 mg (N = 418)**	**TDF 300 mg (N = 199)**
Mean Baseline HBV DNA (log_{10} IU/mL ± SD)	6.92 ± 1.68	6.88 ± 1.30	6.84 ± 1.52	7.05 ± 1.48	6.88 ± 1.60	6.97 ± 1.39
Success, n (%)[b]						
HBV DNA < 29 IU/mL	40/54 (74.1)	13/15 (86.7)	288/364 (79.1)	143/184 (77.7)	328/418 (78.5)	156/199 (78.4)

SD = standard deviation
a　Only the predominant HBV genotype C is presented due to small numbers of genotypes B and D in the Japan population
b　Number of subjects as a proportion of total subjects in that category
Source: PC-320-2010, Section 3.2.1, Table 6

全体集団

全被験者を対象に、ベースライン時に INNO-LiPA 法により検出された耐性変異が、Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満の被験者の割合に及ぼす影響を評価した。この解析では、被験者を野生型、主要耐性変異及びその他の変異によって層別化した。それぞれの耐性分類について、Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者の割合には TAF 群と TDF 群間に統計学的な有意差は認められなかった（野生型 p = 0. 0.83、主要耐性変異 p = 0.23、その他 p = 1.0）（m5.3.5.4.2 PC-320-2009）。

TAF 群及び TDF 群のいずれについても、主要耐性変異を有する被験者のうち HBV DNA 量 29 IU/mL 未満を達成した被験者の割合は、野生型及びその他の変異が認められた被験者での割合と比較して低かった。追加解析を実施し、ベースラインの耐性変異が及ぼす 48 週間の間にウイルス学的ブレイクスルー（HBV DNA 量が一度 69 IU/mL 未満となった後に連続 2 回の来院で 69 IU/mL 以上となるか、ナディア値から 1.0 log_{10} 以上増加）が認められた被験者の割合への影響を確認した。ウイルス学的ブレイクスルーが認められた被験者の割合は耐性分類間で同様であった（TAF 群：野生型 1.9%、主要耐性変異 2.4%、その他の変異 0；TDF 群：野生型 2.9%、主要耐性変異 3.4%、その他の変異 5.0%）（表 2.7.3 - 29）。以上の結果から、ベースラインで主要耐性変異が認められた被験者で Week 48 時点の HBV DNA 量の抑制率が低かったこととウイルス学的ブレイクスルーの発現率は関連しないことが示唆された。

表 2.7.3 - 29　ベースラインの耐性変異の有無による Week 48 での耐性変異評価の対象となった被験者の割合

Resistance Category[a]	TAF Virologic Breakthrough, n (%)[b]	TDF Virologic Breakthrough, n (%)[b]
Wild type	15/775 (1.9)	11/383 (2.9)
Primary Resistance Mutation(s)[a]	1/41 (2.4)	1/29 (3.4)
Other Mutations[a]	0/50	1/20 (5.0)

a　Primary resistance mutations and other mutations are defined in PC-320-2009, Section 2.4.2, Table 2.
b　Number of subjects as a proportion of total subjects in that category
Source: PC-320-2009, Section 5.2.2, Table 18

日本人集団

Week 48 時点で HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合を、ベースライン時の HBV pol/RT 領域の耐性変異の有無別（野生型のみ）、被験者集団及び投与群別に、表 2.7.3 - 30 に示す。本解析では被験者を野生型、主要耐性変異又はその他の変異の有無によって分類した。両試験を通して、ベースラインで HBV pol/RT 領域に耐性変異が認められた日本人被験者数が少ないことから、HBV pol/RT 領域の配列が野生型であった被験者のみについて治療効果を評価した。

日本人集団で Week 48 時点に HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者は、pol/RT 領域の配列が野生型の HBV 感染被験者では、TAF 群の 52 例中 40 例（76.9%）、TDF 群の 16 例中 15 例（93.8%）であった。

日本人集団で Week 48 時点に HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった pol/RT 領域の配列が野生型の HBV 感染被験者の割合は、非日本人集団及び全被験者集団と同程度であった。

表 2.7.3 - 30　TAF の第 3 相試験の統合解析: Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった pol/RT 領域の配列が野生型の HBV 感染被験者の割合

	Japan Population (N = 68)		Non-Japan Population (N = 1090)		Overall Population (N = 1158)	
Wild Type HBV DNA/Outcome	**TAF 25 mg (N = 52)**	**TDF 300 mg (N = 16)**	**TAF 25 mg (N = 723)**	**TDF 300 mg (N = 367)**	**TAF 25 mg (N = 775)**	**TDF 300 mg (N = 383)**
Mean Baseline HBV DNA (log_{10} IU/mL ± SD)	6.84 ± 1.70	6.71 ± 1.35	6.95 ± 1.59	7.04 ± 1.65	6.90 ± 1.65	6.88 ± 1.51
Success, n (%)[a]						
HBV DNA < 29 IU/mL	40/52 (76.9)	15/16 (93.8)	547/723 (75.7)	278/367 (75.7)	587/775 (75.7)	293/383 (76.5)

a　Number of subjects as a proportion of total subjects in that category
Source: PC-320-2010, Section 3.2.2, Table 7

3.3　部分集団における結果の比較

3.3.1　解析した部分集団

主要評価項目（Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合）の解析は、最大の解析対象集団を用いて、事前に規定した年齢、性別及び人種別の人口統計学的部分集団について実施した（m5.3.5.3.1 TAF Week 48 ISE SAP）。事前に規定した人口統計学的特性は、以下の根拠に基づいて選択した。

- **年齢（50 歳未満及び 50 歳以上）：**すべての第 3 相試験において、部分集団解析の対象となる年齢は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の有効性に関する文書の作成要領に関するガイドライン（M4E）に基づいて選択した。
- **性別（男性及び女性）：**すべての第 3 相試験において、部分集団解析の対象となる性別は ICH M4E に基づいて選択した。
- **人種（アジア人及び非アジア人）：**すべての第 3 相試験において、部分集団解析の対象となる人種は ICH M4E に基づいて選択した。

このほかに、すべての第 3 相試験において、事前に規定したベースラインの疾患特性（ベースラインの HBV DNA 量、中央検査機関の基準範囲によるベースラインの ALT、HBV ジェノタイプ、OAV による治療歴の有無、FibroTest スコアによるベースラインの線維化の程度、試験実施地域、治験薬の服薬遵守状況）に基づく部分集団解析を実施した。最大の解析対象集団を用い、Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合を、これらの事前に規定したベースラインの疾患特性別の部分集団ごとに解析した（m5.3.5.3.1 TAF Week 48 ISE SAP）。事前に規定したベースラインの疾患特性は、以下の根拠に基づいて選択した。

- **ベースラインの HBV DNA 量（GS-US-320-0108 試験については 7 $\log_{10}$ IU/mL 未満及び 7 $\log_{10}$ IU/mL 以上、GS-US-320-0110 試験については 8 $\log_{10}$ IU/mL 未満及び 8 $\log_{10}$ IU/mL 以上）：**ベースライン時の高い HBV DNA 量は Week 48 での抑制率が低いことと関係があった{24567}, {13280}, {15557}。
- **中央検査機関の基準範囲によるベースラインの ALT 値（ULN 以下及び ULN 超）：**ALT 値によって B 型慢性肝炎が免疫応答の状態か免疫寛容の状態かを判定することができる。これらの臨床状態では抑制率が異なり、抗ウイルス治療への応答における炎症の役割が示唆される{28924}, {13280}。
- **HBV ジェノタイプ（A/D 及び B/C）：**TDF の投与でみられた HBs 抗原消失の血清学的反応は、主にジェノタイプ A 及び D の HBV 被験者患者にみられる傾向がある{30681}。
- **OAV 治療歴の有無（未治療及び治療歴のある被験者）：**核酸アナログによる治療歴により、その後の治療への反応が異なる HBV 変異株に対する選択が起きる可能性がある。
- **ベースラインの FibroTest スコア（0.75 未満及び 0.75 以上）：**本試験では肝生検を実施しなかったことから、被験者の肝疾患進行の代替指標として FibroTest スコアを用いた。0.75 以上のスコアは Metavir F4（肝硬変）に相当する{18286}, {28154}。
- **試験実施地域（東アジア、欧州、北米、その他）：**地域により B 型慢性肝炎の標準治療及び被験者集団の遺伝的要因が異なる可能性があるため、評価の対象とした。

- **治験薬服薬遵守状況（95%未満及び 95%以上）**：服薬遵守状況が治療の有効性に及ぼす影響を明らかにし、治験薬が指示通りに投与された場合の真の有効性を評価するために選択した。

3.3.2　部分集団解析の方法

GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験では、ベースラインの HBV DNA 量及び OAV による治療歴の有無（これらが部分集団決定因子でない場合）で調整した Mantel-Haenszel 法を用いて、各部分集団における群間差及び 95% CI を算出した。

また、ベースラインの HBV DNA 量、OAV による治療歴の有無、部分集団因子、治療及び治療と部分集団の交互作用を含めたロジスティック回帰モデルを実施した。各部分集団についてオッズ比とその 95% CI を推定した。部分集団間の治療効果の均一性を治療と部分集団因子の交互作用に基づく Wald 検定を用いて評価した。

3.3.3　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性による結果の比較

Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者の割合を部分集団別に表 2.7.3 - 31 に示す（当該データは TAF Week 48 ISE, Figure 1 にも示す）。

両試験ともに、Week 48 での HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者の割合を部分集団別に見ると、年齢（50 歳未満 vs 50 歳以上）、性別、人種（アジア人 vs 非アジア人）、ベースラインの HBV DNA 量（GS-US-320-0108 試験は 7 $\log_{10}$ IU/mL 未満 vs 7 $\log_{10}$ IU/mL 以上、GS-US-320-0110 試験は 8 $\log_{10}$ IU/mL 未満 vs 8 $\log_{10}$ IU/mL 以上）、治療歴（治療歴あり vs 未治療）、地域（東アジア、欧州、北米、その他）、治験薬服薬遵守率、HBV ジェノタイプ、ベースラインの ALT（中央検査機関の基準値に基づく ULN 以下 vs ULN 超）並びにベースラインの FibroTest スコア（0.75 未満又は 0.75 以上）による部分集団別の解析で、TAF 群と TDF 群の間に統計的な差はみられなかった。症例数が少なかったことから、一部の部分集団については群間差の 95% CI は算出できず、表中に NC として示した。また、同じ理由により高い信頼性で算出できなかった一部の推定値については、表中に注記した（表 2.7.3 - 31）。

表 2.7.3 - 31　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の部分集団別の割合、M = F 法（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 vs TDF 300 mg Prop Diff (95% CI)**	**TAF 25 mg (N = 581)**	**TDF 300 mg (N = 292)**	**TAF 25 mg vs TDF 300 mg Prop Diff (95% CI)**
Age, n (%)						
< 50 years	171/176 (97.2%)	64/69 (92.8%)	4.9% (−2.7% to 12.4%)	313/493 (63.5%)	161/234 (68.8%)	−6.0% (−12.8% to 0.8%)
≥ 50 years	97/109 (89.0%)	66/71 (93.0%)	−4.4% (−13.9% to 5.0%)	58/88 (65.9%)	34/58 (58.6%)	7.5% (−8.1% to 23.1%)
Sex, n (%)						
Male	162/173 (93.6%)	80/86 (93.0%)	0.6% (−6.7% to 7.9%)	228/371 (61.5%)	120/189 (63.5%)	−0.9% (−8.9% to 7.0%)
Female	106/112 (94.6%)	50/54 (92.6%)	2.8% (−6.5% to 12.0%)	143/210 (68.1%)	75/103 (72.8%)	−8.2% (−18.3% to 2.0%)
Race, n (%)						
Asian	192/205 (93.7%)	92/101 (91.1%)	2.7% (−4.2% to 9.7%)	321/482 (66.6%)	162/232 (69.8%)	−3.9% (−10.8% to 2.9%)
Non-Asian	76/80 (95.0%)	38/39 (97.4%)	−3.0% (−13.1% to 7.2%)	50/99 (50.5%)	33/60 (55.0%)	−3.5% (−18.8% to 11.9%)
Baseline HBV DNA, n (%)						
< 7 $\log_{10}$ IU/mL	221/230 (96.1%)	107/116 (92.2%)	3.8% (−1.9% to 9.6%)	NA	NA	NA
≥ 7 $\log_{10}$ IU/mL	47/55 (85.5%)	23/24 (95.8%)	−10.4% (−25.2% to 4.5%)	NA	NA	NA
< 8 $\log_{10}$ IU/mL	NA	NA	NA	254/309 (82.2%)	123/150 (82.0%)	0.1% (−7.4% to 7.5%)
≥ 8 $\log_{10}$ IU/mL	NA	NA	NA	117/272 (43.0%)	72/142 (50.7%)	−7.6% (−17.8% to 2.5%)

	GS-US-320-0108			GS-US-320-0110		
	TAF 25 mg (N = 285)	**TDF 300 mg (N = 140)**	**TAF 25 mg vs TDF 300 mg Prop Diff (95% CI)**	**TAF 25 mg (N = 581)**	**TDF 300 mg (N = 292)**	**TAF 25 mg vs TDF 300 mg Prop Diff (95% CI)**
HBV Genotype, n (%)						
A/D	98/105 (93.3%)	46/48 (95.8%)	−2.9% (−12.3% to 6.6%)	87/173 (50.3%)	46/88 (52.3%)	−1.9% (−13.8% to 10.0%)
B/C	165/175 (94.3%)	79/87 (90.8%)	3.5% (−4.1% to 11.2%)	281/403 (69.7%)	147/200 (73.5%)	−4.3% (−11.6% to 3.0%)
Other	5/5 (100.0%)	5/5 (100.0%)	NC (NC)	3/5 (60.0%)	2/4 (50.0%)	−16.7%[c] (NC)
Oral Antiviral Treatment Status, n (%)						
Treatment Experienced	56/60 (93.3%)	28/30 (93.3%)	0.2% (−12.4% to 12.7%)	69/137 (50.4%)	39/69 (56.5%)	−6.2% (−20.4% to 7.9%)
Treatment Naive	212/225 (94.2%)	102/110 (92.7%)	1.6% (−4.3% to 7.6%)	302/444 (68.0%)	156/223 (70.0%)	−2.8% (−9.7% to 4.1%)
ALT[a], n (%)						
≤ ULN	46/49 (93.9%)	17/19 (89.5%)	5.5%[c] (NC)	26/44 (59.1%)	17/24 (70.8%)	−3.2% (−25.4% to 19.0%)
> ULN	222/236 (94.1%)	113/121 (93.4%)	0.8% (−5.0% to 6.6%)	345/537 (64.2%)	178/268 (66.4%)	−3.5% (−10.0% to 3.1%)
Baseline FibroTest Score, n (%)						
< 0.75	237/249 (95.2%)	110/119 (92.4%)	3.2% (−2.6% to 9.1%)	332/521 (63.7%)	172/260 (66.2%)	−3.4% (−10.0% to 3.2%)
≥ 0.75	27/31 (87.1%)	19/20 (95.0%)	−6.2% (−29.3% to 17.0%)	31/45 (68.9%)	17/22 (77.3%)	−1.4% (−26.2% to 23.5%)

	GS-US-320-0108			GS-US-320-0110		
	TAF 25 mg (N = 285)	**TDF 300 mg (N = 140)**	**TAF 25 mg vs TDF 300 mg Prop Diff (95% CI)**	**TAF 25 mg (N = 581)**	**TDF 300 mg (N = 292)**	**TAF 25 mg vs TDF 300 mg Prop Diff (95% CI)**
Region[b], n (%)						
East Asia	110/114 (96.5%)	58/64 (90.6%)	6.1% (−2.8% to 15.0%)	208/287 (72.5%)	110/145 (75.9%)	−3.4% (−11.8% to 5.1%)
Europe	69/73 (94.5%)	35/36 (97.2%)	−2.7% (−13.8% to 8.4%)	54/104 (51.9%)	24/53 (45.3%)	6.7% (−8.9% to 22.3%)
North America	46/53 (86.8%)	28/30 (93.3%)	−6.9% (−22.8% to 8.9%)	51/88 (58.0%)	30/49 (61.2%)	−5.7% (−22.3% to 11.0%)
Other	43/45 (95.6%)	9/10 (90.0%)	9.0%[c] (NC)	58/102 (56.9%)	31/45 (68.9%)	−14.9% (−30.3% to 0.4%)
Study Drug Adherence, n (%)						
< 95%	3/4 (75.0%)	5/6 (83.3%)	−5.0%[c] (NC)	10/16 (62.5%)	6/9 (66.7%)	−31.4%[c] (NC)
≥ 95%	265/281 (94.3%)	125/134 (93.3%)	1.2% (−4.2% to 6.6%)	361/565 (63.9%)	189/280 (67.5%)	−3.9% (−10.2% to 2.4%)

NA = not applicable; prop diff = difference in proportions
Week 48 window was between Day 322 and 363 (inclusive).
Difference in response rates and its 95% CI were calculated based on the Mantel-Haenszel proportions adjusted by baseline HBV DNA categories and oral antiviral treatment status stratum (if not the subgroup factor).
Study drug adherence subgroups analyses were based on adherence up to the Week 48 visit for active study drug.
a ALT level was based on central laboratory ULN (≤ 43 U/L for males aged 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 East Asia included Hong Kong, Japan, Singapore, South Korea, and Taiwan. Europe included Bulgaria, France, Italy, Poland, Romania, Russia, Spain, Turkey, and United Kingdom. North America included Canada and United States. Other included Australia, India, and New Zealand.
c Due to small sample sizes, these estimates were not reliably calculated.
Source: GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 17.1; GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 17.1

主要評価項目である Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合に関する部分集団間の治療の影響を検出するために実施した均一性検定の結果を表 2.7.3 - 32 に示す。GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験において、治療と部分集団の交互作用及び治療と地域の交互作用を評価した治療の影響を確認した均一性検定の結果は、実施したすべての解析に関して有意ではなかった。

表 2.7.3 - 32　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合に関する部分集団間の治療の影響の均一性検定、M = F 法（最大の解析対象集団）

Study	Subgroup Category	TAF 25 mg (N = 866)	TDF 300 mg (N = 432)	p-value	TAF 25 mg vs TDF 300 mg Odds Ratio (95% CI)
Age, n (%)					
GS-US-320-0108	< 50 years	171/176 (97.2%)	64/69 (92.8%)	0.057	2.99 (0.83 to 10.82)
	≥ 50 years	97/109 (89.0%)	66/71 (93.0%)		0.57 (0.19 to 1.72)
GS-US-320-0110	< 50 years	313/493 (63.5%)	161/234 (68.8%)	0.11	0.73 (0.50 to 1.04)
	≥ 50 years	58/88 (65.9%)	34/58 (58.6%)		1.43 (0.68 to 3.03)
Sex, n (%)					
GS-US-320-0108	Male	162/173 (93.6%)	80/86 (93.0%)	0.68	1.09 (0.39 to 3.08)
	Female	106/112 (94.6%)	50/54 (92.6%)		1.55 (0.41 to 5.79)
GS-US-320-0110	Male	228/371 (61.5%)	120/189 (63.5%)	0.20	0.96 (0.65 to 1.43)
	Female	143/210 (68.1%)	75/103 (72.8%)		0.61 (0.35 to 1.09)
Race, n (%)					
GS-US-320-0108	Asian	192/205 (93.7%)	92/101 (91.1%)	0.33	1.54 (0.63 to 3.78)
	Non-Asian	76/80 (95.0%)	38/39 (97.4%)		0.47 (0.05 to 4.41)
GS-US-320-0110	Asian	321/482 (66.6%)	162/232 (69.8%)	0.93	0.81 (0.56 to 1.17)
	Non-Asian	50/99 (50.5%)	33/60 (55.0%)		0.84 (0.42 to 1.70)
Baseline HBV DNA, n (%)					
GS-US-320-0108	< 7 $\log_{10}$ IU/mL	221/230 (96.1%)	107/116 (92.2%)	0.080	2.07 (0.80 to 5.36)
	≥ 7 $\log_{10}$ IU/mL	47/55 (85.5%)	23/24 (95.8%)		0.26 (0.03 to 2.17)
GS-US-320-0110	< 8 $\log_{10}$ IU/mL	254/309 (82.2%)	123/150 (82.0%)	0.34	1.01 (0.60 to 1.68)
	≥ 8 $\log_{10}$ IU/mL	117/272 (43.0%)	72/142 (50.7%)		0.73 (0.49 to 1.11)
Baseline ALT[a], n (%)					
GS-US-320-0108	≤ ULN	46/49 (93.9%)	17/19 (89.5%)	0.60	2.00 (0.30 to 13.15)
	> ULN	222/236 (94.1%)	113/121 (93.4%)		1.15 (0.47 to 2.84)
GS-US-320-0110	≤ ULN	26/44 (59.1%)	17/24 (70.8%)	0.82	0.73 (0.23 to 2.32)
	> ULN	345/537 (64.2%)	178/268 (66.4%)		0.84 (0.60 to 1.17)
HBV Genotype, n (%)					
GS-US-320-0108	A/D	98/105 (93.3%)	46/48 (95.8%)	0.25	0.59 (0.12 to 2.96)
	B/C	165/175 (94.3%)	79/87 (90.8%)		1.77 (0.67 to 4.70)
GS-US-320-0110	A/D	87/173 (50.3%)	46/88 (52.3%)	0.77	0.89 (0.51 to 1.55)
	B/C	281/403 (69.7%)	147/200 (73.5%)		0.80 (0.53 to 1.21)
Oral Antiviral Treatment Status, n (%)					
GS-US-320-0108	Treatment Experienced	56/60 (93.3%)	28/30 (93.3%)	0.82	1.03 (0.18 to 6.06)
	Treatment Naive	212/225 (94.2%)	102/110 (92.7%)		1.31 (0.52 to 3.28)
GS-US-320-0110	Treatment Experienced	69/137 (50.4%)	39/69 (56.5%)	0.68	0.74 (0.39 to 1.40)
	Treatment Naive	302/444 (68.0%)	156/223 (70.0%)		0.86 (0.59 to 1.26)

Study	Subgroup Category	TAF 25 mg (N = 866)	TDF 300 mg (N = 432)	p-value	TAF 25 mg vs TDF 300 mg Odds Ratio (95% CI)
Baseline FibroTest Score, n (%)					
GS-US-320-0108	< 0.75	237/249 (95.2%)	110/119 (92.4%)	0.13	1.80 (0.72 to 4.45)
	≥ 0.75	27/31 (87.1%)	19/20 (95.0%)		0.26 (0.03 to 2.59)
GS-US-320-0110	< 0.75	332/521 (63.7%)	172/260 (66.2%)	0.90	0.84 (0.60 to 1.18)
	≥ 0.75	31/45 (68.9%)	17/22 (77.3%)		0.77 (0.21 to 2.78)
Region[b], n (%)					
GS-US-320-0108	East Asia	110/114 (96.5%)	58/64 (90.6%)	0.089	3.06 (0.82 to 11.39)
	Non-East Asia	158/171 (92.4%)	72/76 (94.7%)		0.66 (0.21 to 2.12)
	Europe	69/73 (94.5%)	35/36 (97.2%)	0.36	0.49 (0.05 to 4.57)
	Non-Europe	199/212 (93.9%)	95/104 (91.3%)		1.51 (0.62 to 3.69)
	North America	46/53 (86.8%)	28/30 (93.3%)	0.18	0.48 (0.09 to 2.50)
	Non-North America	222/232 (95.7%)	102/110 (92.7%)		1.79 (0.68 to 4.70)
GS-US-320-0110	East Asia	208/287 (72.5%)	110/145 (75.9%)	0.90	0.85 (0.52 to 1.39)
	Non-East Asia	163/294 (55.4%)	85/147 (57.8%)		0.81 (0.53 to 1.26)
	Europe	54/104 (51.9%)	24/53 (45.3%)	0.13	1.37 (0.66 to 2.84)
	Non-Europe	317/477 (66.5%)	171/239 (71.5%)		0.73 (0.51 to 1.05)
	North America	51/88 (58.0%)	30/49 (61.2%)	0.83	0.76 (0.35 to 1.66)
	Non-North America	320/493 (64.9%)	165/243 (67.9%)		0.84 (0.59 to 1.20)
Study Drug Adherence, n (%)					
GS-US-320-0108	< 95%	3/4 (75.0%)	5/6 (83.3%)	0.59	0.50 (0.02 to 11.73)
	≥ 95%	265/281 (94.3%)	125/134 (93.3%)		1.23 (0.53 to 2.87)
GS-US-320-0110	< 95%	10/16 (62.5%)	6/9 (66.7%)	0.49	0.42 (0.07 to 2.66)
	≥ 95%	361/565 (63.9%)	189/280 (67.5%)		0.81 (0.58 to 1.13)

Week 48 window was between Day 322 and 363 (inclusive).
Odds ratio and its 95% CIs were estimated for each subgroup from the logistic regression model including baseline HBV DNA categories and oral antiviral treatment status (if not the subgroup factor), subgroup, treatment, and the interaction between treatment and subgroup.
P-value for the homogeneity test was based on the Wald test of the interaction between treatment and subgroup.
Study drug adherence subgroups analyses were based on adherence up to Week 48 visit for active study drug.
a ALT level was based on central laboratory normal range.
b East Asia included Hong Kong, Japan, Singapore, South Korea, and Taiwan. Europe included Bulgaria, France, Italy, Poland, Romania, Russia, Spain, Turkey, and United Kingdom. North America included Canada and United States. Other included Australia, India, and New Zealand.
Source: TAF Week 48 ISE, Table 3

3.3.3.1　経口抗ウイルス薬による治療歴が有効性に及ぼす影響

3.3.3.1.1　治療歴のある被験者における前治療薬の内容

本項では、OAV による治療歴が有効性に及ぼす影響について、より詳細な検討を行った。GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験の治験実施計画書では、OAV を 12 週間以上使用していた（1 種類又は複数の OAV の使用期間の合計が少なくとも 12 週間）被験者を治療歴のある被験

者として定義していたが、本項では、GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験に登録された被験者のうち、単剤として 12 週間以上の前治療歴を有する被験者を治療歴のある被験者とみなす。それら被験者において 12 週間以上使用されていた OAV の内訳を表 2.7.3 - 33 に示す。

表 2.7.3 - 33　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: 治療歴のある被験者（前治療歴 12 週間以上）における前治療薬（経口核酸アナログ）

Number of subjects, n (%)	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)
Prior Oral Nucleoside/Nucleotide Therapy for ≥12 Weeks	54 (18.9%)	31 (22.1%)	132 (22.7%)	68 (23.3%)
Prior Oral Nucleoside/Nucleotide Agent Given for ≥12 Weeks				
Adefovir dipivoxil	4 (1.4%)	3 (2.1%)	29 (5.0%)	10 (3.4%)
Clevudine	1 (0.4%)	2 (1.4%)	6 (1.0%)	0
Entecavir	28 (9.8%)	8 (5.7%)	67 (11.5%)	35 (12.0%)
Lamivudine	25 (8.8%)	15 (10.7%)	54 (9.3%)	23 (7.9%)
TDF	11 (3.9%)	7 (5.0%)	35 (6.0%)	23 (7.9%)
Telbivudine	3 (1.1%)	5 (3.6%)	18 (3.1%)	6 (2.1%)
Other	0	0	1 (0.2%)[a]	1 (0.3%)[b]

Subjects who were previously treated with more than one oral nucleoside/nucleotide agent are counted once for each agent.
[a] Other agents: famciclovir
[b] Other agent: emtricitabine/tenofovir DF
Source: Request 8160 Table 1.5, Request 8160 Table 2.5.

12 週間以上使用していた核酸系 OAV として使用頻度の高かった上位 3 つの薬剤は、両試験ともに ETV、LAM 及び TDF であった。GS-US-320-0108 試験では、前治療として LAM 及び TDF を 12 週間以上使用していた被験者の割合は各投与群間で同程度であったが、TAF 群では TDF 群に比べ ETV を使用していた被験者の割合が高かった（9.8% vs 5.7%）。GS-US-320-0110 試験では、ETV、LAM 及び TDF を 12 週間以上使用していた被験者の割合は投与群間で同程度であり、不均衡はみられなかった。いずれの試験でも、ADV、telbivudine（TVB）、clevudine 又はその他の OAV を 12 週間以上投与されていた被験者の割合は少なかった。全体として、OAV の種類別に 12 週間以上の前治療歴を有する被験者の割合を算出したとき、両試験を通じて両投与群間で割合は同程度であった。

上記解析では、1 種類以上の OAV の治療歴を有する被験者について、12 週間以上使用していた OAV 毎に集計した。次に、表 2.7.3 - 34 及び表 2.7.3 - 35 では、両試験で個別の OAV を 12 週間以上使用していた被験者について、前治療の使用状況を示した。この解析では、1 種類の OAV を 12 週間以上使用していた被験者を「1 OAV」と分類した。同様に、2 種類の異なる OAV による治療歴を有する被験者（2 種類それぞれを 12 週間以上使用）を「2 OAV」、3 種類又はそれ以上の OAV

による治療歴を有する被験者（3 種類又はそれ以上の OAV それぞれを 12 週間以上使用）を「≥3 OAV」と分類した。これらの 3 つのグループに分類された被験者の一部は他の OAV による前治療を受けていた可能性があるが、それらの治療期間は 12 週間未満であり、集計には含まれない。したがって、この手法により、各試験で 1 種類、2 種類、又は 3 種類以上の OAV それぞれを 12 週間以上使用していた被験者をすべて捕捉することが可能となり、表 2.7.3 - 33 でのように OAV 毎による被験者の重複集計はない。

GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験について、これら解析結果の詳細な要約をそれぞれ表 2.7.3 - 34 及び表 2.7.3 - 35 に示す。なお、OAV の切替え時の治療順序や併用時の組み合わせ（その場合でも、薬剤毎に 12 週間以上の使用歴を有する）に著しい多様性がみられることから、それらは OAV の組み合わせ毎にまとめ、「2 OAV」及び「≥3 OAV」の分類中にアルファベット順で表記した（切替え時の治療順序や併用方法を問わず、アルファベット順により表記）。

表 2.7.3 - 34　GS-US-320-0108 試験: 個別の前治療薬（経口核酸アナログ）を 12 週間以上使用していた被験者における前治療の使用状況（安全性解析対象集団）

	GS-US-320-0108	
	TAF 25 mg (N = 54)	**TDF 300 mg (N = 31)**
1 OAV	**38 (70.4%)**	**23 (74.2%)**
ADV	1/38 (2.6%)	1/23 (4.3%)
CLE	1/38 (2.6%)	1/23 (4.3%)
ETV	13/38 (34.2%)	4/23 (17.4%)
LAM	13/38 (34.2%)	9/23 (39.1%)
TDF	8/38 (21.1%)	4/23 (17.4%)
TVB	2/38 (5.3%)	4/23 (17.4%)
2 OAV	**14 (25.9%)**	**7 (22.6%)**
ADV, ETV	1/14 (7.1%)	1/7 (14.3%)
ADV, LAM	0	1/7 (14.3%)
ADV, TDF	1/14 (7.1%)	0
CLE, ETV	0	1/7 (14.3%)
ETV, LAM	10/14 (71.4%)	1/7 (14.3%)
ETV, TDF	1/14 (7.1%)	0
ETV, TVB	1 (7.1%)	0
LAM, TDF	0	2/7 (28.6%)
LAM, TVB	0	1/7 (14.3%)
≥ 3 OAV	**2 (3.7%)**	**1 (3.2%)**
ADV, ETV, LAM	1/2 (50.0%)	0
ETV, LAM, TDF	1/2 (50.0%)	1 (100.0%)

ADV = adefovir dipivoxil; CLE = clevudine; ETV = entecavir; LAM = lamivudine; TDF = tenofovir DF; TVB = telbivudine
For 1 OAV category, subjects may take multiple OAVs, but only 1 OAV was taken ≥ 12 weeks.
For 2 OAV category, subjects may take other additional OAVs, but only each OAV listed was taken ≥ 12 weeks.
For ≥ 3 OAV category, subjects may take other additional OAVs, but only each OAV listed was taken ≥ 12 weeks.
Source: Request 8160 Table 1.6.

表 2.7.3 - 35　GS-US-320-0110 試験: 個別の前治療薬（経口核酸アナログ）を 12 週間以上使用していた被験者における前治療の使用状況（安全性解析対象集団）

	GS-US-320-0110	
	TAF 25 mg (N = 132)	**TDF 300 mg (N = 68)**
1 OAV	**74 (56.1%)**	**46 (67.6%)**
ADV	0	1/46 (2.2%)
CLE	1/74 (1.4%)	0
ETV	28/74 (37.8%)	19/46 (41.3%)
FAM	1/74 (1.4%)	0
LAM	18/74 (24.3%)	11/46 (23.9%)
TDF	18/74 (24.3%)	11/46 (23.9%)
TVB	8/74 (10.8%)	4/46 (8.7%)
2 OAV	**40 (30.3%)**	**15 (22.1%)**
ADV, ETV	8/40 (20.0%)	2/15 (13.3%)
ADV, LAM	7/40 (17.5%)	1/15 (6.7%)
ADV, TDF	1/40 (2.5%)	2/15 (13.3%)
ADV, TVB	1/40 (2.5%)	0
CLE, ETV	4/40 (10.0%)	0
ETV, LAM	10/40 (25.0%)	4/15 (26.7%)
ETV, TDF	2/40 (5.0%)	3/15 (20.0%)
ETV, TVB	3/40 (7.5%)	0
LAM, TDF	2/40 (5.0%)	2/15 (13.3%)
LAM, TVB	1/40 (2.5%)	0
TDF, TVB	1/40 (2.5%)	1/15 (6.7%)
≥ 3 OAV	**18 (13.6%)**	**7 (10.3%)**
ADV, CLE, LAM	1/18 (5.6%)	0
ADV, ETV, LAM	5/18 (27.8%)	3/7 (42.9%)
ADV, ETV, LAM, TDF	2/18 (11.1%)	0
ADV, ETV, TDF	0	1/7 (14.3%)
ADV, LAM, TDF	2/18 (11.1%)	0
ADV, LAM, TVB	1/18 (5.6%)	0
ADV, TDF, TVB	1/18 (5.6%)	0
ETV, LAM, TDF	4/18 (22.2%)	1/7 (14.3%)
ETV, LAM, TDF, TRU	0	1/7 (14.3%)
ETV, TDF, TVB	1/18 (5.6%)	1/7 (14.3%)
LAM, TDF, TVB	1/18 (5.6%)	0

ADV = adefovir dipivoxil; CLE = clevudine; ETV = entecavir; FAM = famciclovir; LAM = lamivudine; TDF = tenofovir DF; TRU = truvada; TVB = telbivudine
For 1 OAV category, subjects may take multiple OAVs, but only 1 OAV was taken ≥ 12 weeks.
For 2 OAV category, subjects may take other additional OAVs, but only each OAV listed was taken ≥ 12 weeks.
For ≥ 3 OAV category, subjects may take other additional OAVs, but only each OAV listed was taken ≥ 12 weeks.
Source: Request 8160 Table 2.6.

GS-US-320-0108 試験全体では、TAF 群及び TDF 群でそれぞれ 285 例中 54 例（18.9%）及び 140 例中 31 例（22.1%）に薬剤毎で 12 週間以上の OAV 治療歴がみられた。TAF 群の 54 例では、38 例（70.4%）、14 例（25.9%）及び 2 例（3.7%）が、それぞれ 12 週間以上「1 OAV」、「2 OAV」及び「≥3 OAV」を使用していた。TDF 群の 31 例では、23 例（74.2%）、7 例（22.6%）及び 1 例（3.2%）が、それぞれ 12 週間以上「1 OAV」、「2 OAV」及び「≥3 OAV」を使用していた。「1 OAV」に分類された被験者の割合は、概して投与群間で均等で、12 週間以上「2 OAV」及び「≥3 OAV」を使用していた被験者の割合の合計は TAF 群と TDF 群で同程度であった［TAF 群 54 例中 16 例（29.6%）、TDF 群 31 例中 8 例（25.8%）］。

GS-US-320-0108 試験の TAF 群で 12 週間以上「1 OAV」のみを使用していた 38 例において最もよく使用されていた経口核酸アナログは ETV 及び LAM（それぞれ 34%）、次いで TDF（21.1%）の順であり、同様に TDF 群で 12 週間以上「1 OAV」のみを使用していた 23 例では、LAM（39.1%）が最も多く、次いで ETV、TDF 及び TVB（それぞれ 17.4%）の順であった。TAF 群の「2 OAV」の 14 例で最も多かった組み合わせは ETV 及び LAM（71.4%）であったが、TDF 群の「2 OAV」の 7 例では表 2.7.3 - 34 に示すように特に決まった組み合わせはみられず、ほぼ均等であった。GS-US-320-0108 試験の TAF 群及び TDF 群のいずれにおいても 12 週間以上「≥3 OAV」を使用していた被験者はわずかであった（TAF 群 2 例、TDF 群 1 例）。

GS-US-320-0110 試験全体では、TAF 群及び TDF 群でそれぞれ 581 例中 132 例（22.7%）及び 292 例中 68 例（23.3%）に薬剤毎で 12 週間以上の OAV 治療歴がみられた。TAF 群の 132 例では、74 例（56.1%）、40 例（30.3%）及び 18 例（13.6%）が、それぞれ 12 週間以上「1 OAV」、「2 OAV」及び「≥3 OAV」を使用していた。TDF 群の 68 例では、46 例（67.6%）、15 例（22.1%）及び 7 例（10.3%）が、それぞれ 12 週間以上「1 OAV」、「2 OAV」及び「≥3 OAV」を使用していた。GS-US-320-0110 試験では、12 週間以上「2 OAV」及び「≥3 OAV」を使用していた被験者の割合の合計［TAF 群 132 例中 58 例（43.9%）、TDF 群 68 例中 22 例（32.4%）］、並びに「≥3 OAV」を使用していた被験者の割合［TAF 群 132 例中 18 例（13.6%）、TDF 群 68 例中 7 例（10.3%）］は、TAF 群の方が TDF 群に比べて高く、TAF 群では TDF 群に比べて治療歴のある被験者が多く含まれていたことを示していた。

GS-US-320-0110 試験ではいずれの投与群でも、「1 OAV」の被験者で最もよく使用されていたのは ETV であり、次いで LAM と TDF、TVB の順であり、いずれも投与群間で均等であった。12 週間以上「2 OAV」を使用していた被験者で最も多かった組み合わせは ETV 及び LAM、並びに ETV 及び ADV であり、これらも TAF 群と TDF 群でほぼ同程度であった。GS-US-320-0110 試験で「≥3 OAV」を使用していた被験者で最も多かった組み合わせは ADV、ETV 及び LAM、並びに ETV、LAM 及び TDF であり、投与群間での顕著な偏りはみられなかった。

3.3.3.1.2　経口抗ウイルス薬による治療歴が有効性に及ぼす影響

Week 48 時点で血漿中 HBV DNA が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合、群間差及びその 95%信頼区間を、表 2.7.3 - 33 で示した経口核酸アナログ別に表 2.7.3 - 36 に要約する。GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験のいずれについても、個別の OAV 及び「Other Agents」の分類において

TAF 群と TDF 群で有効性は同程度であった。GS-US-320-0110 試験では、前治療として TDF を使用していた被験者の有効性がやや低かったが、TAF 群と TDF 群間では同程度であった。

表 2.7.3 - 36　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点で HBV DNA が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合（M = F 法、前治療薬剤別）

	GS-US-320-0108		GS-US-320-0110	
Oral Nucleoside/Nucleotide Agent	**TAF 25 mg**	**TDF 300 mg**	**TAF 25 mg**	**TDF 300 mg**
Entecavir	(n=28)	(n=8)	(n=67)	(n=35)
Week 48	27/28 (96.4%)	8/8 (100%)	34/67 (50.7%)	16/35 (45.7%)
Proportion Difference (95% CI)[a]	-6.8% (−36.6% to 23.1%)		8.3% (−11.2% to 27.8%)	
Lamivudine	(n=25)	(n=15)	(n=54)	(n = 23)
Week 48	24/25 (96.0%)	13/15 (86.7%)	26/54 (48.1%)	12/23 (52.2%)
Proportion Difference (95% CI)	9.3% (-13.7% to 32.3%)		-0.3% (-23.0% to 22.4%)	
Tenofovir DF	(n=11)	(n=7)	(n=35)	(n=23)
Week 48	10/11 (90.9%)	5/7 (71.4%)	14/35 (40.0%)	9/23 (39.1%)
Proportion Difference (95% CI)	34.9% (-19.1% to 88.9%)		-2.4% (-28.2% to 23.5%)	
Other Agents	(n=8)	(n=10)	(n=50)	(n=17)
Week 48	6/8 (75.0%)	10/10 (100%)	26/50 (52.0%)	10/17 (58.8%)
Proportion Difference (95% CI)	-29.7% (-86.1% to 26.6%)		-6.6% (-34.4% to 21.2%)	

Only treatment experienced subjects who had received ≥12 weeks of treatment by individual agent are included. Subjects who were previously treated with more than one oral nucleoside/nucleotide agent ≥12 weeks are counted once for each agent.

[a]Differences in proportion between treatment groups (TAF 25 mg vs TDF 300 mg) and their 95% CI were calculated based on Mantel-Haenszel proportions adjusted by baseline HBV DNA categories (<7 $\log_{10}$ IU/mL vs ≥7 $\log_{10}$ IU/mL for GS-US-320-0108 and <8 $\log_{10}$ IU/mL vs ≥8 $\log_{10}$ IU/mL for GS-US-320-0110).

Source: Request 8160 Table 9 and Table 10.

表 2.7.3 - 34 及び表 2.7.3 - 35 の集計による治療歴のある被験者についても同様に、Week 48 時点で血漿中 HBV DNA が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合を、前治療の OAV 別で解析した。GS-US-320-0108 試験の結果を表 2.7.3 - 37 に、GS-US-320-0110 試験の結果を表 2.7.3 - 38 に示す。本解析では、群間差及び 95%信頼区間は「OAV」の各分類のみに対して算出した。「OAV」の各分類下の薬剤毎では、統計学的に意味のある比較を行うには被験者数が少な過ぎることから算出しなかった。GS-US-320-0108 試験（表 2.7.3 - 37）では、12 週間以上「1 OAV」、「2 OAV」又は「≥3 OAV」を使用していた被験者での有効性は、TAF 群と TDF 群との間で同程度であり、「OAV」の各分類下の薬剤毎でも投与群間で顕著な差はみられなかった。

GS-US-320-0110 試験（表 2.7.3 - 38）では、12 週間以上「1 OAV」、「2 OAV」及び「≥3 OAV」を使用していた被験者を合計したときの Week 48 時点で血漿中 HBV DNA が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合は、TAF 群と TDF 群との間で同程度であった。12 週間以上「1 OAV」を使用していた被験者では、TAF 群の方が TDF 群よりも有効性が低く、その差は前治療が TDF であった被験

者群で最も大きかった。12 週間以上「2 OAV」又は「≥3 OAV」を使用していた被験者では、TAF 群で TDF 群よりも高い有効性を認めた（表 2.7.3 - 38）。

表 2.7.3 - 37　GS-US-320-0108 試験: Week 48 時点で HBV DNA が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合（M = F 法、12 週間以上「1 OAV」、「2 OAV」又は「≥3 OAV」使用していた被験者での 12 週間以上使用していた前治療薬剤別、最大の解析対象集団）

	GS-US-320-0108		TAF 25mg vs TDF 300mg
	TAF 25 mg (N = 285)	TDF 300 mg (N = 140)	Prop Diff (95% CI)[a]
≥1 OAV	**50/54 (92.6%)**	**28/31 (90.3%)**	**2.0% (-12.2% to 16.3%)**
≥2 OAV	**15/16 (93.8%)**	**7/8 (87.5%)**	**8.2% (-27.8% to 44.1%)**
≥ 3 OAV	**2/2 (100.0%)**	**1/1 (100.0%)**	-
1 OAV	**35/38 (92.1%)**	**21/23 (91.3%)**	**0.4% (-16.2% to 17.0%)**
ADV	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)	
CLE	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)	
ETV	12/13 (92.3%)	4/4 (100.0%)	
LAM	12/13 (92.3%)	8/9 (88.9%)	
TDF	8/8 (100.0%)	3/4 (75.0%)	
TVB	1/2 (50.0%)	4/4 (100.0%)	
2 OAV	**13/14 (92.9%)**	**6/7 (85.7%)**	**9.4% (-31.9% to 50.7%)**
ADV, ETV	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)	
ADV, LAM	0	1/1 (100.0%)	
ADV, TDF	0/1	0	
CLE, ETV	0	1/1 (100.0%)	
ETV, LAM	10/10 (100.0%)	1/1 (100.0%)	
ETV, TDF	1/1 (100.0%)	0	
ETV, TVB	1/1 (100%)	0	
LAM, TDF	0	1/2 (50.0%)	
LAM, TVB	0	1/1 (100.0%)	
≥ 3 OAV	**2/2 (100.0%)**	**1/1 (100.0%)**	-
ADV, ETV, LAM	1/1 (50.0%)	0	
ETV, LAM, TDF	1/1 (50.0%)	1/1 (100.0%)	

ADV = adefovir dipivoxil; CLE = clevudine; ETV = entecavir; FAM = famciclovir; LAM = lamivudine; TDF = tenofovir DF; TVB = telbivudine
For 1 OAV category, subjects may take multiple OAVs, but only 1 OAV was taken ≥ 12 weeks.
For 2 OAV category, subjects may take other additional OAVs, but only each OAV listed was taken ≥ 12 weeks.
For ≥ 3 OAV category, subjects may take other additional OAVs, but only each OAV listed was taken ≥ 12 weeks.
[a]Differences in proportion between treatment groups (TAF 25 mg vs TDF 300 mg) and their 95% CI were calculated based on Mantel-Haenszel proportions adjusted by baseline HBV DNA categories (<7 $\log_{10}$ IU/mL vs ≥7 $\log_{10}$ IU/mL)
Source: Request 8160 Table 3.

表 2.7.3 - 38　GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点で HBV DNA が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合（M = F 法、12 週間以上「1 OAV」、「2 OAV」又は「≥3 OAV」使用していた被験者での 12 週間以上使用していた前治療薬剤別、最大の解析対象集団）

	GS-US-320-0110		TAF 25mg vs TDF 300mg
	TAF 25 mg (N = 581)	TDF 300 mg (N = 292)	Prop Diff (95% CI)[a]
≥1 OAV	**66/132 (50.0%)**	**36/68 (52.9%)**	**-3.5% (-17.8% to 10.7%)**
≥2 OAV	**28/58 (48.3%)**	**9/22 (40.9%)**	**12.0% (-11.8% to 35.8%)**
≥ 3 OAV	**8/18 (44.4%)**	**2/7 (28.6%)**	**25.0% (-19.3% to 69.3%)**
1 OAV	**38/74 (51.4%)**	**27/46 (58.7%)**	**-10.9% (-28.9% to 7.0%)**
ADV	0	1/1 (100.0%)	
CLE	0/1	0	
ETV	14/28 (50.0%)	10/19 (52.6%)	
FAM	0/1	0	
LAM	9/18 (50.0%)	6/11 (54.5%)	
TDF	7/18 (38.9%)	6/11 (54.5%)	
TVB	8/8 (100.0%)	4/4 (100.0%)	
2 OAV	**20/40 (50.0%)**	**7/15 (46.7%)**	**6.4% (-23.9% to 36.6%)**
ADV, ETV	4/8 (50.0%)	1/2 (50.0%)	
ADV, LAM	3/7 (42.9%)	0/1	
ADV, TDF	0/1	1/2 (50.0%)	
ADV, TVB	1/1 (100.0%)	0	
CLE, ETV	3/4 (75.0%)	0	
ETV, LAM	7/10 (70.0%)	3/4 (75.0%)	
ETV, TDF	1/2 (50.0%)	0/3	
ETV, TVB	1/3 (33.3%)	0	
LAM, TDF	0/2	1/2 (50.0%) *	
LAM, TVB	0/1	0	
TDF, TVB	0/1	1/1 (100.0%) **	
≥ 3 OAV	**8/18 (44.4%)**	**2/7 (28.6%)**	**25.0% (-19.3% to 69.3%)**
ADV, CLE, LAM	0/1	0	
ADV, ETV, LAM	2/5 (40.0%)	2/3 (66.7%)	
ADV, ETV, TDF	0	0/1	
ADV, LAM, TDF	2/2 (100.0%)	0	
ADV, LAM, TVB	0/1	0	
ADV, TDF, TVB	1/1 (100.0%)	0	
ETV, LAM, TDF	2/4 (50.0%)	0/1	

誤記のため新薬承認情報提供時に修正

＊　修正前 1/1（100.0%）→ 修正後 1/2（50.0%）
＊＊ 修正前 1/15（6.7%）→ 修正後 1/1（100.0%）

	GS-US-320-0110		TAF 25mg vs TDF 300mg
	TAF 25 mg (N = 581)	TDF 300 mg (N = 292)	Prop Diff (95% CI)[a]
ETV, TDF, TVB *	0/1	0/1	
LAM, TDF, TVB	1/1 (100.0%)	0	
ADV, ETV, LAM, TDF	0/2	0	
ETV, LAM, TDF, TRU	0	0/1	

ADV = adefovir dipivoxil; CLE = clevudine; ETV = entecavir; FAM = famciclovir; LAM = lamivudine; TDF = tenofovir DF; TRU = truvada; TVB = telbivudine
For 1 OAV category, subjects may take multiple OAVs, but only 1 OAV was taken ≥ 12 weeks.
For 2 OAV category, subjects may take other additional OAVs, but only each OAV listed was taken ≥ 12 weeks.
For ≥ 3 OAV category, subjects may take other additional OAVs, but only each OAV listed was taken ≥ 12 weeks.
[a]Differences in proportion between treatment groups (TAF 25 mg vs TDF 300 mg) and their 95% CI were calculated based on Mantel-Haenszel proportions adjusted by baseline HBV DNA categories (< 8 log_{10} IU/mL vs. ≥8 log10 IU/mL)
Source: Request 8160 Table 4.

使用期間を問わず TDF 又は TAF を使用していた被験者を除外した集団を構成し、Week 48 時点で HBV DNA が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合を求めた。GS-US-320-0108 試験では計 404 例（TAF 群 271 例及び TDF 群 133 例）、GS-US-320-0110 試験では計 800 例（TAF 群 536 例及び TDF 群 264 例）が解析対象とされた。両試験に関するこれら解析結果を表 2.7.3 - 39 に示す。Week 48 時点で HBV DNA が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合は、いずれの試験においても TAF 群と TDF 群で同程度であった。

表 2.7.3 - 39　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点で HBV DNA が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合（M = F 法、TDF 又は TAF を使用していた被験者を除外した最大の解析対象集団）

	GS-US-320-0108		GS-US-320-0110	
	TAF 25 mg (N = 271)	TDF 300 mg (N = 133)	TAF 25 mg (N = 536)	TDF 300 mg (N = 264)
HBV DNA < 29 IU/mL	256 (94.5%)	125 (94.0%)	350 (65.3%)	182 (68.9%)
Difference in Proportions (95% CI)[a]	1.3% (-3.9% to 6.5%)		-3.8% (-10.2% to 2.7%)	

[a]Differences in proportion between treatment groups (TAF 25 mg vs TDF 300 mg) and their 95% CI were calculated based on Mantel-Haenszel proportions adjusted by baseline HBV DNA categories (<7 log_{10} IU/mL vs ≥7 log_{10} IU/mL to < 8 log_{10} IU/mL vs. ≥8 log10 IU/mL for GS-US-320-0108, and <8 log_{10} IU/mL vs ≥8 log_{10} IU/mL for GS-US-320-0110).
Source: Request 8160 Table 5 and Table 6.

また、TAF 及び TDF を使用していた被験者を除外して、前治療の有無別（未治療及び治療歴のある被験者）に Week 48 時点の有効性を評価した。個別の薬剤での 12 週間以上の前治療歴を基準とした未治療被験者は、GS-US-320-0108 試験では計 338 例（TAF 群 229 例及び TDF 群 109 例）、GS-US-320-0110 試験では計 663 例（TAF 群 442 例及び TDF 群 221 例）であった。また、治療歴

のある被験者は、GS-US-320-0108 試験では計 66 例（TAF 群 42 例及び TDF 群 24 例）、GS-US-320-0110 試験では計 137 例（TAF 群 94 例及び TDF 群 43 例）であった。これらの解析結果を表 2.7.3 - 40 に示す。

GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験のいずれにおいても、Week 48 時点で HBV DNA が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合は、TAF 及び TDF を使用していた被験者を除外した未治療被験者、及び TDF を使用していた被験者を除外した（12 週間以上 TAF を使用していた被験者はいなかった）治療歴のある被験者のいずれについても、TAF 群と TDF 群で同程度であった（表 2.7.3 - 40）。また、治療歴のある被験者での有効性は TAF 群及び TDF 群のいずれにおいても、治療歴のある被験者全体（表 2.7.3 - 37 及び表 2.7.3 - 38 の「≥1 OAV」に分類された被験者での結果）に比べて高かった。

表 2.7.3 - 40　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験: Week 48 時点で HBV DNA が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合（前治療の有無別、M = F 法、TDF 又は TAF を使用していた被験者を除外した最大の解析対象集団）

	GS-US-320-0108		GS-US-320-0110	
	TAF 25 mg (N = 271)	**TDF 300 mg (N = 133)**	**TAF 25 mg (N = 536)**	**TDF 300 mg (N = 264)**
Treatment naïve subjects	216/229 (94.3%)	102/109 (93.6%)	301/442 (68.1%)	157/221 (71.0%)
Difference in Proportions (95% CI)[a]	1.0% (-13.4% to 12.9%)		-3.5% (-10.4% to 3.4%)	
Treatment experienced subjects	40/42 (95.2%)	23/24 (95.8%)	49/94 (52.1%)	25/43 (58.1%)
Difference in Proportions (95% CI)[a]	-0.3% (-13.4% to 12.9%)		-5.1% (-22.3% to 12.1%)	

[a]Differences in proportion between treatment groups (TAF 25 mg vs TDF 300 mg) and their 95% CI were calculated based on Mantel-Haenszel proportions adjusted by baseline HBV DNA categories (<7 $\log_{10}$ IU/mL vs ≥7 $\log_{10}$ IU/mL for GS-US-320-0108, and <8 $\log_{10}$ IU/mL vs ≥8 $\log_{10}$ IU/mL for GS-US-320-0110).
Source: Request 8160, Table 5 and Table 6

3.3.3.1.3　　前治療が有効性評価に及ぼす影響に関する結論

GS-US-320-0108 試験の HBe 抗原陰性被験者では、前治療の OAV による有効性への有意な影響は認められず、未治療及び治療歴のある被験者のいずれにおいても TAF 群と TDF 群で同程度の有効性が認められた。ETV、LAM 又は TDF の個別又は他の OAV との併用による 12 週間以上の前治療歴がある被験者においても、TAF 群と TDF 群との有効性は同程度であった。TAF 又は TDF を使用していた被験者を除いた場合でも、いずれの投与群（TAF 群又は TDF 群）でも有効性に有意な影響は認められなかった。

GS-US-320-0110 試験の HBe 抗原陽性被験者では、個別の薬剤を 12 週間以上使用していた治療歴のある被験者全体の割合は投与群間で同程度（TAF 群 22.7%、TDF 群 23.3%）であったが、12 週間以上「2 OAV」及び「≥3 OAV」を使用していた被験者の割合の合計は TAF 群の方が TDF 群

よりも高かった（43.9% vs 32.4%）。この差にもかかわらず、12 週間以上「2 OAV」及び「≥3 OAV」を使用していた被験者における HBV DNA の抑制を指標とした有効性は、TAF 群の方が TDF 群よりも高かった。TAF 又は TDF を使用していた被験者を除いた場合、いずれの投与群（TAF 群又は TDF 群）でも有効性に有意な影響は認められなかった。

3.3.4　ベースラインの HBV DNA 量が低値及び高値の被験者における有効性に関する特性

表 2.7.3 - 31 及び表 2.7.3 - 32 で示したように、GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験では、主要評価項目である Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合に関して、TAF の TDF に対する非劣性が示された。

主要評価項目に関して統計学的に有意な部分集団による影響はなかったが、以下が示された。

- GS-US-320-0108 試験では、ベースラインの HBV DNA 量が 7 $\log_{10}$ IU/mL 以上の被験者では、Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合は、TAF 群の方が TDF 群と比較して数値的に低かった［85.5% vs 95.8%；割合の差（95% CI）−10.4%（−25.5%～4.5%）］。
- GS-US-320-0110 試験では、ベースラインの HBV DNA 量が 8 $\log_{10}$ IU/mL 以上の被験者では、Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合に関して、TAF 群の方が TDF 群と比較して数値的に低かった［43.0% vs 50.7%；割合の差（95% CI）−7.6%（−17.8%～2.5%）］。
- 両試験において、ベースラインの HBV DNA 量が高値（表 2.7.3 - 41 の定義）であった被験者の部分集団は、主要評価項目の達成に対して有意ではなかった（治療と部分集団との交互作用の Wald 検定に基づくオッズ比の均一性検定：GS-US-320-0108 試験 p = 0.08、GS-US-320-0110 試験 p = 0.34（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 17.2; m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 17.2）

観測値のさらなる理解を目的として、以下を評価する追加解析を実施した。

- HBV ウイルス抑制の差の特性（3.3.4.1 項）
  - 抗ウイルス活性（3.3.4.1.1 項）
  - Week 48 時点の HBV DNA 量 29 IU/mL 以上に関連する因子（3.3.4.1.2 項）
- 各部分集団に対する TAF の臨床的重要性（3.3.4.2 項）
  - ウイルス学的ブレイクスルー及び耐性の出現（3.3.4.2.1 項）
  - 副次的有効性評価項目（3.3.4.2.2 項）

3.3.4.1　HBV ウイルス抑制の差の特性

両試験において、治療への応答が低い被験者のベースラインでの HBV DNA 量を特徴づけるため解析を実施した。3.3.3 項で事前に規定したとおり、次の分類別にベースラインの HBV DNA 量を解析した：GS-US-320-0108 試験では 7 $\log_{10}$ IU/mL 未満 vs 7 $\log_{10}$ IU/mL 以上、GS-US-320-0110

試験では 8 log_{10} IU/mL 未満 vs 8 log_{10} IU/mL 以上。この追加解析では、ベースラインでの HBV DNA 量の「高値」をさらに「中等度」と「きわめて高値」に分けて分類し、定義を表 2.7.3 - 41 に示す。

表 2.7.3 - 41　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験：部分集団解析でのベースラインの HBV DNA 量の分類

Classification		Baseline HBV DNA Levels (log_{10} IU/mL)	
		GS-US-320-0108	GS-US-320-0110
Low		< 7	< 8
High[a]	Intermediate	≥ 7 to < 8	≥ 8 to < 9
	Very High	≥ 8	≥ 9

a　In the prespecified analyses in Section 3.3.3, baseline HBV DNA levels were analyzed by the following categories: < 7 log_{10} IU/mL vs ≥ 7 log_{10} IU/mL for GS-US-320-0108 and < 8 log_{10} IU/mL vs ≥ 8 log_{10} IU/mL for GS-US-320-0110. For these additional analyses, “high” baseline HBV DNA was further categorized into “intermediate” and “very high.”

Week 48 時点のウイルス抑制率を分類別に表 2.7.3 - 42 及び表 2.7.3 - 43 に示した。ベースラインのウイルス量が中程度の被験者では、ウイルス抑制率は TAF 群の方が TDF 群と比較して低かった。この TAF 群での低いウイルス抑制率は、表 2.7.3 - 42 及び表 2.7.3 - 43 に示すように欠測値の割合が高いことだけによるものではない。

GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験で、ベースラインの HBV DNA 量が低値及びきわめて高値（表 2.7.3 - 41）の被験者では Week 48 時点のウイルス抑制率は両群で同程度であった。ベースラインの HBV DNA 量がきわめて高値の部分集団では、ウイルス抑制率が TAF と TDF を投与した被験者間で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で観察された TAF 群での低いウイルス抑制率に生物学的根拠はないことが示唆される。

GS-US-320-0108 試験でのさらなる解析には、ベースラインの HBV DNA 量が 7 log_{10} IU/mL 以上の被験者数が少ないため限界があった。さらに、GS-US-320-0108 試験の TDF 群では、ベースラインの HBV DNA 量が中程度の被験者のウイルス抑制率は、ベースラインの HBV DNA 量が低値の被験者よりも高く（それぞれ 100%及び 92%）、ベースラインの HBV DNA 量が 7 log_{10} IU/mL 以上の被験者での解析を交絡させる可能性があった。

表 2.7.3 - 42　GS-US-320-0108 試験: ベースラインの HBV DNA 量別の Week 48 時点の HBV DNA 量（最大の解析対象集団）

	TAF			TDF		
Week 48 Viral Level (%)	**< 7 log_{10} N=230**	**7 to < 8 log_{10} N=42**	**≥ 8 log_{10} N=13**	**< 7 log_{10} N=116**	**7 to < 8 log_{10} N=20**	**≥ 8 log_{10} N=4**
< 29 IU/mL	221 (96.1)	37 (88.1)	10 (76.9)	107 (92.2)	20 (100)	3 (75.0)
29 - < 69 IU/mL	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (25.0)
69 - < 2000 IU/mL	1 (0.4)	3 (7.1)	3 (23.1)	1 (0.9)	0	0
≥ 2000 IU/mL	0	0	0	1 (0.9)	0	0
Missing	8 (3.5)	2 (4.8)	0	6 (5.2)	0	0

Source: TAF Week 48 ISE, Request 7814 Table 1

表 2.7.3 - 43　GS-US-320-0110 試験: ベースラインの HBV DNA 量別の Week 48 時点の HBV DNA 量（最大の解析対象集団）

	TAF			TDF		
Week 48 Viral Level (%)	**< 8 log_{10} N=309**	**8 to < 9 log_{10} N=225**	**≥ 9 log_{10} N=47**	**< 8 log_{10} N=150**	**8 to < 9 log_{10} N=113**	**≥ 9 log_{10} N=29**
< 29 IU/mL	254 (82.2)	111 (49.3)	6 (12.8)	123 (82.0)	68 (60.2)	4 (13.8)
29 - < 69 IU/mL	14 (4.5)	22 (9.8)	5 (10.6)	7 (4.7)	10 (8.8)	2 (6.9)
69 - < 2000 IU/mL	21 (6.8)	61 (27.1)	25 (53.2)	14 (9.3)	28 (24.8)	13 (44.8)
≥ 2000 IU/mL	7 (2.3)	20 (8.9)	8 (17.0)	2 (1.3)	3 (2.7)	9 (31.0)
Missing	13 (4.2)	11 (4.9)	3 (6.4)	4 (2.7)	4 (3.5)	1 (3.4)

Source: TAF Week 48 ISE, Request 7696 Table 7.7

ベースラインの HBV DNA 量が中程度の TAF 群と TDF 群の被験者間でのウイルス抑制の差をさらに理解するため、以下を評価した:抗ウイルス活性（3.3.4.1.1 項）及び Week 48 時点の HBV DNA 量 29 IU/mL 以上に関連する因子（3.3.4.1.2 項）。

3.3.4.1.1　抗ウイルス活性

HBV に対する核酸アナログの抗ウイルス活性の違いは、HBV DNA 量の減少速度の評価及び HBV DNA 量 29 IU/mL 未満への抑制について、投与開始後 24 週間の結果に基づき類推可能である{13280}。GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験では、ベースラインの HBV DNA 量が中程度の被験者において、TAF 群と TDF 群の投与開始後 24 週間の HBV DNA 量の推移及び抑制率は

同様で、TAF と TDF の間にウイルス活性の差はないことが示された（図 2.7.3 - 9 及び図 2.7.3 - 10）（m5.3.5.3.1 TAF Week 48 ISE, Request 7814 Figures 1.1 and 1.2）

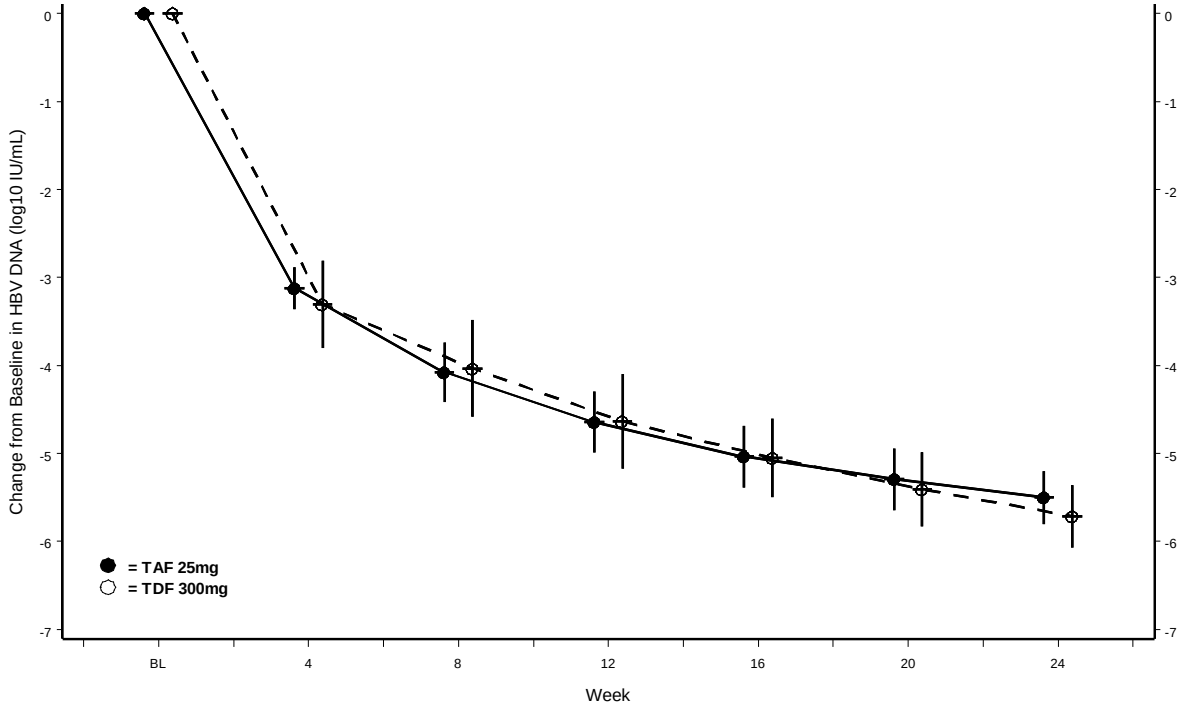
GS-US-320-0108 試験でのベースラインの HBV DNA 量が中程度（7 log_{10} IU/mL 以上 8 log_{10} IU/mL 未満）の被験者では、HBV DNA 量の平均低下量は以下のとおりであった（図 2.7.3 - 9）（m5.3.5.3.1 TAF Week 48 ISE, Request 7814 Table 2.1）：

- Week 12：TAF 群及び TDF 群の HBV DNA 量の平均（SD）低下量はそれぞれ−4.64（1.10）及び−4.63（1.10） log_{10} IU/mL であった。
- Week 24：TAF 群及び TDF 群の HBV DNA 量の平均（SD）低下量はそれぞれ−5.50（0.95）及び−5.71（0.74） log_{10} IU/mL であった。

GS-US-320-0110 試験でのベースラインの HBV DNA 量が中程度（8 log_{10} IU/mL 以上 9 log_{10} IU/mL 未満）の被験者では、HBV DNA 量の平均低下量以下のとおりであった（図 2.7.3 - 10）（m5.3.5.3.1 TAF Week 48 ISE, Request 7814 Table 2.2）：

- Week 12：TAF 群及び TDF 群の HBV DNA 量の平均（SD）低下量はそれぞれ−4.57（0.99）及び−4.65（1.04） log_{10} IU/mL であった。
- Week 24：TAF 群及び TDF 群の HBV DNA 量の平均（SD）低下量はそれぞれ−5.74（1.04）及び−5.95（0.91） log_{10} IU/mL であった。

図 2.7.3 - 9　GS-US-320-0108 試験: ベースラインの HBV DNA 量が中程度（7 log_{10} IU/mL 以上 8 log_{10} IU/mL 未満）の被験者のベースラインから Week 24 までの HBV DNA 量の平均低下量（95% CI）（最大の解析対象集団）

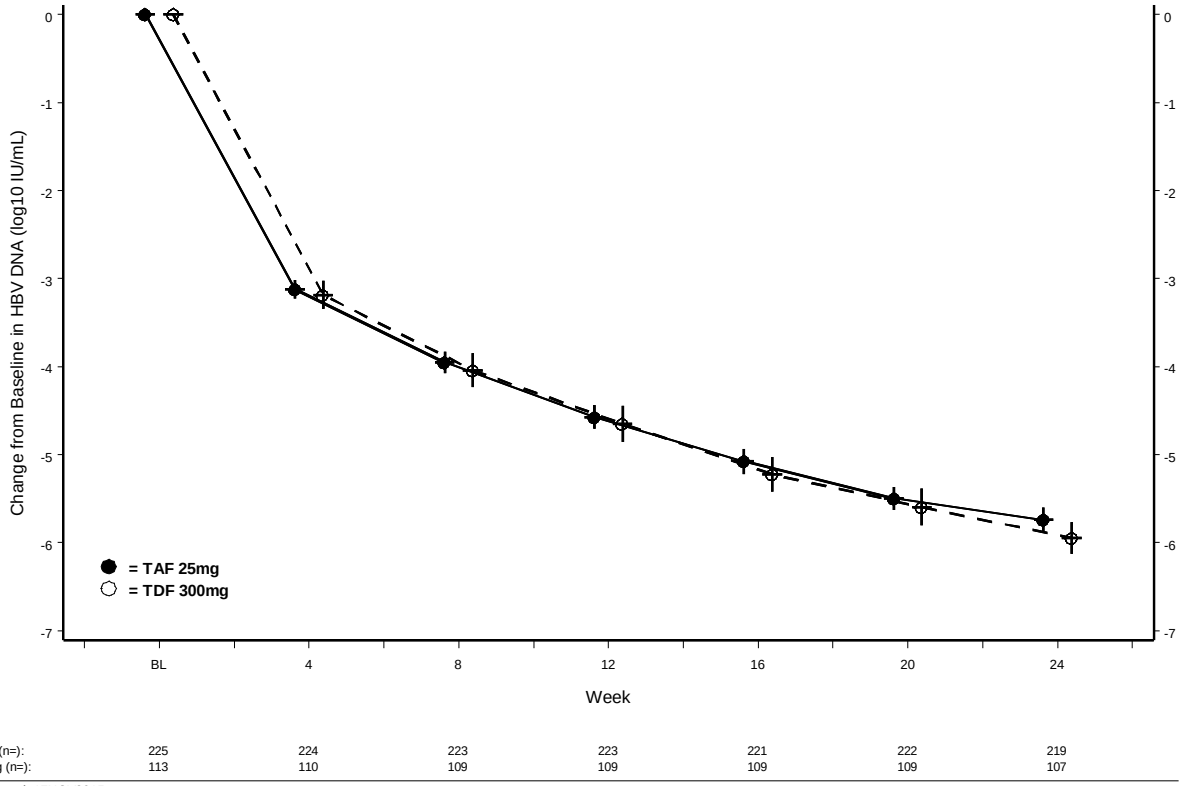


TAF 25mg (n=):	42	42	42	42	42	42	42
TDF 300mg (n=):	20	20	20	19	20	20	20

Data Extracted: 01OCT2015
Source: /u/gs7340/adhoc/req7814/prog/r-req7814-t-effchg.sas v9.2 Output file: r-req7814-g-effchg-dna-108.out 21DEC2015:11:30

Source: TAF Week 48 ISE, Request 7814 Figure 1.1

図 2.7.3 - 10　GS-US-320-0110 試験: ベースラインの HBV DNA 量が中程度（8 $\log_{10}$ IU/mL 以上 9 $\log_{10}$ IU/mL 未満）の被験者のベースラインから Week 24 までの HBV DNA 量の平均低下量（95% CI）（最大の解析対象集団）



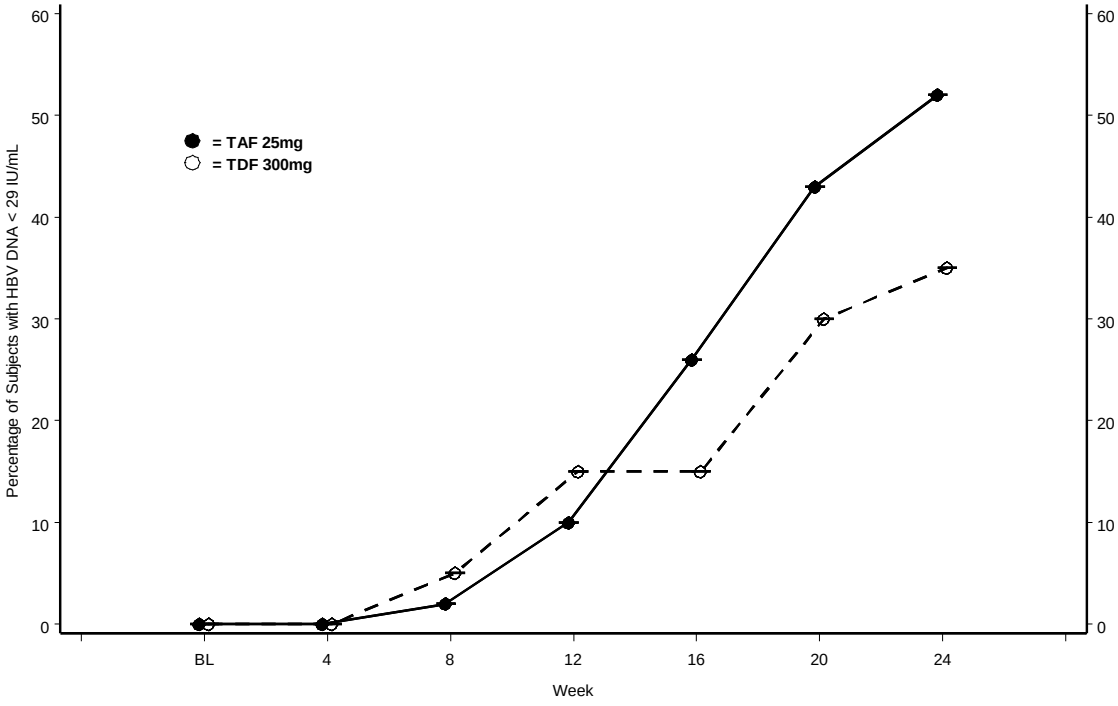
TAF 25mg (n=):	225	224	223	223	221	222	219
TDF 300mg (n=):	113	110	109	109	109	109	107

Data Extracted: 17NOV2015
Source: /u/gs7340/adhoc/req7814/prog/r-req7814-t-effchg.sas v9.2 Output file: r-req7814-g-effchg-dna-110.out 21DEC2015:11:30

Source: TAF Week 48 ISE, Request 7814 Figure 1.2

さらに、GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験でのベースラインの HBV DNA 量が中程度の被験者では、投与早期の HBV 抑制率が同程度であった（M = F 法）（図 2.7.3 - 11 及び図 2.7.3 - 12）。GS-US-320-0108 試験では、ベースラインの HBV DNA 量が中程度の被験者のうち TAF 群の 52.4%に Week 24 時点でウイルス抑制が確認されたのに対し、TDF 群では 35.0%であった（m5.3.5.3.1 TAF Week 48 ISE, Request 7814 Table 1）。GS-US-320-0110 試験では、ベースラインの HBV DNA 量が中程度の被験者のうち、Week 24 時点でウイルス抑制が確認された被験者の割合は、TAF 群で 13.8%、TDF 群で 15.0%であった（m5.3.5.3.1 TAF Week 48 ISE, Request 7696 Table 7.3）。

図 2.7.3 - 11　GS-US-320-0108 試験: ベースラインの HBV DNA 量が中程度（7 log_{10} IU/mL 以上 8 log_{10} IU/mL 未満）の被験者のうち、Week 24 までの各来院時に HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者の割合（M = F 法）（最大の解析対象集団）

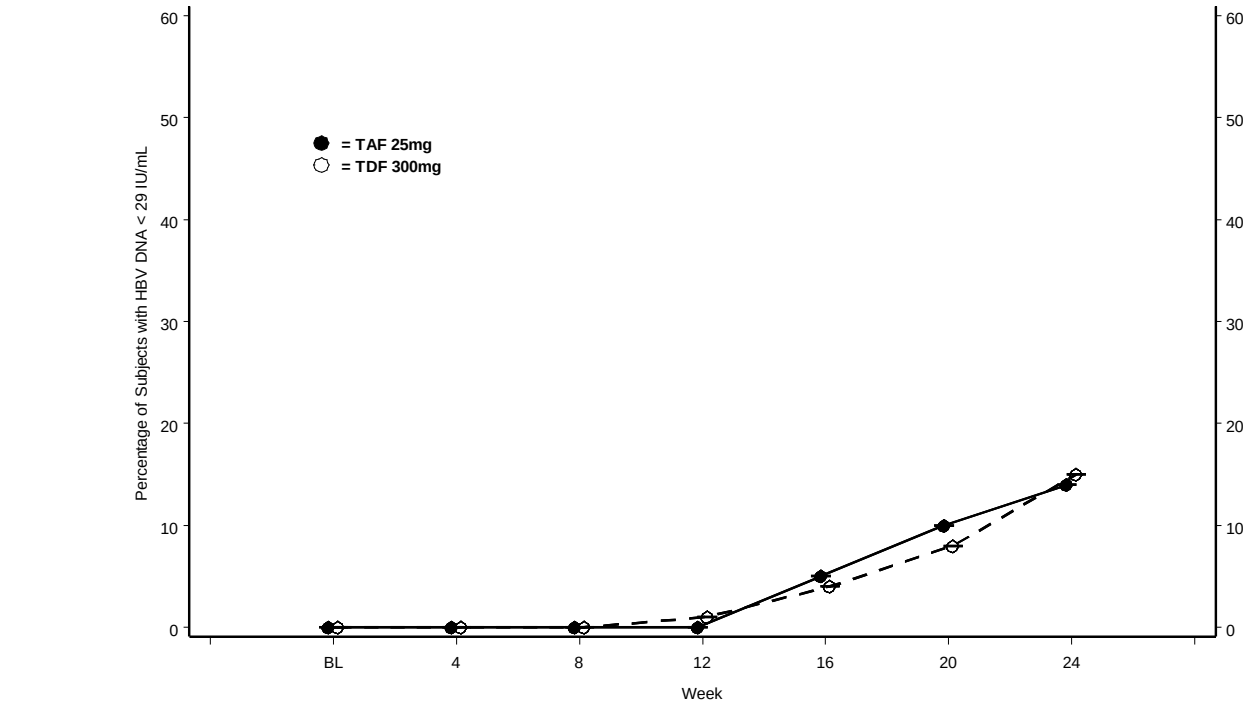


TAF 25mg (n=):	42	42	42	42	42	42	42
TDF 300mg (n=):	20	20	20	20	20	20	20

Data Extracted: 01OCT2015
Source: /u/gs7340/adhoc/req7814/prog/r-req7814-t-dnac.sas v9.2 Output file: r-req7814-g-dnac-f-108.out 18DEC2015:16:09

Source: TAF Week 48 ISE, Request 7814 Figure 2.1

図 2.7.3 - 12　GS-US-320-0110 試験: ベースラインの HBV DNA 量が中程度（8 log_{10} IU/mL 以上 9 log_{10} IU/mL 未満）の被験者のうち、Week 24 までの各来院時に HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者の割合（M = F 法）（最大の解析対象集団）



TAF 25mg (n=):	225	225	225	225	225	225	225
TDF 300mg (n=):	113	113	113	113	113	113	113

Data Extracted: 17NOV2015
Source: /u/gs7340/adhoc/req7814/prog/r-req7814-t-dnac.sas v9.2 Output file: r-req7814-g-dnac-f-110.out 18DEC2015:16:09

Source: TAF Week 48 ISE, Request 7814 Figure 2.2

3.3.4.1.2　GS-US-320-0110 試験でベースラインのウイルス量が中程度の被験者での Week 48 時点の HBV DNA 量 29 IU/mL 以上に関連する因子

GS-US-320-0110 試験ではベースラインの HBV DNA 量が中程度の被験者数は多く（TAF 群 225 例、TDF 群 113 例）、多変量解析での主要対象とされた集団であった。

GS-US-320-0110 試験では Week 48 時点で HBV DNA 量 29 IU/mL 以上に対する予測因子を特定するステップワイズ法による多変量ロジスティック回帰を行った結果、TAF は Week 48 時点でのウイルス血症の持続に対する独立した予測因子として特定されなかった（m5.3.5.3.1 TAF Week 48 ISE, Request 7814 Tables 3.1 and 3.2）。TAF 群及び TDF 群のウイルス量が中程度の被験者に関するベースラインの被験者背景及び疾患特性を表 2.7.3 - 44 に示す。HBV ジェノタイプの分布の差が示され、ジェノタイプ D の被験者数は TAF 群が TDF 群よりも有意に多かった。予後が予測できる可能性のあるサブセットを解析から除いたり、統計モデルを用いることで不均衡の影響を解析したが、この部分集団にみられたウイルス抑制率の差を完全には説明することはできなかった（m5.3.5.3.1 TAF Week 48 ISE, Request 7814 Table 3.2）。例えば、解析からジェノタイプ D の被験者を除外しても、TDF 群と TAF 群のウイルス抑制率の差は 10.9%から 7.6%に減少しただけであった（m5.3.5.3.1 TAF Week 48 ISE, Request 7696 Tables 7.3 and 19.2）。

表 2.7.3 - 44　GS-US-320-0110 試験: ベースラインの HBV DNA 量が 8 log_{10} IU/mL 以上 9 log_{10} IU/mL 未満の被験者に関するベースラインの被験者背景及び疾患特性（安全性解析対象集団）

Baseline Characteristic	TAF N=225	TDF N=113	p-value
Male, n (%)	151 (67.1%)	70 (61.9)	0.35
Years Positive for HBV, Mean (SD) , n (%)	6.7 (6.42)	5.8 (6.02)	0.08
BMI Category ≥ 25.0 kg/m^2, n (%)	75 (33.3)	39 (34.5)	0.47
ALT, median (Q1, Q3)	98 (69, 160)	94 (65, 145)	0.54
Baseline HBV DNA (log_{10} IU/ML), mean (SD)	8.49 (0.274)	8.49 (0.268)	0.86
HBV Genotype, n (%)			
A	18 (8.0)	16 (14.2)	0.07
B	48 (21.3)	24 (21.2)	0.98
C	96 (42.7)	50 (44.2)	0.73
D	62 (27.6)	19 (16.8)	0.03
Other or Unknown	1 (0.4)	4 (3.5)	NC[a]
Prior Nucleos(t)ide Treatment	69 (30.7)	27 (23.9)	0.19

a　P-value was not calculated (NC) due to low numbers.
Source: TAF Week 48 ISE, Request 7696 Tables 17.2 and 17.4

要約すると、TAF 群のウイルス量が中等度の部分集団での低いウイルス抑制率の結果について、生物学的意義は不明であった。TAF は TDF と同等の活性を示し、ウイルス量がきわめて高値な被験者で同様のウイルス抑制を示した。また、GS-US-320-0110 試験でベースラインのウイルス量が中程度の被験者において、TAF は Week 48 時点のウイルス血症に対する独立した予測因子ではなかった。

3.3.4.2　ベースラインの HBV DNA 量高値の臨床的意義

事前に定義した HBV DNA 量が高値の部分集団で TAF によるウイルス抑制率が低かったことの臨床的意義、及びベースラインの HBV DNA 量が高値の被験者における TAF の TDF に対するベネフィットについて解析を実施した。GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験の TAF 群及び TDF 群について、ベースラインの HBV DNA 量が低値の被験者と高値の被験者間で以下の臨床的パラメータを比較した：1) ウイルス学的ブレイクスルー及び耐性の出現、2) ALT 正常化及び HBe 抗原消失を含む副次的有効性評価項目（GS-US-320-0110 試験）。この部分集団の安全性の解析については、第 2.7.4.5.1.5 項に示す。

3.3.4.2.1　　ウイルス学的ブレイクスルー及び耐性の出現

抗ウイルス治療下の不完全なウイルス抑制でみられるリスクの 1 つとして、耐性の出現が挙げられる。

ポピュレーションシークエンス法による pol/RT 領域の解析を、ウイルス学的ブレイクスルーを発現したすべての被験者、又は少なくとも 24 週間投与した後、治験薬の投与を中止し、中止時点でウイルス血症（HBV DNA 量 69 IU/mL 以上）が認められたすべての被験者を対象に実施した。GS-US-320-0108 試験では Week 48 までのウイルス学的ブレイクスルーは計 3 例であったため、さらなる解析は実施しなかった。GS-US-320-0110 試験では、TAF 群と 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 未満の被験者［TAF 群 5/309 例（1.6%）; TDF 群　6/150 例（4.0%）］又は 8 $\log_{10}$ IU/mL 以上［TAF 群　9/272 例（3.3%）; TDF 群　6/142 例（4.2%）］の被験者で同程度であった（m5.3.5.4.2 PC-320-2009, Section 4.3）。ポピュレーションシークエンス法による pol/RT 領域の解析の結果、解析対象の被験者の大半では配列にベースラインからの変化がみられないか配列を決定できず、その他の被験者では多型性部位に置換が認められた（第 2.7.2.4.2 項）。ベースラインの HBV DNA 量が高値の被験者を含め、TAF 又は TDF を投与された被験者に耐性の出現は認められなかった。

3.3.4.2.2　　副次的有効性評価項目

ALT 正常化率及び HBe 抗原消失率（GS-US-320-0110 試験）における TAF と TDF の比較を含む副次的有効性評価項目の評価を表 2.7.3 - 45 に示す。

表 2.7.3 - 45 に GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験での副次的有効性パラメータをベースラインの HBV DNA 量が低値及び高値の被験者別に要約した。ALT 正常化は中央検査機関の基準及び AASLD の基準による ALT 正常化の定義を用いて評価した。副次的有効性パラメータへの影響はベースラインの HBV DNA 量が低値と高値の部分集団間で一致した。両試験とも、2 つの基準による Week 48 での ALT 正常化率は、TAF 群の方が TDF 群よりも高かった。GS-US-320-0110 試験では HBe 抗原消失率は両群ともにベースライン時 HBV DNA 量が低値の被験者の方が高値の被験者に比べて高かった。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被験者で、TAF 群の方が TDF 群よりも数値的に高かった。

以上のデータにより、ベースラインの HBV DNA 量が 7 $\log_{10}$ IU/mL 以上（GS-US-320-0108 試験）又は 8 $\log_{10}$ IU/mL 以上（GS-US-320-0110 試験）で TAF 又は TDF を投与された被験者の Week 48 での副次的有効性評価項目は、全体集団でみられた結果と一致していた。

表 2.7.3 - 45　GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験のベースライン時 HBV DNA 量別の Week 48 時点の有効性パラメータの要約

	TAF		TDF	
GS-US-320-0108	**< 7 log_{10}**	**≥ 7 log_{10}**	**< 7 log_{10}**	**≥ 7 log_{10}**
ALT Normalization[a] (Central Lab Criteria[b])	151/185 (81.6%)	45/51 (88.2%)	74/97 (76.3%)	17/24 (70.8%)
ALT Normalization[a] (AASLD Criteria[c])	105/221 (47.5%)	32/55 (58.2%)	38/114 (33.3%)	6/24 (25.0%)
	TAF		**TDF**	
GS-US-320-0110	**< 8 log_{10}**	**≥ 8 log_{10}**	**< 8 log_{10}**	**≥ 8 log_{10}**
ALT Normalization[a] (Central Lab Criteria[b])	201/280 (71.8%)	183/257 (71.2%)	92/131 (70.2%)	87/137 (63.5%)
ALT Normalization[a] (AASLD Criteria[c])	134/302 (44.4%)	123/270 (45.6%)	50/148 (33.8%)	55/142 (38.7%)
HBeAg Loss[d]	51/293 (17.4%)	27/272 (9.9%)	23/144 (16.0%)	11/141 (7.8%)

a　Full Analysis Set (subjects with baseline ALT > ULN)
b　Central laboratory ULN for ALT are as follows: ≤ 43 U/L for males aged 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.
c　AASLD ULN for ALT criteria are as follows: ≤ 30 U/L for males and ≤ 19 U/L for females.
d　Serologically Evaluable Full Analysis Set
Source: TAF Week 48 ISE, Request 7814 Tables 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, and 5.6; TAF Week 48 ISE, Request 7696 Tables 14.1, 14.2, 15.1, and 15.2

3.3.4.3　ベースラインの HBV DNA 量が低値及び高値の被験者での有効性の結論

要約すると、ベースラインの HBV DNA 量が GS-US-320-0108 試験で 7 log_{10} IU/mL 以上であった被験者及び GS-US-320-0110 試験で 8 log_{10} IU/mL 以上であった被験者で、Week 48 時点のウイルス抑制率が TAF 群の方が TDF 群と比較して低かったが、統計的に有意ではなく、生物学的及び臨床的意義は不明である。追加解析の結果は以下のとおりであった。

- Week 24 までの投与早期のウイルス量の低下及びウイルス抑制率で評価した結果、TAF の活性は TDF と同程度であった。
- ベースラインの HBV DNA 量が高値の被験者では、ウイルス抑制率は TAF 群と TDF 群で同程度であった（表 2.7.3 - 42 及び表 2.7.3 - 43）。
- GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験でベースラインの HBV DNA 量が中程度の被験者では、ウイルス抑制率は TAF を投与した被験者の方が数値的に低かった。
- GS-US-320-0110 試験でベースラインの HBV DNA 量が中程度の被験者を対象とした多変量解析を実施した結果、TAF は Week 48 時点の HBV DNA 量 29 IU/mL 以上に対する独立した予測因子として特定されなかった。この部分集団での TAF 群と TDF 群の間でのベースラインの被験者背景及び疾患特性の不均衡からは、この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。

- ウイルス学的ブレイクスルー率はベースラインの HBV DNA 量が低値と高値の被験者間で同程度であった。また、TAF 群のすべての被験者について耐性の出現を示すエビデンスは認められなかった。
- GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験ともに、ベースラインの HBV DNA 量が低値及び高値の被験者では、ALT 正常化率は TAF 群の方が TDF 群よりも高い傾向であった。
- GS-US-320-0110 試験のベースラインの HBV DNA 量が低値及び高値の被験者で、HBe 抗原消失率は TAF 群と TDF 群の間で同程度であった。

全体として、これらのデータから、ベースラインの HBV DNA 量が中程度の部分集団で観察された Week 48 時点の低いウイルス抑制率について、その生物学的意義は不明であり、ウイルス耐性出現のエビデンス又は TAF の臨床的有効性の減弱を伴わないことが示された。

3.4　有効性の要約

主要な有効性解析の結果、HBe 抗原陰性及び HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎被験者を対象とする 48 週間の投与では、TAF の TDF に対する非劣性が示された。GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験ともに、有効率の差（TAF 群 －TDF 群）の両側 95%CI 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 時点の 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%、割合の差（層別調整済み）：1.8%、95% CI：−3.6%～7.2%
- **GS-US-320-0110 試験**：TAF 群 63.9%、TDF 群 66.8%、割合の差（層別調整済み）：−3.6%、95% CI：−9.8%～2.6%

GS-US-320-0108 試験の日本人集団における結果は、非日本人集団及び全体集団の結果と一致していた。日本人集団において、Week 48 時点の 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；日本人集団**：TAF 群 95.2%、TDF 群 100.0%

GS-US-320-0110 試験の日本人集団において、Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合は、TAF 群の方が TDF 群より低かった。日本人集団において、Week 48 時点の 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-320-0110 試験；日本人集団**：TAF 群 62.9%、TDF 群 81.8%

日本人集団における TAF 群の結果は、非日本人集団及び全体集団と一致した（それぞれ 62.9%、63.9%及び 63.9%）。しかし、TDF 群では、日本人集団で HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合は、非日本人集団及び全体集団より高かった（それぞれ 81.8%、66.2%及び 66.8%）。

ALT 正常化（ベースラインでの ALT 値は ULN 超、Week 48 では基準範囲内）がみられた被験者の割合は、中央検査機関及び AASLD の両基準ともに TAF 群の方が TDF 群よりも高く、AASLD 基準で評価した場合に統計学的に有意な差が認められた。

GS-US-320-0108 試験の日本人集団では、中央検査機関の基準で Week 48 時点に ALT 正常化を達成した被験者の割合は、TAF 群が 93.8%、TDF 群が 100.0%であった。一方、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、TAF 群が 70.0%、TDF 群が 50.0%であった。ALT 正常化（中央検査機関の基準に基づく）を達成した被験者の割合は、日本人集団では TAF 群の方が TDF 群よりも数値的に低かったが（TAF 群 93.8%、TDF 群 100.0%）、非日本人集団及び全体集団では、TAF 群の方が TDF 群よりも数値的に高かった（非日本人集団：TAF 群 82.3%、TDF 群 74.1%、全体集団：TAF 群 83.1%、TDF 群 75.2%）。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、日本人集団では TAF 群の方が TDF 群よりも数値的に高く（TAF 群 70.0%、TDF 群 50.0%）、これは非日本人集団（TAF 群 48.0%、TDF 群 31.1%）及び全体集団（TAF 群 49.6%、TDF 群 31.9%）の結果と一致していた。また、Week 48 時点に 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、いずれの投与群で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。

GS-US-320-0110 試験の日本人集団では、中央検査機関の基準で Week 48 時点に 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。日本人集団では、中央検査機関の基準で Week 48 時点に ALT 正常化を達成した被験者の割合は、TAF 群が 84.8%、TDF 群が 70.0%であった。AASLD の基準に基づくと、ALT 正常化（男性 30 U/L 以下、女性 19 U/L 以下）が認められた被験者の割合は、TAF 群が 54.3%、TDF 群が 54.5%であった。日本人集団では、中央検査機関の基準で Week 48 時点に ALT 正常化を達成した被験者の割合は、TAF 群の方が TDF 群よりも数値的に高く（TAF 群 84.8%、TDF 群 70.0%）、これは非日本人集団及び全体集団でみられた結果と一致した（非日本人集団：TAF 群 70.6%、TDF 群 66.7%；全体集団：TAF 群 71.5%、TDF 群 66.8%）。日本人集団では、AASLD の基準で ALT 正常化を達成した被験者の割合は、各投与群間で同程度であった（TAF 群 54.3%、TDF 群 54.5%）。一方、非日本人集団及び全体集団では、ALT 正常化を達成した被験者の割合は、TAF 群の方が TDF 群より数値的に高かった（非日本人集団：TAF 群 44.3%、TDF 群 35.5%；全体集団：TAF 群 44.9%、TDF 群 36.2%）。また、Week 48 時点で 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、いずれの投与群で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。

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認められなかった。GS-US-320-0110 試験では、Week 48 時点に HBs 抗原又は HBe 抗原の消失もしくはセロコンバージョンに至った被験者の割合について、TAF 群と TDF 群の間で差は認められなかった。

GS-US-320-0110 試験の日本人集団では、いずれの投与群でも、Week 48 までに HBs 抗原消失に至った被験者は認められなかった。日本人集団では、Week 48 時点で TAF 群の 8.6%（3 例）に HBe 抗原消失がみられ、2.9%（1 例）が HBe 抗原のセロコンバージョンを達成した。TDF 群では HBe 抗原消失がみられた被験者はいなかった。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は、日本人集団（HBe 抗原消失：TAF 群 8.6%、TDF 群 0%；HBe 抗原のセロコンバージョン：TAF 群 2.9%、TDF 群 0%）の方が、非日本人集団（HBe 抗原消失：TAF 群 14.2%、TDF 群 12.4%；HBe 抗原の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 抗原のセロコンバージョン：TAF 群 10.3%、TDF 群 8.1%）より低かった。

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、ベースラインの 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、ベースラインの ALT 値及びベースラインの 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。ベースラインでの HBV DNA 量が高値（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 Week 48 に HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者の割合は、TAF 群の方が TDF 群よりも数値的に低かったが、その差は統計学的に有意ではなかった。この数値的差を検討するために実施した追加解析では、ベースラインの HBV DNA 量が高値の被験者で TAF 群と TDF 群の間の差に対する生物学的根拠は特定されなかった。重要なこととして、ベースラインの HBV DNA 量が高値の被験者におけるウイルス耐性出現率及びウイルス学的ブレイクスルー率は、TAF 群と TDF 群の間で同程度であった。ALT 正常化及び HBe 抗原消失を含む、TAF による有効性のベネフィットは、ベースラインの HBV DNA 量を問わずいずれの部分集団でも維持されていた。

TAF 群の被験者で高い ALT 正常化率を示す傾向が、ベースラインの HBV DNA 量が低値及び高値（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）の被験者で同様に認められた。ベースラインの HBV DNA 量が低値及び高値の部分集団における HBe 抗原消失率は、TAF 群と TDF 群の間で同程度であった。

要約すると、これらのデータから、ベースラインの HBV DNA 量が高値の部分集団で観察された TAF 群と TDF 群の間のウイルス抑制率の差に対する妥当な理由は特定されなかった。重要なこととして、ベースラインの HBV DNA 量が高値の被験者におけるウイルス耐性及びウイルス学的ブレイクスルー発現の割合に、TAF 群と TDF 群の間で差はみられなかった。TAF による治療の有効性及び安全性に関するベネフィットは、ベースラインの HBV DNA 量に関するすべての部分集団で維持されていた。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1　用量の選択

TAF 25 mg は、HBV DNA 量の減少の程度、TFV の全身曝露量及び安全性プロファイルに基づき、第 3 相非劣性試験で使用する用量として選択された。GS-US-320-0101 試験では、B 型慢性肝炎被験者を対象に TAF 8、25、40 及び 120 mg を 28 日間投与した結果、HBV DNA 量の減少は同程度であり、用量効果はないことが示唆された。これら TAF 群でみられた HBV DNA 量の減少の程度は、TDF の B 型慢性肝炎の治療としての承認用量である 300 mg ともほぼ同等であった。TAF 25 mg を投与した被験者では、TDF 300 mg を投与した被験者と比較して TFV の全身曝露量の低下（約 92%）が認められ、この結果は GS-US-120-0104 試験で TAF 25 mg を単剤として投与された HIV 感染被験者のデータと一致している。

さらに、TAF 25 mg を B 型慢性肝炎に対する第 3 相試験で選択した根拠は、未治療の HIV 感染被験者を対象とし、治療学的に同等の TAF 用量（E/C/F/TAF 錠の一成分として TAF 10 mg）を用

いた第 2 相試験（GS-US-292-0102 試験）で観察された TAF の安全性プロファイルにも基づいている{30895}。

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

日本人患者に対する TAF 25 mg の用量は、TAF 25 mg 錠の国内開発及び承認申請を裏付ける目的で実施された日本人を対象とする薬物動態試験（GS-US-320-1228 試験）の結果からも支持されており、TAF 25 mg 投与後の TAF 及び TFV の PK は、日本人と非日本人健康被験者間で同様であった（第 2.7.2.3.2.1.1.3 項）。

4.2　投与に対する食事の影響

TAF を HIV 感染症に対する種々の配合錠（F/TAF 及び E/C/F/TAF）として食事と共に投与したときの結果が異なることから、TAF 25 mg 錠を単剤として投与したときの TAF の PK に対する食事の影響を検討する GS-US-320-1382 試験が実施された（第 2.7.2.2.6.1.5 項）。要約すると、TAF を食後［高脂肪食、約 800 キロカロリー（カロリーの半分が脂肪）］に投与した場合、TAF の曝露量（AUC_{last}）は空腹時投与と比較して約 65%増加した。この所見は、F/TAF（200/25 mg）での検討による TAF に対する食事の影響と一致した［GS-US-311-1386 試験（第 2.7.2.2.6.2.2 項）］。しかし、TAF の第 3 相試験で確立された安全かつ有効な TAF の広範な曝露量範囲を考慮すると［母集団 PK 解析で得られた AUC の平均値（範囲、%CV）は 215.5 ng•h/mL（56.6～2688.3 ng•h/mL、66.6%）］（第 2.7.2.3.3 項）、食後投与と空腹時投与で観察された TAF の PK の差は臨床的に重要ではないと考えられた。

GS-US-320-1382 及び GS-US-311-1386 試験の結果に加え、第 3 相試験の結果に基づく広範な PK/PD 解析において TAF の曝露量、有効性及び安全性の間に相関はなかったことを考慮すると、TAF は食事に関係なく投与可能であると考えられる（第 2.7.2.3.2.3.1 項）。

5　効果の持続、耐薬性

Week 48 以降のウイルス抑制（HBV DNA 量 29 IU/mL 未満の被験者の割合）の持続について、a) Week 48 以降の観測値、b) ウイルス抑制の Markov 2-state モデルにより評価した。ALT 正常化の持続も観測値を用いて評価した。

5.1　ウイルス抑制：観測値

GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験について、Week 48 のデータカットオフ日までに得られた Week 56 時点の HBV DNA 量のデータでは、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 未満の被験者の割合は投与群間で類似していた。

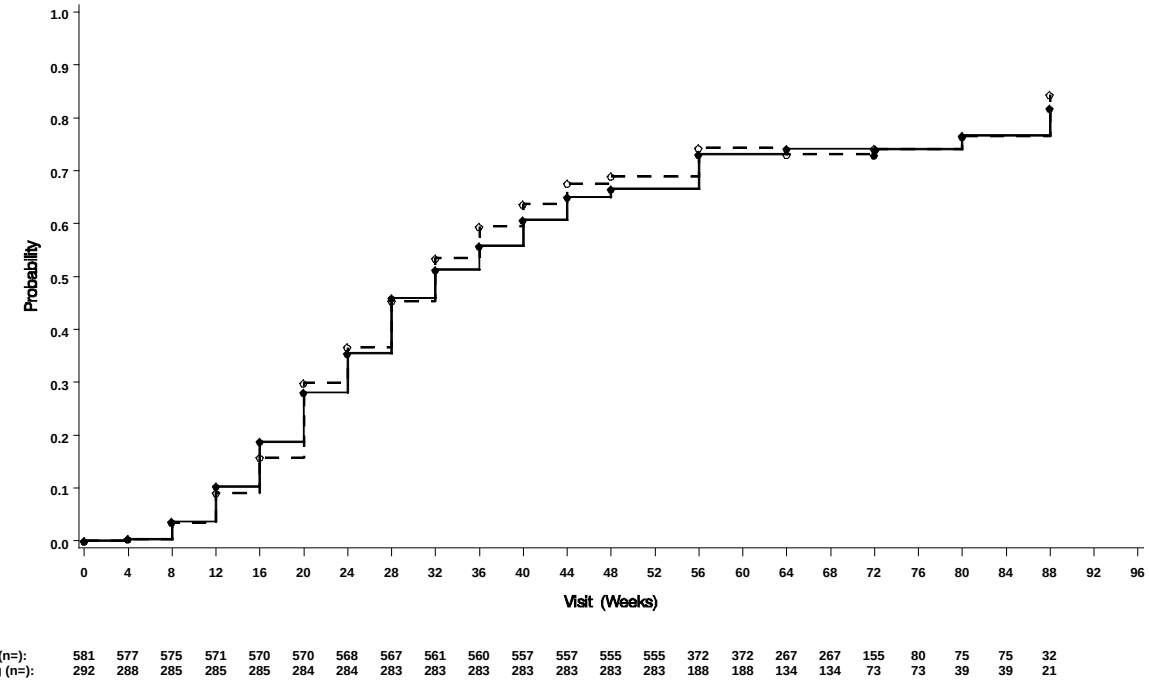
- GS-US-320-0108 試験では、missing = excluded (M = E) approach による Week 48 及び 56 時点の HBV DNA 量 29 IU/mL 未満の被験者の割合は、TAF 群がそれぞれ 97.5%（268/275 例）及び 97.7%（167/171 例）で、TDF 群がそれぞれ 97.0%（130/134 例）及び 100%（85/85 例）であった（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 14.2）。
- GS-US-320-0110 試験では、M = E 法による Week 48 及び 56 時点の HBV DNA 量 29 IU/mL 未満の被験者の割合は、TAF 群がそれぞれ 67.0%（371/554 例）及び 75.9%（280/369 例）で、TDF 群がそれぞれ 68.9%（195/283 例）及び 74.9%（140/187 例）であった（m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 14.2）。

5.2　ウイルス抑制：Markov 2-state モデル

GS-US-320-0110 試験における抗ウイルス効果の持続についてさらに評価するため、Markov 2-state モデルを用いて、HBV DNA 量が 29 IU/mL 以上（第 1 状態）から 29 IU/mL 未満（第 2 状態）並びに HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満から 29 IU/mL 以上への遷移確率を求めた。Markov 2-state は Kaplan-Meier 法を一般化したモデルで、このモデルにおいて被験者は 2 つの状態間を遷移し得る{38581}。Markov 2-state モデルでは確率の推定にすべてのデータを利用し、欠測値の場合は除外せずに直前値を代入するため、M = E 法よりも多くの情報を利用可能である。

Markov 2-state モデルから得られた結果を図 2.7.3 - 13 に示す（m5.3.5.3.1 TAF Week 48 ISE, m5.3.5.3.1 Request 7696 Figure 1.1）。M = F 法と同様に、Week 48 時点では、TAF 群及び TDF 群のそれぞれ 66.5%及び 68.9%の被験者が HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満を達成し、群間差は 2.4%であった（m5.3.5.3.1 TAF Week 48 ISE Request 7696 Table 10.1）。M = E 法と同様、この投与群間の差は Week 56 では 1.2%へ低下し、Week 64 時点の抑制率は TAF と TDF の間で同程度であった（それぞれ 74.1%対 73.1%）（m5.3.5.3.1 TAF Week 48 ISE Request 7696 Table 10.1）。この解析の結果から、Week 48 時点でみられた TAF 群と TDF 群の間の数値的な差は、より長期の投与期間では持続しない可能性が示唆された。

図 2.7.3 - 13　GS-US-320-0110 試験: 各来院時に HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者の割合（Markov 2-state モデル）（最大の解析対象集団）



Source: TAF Week 48 ISE, Request 7696 Table 10.1 and Figure 1.1

5.3　ALT 正常化：観測値

さらに、GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験で得られた Week 56 時点での ALT 値を中央検査機関及び AASLD の両基準で解析した結果、両群の被験者で ALT 正常化が持続する傾向がみられた：

GS-US-320-0108 試験で M = E 法による Week 48 及び 56 時点に ALT 正常化がみられた被験者の割合は以下のとおりであった。

- 中央検査機関の基準：TAF 群の Week 48 及び 56 時点の ALT 正常化率はそれぞれ 85.6%（196/229 例）及び 84.6%（121/143 例）、TDF 群の Week 48 及び 56 時点の ALT 正常化率はそれぞれ 77.8%（91/117 例）及び 82.4%（61/74 例）であった（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 23.1.2）。
- AASLD の基準：TAF 群の Week 48 及び 56 時点の ALT 正常化率はそれぞれ 51.3%（137/267 例）及び 55.4%（93/168 例）、TDF 群の Week 48 及び 56 時点の ALT 正常化率はそれぞれ 33.3%（44/132 例）及び 42.4%（36/85 例）であった（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 23.2.2）。

GS-US-320-0110 試験で M = E 法による Week 48 及び 56 時点に ALT 正常化がみられた被験者の割合は以下のとおりであった。

- 中央検査機関の基準：TAF 群の Week 48 及び 56 時点の ALT 正常化率はそれぞれ 75.3%（384/510 例）及び 80.9%（275/340 例）、TDF 群の Week 48 及び 56 時点の ALT 正常化率は

それぞれ 68.8%（179/260 例）及び 73.4%（130/177 例）であった（m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 23.1.2）。

- AASLD の基準 : TAF 群の Week 48 及び 56 時点の ALT 正常化率はそれぞれ 47.2%（257/544 例）及び 51.5%（189/367 例）、TDF 群の Week 48 及び 56 時点の ALT 正常化率はそれぞれ 37.4%（105/281 例）及び 39.7%（75/189 例）であった（m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 23.2.2）。

5.4　TAF 及び TDF：TFV のプロドラッグ

TAF 及び TDF はいずれも TFV のプロドラッグであり、同一の細胞内活性物質（TFV-DP）を共有し、また、TAF は GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験で TDF に対する有効性の非劣性を示したため、TDF の使用経験は TAF の長期有効性と直接的に関係する{27795}, {37746}。

TDF の B 型慢性肝炎に対するレジストリー試験（GS-US-174-0102 及び GS-US-174-0103 試験）では、48 週間の盲検下の投与完了後に、被験者は TDF を最長 Week 480（Year 10）まで投与するオープンラベル延長投与期への継続参加が可能とされた。このレジストリー試験の結果から、ウイルス抑制がこれら 2 試験の Week 384 まで維持されることが示されている{32029}。これらの 2 試験を統合した Week 240（Year 5）時点の組織学的解析の結果、有意な組織学的ベネフィットが示された：オープンラベルで TDF の投与を受けた被験者の 96%に Ishak 線維化スコアによる線維化の改善又は不変が認められた。さらに、ベースライン時に肝硬変（Ishak 線維化スコア 5～6）が認められた被験者 96 例のうち、25%が Ishak 線維化スコアで不変であり、74%が Week 240 までに肝硬変の好転を認めた{24192}。

大半が未治療の被験者では最長 8 年まで、LAM 耐性の被験者では最長 5 年までの TDF の投与において、TDF 耐性に関連する変異は認められなかった{32026}。大半が未治療の被験者では最長 8 年まで、LAM 耐性の被験者では最長 5 年までの TDF の投与において、ウイルス学的ブレイクスルーを発現した被験者又は HBV の pol/RT 領域で保存部位の置換が認められた被験者に TDF に対する表現型耐性は認められなかった{30911}, {37745}。

要約すると、未治療又は治療歴のある B 型慢性肝炎被験者を対象とした GS-US-174-0102 及び GS-US-174-0103 試験から得られた長期のデータは、TDF による最長 384 週間の投与を通して有効性が長期に持続し、臨床的ベネフィットが維持されることを示している。重要な点として、これまでに TDF に対する耐性が認められていないことが挙げられる。TAF の GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験の Week 48 時点の結果に基づき、TAF の長期投与でも同様の長期有効性を示す可能性が期待される。

6　付録

付録番号	付録のタイトル
6.1	有効性に関する試験の概要
6.2	有効性に関する追加解析

6.1　有効性に関する試験の概要

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects by Treatment	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication	GS-US-320-0108	Evaluate the safety and efficacy of TAF 25 mg QD vs TDF 300 mg QD for the treatment of HBeAg-negative CHB	Phase 3, randomized, double-blind, multicenter study	Subjects were randomized in a 2:1 ratio to 1 of the following 2 treatment groups. • TAF 25 mg tablet QD and matched placebo of TDF 300 mg QD (A) • TDF 300 mg QD and matched placebo of TAF 25 mg QD (B) This double-blind treatment period was followed by an open-label extension period where subjects received the following treatment. • TAF 25 mg QD	96 weeks of double-blind treatment followed by 48 weeks of open-label treatment	Randomized: 426 Treated: 425 TAF: Treated: 285 Completed double-blind treatment: 4 On-going with randomized treatment: 269 TDF: Treated: 140 Completed double-blind treatment: 1 On-going with randomized treatment:132	Treatment-naive and treatment-experienced adult HBeAg-negative CHB subjects	Study ongoing; m5.3.5.1.1 Week 48 CSR

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects by Treatment	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication	GS-US-320-0110	Evaluate the safety and efficacy of TAF 25 mg QD vs TDF 300 mg QD for the treatment of HBeAg-positive CHB	Phase 3, randomized, double-blind, multicenter study	Subjects were randomized in a 2:1 ratio to 1 of the following 2 treatment groups. • TAF 25 mg tablet QD and matched placebo of TDF 300 mg QD (A) • TDF 300 mg QD and matched placebo of TAF 25 mg QD (B) This double-blind treatment period was followed by an open-label extension period where subjects received the following treatment. • TAF 25 mg QD	96 weeks of double-blind treatment followed by 48 weeks of open-label treatment	Randomized: 875 Treated: 873 Completed Study Treatment up to data cut date: 844 TAF: Treated: 581 Completed double-blind treatment: 14 On-going with randomized treatment: 537 TDF: Treated: 292 Completed double-blind treatment: 8 On-going with randomized treatment: 270	Treatment-naive and treatment-experienced adult HBeAg-positive CHB subjects	Study ongoing; m5.3.5.1.2 Week 48 CSR

6.2　有効性に関する追加解析

GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 試験に関するデータ出力（図、表及び一覧）は、本承認申請資料の TAF Week 48 ISE SAP に含めた。統計解析計画書で事前に規定した解析データに加え、「Request」で始まる識別番号を有する追加のデータ出力についても併せて提示した。

参考文献

3273 Zuckerman AJ. Progress towards the comprehensive control of hepatitis B. Gut 1996;38 (2):S1.

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.

10952 Wright TL. Introduction to chronic hepatitis B infection. Am J Gastroenterol 2006;101:6.

11362 Heathcote EJ, Gane E, DeMan R, Lee S, Flisiak R, Manns MP, et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir DF (TDF) Versus Adefovir Dipivoxil (ADV) for the Treatment of HBEAG-Positive Chronic Hepatitis B (CHB): Study GS-US-174-0103 [AASLD Abstracts]. Hepatology 2007;46 (4 Supp1):861A.

11363 Marcellin P, Buti M, Kraslev Z, Germanidis G, Kaita K, Kotzev I, et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir DF (TDF) Versus Adefovir Dipivoxil (ADV) for the Treatment of HBEAG-Negative Chronic Hepatitis B (CHB): Study GS-US-174-0102 [AASLD Abstracts]. Hepatology 2007;46 (4 Suppl 1):290A-1A.

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.

15557 Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. Hepatology 2010;51 (2):422-30.

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.

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

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.

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.

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.

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.

24567 Gordon SC, Krastev Z, Horban A, Petersen J, Sperl J, Dinh P, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate at 240 weeks in patients with chronic hepatitis B with high baseline viral load. Hepatology 2013;58 (2):505-13.

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.

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.

26899 Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guideline Update: Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 2009;50 (3):661-2.

27795 Marcellin P, Gane EJ, Tsai N, Flisiak R, Petersen J, Gurel S, et al. Seven Years of Treatment with Tenofovir DF for Chronic Hepatitis B Virus Infection is Safe and Well Toleratedand Associated with Sustained Virological, Biochemicaland Serological Responses with no Detectable Resistance. Hepatology AASLD Abstracts 2013;58 (Number 4 (Suppl)):649A.

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.

28924 Chan HL, Chan CK, Hui AJ, Chan S, Poordad F, Chang TT, et al. Effects of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Hepatitis B e Antigen-Positive Patients With Normal Levels of Alanine Aminotransferase and High Levels of Hepatitis B Virus DNA. Gastroenterology 2014;146 (5):1240-8.

30681 Marcellin P, Buti M, Krastev Z, de Man RA, Zeuzem S, Lou L, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen loss in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B treated with tenofovir disoproxil fumarate. J Hepatol 2014 Dec;61(6):1228-37.

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.

30911 Corsa AC, Liu Y, Flaherty JF, Mitchell B, Fung SK, Gane E, et al. No Resistance to Tenofovir Disoproxil Fumarate Through 96 Weeks of Treatment in Patients With Lamivudine-Resistant Chronic Hepatitis B. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:2106-12.

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.

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.

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.

34610 World Health Organization (WHO). Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. 2015.

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.

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.

35935 Centers for Disease Control (CDC), Division of Viral Hepatitis. Viral Hepatitis Surveillance United States, 2013.

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.

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.

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.

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.

37745 Berg T, Gane E, Jablkowski M, Urbanek P, Corsa AC, Liu Y, et al. No Detectable Resistance to Tenofovir Disoproxil Fumarate When Given Alone or in Combination With Emtricitabine in Chronic Hepatitis B Patients With Documented Resistance to Lamivudine: Final 5 Year Results [Poster 1678]. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); 2015 13-17 November; San Francisco, CA.

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.

37770 Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2015.

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.

38581 Andersen PK, Borgan O, Gill RD, Keiding N. Statistical Models Based on Counting Processes. Springer 1997.

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.

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）

2.7.4　臨床的安全性

ギリアド・サイエンシズ株式会社

（0000）

目次

1　医薬品への曝露 14

はじめに 14

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 15

1.1.1　TAF 第 3 相試験安全性評価集団 16

1.1.2　TAF を単剤で投与した第 1 相試験安全性評価集団 19

1.1.3　TAF 第 3 相安全性試験の記述 21

1.1.4　TAF を単剤で投与した第 1 相試験の記述 21

1.1.5　TAF と他の経口抗ウイルス薬との併用投与を評価した第 1 相試験の記述 21

1.2　全般的な曝露状況 22

1.2.1　全体集団 22

1.2.2　日本人集団 25

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 32

1.3.1　人口統計学的特性及びベースライン時の一般的特性の概要 32

1.3.2　ベースライン時の疾患特性の概要 36

1.4　解析対象集団 46

1.4.1　全体集団 46

1.4.2　日本人集団 46

2　有害事象 48

2.1　有害事象の解析 48

2.1.1　比較的よくみられる有害事象 48

2.1.2　死亡 65

2.1.3　重篤な有害事象 69

2.1.4　その他の重要な有害事象 72

2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 76

2.1.6　TAF を単剤で投与した第 1 相試験安全性評価集団における有害事象 131

2.2　個別有害事象の文章による説明 132

3　臨床検査値の評価 133
3.1　血液学的検査 133
3.1.1　全体集団 133
3.1.2　日本人集団 134
3.2　血液生化学的臨床検査 134
3.2.1　全体集団 134
3.2.2　日本人集団 134
3.3　Grade 1 以上の臨床検査値異常 135
3.3.1　全体集団 135
3.3.2　日本人集団 137
3.4　肝機能臨床検査値異常 140
3.4.1　全体集団 140
3.4.2　日本人集団 141
3.5　代謝検査パラメータ 142
3.5.1　全体集団 142
3.5.2　日本人集団 146
4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 151
4.1　心電図所見 151
5　特別な患者集団及び状況下における安全性 152
5.1　内因性要因 152
5.1.1　性別 152
5.1.2　年齢 153
5.1.3　人種 154
5.1.4　ベースライン時の ALT（中央検査機関の基準範囲による） 154
5.1.5　ベースライン時の HBV DNA 量 155
5.1.6　ベースライン時の FibroTest による線維化スコア 157
5.1.7　肝機能障害 158

5.1.8 腎機能障害 159
5.2 外因性要因 161
5.2.1 経口抗ウイルス薬による前治療の状況 161
5.2.2 地理的地域 162
5.2.3 食事の影響 163
5.3 薬物相互作用 164
5.4 妊娠及び授乳時の使用 167
5.5 過量投与 168
5.6 薬物乱用 168
5.7 離脱症状及び反跳現象 168
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 169
6 市販後データ 170
7 付録 171
7.1 試験集団における安全性の追加解析 172
7.2 添付文書案の安全性に関する記載の根拠 172
7.3 重篤な有害事象発現症例一覧 173
7.4 治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧 292

表目次

表 2.7.4 - 1　TAF の HBV を適応症とする承認申請の安全性を裏付ける安全性評価集団 16

表 2.7.4 - 2　TAF 第 3 相試験安全性評価集団での安全性データを提供した試験の概要 17

表 2.7.4 - 3　TAF 第 3 相試験の安全性評価集団での安全性データを提供した試験の概要（被験者集団別） 18

表 2.7.4 - 4　TAF を単剤で投与した第 1 相試験安全性評価集団での安全性データを提供した試験の概要 19

表 2.7.4 - 5　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF 第 3 相試験安全性解評価集団の被験者の内訳（ランダム化解析対象集団） 23

表 2.7.4 - 6　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF 第 3 相試験安全性評価集団における治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団） 25

表 2.7.4 - 7　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：被験者の内訳（被験者集団別、ランダム化解析対象集団） 27

表 2.7.4 - 8　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：治験薬の曝露状況（被験者集団別、安全性解析対象集団） 30

表 2.7.4 - 9　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF 第 3 相試験安全性評価集団の人口統計学的特性（安全性解析対象集団） 32

表 2.7.4 - 10　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：人口統計学的特性（被験者集団別、安全性解析対象集団） 34

表 2.7.4 - 11　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF 第 3 相試験安全性評価集団のベースライン時の疾患特性（安全性解析対象集団） 37

表 2.7.4 - 12　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：ベースライン時の疾患特性（被験者集団別、安全性解析対象集団） 41

表 2.7.4 - 13　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：Week 48 の解析対象集団（ランダム化解析対象集団） 46

表 2.7.4 - 14　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：Week 48 の解析対象集団（被験者集団別、ランダム化解析対象集団） 47

表 2.7.4 - 15　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF 第 3 相試験安全性評価集団の有害事象の全体的概要（安全性解析対象集団） 49

表 2.7.4 - 16　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：有害事象の全体的概要（被験者集団別、安全性解析対象集団） 51

表 2.7.4 - 17　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF 第 3 相試験安全性評価集団におけるいずれかの群で 5%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団） 52

表 2.7.4 - 18　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験 : いずれかの群で 5%以上の被験者に発現した有害事象（被験者集団別、安全性解析対象集団） 54

表 2.7.4 - 19　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF 第 3 相試験安全性評価集団のいずれかの群で 2 例以上に発現した Grade 3 の有害事象（安全性解析対象集団） 58

表 2.7.4 - 20　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：いずれかの群で 2 例以上に発現した Grade 3 の有害事象（被験者集団別、安全性解析対象集団） 60

表 2.7.4 - 21　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF 第 3 相試験安全性評価集団におけるいずれかの群で 1%以上の被験者に発現した治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団） 61

表 2.7.4 - 22　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験 : いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した治験薬と関連のある有害事象（被験者集団別、安全性解析対象集団） 63

表 2.7.4 - 23　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：死亡例一覧（評価資料） 66

表 2.7.4 - 24　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF 第 3 相試験安全性評価集団で 2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団） 69

表 2.7.4 - 25　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：いずれかの群で 2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象（被験者集団別、安全性解析対象集団） 71

表 2.7.4 - 26　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF 第 3 相試験安全性評価集団における治験薬の投与中止に至った有害事象 （安全性解析対象集団） 72

表 2.7.4 - 27　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：治験薬の投与中止に至った有害事象（被験者集団別、安全性解析対象集団） 74

表 2.7.4 - 28　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験 : Week 48 時点の骨密度（寛骨 DXA 解析対象集団及び脊椎 DXA 解析対象集団） 78

表 2.7.4 - 29　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験 : 日本人集団における Week 48 時点の骨密度（寛骨 DXA 解析対象集団及び脊椎 DXA 解析対象集団） 80

表 2.7.4 - 30　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF 第 3 相試験安全性評価集団における Week 24 及び Week 48 の寛骨骨密度及び脊椎骨密度のベースラインからの変化率（測定値）（寛骨 DXA 解析対象集団及び脊椎 DXA 解析対象集団） 86

表 2.7.4 - 31　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：Week 24 及び Week 48 の寛骨骨密度及び脊椎骨密度のベースラインからの変化率（測定値）（被験者集団別、寛骨 DXA 解析対象集団及び脊椎 DXA 解析対象集団） 90

表 2.7.4 - 32　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF 第 3 相試験安全性評価集団における Week 48 の寛骨及び脊椎骨密度の変化率のカテゴリー分布（寛骨及び脊椎 DXA 解析対象集団）.....92

表 2.7.4 - 33　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：Week 48 の寛骨及び脊椎骨密度の変化率のカテゴリー分布（被験者集団別、寛骨及び脊椎 DXA 解析対象集団）.....94

表 2.7.4 - 34　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF 第 3 相試験安全性評価集団におけるベースライン時及び Week 48 の寛骨骨密度の臨床状態 （寛骨の DXA 解析対象集団）.....97

表 2.7.4 - 35　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF 第 3 相試験安全性評価集団におけるベースライン時及び Week 48 の脊椎骨密度の臨床状態 （脊椎の DXA 解析対象集団）.....98

表 2.7.4 - 36　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF 第 3 相試験安全性評価集団におけるベースライン時から Week24 及び Week 48 までの骨バイオマーカーの変化率の平均値（標準偏差）及び中央値（Q1、Q3）（安全性解析対象集団）.....101

表 2.7.4 - 37　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：日本人集団におけるベースラインから Week 24 及び Week 48 までの骨バイオマーカーの変化率（安全性解析対象集団）.....103

表 2.7.4 - 38　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：非日本人集団におけるベースラインから Week 24 及び Week 48 までの骨バイオマーカーの変化率（安全性解析対象集団）.....104

表 2.7.4 - 39　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：全体集団におけるベースラインから Week 24 及び Week 48 までの骨バイオマーカーの変化率（安全性解析対象集団）.....105

表 2.7.4 - 40　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：Week 24 及び Week 48 における eGFR のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）.....114

表 2.7.4 - 41　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：日本人集団における Week 24 及び Week 48 ののベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）.....116

表 2.7.4 - 42　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：非日本人集団における Week 24 及び Week 48 の eGFR のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）.....117

表 2.7.4 - 43　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：全体集団における Week 24 及び Week 48 の eGFR のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）.....118

表 2.7.4 - 44　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF 第 3 相安全性評価集団における Week 48 の腎バイオマーカー／尿クレアチニン比（安全性解析対象集団）.....120

表 2.7.4 - 45　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：Week 48 の腎バイオマーカーの尿クレアチニン比（被験者集団別、安全性解析対象集団）.....121

表 2.7.4 - 46　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF 第 3 相安全性評価集団における SOC「眼障害」の概要（安全性解析対象集団）.....125

表 2.7.4 - 47　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：器官別大分類の眼障害の有害事象（被験者集団別、安全性解析対象集団）.....127

表 2.7.4 - 48　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験 : 第 3 相安全性評価集団における肝細胞癌が発現した被験者の概要.....129

表 2.7.4 - 49　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：日本人集団で肝細胞癌が発現した被験者の概要.....130

表 2.7.4 - 50　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF 第 3 相安全性評価集団におけるいずれかの投与群の 1%以上で認められた Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常（安全性解析対象集団）.....136

表 2.7.4 - 51　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験 : いずれかの投与群の 1%以上で認められた Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値異常（被験者集団別、安全性解析対象集団）.....138

表 2.7.4 - 52　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF 第 3 相安全性評価集団における Week 24 及び Week 48 の空腹時代謝検査パラメータのベースラインからの変化量の概要（安全性解析対象集団）.....144

表 2.7.4 - 53　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：Week 24 及び Week 48 の空腹時代謝検査パラメータのベースラインからの変化量の概要（被験者集団別、安全性解析対象集団）.....147

表 2.7.4 - 54　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験におけるベースライン時のウイルス量別による Week 48 の骨及び腎の安全性パラメータの平均（標準偏差）変化量（安全性解析対象集団）.....156

表 2.7.4 - 55　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：第 3 相試験の東アジア及び安全性評価集団全体における Week 48 時点の主要な骨及び腎安全性パラメータの平均（標準偏差）変化量（安全性解析対象集団、寛骨 DXA 解析対象集団及び脊椎 DXA 解析対象集団）.....163

表 2.7.4 - 56　TAF と他の抗ウイルス薬との併用投与を評価した第 1 相試験.....165

表 2.7.4 - 57　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験（48 週時の解析）で TAF を投与された被験者の 0.5%以上に認められた副作用（全グレード）.....172

表 2.7.4 - 58　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：重篤な有害事象発現症例一覧（評価資料）.....173

表 2.7.4 - 59　重篤な有害事象発現症例一覧（GS-US-120-0107 試験：評価資料）.....228

表 2.7.4 - 60　重篤な有害事象発現症例一覧（GS-US-311-1473 試験：参考資料）.....230

表 2.7.4 - 61　重篤な有害事象発現症例一覧（GS-US-320-1615 試験：参考資料）.....231

表 2.7.4 - 62　重篤な有害事象発現症例一覧（GS-US-311-1386 試験：参考資料）.....231

表 2.7.4 - 63　重篤な有害事象発現症例一覧（GS-US-311-1387 試験：参考資料）.....232

表 2.7.4 - 64　重篤な有害事象発現症例一覧（GS-US-120-0104 試験：参考資料）.....234

表 2.7.4 - 65　重篤な有害事象発現症例一覧（GS-US-292-0102 試験：参考資料）.....234

表 2.7.4 - 66　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（評価資料）.....292

表 2.7.4 - 67　治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（GS-US-120-1554 試験：参考資料）.....302

表 2.7.4 - 68　治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（GS-US-311-0101 試験：参考資料）.....302

表 2.7.4 - 69　治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（GS-US-311-1386 試験：参考資料）.....304

表 2.7.4 - 70　治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（GS-US-342-1167 試験：参考資料）.....305

表 2.7.4 - 71　治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（GS-US-366-1689 試験：参考資料）.....305

表 2.7.4 - 72　治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（GS-US-292-0101 試験：参考資料）.....306

表 2.7.4 - 73　治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（GS-US-311-1387 試験：参考資料）.....306

表 2.7.4 - 74　治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（GS-US-292-0102 試験：参考資料）.....309

図目次

図 2.7.4 - 1　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験 : TAF 第 3 相試験安全性評価集団における Week 24 及び Week 48 の寛骨骨密度のベースラインからの変化率の平均値（95%信頼区間）（測定値；寛骨の DXA 解析対象集団）..... 87

図 2.7.4 - 2　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験 : TAF 第 3 相試験安全性評価集団における Week 24 及び Week 48 の脊椎骨密度のベースラインからの変化率の平均値（95%信頼区間）（測定値；脊椎の DXA 解析対象集団）..... 88

図 2.7.4 - 3　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験 : TAF 第 3 相安全性解析対象集団における血清クレアチニンのベースラインからの各来院時までの変化量の平均値（95%信頼区間）（測定値；安全性解析対象集団）..... 112

図 2.7.4 - 4　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験 : TAF 第 3 相安全性評価集団における $eGFR_{CG}$ (mL/min)のベースラインからの変化量の中央値（Q1, Q3）の推移（安全性解析対象集団）..... 114

略号一覧

略号	日本語	英語
ALT	アラニンアミノトランフェラーゼ	alanine aminotransferase
/r	リトナビルブースト／リトナビルでブーストした	boosted with ritonavir
AASLD	米国肝臓病学会	American Association for the Study of Liver Disease
ANOVA	共分散分析	analysis of variance
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	aspartate aminotransferase
ATV	アタザナビル	atazanavir
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
CBZ	カルバマゼピン	carbamazepine
CHB	B 型慢性肝炎	chronic hepatitis B
CKD-EPI	（糸球体ろ過率の推算のための）慢性腎臓病疫学共同研究式	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula for calculating glomerular filtration rate
COBI, C	コビシスタット	cobicistat (Tybost®)
CTX	I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド	C-type collagen sequence
DRV	ダルナビル	darunavir
DTG	ドルテグラビル	dolutegravir
DXA	二重エネルギーX 線吸収測定	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; Genovoya®)
EFV	エファビレンツ	efavirenz
EFV/FTC/TDF	エファビレンツ／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	efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (coformulated)
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 (eGFR) calculated using the Cockcroft-Gault equation
ESRD	末期腎疾患	end-stage renal disease
ETV	エンテカビル	entecavir
EVG, E	エルビテグラビル	elvitegravir

略号	日本語	英語
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)
FDC	配合錠	fixed-dose combination
FEPO4	リン排泄分画	fractional excretion of phosphate
FEUA	尿酸排泄分画	fractional excretion of uric acid
FTC, F	エムトリシタビン	emtricitabine
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)
FTC/RPV/TDF	エムトリシタビン／リルピビリン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate (coformulated)
Gilead	ギリアド・サイエンシズ社	Gilead Sciences
HBeAg	B 型肝炎 e 抗原	hepatitis B e antigen
HBsAg	B 型肝炎表面抗原	hepatitis B surface antigen
HBV	B 型肝炎ウイルス	hepatitis B virus
HCC	肝細胞癌	hepatocellular carcinoma
HDL	高比重リポ蛋白質	high-density lipoprotein
HIV	ヒト免疫不全ウイルス	human immunodeficiency virus
HIV-1	ヒト免疫不全ウイルス 1 型	
IFN	インターフェロン	interferon
ISS	統合概括安全性情報	Integrated Summary of Safety
LAM	ラミブジン	lamivudine
LDL	低比重リポ蛋白質	low-density lipoprotein
LDV	レジパスビル	ledipasvir
LOCF	最終観測値補完	last observation carried forward
LSM	最小二乗平均	least-squares mean
m	モジュール	Module
MDZ	ミダゾラム	midazolam
MedDRA	ICH 国際医薬用語集	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N[t]RTI	核酸系逆転写酵素阻害剤	nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors
OAV	経口抗ウイルス薬	oral antiviral
OC	オステオカルシン	osteocalcin
P1NP	I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド	procollagen type 1 N-terminal propeptide

略号	日本語	英語
PK	薬物動態	pharmacokinetic(s)
PT	基本語	preferred term
Q1, Q3	第一四分位、第三四分位	first quartile, third quartile
RBP	尿中レチノール結合蛋白	retinol binding protein
RPV	リルピビリン	rilpivirine
RTV	リトナビル	ritonavir
SD	標準偏差	standard deviation
SMQ	MedDRA 標準検索式	Standardized MedDRA Query
SOC	器官別大分類	system organ class
SOF	ソホスブビル	sofosbuvir
STB	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（Stribild®配合錠）	elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (coformulated; Stribild®)
STR	単一錠剤レジメン	single-tablet regimen
TAF	テノホビル アラフェナミド	tenofovir alafenamide
TDF	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	tenofovir disoproxil fumarate
TFV	テノホビル	tenofovir
TFV-DP	テノホビル二リン酸	tenofovir diphosphate
TmP/GFR	尿細管リン酸塩最大再吸収率	renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to the glomerular filtration rate
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
VEL	—	velpatasvir
WHO	世界保健機関	World Health Organization

1　医薬品への曝露

はじめに

B 型慢性肝炎は、公衆衛生上の世界的な重要課題であり、慢性肝疾患、肝硬変及び肝細胞癌（HCC）の主因の一つとされる。B 型肝炎ウイルス（HBV）は周産期感染や経皮感染、性的曝露により容易に伝染する {35951}。HBV への急性感染後、成人の 5%～10%、小児の最大 90%では感染を排除するのに十分な免疫応答が起こらず、これらは HBV 持続感染患者へと移行する{3273}。B 型慢性肝炎を発症すると、肝硬変、肝代償不全及び HCC 発症の重大なリスクにさらされ、有効な治療を施さない場合、患者の 15%～40%が上記肝疾患へと進展する{34610}、{10952}。肝癌は世界的にがん関連死の第 3 位を占めており、中でも HBV の高度感染地域では最も重大な疾病負担となっている{36493}。最近の報告では、2010 年時点の推定 HBV 感染者［B 型肝炎表面抗原（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%に相当するが、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 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 の推定で米国における急性感染例は年間約 2 万人に達する{35935}。

現在、B 型慢性肝炎に対する治療法に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）の二つの選択肢が存在する。このうち OAV による治療のほうが、B 型慢性肝炎患者における高度のウイルス抑制の達成及び維持がより高い確率で達成される。核酸系逆転写酵素阻害剤（N[t]RTI）の開発は、B 型慢性肝炎の治療における画期的進歩であり、それら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}。しかし、一部の N(t)RTI に対しては、ラミブジン（LAM）や telbivudine、アデホビル ピボキシルのように比較的容易にウイルス耐性が発現する{21827}, {20334}。また、未治療の B 型慢性肝炎患者ではエンテカビル（ETV）に対する耐性の出現率は低いものの、LAM 不応例（LAM 耐性例を含む）に対して長期間投与した場合には ETV 耐性の累積発現率は大幅に高くなる（6 年間の投与で最大 57%）{37860}。対照的に、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）に対する耐性は、8 年間の投与期間を通じて B 型慢性肝炎患者では報告されていない{32026}, {32029}。

テノホビル（TFV）は低経口バイオアベイラビリティの核酸アナログであり、HBV 及びヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）の逆転写酵素を阻害する。TDF は TFV の経口プロドラッグであり、2001 年に米国で他の抗レトロウイルス薬と併用投与する HIV 感染症治療薬として初めて承認され、B 型慢性肝炎に対しては単独療法として 2008 年（トルコ）に初めて承認された。現在、TDF は米国、カナダ、欧州、日本、台湾、韓国及び中国を含む 165 ヵ国以上で承認されており、最初の販売承認以降、HIV 及び HBV 感染症に対し全世界で 330 万患者・年を超える使用経験を有する。TDF は、すべての主要な治療ガイドラインにおいて B 型慢性肝炎治療の第一選択薬とされている

{22036}, {38722}, {26899}, {37770}。しかしながら、その高い有効性に対し、一部の患者では TDF の使用に関連する腎毒性及び骨関連毒性のリスクが増大する。

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させることが可能で、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ている。このコンセプトは HIV-1 感染未治療被験者 1733 例の大規模データセットによる最近の結果からも裏付けられており、エルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／TAF（E/C/F/TAF）又はエルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／TDF（E/C/F/TDF）配合錠のいずれかの投与群に被験者をランダム割付け後、Week 48 時点における腎及び骨に対する影響は E/C/F/TAF 投与群で有意に小さかった{34827}。

進行中の TAF の国際共同第 3 相プログラムは、B 型肝炎 e 抗原（HBe 抗原）陰性（GS-US-320-0108 試験）及び HBe 抗原陽性（GS-US-320-0110 試験）被験者を対象とする 2 つのプロスペクティブ、ランダム化、実薬対照試験から構成されており、試験登録時に代償性肝硬変が確認された患者集団も対象とする。同一デザインによるこれら非劣性試験では、被験者は TAF 又は TDF の 96 週間投与のいずれかにランダム割り付けされる。

ギリアド・サイエンシズ（ギリアド）社は、TAF 25 mg 錠の承認申請の根拠を示す本承認申請資料を提出する。本承認申請資料には、申請適応症である「B 型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認された B 型慢性肝疾患における B 型肝炎ウイルスの増殖抑制」に関連するすべての臨床試験で得られた臨床的安全性の概要を示す。

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

TAF の申請適応症「B 型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認された B 型慢性肝疾患における B 型肝炎ウイルスの増殖抑制」を裏付ける、安全性データを提供する臨床試験及び安全性評価集団を表 2.7.4 - 1 に示した。慢性 HBV 感染被験者を対象とした第 3 相臨床試験 2 試験（GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験）の主要な安全性データによって TAF の安全性は裏付けられ、本臨床的安全性の概要ではこれらのデータを主体に安全性を評価した。当該第 3 相臨床試験 2 試験では、日本を含む、複数の国で被験者を組み入れた。健康被験者、B 型慢性肝炎被験者、HIV 感染被験者、肝機能障害のある被験者又は腎機能障害のある被験者に対して TAF を単剤で投与した各第 1 相試験を安全性の補助的なデータとした。また、健康被験者を対象とした TAF の他の経口抗ウイルス薬（E/C/F/TAF、F/TAF、及び FTC/RPV/TAF）との併用投与時の安全性データも補助的なデータとして 5.3 項に記載した。

表 2.7.4 - 1　TAFのHBVを適応症とする承認申請の安全性を裏付ける安全性評価集団

	Safety Population	Studies Included in Population
Primary Safety Data		
TAF	Phase 3 (HBV-infected subjects)	GS-US-320-0108, GS-US-320-0110
Supportive Safety Data		
TAF Single Agent Studies		
TAF	Phase 1 (HBV-infected subjects)	GS-US-320-0101
	Phase 1 (HIV-infected subjects)	GS-US-120-0104
	Phase 1 (Hepatic-impaired subjects)	GS-US-120-0114, GS-US-320-1615
	Phase 1 (Renal-impaired subjects)	GS-US-120-0108
	Phase 1 (Healthy subjects)	GS-US-120-0107, GS-US-120-0109, GS-US-120-0117, GS-US-120-0118, GS-US-120-1538, GS-US-120-1554, GS-US-320-1228, GS-US-320-1382
TAF in Combination with Other Oral Antivirals		
E/C/F/TAF	Phase 1 (Healthy subjects)	GS-US-292-0101, GS-US-292-0103,GS-US-292-0110, GS-US-292-1316, GS-US-342-1167
F/TAF	Phase 1 (Healthy subjects)	GS-US-311-0101, GS-US-311-1088, GS-US-311-1386, GS-US-311-1387, GS-US-311-1388, GS-US-311-1473, GS-US-311-1790
FTC/RPV/TAF	Phase 1 (Healthy subjects)	GS-US-366-1689

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (coformulated); F/TAF = emtricitabine/tenofovir alafenamide (coformulated); FTC/RPV/TAF = emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide (coformulated)

1.1.1　TAF 第 3 相試験安全性評価集団

TAF の安全性データは主として B 型慢性肝炎被験者を対象とした第 3 相試験 2 試験に基づく。これらを表 2.7.4 - 2 に示す。

表 2.7.4 - 2　TAF第 3 相試験安全性評価集団での安全性データを提供した試験の概要

Study	Study Design	Treatment Regimen	N[a]	Location
HBeAg-Negative Subjects with CHB				
GS-US-320-0108	Randomized, double-blind, noninferiority study	TAF 25 mg QD TDF 300 mg QD	TAF: 285 subjects TDF: 140 subjects	GS-US-320-0108 Week 48 CSR (m5.3.5.1.1)
HBeAg-Positive Subjects with CHB				
GS-US-320-0110	Randomized, double-blind, noninferiority study	TAF 25 mg QD TDF 300 mg QD	TAF: 581 subjects TDF: 292 subjects	GS-US-320-0110 Week 48 CSR (m5.3.5.1.2)

CSR = clinical study report; QD = once daily; TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate;
a　Subjects included in the Safety Analysis Set (received at least 1 dose of study drug).

本臨床的安全性の概要では、TAF の第 3 相試験の安全性評価集団の投与群を併合し、下記のとおり並べて記載する。

- TAF 25 mg：本群は GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験で TAF 25 mg を投与された被験者を含む。
- TDF 300 mg：本群は GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験で TDF 300 mg を投与された被験者を含む。

TAF Week 48 Integrated Summary of Safety（ISS）の統計解析計画書に併合解析に用いた統計手法の詳細を記載した。

安全性データの定義及び重症度分類の詳細を GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験の各統計解析計画書に記載した。

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。

TAF の日本の安全性データは、代償性肝硬変を含む B 型慢性肝炎被験者を対象としたこれら 2 つの第 3 相試験に基づく。TAF の安全性評価集団の概要を、被験者集団（日本人集団、非日本人集団及び全体集団）別に表 2.7.4 - 3 に示す。

表 2.7.4 - 3　TAF第 3 相試験の安全性評価集団での安全性データを提供した試験の概要（被験者集団別）

Study Number	Study Design	Treatment Regimen	N[a]	Location of CSRs
HBeAg-Negative Subjects with CHB				
GS-US-320-0108	Randomized, double-blind, noninferiority study	TAF 25 mg QD TDF 300 mg QD	Japan: TAF: 21 subjects TDF: 6 subjects Non-Japan: TAF: 264 subjects TDF: 134 subjects Overall: TAF: 285 subjects TDF: 140 subjects	GS-US-320-0108 Week 48 CSR (m5.3.5.1.1) GS-US-320-0108 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR (m5.3.5.1.1)
HBeAg-Positive Subjects with CHB				
GS-US-320-0110	Randomized, double-blind, noninferiority study	TAF 25 mg QD TDF 300 mg QD	Japan: TAF: 35 subjects TDF: 11 subjects Non-Japan: TAF: 546 subjects TDF: 281 subjects Overall: TAF: 581 subjects TDF: 292 subjects	GS-US-320-0110 Week 48 CSR (m5.3.5.1.2) GS-US-320-0110 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR (m5.3.5.1.2)

CSR = clinical study report; HBeAg = hepatitis B e antigen; QD = once daily; TDF = tenofovir disoproxil fumarate
a　Subjects included in the Safety Analysis Set (randomized subjects who received at least 1 dose of study drugs)

本臨床的安全性の概要では、第 3 相試験 2 試験の安全性データを併合し、以下の被験者集団について示す。

- **日本人集団**：本集団は、GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験において日本国内の治験実施医療機関で登録された被験者と定義する。
- **非日本人集団**：本集団は、GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験において日本国外の治験実施医療機関で登録された被験者と定義する。
- **全体集団**：本集団は、GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験における全治験実施医療機関で登録された被験者と定義する。

さらに、第 3 相試験 2 試験の投与群を併合し、上記の各被験者集団について以下のとおり並べて記載する。

- **TAF 25 mg**：本群は GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験で TAF 25 mg を投与した被験者を含む。
- **TDF 300 mg**：本群は GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験で TDF 300 mg を投与した被験者を含む。

m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS SAP 及び m5.3.5.3.4 TAF Week 48 ISS SAP Addendum for Japan に併合解析に用いた統計手法の詳細を記載した。

安全性データの定義及び重症度分類の詳細を GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験の各統計解析計画書に記載した。

1.1.2　TAF を単剤で投与した第 1 相試験安全性評価集団

TAF を単剤で投与する第 1 相試験を 13 試験実施し、これらの試験を本臨床的安全性の概要に含めた。TAF を単剤で投与した第 1 相試験安全性評価集団での安全性データを提供した試験の概要を表 2.7.4 - 4 に示す。

表 2.7.4 - 4　TAFを単剤で投与した第 1 相試験安全性評価集団での安全性データを提供した試験の概要

Study	Study Design	Treatment Regimen	Number Receiving TAF	Location
HBV-Infected Subjects				
GS-US-320-0101	Randomized, open-label, active-controlled study	TAF (8, 25, 40, or 120 mg) or TDF (300 mg) QD for 28 days	41	GS-US-320-0101 Final CSR (m5.3.4.2.1)
HIV-Infected Subjects				
GS-US-120-0104	Randomized, partially-blinded, active- and placebo-controlled study	TAF (8, 25, or 40 mg), TDF (300 mg), or placebo QD for 10 days	25	GS-US-120-0104 Final CSR (m5.3.4.2.2)
Hepatic-Impaired Subjects				
GS-US-120-0114	Open-label, parallel-design, single-dose study	Single-dose TAF 25 mg	40	GS-US-120-0114 Final CSR (m5.3.3.3.3)
GS-US-320-1615	Open-label, parallel-design, single-dose study	Single-dose TAF 25 mg	20	GS-US-320-1615 Final CSR (m5.3.3.3.4)
Renal-Impaired Subjects				
GS-US-120-0108	Open-label, parallel-design, single-dose study	Single-dose TAF 25 mg	27	GS-US-120-0108 Final CSR (m5.3.3.3.2)
Healthy Subjects				
GS-US-120-0107 (QTc study)	Partially-blinded, randomized, placebo- and positive-controlled, 4-period, single-dose crossover study	TAF 25 mg + 4 × placebo-to-match TAF; TAF 125 mg (5 × 25 mg); 5 × placebo-to-match TAF; and moxifloxacin 400 mg	58	GS-US-120-0107 Final CSR (m5.3.4.1.1)

Study	Study Design	Treatment Regimen	Number Receiving TAF	Location
GS-US-120-0109	Open-label, mass balance	TAF 25 mg (mixture of unlabeled TAF and [^{14}C]TAF)	8	GS-US-120-0109 Final CSR (m5.3.3.1.1)
GS-US-120-0117 (DDI study)	Open-label, single-dose, crossover study	Single dose of TAF 25 mg + single dose of RPV 25 mg and either single-dose of TAF 25 mg or RPV 25 mg	36	GS-US-120-0117 Final CSR (m5.3.3.4.1)
GS-US-120-0118 (DDI study)	Open-label, nonrandomized study	Each subject received FTC 200 mg + TAF 10 mg on Day 1 and FTC 200 mg + TAF 10 or 25 mg on Day 15. Days 2 -4, each subject received either ATV 300 mg + RTV 100 mg, DRV 800 mg + RTV 100 mg, 4 × LPV/r 200/50 mg, or DTG 50 mg	40	GS-US-120-0118 Final CSR (m5.3.3.4.2)
GS-US-120-1538 (DDI study)	Open-label, fixed-sequence, multiple-dose study	Subjects received the following treatments in a fixed sequence under fed conditions in the morning: MDZ_{oral} 2.5 mg syrup (Day 1); MDZ_{IV} 1 mg solution (Day 3); TAF 25 mg PO (Days 4-15 and 17); TAF 25 mg PO + MDZ_{oral} 2.5 mg syrup coadministered (Day 16); TAF 25 mg PO + MDZ_{IV} 1 mg solution administered within 5 min of each other (Day 18)	18	GS-US-120-1538 Final CSR (m5.3.3.4.3)
GS-US-120-1554 (DDI study)	Open-label, fixed-sequence, randomized, 2-cohort, 2-period, multiple-dose study	TAF 25 mg QD for Days 1-14 and TAF 25 mg + RPV 25 mg QD for Days 15-28 (Cohort 1) RPV 25 mg QD for Days 1-14 and TAF 25 mg + RPV 25 mg QD for Days 15-28 (Cohort 2)	33	GS-US-120-1554 Final CSR (m5.3.3.4.4)
GS-US-320-1228 (Study in Japanese subjects)	Open-label, single-dose study	Single dose TAF 25 mg	20	GS-US-320-1228 Final CSR (m5.3.3.3.1)
GS-US-320-1382 (Food effect study)	Randomized, open-label, single-dose, 2-period, crossover study	Single dose TAF 25 mg under fasted and fed (high-calorie/high-fat) conditions 8 days apart	40	GS-US-320-1382 Final CSR (m5.3.3.4.11)

ATV = atazanavir; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; FTC = emtricitabine; IV = intravenous; LPV = lopinavir; /r = boosted with ritonavir; MDZ = midazolam; PO = oral; QD = once daily; RPV = rilpivirine; RTV = ritonavir; TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate

各試験の治験総括報告書の付録 16.1.9 に添付した各統計解析計画書にこれらの試験に用いた統計手法の詳細を記載した。

1.1.3　TAF 第 3 相安全性試験の記述

TAF 第 3 相試験安全性評価集団を構成する第 3 相試験の記述を下記の各項に示した。

- GS-US-320-0108 試験：第 2.7.3.2.1 項
- GS-US-320-0110 試験：第 2.7.3.2.2 項

1.1.4　TAF を単剤で投与した第 1 相試験の記述

TAF を単剤で投与した第 1 相試験安全性評価集団を構成する第 1 相試験の記述を下記の各項に示した。

- GS-US-320-0101 試験：第 2.7.2.2.4.1.1 項
- GS-US-120-0104 試験：第 2.7.2.2.3.1.1 項
- GS-US-120-0114 試験：第 2.7.2.2.5.1.2 項
- GS-US-320-1615 試験：第 2.7.2.2.5.1.4 項
- GS-US-120-0108 試験：第 2.7.2.2.5.1.1 項
- GS-US-120-0107 試験：第 2.7.2.2.2.1.1 項
- GS-US-120-0109 試験：第 2.7.2.2.2.1.2 項
- GS-US-120-0117 試験：第 2.7.2.2.6.1.1 項
- GS-US-120-0118 試験：第 2.7.2.2.6.1.2 項
- GS-US-120-1538 試験：第 2.7.2.2.6.1.3 項
- GS-US-120-1554 試験：第 2.7.2.2.6.1.4 項
- GS-US-320-1228 試験：第 2.7.2.2.5.1.3 項
- GS-US-320-1382 試験：第 2.7.2.2.6.1.5 項

1.1.5　TAF と他の経口抗ウイルス薬との併用投与を評価した第 1 相試験の記述

TAF を他の経口抗ウイルス薬と併用投与したときの補助的な安全性データについて 5.3 項に考察し、各試験の記述を下記の各項に示した。

- GS-US-292-0101：第 2.7.2.2.6.4.1 項
- GS-US-292-0103：第 2.7.1.2.1 項
- GS-US-292-0110：第 2.7.2.2.6.4.2 項
- GS-US-292-1316：第 2.7.2.2.6.4.3 項
- GS-US-311-0101：第 2.7.2.2.6.2.1 項
- GS-US-311-1088：第 2.7.1.2.2 項
- GS-US-311-1386：第 2.7.2.2.6.2.2 項
- GS-US-311-1387：第 2.7.2.2.6.2.3 項
- GS-US-311-1388：第 2.7.2.2.6.2.4 項
- GS-US-311-1473：第 2.7.1.2.3 項

- GS-US-311-1790：第 2.7.2.2.6.2.5 項
- GS-US-342-1167：第 2.7.2.2.6.4.4 項
- GS-US-366-1689：第 2.7.2.2.6.3.1 項

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　全体集団

TAF の臨床プログラムで TAF 25 mg を 1 回以上投与された被験者は計 1272 例であり、内訳は TAF の第 3 相試験に 866 例、TAF を単剤で投与した第 1 相試験に 406 例であった（表 2.7.4 - 2 及び表 2.7.4 - 4）。

TAF 第 3 相試験安全性評価集団の被験者の内訳を表 2.7.4 - 5 に示した。第 3 相試験では計 2387 例がスクリーニングされ、1086 例がランダム化されなかった（1016 例がスクリーニング不適格、70 例は全組入れ基準に適格であったがランダム化されず）。スクリーニングされた 2387 例のうち、1301 例がランダム化され（TAF 群 867 例、TDF 群 434 例）、1298 例が治験薬を 1 回以上投与された（TAF 群 866 例、TDF 群 432 例）。3 例（TAF 群 1 例及び TDF 群 2 例）は同意撤回により治験薬を投与されなかった。各第 3 相試験の Week 48 のデータカットオフ日の時点で、計 1208 例（TAF 群 93.1%、806 例；TDF 群 93.1%、402 例）が二重盲検下で治験薬投与を継続しており、27 例（TAF 群 2.1%、18 例；TDF 群 2.1%、9 例）が非盲検期に移行していた。ランダム化され、治験薬を投与された 1298 例のうち、Week 48 のデータカットオフ日以前に 63 例（4.9%）が盲検下での治験薬の投与を中止し（TAF 群 4.8%、42 例；TDF 群 4.9%、21 例）、61 例（TAF 群 40 例、TDF 群 21 例）が試験を中止した。治験薬の投与中止及びその理由の割合は TAF 群と TDF 群とで同様であった。盲検下での治験薬の投与中止理由で最も多かったのは同意撤回（TAF 群 1.6%、14 例 TDF 群 1.6%、7 例）；有害事象（TAF 群 1.0%、9 例；TDF 群 1.2%、5 例）；及び追跡不能（TAF 群 0.7%、6 例；TDF 群 0.7%、3 例）であった。試験の中止理由で最も多かったのは、同意撤回（TAF 群 2.0%、17 例；TDF 群 2.1%、9 例）、追跡不能（TAF 群 0.8%、7 例；TDF 群 0.7%、3 例）、及び有害事象（TAF 群 0.3%、3 例；TDF 群 0.9%、4 例）であった。

表 2.7.4 - 5　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：TAF第 3 相試験安全性解評価集団の被験者の内訳（ランダム化解析対象集団）

	GS-US-320-0108 and GS-US-320-0110		
	TAF 25 mg	**TDF 300 mg**	**Total**
Subjects Screened			2387
Subjects Not Randomized			
Screen Failure Subjects Who Were Not Randomized			1016
Subjects Met All Eligibility Criteria and Not Randomized[a]			70
Subjects in Randomized Analysis Set	867	434	1301
Subjects Randomized and Never Treated[b]	1	2	3
Subjects in Safety Analysis Set	866	432	1298
Subjects in Full Analysis Set (FAS)	866	432	1298
Subjects Remaining on Double-Blind Study Treatment up to the Data-Cut Date	806 (93.1%)	402 (93.1%)	1208 (93.1%)
Subjects Prematurely Discontinued Double-Blind Study Treatment prior to the Data-Cut Date	42 (4.8%)	21 (4.9%)	63 (4.9%)
Reasons for Prematurely Discontinued from Double-Blind Study Treatment			
Withdrew Consent	14 (1.6%)	7 (1.6%)	21 (1.6%)
Adverse Event	9 (1.0%)	5 (1.2%)	14 (1.1%)
Lost to Follow-Up	6 (0.7%)	3 (0.7%)	9 (0.7%)
Pregnancy	2 (0.2%)	2 (0.5%)	4 (0.3%)
Investigator's Discretion	3 (0.3%)	1 (0.2%)	4 (0.3%)
Non-Compliance with Study Drug	2 (0.2%)	2 (0.5%)	4 (0.3%)
Protocol Specified Criteria for Withdrawal	3 (0.3%)	0	3 (0.2%)
Death[c]	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
Lack of Efficacy	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
Protocol Violation	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
HBsAg Seroconversion	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
Subjects Completed Double-Blind Study Treatment up to the Data-Cut Date	18 (2.1%)	9 (2.1%)	27 (2.1%)
Subjects Entered Open-Label Phase up to the Data-Cut Date	18 (2.1%)	9 (2.1%)	27 (2.1%)
Subjects Entered 24-Week Treatment-Free Follow-Up Period up to the Data-Cut Date	6 (0.7%)	4 (0.9%)	10 (0.8%)
Subjects Remaining on Study up to the Data-Cut Date	826 (95.4%)	411 (95.1%)	1237 (95.3%)
Subjects Prematurely Discontinued Study prior to the Data-Cut Date	40 (4.6%)	21 (4.9%)	61 (4.7%)
Reasons for Prematurely Discontinued from Study			

	GS-US-320-0108 and GS-US-320-0110		
	TAF 25 mg	**TDF 300 mg**	**Total**
Withdrew Consent	17 (2.0%)	9 (2.1%)	26 (2.0%)
Lost to Follow-Up	7 (0.8%)	3 (0.7%)	10 (0.8%)
Adverse Event	3 (0.3%)	4 (0.9%)	7 (0.5%)
Investigator's Discretion	6 (0.7%)	0	6 (0.5%)
Pregnancy	2 (0.2%)	2 (0.5%)	4 (0.3%)
Non-Compliance with Study Drug	1 (0.1%)	2 (0.5%)	3 (0.2%)
Protocol Specified Criteria for Withdrawal	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
Death[c]	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
Lack of Efficacy	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
Protocol Violation	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)

a. Of subjects who met all eligibility criteria and not randomized, 48 subjects were due to withdrawal of consent, 17 subjects were due to outside of visit window, 1 was due to investigator's discretion, 1 was due to AE, 2 were due to other reasons, and 1 was due to lost to follow-up.
b. Subjects randomized and never treated were due to withdrawal of consent.
c. Treatment-emergent death refers to the death occurring between the first dose date and the last dose date (inclusive). The subject died after the treatment was discontinued and therefore was not considered treatment-emergent.
The denominator for percentages is based on the number of subjects in the safety analysis set.
CRF data collected up to [redacted]20[redacted] for Study GS-US-320-0108 and [redacted]20[redacted] for Study GS-US-320-0110 and lab and DXA data collected up to [redacted]20[redacted] for Study GS-US-320-0108 and [redacted]20[redacted] for Study GS-US-320-0110 are included in the Week 48 analysis data cut, including data collected after the Week 48 visit.
Source: TAF Week 48 ISS, Table 1

TAF 第 3 相試験安全性評価集団における盲検下での治験薬の曝露期間を表 2.7.4 - 6 に要約した。曝露期間の中央値［第一四分位（Q1）、第三四分位（Q3）］は、TAF 群が 56.1（48.1、64.4）週間及び TDF 群が 56.1（48.1、64.7）週間で、両群間で同様であった。各試験の Week 48 のデータカットオフ日の時点で、各群の半数以上の被験者が盲検下で治験薬を 56 週間以上投与されていた（TAF 群 60.5%、524 例；TDF 群 62.0%、268 例）。Kaplan-Meier 法による盲検下の治験薬投与中止までの時間について、両群間で統計的な有意差はなかった（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS、Table 5.1）。

表 2.7.4 - 6　GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験：TAF第 3 相試験安全性評価集団における治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

Duration of Exposure to Study Regimen (Weeks)	GS-US-320-0108 and GS-US-320-0110	
	TAF 25 mg (N = 866)	TDF 300 mg (N = 432)
N	866	432
Mean (SD)	58.9 (14.71)	59.0 (15.58)
Median	56.1	56.1
Q1, Q3	48.1, 64.4	48.1, 64.7
Min, Max	0.1, 96.3	0.1, 96.3
Total Exposure to Study Drug　n(%)		
≥ 4 Weeks [28 days]	860 (99.3%)	426 (98.6%)
≥ 8 weeks [56 days]	858 (99.1%)	426 (98.6%)
≥ 12weeks [84 days]	854 (98.6%)	423 (97.9%)
≥ 16 Weeks [112 days]	851 (98.3%)	422 (97.7%)
≥ 20 Weeks [140 days]	851 (98.3%)	422 (97.7%)
≥ 24 Weeks [168 days]	851 (98.3%)	419 (97.0%)
≥ 28 Weeks [196 days]	849 (98.0%)	418 (96.8%)
≥ 32 Weeks [224 days]	843 (97.3%)	418 (96.8%)
≥ 36 Weeks [252 days]	838 (96.8%)	418 (96.8%)
≥ 40 Weeks [280 days]	835 (96.4%)	418 (96.8%)
≥ 44 Weeks [308 days]	832 (96.1%)	418 (96.8%)
≥ 48 Weeks [336 days]	669 (77.3%)	346 (80.1%)
≥ 56 Weeks [392 days]	524 (60.5%)	268 (62.0%)
≥ 64 Weeks [448 days]	356 (41.1%)	174 (40.3%)
≥ 72 Weeks [504 days]	190 (21.9%)	92 (21.3%)
≥ 80 Weeks [560 days]	89 (10.3%)	46 (10.6%)
≥ 88 Weeks [616days]	36 (4.2%)	24 (5.6%)

Duration of exposure to blinded study drug was the number of weeks between the first dose and the last dose of blinded study drug. If the last dose date of blinded study drug is missing for subjects prematurely discontinued blinded study drug, or for subjects still on blinded study drug, the latest of nonmissing blinded study drug start and end dates or clinic and laboratory visit dates (excluding open-label and treatment-free follow-up visits) was used to impute the last dose date of blinded study drug.
Source: TAF Week 48 ISS, Table 4

1.2.2　日本人集団

被験者の内訳を被験者集団別及び投与群別に表 2.7.4 - 7 に示した。

日本人集団では、73 例が第 3 相試験でランダム化され、73 例全例が治験薬を 1 回以上投与された（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、Week 48 のデータカットオフ日以前に 3 例（4.1%）が盲検下での治験薬投与を中止し、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の中止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。

非日本人集団及び全体集団の被験者の内訳を表 2.7.4 - 7 に示す。

表 2.7.4 - 7　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：被験者の内訳（被験者集団別、ランダム化解析対象集団）

	Japan (N=73)		Non-Japan (N=1228)		Overall (N=1301)	
	TAF 25 mg (N=56)	TDF 300 mg (N=17)	TAF 25 mg (N=811)	TDF 300 mg (N=417)	TAF 25 mg (N=867)	TDF 300 mg (N=434)
Subjects in Randomized Analysis Set	56	17	811	417	867	434
Subjects in Safety Analysis Set	56	17	810	415	866	432
Subjects in Full Analysis Set (FAS)	56	17	810	415	866	432
Subjects Remaining on Double-Blind Study Treatment up to the Data-Cut Date	53 (94.6%)	17 (100.0%)	753 (93.0%)	385 (92.8%)	806 (93.1%)	402 (93.1%)
Subjects Prematurely Discontinued Double-Blind Study Treatment Prior to the Data-Cut Date	3 (5.4%)	0	39 (4.8%)	21 (5.1%)	42 (4.8%)	21 (4.9%)
Reasons for Prematurely Discontinued from Double-Blind Study Treatment						
Withdrew Consent	0	0	14 (1.7%)	7 (1.7%)	14 (1.6%)	7 (1.6%)
Adverse Event	1 (1.8%)	0	8 (1.0%)	5 (1.2%)	9 (1.0%)	5 (1.2%)
Lost to Follow-Up	0	0	6 (0.7%)	3 (0.7%)	6 (0.7%)	3 (0.7%)
Pregnancy	1 (1.8%)	0	1 (0.1%)	2 (0.5%)	2 (0.2%)	2 (0.5%)
Investigator’s Discretion	0	0	3 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	1 (0.2%)
Noncompliance with Study Drug	0	0	2 (0.2%)	2 (0.5%)	2 (0.2%)	2 (0.5%)
Protocol-Specified Criteria for Withdrawal	0	0	3 (0.4%)	0	3 (0.3%)	0
Death[a]	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
Lack of Efficacy	1 (1.8%)	0	0	0	1 (0.1%)	0
Protocol Violation	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
HBsAg Seroconversion	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
Subjects Completed Double-Blind Study Treatment up to the Data-Cut Date	0	0	18 (2.2%)	9 (2.2%)	18 (2.1%)	9 (2.1%)

	Japan (N=73)		Non-Japan (N=1228)		Overall (N=1301)	
	TAF 25 mg (N=56)	TDF 300 mg (N=17)	TAF 25 mg (N=811)	TDF 300 mg (N=417)	TAF 25 mg (N=867)	TDF 300 mg (N=434)
Subjects Entered Open-Label Phase up to the Data-Cut Date	0	0	18 (2.2%)	9 (2.2%)	18 (2.1%)	9 (2.1%)
Subjects Entered 24-Week Treatment-Free Follow-Up Period up to the Data-Cut Date	0	0	6 (0.7%)	4 (1.0%)	6 (0.7%)	4 (0.9%)
Subjects Remaining on Study up to the Data-Cut Date	53 (94.6%)	17 (100.0%)	773 (95.4%)	394 (94.9%)	826 (95.4%)	411 (95.1%)
Subjects Prematurely Discontinued Study Prior to the Data-Cut Date	3 (5.4%)	0	37 (4.6%)	21 (5.1%)	40 (4.6%)	21 (4.9%)
Reasons for Prematurely Discontinued from Study						
Withdrew Consent	0	0	17 (2.1%)	9 (2.2%)	17 (2.0%)	9 (2.1%)
Lost to Follow-Up	0	0	7 (0.9%)	3 (0.7%)	7 (0.8%)	3 (0.7%)
Adverse Event	1 (1.8%)	0	2 (0.2%)	4 (1.0%)	3 (0.3%)	4 (0.9%)
Investigator’s Discretion	0	0	6 (0.7%)	0	6 (0.7%)	0
Pregnancy	1 (1.8%)	0	1 (0.1%)	2 (0.5%)	2 (0.2%)	2 (0.5%)
Noncompliance with Study Drug	0	0	1 (0.1%)	2 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (0.5%)
Protocol-Specified Criteria for Withdrawal	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0
Death[a]	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
Lack of Efficacy	1 (1.8%)	0	0	0	1 (0.1%)	0
Protocol Violation	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)

HBsAg = hepatitis B surface antigen
The denominator for percentages is based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.
Case report form data collected up to [redacted] for Study GS-US-320-0108 and [redacted] for Study GS-US-320-0110 and lab and dual energy x-ray absorptiometry (DXA) data collected up to [redacted] for Study GS-US-320-0108 and [redacted] for Study GS-US-320-0110 are included in the Week 48 analysis data cut, including data collected after the Week 48 visit.
a Treatment-emergent death refers to death occurring between the first dose date and the last dose date (inclusive). In the non-Japan population, Subject 049* discontinued study drugs and died 3 days after the last dose (GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 26). The subject died after the treatment was discontinued and, therefore, the death was not considered treatment-emergent.
Source: TAF Week 48 Japan ISS, Table 1

* 新薬承認情報提供時に置換え

盲検下での治験薬の曝露期間を被験者集団別及び投与群別に表 2.7.4 - 8 に示す。

日本人集団における盲検下での治験薬の曝露期間の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群が 56.0（48.1、64.2）週間及び TDF 群が 48.1（47.1、64.1）週間であった。各第 3 相試験の Week 48 のデータカットオフ日の時点で、各群の半数以上の被験者が盲検下で治験薬を 48 週間以上投与されていた（TAF 群 78.6%、44 例；TDF 群 64.7%、11 例）。

非日本人集団及び全体集団における盲検下での治験薬の曝露期間については表 2.7.4 - 8 に示す。

表 2.7.4 - 8　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：治験薬の曝露状況（被験者集団別、安全性解析対象集団）

	Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
	TAF 25 mg (N=56)	TDF 300 mg (N=17)	TAF 25 mg (N=810)	TDF 300 mg (N=415)	TAF 25 mg (N=866)	TDF 300 mg (N=432)
Total Exposure to Blinded Study Drugs (weeks)						
N	56	17	810	415	866	432
Mean (SD)	55.8 (10.11)	55.1 (9.71)	59.1 (14.95)	59.2 (15.76)	58.9 (14.71)	59.0 (15.58)
Median	56.0	48.1	56.3	56.3	56.1	56.1
Q1, Q3	48.1, 64.2	47.1, 64.1	48.1, 64.7	48.1, 65.1	48.1, 64.4	48.1, 64.7
Min, Max	28.0, 74.1	46.1, 72.4	0.1, 96.3	0.1, 96.3	0.1, 96.3	0.1, 96.3
Total Exposure to Blinded Study Drugs						
≥ 4 Weeks (28 days)	56 (100.0%)	17 (100.0%)	804 (99.3%)	409 (98.6%)	860 (99.3%)	426 (98.6%)
≥ 8 Weeks (56 days)	56 (100.0%)	17 (100.0%)	802 (99.0%)	409 (98.6%)	858 (99.1%)	426 (98.6%)
≥ 12 Weeks (84 days)	56 (100.0%)	17 (100.0%)	798 (98.5%)	406 (97.8%)	854 (98.6%)	423 (97.9%)
≥ 16 Weeks (112 days)	56 (100.0%)	17 (100.0%)	795 (98.1%)	405 (97.6%)	851 (98.3%)	422 (97.7%)
≥ 20 Weeks (140 days)	56 (100.0%)	17 (100.0%)	795 (98.1%)	405 (97.6%)	851 (98.3%)	422 (97.7%)
≥ 24 Weeks (168 days)	56 (100.0%)	17 (100.0%)	795 (98.1%)	402 (96.9%)	851 (98.3%)	419 (97.0%)
≥ 28 Weeks (196 days)	56 (100.0%)	17 (100.0%)	793 (97.9%)	401 (96.6%)	849 (98.0%)	418 (96.8%)
≥ 32 Weeks (224 days)	55 (98.2%)	17 (100.0%)	788 (97.3%)	401 (96.6%)	843 (97.3%)	418 (96.8%)
≥ 36 Weeks (252 days)	55 (98.2%)	17 (100.0%)	783 (96.7%)	401 (96.6%)	838 (96.8%)	418 (96.8%)
≥ 40 Weeks (280 days)	54 (96.4%)	17 (100.0%)	781 (96.4%)	401 (96.6%)	835 (96.4%)	418 (96.8%)
≥ 44 Weeks (308 days)	54 (96.4%)	17 (100.0%)	778 (96.0%)	401 (96.6%)	832 (96.1%)	418 (96.8%)
≥ 48 Weeks (336 days)	44 (78.6%)	11 (64.7%)	625 (77.2%)	335 (80.7%)	669 (77.3%)	346 (80.1%)
≥ 56 Weeks (392 days)	28 (50.0%)	7 (41.2%)	496 (61.2%)	261 (62.9%)	524 (60.5%)	268 (62.0%)

	Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
	TAF 25 mg (N=56)	**TDF 300 mg (N=17)**	**TAF 25 mg (N=810)**	**TDF 300 mg (N=415)**	**TAF 25 mg (N=866)**	**TDF 300 mg (N=432)**
≥ 64 Weeks (448 days)	21 (37.5%)	6 (35.3%)	335 (41.4%)	168 (40.5%)	356 (41.1%)	174 (40.3%)
≥ 72 Weeks (504 days)	6 (10.7%)	2 (11.8%)	184 (22.7%)	90 (21.7%)	190 (21.9%)	92 (21.3%)
≥ 80 Weeks (560 days)	0	0	89 (11.0%)	46 (11.1%)	89 (10.3%)	46 (10.6%)
≥ 88 Weeks (616 days)	0	0	36 (4.4%)	24 (5.8%)	36 (4.2%)	24 (5.6%)

Duration of exposure to blinded study drugs was the number of weeks between the first dose and the last dose of blinded study drugs.
If the last dose date of blinded study drugs was missing for subjects prematurely discontinued blinded study drugs, or for subjects still on blinded study drugs, the latest of nonmissing blinded study drugs start and end dates or clinic and laboratory visit dates (excluding open-label and treatment-free follow-up visits) was used to impute the last dose date of blinded study drugs.
Source: TAF Week 48 Japan ISS, Table 4

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　人口統計学的特性及びベースライン時の一般的特性の概要

1.3.1.1　全体集団

人口統計学的特性及びベースライン時の一般的特性は、全体的に両群でおおむね同様であった（表 2.7.4 - 9）。年齢の中央値は、TAF 群では 39 歳（範囲：18～80 歳）、TDF 群では 40 歳（範囲：18～72 歳）であり、被験者の 25.1%がベースライン時に 59 歳以上であった。両群全体では、被験者の大半が、男性（63.1%）、アジア人（78.6%）、及び非ヒスパニック系又は非ラテン系（98.7%）であった。両群全体のベースライン時の体格指数（BMI）中央値（Q1、Q3）は 23.8 (21.3、26.5) kg/m^2 であった。

表 2.7.4 - 9　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：TAF第 3 相試験安全性評価集団の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	GS-US-320-0108 and GS-US-320-0110		
Characteristic[a]	**TAF 25 mg (N = 866)**	**TDF 300 mg (N = 432)**	**Total (N = 1298)**
Age (Years)			
N	866	432	1298
Mean (SD)	40 (11.8)	41 (12.3)	41 (12.0)
Median	39	40	40
Q1, Q3	31, 49	31, 52	31, 50
Min, Max	18, 80	18, 72	18, 80
Age Group (Years)			
< 50	669 (77.3%)	303 (70.1%)	972 (74.9%)
≥ 50	197 (22.7%)	129 (29.9%)	326 (25.1%)
Sex			
Male	544 (62.8%)	275 (63.7%)	819 (63.1%)
Female	322 (37.2%)	157 (36.3%)	479 (36.9%)
Race			
Asian	687 (79.3%)	333 (77.1%)	1020 (78.6%)
Black or African American	7 (0.8%)	6 (1.4%)	13 (1.0%)
Native Hawaiian or Pacific Islander	3 (0.3%)	3 (0.7%)	6 (0.5%)
White	167 (19.3%)	88 (20.4%)	255 (19.6%)
Other	2 (0.2%)	2 (0.5%)	4 (0.3%)
Ethnicity			
Hispanic/Latino	6 (0.7%)	2 (0.5%)	8 (0.6%)
Not Hispanic/Latino	852 (98.4%)	429 (99.3%)	1281 (98.7%)

Characteristic[a]	GS-US-320-0108 and GS-US-320-0110		
	TAF 25 mg (N = 866)	TDF 300 mg (N = 432)	Total (N = 1298)
Not Permitted	8 (0.9%)	1 (0.2%)	9 (0.7%)
Body Mass Index (kg/m^2)[a]			
N	866	432	1298
Mean (SD)	24.0 (4.13)	24.4 (3.95)	24.2 (4.07)
Median	23.7	23.9	23.8
Q1, Q3	21.0, 26.5	21.8, 26.7	21.3, 26.5
Min, Max	14.4, 44.5	16.6, 38.4	14.4, 44.5

a. Body Mass Index (BMI) = [Weight (kg) / Height (m)^2].
The denominator for percentages is based on the number of subjects in the safety analysis set.
Source: TAF Week 48 ISS, Table 2

1.3.1.2　　日本人集団

人口統計学的特性及びベースライン時の一般的特性の概要を、被験者集団別及び投与群別に表 2.7.4 - 10 に示す。

日本人集団における年齢の中央値は、TAF 群では 43 歳（範囲：25～64 歳）、TDF 群では 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。すべての被験者がアジア人（100%）であり、被験者の大半（TAF 群 94.6%、TDF 群で 76.5%）が日本人であり、それ以外では TAF 群では中国人 3 例、TDF 群では中国人 2 例、韓国人 1 例及びその他のアジア人 1 例が含まれた。ベースライン時の BMI の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群 22.2（20.7、25.2）kg/m^2、TDF 群 22.4（20.3、25.0）kg/m^2 であり、BMI が 25.0kg/m^2 以上の被験者の割合は、TAF 群 26.8%及び TDF 群 23.5%であった。

非日本人集団及び全体集団における人口統計学的特性及びベースライン時の一般的特性を併せ、表 2.7.4 - 10 に示す。

表 2.7.4 - 10　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：人口統計学的特性（被験者集団別、安全性解析対象集団）

	Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
	TAF 25 mg (N=56)	TDF 300 mg (N=17)	TAF 25 mg (N=810)	TDF 300 mg (N=415)	TAF 25 mg (N=866)	TDF 300 mg (N=432)
Age (years)						
N	56	17	810	415	866	432
Mean (SD)	43 (8.6)	44 (10.0)	40 (12.0)	41 (12.4)	40 (11.8)	41 (12.3)
Median	43	42	39	40	39	40
Q1, Q3	35, 47	39, 46	31, 49	31, 52	31, 49	31, 52
Min, Max	25, 64	31, 67	18, 80	18, 72	18, 80	18, 72
Age Group 1 (years)						
< 50	46 (82.1%)	13 (76.5%)	623 (76.9%)	290 (69.9%)	669 (77.3%)	303 (70.1%)
≥ 50	10 (17.9%)	4 (23.5%)	187 (23.1%)	125 (30.1%)	197 (22.7%)	129 (29.9%)
Age Group 2 (years)						
< 65	56 (100.0%)	16 (94.1%)	798 (98.5%)	407 (98.1%)	854 (98.6%)	423 (97.9%)
≥ 65	0	1 (5.9%)	12 (1.5%)	8 (1.9%)	12 (1.4%)	9 (2.1%)
Sex						
Male	33 (58.9%)	11 (64.7%)	511 (63.1%)	264 (63.6%)	544 (62.8%)	275 (63.7%)
Female	23 (41.1%)	6 (35.3%)	299 (36.9%)	151 (36.4%)	322 (37.2%)	157 (36.3%)
Race						
Asian	56 (100.0%)	17 (100.0%)	631 (77.9%)	316 (76.1%)	687 (79.3%)	333 (77.1%)
Black or African American	0	0	7 (0.9%)	6 (1.4%)	7 (0.8%)	6 (1.4%)
Native Hawaiian or Pacific Islander	0	0	3 (0.4%)	3 (0.7%)	3 (0.3%)	3 (0.7%)
White	0	0	167 (20.6%)	88 (21.2%)	167 (19.3%)	88 (20.4%)
Other	0	0	2 (0.2%)	2 (0.5%)	2 (0.2%)	2 (0.5%)

2.7.4　臨床的安全性
ベムリディ錠 25 mg

	Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
	TAF 25 mg (N=56)	**TDF 300 mg (N=17)**	**TAF 25 mg (N=810)**	**TDF 300 mg (N=415)**	**TAF 25 mg (N=866)**	**TDF 300 mg (N=432)**
Asian Subcategory						
Chinese	3 (5.4%)	2 (11.8%)	114 (18.1%)	48 (15.2%)	117 (17.0%)	50 (15.0%)
Hong Kong Chinese	0	0	108 (17.1%)	72 (22.8%)	108 (15.7%)	72 (21.6%)
Japanese	53 (94.6%)	13 (76.5%)	0	0	53 (7.7%)	13 (3.9%)
Korean	0	1 (5.9%)	159 (25.2%)	75 (23.7%)	159 (23.1%)	76 (22.8%)
Other	0	1 (5.9%)	138 (21.9%)	53 (16.8%)	138 (20.1%)	54 (16.2%)
Taiwanese	0	0	79 (12.5%)	45 (14.2%)	79 (11.5%)	45 (13.5%)
Vietnamese	0	0	33 (5.2%)	23 (7.3%)	33 (4.8%)	23 (6.9%)
Body Mass Index (kg/m^2)[a]						
N	56	17	810	415	866	432
Mean (SD)	23.2 (3.41)	23.7 (5.39)	24.1 (4.17)	24.4 (3.89)	24.0 (4.13)	24.4 (3.95)
Median	22.2	22.4	23.9	24.0	23.7	23.9
Q1, Q3	20.7, 25.2	20.3, 25.0	21.0, 26.5	21.8, 26.7	21.0, 26.5	21.8, 26.7
Min, Max	18.3, 31.6	17.1, 34.6	14.4, 44.5	16.6, 38.4	14.4, 44.5	16.6, 38.4
BMI Category (kg/m^2)[a]						
< 18.5 (underweight)	2 (3.6%)	2 (11.8%)	48 (5.9%)	18 (4.3%)	50 (5.8%)	20 (4.6%)
≥ 18.5 − 25.0 (normal)	39 (69.6%)	11 (64.7%)	454 (56.0%)	234 (56.4%)	493 (56.9%)	245 (56.7%)
≥ 25.0 − 30.0 (overweight)	12 (21.4%)	1 (5.9%)	248 (30.6%)	131 (31.6%)	260 (30.0%)	132 (30.6%)
≥ 30.0 (obese)	3 (5.4%)	3 (17.6%)	60 (7.4%)	32 (7.7%)	63 (7.3%)	35 (8.1%)

The denominator for percentages was based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.
a　Body Mass Index (BMI) = [Weight (kg) / Height (m^2)].
Source: TAF Week 48 Japan ISS, Table 2

1.3.2　ベースライン時の疾患特性の概要

1.3.2.1　全体集団

ベースライン時の疾患特性は両群で同様であった（表 2.7.4 - 11）。両群でベースライン時に最も多くみられた HBV ジェノタイプは、ジェノタイプ C（TAF 群 48.3%；TDF 群 46.1%）、ジェノタイプ D（TAF 群 25.9%；TDF 群 24.3%）、及びジェノタイプ B（TAF 群 18.5%；TDF 群 20.4%）であり、ジェノタイプ A は両群全体で 6.5%（TAF 群 6.2%；TDF 群 7.2%）であった。ジェノタイプ E、F、H 又はジェノタイプ不明の被験者はほとんど認められなかった（いずれの群も 1%未満）。ベースライン時に HBe 抗原陽性であった被験者の割合は両群で同様であった（TAF 群 65.7%、569 例；TDF 群 67.1%、290 例）。HBV 陽性年数の中央値（Q1、Q3）は 5.0（2.0、10.0）年間であった。

インターフェロンの治療歴があった被験者は計 154 例（11.9%）（TAF 群 12.4%、107 例；TDF 群 10.9%、47 例）であった（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS、Table 3）。OAV の治療歴があったのは、TAF 群では 24.4%（211 例）及び TDF 群では 25.0%（108 例）であり、最も多かった OAV は、ETV（TAF 群 12.6%、109 例；TDF 群 11.3%、49 例）、LAM（TAF 群 9.9%、86 例；TDF 群 9.3%、40 例）、及び TDF（TAF 群 6.6%、57 例；TDF 群 7.9%、34 例）であった。両群全体で、ベースライン時の HBV DNA 量の中央値（Q1、Q3）は 7.4（5.7、8.3）log_{10}IU/mL で、ベースライン時に HBV DNA 量が 8 log_{10}IU/mL 以上であったのは 33.2%であった。

ベースライン時のアラニンアミノトランフェラーゼ（ALT）値が中央検査機関の基準値上限を超えた被験者の割合は、両群で同様であった（TAF 群 89.3%；TDF 群 90.0%）。米国肝臓病学会（AASLD）の基準値を使用しても同様の結果がみられた（TAF 群 97.9%；TDF 群 99.1%）。ベースライン時に肝硬変の病歴があったのは TAF 群 10.2%、TDF 群 11.7%であった。TAF 群の 9.0%及び TDF 群の 10.0%が FibroTest スコア 0.75 以上であり、肝硬変であることが示唆された（すなわち、Metavir スコア F4 に相当）。

ベースライン時の Cockcroft-Gault（$eGFR_{CG}$）法を使用した推算糸球体ろ過率（eGFR）の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群 106.2（91.0、125.4）mL/min 及び TDF 群 104.5（89.9、123.5）mL/min であった。ベースライン時の尿検査（ディップスティック）で大半の被験者（92.6%）は、尿蛋白が Grade 0 であり、6.9%が Grade 1、0.5%が Grade 2 であった。

両群全体の、3.2%［42 例（TAF 群 28 例；TDF 群 14 例）］が心血管疾患、6.5%［85 例（TAF 群 56 例；TDF 群 29 例）］が糖尿病、12.3%［160 例（TAF 群 98 例；TDF 群 62 例）］が高血圧、8.9%［116 例（TAF 群 75 例；TDF 群 41 例）］が高脂血症を有していた。

表 2.7.4 - 11　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：TAF第 3 相試験安全性評価集団のベースライン時の疾患特性（安全性解析対象集団）

	GS-US-320-0108 and GS-US-320-0110		
	TAF 25 mg (N = 866)	**TDF 300 mg (N = 432)**	**Total (N = 1298)**
HBV Genotype Group			
A	54 (6.2%)	31 (7.2%)	85 (6.5%)
B	160 (18.5%)	88 (20.4%)	248 (19.1%)
C	418 (48.3%)	199 (46.1%)	617 (47.5%)
D	224 (25.9%)	105 (24.3%)	329 (25.3%)
E	7 (0.8%)	3 (0.7%)	10 (0.8%)
F	3 (0.3%)	2 (0.5%)	5 (0.4%)
H	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
Unknown	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
HBeAg Status			
Positive	569 (65.7%)	290 (67.1%)	859 (66.2%)
Negative	297 (34.3%)	142 (32.9%)	439 (33.8%)
Years Positive for HBV			
N	864	430	1294
Mean (SD)	7.0 (6.89)	7.3 (7.32)	7.1 (7.03)
Median	5.0	5.0	5.0
Q1, Q3	2.0, 10.0	2.0, 10.0	2.0, 10.0
Min, Max	1.0, 43.0	0.0, 49.0	0.0, 49.0
Previous Oral Nucleoside/Nucleotide Treatment[a]			
Yes	211 (24.4%)	108 (25.0%)	319 (24.6%)
No	655 (75.6%)	324 (75.0%)	979 (75.4%)
HBV DNA (log_{10} IU/mL)			
N	866	432	1298
Mean (SD)	7.0 (1.59)	7.0 (1.63)	7.0 (1.60)
Median	7.3	7.5	7.4
Q1, Q3	5.7, 8.3	5.8, 8.3	5.7, 8.3
Min, Max	1.8, 9.9	1.4, 9.9	1.4, 9.9
HBV DNA Categories			
< 7 log_{10} IU/mL	380 (43.9%)	193 (44.7%)	573 (44.1%)
≥ 7 log_{10} IU/mL - < 8 log_{10} IU/mL	201 (23.2%)	93 (21.5%)	294 (22.7%)
≥ 8 log_{10} IU/mL	285 (32.9%)	146 (33.8%)	431 (33.2%)
ALT (U/L)			
N	866	432	1298
Mean (SD)	109 (100.4)	115 (115.9)	111 (105.8)

	GS-US-320-0108 and GS-US-320-0110		
	TAF 25 mg (N = 866)	**TDF 300 mg (N = 432)**	**Total (N = 1298)**
Median	80	80	80
Q1, Q3	56, 123	53, 130	54, 125
Min, Max	13, 1160	9, 872	9, 1160
ALT Level based on central lab normal range			
≤ ULN	93 (10.7%)	43 (10.0%)	136 (10.5%)
> ULN - 5 × ULN	679 (78.4%)	334 (77.3%)	1013 (78.0%)
> 5 × ULN – 10 × ULN	78 (9.0%)	40 (9.3%)	118 (9.1%)
> 10 × ULN	16 (1.8%)	15 (3.5%)	31 (2.4%)
ALT Level based on AASLD normal range			
≤ ULN	18 (2.1%)	4 (0.9%)	22 (1.7%)
> ULN - 5 × ULN	629 (72.6%)	320 (74.1%)	949 (73.1%)
> 5 × ULN – 10 × ULN	159 (18.4%)	80 (18.5%)	239 (18.4%)
> 10 × ULN	60 (6.9%)	28 (6.5%)	88 (6.8%)
Cirrhosis History			
Yes	65 (10.2%)	38 (11.7%)	103 (10.7%)
No	571 (89.8%)	288 (88.3%)	859 (89.3%)
Indeterminate/Unknown	230	106	336
FibroTest Score			
N	846	421	1267
Mean (SD)	0.37 (0.230)	0.37 (0.233)	0.37 (0.231)
Median	0.32	0.30	0.31
Q1, Q3	0.18, 0.51	0.17, 0.52	0.18, 0.52
Min, Max	0.04, 0.98	0.03, 0.99	0.03, 0.99
eGFR by CG (mL/min)			
N	866	432	1298
Mean (SD)	110.8 (28.10)	108.6 (28.33)	110.0 (28.19)
Median	106.2	104.5	105.6
Q1, Q3	91.0, 125.4	89.9, 123.5	90.6, 124.8
Min, Max	39.0, 235.8	39.6, 227.4	39.0, 235.8
eGFR by CKD-EPI Creatinine (mL/min/1.73 m^2)			
N	866	432	1298
Mean (SD)	105.2 (15.18)	103.3 (15.27)	104.5 (15.23)
Median	106.4	105.0	106.0
Q1, Q3	95.9, 116.1	93.4, 113.8	94.6, 115.4

	GS-US-320-0108 and GS-US-320-0110		
	TAF 25 mg (N = 866)	**TDF 300 mg (N = 432)**	**Total (N = 1298)**
Min, Max	45.4, 140.9	38.0, 136.8	38.0, 140.9
Proteinuria by Urinalysis (Dipstick)			
Grade 0	808 (93.3%)	394 (91.2%)	1202 (92.6%)
Grade 1	53 (6.1%)	36 (8.3%)	89 (6.9%)
Grade 2	5 (0.6%)	2 (0.5%)	7 (0.5%)
Grade 3	0	0	0
Diabetes Mellitus[b]			
Yes	56 (6.5%)	29 (6.7%)	85 (6.5%)
No	810 (93.5%)	403 (93.3%)	1213 (93.5%)
Cardiovascular Disease[b]			
Yes	28 (3.2%)	14 (3.2%)	42 (3.2%)
No	838 (96.8%)	418 (96.8%)	1256 (96.8%)
Hypertension[b]			
Yes	98 (11.3%)	62 (14.4%)	160 (12.3%)
No	768 (88.7%)	370 (85.6%)	1138 (87.7%)
Hyperlipidemia[b]			
Yes	75 (8.7%)	41 (9.5%)	116 (8.9%)
No	791 (91.3%)	391 (90.5%)	1182 (91.1%)

CG = Cockcroft-Gault; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula for calculating glomerular filtration rate

a Previous oral nucleoside/nucleotide treatment status was categorized by “Yes” or “No” irrespective of treatment duration.

b Diabetes mellitus, cardiovascular disease, hypertension, and hyperlipidemia were determined by medical history and/or concomitant medication.

Source: TAF Week 48 ISS, Table 3

1.3.2.2　　日本人集団

ベースライン時の疾患特性の概要を被験者集団別及び投与群ごとに表 2.7.4 - 12 に示す。

日本人集団において、両群でベースライン時に最も多くみられた HBV ジェノタイプは、ジェノタイプ C（TAF 群 96.4%；TDF 群 88.2%）であり、次いで、ジェノタイプ B（TAF 群 3.6%；TDF 群 5.9%）、及びジェノタイプ D（TAF 群 0 例；TDF 群 5.9%）であった。ジェノタイプ A、E、F、H 又はジェノタイプ不明の被験者は認められなかった。ベースライン時に HBe 抗原陽性であった

被験者の割合は両群で同様であった（TAF 群 62.5%、35 例；TDF 群 58.8%、10 例）。HBV 陽性年数の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群 11.5（4.0、18.0）年間、TDF 群 10.0（6.0、22.0）年間であった。

日本人集団において、インターフェロンの治療歴があった被験者は計 23 例（31.5%）（TAF 群 30.4%、17 例；TDF 群 35.3%、6 例）であった。OAV の治療歴があったのは、TAF 群では 26.8%（15 例）及び TDF 群では 23.5%（4 例）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。各群で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 91.1%；TDF 100%）、28.8%（21 例）の被験者が 8 log_{10}IU/mL 以上であった（TAF 32.1%、18 例；TDF 17.6%、3 例）。

日本人集団の大半の被験者が、ベースライン時の ALT 値が中央検査機関の基準値上限（TAF 群 98.2%；TDF 群 88.2%）、また AASLD の基準値上限（TAF 群 98.2%；TDF 群 100%）を上回っていた。ベースライン時に肝硬変の病歴があったのは、TAF 群 0 例、及び TDF 群 8.3%（1 例）であった。TAF 群の 7.1%（4 例）及び TDF 群の 17.6%（3 例）が FibroTest スコア 0.75 以上であり、肝硬変であることが示唆された（すなわち、Metavir スコア F4 に相当）。

日本人集団でのベースライン時の $eGFR_{CG}$ の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群 102.6 (89.1、123.6) mL/min 及び TDF 群 104.4（87.0、126.6）mL/min であった。ベースライン時の尿検査（ディップスティック）で、大半の被験者は尿蛋白が Grade 0（TAF 群 94.6%；TDF 群 88.2%）であり、次いで、Grade 1（TAF 群 3.6%；TDF 群 11.8%）、及び Grade 2（TAF 群 1.8%；TDF 群 0 例）であった。

日本人集団で心血管疾患を有していた被験者はなく、4.1%（5 例）が糖尿病（TAF 群 3.6%；TDF 群 17.6%）、6.8%（5 例）が高脂血症（TAF 群 8.9%；TDF 群 0 例）、及び 11.0%（8 例）が高血圧（TAF 群 10.7%；TDF 群 11.8%）を有していた。

非日本人集団及び全体集団におけるベースライン時の疾患特性については表 2.7.4 - 12 に示す。

表 2.7.4 - 12　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：ベースライン時の疾患特性（被験者集団別、安全性解析対象集団）

	Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
	TAF 25 mg (N=56)	TDF 300 mg (N=17)	TAF 25 mg (N=810)	TDF 300 mg (N=415)	TAF 25 mg (N=866)	TDF 300 mg (N=432)
HBV DNA (log_{10} IU/mL)						
N	56	17	810	415	866	432
Mean (SD)	6.9 (1.66)	6.7 (1.31)	7.0 (1.59)	7.0 (1.64)	7.0 (1.59)	7.0 (1.63)
Median	7.5	6.6	7.3	7.5	7.3	7.5
Q1, Q3	5.6, 8.2	5.4, 7.7	5.7, 8.3	5.8, 8.3	5.7, 8.3	5.8, 8.3
Min, Max	2.7, 9.2	4.6, 9.1	1.8, 9.9	1.4, 9.9	1.8, 9.9	1.4, 9.9
HBV DNA Categories						
< 7 log_{10} IU/mL	24 (42.9%)	11 (64.7%)	356 (44.0%)	182 (43.9%)	380 (43.9%)	193 (44.7%)
≥ 7 log_{10} IU/mL - < 8 log_{10} IU/mL	14 (25.0%)	3 (17.6%)	187 (23.1%)	90 (21.7%)	201 (23.2%)	93 (21.5%)
≥ 8 log_{10} IU/mL	18 (32.1%)	3 (17.6%)	267 (33.0%)	143 (34.5%)	285 (32.9%)	146 (33.8%)
HBV DNA Categories (for Japan)						
< 4 log_{10} IU/mL	5 (8.9%)	0	30 (3.7%)	18 (4.3%)	35 (4.0%)	18 (4.2%)
≥ 4 log_{10} IU/mL	51 (91.1%)	17 (100.0%)	780 (96.3%)	397 (95.7%)	831 (96.0%)	414 (95.8%)
ALT (U/L)						
N	56	17	810	415	866	432
Mean (SD)	102 (75.8)	90 (44.0)	110 (101.9)	116 (117.8)	109 (100.4)	115 (115.9)
Median	79	91	81	80	80	80
Q1, Q3	51, 127	54, 105	56, 123	53, 132	56, 123	53, 130
Min, Max	17, 371	38, 179	13, 1160	9, 872	13, 1160	9, 872

2.7.4　臨床的安全性
ベムリディ錠 25 mg

	Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
	TAF 25 mg (N=56)	**TDF 300 mg (N=17)**	**TAF 25 mg (N=810)**	**TDF 300 mg (N=415)**	**TAF 25 mg (N=866)**	**TDF 300 mg (N=432)**
ALT Level Based on Central Lab Normal Range						
≤ ULN	7 (12.5%)	2 (11.8%)	86 (10.6%)	41 (9.9%)	93 (10.7%)	43 (10.0%)
> ULN - 5 × ULN	42 (75.0%)	14 (82.4%)	637 (78.6%)	320 (77.1%)	679 (78.4%)	334 (77.3%)
> 5 × ULN - 10 × ULN	7 (12.5%)	1 (5.9%)	71 (8.8%)	39 (9.4%)	78 (9.0%)	40 (9.3%)
> 10 × ULN	0	0	16 (2.0%)	15 (3.6%)	16 (1.8%)	15 (3.5%)
ALT Level Based on AASLD Normal Range[a]						
≤ ULN	1 (1.8%)	0	17 (2.1%)	4 (1.0%)	18 (2.1%)	4 (0.9%)
> ULN - 5 × ULN	40 (71.4%)	12 (70.6%)	589 (72.7%)	308 (74.2%)	629 (72.6%)	320 (74.1%)
> 5 × ULN - 10 × ULN	11 (19.6%)	5 (29.4%)	148 (18.3%)	75 (18.1%)	159 (18.4%)	80 (18.5%)
> 10 × ULN	4 (7.1%)	0	56 (6.9%)	28 (6.7%)	60 (6.9%)	28 (6.5%)
HBeAg Status						
Positive	35 (62.5%)	10 (58.8%)	534 (65.9%)	280 (67.5%)	569 (65.7%)	290 (67.1%)
Negative	21 (37.5%)	7 (41.2%)	276 (34.1%)	135 (32.5%)	297 (34.3%)	142 (32.9%)
HBV Genotype Group						
A	0	0	54 (6.7%)	31 (7.5%)	54 (6.2%)	31 (7.2%)
B	2 (3.6%)	1 (5.9%)	158 (19.5%)	87 (21.0%)	160 (18.5%)	88 (20.4%)
C	54 (96.4%)	15 (88.2%)	364 (44.9%)	184 (44.3%)	418 (48.3%)	199 (46.1%)
D	0	1 (5.9%)	224 (27.7%)	104 (25.1%)	224 (25.9%)	105 (24.3%)
E	0	0	7 (0.9%)	3 (0.7%)	7 (0.8%)	3 (0.7%)
F	0	0	3 (0.4%)	2 (0.5%)	3 (0.3%)	2 (0.5%)
H	0	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)

	Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
	TAF 25 mg (N=56)	TDF 300 mg (N=17)	TAF 25 mg (N=810)	TDF 300 mg (N=415)	TAF 25 mg (N=866)	TDF 300 mg (N=432)
Unknown	0	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)
Years Positive for HBV						
N	56	17	808	413	864	430
Mean (SD)	12.9 (9.81)	14.7 (11.66)	6.6 (6.45)	7.0 (6.94)	7.0 (6.89)	7.3 (7.32)
Median	11.5	10.0	4.0	5.0	5.0	5.0
Q1, Q3	4.0, 18.0	6.0, 22.0	2.0, 9.0	2.0, 9.0	2.0, 10.0	2.0, 10.0
Min, Max	1.0, 32.0	1.0, 36.0	1.0, 43.0	0.0, 49.0	1.0, 43.0	0.0, 49.0
Previous Oral Nucleoside/Nucleotide Treatment[b]						
Yes	15 (26.8%)	4 (23.5%)	196 (24.2%)	104 (25.1%)	211 (24.4%)	108 (25.0%)
No	41 (73.2%)	13 (76.5%)	614 (75.8%)	311 (74.9%)	655 (75.6%)	324 (75.0%)
Previous Interferon Experience						
Yes	17 (30.4%)	6 (35.3%)	90 (11.1%)	41 (9.9%)	107 (12.4%)	47 (10.9%)
No	39 (69.6%)	11 (64.7%)	720 (88.9%)	374 (90.1%)	759 (87.6%)	385 (89.1%)
Cirrhosis History						
Yes	0	1 (8.3%)	65 (10.9%)	37 (11.8%)	65 (10.2%)	38 (11.7%)
No	37 (100.0%)	11 (91.7%)	534 (89.1%)	277 (88.2%)	571 (89.8%)	288 (88.3%)
Indeterminate/Unknown	19	5	211	101	230	106
FibroTest Score						
N	56	17	790	404	846	421
Mean (SD)	0.35 (0.218)	0.43 (0.276)	0.37 (0.231)	0.36 (0.231)	0.37 (0.230)	0.37 (0.233)
Median	0.31	0.33	0.32	0.30	0.32	0.30
Q1, Q3	0.18, 0.48	0.20, 0.64	0.18, 0.53	0.17, 0.51	0.18, 0.51	0.17, 0.52

	Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
	TAF 25 mg (N=56)	**TDF 300 mg (N=17)**	**TAF 25 mg (N=810)**	**TDF 300 mg (N=415)**	**TAF 25 mg (N=866)**	**TDF 300 mg (N=432)**
Min, Max	0.04, 0.94	0.11, 0.91	0.04, 0.98	0.03, 0.99	0.04, 0.98	0.03, 0.99
Fibrosis Stage by FibroTest Score						
0.00 - 0.48	43 (76.8%)	9 (52.9%)	558 (70.6%)	288 (71.3%)	601 (71.0%)	297 (70.5%)
0.49 - 0.74	9 (16.1%)	5 (29.4%)	160 (20.3%)	77 (19.1%)	169 (20.0%)	82 (19.5%)
0.75 - 1.00	4 (7.1%)	3 (17.6%)	72 (9.1%)	39 (9.7%)	76 (9.0%)	42 (10.0%)
Missing	0	0	20	11	20	11
eGFR by CG (mL/min)						
N	56	17	810	415	866	432
Mean (SD)	106.8 (21.69)	110.7 (28.40)	111.0 (28.48)	108.5 (28.36)	110.8 (28.10)	108.6 (28.33)
Median	102.6	104.4	106.4	104.5	106.2	104.5
Q1, Q3	89.1, 123.6	87.0, 126.6	91.0, 126.0	90.0, 123.3	91.0, 125.4	89.9, 123.5
Min, Max	61.8, 154.8	76.8, 174.0	39.0, 235.8	39.6, 227.4	39.0, 235.8	39.6, 227.4
eGFR by CKD-EPI Creatinine (mL/min/1.73m^2)						
N	56	17	810	415	866	432
Mean (SD)	106.0 (10.08)	108.1 (7.31)	105.1 (15.47)	103.1 (15.48)	105.2 (15.18)	103.3 (15.27)
Median	107.5	111.3	106.2	104.8	106.4	105.0
Q1, Q3	101.6, 112.1	104.5, 112.3	95.4, 116.6	93.1, 113.9	95.9, 116.1	93.4, 113.8
Min, Max	73.0, 126.0	93.4, 118.7	45.4, 140.9	38.0, 136.8	45.4, 140.9	38.0, 136.8
Proteinuria by Urinalysis (Dipstick)						
Grade 0	53 (94.6%)	15 (88.2%)	755 (93.2%)	379 (91.3%)	808 (93.3%)	394 (91.2%)
Grade 1	2 (3.6%)	2 (11.8%)	51 (6.3%)	34 (8.2%)	53 (6.1%)	36 (8.3%)
Grade 2	1 (1.8%)	0	4 (0.5%)	2 (0.5%)	5 (0.6%)	2 (0.5%)

	Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
	TAF 25 mg (N=56)	**TDF 300 mg (N=17)**	**TAF 25 mg (N=810)**	**TDF 300 mg (N=415)**	**TAF 25 mg (N=866)**	**TDF 300 mg (N=432)**
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Diabetes Mellitus[c]						
Yes	2 (3.6%)	3 (17.6%)	54 (6.7%)	26 (6.3%)	56 (6.5%)	29 (6.7%)
No	54 (96.4%)	14 (82.4%)	756 (93.3%)	389 (93.7%)	810 (93.5%)	403 (93.3%)
Cardiovascular Disease[c]						
Yes	0	0	28 (3.5%)	14 (3.4%)	28 (3.2%)	14 (3.2%)
No	56 (100.0%)	17 (100.0%)	782 (96.5%)	401 (96.6%)	838 (96.8%)	418 (96.8%)
Hypertension[c]						
Yes	6 (10.7%)	2 (11.8%)	92 (11.4%)	60 (14.5%)	98 (11.3%)	62 (14.4%)
No	50 (89.3%)	15 (88.2%)	718 (88.6%)	355 (85.5%)	768 (88.7%)	370 (85.6%)
Hyperlipidemia[c]						
Yes	5 (8.9%)	0	70 (8.6%)	41 (9.9%)	75 (8.7%)	41 (9.5%)
No	51 (91.1%)	17 (100.0%)	740 (91.4%)	374 (90.1%)	791 (91.3%)	391 (90.5%)

CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula for calculating glomerular filtration rate
a ULN for AASLD is 19 U/L for females and 30 U/L for males.
b Previous oral nucleoside/nucleotide treatment status is categorized by “Yes” or “No” irrespective of treatment duration.
c Diabetes mellitus, cardiovascular disease, hypertension, and hyperlipidemia were determined by medical history and/or concomitant medication.
Source: TAF Week 48 Japan ISS, Table 3

1.4　解析対象集団

1.4.1　全体集団

各解析対象集団の被験者数を表 2.7.4 - 13 に示す。計 1301 例の被験者（TAF 群 867 例、TDF 群 434 例）がランダム化された。1298 例（TAF 群 866 例、TDF 群 432 例）が治験薬を 1 回以上投与され、当該被験者を併合解析の安全性解析対象集団に含めた。

寛骨の二重エネルギーX 線吸収測定（DXA）解析対象集団に 1277 例（TAF 群 851 例、TDF 群 426 例）を含め、脊椎の DXA 解析対象集団に 1282 例（TAF 群 856 例、TDF 群 426 例）を含めた。

眼に関するサブスタディの解析対象集団は 30 例（TAF 群 20 例、TDF 群 10 例）であった。

表 2.7.4 - 13　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験 : Week 48 の解析対象集団（ランダム化解析対象集団）

	GS-US-320-0108 and GS-US-320-0110		
	TAF 25 mg	TDF 300 mg	Total
Randomized Analysis Set[a]	867	434	1301
Safety Analysis Set[b]	866 (99.9%)	432 (99.5%)	1298 (99.8%)
DXA Analysis Set			
Hip DXA Analysis Set[c]	851 (98.2%)	426 (98.2%)	1277 (98.2%)
Spine DXA Analysis Set[d]	856 (98.7%)	426 (98.2%)	1282 (98.5%)
Ophthalmologic Substudy Analysis Set[e]	20 (2.3%)	10 (2.3%)	30 (2.3%)

a. The Randomized Analysis Set included all subjects who were randomized into Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110.
b. The Safety Analysis Set included all subjects who were randomized and received at least 1 dose of study drug in Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110. Subjects were analyzed according to the treatment received.
c. The Hip DXA Analysis Set included all subjects who were randomized, received at least 1 dose of study drug, and had nonmissing baseline hip bone mineral density values in Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110.
d. The Spine DXA Analysis Set included all subjects who were randomized, received at least 1 dose of study drug, and had nonmissing baseline spine bone mineral density values in Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110.
e. The Ophthalmologic Substudy Analysis Set included all subjects who participated in the ophthalmologic substudy, received at least 1 dose of study drugs, and had nonmissing ophthalmologic assessment results for the baseline visit and at least 1 postbaseline visit

1.4.2　日本人集団

各解析対象集団の被験者数を被験者集団別及び投与群ごとに表 2.7.4 - 14 に示す。

日本人集団でランダム化され治験薬を 1 回以上投与された計 73 例の被験者（TAF 群 56 例、TDF 群 17 例）を Week 48 の併合解析の安全性解析対象集団に含めた。寛骨及び脊椎の DXA 解析対象集団にそれぞれ 73 例（TAF 群 56 例、TDF 群 17 例）を含めた。

日本人集団のうち、眼に関するサブスタディの解析対象集団となった被験者は認められなかった。

表 2.7.4 - 14　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：Week 48 の解析対象集団（被験者集団別、ランダム化解析対象集団）

	Japan		Non-Japan		Overall	
Analysis Set	**TAF 25 mg**	**TDF 300 mg**	**TAF 25 mg**	**TDF 300 mg**	**TAF 25 mg**	**TDF 300 mg**
Randomized Analysis Set[a]	56	17	811	417	867	434
Safety Analysis Set[b]	56	17	810	415	866	432
Hip DXA Analysis Set[c]	56	17	795	409	851	426
Spine DXA Analysis Set[d]	56	17	800	409	856	426
Ophthalmologic Substudy Analysis Set[e]	0	0	20	10	20	10

a The Randomized Analysis Set included all subjects who were randomized into Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110.
b The Safety Analysis Set included all subjects who were randomized and received at least 1 dose of study drugs in Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110. Subjects were analyzed according to the treatment received.
c The Hip DXA Analysis Set included all subjects who were randomized, received at least 1 dose of study drugs, and had nonmissing baseline hip bone mineral density (BMD) values in Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110.
d The Spine DXA Analysis Set included all subjects who were randomized, received at least 1 dose of study drugs, and had nonmissing baseline spine BMD values in Study GS-US-320-0108 or GS-US-320-0110.
e The Ophthalmologic Substudy Analysis Set included all subjects who participated in the ophthalmologic substudy, received at least 1 dose of study drugs, and had nonmissing ophthalmologic assessment results for the baseline visit and at least 1 postbaseline visit.

Source: TAF Week 48 Japan ISS, Tables 1, 22.1.1, and 22.2.1; GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 52; GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 52

2　有害事象

2.1　有害事象の解析

TAF の有害事象の概要を以下の各項に示す。

試験治療下で発現した有害事象を GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験の各統計解析計画書 7.1.6 項に定義し、以下の基準のいずれかに該当するものとした。

- 治験薬を投与中止した被験者については、治験薬投与開始日以降に発現し、かつ、治験薬の投与中止日以前に発現した有害事象
- 治験薬の投与中止のない被験者については、治験薬投与開始日以降に発現した有害事象
- 治験薬の投与中止に至った有害事象

本臨床的安全性の概要において、考察する有害事象はすべて試験治療下で発現した事象であり、これらを有害事象として記載した。本概要に含まれるすべての表は、各試験の二重盲検期の併合データを示しており、非盲検期及び 24 週間の無治療下での追跡調査期のデータは、すべて一覧表にのみ示した。

治験薬と関連ありとされた有害事象は、治験担当医師による臨床的判断及び各治験実施計画書に規定された以下の定義に基づき判断された（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Appendix 16.1.1；m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Appendix 16.1.1）。

- **関連あり**：有害事象が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性が存在する。
- **関連なし**：有害事象が治験薬以外の原因によるとの根拠が存在する。重篤な有害事象については、他の原因（既存の状態、基礎疾患、併発疾患又は併用薬など）が示されなければならない。

有害事象の重症度は、有害事象の重症度及び臨床検査値異常のギリアド・サイエンシズ社の評価尺度（Gilead Grading Scale for Severity of AEs and Laboratory Abnormalities；GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Appendix 16.1.1; GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Appendix 16.1.1）に基づいて治験担当医師が判断した。Grade 1、2、3 及び 4 の有害事象はそれぞれ軽度、中等度、重度及び生命を脅かすとみなす。

TAF 第 3 相試験安全性評価集団の有害事象データを 2.1.1 項に示す。TAF を単剤で投与した第 1 相試験安全性評価集団の有害事象データを 2.1.6 項に示す。

2.1.1　比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1　有害事象の概要

2.1.1.1.1　全体集団

TAF 第 3 相試験安全性評価集団における有害事象の概要を、投与群別に表 2.7.4 - 15 に示す。有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は両群で同様であり（TAF 群 70.2%、608 例；TDF 群 67.4%、291 例）、Grade 3 又は 4 の有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合も両群で同様であった（TAF

群 4.5%、39 例；TDF 群 3.9%、17 例)。また、重篤な有害事象を 1 件以上発現した被験者は 57 例（TAF 群 4.2%、36 例；TDF 群 4.9%、21 例）であったが、治験薬と関連がある重篤な有害事象を発現した被験者は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は両群で同様であった（TAF 群 1.0%、9 例；TDF 群 1.2%、5 例)。治験薬投与中の死亡例はなかった。治験薬投与中止後の死亡が 2 例に認められたが（各群 1 例)、いずれも試験治療下外の死亡例とされた。当該被験者の死亡について 2.1.2 項に考察した。

表 2.7.4 - 15　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：TAF第 3 相試験安全性評価集団の有害事象の全体的概要（安全性解析対象集団）

Adverse Events	**TAF 25 mg (N = 866)**	**TDF 300 mg (N = 432)**
Subjects Experiencing Any AE	608 (70.2%)	291 (67.4%)
Subjects Experiencing Any Grade 2, 3, or 4 AE	221 (25.5%)	120 (27.8%)
Subjects Experiencing Any Grade 3 or 4 AE	39 (4.5%)	17 (3.9%)
Subjects Experiencing Any Study Drug-Related AE	123 (14.2%)	68 (15.7%)
Subjects Experiencing Any Grade 2, 3, or 4 Study Drug-Related AE	33 (3.8%)	21 (4.9%)
Subjects Experiencing Any Grade 3 or 4 Study Drug-Related AE	6 (0.7%)	2 (0.5%)
Subjects Experiencing Any SAE	36 (4.2%)	21 (4.9%)
Subjects Experiencing Any Study Drug-Related SAE	0	0
Subjects Experiencing Any AE Leading to Premature Study Drug Discontinuation	9 (1.0%)	5 (1.2%)
Subjects Experiencing Any AE Leading to Dose Modification or Study Drug Interruption	17 (2.0%)	7 (1.6%)
Death[a]	0	0

a. Treatment-emergent death refers to the death occurred between the first dose date and the last dose date (inclusive).
Adverse events were mapped according to MedDRA Version 18.
Treatment-emergent AEs was defined as follows:
1) Any AEs with onset date of on or after the study drug start date and no later than the study drug stop date for those who discontinued study drug permanently, or
2) Any AE with an onset date on or after the study drugs start date for those who had not discontinued study drug permanently, or
3) Any AEs leading to study drug discontinuation
Source: TAF Week 48 ISS, Table 6

2.1.1.1.2　　日本人集団

有害事象の概要を、被験者集団別及び投与群別に表 2.7.4 - 16 に示す。

日本人集団では TAF 群 94.6%（56 例中 53 例）、TDF 群 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（軽度）又は Grade 2（中等度）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。Grade 3（重度）の有害事象は TAF 群 1.8%（1 例）に発現し、TDF 群では発現しなかった。Grade 4（生命を脅かす）の有害事象が発現した被験者はいずれの投与群にも認められなかった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Tables 5 及び 10）。

日本人集団では TAF 群の 5.4%（3 例）に重篤な有害事象が発現し、TDF 群では発現しなかった。いずれの重篤な有害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。治験薬投与中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 1.8%（1 例）に発現し、TDF 群では認められなかった。TAF 群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は肝細胞癌であった（2.1.4.1.2 項）

非日本人集団及び全体集団における有害事象の全体的概要については、表 2.7.4 - 16 に示す。

表 2.7.4 - 16　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：有害事象の全体的概要（被験者集団別、安全性解析対象集団）

	Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
	TAF 25 mg (N=56)	**TDF 300 mg (N=17)**	**TAF 25 mg (N=810)**	**TDF 300 mg (N=415)**	**TAF 25 mg (N=866)**	**TDF 300 mg (N=432)**
Subjects Experiencing Any AE	53 (94.6%)	15 (88.2%)	555 (68.5%)	276 (66.5%)	608 (70.2%)	291 (67.4%)
Subjects Experiencing Any Grade 2, 3, or 4 AE	9 (16.1%)	2 (11.8%)	212 (26.2%)	118 (28.4%)	221 (25.5%)	120 (27.8%)
Subjects Experiencing Any Grade 3 or 4 AE	1 (1.8%)	0	38 (4.7%)	17 (4.1%)	39 (4.5%)	17 (3.9%)
Subjects Experiencing Any Study Drug-Related AE	9 (16.1%)	4 (23.5%)	114 (14.1%)	64 (15.4%)	123 (14.2%)	68 (15.7%)
Subjects Experiencing Any Grade 2, 3, or 4 Study Drug-Related AE	0	1 (5.9%)	33 (4.1%)	20 (4.8%)	33 (3.8%)	21 (4.9%)
Subjects Experiencing Any Grade 3 or 4 Study Drug-Related AE	0	0	6 (0.7%)	2 (0.5%)	6 (0.7%)	2 (0.5%)
Subjects Experiencing Any SAE	3 (5.4%)	0	33 (4.1%)	21 (5.1%)	36 (4.2%)	21 (4.9%)
Subjects Experiencing Any Study Drug-Related SAE	0	0	0	0	0	0
Subjects Experiencing Any AE Leading to Premature Study Drug Discontinuation	1 (1.8%)	0	8 (1.0%)	5 (1.2%)	9 (1.0%)	5 (1.2%)
Subjects Experiencing Any AE Leading to Dose Modification or Study Drug Interruption	0	0	17 (2.1%)	7 (1.7%)	17 (2.0%)	7 (1.6%)
Subjects who Had Treatment-Emergent Death	0	0	0	0	0	0

Adverse events were mapped according to MedDRA Version 18.
The definition of treatment-emergent AEs is provided in the SAP.
Source: TAF Week 48 Japan ISS, Table 5

2.1.1.2　　比較的よくみられる有害事象

2.1.1.2.1　　全体集団

TAF 第 3 相試験安全性評価集団において、いずれかの群で 5%以上の被験者に発現した有害事象を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 2.7.4 - 17 に示す。有害事象の発現率及び種類は両群で同様であった。各群で最も高頻度に発現した 3 事象はそれぞれ以下のとおりであった。

- TAF 群：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：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）

表 2.7.4 - 17　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：TAF第 3 相試験安全性評価集団におけるいずれかの群で 5%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term[a,b,c]		**TAF 25 mg (N = 866)**	**TDF 300 mg (N = 432)**
Number of Subjects Experiencing Any Adverse Event		608 (70.2%)	291 (67.4%)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	227 (26.2%)	108 (25.0%)
悪心	Nausea	43 (5.0%)	22 (5.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	125 (14.4%)	62 (14.4%)
疲労	Fatigue	49 (5.7%)	23 (5.3%)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	259 (29.9%)	121 (28.0%)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	86 (9.9%)	32 (7.4%)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	86 (9.9%)	31 (7.2%)
神経系障害	Nervous system disorders	149 (17.2%)	60 (13.9%)
頭痛	Headache	82 (9.5%)	36 (8.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	106 (12.2%)	44 (10.2%)
咳嗽	Cough	55 (6.4%)	27 (6.3%)

a　Adverse events were mapped according to MedDRA Version 18.
b　SOC were presented alphabetically, and PT was presented by decreasing order of the total frequencies.
c　Multiple AEs were counted only once per subject for each SOC and PT, respectively.
Source: TAF Week 48 ISS, Table 7

2.1.1.2.2　　日本人集団

いずれかの群で 5%以上の被験者に発現した有害事象を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 2.7.4 - 18 に示す。

日本人集団の各群で最も高頻度に発現した有害事象は以下のとおりであった。

- TAF 群：鼻咽頭炎（44.6%、25 例）、頭痛（8.9%、5 例）、下痢、悪心、及び上気道感染（各 7.1%、4 例）
- TDF 群：鼻咽頭炎（29.4%、5 例）、貧血、上腹部痛、感染性腸炎、歯周炎、及びそう痒症（各 11.8%、2 例）

非日本人集団及び全体集団において、いずれかの群で 5%以上の被験者に発現した有害事象については、表 2.7.4 - 18 に示す。

表 2.7.4 - 18　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：いずれかの群で 5%以上の被験者に発現した有害事象（被験者集団別、安全性解析対象集団）

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term[a,b,c,d]		Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
		TAF 25 mg (N=56)	TDF 300 mg (N=17)	TAF 25 mg (N=810)	TDF 300 mg (N=415)	TAF 25 mg (N=866)	TDF 300 mg (N=432)
Number of Subjects Experiencing Any AE		53 (94.6%)	15 (88.2%)	555 (68.5%)	276 (66.5%)	608 (70.2%)	291 (67.4%)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	1 (1.8%)	3 (17.6%)	23 (2.8%)	14 (3.4%)	24 (2.8%)	17 (3.9%)
貧血	Anaemia	1 (1.8%)	2 (11.8%)	5 (0.6%)	3 (0.7%)	6 (0.7%)	5 (1.2%)
リンパ節症	Lymphadenopathy	0	1 (5.9%)	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	1 (0.2%)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	1 (1.8%)	1 (5.9%)	12 (1.5%)	8 (1.9%)	13 (1.5%)	9 (2.1%)
回転性めまい	Vertigo	0	1 (5.9%)	2 (0.2%)	4 (1.0%)	2 (0.2%)	5 (1.2%)
眼障害	Eye disorders	2 (3.6%)	1 (5.9%)	30 (3.7%)	15 (3.6%)	32 (3.7%)	16 (3.7%)
点状角膜炎	Punctate keratitis	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (0.2%)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	18 (32.1%)	5 (29.4%)	209 (25.8%)	103 (24.8%)	227 (26.2%)	108 (25.0%)
悪心	Nausea	4 (7.1%)	0	39 (4.8%)	22 (5.3%)	43 (5.0%)	22 (5.1%)
下痢	Diarrhoea	4 (7.1%)	1 (5.9%)	31 (3.8%)	16 (3.9%)	35 (4.0%)	17 (3.9%)
上腹部痛	Abdominal pain upper	3 (5.4%)	2 (11.8%)	25 (3.1%)	17 (4.1%)	28 (3.2%)	19 (4.4%)
便秘	Constipation	3 (5.4%)	0	19 (2.3%)	7 (1.7%)	22 (2.5%)	7 (1.6%)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	0	1 (5.9%)	13 (1.6%)	6 (1.4%)	13 (1.5%)	7 (1.6%)
齲歯	Dental caries	3 (5.4%)	0	2 (0.2%)	0	5 (0.6%)	0
口内炎	Stomatitis	1 (1.8%)	1 (5.9%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	6 (10.7%)	3 (17.6%)	119 (14.7%)	59 (14.2%)	125 (14.4%)	62 (14.4%)
疲労	Fatigue	1 (1.8%)	1 (5.9%)	48 (5.9%)	22 (5.3%)	49 (5.7%)	23 (5.3%)
発熱	Pyrexia	2 (3.6%)	1 (5.9%)	32 (4.0%)	11 (2.7%)	34 (3.9%)	12 (2.8%)

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term[a,b,c,d]		Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
		TAF 25 mg (N=56)	TDF 300 mg (N=17)	TAF 25 mg (N=810)	TDF 300 mg (N=415)	TAF 25 mg (N=866)	TDF 300 mg (N=432)
倦怠感	Malaise	1 (1.8%)	1 (5.9%)	7 (0.9%)	6 (1.4%)	8 (0.9%)	7 (1.6%)
異常感	Feeling abnormal	0	1 (5.9%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.2%)
免疫系障害	Immune system disorders	0	1 (5.9%)	7 (0.9%)	5 (1.2%)	7 (0.8%)	6 (1.4%)
季節性アレルギー	Seasonal allergy	0	1 (5.9%)	5 (0.6%)	4 (1.0%)	5 (0.6%)	5 (1.2%)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	33 (58.9%)	10 (58.8%)	226 (27.9%)	111 (26.7%)	259 (29.9%)	121 (28.0%)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	4 (7.1%)	0	82 (10.1%)	32 (7.7%)	86 (9.9%)	32 (7.4%)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	25 (44.6%)	5 (29.4%)	61 (7.5%)	26 (6.3%)	86 (9.9%)	31 (7.2%)
インフルエンザ	Influenza	2 (3.6%)	1 (5.9%)	15 (1.9%)	8 (1.9%)	17 (2.0%)	9 (2.1%)
咽頭炎	Pharyngitis	3 (5.4%)	0	9 (1.1%)	6 (1.4%)	12 (1.4%)	6 (1.4%)
胃腸炎	Gastroenteritis	3 (5.4%)	0	9 (1.1%)	4 (1.0%)	12 (1.4%)	4 (0.9%)
歯周炎	Periodontitis	1 (1.8%)	2 (11.8%)	3 (0.4%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)	3 (0.7%)
副鼻腔炎	Sinusitis	1 (1.8%)	1 (5.9%)	4 (0.5%)	1 (0.2%)	5 (0.6%)	2 (0.5%)
肺炎	Pneumonia	0	1 (5.9%)	3 (0.4%)	2 (0.5%)	3 (0.3%)	3 (0.7%)
結膜炎	Conjunctivitis	1 (1.8%)	1 (5.9%)	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	1 (0.2%)
感染性腸炎	Enteritis infectious	0	2 (11.8%)	0	0	0	2 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	5 (8.9%)	2 (11.8%)	42 (5.2%)	14 (3.4%)	47 (5.4%)	16 (3.7%)
挫傷	Contusion	0	1 (5.9%)	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	1 (0.2%)
歯牙破折	Tooth fracture	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (0.2%)
臨床検査	Investigations	2 (3.6%)	1 (5.9%)	30 (3.7%)	24 (5.8%)	32 (3.7%)	25 (5.8%)
血圧低下	Blood pressure decreased	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	1 (1.8%)	1 (5.9%)	50 (6.2%)	25 (6.0%)	51 (5.9%)	26 (6.0%)
食欲減退	Decreased appetite	0	1 (5.9%)	13 (1.6%)	10 (2.4%)	13 (1.5%)	11 (2.5%)

2.7.4　臨床的安全性
ベムリディ錠 25 mg

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term[a,b,c,d]		Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
		TAF 25 mg (N=56)	TDF 300 mg (N=17)	TAF 25 mg (N=810)	TDF 300 mg (N=415)	TAF 25 mg (N=866)	TDF 300 mg (N=432)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (10.7%)	2 (11.8%)	144 (17.8%)	77 (18.6%)	150 (17.3%)	79 (18.3%)
背部痛	Back pain	2 (3.6%)	1 (5.9%)	40 (4.9%)	18 (4.3%)	42 (4.8%)	19 (4.4%)
関節痛	Arthralgia	0	0	30 (3.7%)	21 (5.1%)	30 (3.5%)	21 (4.9%)
椎間板突出	Intervertebral disc protrusion	0	1 (5.9%)	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	1 (0.2%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.8%)	2 (11.8%)	12 (1.5%)	11 (2.7%)	13 (1.5%)	13 (3.0%)
子宮平滑筋腫	Uterine leiomyoma	0	1 (5.9%)	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	1 (0.2%)
肝臓血管腫	Haemangioma of liver	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (0.2%)
神経系障害	Nervous system disorders	11 (19.6%)	2 (11.8%)	138 (17.0%)	58 (14.0%)	149 (17.2%)	60 (13.9%)
頭痛	Headache	5 (8.9%)	0	77 (9.5%)	36 (8.7%)	82 (9.5%)	36 (8.3%)
浮動性めまい	Dizziness	1 (1.8%)	1 (5.9%)	21 (2.6%)	10 (2.4%)	22 (2.5%)	11 (2.5%)
傾眠	Somnolence	2 (3.6%)	1 (5.9%)	3 (0.4%)	2 (0.5%)	5 (0.6%)	3 (0.7%)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	2 (3.6%)	1 (5.9%)	22 (2.7%)	19 (4.6%)	24 (2.8%)	20 (4.6%)
子宮ポリープ	Uterine polyp	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (17.9%)	1 (5.9%)	96 (11.9%)	43 (10.4%)	106 (12.2%)	44 (10.2%)
咳嗽	Cough	3 (5.4%)	0	52 (6.4%)	27 (6.5%)	55 (6.4%)	27 (6.3%)
鼻漏	Rhinorrhoea	0	1 (5.9%)	11 (1.4%)	2 (0.5%)	11 (1.3%)	3 (0.7%)
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	3 (5.4%)	0	0	0	3 (0.3%)	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	10 (17.9%)	4 (23.5%)	65 (8.0%)	26 (6.3%)	75 (8.7%)	30 (6.9%)
そう痒症	Pruritus	2 (3.6%)	2 (11.8%)	16 (2.0%)	5 (1.2%)	18 (2.1%)	7 (1.6%)
発疹	Rash	1 (1.8%)	1 (5.9%)	11 (1.4%)	5 (1.2%)	12 (1.4%)	6 (1.4%)

2.7.4　臨床的安全性
ベムリディ錠 25 mg

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term[a,b,c,d]		Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
		TAF 25 mg (N=56)	TDF 300 mg (N=17)	TAF 25 mg (N=810)	TDF 300 mg (N=415)	TAF 25 mg (N=866)	TDF 300 mg (N=432)
紅斑	Erythema	0	1 (5.9%)	3 (0.4%)	0	3 (0.3%)	1 (0.2%)
皮脂欠乏性湿疹	Eczema asteatotic	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (0.2%)
皮膚腫瘤	Skin mass	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (0.2%)

a Adverse events were mapped according to MedDRA Version 18.
b The definition of treatment-emergent AEs is provided in the SAP.
c SOC was presented alphabetically, and PT was presented by decreasing order of the total frequencies.
d Multiple AEs were counted only once per subject for each SOC and PT, respectively.
Source: TAF Week 48 Japan ISS, Table 6

2.1.1.3　　重症度別の有害事象

2.1.1.3.1　　全体集団

TAF の第 3 相試験安全性評価対象集団において、いずれかの群で 2 例以上の被験者に発現した Grade 3 の有害事象を表 2.7.4 - 19 に示す。TAF 第 3 相試験安全性評価集団で発現した有害事象の大半は Grade 1 又は 2 であった。

Grade 3 の有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は各群で同様であった（TAF 群 4.5%、39 例；TDF 群 3.9%、17 例）。Grade 4 の有害事象はいずれの群でも発現しなかった。いずれかの群で 3 例以上に発現した Grade 3 の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（TAF 群 0.6%、5 例；TDF 群 0.7%、3 例）及び肝細胞癌（HCC）（TAF 群 0 例；TDF 群 0.7%、3 例）のみであった。4 例の Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（TAF 群 3 例；TDF 群 1 例）が治験薬と関連ありと判断された（m 5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 13）。

表 2.7.4 - 19　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：TAF第 3 相試験安全性評価集団のいずれかの群で 2 例以上に発現したGrade 3 の有害事象

（安全性解析対象集団）

基本語（PT）	Preferred Term[a,b]	TAF 25 mg (N = 866)	TDF 300 mg (N = 432)
Number of Subjects (%) Experiencing Any Grade 3 or 4 AE		39 (4.5%)	17 (3.9%)
Number of Subjects (%) with Highest Grade 3		39 (4.5%)	17 (3.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Increased ALT	5 (0.6%)	3 (0.7%)
肝細胞癌	Hepatocellular carcinoma	0	3 (0.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Increased AST	1 (0.1%)	2 (0.5%)
発熱	Pyrexia	2 (0.2%)	0
手骨折	Hand fracture	2 (0.2%)	0
尿管結石	Calculus ureteric	2 (0.2%)	0
腎結石症	Nephrolithiasis	2 (0.2%)	0

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase
a　Adverse events were mapped according to MedDRA Version 18.
b　Multiple AEs were counted only once per subject for each PT.
Source: TAF Week 48 ISS, Table 10

2.1.1.3.2　　日本人集団

いずれかの群で 2 例以上の被験者に発現した Grade 3 又は Grade 4 の有害事象を表 2.7.4 - 20 に示す。

日本人集団で発現した有害事象の大半は Grade 1 又は 2 であった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Tables 6 及び 10）。Grade 3 の有害事象は TAF 群 1.8%（1 例）に発現し、TDF 群では発現しなかった。TAF 群で発現した Grade 3 の有害事象は尿管結石であり、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 11）。Grade 4 の有害事象はいずれの群でも発現しなかった。

非日本人集団及び全体集団において、いずれかの群で 2 例以上の被験者に発現した Grade 3 の有害事象については、表 2.7.4 - 20 に示す。

表 2.7.4 - 20　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：いずれかの群で 2 例以上に発現したGrade 3 の有害事象（被験者集団別、安全性解析対象集団）

Adverse Events by Preferred Term[a,b]		Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
		TAF 25 mg (N=56)	TDF 300 mg (N=17)	TAF 25 mg (N=810)	TDF 300 mg (N=415)	TAF 25 mg (N=866)	TDF 300 mg (N=432)
Number of Subjects Experiencing Any Grade 3 or 4 AE		1 (1.8%)	0	38 (4.7%)	17 (4.1%)	39 (4.5%)	17 (3.9%)
By Highest Grade 3 (Severe)		1 (1.8%)	0	38 (4.7%)	17 (4.1%)	39 (4.5%)	17 (3.9%)
発熱	Pyrexia	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0
手骨折	Hand fracture	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0	0	5 (0.6%)	3 (0.7%)	5 (0.6%)	3 (0.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0	0	1 (0.1%)	2 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (0.5%)
肝細胞癌	Hepatocellular carcinoma	0	0	0	3 (0.7%)	0	3 (0.7%)
尿管結石	Calculus ureteric	1 (1.8%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0
腎結石症	Nephrolithiasis	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0

a　Adverse events were mapped according to MedDRA Version 18.
b　Multiple AEs were counted only once per subject for the highest severity grade for each PT.
Source: TAF Week 48 Japan ISS, Table 10

2.1.1.4　　治験薬との因果関係別の有害事象

2.1.1.4.1　　全体集団

TAF 第 3 相試験安全性評価集団において、いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した治験薬と関連がある有害事象を表 2.7.4 - 21 に示す。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象（TAF 群 14.2%、123 例；TDF 群 15.7%、68 例）、治験薬と関連ありと判断された Grade 2、3 又は 4 の有害事象（TAF 群 3.8%、33 例；TDF 群 4.9%、21 例）及び治験薬と関連ありと判断された Grade 3 又は 4 の有害事象（TAF 群 0.7%、6 例；TDF 群 0.5%、2 例）の発現率は、それぞれ両群で同様であった（表 2.7.4 - 21、m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 12、Table 13）。各群で最も高頻度に発現した治験薬と関連ありと判断された 3 事象は、それぞれ以下のとおりであった。

- TAF 群：悪心（2.0%、17 例）、疲労及び頭痛（各 1.4%、12 例）
- TDF 群：悪心（3.7%、16 例）、疲労（2.1%、9 例）、消化不良及び頭痛（各 1.9%、8 例）

表 2.7.4 - 21　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：TAF第 3 相試験安全性評価集団におけるいずれかの群で 1%以上の被験者に発現した治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a,b,c]		**TAF 25 mg (N = 866)**	**TDF 300 mg (N = 432)**
Number of Subjects (%) Experiencing Treatment-Related AE		123 (14.2%)	68 (15.7%)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	61 (7.0%)	34 (7.9%)
悪心	Nausea	17 (2.0%)	16 (3.7%)
消化不良	Dyspepsia	8 (0.9%)	8 (1.9%)
腹部膨満	Abdominal distension	9 (1.0%)	2 (0.5%)
下痢	Diarrhoea	4 (0.5%)	5 (1.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	15 (1.7%)	13 (3.0%)
疲労	Fatigue	12 (1.4%)	9 (2.1%)
神経系障害	Nervous system disorders	24 (2.8%)	17 (3.9%)
頭痛	Headache	12 (1.4%)	8 (1.9%)

a　Adverse events were mapped according to MedDRA Version 18.
b　SOC was presented alphabetically, and PT was presented by decreasing order of the total frequencies.
c　Multiple AEs were counted only once per subject for each SOC and PT, respectively.
Source: TAF Week 48 ISS, Table 11

2.1.1.4.2　　日本人集団

いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した治験薬と関連がある有害事象を、被験者集団別に表 2.7.4 - 22 に示す。

治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は、日本人集団で TAF 群 16.1%（9 例）及び TDF 群 23.5%（4 例）に発現した。いずれかの群で 2 例以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象は悪心のみであった（TAF 群 5.4%、3 例；TDF 群 0 例）。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は、TDF 群の 1 例に発現した貧血（Grade 2）の有害事象 1 件を除き、すべて Grade 1 であった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Listing 2）。

非日本人集団及び全体集団において、いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した治験薬と関連がある有害事象については表 2.7.4 - 22 に示す。

表 2.7.4 - 22　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した治験薬と関連のある有害事象（被験者集団別、安全性解析対象集団）

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term[a,b,c]		Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
		TAF 25 mg (N=56)	TDF 300 mg (N=17)	TAF 25 mg (N=810)	TDF 300 mg (N=415)	TAF 25 mg (N=866)	TDF 300 mg (N=432)
Number of Subjects Experiencing Any Study Drug-Related AE		9 (16.1%)	4 (23.5%)	114 (14.1%)	64 (15.4%)	123 (14.2%)	68 (15.7%)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	0	1 (5.9%)	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)
貧血	Anaemia	0	1 (5.9%)	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	6 (10.7%)	1 (5.9%)	55 (6.8%)	33 (8.0%)	61 (7.0%)	34 (7.9%)
悪心	Nausea	3 (5.4%)	0	14 (1.7%)	16 (3.9%)	17 (2.0%)	16 (3.7%)
消化不良	Dyspepsia	0	0	8 (1.0%)	8 (1.9%)	8 (0.9%)	8 (1.9%)
腹部膨満	Abdominal distension	0	0	9 (1.1%)	2 (0.5%)	9 (1.0%)	2 (0.5%)
下痢	Diarrhoea	1 (1.8%)	0	3 (0.4%)	5 (1.2%)	4 (0.5%)	5 (1.2%)
上腹部痛	Abdominal pain upper	1 (1.8%)	1 (5.9%)	4 (0.5%)	2 (0.5%)	5 (0.6%)	3 (0.7%)
便秘	Constipation	1 (1.8%)	0	4 (0.5%)	1 (0.2%)	5 (0.6%)	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	1 (1.8%)	0	14 (1.7%)	13 (3.1%)	15 (1.7%)	13 (3.0%)
疲労	Fatigue	1 (1.8%)	0	11 (1.4%)	9 (2.2%)	12 (1.4%)	9 (2.1%)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	1 (1.8%)	0	5 (0.6%)	1 (0.2%)	6 (0.7%)	1 (0.2%)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	1 (1.8%)	0	2 (0.2%)	0	3 (0.3%)	0
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0	0	6 (0.7%)	6 (1.4%)	6 (0.7%)	6 (1.4%)
食欲減退	Decreased appetite	0	0	3 (0.4%)	4 (1.0%)	3 (0.3%)	4 (0.9%)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	21 (2.6%)	12 (2.9%)	21 (2.4%)	12 (2.8%)

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term[a,b,c]		Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
		TAF 25 mg (N=56)	TDF 300 mg (N=17)	TAF 25 mg (N=810)	TDF 300 mg (N=415)	TAF 25 mg (N=866)	TDF 300 mg (N=432)
関節痛	Arthralgia	0	0	4 (0.5%)	4 (1.0%)	4 (0.5%)	4 (0.9%)
神経系障害	Nervous system disorders	3 (5.4%)	0	21 (2.6%)	17 (4.1%)	24 (2.8%)	17 (3.9%)
頭痛	Headache	1 (1.8%)	0	11 (1.4%)	8 (1.9%)	12 (1.4%)	8 (1.9%)
浮動性めまい	Dizziness	0	0	4 (0.5%)	4 (1.0%)	4 (0.5%)	4 (0.9%)
傾眠	Somnolence	1 (1.8%)	0	2 (0.2%)	2 (0.5%)	3 (0.3%)	2 (0.5%)
味覚異常	Dysgeusia	1 (1.8%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1.8%)	2 (11.8%)	15 (1.9%)	1 (0.2%)	16 (1.8%)	3 (0.7%)
そう痒症	Pruritus	1 (1.8%)	1 (5.9%)	5 (0.6%)	1 (0.2%)	6 (0.7%)	2 (0.5%)
発疹	Rash	0	1 (5.9%)	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	1 (0.2%)
皮脂欠乏性湿疹	Eczema asteatotic	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (0.2%)

a　Adverse events were mapped according to MedDRA Version 18.
b　SOC was presented alphabetically, and PT was presented by decreasing order of the total frequencies.
c　Multiple AEs were counted only once per subject for each SOC and PT, respectively.
Source: TAF Week 48 Japan ISS, Table 11

2.1.1.5　　発現時期別の有害事象

日本人集団において、発現時期別（3 ヵ月間隔）の有害事象の発現割合は以下のとおりであった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 7）。

・Month 0～3：TAF 群 51.8%、29 例；TDF 群 52.9%、9 例
・Month 4～6：TAF 群 41.1%、23 例；TDF 群 35.3%、6 例
・Month 7～9：TAF 群 50.0%、28 例；TDF 群 58.8%、10 例
・Month 10～12：TAF 群 29.6%、16 例；TDF 群 17.6%、3 例
・Month 13 以降：TAF 群 23.3%、7 例；TDF 群 25.0%、2 例

日本人集団において、治験薬の投与期間に比例して発現率が増加した有害事象はなかった。

非日本人集団及び全体集団における発現時期別（3 ヵ月間隔）の有害事象の発現割合については、m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 7 に示した。

2.1.2　死亡

2.1.2.1　　全体集団

治験薬投与中の死亡例はなかった。TAF 第 3 相試験安全性評価集団において、試験治療下外の死亡が 2 例みられた（表 2.7.4 - 23、m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Listing 5）。

被験者番号　　022*　　は、5[redacted] 歳のアジア人男性で、HBe 抗原陰性、TDF 群、ベースライン時に代償性肝硬変と初めて診断された。本被験者は、肝細胞癌の発現により死亡した。肝細胞癌は、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。本被験者は治験薬の最終投与 9 日後の Day 392 に死亡した。

被験者番号　　049*　　は、5[redacted] 歳のアジア人女性で、HBe 抗原陽性、TAF 群、H1N1 インフルエンザに感染し、治験薬の最終投与 3 日後の Day 100 に心肺停止により死亡した。本被験者は、H1N1 インフルエンザの合併症である、敗血症に伴う肺臓炎、急性腎不全、肝性脳症、及び呼吸不全の発現後に死亡した。これらの事象はすべて Grade 4 の重篤な有害事象として報告され、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。

各死亡例の叙述を各試験の治験総括報告書に記載した（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.2；m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.2）。

* 新薬承認情報提供時に置換え

表 2.7.4 - 23　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：死亡例一覧（評価資料）

GS-US-320-0108 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	Subject Died?	Date of Death	Immediate Cause of Death	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with TAF	Action Taken with TDF	Action Taken with Open-Label TAF	Other Action Taken	Serious?	Severity
GS-US-320-0108-022*	5[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	KOR	ASIAN	10-Jul-14	27-Jul-15	Yes	5-Aug-15	HEPATOCELLULAR CARCINOMA	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Cellulitis	蜂巣炎	CELLULITIS OF LEG	2014/7/18	2014/9/15	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Moderate
											Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	HEPATOCELLULAR CARCINOMA	2015/7/22		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Severe
											Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Pulmonary embolism	肺塞栓症	PULMONARY EMBOLISM	2015/7/22		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Severe
											Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Anaemia	貧血	ANEMIA	2015/7/27		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Severe
											Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Leukocytosis	白血球増加症	LEUCOCYTOSIS	2015/7/27		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Severe
											Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Hyperkalaemia	高カリウム血症	HYPERKALEMIA	2015/8/4		No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Severe

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	Subject Died?	Date of Death	Immediate Cause of Death	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with TAF	Action Taken with TDF	Action Taken with Open-Label TAF	Other Action Taken	Serious?	Severity
GS-US-320-0110-049*	5[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	IND	ASIAN	19-Nov-14	23-Feb-15	Yes	26-Feb-15	CHRONIC HEPATITIS-B WITH BILATERAL PNEUMONITIS WITH SEPSIS WITH ACUTE KIDNEY INJURY WITH HEPATIC ENCEPHALOPATHY WITH BILATERAL ASPIRATION WITH RESPIRATORY FAILURE WITH CARDIO-RESPIRATORY ARREST	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Oedema peripheral	末梢性浮腫	ODEMA FEET	2014/12/1	2014/12/5	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
											General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Pyrexia	発熱	FEVER	2015/2/21		Yes	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	DRUG INTERRUPTED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Severe
											Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Cough	咳嗽	COUGH	2015/2/21	2015/2/24	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Severe
											Infections and infestations	感染症および寄生虫症	H1N1 influenza	H1N1 インフルエンザ	H1N1	2015/2/24		No	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	DRUG INTERRUPTED	NOT APPLICABLE	NONE	Yes	Life-Threatening
											Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Lower respiratory tract infection	下気道感染	CHEST INFECTION	2015/2/24		No	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	DRUG INTERRUPTED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Life-Threatening
											Nervous system disorders	神経系障害	Coma	昏睡	COMA	2015/2/24		No	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	DRUG INTERRUPTED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Life-Threatening
											Infections and	感染症および	Sepsis	敗血症	SEPSIS	2015/2/25		No	NOT RELATE	DRUG INTER	DRUG INTER	NOT APPLIC	MEDICATION	Yes	Life-Threate

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	Subject Died?	Date of Death	Immediate Cause of Death	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with TAF	Action Taken with TDF	Action Taken with Open-Label TAF	Other Action Taken	Serious?	Severity
											infestations	寄生虫症							D	RUPTED	RUPTED	ABLE	REQUIRED		ning
											Nervous system disorders	神経系障害	Hepatic encephalopathy	肝性脳症	HEPATIC ENCEPHALOPATHY	2015/2/25		No	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	DRUG INTERRUPTED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Life-Threatening
											Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Acute kidney injury	急性腎不全	ACUTE KIDNEY INJURY	2015/2/25		No	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	DRUG INTERRUPTED	NOT APPLICABLE	NONE	Yes	Life-Threatening
											Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	BILATERAL ASPIRATION PNEUMONITIS	2015/2/25		No	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	DRUG INTERRUPTED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Life-Threatening
											Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory failure	呼吸不全	RESPIRATORY FAILURE	2015/2/25		No	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	DRUG INTERRUPTED	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Life-Threatening
											Cardiac disorders	心臓障害	Cardio-respiratory arrest	心肺停止	CARDIO RESPIRATORY ARREST	2015/2/26		No	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	DRUG INTERRUPTED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Life-Threatening

2.1.2.2　　日本人集団

日本人集団では死亡例はなかった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Listing 5）。

2.1.3　重篤な有害事象

2.1.3.1　　全体集団

TAF 第 3 相試験安全性評価集団において、いずれかの群で 2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4 - 24 に示す。重篤な有害事象の発現率は両群で同様であった（TAF 群 4.2%、36 例；TDF 群 4.9%、21 例）。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は発現しなかった（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 15）。肝細胞癌が 6 例に報告された（TAF 群 0.1%、1/866 例；TDF 群 1.2%、5/432 例）（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Request 7633 Table 8）。肝細胞癌についての考察は、2.1.5.4.1 項に示す。肝細胞癌の重篤な有害事象を発現した 6 例中 3 例（TAF 群 1 例、TDF 群 2 例）は、肝細胞癌の発現により治験薬の投与を中止した（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Listing 1）。いずれかの群で 2 例以上に発現した他の重篤な有害事象は、蜂巣炎、手骨折、浮動性めまい、及び尿管結石であった。

安全性解析対象集団に発現したすべての重篤な有害事象の叙述を各試験の治験総括報告書に記載した（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.2; m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.2）。

本申請資料に用いた臨床試験において、重篤な有害事象を発現した症例の一覧を付録 7.3 項に示した。

表 2.7.4 - 24　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：TAF第 3 相試験安全性評価集団で 2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a,b]		**TAF 25 mg (N = 866)**	**TDF 300 mg (N = 432)**
Number of Subjects (%) Experiencing Any SAE		36 (4.2%)	21 (4.9%)
肝細胞癌	Hepatocellular carcinoma	1 (0.1%)	5 (1.2%)
蜂巣炎	Cellulitis	0	3 (0.7%)
手骨折	Hand fracture	2 (0.2%)	0
浮動性めまい	Dizziness	2 (0.2%)	0
尿管結石	Calculus ureteric	2 (0.2%)	0

a　Adverse events were mapped according to MedDRA Version 18.
b　Multiple AEs were counted only once per subject for each SOC and PT, respectively.
Source: TAF Week 48 ISS, Table 14

2.1.3.2　　日本人集団

いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4 - 25 に示す。

日本人集団において、重篤な有害事象は TAF 群の 5.4%（3 例）に発現し、TDF 群では発現しなかった。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 15）。日本人集団の TAF 群で発現した重篤な有害事象は、半月板損傷、肝細胞癌、及び尿管結石（各 1.8%、1 例）であった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 14）。TAF 群の 1 例が肝細胞癌の重篤な有害事象により治験薬の投与を中止した（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Listing 1）。肝細胞癌の重篤な有害事象の考察を 2.1.5.4.1.2 項に示した。

重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を各試験の治験総括報告書に記載した（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.2; m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.2）。

非日本人集団及び全体集団において、いずれかの群で 2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象については、表 2.7.4 - 25 に示す。

表 2.7.4 - 25　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：いずれかの群で 2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象（被験者集団別、安全性解析対象集団）

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term[a,b,c]		Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
		TAF 25 mg (N=56)	TDF 300 mg (N=17)	TAF 25 mg (N=810)	TDF 300 mg (N=415)	TAF 25 mg (N=866)	TDF 300 mg (N=432)
Number of Subjects Experiencing Any SAE		3 (5.4%)	0	33 (4.1%)	21 (5.1%)	36 (4.2%)	21 (4.9%)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	0	0	8 (1.0%)	6 (1.4%)	8 (0.9%)	6 (1.4%)
蜂巣炎	Cellulitis	0	0	0	3 (0.7%)	0	3 (0.7%)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.8%)	0	5 (0.6%)	1 (0.2%)	6 (0.7%)	1 (0.2%)
手骨折	Hand fracture	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.8%)	0	3 (0.4%)	7 (1.7%)	4 (0.5%)	7 (1.6%)
肝細胞癌	Hepatocellular carcinoma	1 (1.8%)	0	0	5 (1.2%)	1 (0.1%)	5 (1.2%)
神経系障害	Nervous system disorders	0	0	6 (0.7%)	3 (0.7%)	6 (0.7%)	3 (0.7%)
浮動性めまい	Dizziness	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	1 (1.8%)	0	2 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	1 (0.2%)
尿管結石	Calculus ureteric	1 (1.8%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0

a　Adverse events were mapped according to MedDRA 18.
b　SOC was presented alphabetically, and PT was presented by descending order of the total frequencies.
c　Multiple AEs were counted only once per subject for each SOC and PT, respectively.
Source: TAF Week 48 Japan ISS, Table 14

2.1.4　その他の重要な有害事象

2.1.4.1　有害事象による中止

2.1.4.1.1　全体集団

TAF 第 3 相試験安全性評価集団において、治験薬の投与中止に至った有害事象を投与群別に表 2.7.4 - 26 に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、両群で同様であった（TAF 群 1.0%、9 例；TDF 群 1.2%、5 例）。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した 14 例のうち 4 例（29%）が非重篤であった（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Listing 3）。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、いずれかの群で 2 例以上に認められたのは、（悪心［TAF 群 2 例及び TDF 群 0 例］及び肝細胞癌［TAF 群 1 例及び TDF 群 2 例］）の 2 事象であった。

有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の叙述を各試験の治験総括報告書に記載した（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.2; m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.2）。

本申請資料に用いた臨床試験において、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した症例の一覧を付録 7.4 項に示した。

表 2.7.4 - 26　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：TAF第 3 相試験安全性評価集団における治験薬の投与中止に至った有害事象

（安全性解析対象集団）

System Organ Class and Preferred Term[a,b,c]		**TAF 25 mg (N = 866)**	**TDF 300 mg (N = 432)**
Number of Subjects (%) Experiencing Any AE Leading to Permanent Discontinuation of TAF or TDF		9 (1.0%)	5 (1.2%)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	0	1 (0.2%)
貧血	Anaemia	0	1 (0.2%)
白血球増加症	Leukocytosis	0	1 (0.2%)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	3 (0.3%)	2 (0.5%)
消化不良	Dyspepsia	1 (0.1%)	1 (0.2%)
悪心	Nausea	2 (0.2%)	0
腹部不快感	Abdominal discomfort	0	1 (0.2%)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0	1 (0.2%)
下痢	Diarrhoea	1 (0.1%)	0
嘔吐	Vomiting	1 (0.1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	0	1 (0.2%)
疲労	Fatigue	0	1 (0.2%)
臨床検査	Investigations	3 (0.3%)	1 (0.2%)

System Organ Class and Preferred Term[a,b,c]		TAF 25 mg (N = 866)	TDF 300 mg (N = 432)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	1 (0.1%)	1 (0.2%)
アミラーゼ増加	Amylase increased	1 (0.1%)	0
リパーゼ増加	Lipase increased	1 (0.1%)	0
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.1%)	0
筋骨格系胸痛	Musculoskeletal chest pain	1 (0.1%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	1 (0.1%)	2 (0.5%)
肝細胞癌	Hepatocellular carcinoma	1 (0.1%)	2 (0.5%)
神経系障害	Nervous system disorders	3 (0.3%)	0
脳底動脈閉塞	Basilar artery occlusion	1 (0.1%)	0
浮動性めまい	Dizziness	1 (0.1%)	0
体位性めまい	Dizziness postural	1 (0.1%)	0
精神障害	Psychiatric disorders	1 (0.1%)	1 (0.2%)
不安	Anxiety	0	1 (0.2%)
抑うつ気分	Depressed mood	1 (0.1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (0.2%)
肺塞栓症	Pulmonary embolism	0	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.1%)	0
そう痒症	Pruritus	1 (0.1%)	0
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	1 (0.1%)	0

a　Adverse events were mapped according to MedDRA Version 18.
b　SOC was presented alphabetically and PT was presented by descending order of the total frequencies.
c　Multiple AEs were counted only once per subject for each SOC and PT, respectively.
Source: TAF Week 48 ISS, Table 16

2.1.4.1.2　日本人集団

治験薬の投与中止に至った有害事象を被験者集団別及び投与群別に表 2.7.4 - 27 に示す。

日本人集団において、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 群では発現しなかった。TAF 群で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は肝細胞癌の重篤な有害事象であり、当該事象については 2.1.5.4.1.2 項で考察する。

有害事象により治験薬の投与を中止した日本人被験者の叙述を各試験の治験総括報告書に記載した（GS-US-320-0108 Week 48 治験総括報告書、15.2 項）。

非日本人集団及び全体集団における治験薬の投与中止に至った有害事象については、表 2.7.4 - 27 に示す。

表 2.7.4 - 27　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：治験薬の投与中止に至った有害事象（被験者集団別、安全性解析対象集団）

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term[a,b,c]		Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
		TAF 25 mg (N=56)	TDF 300 mg (N=17)	TAF 25 mg (N=810)	TDF 300 mg (N=415)	TAF 25 mg (N=866)	TDF 300 mg (N=432)
Number of Subjects Experiencing Any AE Leading to Premature Study Drug Discontinuation		1 (1.8%)	0	8 (1.0%)	5 (1.2%)	9 (1.0%)	5 (1.2%)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
貧血	Anaemia	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
白血球増加症	Leukocytosis	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	0	0	3 (0.4%)	2 (0.5%)	3 (0.3%)	2 (0.5%)
消化不良	Dyspepsia	0	0	1 (0.1%)	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)
悪心	Nausea	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0
腹部不快感	Abdominal discomfort	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
下痢	Diarrhoea	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
嘔吐	Vomiting	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
疲労	Fatigue	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
臨床検査	Investigations	0	0	3 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	1 (0.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0	0	1 (0.1%)	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)
アミラーゼ増加	Amylase increased	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
リパーゼ増加	Lipase increased	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0

2.7.4　臨床的安全性
ベムリディ錠 25 mg

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term[a,b,c]		Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
		TAF 25 mg (N=56)	TDF 300 mg (N=17)	TAF 25 mg (N=810)	TDF 300 mg (N=415)	TAF 25 mg (N=866)	TDF 300 mg (N=432)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
筋骨格系胸痛	Musculoskeletal chest pain	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.8%)	0	0	2 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (0.5%)
肝細胞癌	Hepatocellular carcinoma	1 (1.8%)	0	0	2 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (0.5%)
神経系障害	Nervous system disorders	0	0	3 (0.4%)	0	3 (0.3%)	0
脳底動脈閉塞	Basilar artery occlusion	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
浮動性めまい	Dizziness	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
体位性めまい	Dizziness postural	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
精神障害	Psychiatric disorders	0	0	1 (0.1%)	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)
不安	Anxiety	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
抑うつ気分	Depressed mood	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
肺塞栓症	Pulmonary embolism	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
そう痒症	Pruritus	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0

a　Adverse events were mapped according to MedDRA Version 18.
b　SOC was presented alphabetically, and PT was presented by descending order of the total frequencies.
c　Multiple AEs were counted only once per subject for each SOC and PT, respectively.
Source: TAF Week 48 Japan ISS, Table 16

2.1.4.2　治験薬の用量調節又は休薬に至った有害事象

2.1.4.2.1　全体集団

TAF 第 3 相試験安全性評価集団において、治験薬の休薬に至った有害事象を発現した被験者の割合は、両群で同様であった（TAF 群 1.8%、16 例；TDF 群 1.6%、7 例）。2 例以上に発現した治験薬の休薬に至った有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみであった（TAF 群 2 例及び TDF 群 1 例）（m5.3.5.3.3TAF Week 48 ISS, Table 17）。治験薬の休薬に至った有害事象を発現した被験者のうち 21.7%（5/23 例、すべて TAF 群）は非重篤の有害事象による休薬であった（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Listing 4）。TAF 群の 1 例に治験薬の用量調節に至った有害事象が認められた。被験者番号　116*　は、5[redacted] 歳アジア人男性で、関連する病歴として高血圧及び糖尿病があり、$eGFR_{CG}$ が 50 mL/min 未満に低下し、血清クレアチニンが 0.5 mg/dL 以上増加したことが確認され、隔日投与へと治験薬を減量した。詳細を 2.1.5.2.3 項及び治験総括報告書（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 11.2.4.2.1）に示す。

2.1.4.2.2　日本人集団

日本人集団において、治験薬の用量調節又は休薬に至った有害事象を発現した被験者はいずれの群でもみられなかった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 17）。

2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

TAF 投与時のテノホビルの全身曝露量が TDF 投与時に比べて約 90%低いことに関連し、TAF 第 3 相ランダム化試験で TAF を投与された被験者では、オフターゲットに発現するテノホビルに関連する毒性（近位腎尿細管機能及び予め指定された骨のパラメータへの影響を含む）が少ないことが予期された。このことを支持する結果が、1733 例の未治療の HIV 感染者からなる大規模データセットから得られている。未治療の HIV 感染被験者を E/C/F/TAF 群又は E/C/F/TDF 群に割り付け、Week 48 の時点での腎及び骨への影響は E/C/F/TAF 群で有意に減少していた{34827}。

TAF の HBV 第 3 相プログラムでは、TAF と TDF の腎機能及び骨関連の安全性に有意差がみられることが予期されたことから、TAF の有効性が TDF に対して非劣性であるという主要仮説が達成された後、4 つの安全性の評価項目（寛骨骨密度、脊椎骨密度、血清クレアチニン及び試験治療下の蛋白尿）に対して事前に規定し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。

* 新薬承認情報提供時に置換え

2.1.5.1　　骨に対する安全性

GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験の各治験総括報告書に骨の安全性について詳述した（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 11.2.4.1 ; m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 11.2.4.1）。

2.1.5.1.1　　骨に対する安全性の概要

TDF を投与された被験者で骨密度の減少及び骨石灰異常がみられることから、TAF 第 3 相試験安全性評価集団で骨の安全性を評価した。

日本人集団における骨の安全性の結果の概要を以下に示す。結果の詳細を 2.1.5.1.3 項～2.1.5.1.6 項及び Japan-specific abbreviated CSR に示した（GS-US-320-0108 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR, Section 7.2.4.1; GS-US-320-0110 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR, Section 7.2.4.1）。

骨折の概要

TAF 第 3 相試験安全性評価集団において、骨折はほとんど発現せず、発現した骨折は外傷に起因しており、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。いずれも治験薬の投与中止には至らなかった。骨減少症、骨粗鬆症、及び骨密度減少の有害事象の発現率は両群で同様であり、骨減少症、骨粗鬆症、及び骨密度減少を発現した被験者で試験中の骨折はみられなかった。

日本人集団では、骨折イベント及び骨関連イベントはいずれの群でも発現しなかった。

骨密度の概要

両試験で、寛骨の骨密度及び脊椎の骨密度のベースラインからのそれぞれの変化率は、α を制御した第一及び第二の主要な安全性評価項目であった。TAF を投与された被験者では、TDF を投与された被験者に比較して骨密度低下の程度が著しく小さかった。

Week 48 でのベースラインからの骨密度低下率の平均値（標準偏差）は以下のとおりであった。

- 寛骨：TAF 群 −0.163%（2.2437%）; TDF 群 −1.860%（2.4525%）
- 脊椎：TAF 群 −0.570%（2.9147%）; TDF 群 −2.366%（3.2051%）

寛骨及び脊椎の骨密度のベースラインからの変化率に関して、追加の感度分析を実施した。

1）試験中にビタミン D 又はカルシウムを摂取、もしくは骨粗鬆症の治療薬を服用した被験者を除外する
2）試験中にビタミン D 又はカルシウムを摂取、もしくは骨粗鬆症の治療薬を服用した被験者のみを対象とする

これらの感度分析の結果は、寛骨及び脊椎の DXA 解析対象集団のすべての被験者を対象とした結果と同様の傾向を示した。

Week 48 の骨密度を表 2.7.4 - 28 に示す。GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験で、寛骨の骨密度及び脊椎の骨密度のベースラインからのそれぞれの変化率は、α を制御した第一及び第二の主要な安全性評価項目であった。寛骨の骨密度及び脊椎の骨密度のベースラインからの平均低下率は TAF 群が TDF 群に比較して小さかった（p < 0.001）。寛骨の骨密度が 3%を超えて低下した被験者の割合は TAF 群が TDF 群よりも低かった（TAF 群 8.4% ; TDF 群 26.7%）。同様に、脊椎の骨密度が 3%を超えて低下した被験者の割合は TAF 群が TDF 群よりも低かった（TAF 群 19.5% ; TDF 群 38.1%）。Week 48 で、寛骨の骨密度が 7%以上低下した被験者は TAF 群が TDF 群よりも少なく（TAF 0.4%; TDF 2.0%）、また脊椎の骨密度が 5%以上低下した被験者も TAF 群が TDF 群よりも少なかった（TAF 6.3%; TDF 20.4%）。

表 2.7.4 - 28　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：Week 48 時点の骨密度（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

ベースライン時の状態で調整した骨密度の臨床状態の分布では、Week 48 の寛骨骨密度、並びに Week 24 及び Week 48 の脊椎骨密度において、それぞれ両群間に有意差がみられ（それぞれ $p < 0.001$）、骨密度の臨床状態が悪化した被験者は TAF 群が TDF 群と比較して少なかった。Week 48 のデータが利用可能な被験者数に基づき、寛骨骨密度の臨床状態がベースラインから悪化（正常から低骨量状態、正常から骨粗鬆症、又は低骨量状態から骨粗鬆症）した被験者は、TAF 群が TDF 群と比較して少なかった。同様に、Week 48 に脊椎骨密度の臨床状態の悪化がみられた被験者の割合は、TAF 群の方が TDF 群と比較して少なかった。

日本人集団における Week 48 の寛骨及び脊椎の骨密度の指標に関する全体的な概要を表 2.7.4 - 29 に示す。

日本人集団における、ベースラインから Week 48 までの骨密度の低下率の平均値（標準偏差）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%）

日本人集団で Week 48 の寛骨骨密度がベースラインから 3%を超えて低下した被験者の割合は、TAF 群 11.1%（6/54 例）、TDF 群 23.5%（4/17 例）であった。Week 48 の脊椎骨密度がベースラインから 3%を超えて低下した被験者の割合は、TAF 群 20.4%（11/54 例）、TDF 群 29.4%（5/17 例）であった。

日本人集団で Week 48 の寛骨骨密度がベースラインから 3%を超えて増加した被験者の割合は、TAF 群 3.7%（2/54 例）、TDF 群 5.9%（1/17 例）であった。Week 48 の脊椎骨密度がベースラインから 3%を超えて増加した被験者の割合は、TAF 群 9.3%（5/54 例）、TDF 群 0/17 例であった。

日本人集団において、Week 48 の寛骨骨密度がベースラインから 7%以上低下した被験者は、いずれの群でもみられなかった。Week 48 の脊椎骨密度がベースラインから 5%以上低下した被験者は、TAF 群 3.7%（2/54 例）、TDF 群 5.9%（1/17 例）であった。

日本人集団で Week 48 の寛骨骨密度にベースラインからの低下がみられなかった被験者（変化率が≥ 0%）は、TAF 群 33.3%（18/54 例）、TDF 群 11.8%（2/17 例）であった。Week 48 の脊椎骨密度にベースラインからの低下がみられなかった被験者（変化率が≥ 0%）は、TAF 群 38.9%（21/54 例）、TDF 群 11.8%（2/17 例）であった。

表 2.7.4 - 29　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験 : 日本人集団におけるWeek 48 時点の骨密度（寛骨DXA解析対象集団及び脊椎DXA解析対象集団）

	Japan			
	N	**TAF 25 mg**	**N**	**TDF 300 mg**
Hip DXA Analysis Set[a]				
Mean (SD) Percentage Change in Hip BMD	54	−0.619 (1.9573)	17	−1.883 (2.3438)
Subjects with > 3% Decrease in Hip BMD, n (%)	54	6 (11.1%)	17	4 (23.5%)
P-Value[b]	0.20			
Subjects with > 3% Increase in Hip BMD, n (%)	54	2 (3.7%)	17	1 (5.9%)
P-Value[b]	0.70			
Subjects with ≥ 7% Decrease in Hip BMD, n (%)	54	0	17	0
P-Value[b]	NA			
Subjects with No Decrease (≥ 0% Change) in Hip BMD, n (%)	54	18 (33.3%)	17	2 (11.8%)
P-Value[b]	0.087			
Spine DXA Analysis Set[c]				
Mean (SD) Percentage Change in Spine BMD	54	−0.653 (2.6122)	17	−2.178 (2.0109)
Subjects with > 3% Decrease in Spine BMD, n (%)	54	11 (20.4%)	17	5 (29.4%)
P-Value[b]	0.44			
Subjects with > 3% Increase in Spine BMD, n (%)	54	5 (9.3%)	17	0
P-Value[b]	0.20			
Subjects with ≥ 5% Decrease in Spine BMD, n (%)	54	2 (3.7%)	17	1 (5.9%)
P-Value[b]	0.70			
Subjects with No Decrease (≥ 0% Change) in Spine BMD, n (%)	54	21 (38.9%)	17	2 (11.8%)
P-Value[b]	0.039			

% Change = Change from baseline at a postbaseline visit/baseline * 100%; NA = not applicable
a　Only subjects with nonmissing hip BMD at the baseline visit were included in the Hip DXA Analysis Set.
b　P-values were from the Cochran-Mantel-Haenszel test.
c　Only subjects with nonmissing spine BMD for the baseline visit were included in Spine DXA Analysis Set.
Source: TAF Week 48 Japan ISS, Tables 22.1.2, 22.2.2, 24.1, and 24.2, and Request 7804 Tables 5.5.1 and 5.5.2

日本人集団において、ベースライン及び Week 48 のデータが利用可能な被験者数に基づくと、Week 48 の寛骨骨密度の臨床状態がベースラインから悪化（正常から低骨量状態、正常から骨粗鬆症、又は低骨量状態から骨粗鬆症）していた被験者は、いずれの群でも認められなかった。対照的に、Week 48 に脊椎骨密度の臨床状態の悪化がみられた被験者の割合は、TAF 群 5.6%（3/54 例）、TDF 群 23.5%（4/17 例）であった。

骨折確率の概要

40 歳以上の被験者について、将来の骨折リスク（10 年間の股関節部骨折又は主要な骨粗鬆症性骨折確率）を骨折リスク評価ツール（FRAX：Fracture Risk Assessment Tool）を用いて検討したところ、将来の骨折リスクは低かったが、Week 48 での骨折リスクの増加は TAF 群が TDF 群よりも小さいことが示された。ベースライン時における 10 年間の主要な骨粗鬆症性骨折確率の平均値（標準偏差）は、TAF 群 3.39%（2.613%）及び TDF 群 3.54%（2.466%）であった。Week 48 のベースラインからの平均（標準偏差）増加率について、TAF 群と TDF 群とを比較した（TAF 群 0.20%［0.493%］; TDF 群 0.36%［0.510%］; 最小二乗平均の差 : −0.15%、95%信頼区間 : −0.24%～−0.07% ; $p < 0.001$）。

日本人集団の 40 歳以上の被験者を対象として FRAX により解析した骨折確率（10 年間の寛骨骨折確率又は主要な骨粗鬆症性骨折確率）は低かった。ベースライン時における 10 年間の主要な骨粗鬆症性骨折確率の平均値（標準偏差）は、TAF 群 3.38%（2.574%）、TDF 群 2.54%（1.873%）であった。Week 48 のベースラインからの平均（標準偏差）増加率は、TAF 群 0.42%（0.397%）、TDF 群 0.44%（0.337%）であった。

骨の臨床パラメータの概要

TAF 群では骨吸収バイオマーカーの I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTX）並びに骨形成バイオマーカーの I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）及び骨型アルカリフォスファターゼ（bsAP）のベースラインからの減少率（中央値）から、骨代謝への影響が少ないことが示された。また、骨形成のバイオマーカーのオステオカルシン（OC）でベースラインからの大きな変化はみられなかった。TDF 群では、副甲状腺ホルモン（PTH）を含め 5 つすべての骨バイオマーカーでベースラインからの変化率（中央値）が増加した。TAF 群の PTH のベースラインからの増加率（中央値）は、TDF 群よりも小さかった（両群の差 ; Week 24 : $p = 0.002$、Week 48 : $p = 0.011$）。

日本人集団において、TAF 群では、骨形成バイオマーカーの P1NP 及び bsAP のベースラインから Week 48 までの減少率（中央値）は小さく、また、骨形成バイオマーカーの OC の増加率（中央値）が小さかったことに示されるように、骨代謝マーカーへの影響は限定的であった。骨吸収バイオマーカーの CTX のベースラインから Week 48 までの変化率（中央値）に大きな変化はみられなかった。TDF 群では、4 つすべてのパラメータでベースラインからの変化率（中央値）が増加した。PTH のベースラインからの変化率（中央値）は両群で増加した。

2.1.5.1.2　　方法

骨折及び骨関連イベント

骨折イベントの基本語（PT）は、骨粗鬆症及び骨減少症の MedDRA 標準検索式（SMQ）及び骨折の高位グループ語（HLGT）に基づき定義され、骨関連イベントの基本語（PT）は MedDRA バージョン 18 に基づいて骨関連の基本語を選択することにより定義された。ギリアド・サイエン

シズ社の医学モニターが盲検解除前にこれらの基本語（PT）を検討し、適切な骨折と骨関連イベントの PT を特定した。

骨密度

各被験者及び各来院時の寛骨骨密度及び脊椎骨密度について、補正 T スコアに基づき、骨密度の臨床状態を定義した。各骨密度の臨床状態の被験者数とその割合（正常［T-スコア≥-1.0］、低骨量状態［−2.5≤T スコア<−1.0］、及び骨粗鬆症［T スコア<−2.5］）は来院時別並びにベースライン時の寛骨及び脊椎の臨床状態別に要約した。骨密度の臨床状態の分布は、ランク共分散分析（ANCOVA）を用いて、ベースライン時の状態で調整した 2 群間で比較した{26758}。

骨折確率

骨折確率は FRAX（WHO によって開発されたコンピュータアルゴリズム、http://www.shef.ac.uk/FRAX）を用いて評価した。

FRAX アルゴリズムは、臨床リスク要因だけでなく、大腿骨頸部の骨密度に関連するリスクを統合した個々の患者のモデルに基づき、10 年間の寛骨骨折確率及び 10 年間の主要な骨粗鬆症性骨折確率（臨床的脊椎、前腕、股関節、又は肩関節の骨折）の評価を可能とする。

FRAX モデルは、ある限られた年齢範囲について世界中の人口コホートにおける実際のデータから作成されている。40 歳未満及び 90 歳を超える集団に対しては、それぞれ、40 歳又は 90 歳での骨折確率を算出する。年齢範囲が限定されているため、骨折確率の解析を、解析対象区分を分けて 2 回実施した。

骨の臨床パラメータ

以下の骨バイオマーカーを評価した。

- 骨吸収：CTX
- 骨形成：P1NP、OC 及び bsAP
- 骨代謝：PTH

2.1.5.1.3　骨折イベント

2.1.5.1.3.1　全体集団

TAF 第 3 相試験安全性評価集団では、骨折イベントの発現率は低かった（TAF 群 0.7%、6/866 例；TDF 群 0.2%、1/432 例；p＝0.44）（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 27）。骨折 7 例のうち 6 例は外傷に関連しており、1 例はコンピューター断層撮影（CT）で偶然に確認された脊椎圧迫骨折であった。TAF 群では 4 件の骨折が重篤な有害事象として報告された（手骨折 3 例、脊椎圧迫

骨折 1 例)。TDF 群では 1 件の骨折が重篤な有害事象として報告された（下肢骨折)。骨折 7 例のうちの TAF 群の 4 例（脛骨骨折、偶然確認された脊椎圧迫骨折、手骨折 2 例）ではいずれの時点でも寛骨及び脊椎の骨密度 T スコアは正常であり、TAF 群の 2 例（手骨折、外傷性脊椎圧迫骨折）ではベースライン時の寛骨又は脊椎の骨密度 T スコアが骨粗鬆症と一致していた。また、TDF 群の 1 例（下肢骨折）はベースライン時の寛骨又は脊椎の骨密度 T スコアは正常であり、投与中に悪化した。いずれの骨折も治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され、いずれも治験薬投与の中止には至らなかった（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 43; m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 43)。

骨折を発現した被験者の叙述を各治験総括報告書に記載した（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.2 及び m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.2)。

2.1.5.1.3.2　　日本人集団

日本人集団において、骨折イベントが発現した被験者はいずれの群でもみられなかった（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 43; m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 43）。

2.1.5.1.4　　骨関連イベント

2.1.5.1.4.1　　全体集団

全体的に骨関連イベントの発現率は両群で同様であった（TAF 群 3.7%、32 例；TDF 群 3.9%、17 例）(m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 29)。5 件の骨関連イベントが重篤な有害事象として報告された［手骨折（3 例、TAF 群)、脊椎圧迫骨折（1 例、TAF 群)、下肢骨折（1 例、TDF 群)］。これらの骨関連イベントはいずれも治験薬の投与中止には至らず、治験薬と関連なしと判断された。

有害事象として報告された骨減少症、骨粗鬆症、及び骨密度減少の発現率は以下のとおりであった（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 7)。

- 骨減少症：TAF 群 0.7%、6 例；TDF 群 0.9%、4 例
- 骨粗鬆症：TAF 群 0.6%、5 例；TDF 群 0.9%、4 例
- 骨密度減少：TAF 群 0.1%、1 例；TDF 群 0.2%、1 例

骨減少症、骨粗鬆症、及び骨密度減少の有害事象の大半が、規定した DXA 走査の結果の入手時に合わせて報告された。骨減少症、骨粗鬆症、及び骨密度減少の有害事象はすべて非重篤で、Grade 1 又は 2 であり、いずれも治験薬の投与中止には至らなかった。骨減少症、骨粗鬆症、及び骨密度減少の有害事象を発現した被験者で、試験中の骨折イベントの発現はなかった。

治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された骨減少症が 4 例［TAF 群 1 例（ベースライン時に低骨量状態であった)；TDF 群 3 例］に認められた（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 11)。これら 4 例のうち 3 例（TAF 群 1 例；TDF 群 2 例）が骨粗鬆症の治療（osteocare、カルシウム、又はコレカルシフェロール）を開始した。

TAF 群の 2 例の骨粗鬆症が治験薬と関連ありと判断された。これら 2 例の被験者はいずれもベースライン時に低骨量状態であった。

2 例（各群 1 例）の骨密度減少が治験との関連ありと判断された。これら被験者のうち、TAF 群の 1 例はベースライン時に低骨量状態であった。

各治験総括報告書に詳細を記載した（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 11.2.4.1.2 及び m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 11.2.4.1.2）。

2.1.5.1.4.2　日本人集団

日本人集団において、骨関連イベントが発現した被験者はいずれの群でもみられなかった（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 45; m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 45）。

2.1.5.1.4.3　寛骨及び脊椎骨密度のベースラインからの変化率

2.1.5.1.4.3.1　全体集団

寛骨骨密度及び脊椎骨密度のベースラインから Week 48 までのそれぞれの変化率は、α を制御した第一及び第二の安全性評価項目であった。寛骨及び脊椎骨密度のベースラインからの変化率を表 2.7.4 - 30、図 2.7.4 - 1、及び図 2.7.4 - 2 に示す。Fallback 法を用いた統計解析により、α を調整して有意差が確認された（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 40）。

ベースライン時の寛骨及び脊椎骨密度の平均値（標準偏差）は両群で同様であった。寛骨又は脊椎骨密度のベースラインからの平均低下率は、TAF 群が TDF 群に比較して小さかった（Week 24 及び Week 48 の群間差はいずれも $p < 0.001$）。ベースラインから Week 48 までの骨密度の平均（標準偏差）低下率は以下のとおりであった。

- 寛骨：TAF 群 −0.163%（2.2437%）；TDF 群 −1.860%（2.4525%）
- 脊椎：TAF 群 −0.570%（2.9147%）；TDF 群 −2.366%（3.2051%）

Last observation carried forward（LOCF 法）で欠測値を補完した解析も、測定値に基づく結果と同様の結果を示した（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 23.1.1 及び 23.2.1）。また、5.1.5 項に追加解析をまとめた。これらの結果はベースライン時の HBA DNA 量が高値又は低値のいずれのサブグループでも一致していた。

骨粗鬆症の治療で使用された薬剤の一覧を作成した。試験登録時にビタミン D、カルシウム、又は骨粗鬆症治療薬を使用していた被験者の割合は両群で同様であった（TAF 群 4.4%、38 例；TDF 群 2.3%、10 例；TAF m5.3.5.3.3 Week 48 ISS, Request 7633 Table 4.5）。試験中にビタミン D、カルシウム、又は骨粗鬆症治療薬を開始した被験者の割合は TAF 群 10.2%（88 例）、TDF 群 7.4%（32 例）であった。

寛骨又は脊椎骨密度のベースラインからの変化率の感度分析を、試験中にビタミン D、カルシウム、又は骨粗鬆症治療薬を使用した被験者を除外して実施した（m5.3.5.3.3 TAF Week 48

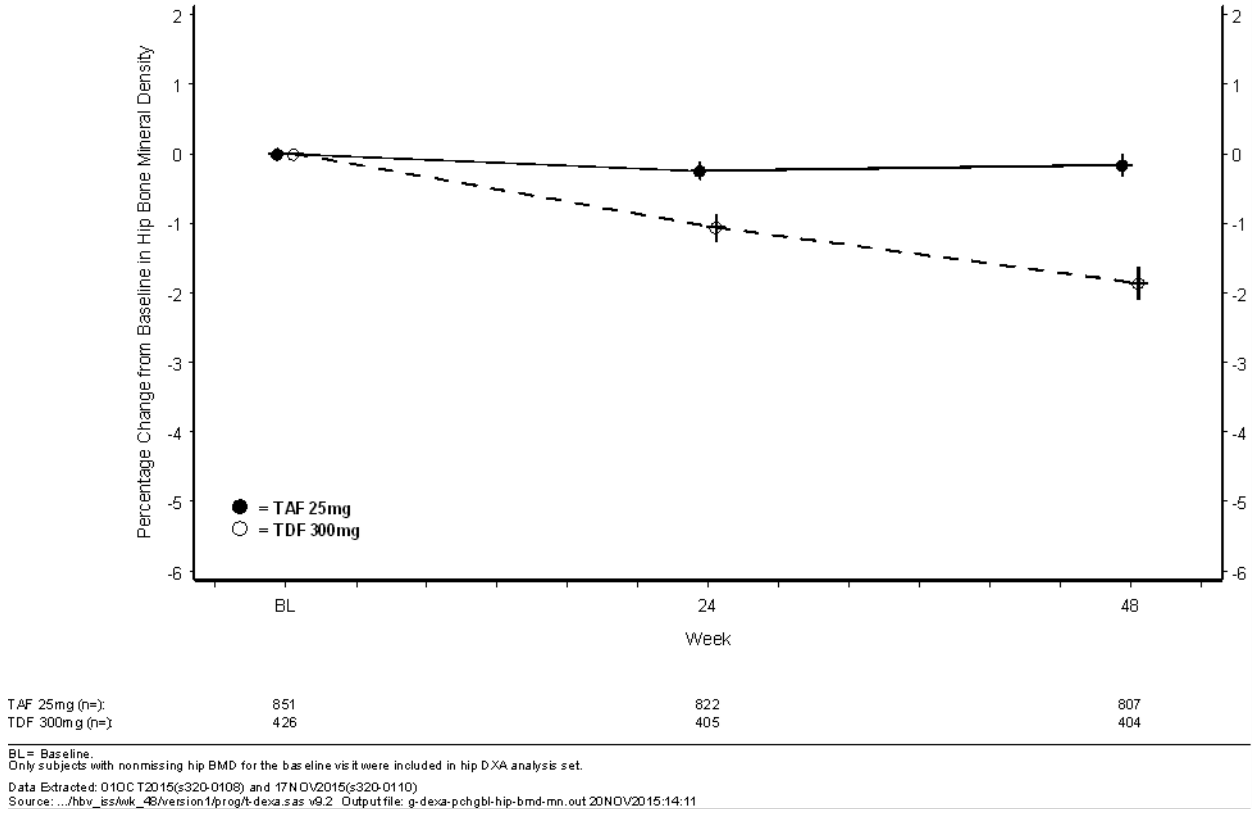
ISS, Request 7633 Table 4.2 及び Request 7633 Table 4.4)。結果は、寛骨及び脊椎の DXA 解析対象集団のすべての被験者を対象とした結果と同様であった。試験中にビタミン D、カルシウム、又は骨粗鬆症治療薬を使用した被験者（TAF 群 116 例、TDF 群 39 例）のみを対象として実施した感度分析でも、寛骨又は脊椎骨密度のベースラインからの変化率は、寛骨及び脊椎の DXA 解析対象集団のすべての被験者を対象とした結果と同様の傾向がみられた（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Request 7633 Table 4.1 及び Request 7633 Table 4.3)。

表 2.7.4 - 30　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：TAF第 3 相試験安全性評価集団におけるWeek 24 及びWeek 48 の寛骨骨密度及び脊椎骨密度のベースラインからの変化率（測定値）（寛骨DXA解析対象集団及び脊椎DXA解析対象集団）

			TAF 25 mg vs TDF 300 mg	
Hip BMD[b]	**TAF 25 mg (N = 851)**	**TDF 300 mg (N = 426)**	**P-Value[a]**	**Diff in LSM (95% CI)**
Baseline (g/cm^2)				
N	851	426	0.69	0.003 (−0.014 , 0.020)
Mean (SD)	0.956 (0.1484)	0.952 (0.1416)		
% Change at Week 24				
N	822	405	< 0.001	0.813 (0.584 , 1.042)
Mean (SD)	−0.248 (1.8710)	−1.061 (2.0251)		
% Change at Week 48				
N	807	404	< 0.001	1.697 (1.420 , 1.974)
Mean (SD)	−0.163 (2.2437)	−1.860 (2.4525)		
Spine BMD[c]	**TAF 25 mg (N = 856)**	**TDF 300 mg (N = 426)**		
Baseline (g/cm^2)				
N	856	426	0.67	0.004 (−0.016 , 0.024)
Mean (SD)	1.056 (0.1723)	1.052 (0.1708)		
% Change at Week 24				
N	830	410	< 0.001	1.525 (1.212 , 1.838)
Mean (SD)	−0.787 (2.6383)	−2.312 (2.6618)		
% Change at Week 48				
N	814	407	< 0.001	1.796 (1.437 , 2.155)
Mean (SD)	−0.570 (2.9147)	−2.366 (3.2051)		

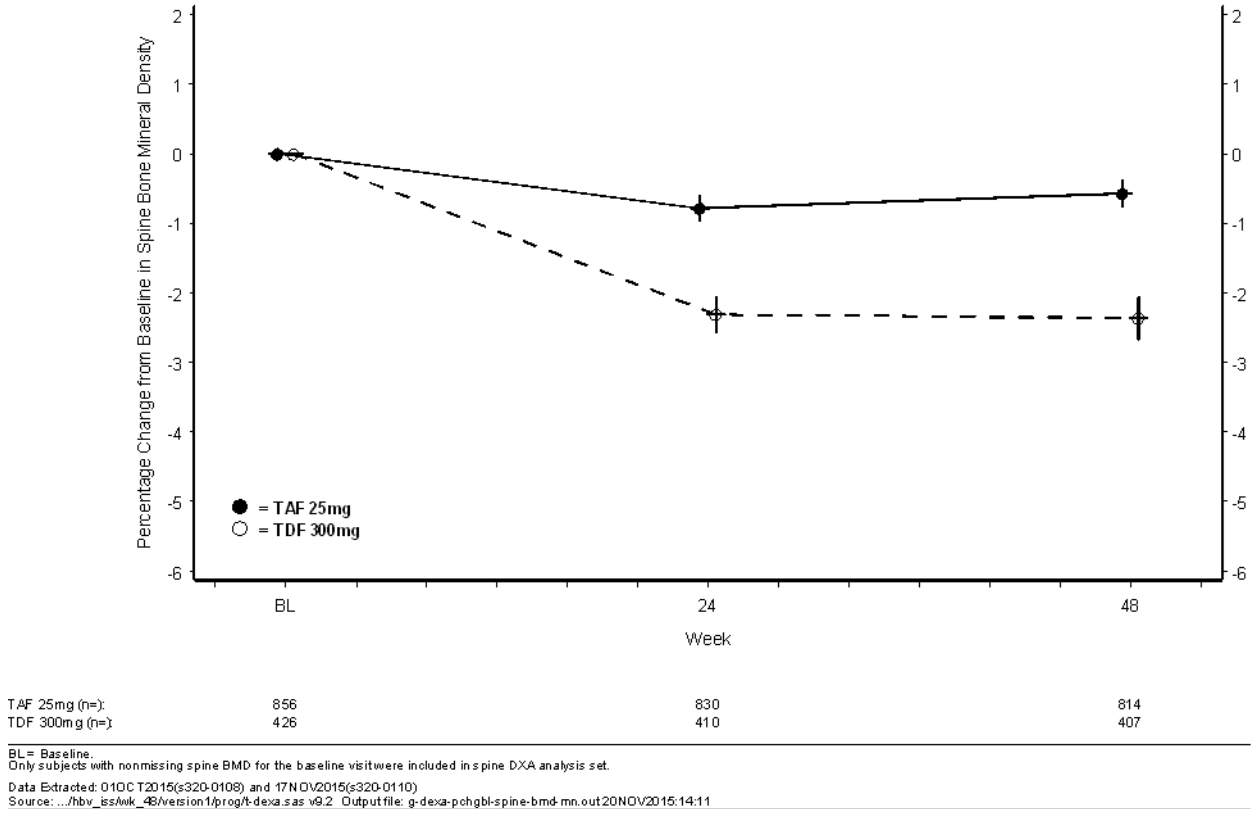
Diff = difference; LSM = least-squares mean
% Change = Change from baseline at a postbaseline visit/baseline × 100%.
a. P-values, difference in least squares means (Diff in LSM), and its 95% CI were from the ANOVA model including treatment as a fixed effect.
b. Only subjects with nonmissing hip BMD for the baseline visit were included in Hip DXA Analysis Set.
c. Only subjects with nonmissing spine BMD for the baseline visit were included in Spine DXA Analysis Set.
Source: TAF Week 48 ISS, Tables 23.1.2 and 23.2.2

図 2.7.4 - 1　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：TAF第 3 相試験安全性評価集団におけるWeek 24 及びWeek 48 の寛骨骨密度のベースラインからの変化率の平均値（95%信頼区間）
（測定値；寛骨のDXA解析対象集団）



Source: TAF Week 48 ISS, Figure 3.2.1

図 2.7.4 - 2　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：TAF第 3 相試験安全性評価集団におけるWeek 24 及びWeek 48 の脊椎骨密度のベースラインからの変化率の平均値（95%信頼区間）（測定値；脊椎のDXA解析対象集団）



Source: TAF Week 48 ISS, Figure 3.2.2

2.1.5.1.4.3.2　　日本人集団

寛骨及び脊椎骨密度のベースラインからの変化率を、被験者集団別及び投与群別に表 2.7.4 - 31 に示す。

日本人集団において、寛骨骨密度のベースライン時の平均値（標準偏差）は、TAF 群 0.906 (0.1269) g/cm^2、TDF 群 0.931 (0.1239) g/cm^2 であった。脊椎骨密度のベースライン時の平均値（標準偏差）は TAF 群 1.020 (0.1716) g/cm^2、TDF 群 1.062 (0.1558) g/cm^2 であった。骨密度のベースラインから Week 48 までの平均（標準偏差）低下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%）

日本人集団において、Last observation carried forward（LOCF 法）で欠測値を補完した解析でも、測定値に基づく結果と同様の結果を示した（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 22.1.1 及び 22.2.1）。

非日本人集団及び全体集団における寛骨及び脊椎骨密度のベースラインからの変化率については、表 2.7.4 - 31 に示す。

さらに、5.2.2.2 項に要約した追加解析にて、東アジア集団（香港、日本、シンガポール、韓国、及び台湾の施設で登録された被験者）における寛骨及び脊椎骨密度のベースラインからの変化率を示した（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Request 7804 Tables 5.1 及び 5.2）。寛骨又は脊椎骨密度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（Week 24 及び Week 48 の群間差：$p < 0.001$）。東アジア集団の骨密度のベースラインから Week 48 までの平均（標準偏差）低下率は以下のとおりであった。

- 寛骨：TAF 群 −0.406%（2.1499%）；TDF 群 −2.155%（2.6241%）
- 脊椎：TAF 群 −0.705%（2.6868%）；TDF 群 −3.011%（2.9306%）

表 2.7.4 - 31　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験 : Week 24 及びWeek 48 の寛骨骨密度及び脊椎骨密度のベースラインからの変化率（測定値）（被験者集団別、寛骨DXA解析対象集団及び脊椎DXA解析対象集団）

	Japan		Non-Japan		Overall	
	TAF 25 mg	**TDF 300 mg**	**TAF 25 mg**	**TDF 300 mg**	**TAF 25 mg**	**TDF 300 mg**
Hip BMD[a]	**N=56**	**N=17**	**N=795**	**N=409**	**N=851**	**N=426**
Baseline (g/cm^2)						
N	56	17	795	409	851	426
Mean (SD)	0.906 (0.1269)	0.931 (0.1239)	0.959 (0.1492)	0.953 (0.1424)	0.956 (0.1484)	0.952 (0.1416)
% Change at Week 24						
N	56	17	766	388	822	405
Mean (SD)	−0.699 (1.7100)	−0.993 (1.3237)	−0.215 (1.8791)	−1.064 (2.0515)	−0.248 (1.8710)	−1.061 (2.0251)
% Change at Week 48						
N	54	17	753	387	807	404
Mean (SD)	−0.619 (1.9573)	−1.883 (2.3438)	−0.130 (2.2605)	−1.859 (2.4600)	−0.163 (2.2437)	−1.860 (2.4525)
Spine BMD[b]	**N=56**	**N=17**	**N=800**	**N=409**	**N=856**	**N=426**
Baseline (g/cm^2)						
N	56	17	800	409	856	426
Mean (SD)	1.020 (0.1716)	1.062 (0.1558)	1.059 (0.1722)	1.051 (0.1716)	1.056 (0.1723)	1.052 (0.1708)
% Change at Week 24						
N	56	17	774	393	830	410
Mean (SD)	−0.967 (2.2894)	−2.225 (2.3002)	−0.774 (2.6626)	−2.316 (2.6788)	−0.787 (2.6383)	−2.312 (2.6618)
% Change at Week 48						
N	54	17	760	390	814	407
Mean (SD)	−0.653 (2.6122)	−2.178 (2.0109)	−0.564 (2.9365)	−2.374 (3.2486)	−0.570 (2.9147)	−2.366 (3.2051)

% Change = Change from baseline at a postbaseline visit/baseline * 100%

a　Only subjects with nonmissing hip BMD for the baseline visit were included in Hip DXA Analysis Set.

b　Only subjects with nonmissing spine BMD for the baseline visit were included in Spine DXA Analysis Set.　Source: TAF Week 48 Japan ISS, Tables 22.1.2 and 22.2.2

2.1.5.1.4.4　骨密度のベースラインからの変化率のカテゴリー分布

2.1.5.1.4.4.1　全体集団

寛骨及び脊椎骨密度の変化率のカテゴリー分布を表 2.7.4 - 32 に示す。寛骨及び脊椎骨密度のベースラインからの変化率のカテゴリー分布に、統計学的に有意な群間差がみられた（Week 24 及び Week 48 ともに $p < 0.001$; m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 25.1 及び Table 25.2）。全体として、Week 48 での寛骨及び脊椎骨密度のベースラインからの変化率のカテゴリー分布に、TAF 群と TDF 群で統計学的に有意な差が認められた。

Week 48 で、寛骨骨密度がベースラインから 3%を超えて低下した被験者は、TAF 群が TDF 群よりも少なく（TAF 群 8.4%、68/807 例；TDF 群 26.7%、108/404 例；$p < 0.001$）、脊椎骨密度がベースラインから 3%を超えて低下した被験者も TAF 群が TDF 群よりも少なかった（TAF 群 19.5%、159/814 例；TDF 群 38.1%、155/407 例；$p < 0.001$）（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Request 7633 Table 2.1 及び Request 7633 Table 2.2）。

Week 48 で、寛骨骨密度がベースラインから 3%を超えて増加した被験者は、TAF 群が TDF 群よりも多く（TAF 群 6.8%、55/807 例；TDF 群 2.0%、8/404 例；$p < 0.001$）、脊椎骨密度がベースラインから 3%を超えて増加した被験者も TAF 群が TDF 群よりも多かった（TAF 群 10.9%、89/814 例；TDF 群 2.7%、11/407 例；$p < 0.001$）（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Request 7633 Table 2.1 及び Request 7633 Table 2.2）。

Week 48 で、寛骨骨密度がベースラインから 7%以上低下した被験者はほとんど認められず（TAF 群 0.4%、3/807 例；TDF 群 2.0%、8/404 例；$p = 0.005$）、脊椎骨密度がベースラインから 5%以上低下した被験者もほとんど認められなかった（TAF 群 6.3%、51/814 例；TDF 群 20.4%、83/407 例；$p < 0.001$）（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Request 7633 Table 2.1 及び m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Request 7633 Table 2.2）。

Week 48 で、寛骨骨密度の低下がみられなかった被験者（変化率が≥ 0%）は TAF 群が TDF 群よりも多く（TAF 群 47.5%、383/807 例；TDF 群 20.5%、83/404 例；$p < 0.001$）、脊椎骨密度の低下がみられなかった被験者（変化率が≥ 0%）も TAF 群が TDF 群よりも多かった（TAF 群 40.7%、331/814 例；TDF 群 21.9%、89/407 例；$p < 0.001$）（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Request 7633 Table 2.1 及び Request 7633 Table 2.2）。

表 2.7.4 - 32　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：TAF第 3 相試験安全性評価集団におけるWeek 48 の寛骨及び脊椎骨密度の変化率のカテゴリー分布（寛骨及び脊椎DXA解析対象集団）

			TAF 25 mg vs TDF 300 mg
	TAF 25 mg	**TDF 300 mg**	**P-Value[a]**
Hip BMD[b]			
Percentage Change (%) at Week 48			
> 7% Decrease	3/807 (0.4%)	8/404 (2.0%)	< 0.001
> 5% to ≤ 7% Decrease	7/807 (0.9%)	21/404 (5.2%)	
> 3% to ≤ 5% Decrease	58/807 (7.2%)	79/404 (19.6%)	
> 1% to ≤ 3% Decrease	208/807 (25.8%)	146/404 (36.1%)	
> 0% to ≤ 1% Decrease	148/807 (18.3%)	67/404 (16.6%)	
0% to ≤ 1% Increase	165/807 (20.4%)	44/404 (10.9%)	
> 1% to ≤ 3% Increase	163/807 (20.2%)	31/404 (7.7%)	
> 3% to ≤ 5% Increase	44/807 (5.5%)	7/404 (1.7%)	
> 5% to ≤ 7% Increase	10/807 (1.2%)	1/404 (0.2%)	
> 7% Increase	1/807 (0.1%)	0/404	
Spine BMD[c]			
Percentage Change (%) at Week 48			
> 7% Decrease	6/814 (0.7%)	33/407 (8.1%)	< 0.001
> 5% to ≤ 7% Decrease	45/814 (5.5%)	50/407 (12.3%)	
> 3% to ≤ 5% Decrease	108/814 (13.3%)	72/407 (17.7%)	
> 1% to ≤ 3% Decrease	193/814 (23.7%)	114/407 (28.0%)	
> 0% to ≤ 1% Decrease	131/814 (16.1%)	49/407 (12.0%)	
0% to ≤ 1% Increase	114/814 (14.0%)	37/407 (9.1%)	
> 1% to ≤ 3% Increase	128/814 (15.7%)	41/407 (10.1%)	
> 3% to ≤ 5% Increase	59/814 (7.2%)	8/407 (2.0%)	
> 5% to ≤ 7% Increase	22/814 (2.7%)	1/407 (0.2%)	
> 7% Increase	8/814 (1.0%)	2/407 (0.5%)	

a. P-values were from the Cochran-Mantel-Haenszel test for ordinal data (row mean scores differ statistic was used).
b. Only subjects with nonmissing hip BMD for the baseline visit were included in Hip DXA Analysis Set.
c. Only subjects with nonmissing spine BMD for the baseline visit were included in Spine DXA Analysis Set.
Source: TAF Week 48 ISS, Tables 25.1 and 25.2

2.1.5.1.4.4.2　　日本人集団

寛骨及び脊椎骨密度の変化率のカテゴリー分布を被験者集団別及び投与群ごとに表 2.7.4 - 33 に示す。

日本人集団で、Week 48 の寛骨骨密度がベースラインから 3%を超えて低下した被験者の割合は、TAF 群 11.1%（6/54 例）、TDF 群 23.5%（4/17 例）であった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Request 7804 Table 5.5.1）。Week 48 の脊椎骨密度がベースラインから 3%を超えて低下した被験者の割合は、TAF 群 20.4%（11/54 例）、TDF 群 29.4%（5/17 例）であった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Request 7804 Table 5.5.2）。

日本人集団で、Week 48 の寛骨骨密度がベースラインから 3%を超えて増加した被験者の割合は、TAF 群 3.7%（2/54 例）、TDF 群で 5.9%（1/17 例）であった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Request 7804 Table 5.5.1）。Week 48 の脊椎骨密度がベースラインから 3%を超えて増加した被験者の割合は、TAF 群 9.3%（5/54 例）、TDF 群 0/17 例であった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Request 7804 Table 5.5.2）。

日本人集団では、Week 48 の寛骨骨密度がベースラインから 7%以上低下した被験者は、いずれの群にも認められなかった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Request 7804 Table 5.5.1）。Week 48 の脊椎骨密度がベースラインから 5%以上低下した被験者の割合は、TAF 群 3.7%（2/54 例）、TDF 群 5.9%（1/17 例）であった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Request 7804 Table 5.5.2）.

日本人集団で、Week 48 の寛骨骨密度にベースラインからの低下がみられなかった被験者（変化率が≥0%）は、TAF 群 33.3%（18/54 例）、TDF 群 11.8%（2/17 例）であった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Request 7804 Table 5.5.1）。Week 48 の脊椎骨密度にベースラインからの低下がみられなかった被験者の割合は、TAF 群 38.9%（21/54 例）、TDF 群 11.8%（2/17 例）（p = 0.039）であった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Request 7804 Table 5.5.2）。

非日本人集団及び全体集団における Week 48 の寛骨及び脊椎骨密度の変化率のカテゴリー分布については、表 2.7.4 - 33 に示す。

さらに、東アジア集団を対象に、寛骨及び脊椎骨密度の変化率のカテゴリー分布の追加解析を実施した（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Request 7804 Table 5.6.1 及び 5.6.2）。Week 48 の寛骨骨密度がベースラインから 3%を超えて低下した被験者の割合は、TAF 群 10.8%（42/389 例）、TDF 群 33.7%（68/202 例）であった（p < 0.001）。Week 48 の脊椎骨密度がベースラインから 3%を超えて低下した被験者の割合は、TAF 群 19.7%（77/390 例）、TDF 群 46.3%（93/201 例）であった（p < 0.001）。

東アジア集団において、Week 48 の寛骨骨密度がベースラインから 3%を超えて増加した被験者の割合は、TAF 群 5.4%（21/389 例）、TDF 群 2.5%（5/202 例）であった。Week 48 の脊椎骨密度がベースラインから 3%を超えて増加した被験者の割合は、TAF 群 9.0%（35/390 例）、TDF 群 1.0%（2/201 例）であった（p < 0.001）。

東アジア集団で、Week 48 の寛骨骨密度がベースラインから 7%以上低下した被験者の割合は、TAF 群 0.5%（2/389 例）、TDF 群 2.5%（5/202 例）であった（p = 0.037）。Week 48 の脊椎骨密度がベースラインから 5%以上低下した被験者の割合は、TAF 群 5.9%（23/390 例）、TDF 群 26.4%（53/201 例）であった（p < 0.001）。

東アジア集団で、Week 48 の寛骨骨密度にベースラインからの低下がみられなかった（変化率が≥0%）被験者の割合は、TAF 群 43.7%（170/389 例）、TDF 群 17.8%（36/202 例）であった（p < 0.001）。Week 48 の脊椎骨密度にベースラインからの低下がみられなかった（変化率が≥0%）被験者の割合は、TAF 群 40.0%（156/390 例）、TDF 群 15.9%（32/201 例）であった（p < 0.001）。

表 2.7.4 - 33　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：Week 48 の寛骨及び脊椎骨密度の変化率のカテゴリー分布（被験者集団別、寛骨及び脊椎DXA解析対象集団）

	Japan		Non-Japan		Overall	
	TAF 25mg	**TDF 300mg**	**TAF 25mg**	**TDF 300mg**	**TAF 25mg**	**TDF 300mg**
Hip BMD[a]	**N=56**	**N=17**	**N=795**	**N=409**	**N=851**	**N=426**
Percentage Change (%) at Week 48						
> 7% Decrease	0/54	0/17	3/753 (0.4%)	8/387 (2.1%)	3/807 (0.4%)	8/404 (2.0%)
> 5% to ≤ 7% Decrease	0/54	1/17 (5.9%)	7/753 (0.9%)	20/387 (5.2%)	7/807 (0.9%)	21/404 (5.2%)
> 3% to ≤ 5% Decrease	6/54 (11.1%)	3/17 (17.6%)	52/753 (6.9%)	76/387 (19.6%)	58/807 (7.2%)	79/404 (19.6%)
> 1% to ≤ 3% Decrease	19/54 (35.2%)	9/17 (52.9%)	189/753 (25.1%)	137/387 (35.4%)	208/807 (25.8%)	146/404 (36.1%)
> 0 to ≤ 1% Decrease	11/54 (20.4%)	2/17 (11.8%)	137/753 (18.2%)	65/387 (16.8%)	148/807 (18.3%)	67/404 (16.6%)
0 to ≤ 1% Increase	6/54 (11.1%)	1/17 (5.9%)	159/753 (21.1%)	43/387 (11.1%)	165/807 (20.4%)	44/404 (10.9%)
> 1% to ≤ 3% Increase	10/54 (18.5%)	0/17	153/753 (20.3%)	31/387 (8.0%)	163/807 (20.2%)	31/404 (7.7%)
> 3% to ≤ 5% Increase	2/54 (3.7%)	1/17 (5.9%)	42/753 (5.6%)	6/387 (1.6%)	44/807 (5.5%)	7/404 (1.7%)
> 5% to ≤ 7% Increase	0/54	0/17	10/753 (1.3%)	1/387 (0.3%)	10/807 (1.2%)	1/404 (0.2%)
> 7% Increase	0/54	0/17	1/753 (0.1%)	0/387	1/807 (0.1%)	0/404
Spine BMD[b]	**N=56**	**N=17**	**N=800**	**N=409**	**N=856**	**N=426**
Percentage Change (%) at Week 48						
> 7% Decrease	0/54	0/17	6/760 (0.8%)	33/390 (8.5%)	6/814 (0.7%)	33/407 (8.1%)
> 5% to ≤ 7% Decrease	2/54 (3.7%)	1/17 (5.9%)	43/760 (5.7%)	49/390 (12.6%)	45/814 (5.5%)	50/407 (12.3%)
> 3% to ≤ 5% Decrease	9/54 (16.7%)	4/17 (23.5%)	99/760 (13.0%)	68/390 (17.4%)	108/814 (13.3%)	72/407 (17.7%)
> 1% to ≤ 3% Decrease	13/54 (24.1%)	9/17 (52.9%)	180/760 (23.7%)	105/390 (26.9%)	193/814 (23.7%)	114/407 (28.0%)
> 0 to ≤ 1% Decrease	9/54 (16.7%)	1/17 (5.9%)	122/760 (16.1%)	48/390 (12.3%)	131/814 (16.1%)	49/407 (12.0%)
0 to ≤ 1% Increase	6/54 (11.1%)	0/17	108/760 (14.2%)	37/390 (9.5%)	114/814 (14.0%)	37/407 (9.1%)

	Japan		Non-Japan		Overall	
	TAF 25mg	**TDF 300mg**	**TAF 25mg**	**TDF 300mg**	**TAF 25mg**	**TDF 300mg**
> 1% to ≤ 3% Increase	10/54 (18.5%)	2/17 (11.8%)	118/760 (15.5%)	39/390 (10.0%)	128/814 (15.7%)	41/407 (10.1%)
> 3% to ≤ 5% Increase	3/54 (5.6%)	0/17	56/760 (7.4%)	8/390 (2.1%)	59/814 (7.2%)	8/407 (2.0%)
> 5% to ≤ 7% Increase	2/54 (3.7%)	0/17	20/760 (2.6%)	1/390 (0.3%)	22/814 (2.7%)	1/407 (0.2%)
> 7% Increase	0/54	0/17	8/760 (1.1%)	2/390 (0.5%)	8/814 (1.0%)	2/407 (0.5%)

a　Only subjects with nonmissing hip BMD for the baseline visit were included in Hip DXA Analysis Set.
b　Only subjects with nonmissing spine BMD for the baseline visit were included in Spine DXA Analysis Set.
Source: TAF Week 48 Japan ISS, Tables 24.1 and 24.2

2.1.5.1.4.5　　寛骨及び脊椎骨密度の臨床状態

2.1.5.1.4.5.1　　全体集団

寛骨又は脊椎骨密度の臨床状態のベースライン時の分布は両群間で同様であった（表 2.7.4 - 34 及び表 2.7.4 - 35）。大半の被験者は寛骨の骨密度の臨床状態が正常（TAF 群 67.9%、569/838 例；TDF 群 68.2%、285/418 例）であり、脊椎の骨密度の臨床状態が正常（TAF 群 56.7%、478/843 例；TDF 群 56.7%、237/418 例）であった。被験者の約 30%～45%では、ベースライン時の骨密度の臨床状態が低骨量状態又は骨粗鬆症であった（寛骨：TAF 群 32.1%、269/838 例；TDF 群 31.8%、133/418 例；脊椎：TAF 群 43.3%、365/843 例；TDF 群 43.3%、181/418 例）。いずれの群でもベースライン時に脊椎骨密度の臨床状態が骨粗鬆症であった被験者（TAF 群 6.8%、57/843 例；TDF 群 6.9%、29/418 例）の方が、寛骨骨密度の臨床状態が骨粗鬆症であった被験者（TAF 群 1.4%、12/838 例；TDF 群 0.5%、2/418 例）よりも多かった。

ベースライン時の臨床状態で調整した骨密度の臨床状態の分布では、Week 48 の寛骨骨密度、及び脊椎骨密度において、それぞれ両群間での有意差がみられ（それぞれ $p < 0.001$）（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 24.2）、骨密度の臨床状態が悪化した被験者の割合は TAF 群が TDF 群に比較して少なかった。Week 48 に利用可能なデータがある被験者数に基づき、寛骨骨密度の臨床状態がベースライン時から悪化（正常から低骨量状態、正常から骨粗鬆症、又は低骨量状態から骨粗鬆症）した被験者数は、TAF 群が TDF 群に比較して少なかった（TAF 群 2.9%、23/796 例；TDF 群 8.3%、33/397 例）。同様に、Week 48 に脊椎骨密度の臨床状態が悪化した被験者は、TAF 群が TDF 群に比較して少なかった（TAF 群 5.5%、44/803 例；TDF 群 10.0%、40/400 例）。

表 2.7.4 - 34　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：TAF第 3 相試験安全性評価集団におけるベースライン時及びWeek 48 の寛骨骨密度の臨床状態

（寛骨のDXA解析対象集団）

	TAF (N = 851) Baseline				TDF (N = 426) Baseline				
	Normal (N = 569)	Osteopenia (N = 257)	Osteoporosis (N = 12)	Missing (N = 13)	Normal (N = 285)	Osteopenia (N = 131)	Osteoporosis (N = 2)	Missing (N = 8)	P-Value[a]
At Week 48									
Normal	521 (96.7%)	13 (5.3%)	0	8	241 (89.3%)	1 (0.8%)	0	3	< 0.001
Osteopenia	18 (3.3%)	228 (92.7%)	1 (9.1%)	0	29 (10.7%)	120 (96.0%)	0	1	
Osteoporosis	0	5 (2.0%)	10 (90.9%)	0	0	4 (3.2%)	2 (100.0%)	0	
Missing	30	11	1	5	15	6	0	4	

a. P-values were from rank analysis of covariance adjusting for baseline clinical status for treatment comparison.
The denominator for percentage was the number of subjects with nonmissing values at both baseline and each postbaseline visit
for each baseline category.
Only subjects with nonmissing hip BMD for the baseline visit were included in Hip DXA Analysis Set.
Clinical BMD status was defined based on T-score, where Normal: ≥ −1.0; Osteopenia: ≥ −2.5 to <−1.0; Osteoporosis: < −2.5.
Due to age limitation, some subjects had BMD values, but no T-scores to define clinical status.
Source: TAF Week 48 ISS, Table 24.1

表 2.7.4 - 35　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：TAF第 3 相試験安全性評価集団におけるベースライン時及びWeek 48 の脊椎骨密度の臨床状態
（脊椎のDXA解析対象集団）

	TAF (N = 856) Baseline				TDF (N = 426) Baseline				
	Normal (N = 478)	Osteopenia (N = 308)	Osteoporosis (N = 57)	Missing (N = 13)	Normal (N = 237)	Osteopenia (N = 152)	Osteoporosis (N = 29)	Missing (N = 8)	P-Value[a]
At Week 48									
Normal	426 (93.4%)	25 (8.5%)	0	5	198 (87.2%)	3 (2.0%)	0	0	< 0.001
Osteopenia	30 (6.6%)	256 (86.8%)	8 (15.4%)	3	29 (12.8%)	133 (90.5%)	1 (3.8%)	4	
Osteoporosis	0	14 (4.7%)	44 (84.6%)	0	0	11 (7.5%)	25 (96.2%)	0	
Missing	22	13	5	5	10	5	3	4	

a. P-values were from rank analysis of covariance adjusting for baseline clinical status for treatment comparison.
The denominator for percentage was the number of subjects with nonmissing values at both baseline and each postbaseline visit
for each baseline category.
Only subjects with nonmissing spine BMD for the baseline visit were included in Spine DXA Analysis Set.
Clinical BMD status was defined based on T-score, where Normal: ≥ −1.0; Osteopenia: ≥ −2.5 to < −1.0; Osteoporosis: < −2.5.
Due to age limitation, some subjects had BMD values, but no T-scores to define clinical status.
Source: TAF Week 48 ISS, Table 24.2

2.1.5.1.4.5.2　　日本人集団

日本人集団の大半の被験者はベースライン時の寛骨の骨密度の臨床状態が正常であった（TAF 群 58.9%、56 例中 33 例；TDF 群 64.7%、17 例中 11 例）（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 23.1）。ベースライン時の脊椎の骨密度の臨床状態が正常であった被験者の割合は、TAF 群 46.4%（26/56 例）、TDF 群 64.7%（11/17 例）であった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 23.2）。ベースライン時に寛骨の骨密度の臨床状態が低骨量状態、又は骨粗鬆症であった被験者の割合は、TAF 群 41.1%（23/56 例）、TDF 群 35.3%（6/17 例）であり、脊椎の骨密度の臨床状態が低骨量状態、又は骨粗鬆症であった被験者の割合は、TAF 群 53.6%（30/56 例）、TDF 群 35.3%（6/17 例）であった。TAF 群で、ベースライン時の寛骨の骨密度の臨床状態が骨粗鬆症であった被験者の割合は、1.8%（1/56 例）であり、脊椎の骨密度の臨床状態が骨粗鬆症であった被験者の割合は、5.4%（3/56 例）であった。TDF 群では、ベースライン時の寛骨又は脊椎の骨密度の臨床状態が骨粗鬆症であった被験者は認められなかった。

日本人集団で、ベースライン時及び Week 48 のデータが利用可能な被験者数に基づくと、Week 48 の寛骨骨密度の臨床状態がベースライン時から悪化（正常から低骨量状態、正常から骨粗鬆症、又は低骨量状態から骨粗鬆症）した被験者は、いずれの群でもみられなかった。対照的に、Week 48 の脊椎骨密度の臨床状態が悪化した被験者の割合は、TAF 群 5.6%（3/54 例）、TDF 群 23.5%（4/17 例）であった。

非日本人集団及び全体集団の寛骨及び脊椎骨密度の臨床状態の分布については TAF Week 48 Japan ISS、Table 23.1 及び Table 23.2 に示した。

2.1.5.1.5　　骨折確率（FRAX による解析）

2.1.5.1.5.1　　全体集団

ベースライン時における 10 年間の寛骨骨折確率の平均値（標準偏差）を、寛骨の DXA 解析対象集団の 40 歳以上の被験者を対象として FRAX に基づき解析した結果、両群ともに低かった［TAF 群 0.75%（1.424%）；TDF 群 0.75%（0.987%）；m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 28.1.1］。ベースラインから Week 48 までの寛骨骨折確率の平均（標準偏差）増加率は、TAF 群が TDF 群に比較して小さかった［TAF 群 0.08%（0.356%）；TDF 群 0.20%（0.373%）；最小二乗平均値の差：−0.13%、95%信頼区間：−0.19%～−0.07%；$p < 0.001$］。

ベースライン時における 10 年間の主要な骨粗鬆症性骨折確率の平均値（標準偏差）を、寛骨の DXA 解析対象集団の 40 歳以上の被験者を対象として FRAX に基づき解析した結果、両群ともに低かった［TAF 群 3.39%（2.613%）；TDF 群 3.54%（2.466%）；m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 28.2.1］。ベースラインから Week 48 までの主要な骨粗鬆症性骨折確率の平均値（標準偏差）増加率は、TAF 群が TDF 群に比較して小さかった［TAF 群 0.20%（0.493%）；TDF 群 0.36%（0.510%）；最小二乗平均値の差：−0.15%、95%信頼区間：−0.24%～−0.07%；$p < 0.001$］。

2.1.5.1.5.2　　日本人集団

日本人集団について、ベースライン時における 10 年間の寛骨骨折確率の平均値（標準偏差）を、寛骨の DXA 解析対象集団の 40 歳以上の被験者を対象として FRAX に基づき解析した結果、両群ともに低かった［TAF 群 0.57%（0.684%）；TDF 群 0.57%（0.610%）］（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 26.1.1）。ベースラインから Week 48 までの寛骨骨折確率の平均（標準偏差）増加率は、TAF 群 0.12%（0.213%）、TDF 群 0.19%（0.240%）であった。

日本人集団について、ベースライン時における 10 年間の主要な骨粗鬆症性骨折確率の平均値（標準偏差）を、寛骨の DXA 解析対象集団の 40 歳以上の被験者を対象として FRAX に基づき解析した結果、両群ともに低かった［TAF 群 3.38%（2.574%）；TDF 群 2.54%（1.873%）］（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 26.2.1）。ベースラインから Week 48 までの主要な骨粗鬆性骨折確率の平均（標準偏差）増加率は、TAF 群 0.42%（0.397%）、TDF 群 0.44%（0.337%）であった。

非日本人集団及び全体集団における 40 歳以上の被験者の 10 年間の寛骨骨折又は主要な骨粗鬆性骨折確率については、m5.3.5.3.5 TAF Week Japan ISS、Table 26.1.1 及び Table 26.2.1 に示した。

2.1.5.1.6　　骨バイオマーカー

2.1.5.1.6.1　　全体集団

骨の臨床検査パラメータ（CTX、P1NP、bsAP、OC 及び PTH）のベースラインからの変化率を表 2.7.4 - 36 に示す。TAF 群では、骨吸収バイオマーカーの CTX、骨形成バイオマーカーの P1NP 及び bsAP の減少が示すように、骨代謝への影響は限定的であった。また、骨形成バイオマーカーの OC はベースラインからの大きな変化はみられなかった。対照的に、TDF 群では、全 5 種の骨バイオマーカーのベースラインからの変化率（中央値）が増加した。PTH のベースラインからの変化率（中央値）は、TAF 群が TDF 群に比較して小さかった（群間差；Week 24：p = 0.002、Week 48：p = 0.011）。全バイオマーカーのベースライン時からの変化率（中央値）は、TAF 群が TDF 群に比較して小さかった。

表 2.7.4 - 36　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：TAF第 3 相試験安全性評価集団におけるベースライン時からWeek24 及びWeek 48 までの骨バイオマーカーの変化率の平均値（標準偏差）及び中央値（Q1、Q3）（安全性解析対象集団）

	TAF 25 mg (N = 866)				TDF 300 mg (N = 432)				
Bone Biomarker	**N**	**Mean (SD)**	**Median**	**Q1, Q3**	**N**	**Mean (SD)**	**Median**	**Q1, Q3**	**P-Value[a]**
CTX (ng/mL)[b]									
Baseline	855	0.4 (0.24)	0.4	0.3, 0.5	429	0.4 (0.21)	0.4	0.3, 0.5	0.25
% Change at Week 24	830	3.5 (42.13)	−4.8	−20.6, 18.6	406	40.0 (56.76)	29.9	4.8, 59.2	< 0.001
% Change at Week 48	819	3.4 (46.15)	−4.3	−24.0, 20.0	415	41.5 (66.30)	29.3	2.5, 64.3	< 0.001
P1NP (ng/mL)									
Baseline	866	63.04 (35.719)	55.51	42.88, 72.65	430	62.55 (27.222)	57.67	43.61, 75.33	0.29
% Change at Week 24	841	−1.91 (29.939)	−6.08	−20.83, 11.45	415	25.85 (43.336)	18.88	−2.37, 45.70	< 0.001
% Change at Week 48	830	−5.17 (30.156)	−8.80	−24.82, 10.45	416	22.43 (41.040)	16.09	−3.96, 44.27	< 0.001
bsAP (µg/L)									
Baseline	861	17.24 (8.242)	15.43	12.61, 19.94	430	17.26 (6.744)	15.83	12.80, 20.24	0.50
% Change at Week 24	836	−3.28 (39.760)	−7.00	−18.50, 5.51	413	15.82 (33.678)	14.58	−2.93, 28.86	< 0.001
% Change at Week 48	825	−9.00 (35.593)	−12.41	−24.02, 0.87	416	10.39 (32.439)	7.47	−7.86, 25.65	< 0.001
OC (ng/mL)									
Baseline	858	20.52 (9.393)	18.69	14.64, 24.14	428	20.40 (7.820)	18.97	14.96, 24.40	0.41
% Change at Week 24	832	3.36 (23.621)	1.35	−10.91, 13.65	411	19.89 (32.197)	14.56	0.79, 33.70	< 0.001
% Change at Week 48	809	3.50 (25.846)	0.91	−12.07, 13.92	411	27.66 (38.311)	20.04	2.12, 47.86	< 0.001
PTH (pg/mL)									
Baseline	860	43.3 (23.32)	39.3	28.9, 52.0	429	43.6 (21.22)	39.2	28.9, 54.0	0.66
% Change at Week 24	835	24.3 (55.35)	14.5	−9.4, 44.2	412	30.8 (50.83)	21.3	−3.8, 58.1	0.002
% Change at Week 48	822	26.1 (53.94)	13.0	−10.0, 51.5	414	33.4 (57.21)	23.5	−3.9, 59.6	0.011

bsAP = bone-specific alkaline phosphatase; CTX = C-type collagen sequence; OC = osteocalcin; P1NP = procollagen type 1 N-terminal propeptide; PTH = parathyroid hormone
% Change = Change from baseline at a postbaseline visit/baseline × 100%
a　P-values were from the 2-sided Wilcoxon rank sum test to compare the 2 treatment groups.
b　CTX test was done by beta-crosslaps assay.
Source: TAF Week 48 ISS, Tables 26.1, 26.2, 26.3, 26.4 and 26.5

2.1.5.1.6.2　　日本人集団

日本人集団について、骨の臨床検査パラメータ（CTX、P1NP、bsAP、OC、及び PTH）のベースラインからの変化率を投与群ごとに表 2.7.4 - 37 に示す。

日本人集団の TAF 群では、骨形成バイオマーカーの P1NP 及び bsAP のベースラインから Week 48 までの減少率（中央値）は小さく、また、骨形成バイオマーカーの OC の増加率（中央値）が小さかったことに示されるとおり、骨代謝マーカーへの影響は限定的であった。骨吸収バイオマーカーの CTX のベースラインから Week 48 までの変化率（中央値）に大きな変化はみられなかった。TDF 群では、4 つすべてのパラメータでベースラインからの変化率（中央値）が増加した。

日本人集団では PTH のベースラインからの変化率（中央値）の増加が両群でみられた。

非日本人集団及び全体集団における骨の臨床検査パラメータのベースラインからの変化率については、表 2.7.4 - 38 及び表 2.7.4 - 39 にそれぞれ示す。

表 2.7.4 - 37　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験 : 日本人集団におけるベースラインからWeek 24 及びWeek 48 までの骨バイオマーカーの変化率（安全性解析対象集団）

	Japan (N=73)							
	TAF 25 mg (N=56)				TDF 300 mg (N=17)			
	N	Mean (SD)	Median	Q1, Q3	N	Mean (SD)	Median	Q1, Q3
CTX (ng/mL)[a]								
Baseline	56	0.4 (0.16)	0.4	0.3, 0.5	17	0.3 (0.13)	0.3	0.2, 0.4
% Change at Week 24	56	−3.1 (34.35)	−7.5	−29.1, 12.7	17	54.6 (73.77)	27.6	15.9, 54.2
% Change at Week 48	52	10.9 (43.70)	0.0	−15.4, 26.4	17	56.3 (48.95)	45.7	27.8, 71.4
P1NP (ng/mL)								
Baseline	56	56.46 (22.343)	55.02	40.53, 66.54	17	45.49 (14.588)	45.99	34.64, 50.92
% Change at Week 24	56	−0.21 (28.272)	−2.59	−22.51, 10.66	17	22.72 (21.933)	23.13	10.84, 35.08
% Change at Week 48	53	−4.18 (27.435)	−7.14	−22.94, 13.37	17	20.85 (24.948)	23.68	1.85, 34.59
bsAP (µg/L)								
Baseline	56	16.69 (5.120)	15.62	13.27, 18.74	17	15.02 (2.641)	14.80	13.30, 16.21
% Change at Week 24	56	−6.53 (16.697)	−5.95	−18.21, 3.79	17	15.55 (26.818)	11.23	−3.51, 22.37
% Change at Week 48	54	−13.69 (16.426)	−16.79	−23.30, −3.47	17	13.79 (26.232)	8.38	−4.82, 34.47
OC (ng/mL)								
Baseline	56	19.23 (6.891)	18.93	13.78, 23.84	17	15.10 (4.556)	14.72	12.30, 16.64
% Change at Week 24	56	3.77 (22.169)	−2.57	−11.09, 12.41	17	23.20 (34.236)	16.28	2.09, 33.27
% Change at Week 48	52	7.08 (25.141)	3.31	−10.44, 18.16	17	28.43 (25.922)	27.64	8.85, 44.09
PTH (pg/mL)								
Baseline	56	56.4 (23.56)	51.2	40.7, 69.0	17	52.4 (19.42)	46.2	37.3, 65.3
% Change at Week 24	55	16.2 (34.82)	10.4	−4.4, 35.7	17	43.3 (58.45)	44.3	−0.8, 72.8
% Change at Week 48	54	29.3 (45.29)	29.4	-7.9, 52.4	17	25.7 (42.79)	9.8	3.9, 57.7

% Change = Change from baseline at a postbaseline visit/baseline * 100%
a　CTX test was done by beta-crosslaps assay.　Source: TAF Week 48 Japan ISS, Tables 25.1, 25.2, 25.3, 25.4, and 25.5

表 2.7.4 - 38　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験 : 非日本人集団におけるベースラインからWeek 24 及びWeek 48 までの骨バイオマーカーの変化率（安全性解析対象集団）

	Non-Japan (N=1225)							
	TAF 25 mg (N=810)				TDF 300 mg (N=415)			
	N	Mean (SD)	Median	Q1, Q3	N	Mean (SD)	Median	Q1, Q3
CTX (ng/mL)[a]								
Baseline	799	0.4 (0.25)	0.4	0.3, 0.5	412	0.4 (0.21)	0.4	0.3, 0.6
% Change at Week 24	774	4.0 (42.62)	−4.5	−20.2, 19.0	389	39.4 (55.93)	30.0	3.6, 59.2
% Change at Week 48	767	2.9 (46.30)	−4.7	−24.1, 19.2	398	40.9 (66.91)	29.2	1.9, 63.2
P1NP (ng/mL)								
Baseline	810	63.50 (36.429)	55.81	43.34, 73.07	413	63.25 (27.401)	59.15	44.17, 76.41
% Change at Week 24	785	−2.03 (30.068)	−6.24	−20.47, 11.45	398	25.99 (44.029)	18.09	−2.45, 46.18
% Change at Week 48	777	−5.24 (30.348)	−8.84	−24.82, 10.11	399	22.50 (41.607)	15.74	−4.35, 44.58
bsAP (µg/L)								
Baseline	805	17.28 (8.417)	15.40	12.57, 20.11	413	17.35 (6.846)	15.85	12.80, 20.29
% Change at Week 24	780	−3.05 (40.915)	−7.03	−18.50, 6.03	396	15.84 (33.969)	14.61	−2.87, 29.02
% Change at Week 48	771	−8.67 (36.544)	−12.13	−24.07, 1.14	399	10.24 (32.696)	7.39	−7.92, 25.48
OC (ng/mL)								
Baseline	802	20.61 (9.540)	18.69	14.64, 24.14	411	20.62 (7.853)	19.32	15.09, 24.82
% Change at Week 24	776	3.33 (23.736)	1.46	−10.88, 13.75	394	19.75 (32.144)	14.52	0.65, 33.90
% Change at Week 48	757	3.26 (25.892)	0.82	−12.14, 13.56	394	27.63 (38.779)	19.86	2.06, 47.86
PTH (pg/mL)								
Baseline	804	42.4 (23.04)	38.8	28.4, 50.7	412	43.2 (21.24)	39.0	28.7, 52.9
% Change at Week 24	780	24.8 (56.49)	14.7	−9.7, 44.4	395	30.3 (50.49)	20.1	−3.8, 57.4
% Change at Week 48	768	25.9 (54.51)	12.4	−10.3, 51.3	397	33.7 (57.76)	24.0	−3.9, 61.6

% Change = Change from baseline at a postbaseline visit/baseline * 100%
a　CTX test was done by beta-crosslaps assay.　Source: TAF Week 48 Japan ISS, Tables 25.1, 25.2, 25.3, 25.4, and 25.5

表 2.7.4 - 39　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験 : 全体集団におけるベースラインからWeek 24 及びWeek 48 までの骨バイオマーカーの変化率（安全性解析対象集団）

	Overall (N=1298)							
	TAF 25 mg (N=866)				TDF 300 mg (N=432)			
	N	Mean (SD)	Median	Q1, Q3	N	Mean (SD)	Median	Q1, Q3
CTX (ng/mL)[a]								
Baseline	855	0.4 (0.24)	0.4	0.3, 0.5	429	0.4 (0.21)	0.4	0.3, 0.5
% Change at Week 24	830	3.5 (42.13)	−4.8	−20.6, 18.6	406	40.0 (56.76)	29.9	4.8, 59.2
% Change at Week 48	819	3.4 (46.15)	−4.3	−24.0, 20.0	415	41.5 (66.30)	29.3	2.5, 64.3
P1NP (ng/mL)								
Baseline	866	63.04 (35.719)	55.51	42.88, 72.65	430	62.55 (27.222)	57.67	43.61, 75.33
% Change at Week 24	841	−1.91 (29.939)	−6.08	−20.83, 11.45	415	25.85 (43.336)	18.88	−2.37, 45.70
% Change at Week 48	830	−5.17 (30.156)	−8.80	−24.82, 10.45	416	22.43 (41.040)	16.09	−3.96, 44.27
bsAP (µg/L)								
Baseline	861	17.24 (8.242)	15.43	12.61, 19.94	430	17.26 (6.744)	15.83	12.80, 20.24
% Change at Week 24	836	−3.28 (39.760)	−7.00	−18.50, 5.51	413	15.82 (33.678)	14.58	−2.93, 28.86
% Change at Week 48	825	−9.00 (35.593)	−12.41	−24.02, 0.87	416	10.39 (32.439)	7.47	−7.86, 25.65
OC (ng/mL)								
Baseline	858	20.52 (9.393)	18.69	14.64, 24.14	428	20.40 (7.820)	18.97	14.96, 24.40
% Change at Week 24	832	3.36 (23.621)	1.35	−10.91, 13.65	411	19.89 (32.197)	14.56	0.79, 33.70
% Change at Week 48	809	3.50 (25.846)	0.91	−12.07, 13.92	411	27.66 (38.311)	20.04	2.12, 47.86
PTH (pg/mL)								
Baseline	860	43.3 (23.32)	39.3	28.9, 52.0	429	43.6 (21.22)	39.2	28.9, 54.0
% Change at Week 24	835	24.3 (55.35)	14.5	−9.4, 44.2	412	30.8 (50.83)	21.3	−3.8, 58.1
% Change at Week 48	822	26.1 (53.94)	13.0	−10.0, 51.5	414	33.4 (57.21)	23.5	−3.9, 59.6

Change = Change from baseline; % Change = Change from baseline at a postbaseline visit/baseline * 100%.
CTX test was done by beta-crosslaps assay.　Source: TAF Week 48 Japan ISS, Tables 25.1, 25.2, 25.3, 25.4, and 25.5

2.1.5.2　　腎に対する安全性

腎に対する安全性は GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験の各治験総括報告書に詳述した（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 11.2.4.2; m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 11.2.4.2）。

2.1.5.2.1　　腎に対する安全性の概要

TDF の使用で腎毒性がみられることから、血清クレアチニン増加及び eGFR の減少を含め、TAF 第 3 相試験安全性評価集団で腎の安全性を評価した。

日本人集団における腎に対する安全性の結果の概要を以下に示す。結果の詳細は、2.1.5.2.3 項～2.1.5.2.4 項、及び Japan-specific abbreviated CSR（GS-US-320-0108 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR, Section 7.2.4.2; GS-US-320-0110 Week 48 Japan-Specific Abbreviated CSR, Section 7.2.4.2）に記載した。

腎イベントの概要

TAF 第 3 相試験安全性評価集団では、いずれの投与群においても近位腎尿細管症（ファンコニー症候群を含む）及び腎不全は報告されなかった。TAF 第 3 相試験安全性評価集団では、試験中に腎関連の重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った腎関連の有害事象は認められなかった。TAF 群の 1 例に有害事象（Grade 2 の腎機能障害）による治験薬の用量調節が実施された。詳細を 2.1.5.2.3 項に示す。この事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

日本人集団では、腎関連の重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った腎関連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。

腎関連臨床検査パラメータの概要

血清クレアチニンの概要

血清クレアチニンのベースラインからの変化量は、α を制御した第三の安全性評価項目であった。

全体的に、TAF 群のベースラインからの血清クレアチニンの平均値の増加は、TDF 群と比較して小さかった。Week 48 のベースラインからの平均（標準偏差）変化量は TAF 群では 0.010 (0.1140) mg/dL、TDF 群では 0.024 (0.0974) mg/dL であった（p = 0.012）。Grade 1 以上の血清クレアチニン値異常は TAF 群の 6 例（0.7%）に報告されたが、いずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。6 例のうち 5 例は eGFR 減少を伴わない血清クレアチニンの増加であった。1 例は高血圧と糖尿病の病歴のある被験者で、複数回にわたって Grade 1 以上のクレアチニン増加と 50 mL/min

以下の eGFR 減少を示した。当該被験者については、2.1.5.2.3 項及び 2.1.5.2.4.1 項に詳述する。TDF 群の被験者には Grade 1 以上の血清クレアチニン増加は認められなかった。

日本人集団では、血清クレアチニンのベースラインから Week 48 までの平均（標準偏差）変化量は、TAF 群 0.006（0.0720）mg/dL、TDF 群 0.061（0.0938）mg/dL であった。Grade 1 以上の血清クレアチニン値異常はみられなかった。

推算糸球体ろ過率の概要

TAF 群の $eGFR_{CG}$ のベースラインからの減少量（中央値）は、TDF 群よりも有意に小さかった。Week 48 のベースラインからの変化量の中央値（Q1、Q3）は TAF 群−1.2（−8.4、7.5）mL/min、TDF 群−5.4（−12.0、3.0）mL/min であった（$p < 0.001$）。

慢性腎臓病疫学共同研究式（CKD-EPI）によって推定した eGFR の変化についての全体的な傾向は、Cockcroft-Gault 法で得られた結果と同様であった。ベースライン $eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ creatinine}$ の中央値（Q1、Q3）は、両群で同様であった。Week 48 の $eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ creatinine}$ のベースラインからの変化量の中央値（Q1、Q3）は TAF 群−1.2（−5.6、3.4）mL/min/1.73m^2、TDF 群−2.2（−7.0、2.0）mL/min/1.73m^2 であった（p=0.007）。

日本人集団では、$eGFR_{CG}$ のベースラインから Week 48 までの変化量の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群−1.5（−8.4、4.8）mL/min、TDF 群−9.0（−18.0、−6.0）mL/min であった。

日本人集団において、CKD-EPI クレアチニン式（$eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ creatinine}$）によって推定された eGFR の変化量の傾向は、CG 法で得られた結果と同様であった。$eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ creatinine}$ のベースラインから Week 48 までの変化量の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群−0.8（−5.3、2.9）mL/min/1.73 m^2、TDF 群−4.3（−9.2、−0.8）mL/min/1.73 m^2 であった。

確認された腎臨床検査値異常の概要

いずれかの確認された腎臨床検査値異常（すなわち、クレアチニンのベースラインからの増加が 0.5 mg/dL 以上、$eGFR_{CG}$ が 50 mL/min 未満、又はリンが 2 mg/dL 未満と定義、2.1.5.2.2 項参照）が認められた被験者数は少なかった（TAF 群 0.6%、5 例；TDF 群 1.6%、7 例）。ほとんどの場合は、散発性の一時的な異常で、処置なく回復した。

日本人集団でいずれかの腎臨床検査値異常（すなわち、クレアチニンのベースラインからの増加が 0.5 mg/dL 以上、又は $eGFR_{CG}$ が 50 mL/min 未満、もしくはリンが 2 mg/dL 未満と定義）が認められた被験者は、TAF 群で 1 例に認められ、TDF 群では認められなかった。

尿検査による蛋白尿の概要（ディップスティック）

治験期間中のディップスティック尿検査で 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、各群で同様であり、その多くは Grade 1 であった。

日本人集団では、二重盲検期のディップスティック尿検査で、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%（22/56 例）、TDF 群 23.5%（4/17 例）であった。そのほとんどが Grade 1 であった（TAF 群 20/22 例；TDF 群 3/4 例）。

定量的評価による蛋白尿の概要

定量的蛋白尿マーカーの 1 つである尿蛋白／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）は、両群間に有意差が認められた（表 2.7.4 - 44）。UPCR の変化率の中央値（Q1、Q3）は TAF 群 6.0（−31.0、57.6）%であり、TDF 群で 16.5（−21.6、72.4）%であった（p =0.010）。統計学的に有意ではないが、尿アルブミン／クレアチニン比（UACR）のベースラインからの変化率（中央値）は TAF 群が TDF 群と比較して低かった。UACR の変化率の中央値（Q1、Q3）は TAF 群 6.9（−25.8、46.7）%、TDF 群 12.2（−21.0、63.5）%であった（p =0.073）。TDF 群の 1 例で非重篤な有害事象として尿中アルブミン陽性が認められたが、関連性のある腎機能臨床検査値異常は報告されなかった。治験担当医師はこの事象を治験薬と関連ありと判断したが、治験薬の投与中止には至らなかった。

日本人集団では、尿蛋白／クレアチニン比（UPCR）のベースラインから Week 48 までの変化率の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群 6.0%（−25.0%、45.5%）、TDF 群 28.0%（−14.6%、106.6%）であった。Week 48 での尿アルブミン／クレアチニン比（UACR）の変化率の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群 8.3%（−19.6%、34.8%）、TDF 群 8.0%（−45.6%、28.0%）であった。

腎バイオマーカーの概要

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（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（中央値）は、TAF 群が TDF 群よりも小さかった（Week 24 及び Week 48 の 2 群間差はいずれも $p < 0.001$）。Week 48 の近位尿細管機能障害の他のマーカーである FEUA（尿酸排泄分画：fractional excretion of uric acid）のベースラインからの変化量（中央値）は、TAF 群の方が TDF 群よりも臨床的に好ましい変化がみられ、TDF 群との間に有意差が認められた（Week 24：p=0.005、Week 48：p=0.001）。一方、尿細管リン酸塩最大再吸収率（TmP/GFR）の変化量（中央値）は、Week 24 及び Week 48 で両群間に差は認められなかった。

日本人集団では、レチノール結合蛋白（RBP）／クレアチニン比のベースラインから Week 48 までの変化率の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群−1.9%（−21.5%、18.8%）、TDF 群 19.6%（−5.9%、65.8%）であった。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 までの変化率の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群−0.1%（−26.3%、32.3%）、TDF 群 53.2%（17.1%、90.0%）であった。

2.1.5.2.2　　方法

腎安全性の包括的な評価を行うため、SOC「腎および尿路障害」及び SOC「臨床検査」の HLT「腎機能検査」で臨床的に重要な有害事象（重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象）が認められた被験者の関連データすべてに対して詳細な評価を実施した。

血清クレアチニンの Week 48 のベースラインからの変化及び Week 48 までの尿検査（ディップスティック）による蛋白尿を投与群ごとに要約した。

推算糸球体ろ過率を、Cockcroft-Gault 式及び Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 式を使用して計算した（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Appendix 16.1.9 及び m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Appendix 16.1.9）。

近位尿細管細胞での TFV による既知の腎毒性の特徴を考慮し、尿細管性蛋白尿を尿中 RBP／クレアチニン比及び尿中 β2 ミクログロブリン／クレアチニン比により評価した。

腎異常の確認の定義は、確認されたベースラインからのクレアチニンの増加が 0.5 mg/dL 以上、$eGFR_{CG}$ が 50 mL/min 未満、又はリンが 2 mg/dL 未満であることとした。

無症候性近位腎尿細管症を発症している特定の症例を確認するための一般的に認められた検査値の基準はない。抗レトロウイルス薬で未治療及びウイルス学的に抑制されている既治療の HIV 感染患者を対象とした E/C/F/TDF の臨床試験において、血清クレアチニンの増加が確認され、なおかつ尿細管機能障害の 3 つのマーカーのうち 2 つで増加が認められた被験者が臨床評価のために特定された。現行のプログラムでもクレアチニン及び尿細管機能障害に対して同様の閾値が使用されているが、その定義は広げられ、無症状の尿細管症は以下の 4 つの腎パラメータ（血清クレアチニン及び尿細管機能障害の 3 つのマーカー）のうちのいずれか 2 つで次のような異常が認められることとして定義されている。

- 血清クレアチニンがベースラインから 0.40 mg/dL 以上増加
- 蛋白尿のグレードがベースラインから 2 以上増加
- 低リン酸血症のグレードがベースラインから 1 以上増加
- 尿糖がベースラインから 1 グレード以上増加し、かつ血清グルコースが 100 mg/dL 以下（正常血糖性糖尿）

確認された腎異常を除き、確認された臨床検査値異常の定義は、ベースライン後の測定で 2 回連続して異常値が観察されること又は治験薬の投与中止後 1 つの測定値に異常が認められることとした。この潜在的な無症候性近位腎尿細管症の定義は、未治療の HIV 感染患者を対象に E/C/F/TAF と E/C/F/TDF を比較した第 3 相試験 GS-US-292-0104 及び GS-US-292-0111 で使用された定義と同じである。

2.1.5.2.3　　腎イベント

2.1.5.2.3.1　　全体集団

いずれの試験（GS-US-320-0108 試験又は GS-US-320-0110 試験）においても、試験中に腎関連の重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った腎関連の有害事象を発現した被験者は認められ

なかった。全体で TAF 群の 2 例が腎関連の有害事象を発現した。TAF 群の 1 例は Grade 2 の腎機能障害と Grade 2 の糖尿病を同時に発現したため、治験薬を隔日投与に減量された。これらの事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され、腎機能障害が回復した後、投与量は 1 日 1 回に変更された。別の TAF 群の 1 例は治験薬の投与中止から 2 日後に急性腎不全の重篤な有害事象を発現した。腎機能障害及び糖尿病の事象は、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 例は、治験薬の投与中止から 2 日後に急性腎不全の重篤な有害事象を発現した。これら 2 例の詳細を以下に示す。

- 被験者番号　116*　は、5[redacted]歳アジア人男性で、米国で登録された。当該被験者には関連する病歴として高血圧及び糖尿病があり、$eGFR_{CG}$ 50 mL/min 未満（ベースライン：62.8 mL/min；Week 44：43.6 mL/min）が確認され、また、血清クレアチニンのベースラインから 0.5 mg/dL 以上の増加が確認された（ベースライン：1.28 mg/dL；Week 44：1.82 mg/dL）。Week 72 には $eGFR_{CG}$ とクレアチニン値はいずれもベースライン近くまで回復した（$eGFR_{CG}$：62.7 mL/min；血清クレアチニン：1.31 mg/dL）（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Listing 8）。Week 46 から約 46 週間、治験薬は隔日投与に減量され、1 日 1 回投与に戻された。治験担当医師は、腎機能障害及び糖尿病の事象を治験薬と関連なしと判断した。いずれの事象も継続中として報告された（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR、Section 11.2.4.2.1）。
- 被験者番号　049*　は、5[redacted]歳のアジア人女性で、インドで登録された。重篤な有害事象として下気道感染、昏睡、誤嚥性肺炎、敗血症、肝性脳症、急性腎不全、呼吸不全及び心肺停止を発現した。データベース固定後、治験担当医師は、被験者は昏睡により治験薬投与を中止し、治験薬の最終投与 3 日後に心肺停止で死亡したことを明らかにした。被験者の死亡後 H1N1 インフルエンザ検査の結果を受領した。治験担当医師はいずれの事象も治験薬と関連なしと判断した。急性腎不全の発現時点での $eGFR_{CG}$ は 49.8 mL/min（ベースライン：61.2 mL/min）、血清クレアチニンは基準範囲内であった（m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 11.2.4.2.1）。当該被験者の叙述を治験総括報告書に示す（m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 CSR, Section 15.2）。

近位腎尿細管症（ファンコニー症候群を含む）を報告した被験者は認められなかった。また、腎不全の有害事象を発現した被験者も認められなかった（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 7）。

2.1.5.2.3.2　日本人集団

日本人集団では、試験中に腎関連の重篤な有害事象、又は治験薬投与中止に至った腎関連の有害事象を発現した被験者は認められなかった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Tables 14 及び 16）。

日本人集団では、近位腎尿細管症（ファンコニー症候群を含む）が発現した被験者はおらず、また、有害事象として腎機能障害、腎不全、又は急性腎不全を発現した被験者もいなかった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS, Table 6; GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 20; GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 20）。

* 新薬承認情報提供時に置換え

2.1.5.2.4　　腎関連の臨床検査パラメータ

2.1.5.2.4.1　　血清クレアチニン

2.1.5.2.4.1.1　　全体集団

血清クレアチニンのベースラインからの変化量は、α を制御した第三の安全性評価項目であった。

全体として、血清クレアチニンのベースラインからの増加は、TAF 群が TDF 群よりも小さかった（図 2.7.4 - 3）。ベースライン時の血清クレアチニンの平均値（標準偏差）は、両群で同様であった［TAF 群 0.814（0.1723）mg/dL ; TDF 0.827 群（0.1613）mg/dL］（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 31.2）。Week 48 のベースラインからの平均（標準偏差）変化量は、TAF 群 0.010（0.1140）mg/dL、TDF 群 0.024（0.0974）mg/dL であった（p = 0.012）。

欠損値の補完に LOCF を用いた解析の結果も測定値に基づく結果と同様であった（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS、Table 31.1）。追加解析の概要を 5.1.5 項に示す。血清クレアチニンのベースラインからの変化量について、ベースライン時の HBV DNA 量の高値又は低値でサブグループ解析した結果は一致していた。

Grade 1 以上の血清クレアチニン異常値は、TAF 群の 6 例（0.7%）の被験者で報告された（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 19）。報告された血清クレアチニン異常値を以下に示す。

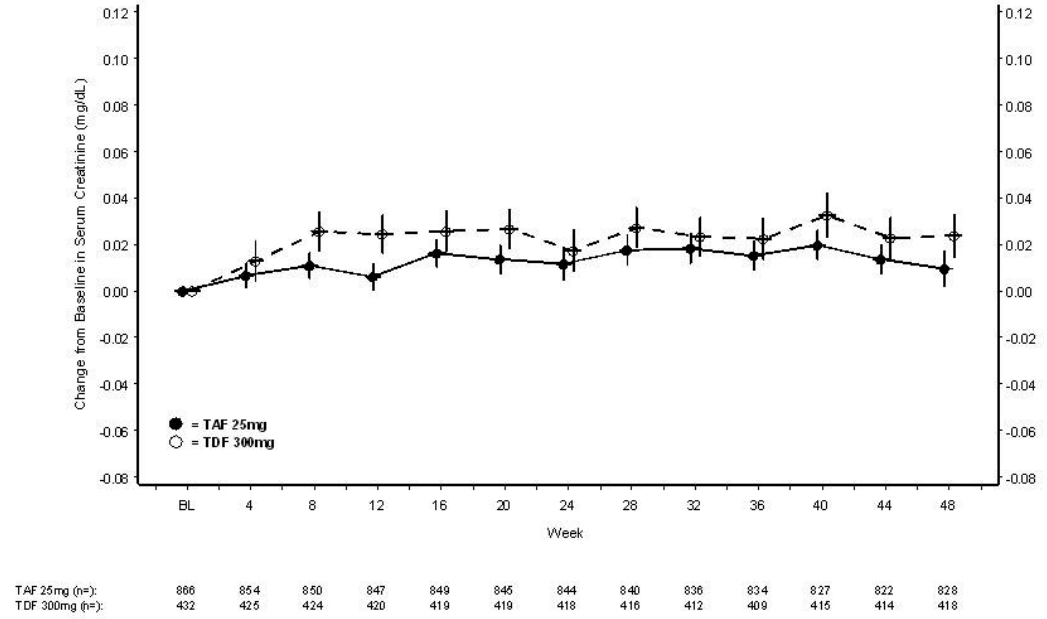
- 被験者番号　117*　で、Day 275 に散発性の Grade 1 の血清クレアチニン増加（1.59 mg/dL）が認められ、その時点の $eGFR_{CG}$ は 51.6 mL/min であった。5 日後の再検査時に血清クレアチニン値は基準範囲内に回復していた（1.03 mg/dL）。$eGFR_{CG}$ は 50 mL/min 未満にならなかった。
- 被験者番号　116*　は複数回にわたり Grade 1 以上のクレアチニン値を示し（範囲 : 1.53～2.00 mg/dL）、その時点の $eGFR_{CG}$ は 50 mL/min 未満（範囲：39.1～47.3 mL/min）であった。当該被験者には高血圧と糖尿の病歴があった。詳細を 2.1.5.2.3 項に示す。
- 被験者番号　118*　で、Day 85 に散発性の Grade 1 の血清クレアチニン増加（1.55 mg/dL）が認められ、その時点の $eGFR_{CG}$ は 73.8 mL/min であった。次の来院時（Day 113）に血清クレアチニンは基準範囲内に回復していた（1.50 mg/dL）。$eGFR_{CG}$ は 50 mL/min 未満にならなかった。
- 被験者番号　119*　で、Day 283 に散発性の Grade 1 の血清クレアチニン増加（1.72 mg/dL）が認められ、その時点の $eGFR_{CG}$ は 35.4 mL/min であった。7 日後の再検査時に血清クレアチニン及び $eGFR_{CG}$ はそれぞれ基準範囲内に回復していた（それぞれ 0.84 mg/dL 及び 73.2 mL/min）.
- 被験者番号　120*　で、Day 169 に散発性の Grade 2 の血清クレアチニン増加（2.50 mg/dL）が認められ、その時点の $eGFR_{CG}$ は 42.0 mL/min であった。11 日後の再検査時に血清クレアチニン及び $eGFR_{CG}$ はそれぞれ基準範囲内に回復していた（それぞれ 0.81 mg/dL 及び 127.8 mL/min）。

* 新薬承認情報提供時に置換え

- 被験者番号　121*　で、Day 337 に散発性の Grade 2 の血清クレアチニン増加（2.70 mg/dL）が認められ、その時点の $eGFR_{CG}$ は 28.2 mL/min であった。5 日後の再検査時に血清クレアチニン及び $eGFR_{CG}$ はそれぞれ基準範囲内に回復していた（それぞれ 0.79 mg/dL 及び 96.6 mL/min）。

TDF 群には Grade 1 以上の血清クレアチニン増加は認められなかった。散発性の Grade 1 以上の血清クレアチニン増加が認められた TAF 群の 5 例における増加の原因は不明である。

図 2.7.4 - 3　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：TAF第 3 相安全性解析対象集団における血清クレアチニンのベースラインからの各来院時までの変化量の平均値（95%信頼区間）（測定値；安全性解析対象集団）



Source: TAF Week 48 ISS, Figure 5.2

2.1.5.2.4.1.2　　日本人集団

日本人集団では、ベースライン時の血清クレアチニンの平均値（標準偏差）は、TAF 群 0.781（0.1512）mg/dL、TDF 群 0.754（0.1085）mg/dL であった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 27.2）。ベースラインから Week 48 までの平均（標準偏差）変化量は、TAF 群 0.006 (0.0720) mg/dL、TDF 群 0.061 (0.0938) mg/dL であった。

日本人集団の LOCF を用いて欠測値を補完した解析の結果も測定値に基づく結果と同様であった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 27.1）。

日本人集団では、いずれに群でも Grade 1 以上の血清クレアチニン値異常はみられなかった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 18）。

非日本人集団及び全体集団における血清クレアチニン値については、m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 27.2 に示した。

* 新薬承認情報提供時に置換え

さらに、5.2.2.2 項に要約した追加解析を実施し、東アジア集団での血清クレアチニンのベースラインから Week 48 までの平均変化量を示した（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS、Request 7804 Table 5.3）。東アジア集団での血清クレアチニンのベースラインから Week 48 までの平均（標準偏差）変化量は、TAF 群 0.016（0.1315）mg/dL、TDF 群 0.029（0.0912）mg/dL であった。

2.1.5.2.4.2　推算糸球体ろ過量

2.1.5.2.4.2.1　全体集団

$eGFR_{CG}$ のベースラインからの変化を表 2.7.4 - 40 及び図 2.7.4 - 4 に示す。全体として、$eGFR_{CG}$ ベースラインからの減少（中央値）は TAF 群が TDF 群よりも有意に小さかった。ベースライン時の $eGFR_{CG}$ の中央値（Q1、Q3）は、両群で同様であった。Week 48 のベースラインからの変化量の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群−1.2（−8.4、7.5）mL/min、TDF 群−5.4（−12.0、3.0）mL/min であった（$p < 0.001$）。

CKD-EPI 式によって計算された eGFR は Cockcroft-Gault 式で計算された eGFR よりもわずかに低値であった。このことは、CKD-EPI 式では Cockcroft-Gault 式とは異なり、体表面積 1.73 m^2 により結果を補正することから予想できる{21869}。CKD-EPI 式によって推定された eGFR の変化についての全体的な傾向は、Cockcroft-Gault 法で得られた結果と同様であった。ベースライン時の $eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ creatinine}$ の中央値（Q1, Q3）は両群で同様であった（表 2.7.4 - 40）。Week 48 の $eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ creatinine}$ のベースラインからの変化量の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群−1.2 (−5.6、3.4) mL/min/1.73m^2 であり、TDF 群−2.2 (−7.0、2.0) mL/min/1.73m^2 であった（p=0.007）。

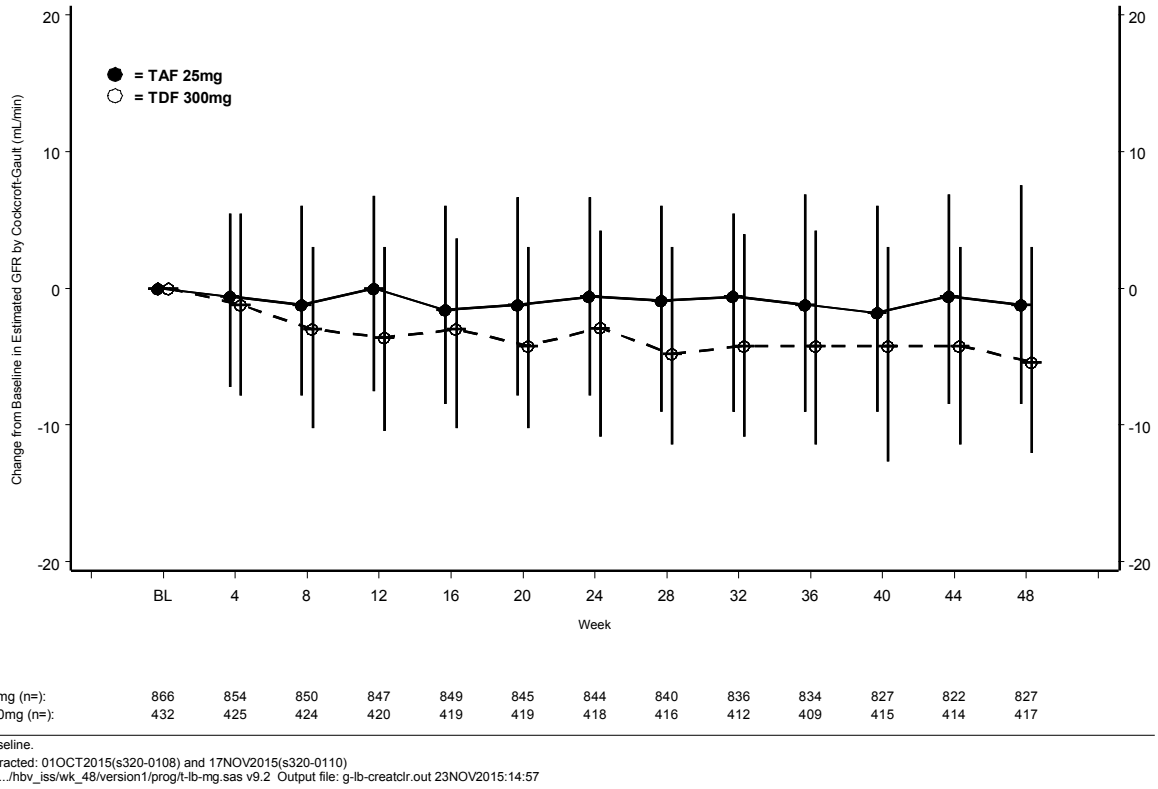
追加解析の概要を 5.1.5 項に示す。eGFR のベースラインからの変化量について、ベースライン時の HBV DNA 量の高値又は低値でサブグループ解析した結果は一致していた。

表 2.7.4 - 40　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：Week 24 及びWeek 48 におけるeGFRのベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

	TAF 25 mg (N = 866)			TDF 300 mg (N = 432)			
	N	Median	Q1, Q3	N	Median	Q1, Q3	P-Value[a]
$eGFR_{CG}$ (mL/min)							
Baseline	866	106.2	91.0, 125.4	432	104.5	89.9, 123.5	0.14
Change at Week 24	844	−0.6	−7.8, 6.6	418	−2.9	−10.8, 4.2	0.001
Change at Week 48	827	−1.2	−8.4, 7.5	417	−5.4	−12.0, 3.0	< 0.001
$eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ creatinine}$ (mL/min/1.73m^2)							
Baseline	866	106.5	96.0, 116.3	432	105.0	93.6, 113.9	0.045
Change at Week 24	844	−0.9	−5.2, 3.2	418	−1.4	−5.9, 2.7	0.25
Change at Week 48	828	−1.2	−5.6, 3.4	418	−2.2	−7.0, 2.0	0.007

Change = Change from baseline
a　P-values were from the 2-sided Wilcoxon rank sum test to compare the 2 treatment groups.
Source: TAF Week 48 ISS, Tables 32.1 and 32.2

図 2.7.4 - 4　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験: TAF第 3 相安全性評価集団におけるeGFR$_{CG}$ (mL/min)のベースラインからの変化量の中央値（Q1, Q3）の推移（安全性解析対象集団）



Source: TAF Week 48 ISS, Figure 6.1

2.1.5.2.4.2.2　　日本人集団

日本人集団での $eGFR_{CG}$ 及び $eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ creatinine}$ のベースラインからの変化量を投与群ごとに表 2.7.4 - 41 に示す。

日本人集団での $eGFR_{CG}$ のベースライン時の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群 102.6 (89.1、123.6) mL/min、TDF 群 104.4 (87.0、126.6) mL/min であった。Week 48 のベースラインからの変化量の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群−1.5 (−8.4、4.8) mL/min、TDF 群−9.0 (−18.0、−6.0) mL/min であった。

日本人集団において、CKD-EPI 式を用いて推定された eGFR のベースラインからの変化量にみられた傾向は、CG 法に基づく結果と同様であった。$eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ creatinine}$ 式では、体表面積を 1.73 m^2 として標準化された結果が示される{28340}。$eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ creatinine}$ のベースライン時の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群 107.5 (101.6、112.1) mL/min/1.73 m^2、TDF 群 111.3 (104.5、112.3) mL/min/1.73 m^2 であった。Week 48 のベースラインからの変化量の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群−0.8 (−5.3、2.9) mL/min/1.73 m^2、TDF 群−4.3 (−9.2、−0.8) mL/min/1.73 m^2 であった。

非日本人集団及び全体集団における $eGFR_{CG}$ 及び $eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ creatinine}$ のベースラインからの変化量については、表 2.7.4 - 42 及び表 2.7.4 - 43 に示す。

さらに、5.2.2.2 項に要約した追加解析を実施し、東アジア集団での $eGFR_{CG}$ のベースラインから Week 48 までの変化量（中央値）を示した（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Request 7804 Tables 5.4）。東アジア集団での $eGFR_{CG}$ のベースラインから Week 48 までの変化量の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群−2.4 (−8.4、6.0) mL/min、及び TDF 群−6.6 (−13.2、1.2) mL/min であった（$p < 0.001$）。

表 2.7.4 - 41　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：日本人集団におけるWeek 24 及びWeek 48 のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

	Japan (N=73)					
	TAF 25 mg (N=56)			TDF 300 mg (N=17)		
	N	Median	Q1, Q3	N	Median	Q1, Q3
$eGFR_{CG}$ (mL/min)						
Baseline	56	102.6	89.1, 123.6	17	104.4	87.0, 126.6
Change at Week 24	56	−0.6	−6.0, 5.7	17	−6.6	−12.6, 0.0
Change at Week 48	54	−1.5	−8.4, 4.8	17	−9.0	−18.0, −6.0
$eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ creatinine}$ (mL/min/1.73 m^2)						
Baseline	56	107.5	101.6, 112.1	17	111.3	104.5, 112.3
Change at Week 24	56	−0.5	−6.6, 3.7	17	−1.8	−5.4, 0.0
Change at Week 48	54	−0.8	−5.3, 2.9	17	−4.3	−9.2, −0.8

Change = Change from baseline
Source: TAF Week 48 Japan ISS, Tables 28.1 and 28.2

表 2.7.4 - 42　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：非日本人集団におけるWeek 24 及びWeek 48 のeGFRのベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

	Non-Japan (N=1225)					
	TAF 25 mg (N=810)			TDF 300 mg (N=415)		
	N	Median	Q1, Q3	N	Median	Q1, Q3
$eGFR_{CG}$ (mL/min)						
Baseline	810	106.4	91.0, 126.0	415	104.5	90.0, 123.3
Change at Week 24	788	−0.6	−7.8, 7.1	401	−2.4	−10.7, 4.8
Change at Week 48	773	−1.1	−8.4, 7.8	400	−4.8	−12.0, 3.0
$eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ creatinine}$ (mL/min/1.73 m^2)						
Baseline	810	106.2	95.6, 116.9	415	104.8	93.3, 114.1
Change at Week 24	788	−0.9	−5.1, 3.2	401	−1.4	−5.9, 2.9
Change at Week 48	774	−1.3	−5.6, 3.4	401	−2.1	−6.8, 2.2

Change = Change from baseline
Source: TAF Week 48 Japan ISS, Tables 28.1 and 28.2

表 2.7.4 - 43　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：全体集団におけるWeek 24 及びWeek 48 のeGFRのベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

	Overall (N=1298)					
	TAF 25 mg (N=866)			TDF 300 mg (N=432)		
	N	Median	Q1, Q3	N	Median	Q1, Q3
$eGFR_{CG}$ (mL/min)						
Baseline	866	106.2	91.0, 125.4	432	104.5	89.9, 123.5
Change at Week 24	844	−0.6	−7.8, 6.6	418	−2.9	−10.8, 4.2
Change at Week 48	827	−1.2	−8.4, 7.5	417	−5.4	−12.0, 3.0
$eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ creatinine}$ (mL/min/1.73 m^2)						
Baseline	866	106.5	96.0, 116.3	432	105.0	93.6, 113.9
Change at Week 24	844	−0.9	−5.2, 3.2	418	−1.4	−5.9, 2.7
Change at Week 48	828	−1.2	−5.6, 3.4	418	−2.2	−7.0, 2.0

Change = Change from baseline
Source: TAF Week 48 Japan ISS, Tables 28.1 and 28.2

2.1.5.2.4.3　治療下で発現した尿検査（ディップスティック）による蛋白尿

2.1.5.2.4.3.1　全体集団

治験中のディップスティック尿検査で、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同様であった。［TAF 群 24.7%（212/859 例）；TDF 群 21.4%（91/426 例）；p = 0.26］。その多くは Grade 1 であった（TAF 群 189/859 例；TDF 群 74/426 例；m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 33）。

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認められたが、いずれも重症度は Grade 1 であった（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 7 及び Table 12）。蛋白尿の有害事象は、TAF 群の 2 例に関しては治験担当医師により治験薬と関連ありと判断されたが、治験薬投与に関する処置なく 2 週間以内に回復した（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 11）。

2.1.5.2.4.3.2　日本人集団

日本人集団のうち、二重盲検期にディップスティック尿検査で Grade 1 以上の蛋白尿が少なくとも 1 回認められた被験者の割合は、TAF 群 39.3%（22/56 例）、TDF 群 23.5%（4/17 例）であった。そのほとんどが Grade 1 であった（TAF 群 20/22 例；TDF 群 3/4 例）（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 29）。

日本人集団では蛋白尿の有害事象が発現した被験者は認められなかった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 6）。

非日本人集団及び全体集団において、ディップスティック尿検査で Grade 1 以上の蛋白尿が認められた被験者の割合については、m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 29 に示した。

2.1.5.2.4.4　定量的評価による蛋白尿

2.1.5.2.4.4.1　全体集団

蛋白尿の定量的マーカーの 1 つである UPCR について、Week 48 のベースラインからの変化率（中央値）に両群間で有意差が認められた（表 2.7.4 - 44）。UPCR の変化率の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群 6.0（−31.0、57.6）%、TDF 群 16.5（−21.6、72.4）%であった（p = 0.010）。統計学的な有意差はなかったものの、UACR のベースラインからの変化率（中央値）は TAF 群が TDF 群よりも小さかった。UACR の変化率の中央値（Q1、Q3）は TAF 群 6.9（−25.8, 46.7）%、TDF 群 12.2（−21.0, 63.5）%であった（p = 0.073）。

TDF 群の 1 例に非重篤な有害事象として尿中アルブミン陽性が認められた（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 7）。関連する腎機能臨床検査値異常は認められず、UACR は Week 12 を除くすべての時点で 30 mg/g 未満であった。治験担当医師は当該事象を治験薬と関連ありと判断したが、治験薬の投与中止には至らなかった（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 11.2.4.2.2.4）。

表 2.7.4 - 44　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：TAF第 3 相安全性評価集団におけるWeek 48 の腎バイオマーカー／尿クレアチニン比（安全性解析対象集団）

Parameter	Median Percentage Change (%) (Q1, Q3)		P-Value[a]
	TAF 25 mg (N = 866)	TDF 300 mg (N = 432)	
UPCR (mg/g)	6.0 (−31.0, 57.6)	16.5 (−21.6, 72.4)	0.010
UACR (mg/g)	6.9 (−25.8, 46.7)	12.2 (−21.0, 63.5)	0.073
Urine RBP to Urine Creatinine Ratio (µg/g)	−0.3 (−23.2, 33.3)	25.1 (−7.9, 73.2)	< 0.001
Urine Beta-2-Microglobulin to Creatinine Ratio (µg/g)	−3.5 (−34.3, 32.0)	37.9 (−4.6, 152.4)	< 0.001

UACR = urine albumin to creatinine ratio; UPCR = urine protein to creatinine ratio
% Change = Change from baseline at a postbaseline visit/baseline × 100%.
a　P-values were from the 2-sided Wilcoxon rank sum test to compare the 2 treatment groups.
Source: TAF Week 48 ISS, Tables 34.1, 34.2, 34.3, and 34.4

2.1.5.2.4.4.2　日本人集団

腎バイオマーカーのベースラインからの変化量を被験者集団別及び投与群別に表 2.7.4 - 45 に示す。

日本人集団での尿蛋白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（Q1、Q3）は、TAF 群 6.0%（−25.0%、45.5%）、TDF 群 28.0%（−14.6%、106.6%）であった。尿蛋白の定量的マーカーである UACR のベースラインから Week 48 までの変化率の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群 8.3%（−19.6%、34.8%）、TDF 群 8.0%（−45.6%、28.0%）であった。

非日本人集団及び全体集団の腎バイオマーカーのベースラインからの変化率（中央値）については、表 2.7.4 - 45 に示す。

表 2.7.4 - 45　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：Week 48 の腎バイオマーカーの尿クレアチニン比（被験者集団別、安全性解析対象集団）

	Japan (N=73)				Non-Japan (N=1225)				Overall (N=1298)			
	TAF 25 mg (N=56)		TDF 300 mg (N=17)		TAF 25 mg (N=810)		TDF 300 mg (N=415)		TAF 25 mg (N=866)		TDF 300 mg (N=432)	
Parameter	**N**	**Median Change (%) (Q1, Q3)**	**N**	**Median Change (%) (Q1, Q3)**	**N**	**Median Change (%) (Q1, Q3)**	**N**	**Median Change (%) (Q1, Q3)**	**N**	**Median Change (%) (Q1, Q3)**	**N**	**Median Change (%) (Q1, Q3)**
UPCR (mg/g)	53	6.0 (−25.0, 45.5)	17	28.0 (−14.6, 106.6)	774	6.1 (−31.5, 57.6)	397	16.3 (−22.2, 70.9)	827	6.0 (−31.0, 57.6)	414	16.5 (−21.6, 72.4)
UACR (mg/g)	53	8.3 (−19.6, 34.8)	17	8.0 (−45.6, 28.0)	775	6.7 (−26.0, 48.9)	399	12.8 (−20.0, 66.0)	828	6.9 (−25.8, 46.7)	416	12.2 (−21.0, 63.5)
Urine RBP to Creatinine Ratio (µg/g)	53	−1.9 (−21.5, 18.8)	17	19.6 (−5.9, 65.8)	774	0.7 (−23.2, 34.0)	397	25.4 (−7.9, 73.2)	827	−0.3 (−23.2, 33.3)	414	25.1 (−7.9, 73.2)
Urine Beta-2-microglobulin to Creatinine Ratio (µg/g)	50	−0.1 (−26.3, 32.3)	17	53.2 (17.1, 90.0)	770	−3.8 (−34.8, 31.8)	395	35.4 (−5.6, 159.5)	820	−3.5 (−34.3, 32.0)	412	37.9 (−4.6, 152.4)

% Change = Change from baseline at a postbaseline visit/baseline * 100%
Source: TAF Week 48 Japan ISS, Tables 30.1, 30.2, 30.3, and 30.4

2.1.5.2.4.5　尿中レチノール結合蛋白／クレアチニン比及びβ2 ミクログロブリン／クレアチニン比

2.1.5.2.4.5.1　全体集団

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／クレアチニン比に関するベースラインからの変化率（中央値）は、TAF 群が TDF 群よりも小さかった（Week 24 及び Week 48 のいずれも群間差 $p < 0.001$）（表 2.7.4 - 44、m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 34.1 及び 34.2）。

2.1.5.2.4.5.2　日本人集団

近位尿細管機能障害のマーカーである RBP とクレアチニンの比及び β2 ミクログロブリンとクレアチニンの比に関するベースラインからの変化率（中央値）を被験者集団別及び投与群別に表 2.7.4 - 45 に示す。

日本人集団での RBP／クレアチニン比のベースラインから Week 48 までの変化率の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群−1.9%（−21.5%、18.8%）、TDF 群 19.6%（−5.9%、65.8%）であった。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 までの変化率の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群−0.1%（−26.3%、32.3%）、TDF 群 53.2%（17.1%、90.0%）であった。

非日本人集団及び全体集団における近位尿細管機能障害のマーカーのベースラインからの変化率（中央値）については、表 2.7.4 - 45 に示す。

2.1.5.2.4.6　確認された腎異常

2.1.5.2.4.6.1　全体集団

全体として、確認された腎機能臨床検査値異常が認められた被験者は少数であった（TAF 群 0.6%、5 例 ; TDF 群 1.6%、7 例 ; $p = 0.12$、m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 30）。TDF 群の 5 例で $eGFR_{CG}$ が 50 mL/min 未満であることが確認された。TAF 群の 1 例で Week44 に $eGFR_{CG}$ が 50 mL/min 未満であることが確認され、Week 44 のクレアチニンがベースラインから 0.5 mg/dL 以上増加し、Week 48 に $eGFR_{CG}$ が 50 mL/min 未満であることが確認されたが、これは非重篤な Grade 2 の有害事象である腎機能障害に関連していた。本事象により、治験薬は隔日投与に減量された。当該被験者の詳細は 2.1.5.2.3 項に示した。6 例（TAF 群 0.5%、4 例 ; TDF 群 0.5%、2 例）でリンが 2 mg/dL 未満であることが確認されたが、いずれも散発性かつ一過性の所見で、処置なく回復した。

2.1.5.2.4.6.2　日本人集団

日本人集団において、確認された腎臨床検査値異常が認められた被験者は TAF 群の 1 例であり、TDF 群では認められなかった（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS、Listing 8）。被験者 09113-5013 は、Week 28 から Week 36 にリンが 2 mg/dL 未満であることが確認されたが、処置なく回復した。

2.1.5.2.4.7　その他の腎バイオマーカー

2.1.5.2.4.7.1　全体集団

その他の腎バイオマーカーには、近位腎尿細管機能のマーカーである FEUA、腎のリン酸処理の指標である TmP/GFR、及びリン排泄分画（$FEPO_4$）を含めた。

Week 48 の FEUA のベースラインからの変化量の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群と TDF 群との間に有意差が認められ、TAF 群で臨床的に好ましい結果であった［TAF 群 0.0%（−1.6%、1.5%）、TDF 群 0.5%（−1.1%、2.0%）；p = 0.001、m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 38］。

Week 48 の TmP/GFR のベースラインからの変化量の中央値（Q1、Q3）には両群間に差は認められなかった［TAF 群−0.2 mg/dL（−0.6 mg/dL、0.3 mg/dL）、TDF 群−0.1 mg/dL（−0.6 mg/dL、0.3 mg/dL）；p = 0.16、m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 36］。

$FEPO_4$ の中央値（Q1、Q3）は、両群ともベースラインから Week 48 までの変化で増加が認められた［TAF 群 1.1%（−1.4%、3.8%）; TDF 群 1.0%（−2.0%、4.1%）、p = 0.43、m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 37］。

2.1.5.2.4.7.2　日本人集団

その他の腎バイオマーカーについて、日本人集団に特化したデータはない。

2.1.5.2.4.8　無症候性近位腎尿細管症のマーカー

2.1.5.2.4.8.1　全体集団

確認された臨床検査値異常の定義は、ベースライン後の測定で 2 回連続して異常値が観察されること又は理由を問わず治験薬の投与中止後に 1 つの測定値に異常が認められることとした。この潜在的な無症候性近位腎尿細管症の定義は、未治療の HIV 感染患者を対象として E/C/F/TAF と E/C/F/TDF を比較した第 3 相試験 GS-US-292-0104 及び GS-US-292-0111 で使用された定義と同じである（2.1.5.2.2 項）。

これらの条件に合致した被験者はいずれの投与群でも認められなかった。

2.1.5.2.4.8.2　日本人集団

日本人集団では、無症候性近位腎尿細管症のマーカーの定義を満たした被験者は認められなかった。

2.1.5.3　眼安全性

イヌで実施した 9 ヵ月毒性試験において、TAF の最高用量（12～18 mg/kg）を投与した一部の動物で後部ぶどう膜に軽微な単核球浸潤が認められたが、全身の衰弱に伴い二次的に発現したものと判断された。この所見は、低用量を投与した動物では認められず、他の動物試験では確認さ

れなかった。この非臨床所見は、はるかに低い用量を用いたヒトでは観察されておらず、臨床試験でも後部ぶどう膜炎に関する報告はない。

TAF 第 3 相試験安全性評価集団において、眼障害は稀であり、投与群間で同様であった。後部ぶどう膜炎が示唆された例はなく、治験薬の投与中止に至るものはなかった。TAF 群の 1 例で重篤な有害事象である眼障害（網膜剥離）が確認されたが、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

2.1.5.3.1　　方法

治験薬を 1 回以上投与された被験者で報告された目に関する有害事象を、SOC の眼障害を使用する解析に含めた。有害事象を検出する追加の解析を実施し、報告された症状が後部ぶどう膜炎を示す可能性があるかを検討した。その方法として、非特異性眼障害の基本語のサブセットを選択し、包括的な評価を行うため、外部の眼科医がその用語リストの審査及び編集を行った。

2.1.5.3.2　　結果

2.1.5.3.2.1　　全体集団

TAF 第 3 相試験安全性評価集団における SOC「眼障害」の有害事象の割合は、両群で同様であった（TAF 群 3.7%、32 例；TDF 群 3.7%、16 例）。潜在的なぶどう膜炎の有害事象が認められた TAF 群の 11 例のうち、7 例で潜在的なぶどう膜炎の有害事象である霧視が認められた。いずれも Grade 1 であり、3 例は処置なく回復し、4 例は継続中であった。TDF 群の 5 例のうち 1 例で潜在的なぶどう膜炎の有害事象である Grade 1 の霧視が認められ、継続中であった（表 2.7.4 - 46）。

治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された SOC「眼障害」の有害事象は、TAF 群に 2 例（0.2%）認められたが、TDF 群では認められなかった（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 11）。TAF 群の 1 例に重篤な有害事象である眼障害が発現したが（被験者番号　　024*　　、Grade 2 の網膜剥離）、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 14 及び Table 15; Listing 1）。当該被験者の叙述は治験総括報告書に示す（m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.2）。SOC「眼障害」の有害事象で、用量調節、休薬又は治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 16 及び Table 17）。

潜在的なぶどう膜炎の症状として特定された用語一覧の有害事象が報告された被験者の割合は両群で同様であった（TAF 群 1.3%、11 例：TDF 群 1.2%、5 例；m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 18）。有害事象として、ぶどう膜炎を発現した被験者は認められなかった。上記用語一覧に含まれる潜在的なぶどう膜炎の有害事象は、Grade 2 の視力低下 2 例（各投与群 1 例ずつ）を除き、すべて Grade 1 であった。潜在的なぶどう膜炎の有害事象はすべて非重篤で、治験薬の投与中止に至ったものはなかった。

* 新薬承認情報提供時に置換え

表 2.7.4 - 46　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：TAF第 3 相安全性評価集団におけるSOC「眼障害」の概要（安全性解析対象集団）

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term[a,b,c]		TAF 25 mg (N = 866)	TDF 300 mg (N = 432)
眼の障害	Eye disorder	32 (3.7%)	16 (3.7%)
霧視	Vision blurred[d]	7 (0.8%)	1 (0.2%)
眼痛	Eye pain	5 (0.6%)	1 (0.2%)
眼乾燥	Dry Eye	4 (0.5%)	1 (0.2%)
硝子体浮遊物	Vitreous floaters[d]	0	3 (0.7%)
視力低下	Visual acuity reduced[d]	2 (0.2%)	1 (0.2%)
眼そう痒症	Eye pruritus	1 (0.1%)	2 (0.5%)
流涙増加	Lacrimation increased	2 (0.2%)	0
眼精疲労	Asthenopia	2 (0.2%)	0
白内障	Cataracts	1 (0.1%)	1 (0.2%)
眼刺激	Eye irritation	1 (0.1%)	1 (0.2%)
眼充血	Ocular hyperaemia	1 (0.1%)	1 (0.2%)
調節障害	Accommodation disorder	0	1 (0.2%)
結膜充血	Conjunctival hyperaemia	0	1 (0.2%)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	1 (0.1%)	0
角膜混濁	Corneal opacity	0	1 (0.2%)
後天性涙道狭窄	Dacryostenosis acquired	1 (0.1%)	0
上強膜炎	Episcleritis	0	1 (0.2%)
眼のアレルギー	Eye allergy	0	1 (0.2%)
眼部腫脹	Eye swelling	0	1 (0.2%)
眼瞼皮膚のたるみ	Eyelid dermatochalasis	1 (0.1%)	0
眼瞼機能障害	Eyelid function disorder	1 (0.1%)	0
眼瞼浮腫	Eyelid oedema	0	1 (0.2%)
眼瞼下垂	Eyelid ptosis	1 (0.1%)	0
緑内障	Glaucoma	1 (0.1%)	0
近視	Myopia	0	1 (0.2%)
黄疸眼	Ocular icterus	1 (0.1%)	0
羞明	Photophobia[d]	1 (0.1%)	0
点状角膜炎	Punctate keratitis	0	1 (0.2%)
屈折障害	Refraction disorder	1 (0.1%)	0
網膜変性	Retinal degeneration	1 (0.1%)	0
網膜剥離	Retinal detachment	1 (0.1%)	0
網膜症	Retinopathy	0	1 (0.2%)
潰瘍性角膜炎	Ulcerative keratitis	1 (0.1%)	0

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term[a,b,c]		TAF 25 mg (N = 866)	TDF 300 mg (N = 432)
硝子体剥離	Vitreous detachment	1 (0.1%)	0
硝子体混濁	Vitreous opacities[d]	1 (0.1%)	0

a　Adverse events were mapped according to MedDRA Version 18.
b　PT was presented by decreasing order of the total frequencies.
c　Multiple AEs were counted only once per subject for each SOC and PT, respectively.
d　Potential uveitis events.
Source: TAF Week 48 ISS, Tables 7 and 18

2.1.5.3.2.2　　日本人集団

眼障害の SOC に分類される有害事象の概要を被験者集団別及び投与群別に表 2.7.4 - 47 に示す。

日本人集団では、SOC「眼障害」の有害事象は TAF 群の 3.6%（2 例）、TDF 群の 5.9%（1 例）に認められた。眼障害の有害事象のうち、TAF 群に発現した事象はアレルギー性結膜炎及び眼精疲労、TDF 群に発現した事象は点状角膜炎であった。眼障害の有害事象はすべて Grade 1 で非重篤であり、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。また、いずれの事象も、治験薬の用量調節、休薬、又は投与中止には至らなかった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Tables 9、11、14、16、及び 17）。

日本人集団で潜在的なぶどう膜炎の有害事象が発現した被験者は、いずれの投与群でも認められなかった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 6；m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS、Table 18）。

非日本人集団及び全体集団における SOC 眼障害の有害事象が発現した被験者の割合については、表 2.7.4 - 47 に示す。

表 2.7.4 - 47　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：器官別大分類の眼障害の有害事象（被験者集団別、安全性解析対象集団）

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term[a,b,c,d]		Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
		TAF 25 mg (N=56)	TDF 300 mg (N=17)	TAF 25 mg (N=810)	TDF 300 mg (N=415)	TAF 25 mg (N=866)	TDF 300 mg (N=432)
眼障害	Eye Disorders	2 (3.6%)	1 (5.9%)	30 (3.7%)	15 (3.6%)	32 (3.7%)	16 (3.7%)
霧視	Vision blurred	0	0	7 (0.9%)	1 (0.2%)	7 (0.8%)	1 (0.2%)
眼痛	Eye pain	0	0	5 (0.6%)	1 (0.2%)	5 (0.6%)	1 (0.2%)
眼乾燥	Dry eye	0	0	4 (0.5%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)	1 (0.2%)
硝子体浮遊物	Vitreous floaters	0	0	0	3 (0.7%)	0	3 (0.7%)
眼そう痒症	Eye pruritus	0	0	1 (0.1%)	2 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (0.5%)
視力低下	Visual acuity reduced	0	0	2 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)
白内障	Cataract	0	0	1 (0.1%)	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)
流涙増加	Lacrimation increased	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0
眼刺激	Eye irritation	0	0	1 (0.1%)	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)
眼充血	Ocular hyperaemia	0	0	1 (0.1%)	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)
眼精疲労	Asthenopia	1 (1.8%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0
硝子体剥離	Vitreous detachment	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
硝子体混濁	Vitreous opacities	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
結膜充血	Conjunctival hyperaemia	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	1 (1.8%)	0	0	0	1 (0.1%)	0
点状角膜炎	Punctate keratitis	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (0.2%)
潰瘍性角膜炎	Ulcerative keratitis	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
角膜混濁	Corneal opacity	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term[a,b,c,d]		Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
		TAF 25 mg (N=56)	TDF 300 mg (N=17)	TAF 25 mg (N=810)	TDF 300 mg (N=415)	TAF 25 mg (N=866)	TDF 300 mg (N=432)
眼瞼機能障害	Eyelid function disorder	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
眼瞼下垂	Eyelid ptosis	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
緑内障	Glaucoma	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
眼瞼浮腫	Eyelid oedema	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
後天性涙道狭窄	Dacryostenosis acquired	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
眼瞼皮膚のたるみ	Eyelid dermatochalasis	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
眼部腫脹	Eye swelling	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
黄疸眼	Ocular icterus	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
眼のアレルギー	Eye allergy	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
羞明	Photophobia	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
調節障害	Accommodation disorder	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
近視	Myopia	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
屈折障害	Refraction disorder	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
網膜変性	Retinal degeneration	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
網膜剥離	Retinal detachment	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
網膜症	Retinopathy	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
上強膜炎	Episcleritis	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)

a Adverse events were mapped according to MedDRA Version 18.
b The definition of treatment-emergent AEs is provided in the SAP.
c PT was presented by decreasing order of the total frequencies.
d Multiple AEs were counted only once per subject for each SOC and PT, respectively.
Source: TAF Week 48 Japan ISS, Table 6

2.1.5.4　肝イベント

2.1.5.4.1　肝細胞癌

2.1.5.4.1.1　全体集団

肝細胞癌の発現率に TAF 群と TDF 群間で統計学的に有意な差がみられた（p = 0.017 ; m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Request 7633 Table 8）。治験薬投与中に肝細胞癌が発症したのは全体で 6 例であり、内訳は TAF 群 1 例、TDF 群 5 例であった。いずれの被験者もアジア人、未治療であり、ベースライン時の FibroTest スコアは重度の線維化又は肝硬変（範囲 : 0.59～0.91）に相当した（表 2.7.4 - 48）。肝硬変の病歴が治験担当医師により報告されたのは 4 例であり、肝硬変の報告がなかった被験者が 1 例及び肝硬変の病歴不明が 1 例であった。6 例のうち、5 例はベースライン前 6 ヵ月以内に画像診断を受け、肝細胞癌陰性であり、1 例は画像診断報告がなかった（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 58 及び m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 58）。本解析のデータカットオフ時点では、被験者 2 例を除き、全例が治験薬投与及び試験を中止していた。2 例は現在も治験を継続している。(m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.1, Listing 20 及び m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Listing 20).

表 2.7.4 - 48　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験 : 第 3 相安全性評価集団における肝細胞癌が発現した被験者の概要

Subject ID	Study Drug	Study	Age (year)	Sex	Race	HBV GT	Treatment status	AFP (IU/mL)	Cirrhosis History	FBT at BL	Onset (Day)
013*	TAF	320-0108	5[redacted]	M	Asia (Japan)	C	Naive	5.6	UNK	0.59	253
018*	TDF	320-0108	4[redacted]	M	Asia (Hong Kong)	B	Naive	24.6	Yes	0.64	460
021*	TDF	320-0108	5[redacted]	F	Asia (India)	D	Naive	5.3	No	0.69	105
022*	TDF	320-0108	5[redacted]	M	Asia (South Korea)	C	Naive	14.7	Yes	0.91	378
059*	TDF	320-0110	5[redacted]	M	Asia (South Korea)	C	Naive	25	Yes	0.77	174
061*	TDF	320-0110	5[redacted]	M	Asia (South Korea)	C	Naive	19.4	Yes	0.66	180

AFP = alfa-fetoprotein; BL = baseline; F = female; FBT = fibrotest; GT = genotype; ID = identification; M = male; UNK = unknown
Source: GS-US-320-0108 Week48 CSR, Section 15.1, Listings 8.2, 20, and 30; GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Listings 8.2, 20, and 30

* 新薬承認情報提供時に置換え

2.1.5.4.1.2　　日本人集団

全体集団では、計 6 例が治験薬投与中に肝細胞癌を発現した（TAF 群で 1 例、TDF 群で 5 例）であった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 6）。TAF 群で肝細胞癌が発現した 1 例は、日本人集団の被験者であり、TDF 群で肝細胞癌が発現した 5 例は、非日本人集団の被験者であった。

日本人集団において、肝細胞癌が発現した 1 例の要約を以下及び表 2.7.4 - 49 に示す。

- TAF 群の被験者　　013*　　は、日本で登録された 5[redacted] 歳のアジア人男性であり、Grade 1 の肝細胞癌の重篤な有害事象により Day 268 に治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止後、肝切除術を受け、本事象は回復したと判断された（治験薬投与中止 20 日後）（m5.3.5.1.1 GS–US-320-0108 Week 48 Japan Specific Abbreviated CSR, Section 7.5）。

表 2.7.4 - 49　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：日本人集団で肝細胞癌が発現した被験者の概要

Subject ID	Study Drug	Study No.	Age (year)	Sex	Race	HBV GT	Treatment Status	AFP (ng/mL)	Cirrhosis History	FBT at BL	Onset (Day)
013*	TAF	320-0108	5[redacted]	M	Asia (Japan)	C	Naive	5.6	UNK	0.59	253

AFP = alfa-fetoprotein; BL = baseline; FBT = FibroTest; GT = genotype; M = male; UNK = unknown
Source: GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listings 8.1, 8.2, 20, and 30

2.1.5.5　　心血管障害

2.1.5.5.1　　全体集団

潜在的な心血管障害は、選択された基本語一覧に含まれる基本語を伴う事象として定義した。基本語の一覧はギリアド社の Drug Safety and Public Health の担当者が作成したものを、ギリアド社のメディカルモニターが確認した。TAF 第 3 相試験安全性評価集団のうち合計 5 例で心血管障害が発現した。内訳は、TAF 群に 3 例（狭心症 2 例、脳底動脈閉塞 1 例）及び TDF 群に 2 例（狭心症及び不安定狭心症）であった（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 7）。これらの事象で治験担当医師により治験薬と関連ありと判断されたものはなく、脂質の臨床検査に関連した有害事象を発現した被験者も認められなかった。詳細を以下に示す。

TAF 群：

- 被験者番号　　039*　　は、5[redacted] 歳のアジア人男性で、病歴は 2 型糖尿病、高脂血症、高血圧及び心臓動脈疾患であった。Day 251 に非重篤な有害事象である Grade 1 の狭心症［医師記載用語：労作性心痛（exertional cardiac pain）］を発現した。治験薬の処置はなく、事象は継続中であった（m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 20）。
- 被験者番号　　044*　　は、5[redacted] 歳のアジア人男性で、病歴は肝硬変及び狭心症であった。Day 11 に重篤な有害事象である Grade 3 の狭心症を発現し、Day 44 には非重篤となった。

治験薬の処置はなく、事象は継続中であった（m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 20）。

- 被験者番号　042*　は、3[redacted]歳のアジア人男性で、病歴は慢性萎縮性胃炎、十二指腸潰瘍、胃潰瘍及び逆流性食道炎であった。過度のアルコール摂取の後、Day 209 に重篤な有害事象である Grade 3 の脳底動脈閉塞を発現した。当該事象のため、Day 211 に治験薬の投与を中止した。事象は継続中であった（m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 20）。

TDF 群：

- 被験者番号　023*　は、7[redacted]歳の白人男性で、病歴は虚血性心疾患であった。Day 326 に重篤な有害事象である Grade 2 の不安定狭心症を発現した。治験薬の処置なく、事象は Day 336 に回復した（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 20）。
- 被験者番号　122*　は、4[redacted]歳のアジア人女性で、病歴は偏頭痛及び高血圧であった。Day 74 に非重篤な有害事象である Grade 2 の狭心症を発現した。治験薬の処置なく、事象は同日中に回復した（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 20）。

重篤な有害事象を発現した 3 例の叙述は、各治験総括報告書（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.2; m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.2）に記載している。

2.1.5.5.2　　日本人集団

潜在的な心血管障害を、選択された基本語一覧に含まれる基本語を伴う事象として定義した。当該基本語一覧は、ギリアド社の Drug Safety and Public Health の担当者が作成したものを、ギリアド社のメディカルモニターが確認した（GS–US-320-0108 Week 48 CSR, Appendix 16.1.9; GS–US-320-0110 Week 48 CSR, Appendix 16.1.9）。

日本人集団では、心血管障害が発現した被験者はいずれの投与群でもみられなかった（GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 20; GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 20）。

2.1.6　TAF を単剤で投与した第 1 相試験安全性評価集団における有害事象

2.1.6.1　　重篤な有害事象

今回の申請に含まれる TAF の第 1 相試験では、2 例の重篤な有害事象が認められた。GS-US-120-0104 試験（HIV 感染被験者を対象とした用量探索試験）では、1 例（被験者番号 0698-4043）に重篤な有害事象として Grade 2 の胸痛が発現したが、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（GS-US-120-0104 Final CSR, Section 11.4）。GS-US-320-1615 試験（肝機能障害試験）では、重度の肝機能障害群の 1 例（被験者番号 1069-1009）に治験薬投与終了後のフォローアップ期間に重篤な有害事象である Grade 3 の肝不全が発現したが、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（GS-US-320-1615 Final CSR, Section 11.4）。

* 新薬承認情報提供時に置換え

2.1.6.2　　治験薬の投与中止に至った有害事象

TAF を単剤で投与した第 1 相試験の 1 例に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。GS-US-120-1554 試験（TAF 及び RPV の薬物相互作用試験）の 1 例（被験者番号 9191-1027）で、RPV の投与中に Grade 2 の肝酵素上昇が認められ、治験担当医師により治験薬（RPV）と関連ありと判断され、治験薬の投与中止に至った（GS-US-120-1554 Final CSR, Section 11.5）。

2.1.6.3　　死亡

TAF を単剤で投与した第 1 相試験では死亡例はなかった。

2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡、重篤な有害事象、有害事象による投与中止、妊娠及び骨折について、該当する場合は、その叙述を各試験の治験総括報告書に記載した。

TAF は、GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験内で別途実施中の中国コホートでも投与が継続中である。これらの追加の中国コホートでは登録が進行中であり、中国の治験実施医療機関の被験者データに関しては、Week 48 中間試験報告に含めていない。中国コホートでは、現在までに死亡、重篤な有害事象、有害事象による投与中止及び妊娠は報告されておらず、該当する叙述はない。

3　臨床検査値の評価

TAF を単剤で投与した第 1 相試験安全性評価集団の臨床検査の安全性プロファイルは、TAF が安全であり、全般的に忍容性良好であることを示していた。TAF を単剤で投与した第 1 相試験の臨床検査値の評価の詳細については、表 2.7.4 - 4 に示す個々の治験総括報告書に記載している。TAF と他の OAV（配合錠の一部としての投与を含む）との併用投与による臨床検査値評価の概要は、表 2.7.4 - 56 に示す個々の治験総括報告書に記載している。

以下の各項に TAF 第 3 相試験安全性評価集団で得られた TAF の臨床検査値評価の概要を示す。以下の各項で考察した臨床検査値異常は、すべて試験治療下でみられたものであり、臨床検査値異常として記載した。すべての表は、各試験の二重盲検期の併合データを示しており、非盲検期及び 24 週間の無治療下での追跡調査期のデータはすべて一覧表にのみ示した。

TAF 第 3 相試験安全性評価集団で、ベースライン後に臨床検査値の評価を少なくとも 1 回行った被験者（TAF 群 859 例；TDF 群 428 例）における臨床検査値の評価の概要は以下のとおりである。ほとんどの被験者（両群とも 90%超）に 1 つ以上の臨床検査値異常が認められた（TAF 群 94.8%、814 例；TDF 群 91.1%、390 例、m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 19）。臨床検査値異常の重症度は多くが Grade 1（TAF 群 28.4%、244 例；TDF 群 29.4%、126 例）又は Grade 2（TAF 群 35.0%、301 例；TDF 群 32.2%、138 例）であった。Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常が認められた被験者の割合は、各群で同様であった（TAF 群 31.3%、269 例；TDF 群 29.4%、126 例、表 2.7.4 - 50）。Grade 3 の異常値は、TAF 群の被験者 26.2%と TDF 群の被験者 22.4%に確認された。Grade 4 の臨床検査値異常が認められた被験者は各群ともわずかであった（TAF 群 5.1%、44 例；TDF 群 7.0%、30 例）。個々の臨床検査パラメータの Grade 3 又は 4 の異常値の発現頻度は、各群とも全体的に同様であった（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 19）。

詳細な内容を以下に示す。3.1 項では、TAF 第 3 相試験安全性評価集団に関して、特定の血液学的臨床検査パラメータの経時的な結果を概説する。3.2 項では、同解析対象集団における特定の血液生化学的臨床検査の経時的な結果を概説する。Grade 1 以上の臨床検査値異常については、Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常の概要も含め、3.3 項で解説する。肝機能臨床検査値異常については 3.4 項で解説し、代謝検査の評価（空腹時血清血糖、脂質パラメータなど）については 3.5 項で概説する。骨及び腎の安全性に関する検査値の評価は、それぞれ 2.1.5.1.6 項及び 2.1.5.2.4 項で解説する。

3.1　血液学的検査

3.1.1　全体集団

GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験の特定の血液学的臨床検査パラメータの概要を各治験総括報告書に示す（Tables 44.1～44.13 in the CSRs for Studies GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110）。両試験ともに、投与群内にベースラインからの臨床的に重要な変化は認められ

ず、血液学的臨床検査パラメータの中央値に投与群間での差もみられなかった。両試験のすべての血液学的臨床検査パラメータの中央値は、全時点で基準範囲内に保たれていた。

個々の血液学的臨床検査パラメータの異常値の発現頻度は、投与群間で全体的に同様であった（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 19）。ただし、ヘモグロビン低値が認められた被験者の割合はTAF 群（6.2%、53/859 例）が TDF 群（13.4%、57/426 例）に比べて少なかった。ヘモグロビン低値は、概して Grade 1 又は Grade 2 であった（TAF 群 5.5%、47 例；TDF 群 12.7%、54 例）。両投与群とも、Grade 3 又は 4 のヘモグロビン異常値が認められた被験者の割合はわずか 0.7%であった。

3.1.2　日本人集団

血液学的臨床検査パラメータの経時的変化について、日本人集団に特化したデータはない。

3.2　血液生化学的臨床検査

3.2.1　全体集団

GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験の治験総括報告書に特定の血液生化学的臨床検査パラメータの概要を示す（Tables 45.1～45.21 in the CSRs for Studies GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110）。両試験ともに、各投与群内でベースラインからの臨床的に重要な変化は認められず、評価された血液生化学的臨床検査パラメータの中央値に投与群間での差はみられなかった。すべての血液生化学的臨床検査パラメータの中央値は基準範囲内であった。

ほとんどの血液生化学的臨床検査パラメータの Grade 1 以上の異常値の発現頻度は、肝臓及び代謝の評価を除き、投与群間で同様であった（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 19）。

全体として、肝機能臨床検査値異常の発現頻度は、TAF 群が TDF 群よりも低かった。肝機能臨床検査値異常が認められた被験者の多くは、重症度が軽度から中等度であった。ただし、一部のパラメータ（ALT、AST など）で認められた Grade 3 又は 4 の異常値の発現頻度も、TAF 群が TDF 群よりも低かった。肝機能臨床検査パラメータの結果は、3.4 項に記載している。

TAF 及び TDF 試験で過去に観察されたように、TAF 第 3 相試験安全性評価集団では、TDF 群は TAF 群と比べて代謝検査パラメータ異常（主に重症度が Grade 1 又は 2）が少なかった。代謝検査パラメータの結果は、3.5 項に記載する。

3.2.2　日本人集団

生化学的臨床検査パラメータの経時的変化について、日本人集団に特化したデータはない。

代謝検査パラメータのベースラインからの変化量を 3.5.2 項に示した。

3.3　Grade 1 以上の臨床検査値異常

3.3.1　全体集団

先に述べたように、ほとんどの被験者に Grade 1 以上の臨床検査値異常が少なくとも 1 つ認められた（TAF 群 94.8%、814/859 例；TDF 群 91.1%、390/428 例、m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 19）。被験者の大半では、異常値の最悪重症度が Grade 1 又は 2 であった（TAF 群 63.4%、545 例；TDF 群 61.7%、264 例）。Grade 3 の臨床検査値異常は、TAF 群の 26.2%（225 例）及び TDF 群の 22.4%（96 例）で認められた。Grade 4 の臨床検査値異常はそれよりも少なく、TAF 群の 5.1%（44 例）及び TDF 群の 7.0%（30 例）で確認された。全体として、Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常が 1 つ以上認められた被験者の割合は、両群で同様であった（TAF 群 31.3%、269 例；TDF 群 29.4%、126 例）。

TAF 第 3 相試験安全性評価集団のいずれかの投与群の 1%以上で認められた Grade 3 又は 4 の血液生化学臨床検査又は尿検査の異常値のみられた被験者の発現頻度の概要を表 2.7.4 - 50 に示す。Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常が 1 つ以上認められた全被験者の一覧を m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Listing 6 に示す。両群全体の 5%を超える被験者で認められた Grade 3 又は 4 の血液生化学臨床検査値異常は、ALT 上昇（TAF 群 8.1%、70 例；TDF 群 9.3%、40 例）のみであった。TDF 群では、Grade 3 又は 4 の AST 上昇も、全体の 5%を超える被験者で認められた（TAF 群 3.3%、28 例；TDF 群 5.4%、23 例）。

Grade 3 の尿検査値異常として、尿潜血（TAF 群 7.7%、66 例；TDF 群 7.0%、30 例）、尿中赤血球（TAF 群 7.7%、59 例；TDF 群 9.1%、35 例）及び尿中ブドウ糖（TAF 群 4.8%、41 例；TDF 群 1.2%、5 例）が確認された。Grade 3 の尿検査値異常に関する背景情報については、GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験の治験総括報告書に示している。Grade 4 の尿検査値異常は観察されなかった。

Grade 3 の尿潜血又は尿中赤血球が認められた被験者の多く（88.6%；124/140 例）は妊娠の可能性のある女性（54 歳以下として定義）であった（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 11.6.3; m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 11.6.3）。異常値は概して無症候性であり、有害事象との関連性はなかった。Grade 3 の尿潜血又は尿中赤血球が認められた被験者で同時に腎関連の有害事象を発現した例は少数であった（2.9%、4/140 例）。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。有害事象と Grade 3 の尿潜血又は尿中赤血球が認められた個々の被験者の詳細は、各治験総括報告書の 11.6.3 項に記載している。

治験薬投与中に Grade 3 の尿中ブドウ糖異常を示した TAF 群の 41 例のうち、18 例（43.9%）はスクリーニング時又はベースライン時に Grade 3 の尿中ブドウ糖異常を示しており、残る被験者の多く（87%、20/23 例）は糖尿病又は尿中ブドウ糖の増加に関連する病歴を有していた。これら以外の被験者 3 例では、単独で一過性の Grade 3 の尿中ブドウ糖異常が発現した。

表 2.7.4 - 50　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：TAF第 3 相安全性評価集団におけるいずれかの投与群の 1%以上で認められたGrade 3 又は 4 の臨床検査値異常（安全性解析対象集団）

	TAF 25mg (N=866)	TDF 300mg (N=432)
Maximum Postbaseline Toxicity Grade (N)	859	428
Grade 3	225 (26.2%)	96 (22.4%)
Grade 4	44 (5.1%)	30 (7.0%)
Chemistry		
Alanine Aminotransferase (N)	859	428
Grade 3	52 (6.1%)	27 (6.3%)
Grade 4	18 (2.1%)	13 (3.0%)
Amylase (N)	859	427
Grade 3	22 (2.6%)	9 (2.1%)
Aspartate Aminotransferase (N)	859	428
Grade 3	25 (2.9%)	18 (4.2%)
Grade 4	3 (0.3%)	5 (1.2%)
Creatine Kinase (N)	859	428
Grade 3	16 (1.9%)	7 (1.6%)
Grade 4	9 (1.0%)	6 (1.4%)
Fasting Glucose (Hyperglycemia) (N)	857	425
Grade 3	9 (1.1%)	0
Fasting LDL Cholesterol (N)	837	417
Grade 3	37 (4.4%)	1 (0.2%)
Nonfasting Glucose (Hyperglycemia) (N)	856	426
Grade 3	25 (2.9%)	7 (1.6%)
Urinalysis		
Occult Blood (N)	859	426
Grade 3	66 (7.7%)	30 (7.0%)
Urine Erythrocytes (N)	768	386
Grade 3	59 (7.7%)	35 (9.1%)
Urine Glucose (N)	859	426
Grade 3	41 (4.8%)	5 (1.2%)

Denominator for percentage (N) is the number of subjects in the safety analysis set with at least 1 postbaseline laboratory value for the test.
Subjects were counted once for the maximum postbaseline severity for each laboratory test.
For urinalysis (ie, urine glucose, urine protein, and urine RBC), the highest grade is Grade 3.
For nonfasting glucose, the maximum postbaseline toxicity grades, instead of treatment-emergent abnormalities, were summarized, because nonfasting glucose test was not done at baseline.
'Hyper' means high and 'Hypo' means low.
Source: TAF Week 48 ISS, Table 20

3.3.2　日本人集団

日本人集団の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 つ認められた（TAF 群 96.4%、54/56 例 ; TDF 群 100%、17/17 例）（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 18）。大半の被験者では、異常値の最悪重症度が Grade 1 又は 2 であった（TAF 群 75.0%、42 例 ; TDF 群 64.7%、11 例）。Grade 3 の臨床検査値異常が、TAF 群の 21.4%（12 例）、TDF の群 35.3%（6 例）に認められた。Grade 4 の臨床検査値異常が認められた被験者は、いずれの投与群でもみられなかった。

いずれかの投与群で 1%以上の被験者に認められた Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現率の概要を表 2.7.4 - 51 に示す。Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常が 1 件以上認められたすべての被験者の一覧を m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Listing 6 に示した。

日本人集団において、各群で 5%を超える被験者に認められた Grade 3 の血液生化学的臨床検査値異常は、ALT 増加のみであった（TAF 群 7.1%、4 例 ; TDF 群 5.9%、1 例）。

日本人集団でみられた Grade 3 の尿検査値異常は、尿潜血（TAF 群 5.4%、3 例 ; TDF 群 11.8%、2 例）、及び尿中赤血球（TAF 群 2.0%、1 例 ; TDF 群 11.8%、2 例）であった。Grade 3 の尿潜血又は尿中赤血球が認められた被験者はすべて、妊娠の可能性のある女性（54 歳以下と定義）であった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Listing 6）。異常はおおむね無症候性であり、有害事象との関連はなかった（GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 20; GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 20）。

肝機能検査値異常に関する考察を 3.4.2 項に、代謝の検査値異常に関する考察を 3.5.2 項にそれぞれ示した。

非日本人集団及び全体集団における Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値異常については、表 2.7.4 - 51 に示す。

表 2.7.4 - 51　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験 : いずれかの投与群の 1%以上で認められたGrade 3 又はGrade 4 の臨床検査値異常
（被験者集団別、安全性解析対象集団）

Laboratory Panel, Laboratory Parameter[a,b,c]	Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
	TAF 25 mg (N=56)	TDF 300 mg (N=17)	TAF 25 mg (N=810)	TDF 300 mg (N=415)	TAF 25 mg (N=866)	TDF 300 mg (N=432)
Maximum Postbaseline Toxicity Grade (N)	56	17	803	411	859	428
Grade 3	12 (21.4%)	6 (35.3%)	213 (26.5%)	90 (21.9%)	225 (26.2%)	96 (22.4%)
Grade 4	0	0	44 (5.5%)	30 (7.3%)	44 (5.1%)	30 (7.0%)
Hematology						
Hemoglobin (N)	56	17	803	409	859	426
Grade 3	0	1 (5.9%)	5 (0.6%)	2 (0.5%)	5 (0.6%)	3 (0.7%)
Neutrophils, Segmented (N)	56	17	803	409	859	426
Grade 3	1 (1.8%)	0	5 (0.6%)	1 (0.2%)	6 (0.7%)	1 (0.2%)
Chemistry						
Alanine Aminotransferase (N)	56	17	803	411	859	428
Grade 3	4 (7.1%)	1 (5.9%)	48 (6.0%)	26 (6.3%)	52 (6.1%)	27 (6.3%)
Grade 4	0	0	18 (2.2%)	13 (3.2%)	18 (2.1%)	13 (3.0%)
Amylase (N)	56	17	803	410	859	427
Grade 3	2 (3.6%)	0	20 (2.5%)	9 (2.2%)	22 (2.6%)	9 (2.1%)
Aspartate Aminotransferase (N)	56	17	803	411	859	428
Grade 3	1 (1.8%)	0	24 (3.0%)	18 (4.4%)	25 (2.9%)	18 (4.2%)
Grade 4	0	0	3 (0.4%)	5 (1.2%)	3 (0.3%)	5 (1.2%)
Creatine Kinase (N)	56	17	803	411	859	428
Grade 3	1 (1.8%)	0	15 (1.9%)	7 (1.7%)	16 (1.9%)	7 (1.6%)
Grade 4	0	0	9 (1.1%)	6 (1.5%)	9 (1.0%)	6 (1.4%)

Laboratory Panel, Laboratory Parameter[a,b,c]	Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
	TAF 25 mg (N=56)	TDF 300 mg (N=17)	TAF 25 mg (N=810)	TDF 300 mg (N=415)	TAF 25 mg (N=866)	TDF 300 mg (N=432)
Fasting Cholesterol (N)	56	17	801	408	857	425
Grade 3	1 (1.8%)	0	7 (0.9%)	0	8 (0.9%)	0
Fasting Glucose (Hyperglycemia) (N)	56	17	801	408	857	425
Grade 3	0	0	9 (1.1%)	0	9 (1.1%)	0
Fasting LDL Cholesterol (N)	55	17	782	400	837	417
Grade 3	2 (3.6%)	0	35 (4.5%)	1 (0.3%)	37 (4.4%)	1 (0.2%)
Gamma Glutamyl Transferase (N)	56	17	803	411	859	428
Grade 4	0	0	0	4 (1.0%)	0	4 (0.9%)
Nonfasting Glucose (Hyperglycemia) (N)[d]	56	17	800	409	856	426
Grade 3	0	2 (11.8%)	25 (3.1%)	5 (1.2%)	25 (2.9%)	7 (1.6%)
Urinalysis[e]						
Occult Blood (N)	56	17	803	409	859	426
Grade 3	3 (5.4%)	2 (11.8%)	63 (7.8%)	28 (6.8%)	66 (7.7%)	30 (7.0%)
Urine Erythrocytes (N)	49	17	719	369	768	386
Grade 3	1 (2.0%)	2 (11.8%)	58 (8.1%)	33 (8.9%)	59 (7.7%)	35 (9.1%)
Urine Glucose (N)	56	17	803	409	859	426
Grade 3	0	0	41 (5.1%)	5 (1.2%)	41 (4.8%)	5 (1.2%)

LDL = low-density lipoprotein
a Denominator for percentage (N) is the number of subjects in the Safety Analysis Set with at least 1 postbaseline laboratory value for the test.
b Subjects were counted once for the maximum postbaseline severity for each laboratory test.
c "Hyper" means high and "Hypo" means low.
d For nonfasting glucose, the maximum postbaseline toxicity grades, instead of treatment-emergent abnormalities, were summarized, because nonfasting glucose test was not done at baseline.
e For urinalysis (ie, urine glucose, urine protein, and urine red blood cells), the highest grade is Grade 3.
Lipase testing was performed as a reflex test for subjects with serum amylase values > 1.5 × ULN, and is not included in this table. Source: TAF Week 48 Japan ISS, Table 19

3.4　肝機能臨床検査値異常

3.4.1　全体集団

肝機能臨床検査値異常の発現頻度は、TAF 群が TDF 群よりも全体的に低かった。Grade 1 以上の肝機能臨床検査値異常は、ALT 増加（TAF 群 22.8%、196 例；TDF 群 30.4%、130 例）、AST 増加（TAF 群 22.2%、191 例；TDF 群 25.2%、108 例）、総ビリルビン増加（TAF 群 12.7%、109 例、TDF 群 10.0%、43 例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加（TAF 群 7.5%、64 例、TDF 群 10.0%、43 例）、アルカリホスファターゼ増加（TAF 群 2.2%、19 例；TDF 群 5.4%、23 例）及びアルブミン減少（TAF 群 0.9%、8 例；TDF 群 1.9%、8 例）であった（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 19）。

両群ともに肝機能臨床検査値異常の最悪重症度は概して Grade 1 又は 2 であった（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 19）。Grade 3 又は 4 の ALT 異常値及び Grade 3 又は 4 の AST 異常値は、TAF 群が TDF 群よりも低い割合で観察された（ALT：TAF 群 8.1%、70 例；TDF 群 9.3%、40 例；AST：TAF 群 3.3%、28 例；TDF 群 5.4%、23 例）。Grade 3 又は 4 の総ビリルビン上昇を示した被験者の割合は TAF 群（0.3%、3 例）と TDF 群（0.2%、1 例）で同様であった。

Grade 3 又は 4 の ALT 又は AST 増加が確認された被験者で、同時に Grade 3 又は 4 の総ビリルビン上昇が認められた例はなかった。しかし、TAF 群 5 例（0.6%）及び TDF 群 3 例（1.0%）では ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超える上昇を示し、同時に総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える上昇を示していた。ALT 又は AST の基準値上限の 3 倍を超える上昇と同時に発現した総ビリルビンの基準値上限の 2 倍を超える上昇は、いずれも単独で一過性であった。2 例が以下に示す関連する有害事象を発現したが、その他の被験者には ALT、AST 又は総ビリルビンの上昇に関連する有害事象は認められなかった。

肝機能臨床検査値異常は、概して肝臓の有害事象と関連していなかった。GS-US-320-0108 試験の TAF 群の 1 例（被験者番号　　010*　　）はベースラインで Grade 1 の ALT 増加と AST 増加、Grade 3 の総ビリルビン上昇を示しており、Week 48 に重篤な有害事象である Grade 3 の膵炎（医師記載用語：胆管膵炎）が発現し、同時に Grade 2 の ALT 増加と Grade 4 の総ビリルビン上昇、Grade 3 のアミラーゼ上昇及び Grade 2 のリパーゼ上昇がみられた（GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 11.6.4）。当該事象は発現から 5 日後に回復し、治験担当医師によって治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止には至らなかった。Week 48 以降の検査結果はなかった。

GS-US-320-0110 試験の TAF 群 1 例（被験者番号　　049*　　）で敗血症を伴う Grade 4 の肝性脳症が H1N1 インフルエンザの合併症として発現した（m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 11.6.4）。当該被験者は事象発現の直前の Week 12 に Grade 3 の AST 増加を示した。当該被験者は治験薬を中止したが、3 日後に心肺停止により死亡した（死亡に至った事象の詳細については、2.1.2 項を参照）。

個々の被験者の肝機能臨床検査値異常の詳細については、各治験総括報告書の 11.6.4 項に記載している。Grade 3 又は 4 の肝機能臨床検査値異常が認められ、同時に肝臓の有害事象を発現した

2 例の叙述は、各治験総括報告書の 15.2 項に記載している（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 11.6.4 及び m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 11.6.4）。

肝機能検査値のフレア

ALT 上昇は、試験治療下での血清 ALT がベースライン値の 2 倍を上回り、かつ基準値上限の 10 倍を上回ることと定義し、症状の有無は問わなかった。ALT 上昇は Week 48 までに TAF 群の 16 例（1.8%）と TDF 群の 9 例（2.1%）で観察された（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 22）。事象の多くは、投与開始から 8 週間以内に散発的に発現し、再発することなく回復しており、治験薬の投与は継続された（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Listing 7）。GS-US-320-0110 試験の TAF 群の別の被験者（被験者番号　066*　）で、未治療下でのフォローアップ期間中、治験薬の投与中止から 66 日後に ALT 上昇が認められた（m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 31）。

ベースライン後の連続した 2 回の来院で ALT 上昇が確認された場合は、ALT フレアと見なした。これらの事象の発現頻度は、投与群間で同程度であった。TAF 群の 5 例（0.6%）及び TDF 群の 4 例（0.9%）で、試験治療下の ALT フレアが認められた。2 事象を除き、ALT フレアは、投与期間の早い段階で認められた（ベースラインから Week 8 まで、m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Listing 7）。9 例中 7 例の被験者では治験薬の投与を継続し、ALT フレアは再発することなく回復した。GS-US-320-0110 試験の TAF 群 1 例（被験者番号　068*　）では、本事象のために治験薬の投与を中止したが、中止から 4 週間後（最終確認時点）も ALT は高値を維持していた。ALT フレアは通常ビリルビンの同時上昇と関連してはいなかった。GS-US-320-0110 試験の TDF 群 1 例（被験者番号　070*　）にのみ Grade 1 のビリルビン上昇が同時に認められた。

ALT 上昇（ALT フレアを含む）が認められた全被験者の一覧を m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Listing 7 に示す。個々の被験者について報告された ALT 上昇及びフレアに関する詳細は、臨床経過や関連する有害事象の情報も含め、各治験総括報告書の 11.6.4 項に記載している（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 11.6.4; m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 11.6.4）。

3.4.2　日本人集団

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（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 18）。

日本人集団において、肝機能臨床検査値異常の最悪重症度は、両群ともにおおむね Grade 1 又は 2 であった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 18）。Grade 3 の肝機能臨床検査値異常は 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）に

関するものであった。Grade 3 の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を発現した被験者はいずれの投与群にも認められなかった（GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 20 及び Listing 28; GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listings 20 及び Listing 28）。

肝機能検査値のフレア

ALT 上昇は、試験治療下での血清 ALT がベースライン値の 2 倍を上回り、かつ基準値上限の 10 倍を上回ることと定義し、症状の有無は問わないこととした。日本人集団では、いずれの群でも Week 48 までに ALT 上昇が認められた被験者はいなかった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 21）。

ベースライン後の連続した 2 回の来院で ALT 上昇が確認された場合は、ALT フレアと見なした。日本人集団において、試験治療下で ALT フレアが認められた被験者はいずれの投与群にも認められなかった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS, Table 21）。

ALT 上昇（ALT フレアを含む）が認められたすべての被験者の一覧を m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Listing 7 に示した。

3.5　代謝検査パラメータ

3.5.1　全体集団

TDF の投与に伴い、他の抗ウイルス薬と比較して、低値の空腹時低比重リポ蛋白質（LDL）及び高値の空腹時高比重リポ蛋白質（HDL）がみられることが知られている。この TDF の脂質への影響は、TFV の血漿レベルと概して相関している{27870}、{16173}。「はじめに」で述べたように、血漿中の TFV 曝露は、TAF 投与では TDF 投与に比べ約 90%低い。TAF 投与群では、血漿中の TFV 濃度が低いことと一致して、Week 48 まで空腹時の脂質濃度も比較的安定していたが、TDF 投与群では、予想された TFV の脂質への影響として、空腹時脂質パラメータにベースラインからの低下が認められた。

空腹時の脂質パラメータのベースラインからの変化量を表 2.7.4 - 52 に示す。総コレステロール、LDL、HDL 及びトリグリセリドのベースラインからの変化量（中央値）の減少は、TAF 群よりも TDF 群が大きく、Week 48 では TDF 群のパラメータはすべて減少していた。Week 48 の総コレステロール、直接 LDL、HDL 及びトリグリセリドのベースラインからの変化量（中央値）の群間差は、統計学的に有意であった（$p < 0.001$）。その他の空腹時脂質パラメータの Week 48 におけるベースラインからの変化量の中央値（Q1、Q3）は以下のとおりである。

- 総コレステロール：TAF 群−2（−17、17）mg/dL、TDF 群−24（−42、−6）mg/dL
- LDL：TAF 群 4（−9、20）mg/dL、TDF 群−9（−25、5）mg/dL
- HDL：TAF 群−3（−10、2）mg/dL、TDF 群−9（−17、3）mg/dL

- トリグリセリド：TAF 群 6（−13、26）mg/dL、TDF 群−7（−27、10）mg/dL

Week 48 の総コレステロール／HDL 比のベースラインからの変化の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群で 0.2（−0.1、0.5）、TDF 群で 0.2（−0.2、0.5）であった（投与群間差：p= 0.16）。

TAF 群の 8 例（0.9%）で Grade 3 の空腹時コレステロール上昇が認められた（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 20）。8 例中 7 例では、高脂血症の病歴又はベースライン時の空腹時コレステロール上昇が認められた（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 11.6.5; m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 11.6.5）。TAF 群では Grade 4 の空腹時コレステロール上昇は認められず、TDF 群では Grade 3 又は 4 の空腹時コレステロール上昇は認められなかった。TAF 群の 37 例（4.4%）及び TDF 群の 1 例（0.2%）で、Grade 3 の空腹時 LDL 上昇が認められた。

概して、TAF 群の総コレステロール、LDL、HDL 及びトリグリセリドの変化は臨床的に重要とみなされず、Grade 3 の空腹時脂質上昇がみられた被験者で脂質異常と関連する有害事象の発現は認められなかった。代謝に関連する臨床検査値パラメータ異常の詳細は各治験総括報告書の Section 11.6.5 に示す。

治験登録時に、TAF 群の 4.6%及び TDF 群の 3.7%が、脂質改善薬を使用していた（p = 0.47、m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Request 7633 Table 5.1）。治験中（治験薬の初回投与日から最終投与日まで）に脂質改善薬を開始した被験者の割合は、投与群間で同様であった（TAF 群 2.0%、17 例；TDF 群 1.4%、6 例；p = 0.51、m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Request 7633 Table 5.2）。この解析において、治験登録時点で継続していた脂質改善薬を中止し、治験中に同じ又は別の脂質改善薬での治療を再開した被験者については、2 回カウントされた。つまり、治験登録時の脂質改善薬の使用で 1 回、治験中の脂質改善薬の開始で 2 回である。

表 2.7.4 - 52　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：TAF第 3 相安全性評価集団におけるWeek 24 及びWeek 48 の空腹時代謝検査パラメータのベースラインからの変化量の概要（安全性解析対象集団）

Metabolic Assessment[a]	TAF 25 mg (N = 866)	TDF 300 mg (N = 431)	P-Value[b]
Fasting Total Cholesterol (mg/dL)			
Baseline			
N	835	423	0.032
Median	184	189	
Q1, Q3	165, 210	167, 216	
Change at Week 24			
N	789	397	< 0.001
Median	2	−20	
Q1, Q3	−15, 19	−39, −2	
Change at Week 48			
N	772	394	< 0.001
Median	−2	−24	
Q1, Q3	−17, 17	−42, −6	
Fasting Direct LDL Cholesterol (mg/dL)			
Baseline			
N	835	423	0.035
Median	111	118	
Q1, Q3	94, 135	97, 140	
Change at Week 24			
N	787	396	< 0.001
Median	4	−10	
Q1, Q3	−10, 17	−25, 5	
Change at Week 48			
N	772	394	< 0.001
Median	4	−9	
Q1, Q3	−9, 20	−25, 5	
Fasting HDL Cholesterol (mg/dL)			
Baseline			
N	835	423	0.16
Median	58	60	
Q1, Q3	47, 71	49, 72	

Metabolic Assessment[a]	TAF 25 mg (N = 866)	TDF 300 mg (N = 431)	P-Value[b]
Change at Week 24			
N	786	396	< 0.001
Median	−2	−9	
Q1, Q3	−8, 3	−16, −3	
Change at Week 48			
N	771	394	< 0.001
Median	−3	−9	
Q1, Q3	−10, 2	−17, −3	
Fasting Total Cholesterol to HDL Ratio			
Baseline			
N	835	423	0.98
Median	3.1	3.1	
Q1, Q3	2.6, 3.9	2.6, 3.8	
Change at Week 24			
N	786	396	0.83
Median	0.1	0.2	
Q1, Q3	−0.1, 0.5	−0.1, 0.5	
Change at Week 48			
N	771	394	0.16
Median	0.2	0.2	
Q1, Q3	−0.1, 0.5	−0.2, 0.5	
Fasting Triglycerides (mg/dL)			
Baseline			
N	836	423	0.63
Median	87	89	
Q1, Q3	68, 120	69, 118	
Change at Week 24			
N	790	397	< 0.001
Median	0	−12	
Q1, Q3	−18, 23	−31, 9	
Change at Week 48			
N	773	394	< 0.001
Median	6	−7	
Q1, Q3	−13, 26	−27, 10	

Change = Change from baseline.
a Only laboratory measurements under fasting status are 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

3.5.2　日本人集団

空腹時脂質パラメータのベースラインからの変化量を被験者集団別及び投与群別に表 2.7.4 - 53 に示す。

日本人集団での空腹時脂質パラメータのベースラインから Week 48 までの変化量の中央値（Q1、Q3）は以下のとおりであった。

- 総コレステロール：TAF 群 −2（−18、16）mg/dL；TDF 群 −22（−31、−14）mg/dL
- LDL：TAF 群 9（−6、24）mg/dL；TDF 群 −8（−14、3）mg/dL
- HDL：TAF 群 −6（−11、2）mg/dL；TDF 群 −10（−18、−2）mg/dL
- トリグリセリド：TAF 群 5（−12、14）mg/dL；TDF 群 −11（−24、−3）mg/dL

日本人集団における Week 48 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（Q1、Q3）は、TAF 群 0.2（0.0、0.4）、TDF 群 0.1（−0.1、0.4）であった。

日本人集団では、Grade 3 の空腹時コレステロール上昇が TAF 群の 1 例（1.8%）に認められた。当該被験者は、ベースライン時に空腹時コレステロール上昇が認められていた（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS, Table 19; GS-US-320-0108 Japan-Specific Abbreviated CSR, Section 7.6.3）。TDF 群では、Grade 3 の空腹時コレステロール上昇が認められた被験者はいなかった。Grade 3 の空腹時 LDL コレステロール上昇が TAF 群の 2 例（3.6%）に認められた。TDF 群では、Grade 3 の空腹時 LDL コレステロール上昇は認められなかった。Grade 4 の代謝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ではなく、Grade 3 の空腹時脂質上昇がみられた被験者で脂質異常と関連する有害事象の発現は認められなかった。代謝検査パラメータの異常値が認められた各被験者の詳細を、Japan-specific abbreviated CSR の 7.6.3 項に示した。

非日本人集団及び全体集団における代謝検査値異常については、表 2.7.4 - 53 に示す。

表 2.7.4 - 53　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験 : Week 24 及びWeek 48 の空腹時代謝検査パラメータのベースラインからの変化量の概要（被験者集団別、安全性解析対象集団）

	Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
Metabolic Assessment[a]	**TAF 25 mg (N=56)**	**TDF 300 mg (N=17)**	**TAF 25 mg (N=810)**	**TDF 300 mg (N=415)**	**TAF 25 mg (N=866)**	**TDF 300 mg (N=432)**
Fasting Total Cholesterol (mg/dL)						
Baseline						
N	55	17	780	406	835	423
Median	197	171	184	189	184	189
Q1, Q3	174, 214	163, 192	164, 208	167, 216	165, 210	167, 216
Change at Week 24						
N	54	15	735	382	789	397
Median	5	−18	2	−20	2	−20
Q1, Q3	−14, 20	−26, −10	−15, 19	−40, −2	−15, 19	−39, −2
Change at Week 48						
N	51	16	721	378	772	394
Median	−2	−22	−2	−24	−2	−24
Q1, Q3	−18, 16	−31, −14	−17, 17	−42, −6	−17, 17	−42, −6
Fasting Direct LDL (mg/dL)						
Baseline						
N	5	17	780	406	835	423
Median	111	102	112	118	111	118
Q1, Q3	92, 128	98, 116	94, 135	97, 140	94, 135	97, 140
Change at Week 24						
N	54	15	733	381	787	396
Median	9	−9	4	−10	4	−10

Metabolic Assessment[a]	Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
	TAF 25 mg (N=56)	TDF 300 mg (N=17)	TAF 25 mg (N=810)	TDF 300 mg (N=415)	TAF 25 mg (N=866)	TDF 300 mg (N=432)
Q1, Q3	−7, 23	−20, 3	−10, 16	−25, 5	10, 17	−25, 5
Change at Week 48						
N	51	16	721	378	772	394
Median	9	−8	4	−10	4	−9
Q1, Q3	−6, 24	−14, 3	−9, 19	−25, 5	−9, 20	−25, 5
Fasting HDL (mg/dL)						
Baseline						
N	55	17	780	406	835	423
Median	70	62	58	60	58	60
Q1, Q3	58, 84	49, 71	47, 70	49, 72	47, 71	49, 72
Change at Week 24						
N	54	15	732	381	786	396
Median	−1	−7	−2	−9	−2	−9
Q1, Q3	−7, 6	−13, 1	−8, 3	−16, −3	−8, 3	−16, −3
Change at Week 48						
N	51	16	720	378	771	394
Median	−6	−10	−3	−9	−3	−9
Q1, Q3	−11, 2	−18, −2	−10, 2	−17, −4	−10, 2	−17, −3
Fasting Total Cholesterol to HDL Ratio						
Baseline						
N	55	17	780	406	835	423
Median	2.7	3.0	3.2	3.1	3.1	3.1

Metabolic Assessment[a]	Japan (N=73)		Non-Japan (N=1225)		Overall (N=1298)	
	TAF 25 mg (N=56)	TDF 300 mg (N=17)	TAF 25 mg (N=810)	TDF 300 mg (N=415)	TAF 25 mg (N=866)	TDF 300 mg (N=432)
Q1, Q3	2.3, 3.4	2.4, 3.6	2.6, 3.9	2.6, 3.8	2.6, 3.9	2.6, 3.8
Change at Week 24						
N	54	15	732	381	786	396
Median	0.1	−0.1	0.2	0.2	0.1	0.2
Q1, Q3	−0.2, 0.4	−0.3, 0.4	−0.1, 0.5	−0.1, 0.5	−0.1, 0.5	−0.1, 0.5
Change at Week 48						
N	51	16	720	378	771	394
Median	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
Q1, Q3	0.0, 0.4	−0.1, 0.4	−0.1, 0.5	−0.2, 0.5	−0.1, 0.5	−0.2, 0.5
Fasting Triglycerides (mg/dL)						
Baseline						
N	55	17	781	406	836	423
Median	84	94	87	89	87	89
Q1, Q3	61, 112	56, 110	68, 120	70, 119	68, 120	69, 118
Change at Week 24						
N	54	15	736	382	790	397
Median	−2	−13	0	−12	0	−12
Q1, Q3	−21, 13	−29, −5	−18, 24	−31, 10	−18, 23	−31, 9
Change at Week 48						
N	51	16	722	378	773	394
Median	5	−11	6	−7	6	−7
Q1, Q3	−12, 14	−24, −3	−13, 28	−27, 11	−13, 26	−27, 10

Change = Change from baseline.

a　Only laboratory measurements under fasting conditions are summarized.
Source: TAF Week 48 Japan ISS, Tables 32.1.1, 32.2.1, 32.3.1, 32.4.1, and 32.5

4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関するその他の観察事項の詳細については、各試験の治験総括報告書に記載している（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 11.7; m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 11.7）。バイタルサイン所見について、投与群間に差異は認められなかった。

なお、日本人集団に特化したデータはない。

4.1　心電図所見

GS-US-320-0108 試験では、心電図（ECG）で臨床的に重要な異常は認められず、有害事象として報告された ECG 異常はなかった。

GS-US-320-0110 試験では、各投与群の 1 例で、試験治療下での臨床的に重要な ECG 異常が認められた。詳細を以下に示す（m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.1, Table 68 及び Appendix 16.2, Listing 7, 20,及び 55）。

- 被験者番号　044*　、5[redacted]歳アジア人男性、TAF 群、Day 339（Week 48）に臨床的に重要な中隔梗塞が認められた。本被験者は Day 11 に重篤な有害事象である Grade 3 の不安定狭心症を発現しており、当該事象はその後重症度が下がり、Day 44 には非重篤な Grade 1 の事象となった。
- 被験者番号　123*　、5[redacted]歳白人男性、TDF 群、ベースライン時に洞性徐脈が認められたが臨床的に重要ではなかった。Day 337（Week 48）に臨床的に重要な洞性徐脈が認められたが、その後臨床的に重要ではないと訂正された。当該被験者には心疾患の病歴はなく、関連する有害事象の報告もなく、ECG 所見に対して処置も取られなかった。

* 新薬承認情報提供時に置換え

5　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　内因性要因

有害事象の発現頻度を性別、年齢、人種、ベースライン ALT、HBV DNA 量及び線維化スコア（FibroTest を使用）別に評価した場合の投与群間での差の有無を検討するため、TAF 第 3 相試験安全性評価集団について、いくつかのあらかじめ定義された内因性要因に基づく部分集団別に評価した。また、骨及び腎に関する評価項目について、ベースライン時の HBV DNA 量による追加解析にて評価した。結果は 5.1.1 項～5.1.6 項に示すとおりであり、あらかじめ定義されたいずれの部分集団においても TAF は安全に使用できるとの結論が裏付けられた。その他のあらかじめ定義された外因性要因に基づく部分集団（OAV に対する曝露歴及び地域）での TAF の安全性プロファイルを、それぞれ 5.2.1 項及び 5.2.2 項に要約する。

肝機能障害患者における TAF の薬物動態への影響及び安全性を GS-US-120-0114 試験（Child Pugh Class A 又は B）及び GS-US-320-1615 試験（Child Pugh Class C）で評価した。5.1.7 項に示すように、試験の結果から PK の変化は臨床的に重要ではなく、これらの患者集団に対して用量調節は不要であることが裏付けられた。TAF 第 3 相試験の併合データの母集団 PK 解析では、ベースライン時の FibroTest スコアは TAF 及び TFV の薬物動態に対する共変量として特定されなかった（5.1.6 項）。

腎機能障害患者における TAF の薬物動態及び安全性への影響については、重度の腎機能障害（透析を受けておらず、$eGFR_{CG}$ の値が 15 mL/min 以上 29 mL/min 以下である被験者として定義）を有する被験者が登録された GS-US-120-0108 試験で評価した。5.1.8 項に示すように、本試験の結果、薬物動態、有効性、安全性、及び透析を必要とする末期腎不全の被験者の PK シミュレーションにより、B 型慢性肝炎集団でみられる腎機能の範囲では用量調節を行う必要はなく、TAF の 1 日 1 回投与が裏付けられた。

日本人集団の安全性データをあらかじめ定義した内因性要因に基づく部分集団別に評価した。性別、年齢、ベースライン ALT、HBV DNA 量、及び線維化スコア（FibroTest による肝硬変特定の非侵襲的手法）別に評価し、投与群間の有害事象発現率の差の有無を確認した。結果を 5.1.1 項～5.1.6 項に要約する。

5.1.1　性別

5.1.1.1　全体集団

母集団 PK 解析で TAF 及び TFV の PK パラメータに対し、統計学的に有意な性別の影響がみられた。ただし、TAF 及び TFV の曝露量の範囲は男女間で同様であった。したがって、性別と TAF 及び TFV 曝露との間で認められた相関は臨床的に重要とは見なされない。これらの結果については、m2.7.2、3.2.2.1 項で検討する。

TAF 第 3 相試験安全性評価集団では男性被験者の方が女性被験者よりも多く含まれていたが、男性被験者では女性被験者に比べ、有害事象（グレードは問わない）の発現頻度が全体的に低かった。ただし、何らかの有害事象を発現した被験者の割合は、いずれの性別に関しても両群間で同様であった（TAF 群：男性 66.0%、359/544 例；女性 77.3%、249/322 例；TDF 群：男性 65.8%、181/275 例；女性 70.1%、110/157 例、m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 8.2）。個々の有害事象に関しては、いずれの投与群についても男性と女性でおおむね同様であった。全体での差異は、主に上気道感染（個々の徴候や症状を含む）、消化不良、悪心、嘔吐などの少数の特定の有害事象で発現頻度が高かったことに起因していた（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 8.2 及び Table 9）。事象は概して軽度及び非重篤であり、治験薬の休薬又は投与中止には至らなかった（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Tables 14, 16, 及び 17）。

5.1.1.2　　日本人集団

日本人集団では、男性が女性より多く、有害事象（すべてのグレード）の発現率は男性が女性に比較して低かった（男性 90.9%、40/44 例；女性 96.6%、28/29 例）。TAF 群内で有害事象が発現した被験者の割合は、男女間で同様であった（男性 93.9%、31/33 例；女性 95.7%、22/23 例）。しかし、TDF 群では、有害事象が発現した割合は男性被験者が女性被験者に比較して低かった（男性 81.8%、9/11 例；女性 100%、6/6 例）。両投与群で認められた有害事象の種類は男女間で同様であった。全体的な相違は、主に、便秘、胃腸炎又は上気道感染（個々の徴候や症状を含む）ような少数の特定の有害事象で発現頻度が高かったことに起因していた（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 8.2）。これらの有害事象はほとんどが軽度及び非重篤であり、治験薬の休薬又は投与中止には至らなかった（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Tables 14、16、及び 17）。

5.1.2　年齢

5.1.2.1　　全体集団

母集団 PK 解析の結果、年齢は被験者の TAF 曝露に影響せず、統計学的又は臨床的に重要な共変量ではなかった（第 2.7.2.3.2.2.4 項）。

TAF 第 3 相安全性解析対象集団において何らかの有害事象を発現した被験者の割合は、いずれの投与群でも 50 歳未満と 50 歳以上で同程度であった［TAF 群：50 歳未満 68.9%（669 例中 461 例）、50 歳以上 74.6%（197 例中 147 例）、TDF 群：50 歳未満 64.7%（303 例中 196 例）、50 歳以上 73.6%（129 例中 95 例）、m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS、Table 8.1］。年齢別に評価した場合、個々の有害事象（基本語）発現頻度は投与群間で概して同様であった。

5.1.2.2　　日本人集団

日本人集団において、65 歳以上の被験者は 1 例のみであり、有害事象の発現率に対する年齢の影響のサブグループ解析の意義は限定的である（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 8.1）。

5.1.3　人種

5.1.3.1　全体集団

母集団 PK 解析において、人種は被験者の TAF 曝露に影響せず、統計的又は臨床的に重要な共変量ではなかった（第 2.7.2.3.2.2.3 項）。

表 2.7.4 - 9 に示すように、TAF 第 3 相試験安全性評価集団の被験者の多く（78.6%）はアジア人であった。TAF 第 3 相試験安全性評価集団のうち、白人被験者は 19.6%であった。その他の人種の比率はいずれも全体集団の 1.0%以下に過ぎなかった。アジア人又は白人被験者が多数を占めたことを考慮し、人種別の有害事象解析は「アジア人」と「非アジア人」の部分集団に分けられた。地理的地域別の解析には、東アジア又は非東アジアの部分集団を含めた。これらの地域別解析の結果は、5.2.2 項の外因性要因として示す。

TAF 第 3 相試験安全性評価集団（非アジア人よりもアジア人が多く含まれた）において、何らかの有害事象を発現した被験者の割合は、いずれの投与群でもアジア人と非アジア人の人種別部分集団で同様であった（TAF 群：アジア人 69.6%、478/687 例；非アジア人 72.6%、130/179 例；TDF 群：アジア人 65.8%、219/333 例；非アジア人 72.7%、72/99 例）（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 8.3）。人種別の評価では、個々の有害事象（基本語）の発現頻度は投与群間で概して同様であった。

5.1.3.2　日本人集団

日本人集団に特化したデータはない。

5.1.4　ベースライン時の ALT（中央検査機関の基準範囲による）

5.1.4.1　全体集団

TAF 第 3 相試験安全性評価集団において何らかの有害事象を発現した被験者の割合は、いずれの投与群でも、ベースライン時の ALT が正常（基準値上限以下）の被験者と高値（基準値上限超）の被験者とで同様であった（TAF 群：基準値上限以下 71.0%、66/93 例；基準値上限超 70.1%、542/773 例；TDF 群：基準値上限以下 62.8%、27/43 例；基準値上限超 67.9%、264/389 例、m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 8.7）。TAF 第 3 相試験安全性評価集団の約 90%はベースライン時の ALT が基準値上限超であった。したがって、特に TDF 群ではベースライン時の ALT が正常の被験者数が相対的に少ないため（43 例）、結果の解釈には限界がある。

5.1.4.2　　日本人集団

日本人集団において、有害事象が発現した被験者の割合は、ベースライン時の ALT が正常（基準値上限以下）の被験者が高値（基準値上限超）の被験者と比較して TAF 群では低く（基準値上限以下 85.7%、6/7 例；基準値上限超 95.9%、47/49 例）、TDF 群では高かった（基準値上限以下 100.0%、2/2 例；基準値上限超 86.7%、13/15 例）（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 8.5）。日本人集団の約 88%の被験者はベースライン時の ALT が基準値上限超であった。したがって、ベースライン時の ALT が正常であった被験者数が相対的に少ないため［特に TDF 群（2 例）］、結果の解釈には限界がある。

5.1.5　ベースライン時の HBV DNA 量

5.1.5.1　　全体集団

TAF 第 3 相試験安全性評価集団において何らかの有害事象を発現した被験者の割合は、いずれの投与群でも、ベースライン時の HBV DNA 量が 8 $\log_{10}$ IU/mL 未満の被験者と 8 $\log_{10}$ IU/mL 以上の被験者とで同様であった（TAF 群： 8 $\log_{10}$ IU/mL 未満 70.2%、408/581 例；8 $\log_{10}$ IU/mL 以上 70.2%、200/285 例；TDF 群：8 $\log_{10}$ IU/mL 未満 68.2%、195/286 例；8 $\log_{10}$ IU/mL 以上 65.8%、96/146 例、m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 8.4）。ベースライン時の HBV DNA 量別の評価では、個々の有害事象（基本語）の発現頻度は投与群間で概して同程度であった。

事前に予定された解析に加えて追加解析を実施し、骨（寛骨及び脊椎骨密度の変化）及び腎（血清クレアチニン及び GFR_{CG} の変化）の安全性評価項目に対するベースライン時の HBV DNA 量（GS-US-320-0108 試験では 7 $\log_{10}$ IU/mL 未満と 7 $\log_{10}$ IU/mL 以上、GS-US-320-0110 試験では 8 $\log_{10}$ IU/mL 未満と 8 $\log_{10}$ IU/mL 以上）の影響を検討した。表 2.7.4 - 54 に示すように、Week 48 のこれらの骨及び腎の評価項目はベースライン時のウイルス量が高値でも低値でも、TAF 群は TDF 群よりも好ましい結果が得られた（GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験）。

表 2.7.4 - 54　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験におけるベースライン時のウイルス量別によるWeek 48 の骨及び腎の安全性パラメータの平均（標準偏差）変化量（安全性解析対象集団）

Parameter (Mean [SD] Change)	TAF 25 mg (N = 866)		TDF (N = 432)	
Study GS-US-320-0108	**< 7 log_{10} IU/mL (N=230)**	**≥ 7 log_{10} IU/mL (N=55)**	**< 7 log_{10} IU/mL (N=116)**	**≥ 7 log_{10} IU/mL (N=24)**
Spine BMD %	−0.863 (2.9127) (n = 220)	−0.933 (2.6222) (n = 51)	−2.351 (3.3460) (N = 109)	−3.253 (3.3712 (n = 24)
Hip BMD %	−0.209 (2.2064) (n = 219)	−0.629 (1.8378) (n = 51)	−2.119 (2.2774) (N = 109)	−2.325 (1.6012) (n = 24)
$eGFR_{CG}$ mL/min	−1.5 (12.68) (n = 221)	−1.1 (12.94) (n = 53)	−4.8 (10.89) (n = 110)	−4.1 (16.44) (n = 24)
Serum Creatinine	0.012 (0.0930) (n = 221)	0.010 (0.0850) (n = 54)	0.023 (0.0915) (n = 111)	0.006 (0.1470) (n = 24)
Study GS-US-320-0110	**< 8 log_{10} IU/mL (N = 309)**	**≥ 8 log_{10} IU/mL (N = 272)**	**< 8 log_{10} IU/mL (N=150)**	**≥ 8 log_{10} IU/mL (N=142)**
Spine BMD %	−0.407 (2.9400) (n = 291)	−0.428 (2.9335) (n = 252)	−2.533 (3.2153) (n = 144)	−2.028 (3.0296) (n = 130)
Hip BMD %	−0.093 (2.1843) (n = 287)	−0.108 (2.4125) (n = 250)	−1.690 (2.6382) (n = 141)	−1.742 (2.5087) (n = 130)
$eGFR_{CG}$ mL/min	−1.6 (15.33) (n = 295)	1.3 (13.45) (n = 258)	−5.6 (12.69) (n = 146)	−3.9 (14.23) (n = 137)
Serum Creatinine	0.022 (0.1480) (n = 295)	−0.007 (0.0862) (n = 258)	0.032 (0.0921) (n = 146)	0.019 (0.0974) (n = 137)

Change = Change from Baseline
For each parameter, only subjects with nonmissing values for the Baseline and Week 48 visits were included in “n” for each analysis.
Source: TAF Week 48 ISS, Request 7696 Tables 11.1 to 11.4 and Tables 12.1 to 12.2 and TAF Week 48 ISS, Request 7814 Tables 6.1 to 6.10

寛骨及び脊椎の骨密度の変化量は、いずれの試験でも Week 48 に TAF 群で同様の結果が認められた（表 2.7.4 - 54）。いずれのウイルス量によるサブグループでも TAF は TDF に比して好ましい結果が得られ、その差は統計学的に有意であった（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Request 7696 Tables 11.1～11.4）。Week 48 の血清クレアチニンの変化は GS-US-320-0108 試験のいずれのサブグループにおいても TAF 群と TDF 群に統計学的な差は認められなかったが、GS-US-320-0110 試験のベースライン時の HBV DNA 量が 8 log_{10} IU/mL 以上の被験者では、Week 48 の血清クレアチニンの変化量の平均値（標準偏差）が TAF 群−0.007（0.0862）に対して TDF 群 0.019（0.0974）と増加し、TAF 群で好ましい結果がみられ、統計学的に有意であった（p=0.006 ; m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Request 7814 Table 6.5, 6.6, 6.9, 及び 6.10）。GS-US-320-0110 試験では同様に、ベースライン時の HBV DNA 量に関わらず、$eGFR_{CG}$ の変化量の平均値は TAF 群が TDF 群よりも小さかった（HBV DNA 量 8 log_{10} IU/mL 未満：$p = 0.003$；HBV DNA 量 8 log_{10} IU/mL 以上：$p < 0.001$；m5.3.5.3.3 TAF

Week 48 ISS, Request 7696 Table 12.1 及び 12.2)。GS-US-320-0108 試験では、ベースライン時の HBV DNA 量が低い被験者において、$eGFR_{CG}$ の変化量は TAF 群が TDF 群より小さかった (p = 0.004)。ベースライン時の HBV DNA 量が高い被験者でも投与群間差は同様であったが、統計学的有意差はみられなかった（p = 0.31 ; m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Request 7814 Tables 6.7 及び 6.8)。

これらの結果は TAF 第 3 相安全性評価集団全体の結果と一致しており、ベースライン時の HBV DNA 量の高値又は低値のいずれの被験者においても寛骨及び脊椎の骨密度、血清クレアチニン及び $eGFR_{CG}$ の変化量は TAF 群が TDF 群に比して小さいことを支持するものであった。

5.1.5.2　　日本人集団

日本人集団において、有害事象が発現した被験者の割合は、両群ともにベースライン時の HBV DNA 量が 8 log_{10} IU/mL 未満であった被験者が 8 log_{10} IU/mL 以上であった被験者に比較して低かった（TAF 群：8 log_{10} IU/mL 未満 92.1%、35/38 例 ; 8 log_{10} IU/mL 以上 100%、18/18 例 ; TDF 群：8 log_{10} IU/mL 未満、85.7%、12/14 例 ; 8 log_{10} IU/mL 以上 100%、3/3 例）(m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 8.3)。ベースライン時の HBV DNA 量別の評価では、個々の基本語別の有害事象の発現頻度は、両群間でおおむね同程度であった。ベースライン時の HBV DNA 量が 8 log_{10} IU/mL 以上であった被験者数が相対的に小さいため［特に TDF 群（3 例)］、結果の解釈には限界がある。

5.1.6　ベースライン時の FibroTest による線維化スコア

5.1.6.1　　全体集団

TAF 第 3 相試験安全性評価集団において何らかの有害事象を発現した被験者の割合をベースライン時の FibroTest スコア別に評価した場合、いずれの投与群でも概して同様であったが、TDF 群ではベースライン時のスコアが高い被験者（0.75 以上、Metavir スコアの F4 に相当する線維化又は肝硬変）がベースライン時のスコアが低い被験者に比して、有害事象の発現頻度が高かった（TAF 群 FibroTest スコア 0.75 未満 : 70.6%、544/770 例、TAF 群 FibroTest スコア 0.75 以上 : 64.5%、49/76 例 ; TDF 群 FibroTest スコア 0.75 未満 66.0%、250/379 例、TDF 群 FibroTest スコア 0.75 以上 78.6%、33/42 例、m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 8.8)。TDF 群では特に、ベースライン時の FibroTest スコアが 0.75 以上の被験者数が相対的に少ないため（42 例)、結果の解釈には限界がある。

第 2.7.2.3.2.2.5.2 項に要約したように、TAF 及び TFV の PK とベースライン時の FibroTest スコアの相関の可能性を評価するために母集団 PK 解析を実施した。B 型慢性肝炎被験者を対象とした第 3 相試験のデータを併合して実施した母集団 PK 解析に基づくと、肝硬変を特定するための非侵襲的手法である FibroTest のベースラインスコア（0.75 未満又は 0.75 以上）は、TAF 又は TFV の PK に対する共変量ではなかった（Population PK Report of TAF and F/TAF)。TAF 及び TFV の曝露量は、ベースライン時の FibroTest スコアのサブグループ間で同程度であった。

5.1.6.2　　日本人集団

日本人集団において、有害事象が発現した被験者の割合をベースライン時の FibroTest スコアで評価したところ、TAF 群ではほとんど同程度であった（FibroTest 0.75 未満：94.2%、49/52 例；FibroTest 0.75 以上：100%、4/4 例）。しかし、TDF 群では、ベースライン時の FibroTest スコアが高い（0.75 以上、Metavir スコアの F4 に相当する線維化又は肝硬変）被験者での有害事象発現率が低かった（FibroTest 0.75 未満 92.9%、13/14 例；FibroTest 0.75 以上 66.7%、2/3 例）（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 8.6）。両群ともにベースライン時の FibroTest スコアが 0.75 以上であった被験者数が相対的に少ないため（TAF 群 4 例、TDF 群 3 例）、結果の解釈には限界がある。

5.1.7　肝機能障害

5.1.7.1　　全体集団

TAF の生体内変換に対する肝酵素の潜在的な寄与を考慮すると、肝機能の変化が TAF の PK に影響しないことを検証することが重要であった。2 つの試験で肝機能障害を有する被験者を対象として、TAF 及びその代謝物である TFV の薬物動態、安全性及び忍容性を評価した。
GS-US-120-0114 試験では、肝硬変で軽度又は中等度の肝機能障害（CPT クラス A 又は B）を有する被験者 40 例を評価した。GS-US-320-1615 試験では、肝硬変で重度の肝機能障害（CPT クラス C）を有する被験者 20 例を評価した。いずれの試験にも、年齢及び性別が一致する肝機能正常の被験者が対照として含まれていた。

GS-US-120-0114 試験では、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者における TAF 25 mg の単回投与後の TAF 又は TFV の薬物動態は、肝機能が正常な対照被験者と比較して、臨床的に重要な変化は認められなかった。TAF は、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な被験者において、概して良好な忍容性を示した。この治験中に、Grade 3 又は 4 の有害事象、死亡、重篤な有害事象、又は治験薬の投与中止に至る有害事象の報告はなかった。同試験の結果は、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者において TAF の用量調節が不要であることを示している。

GS-US-320-1615 試験では、重度の肝機能障害を有する被験者に TAF 25 mg を単回投与した際の TAF 曝露（AUC_{last}）は、肝機能が正常な対照被験者と比較して全体（結合型及び非結合型）で 49%低かった。しかし、TAF の遊離分画（治療効果に関連する遊離型の TAF である非結合の割合）は血漿蛋白結合の差に起因して重度の肝機能障害を有する被験者で高くなることから、遊離型の（非結合型）TAF の曝露量には、対照とした健康被験者と比較して臨床的に重要な変化はみられなかった。このことより、TAF の治療効果（有効性及び安全性）は重度の肝機能障害を有する被験者においても変化はないことが予想される。重度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な被験者での TAF の忍容性は概して良好であった。死亡、Grade 4 の有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象は本試験で認められなかった。重度の肝機能障害群の被験者 1 例に重篤な有害事象である Grade 3 の肝不全（治験薬と関連なし）が治験薬投与終了後のフォローアップ期間に認

められた。本試験の結果は、重度の肝機能障害を有する被験者で TAF の用量調節が不要であることを示している。

GS-US-120-0114 試験及び GS-US-320-1615 試験のデザイン及び結果の詳細については、それぞれ m2.7.2 の 2.5.1.2 項及び 2.5.1.4 項に記載している。

また、母集団 PK 解析では、ベースライン時の FibroTest スコア（肝硬変の指標）は TAF 又は TFV の薬物動態の共変量ではなく、TAF 及び TFV の曝露量は、ベースライン時の FibroTest スコアに基づくサブグループを間で同程度であった。上記の結果の簡潔な概要を 5.1.6 項及び第 2.7.2.3.2.2.5.2 項に示す。更なる詳細は m 5.3.3.5.2 Population PK Report of TAF and F/TAF に示す。

5.1.7.2　　日本人集団

日本人集団に特化したデータはない。

5.1.8　腎機能障害

5.1.8.1　　全体集団

安全性及び PK のデータから、腎機能が正常及び重度の腎機能障害を有する B 型慢性肝炎被験者への 1 日 1 回の TAF 投与に関して、用量調節が不要であることが裏付けられた。透析を必要とする末期腎不全（ESRD）を有する被験者の薬物動態シミュレーションにより、1 日 1 回の TAF 投与の用量調節が不要であることが裏付けられている。

非盲検試験（GS-US-120-0108）は、重度の腎機能障害（透析を受けておらず、$eGFR_{CG}$ の値が 15 mL/min 以上 29 mL/min 以下である被験者として定義）を有する被験者と年齢及び性別が一致する腎機能が正常（$eGFR_{CG} \geq 90$ mL/min）の被験者を対象として、TAF の単回投与後の TAF 及びその代謝物である TFV の PK 及び安全性の評価を目的として実施された。重度の腎機能障害を有する被験者では、年齢及び性別が一致する腎機能が正常な被験者と比べ、AUC_{inf} によって評価した全身曝露が TAF では 1.9 倍、TFV では 5.7 倍高かった。本試験では、重度の腎機能障害を有する被験者及び腎機能が正常な被験者に対する TAF 25 mg 単回投与の忍容性は良好であった。死亡、重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は本試験中に認められなかった。この試験において重度の腎機能障害を有する被験者で観察された TFV の血漿中曝露量は、過去の試験で腎機能が正常な HIV 感染被験者及び非 HIV 感染被験者に TDF 300 mg を投与後に観察された曝露量の範囲内又はそれ以下であった{35559}、{34210}。腎機能が正常な被験者と重度の腎機能障害を有する被験者との全身曝露量の差には臨床的意義はおそらくないと考えられる。

TAF 第 3 相安全性評価集団を構成する GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験では、スクリーニング時の eGFR が 50 mL/min 未満の被験者の登録を除外した。そのため、母集団 PK 解析を実施し、腎機能障害への影響をさらに評価した。健康被験者と HIV 感染被験者（スクリーニング時の $eGFR_{CG}$ が 30 mL/min と低値であった被験者を含む）に TAF を投与した第 1、2 及び 3 相試

験の併合されたデータの母集団 PK 解析に基づくと、ベースライン時の eGFR は、TAF の PK に影響を及ぼす統計学的又は臨床的に重要な共変量ではなかった（m 5.3.3.5.1 TAF Population PK Report）。さらに、B 型慢性肝炎被験者に TAF を投与した第 3 相試験の併合されたデータの母集団 PK 解析に基づくと、ベースライン時の $eGFR_{CG}$ は統計学的に有意ではなく、また TAF の PK に影響を及ぼす臨床的に重要な共変量ではなかった（m 5.3.3.5.2 Population PK Report of TAF and F/TAF）。

主として腎臓で排出される TFV で予想されるように、共変量の解析に基づく、TFV 曝露に対するベースライン $eGFR_{CG}$ の統計学的に有意な影響が認められた。B 型慢性肝炎被験者に TAF を投与した第 3 相試験の併合されたデータの母集団 PK 解析でも、TFV に関して同様の結果が認められた（m 5.3.3.5.2 Population PK Report of TAF and F/TAF）。TFV 曝露は、E/C/F/TAF 又は TAF をそれぞれ投与した場合、腎機能が正常（$30 \leq eGFR_{CG} < 60$ mL/min）な被験者と比較して、ベースライン時の $eGFR_{CG}$ が低い HIV 感染被験者又は B 型慢性肝炎被験者で高かったが、TFV 曝露量は腎機能が正常な非 HIV 感染被験者で認められた曝露範囲内又はそれ以下であった{35559}, {34210}。TDF に関する利用可能な大規模な安全性データを踏まえ、重度腎機能障害を有する被験者においても TAF の曝露量は、腎機能が正常の被験者に TDF を投与した際の曝露範囲内又はそれ以下であったことから、重度腎機能障害を有する被験者へ TAF を投与する場合に用量調節が不要であることが支持される。

ESRD での TAF 及び TFV の薬物動態への影響を評価するため、確立された母集団 PK モデル及びギリアド社によって過去に実施された透析を必要とする ESRD 被験者に TDF 300 mg を投与した試験（GS-01-0919）の情報を利用して、TFV 曝露の薬物動態シミュレーションを実施した。慢性的に週 3 回の血液透析を受けている ESRD 被験者では、腎機能正常被験者に比較して TAF 25 mg の投与後に TFV の全身曝露が高くなることが予想される。TDF に関して利用可能な様々な薬物動態データ及び安全性データを考慮すると、透析を必要とする ESRD 被験者への TAF 投与後の TFV 曝露は、腎機能が正常な被験者での TDF 含有レジメン後の曝露範囲内であると予想される。よって、シミュレーションの結果は透析を必要とする ESRD 被験者への TAF 投与時に、用量調節が不要であることを示唆している。透析当日には透析完了後に TAF を投与すべきである。

重度腎機能障害を有する被験者へ TAF を投与した GS-US-120-0108 試験のデザイン及び結果の詳細は、第 2.7.2.2.5.1.1 項に記載する。また、透析を必要とする ESRD 被験者への TAF 投与の結果及び試験デザインの詳細は、第 2.7.2.3.2.2.5.1 及び m5.3.3.3.5 TAF HBV ESRD Modeling Report に記載する。

5.1.8.2　　日本人集団

日本人集団に特化したデータはない。

5.2　外因性要因

外因性要因別に評価した場合に投与群間で有害事象の発現頻度に差があるかどうかを検討するため、TAF 第 3 相試験安全性評価集団について、あらかじめ定義された 2 つの外因性要因に基づくサブグループ（経口抗ウイルス薬の治療歴及び地理的地域）別に評価した（5.2.1 及び 5.2.2）。さらに、薬物動態及び安全性に対する食事の影響を検討した第 1 相試験（GS-US-320-1382）を外因性要因の評価として 5.2.3 にまとめた。

日本人集団の安全性データをあらかじめ定義した外因性要因のサブグループごとに評価し、OAV によるの治療歴の有無別に評価した際の投与群間の有害事象発現率の差の有無を確認した（5.2.1.2 項）。さらに、骨及び腎の安全性評価項目を地理的地域（すなわち、東アジア）ごとに追加解析にて評価した（5.2.2.2 項）。

5.2.1　経口抗ウイルス薬による前治療の状況

5.2.1.1　全体集団

TAF 第 3 相試験安全性評価集団において、経口抗ウイルス薬（OAV）による前治療の状況別に解析した結果、何らかの有害事象を発現した被験者の割合は両群で同様であった（TAF 群：OAV による治療歴あり 71.1%、140/197 例；OAV による治療歴なし 70.0%、468/669 例；TDF 群：OAV による治療歴あり 65.7%、65/99 例；OAV による治療歴なし 67.9%、226/333 例、m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 8.5）。OAV による前治療の有無別に評価した場合、個々の基本語別の有害事象の発現頻度は投与群間で概して同様であった。

5.2.1.2　日本人集団

日本人集団において、有害事象が発現した被験者の割合は、TAF 群では OAV の治療歴の有無別で同程度であった（OAV による治療歴あり 100.0%、13/13 例；OAV による治療歴なし 93.0%、40/43 例）。しかし、TDF 群では、OAV による治療歴を有するの被験者が OAV による治療歴のない被験者に比較して有害事象の発現率が低かった（OAV による治療歴あり 75.0%、3/4 例；OAV による治療歴なし 92.3%、12/13 例）（m5.3.5.3.5 TAF Week 48 Japan ISS、Table 8.4）。OAV による前治療の有無別に評価したところ、個々の有害事象（基本語）の発現頻度は、投与群間でおおむね同程度であった。TDF 群では OAV による治療歴を有する被験者数が相対的に少ない（4 例）ため、結果の解釈には限界がある。

5.2.2　地理的地域

5.2.2.1　全体集団

TAF の安全性プロファイルに対する地理的地域の影響を評価するため、東アジア対非東アジア、欧州対非欧州及び北米対非北米の 3 つの部分集団解析を実施した。

TAF 第 3 相試験安全性評価集団において、何らかの有害事象を発現した被験者の割合は、いずれの投与群でも地理的地域別の被験者間で同等であった。結果は以下のとおりである。

- TAF 群：東アジア 70.6%、283/401 例；非東アジア 69.9%、325/465 例；TDF 群：東アジア 67.5%、141/209 例；非東アジア 67.3%、150/223 例（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 8.6.1）
- TAF 群：欧州 71.2%、126/177 例；非欧州 70.0%、482/689 例；TDF 群：欧州 70.8%、63/89 例；非欧州 66.5%、228/343 例（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 8.6.2）
- TAF 群：北米 73.8%、104/141 例；非北米 69.5%、504/725 例；TDF 群：北米 67.1%、53/79 例；非北米 67.4%、238/353 例（m5.3.5.3.3 TAF Week 48 ISS, Table 8.6.3）

地理的地域別に評価した結果、個々の有害事象（基本語）の発現頻度は投与群間で概して同様であった。

5.2.2.2　日本人集団

あらかじめ計画した上記の解析に追加して、骨（寛骨及び脊椎骨密度の変化）及び腎（血清クレアチニン及び $eGFR_{CG}$ の変化）の安全性評価項目の追加解析を東アジアの被験者を対象に実施した。表 2.7.4 - 55 に示すように、これらの骨及び腎の評価項目について、東アジアの被験者における Week 48 の結果は TAF 群の方が TDF 群と比較して優れており、TAF の第 3 相試験安全性評価集団でみられた傾向と同様であった。

表 2.7.4 - 55　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：第 3 相試験の東アジア及び安全性評価集団全体におけるWeek 48 時点の主要な骨及び腎安全性パラメータの平均（標準偏差）変化量（安全性解析対象集団、寛骨DXA解析対象集団及び脊椎DXA解析対象集団）

Parameter (Mean [SD]Change)	TAF 25 mg	TDF 300 mg	TAF 25 mg vs TDF 300 mg	
			P-value[a]	Diff in LSM (95% CI)
Subjects from East Asia[b]				
Spine BMD %	−0.705 (2.6868) (n = 390)	−3.011 (2.9306) (n = 201)	< 0.001	2.306 (1.834, 2.779)
Hip BMD %	−0.406 (2.1499) (n = 389)	−2.155 (2.6241) (n = 202)	< 0.001	1.749 (1.354, 2.145)
$eGFR_{CG}$ (mL/min)[c]	−2.4 (−8.4, 6.0) (n = 391)	−6.6 (−13.2, 1.2) (n = 201)	< 0.001[d]	NC
Serum Creatinine (mg/dL)	0.016 (0.1315) (n = 391)	0.029 (0.0912) (n = 202)	0.12	−0.016 (−0.036, 0.004)
TAF Phase 3 Safety Population				
Spine BMD %	−0.570 (2.9147) (n = 814)	−2.366 (3.2051) (n = 407)	< 0.001	1.796 (1.437, 2.155)
Hip BMD %	−0.163 (2.2437) (n = 807)	−1.860 (2.4525) (n = 404)	< 0.001	1.697 (1.420, 1.974)
$eGFR_{CG}$ (mL/min)[c]	−1.2 (−8.4, 7.5) (n = 827)	−5.4 (−12.0, 3.0) (n = 417)	< 0.001[d]	NC
Serum Creatinine (mg/dL)	0.010 (0.1140) (n = 828)	0.024 (0.0974) (n = 418)	0.012	−0.016 (−0.029, −0.004)

Diff = difference; LSM = least-squares mean; NC = not calculated
a　P-values, difference in least-squares means (Diff in LSM), and its 95% CI were from the ANOVA model including treatment as a fixed effect.
b　East Asia region includes Hong Kong, Japan, Singapore, South Korea, and Taiwan
c　Median (Q1, Q3) is presented for $eGFR_{CG}$
d　P-values were from the 2-sided Wilcoxon rank sum test to compare the 2 treatment groups.
Source: TAF Week 48 Japan ISS, Request 7804, Tables 5.1, 5.2, 5.3, and 5.4; US NDA m2.7.4, Tables 16 and 21; TAF Week 48 ISS, Table 31.2

5.2.3　食事の影響

5.2.3.1　全体集団

食事が TAF の吸収／バイオアベイラビリティに及ぼす影響を、TAF 25 mg 錠として TAF を投与したランダム化非盲検単回投与 2 期クロスオーバー薬物動態試験である GS-US-320-1382 試験（第 2.7.2.2.6.1.5 項）で評価した。食後投与では、TAF の総曝露量は増加する結果を示した。要約すると、食後（高脂肪、約 800 キロカロリー、カロリーの半分は脂肪）に TAF を投与した場合には、空腹時投与と比較し TAF 曝露量（AUC_{last}）が 65%増加した。しかし、食後と空腹時投与で認められた TAF の薬物動態の差は臨床的に重要とは考えられない。本試験で TAF 25 mg 錠を食後又は空腹時に単回投与したときの忍容性は概して良好であった。死亡、重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象は本試験中に認められなかった。

食事が外因性要因として TAF の薬物動態に及ぼす影響の詳細は第 2.7.2.3.2.3.1 項に示す。第 1 相試験及び様々な第 3 相試験結果の PK/PD 解析データを組み合わせたデータでは、TAF 曝露と応答／安全性の間に相関関係はみられなかった。これらの結果は、TAF は食事に関係なく投与可能であることを支持するものである。

5.2.3.2　　日本人集団

日本人集団に特化したデータはない。

5.3　薬物相互作用

TAF の薬物相互作用を検討する試験が実施されており、関連する所見又は推奨事項は第 2.7.2.3.2.3.2 項に記載している。TAF と併用する可能性がある薬剤との薬物相互作用に関する情報（観察されたもの又は予測）及び投与に関する推奨事項は、第 2.7.2.3.2.3.2.3 項に要約している。

TAF と他の経口抗ウイルス薬の併用を評価した第 1 相試験の概要を表 2.7.4 - 56 に示す。TAF と他の薬剤の併用は、健康被験者を対象とした第 1 相試験では安全であり、概して良好な忍容性を示した。第 1 相試験の安全性データの詳細については、表 2.7.4 - 56 に示す各治験総括報告書に記載している。

日本人集団に特化したデータはない。

表 2.7.4 - 56　TAFと他の抗ウイルス薬との併用投与を評価した第 1 相試験

	Study	Study Design	Treatment Regimen	Number Receiving TAF	Location
E/C/F/TAF	GS-US-292-0101 (BA study)	Open-label, crossover, randomized, multiple-dose, multiple-cohort study	E/C/F/TAF (150/150/200/25 mg) Formulation 1 QD; E/C/F/TAF (150/150/200/40 mg) Formulation 1 QD; E/C/F/TAF (150/150/200/25 mg) Formulation 2 QD; E/C/F/TAF (150/150/200/40 mg) Formulation 2 QD; STB STR (150/150/200/300 mg) QD; TAF 25 mg QD	38	GS-US-292-0101 Final CSR (m5.3.3.4.14)
	GS-US-292-0103 (BA study)	Randomized, open-label, multiple-dose, multiple-cohort, 2-period crossover study	E/C/F/TAF (150/150/200/10 mg) FDC; EVG 150 mg + COBI 150 mg; FTC 200 mg + TAF 25 mg QD, with food, for 12 days	34	GS-US-292-0103 Final CSR (m5.3.1.2.3)
	GS-US-292-0110 (Food effect study)	Randomized, open-label, 3-period study	Subjects were randomized to 1 of 6 treatment sequences and received a single dose of E/C/F/TAF (150/150/200/10 mg) administered under the following conditions: fasted, light/low-fat meal, and high-calorie/high-fat meal	43	GS-US-292-0110 Final CSR (m5.3.3.4.5)
	GS-US-292-1316 (DDI study)	Open-label, 3-period, fixed-sequence study	Sertraline 50 mg, single dose on Day 1; E/C/F/TAF (150/150/200/10 mg) QD for Days 2-13; Sertraline 50 mg, single dose + E/C/F/TAF (150/150/200/10 mg), single dose on Day 14	20	GS-US-292-1316 Final CSR (m5.3.3.4.6)
	GS-US-342-1167 (DDI study)	Randomized, open-label, multiple dose study	Cohort 1 SOF/VEL or EFV/FTC/TDF on Days 1-14 and SOF/VEL + EFV/FTC/TDF on Days 15-28 Cohort 2 SOF/VEL or FTC/RPV/TDF or SOF/VEL + FTC/RPV/TDF on Days 1-8, 13-20, and 25-32 Cohort 3 SOF/VEL or DTG or SOF/VEL + DTG on Days 1-8, 13-20, and 25-32 Cohort 4 SOF/VEL or E/C/F/TAF or SOF/VEL + E/C/F/TAF on Days 1-8, 13-20, and 25-32	24	GS-US-342-1167 Final CSR (m5.3.3.4.12)

	Study	Study Design	Treatment Regimen	Number Receiving TAF	Location
F/TAF	GS-US-311-0101 (DDI study)	Open-label, crossover, nonrandomized, multicohort, multiple-dose study	F/TAF (200/40 mg) QD for Days 1-12 and F/TAF (200/40 mg) + EFV 600 mg QD for Days 13-26 (Cohort 1) F/TAF (200/25 mg) QD for Days 1-12 and F/TAF (200/25 mg) + DRV 2 × 400 mg + COBI 150 mg QD for Days 13-22 (Cohort 2) DRV 2 × 400 mg + COBI 150 mg QD for Days 1-10 and F/TAF (200/25 mg) + DRV 2 × 400 mg + COBI 150 mg QD for Days 11-22 (Cohort 3) TAF 8 mg QD for Days 1-12 and TAF 8 mg + COBI 150 mg QD for Days 13-22 (Cohort 4)	50	GS-US-311-0101 Final CSR (m5.3.3.4.7)
	GS-US-311-1088 (BE study)	Randomized, open-label, single-dose, 2-way crossover study	Single-dose F/TAF (200/25 mg) FDC, fed Single-dose FTC capsule (200 mg) plus TAF (25 mg) tablet, fed	56	GS-US-311-1088 Final CSR (m5.3.1.2.1)
	GS-US-311-1386 (Food effect study)	Randomized, open-label, single-dose, 2-treatment, 2-period, crossover study	F/TAF (200/25 mg) FDC fasted on Day 1 or 8 F/TAF (200/25 mg) FDC fed on Day 1 or 8	40	GS-US-311-1386 Final CSR (m5.3.3.4.8)
	GS-US-311-1387 (DDI study) (Part A only)	Open-label, adaptive, 2-part, 3-period fixed sequence study	F/TAF (200/25 mg) on Day 1 CBZ (100 mg) BID Days 6-8 CBZ (200 mg) BID Days 9-11 CBZ (300 mg) BID Days 12-25 CBZ (300 mg) BID + F/TAF (200/25 mg) FDC Day 26		GS-US-311-1387 Final CSR (m5.3.3.4.15)
	GS-US-311-1388 (DDI study)	Fixed – sequence, open-label, 3-period, multiple-dose, crossover study	F/TAF (200/10 mg) QD for Days 1-7; ATV 300 mg +COBI 150 mg + F/TAF (200/10 mg) QD for Days 8-14; ATV 300 mg +COBI 150 mg QD for Days 15-21	20	GS-US-311-1388 Final CSR (m5.3.3.4.9)
	GS-US-311-1473 (BE study)	Randomized, open-label, single-dose, 2-way crossover study	F/TAF (200/25 mg) FDC on Day 1 or 7 E/C/F/TAF (150/150/200/10 mg) FDC on Day 1 or 7	116	GS-US-311-1473 Final CSR (m5.3.1.2.2)

	Study	Study Design	Treatment Regimen	Number Receiving TAF	Location
	GS-US-311-1790 (Oral contraceptive study)	Randomized, open-label, fixed sequence, multiple dose, multiple cohort study	Norgestimate (0.180 mg/0.215mg/0.250 mg) ethinyl estradiol 0.025 mg (ortho Tri-Cyclen Lo) QD for lead-in phase and Study Days 1-28 and 29-42 F/TAF (200/25 mg) FDC tablet QD for Study Days 29-42 or GS-9883 75-mg tablet QD for Study Days 29-42		GS-US-311-1790 Final CSR (m5.3.3.4.10)
F/R/TAF	GS-US-366-1689 (DDI study)	Randomized, open-label, multiple-dose, 6-sequence, crossover study	LDV/SOF (90/400 mg) FDC QD F/R/TAF (200/25/25 mg) FDC QD LDV/SOF (90/400 mg) FDC + F/R/TAF 200/25/25 mg FDC QD	42	GS-US-366-1689 Final CSR (m5.3.3.4.13)

ATV = atazanavir ; BA = bioavailability; BE = bioequivalence; BID = twice daily; CBZ = carbamazepine; COBI = cobicistat; CSR = clinical study report; DDI = drug-drug interaction; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (coformulated); EFV = efavirenz; EFV/FTC/TDF = efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (coformulated); EVG = elvitegravir; FDC = fixed dose combination; F/TAF = emtricitabine/tenofovir alafenamide (coformulated); F/R/TAF = emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide (coformulated); FTC/RPV/TDF = emtricitabine/rilpilvirine/tenofovir dispoproxil fumarate (coformulated); LDV/SOF = ledipasvir/sofosbuvir (coformulated); QD = once daily; SOF/VEL = sofosbuvir/velpatasvir (coformulated); STB = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (coformulated; Stribild); STR = single-tablet regimen

5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊婦を対象とした TAF の適切な対照試験は実施されていない。非臨床動物試験では、妊娠、胚・胎児発生、分娩又は出生後の発生に関して、直接的又は間接的な TAF の有害な影響はないことが示されている。TAF 錠は、胎児への潜在的ベネフィットが潜在的リスクに勝る場合に限り、妊娠中に使用するものとする。

非臨床動物試験（ラット）では、TFV は乳汁中に移行することが示されている。TAF のヒト乳汁中への移行の有無については知られていない。また、TFV のヒト乳汁中への移行の有無に関する情報はない。授乳による発生と健康上のベネフィットに加え、母親に対する TAF の臨床的必要性、TAF や母体の状態による乳児での重篤な副作用の可能性を十分に考慮すべきである。

TAF 第 3 相試験では、妊娠が 4 例報告されている。GS-US-320-0108 試験では、TDF 群の 1 例（被験者番号　073*　）が試験中に妊娠した（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 56）。被験者は治験薬及び治験の中止後に、治療的人工妊娠中絶の処置を受けた（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 2 及び Listing12）。

GS-US-320-0110 試験では、TAF 群の 2 例及び TDF 群の 1 例が試験中に妊娠した（m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 56）。これら 3 例の被験者は、妊娠のため治験薬を中止した（m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 2）。TAF 群の被験者番号　048*　は、羊水穿刺の結果、染色体異常が明らかになったため人工妊娠中絶の処置を受けた。これは、治験薬中止後 68 日目の重篤な有害事象である Grade 2 の 21 トリソミーとして報告された（m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Appendix 16.2, Listing 23）。TAF 群の被験者番

* 新薬承認情報提供時に置換え

号　　124*　　は、治験組入れから約 8 か月後に妊娠したことが確認された（m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.2, Narratives 及び Appendix 16.2, Listing 12）。被験者は合併症のない健康な乳児を満期出産した。TDF 群の被験者番号　　125*　　は 2015 年 6 月 30 日に妊娠が確認され、治験薬の投与中止後非盲検の TDF オフ試験を開始した。本申請時点で合併症の報告はなく妊娠継続中で、出産予定日は 2016 年 2 月 26 日である。

上述したとおり、日本人集団において、1 例の妊娠が報告された。GS-US-320-0110 試験で、TAF 群の 1 例（　　048*　　）が試験中に妊娠した。

TAF 第 1 相試験中に妊娠の報告はなかった。

GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験中に妊娠した 4 例の被験者の叙述は、各治験総括報告書の 15.2 項に記載している（m5.3.5.1.1 GS-US-320-0108 Week 48 CSR, Section 15.2 及び m5.3.5.1.2 GS-US-320-0110 Week 48 CSR, Section 15.2）。

5.5　過量投与

過量投与の場合には、患者での毒性の徴候についてモニタリングを行う必要があり、必要に応じて、患者の臨床状態の観察やバイタルサインのモニタリングなど、一般的な支持療法を考慮すること。

TAF の治療用量を上回る用量での臨床経験は限られている。GS-US-320-0101 試験では、120 mg の TAF（TAF 25 mg 錠の 4.8 倍）が 10 例の B 型慢性肝炎被験者に 28 日間 1 日 1 回投与された。Grade 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象は 120 mg の投与で報告されなかった（Study GS-US-320-0101 CSR, Section 11.2）。より高用量の影響は不明である。

日本人集団に特化したデータはない。

TFV は血液透析により効率的に除去され、除去率は約 54%とされる。腹膜透析で TFV が除去されるかどうかは不明である。

今回の申請に含まれる臨床試験内で報告されたほとんどの過量投与は、個別に発生した不注意によるもので、治験薬 1 日 2 回の誤投与であり、臨床症状又は後遺症は伴わなかった。

5.6　薬物乱用

利用可能なデータから、TAF 錠の乱用又は誤用に関連した安全性の問題はないと予想される。

日本人集団に特化したデータはない。

5.7　離脱症状及び反跳現象

TAF を含む B 型肝炎治療の既知のリスクとして、投与を中止した場合に HBV の重度の急性増悪が発現する可能性がある。TAF の臨床試験では現在、このような知見は得られていないが、TDF の添付文書と一致して、TAF 投与を中止する患者は、少なくとも治療中止後数ヵ月間は、患者の

臨床状態及び臨床検査について慎重な観察を行う必要がある。状況に応じて、B 型肝炎に対する治療を再開することも妥当である。肝疾患の進行した患者又は肝硬変を有する患者では、治療後の肝炎の増悪が肝代償不全につながるおそれがあるため、B 型肝炎治療の中止は推奨されない。

日本人集団に特化したデータはない。

5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転又は機械操作に対する TAF の影響を評価した試験は実施されていない。

日本人集団に特化したデータはない。

6　市販後データ

現申請時点で、HBV 感染症治療薬としての TAF 錠は、いずれの国でも販売されていない。

7　付録

Appendix Number	Appendix Title
7.1	試験集団における安全性の追加解析
7.2	添付文書案の安全性に関する記載の根拠
7.3	重篤な有害事象発現症例一覧
7.4	治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧

7.1　試験集団における安全性の追加解析

GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験を併合した安全性解析結果に関するデータ出力（図、表及び一覧）は、本承認申請資料の TAF Week 48 ISS SAP に含まれている。統計解析計画書で事前に規定した解析データに加え、「Request」で始まる識別番号を有する追加のデータ出力についても併せて提示した。

7.2　添付文書案の安全性に関する記載の根拠

TAF の添付文書の副作用の項を裏付ける主要な根拠データは、B 型慢性肝炎被験者を対象とした主要な第 3 相試験である GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験の Week 48 の併合データに基づいている。

TAF の添付文書の副作用の項で提示した副作用の一覧は、試験治療下で発現し、治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された全グレードの有害事象に基づいており、第 3 相試験で TAF を投与された被験者の 0.5%以上に認められた副作用を提示している（表 2.7.4 - 57）。これら 2 つの国際共同第 3 相試験において、Week 48 まで TAF を投与された HBe 抗原陰性及び HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎被験者計 866 例（日本人 56 例を含む）中 123 例（14.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（1%以上）は、悪心 17 例（2.0%）、疲労及び頭痛各 12 例（1.4%）並びに腹部膨満 9 例（1.0%）であった。

表 2.7.4 - 57　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験（48 週時の解析）でTAFを投与された被験者の 0.5%以上に認められた副作用（全グレード）

器官分類	1%以上	0.5%以上 1%未満
消化器	悪心、腹部膨満	消化不良、下痢、放屁、上腹部痛、便秘
臨床検査		ALT 上昇
筋・骨格系		関節痛
神経系	頭痛	浮動性めまい
精神系		不眠症
皮膚		そう痒症、発疹
その他	疲労	

Source: TAF Week 48 ISS, Table 11

骨及び腎の安全性に関する α を制御した投与群間の比較は、B 型慢性肝炎被験者を対象とした主要試験での副次的評価項目であった。これらの評価項目の結果は、TAF と骨及び腎への毒性との関連を裏付けるものではなかったが、骨と腎の安全性は TAF の関心事項にあたることから、骨及び腎の安全性データは添付文書の臨床成績の項で提示する。

7.3　重篤な有害事象発現症例一覧

表 2.7.4 - 58　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：重篤な有害事象発現症例一覧（評価資料）

GS-US-320-0108 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
GS-US-320-0108-001*	4[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	ASIAN	24-Oct-13	17-Sep-15	Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	SMALL ANTERIOR L1 WEDGE COMPRESSION FRACTURE			Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain	腹痛	ABDOMINAL PAIN	2015/5/31	2015/6/1	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Calculus ureteric	尿管結石	URETERAL STONES	2015/5/31		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Mild
								Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Dysuria	排尿困難	PAINFUL URINATION	2015/5/31	2015/7/1	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Haematuria	血尿	HEMATURIA	2015/5/31	2015/6/1	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Mild
GS-US-320-0108-002*	3[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	HKG	ASIAN	28-Apr-14	14-Sep-15	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Pruritus	そう痒症	PRURITUS OVER BILATERAL PALMS AND SOLES	2014/5/5	2014/7/20	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0108 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Upper respiratory tract infection	上気道感染	URTI	2014/8/12	2014/8/20	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Upper respiratory tract infection	上気道感染	UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	2014/10/13	2014/11/10	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Proctalgia	肛門周囲痛	ON AND OFF ANAL PAIN	2014/12/10		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Rectal haemorrhage	直腸出血	ON AND OFF PER-RECTAL BLEEDING	2014/12/10		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal pain	筋骨格痛	RIGHT SHOULDER PAIN	2015/1/14		Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Cervical radiculopathy	頚髄神経根障害	RIGHT C7 RADICULOPATHY	2015/3/15	2015/3/23	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Moderate
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Skin lesion	皮膚病変	LESION LEFT BUTTOCK	2015/3/25	2015/4/2	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
GS-US-320-0108-003*	6[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	HKG	ASIAN	29-Aug-14	24-Sep-15	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Renal cyst	腎嚢胞	SMALL RIGHT RENAL CYST	2015/5/26		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0108 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Vascular disorders	血管障害	Hypertension	高血圧	HYPERTENSION	2015/9/14	2015/9/16	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Moderate
GS-US-320-0108-004*	5[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	HKG	ASIAN	16-Oct-14	10-Sep-15	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Hypoglycaemia	低血糖症	HYPOGLYCAEMIA	2015/2/1	2015/2/3	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Moderate
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Hypoglycaemia	低血糖症	HYPOGLYCEMIC ATTACK	2015/9/6	2015/9/11	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Mild
GS-US-320-0108-005*	4[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	TWN	ASIAN	30-Jul-14	26-Aug-15	Nervous system disorders	神経系障害	Hypoaesthesia	感覚鈍麻	LEFT SIDE NUMBNESS	2015/6/29	2015/7/8	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Moderate
GS-US-320-0108-006*	5[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	ASIAN	14-May-14	24-Jun-15	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Arthralgia	関節痛	ARTHRALGIA OF ELBOWS	2014/6/10	2015/1/22	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Myalgia	筋肉痛	MYALGIAS OF ELBOWS	2014/6/10	2015/1/22	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Nocturia	夜間頻尿	NOCTURIA	2014/7/23		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal tenderness	腹部圧痛	RIGHT UPPER QUADRANT TENDERNESS	2014/8/15	2015/2/1	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0108 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Rectal haemorrhage	直腸出血	RECTAL BLEEDING	2014/10/5	2014/10/9	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Fatigue	疲労	FATIGUE	2014/12/15	2015/2/10	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Pruritus generalised	全身性そう痒症	GENERALIZED ITCHING	2015/1/16		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Diverticulum	憩室	INCREASED DIVERTICULOSIS	2015/3/18		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Haemorrhoids	痔核	INTERNAL HEMORRHOIDS	2015/3/18		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Adenocarcinoma of colon	結腸腺癌	ADENOCARCINOMA OF ASCENDING COLON	2015/3/24		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Moderate
								Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Adenoma benign	良性腺腫	TUBULAR ADENOMA	2015/3/24	2015/3/24	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Mild

GS-US-320-0108 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Constipation	便秘	CONSTIPATION	2015/4/29	2015/4/30	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Constipation	便秘	CONSTIPATION	2015/6/6		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Cough	咳嗽	COUGH	2015/6/29		No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Fatigue	疲労	FATIGUE	2015/7/1		No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	2015/7/15		No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Decreased appetite	食欲減退	POOR APPETITIE	2015/7/15		No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
GS-US-320-0108-007*	3[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	ROU	WHITE	3-Oct-14	24-Aug-15	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	FLU LIKE SINDROM	2015/1/28	2015/2/6	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Tooth abscess	歯膿瘍	TOOTH ABSCESS	2015/2/17	2015/2/23	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Respiratory tract infection	気道感染	RESPIRATORY TRACT INFECTION	2015/4/5	2015/4/12	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0108 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Lobar pneumonia	大葉性肺炎	RIGHT LOBAR PNEUMONIA	2015/4/18	2015/4/21	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Cervicitis	子宮頸管炎	CERVICITIS	2015/4/19	2015/4/30	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Salpingo-oophoritis	卵管卵巣炎	LEFT ADNEXITIS	2015/4/19	2015/4/30	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Lobar pneumonia	大葉性肺炎	RIGHT LOBAR PNEUMONIA	2015/4/21	2015/4/27	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Severe
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Pneumonia	肺炎	PNEUMONIA RECOVERING	2015/4/27	2015/7/10	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
GS-US-320-0108-008*	5[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	CAN	ASIAN	13-Jun-14	4-Sep-15	Cardiac disorders	心臓障害	Pericardial effusion	心嚢液貯留	PERICARDIAL EFFUSION ON ULTRASOUND	2015/2/13	2015/9/4	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain upper	上腹部痛	RIGHT UPPER QUADRANT PAIN	2015/4/8	2015/4/8	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Severe
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Vomiting	嘔吐	VOMITING	2015/4/12	2015/4/13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0108 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Upper respiratory tract infection	上気道感染	UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	2015/4/12	2015/4/27	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal pain	筋骨格痛	LEFT SHOULDER PAIN	2015/5/16		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Escherichia bacteraemia	大腸菌性菌血症	E COLI BACTEREMIA	2015/8/21	2015/8/26	Yes	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	DRUG INTERRUPTED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	E COLI URINARY TRACT INFECTION	2015/8/21	2015/8/26	Yes	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	DRUG INTERRUPTED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Moderate
GS-US-320-0108-009*	6[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	HKG	ASIAN	4-Sep-14	30-Sep-15	Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Hand fracture	手骨折	LEFT 5TH METACARPAL NECK FRACTURE	2015/8/19		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Severe
GS-US-320-0108-010*	4[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	HKG	ASIAN	30-Oct-14	21-Sep-15	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Pancreatitis	膵炎	BILIARY PANCREATITIS	2015/9/16	2015/9/21	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Severe
GS-US-320-0108-011*	4[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	JPN	ASIAN	28-May-14	20-Aug-15	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	COMMON COLD	2014/6/8	2014/6/20	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0108 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Wound	創傷	WOUND (RIGHT ELBOW)	2014/8/13	2014/9/18	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Periarthritis	関節周囲炎	RIGHT SHOULDER PERIARTHRITIS	2014/11/1		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	COMMON COLD	2014/11/14	2014/11/21	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Meniscus injury	半月板損傷	LEFT KNEE MENISCAL TEAR	2014/11/28	2015/4/2	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Epicondylitis	上顆炎	HUMERAL OUTSIDE EPICONDYLITIS (BILATERAL)	Dec-14		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Ligament sprain	靭帯捻挫	SPRING FINGER (THE LEFT MIDDLE FINGER)	Dec-14		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Dental caries	齲歯	DENTAL CARIES	2015/1/17	2015/1/17	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Mild

GS-US-320-0108 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Meniscus injury	半月板損傷	LEFT KNEE MENISCAL TEAR	2015/4/2	2015/4/15	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Moderate
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Ligament rupture	靭帯断裂	PARTIAL TEAR OF THE LEFT KNEE ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT	2015/4/3		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Joint effusion	関節滲出液	HYDRARTHROSIS OF LEFT KNEE	2015/4/17		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Moderate
								Nervous system disorders	神経系障害	Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	RESTLESS LEGS SYNDROME	2015/8/10		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
GS-US-320-0108-012*	2[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	JPN	ASIAN	12-Jun-14	14-Sep-15	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Nephrolithiasis	腎結石症	LEFT RENAL STONE (ASYMPTOMATIC)	2014/8/8		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	2014/9/28	2014/10/5	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	COMMON COLD	2015/1/23	2015/1/30	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0108 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Upper respiratory tract infection	上気道感染	UPPER RESPIRATORY INFECTION	2015/3/22	2015/4/13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	COMMON COLD	2015/6/15	2015/6/22	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Calculus ureteric	尿管結石	RIGHT URETERAL STONE	2015/9/1	2015/9/14	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Severe
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Constipation	便秘	CONSTIPATION	2015/9/5		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
GS-US-320-0108-013*	5[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	JPN	ASIAN	30-Jun-14	24-Mar-15	Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	Cholelithiasis	胆石症	STONE IN THE GB WALL	2014/9/22	2015/3/27	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	Hepatic steatosis	脂肪肝	FATTY LIVER	2014/9/22		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	HEPATOCELLULAR CANCER	2015/3/9	2015/4/13	Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Mild
								Cardiac disorders	心臓障害	Tachycardia	頻脈	TACHYCARDIA	2015/3/28	2015/3/29	No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0108 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Pyrexia	発熱	FEVER	2015/3/28	2015/3/29	No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Investigations	臨床検査	Blood pressure decreased	血圧低下	BLOOD PRESSURE DECREASED	2015/3/28	2015/3/31	No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Investigations	臨床検査	Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	ARTERIAL OXYGEN SATURATION DECREASED	2015/3/28	2015/3/30	No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Mild
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Dehydration	脱水	DEHYDRATION	2015/3/28	2015/3/28	No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Pleural effusion	胸水	PLEURAL EFFUSION	2015/3/29	2015/6/16	No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Constipation	便秘	CONSTIPATION	2015/3/30	2015/4/28	No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	Portal vein thrombosis	門脈血栓症	PORTAL VEIN THROMBOSIS	2015/3/31	2015/6/16	No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Atelectasis	無気肺	ATELECTASIS	2015/3/31	2015/6/16	No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Mild

GS-US-320-0108 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
GS-US-320-0108-014*	6[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	RUS	WHITE	19-May-14	23-Dec-14	Nervous system disorders	神経系障害	Headache	頭痛	HEADACHE	2014/7/14	2014/7/14	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Headache	頭痛	HEADACHE	2014/9/22	2014/9/24	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	Breast disorder	乳房障害	NODAL MASTOPATHY OF RIGHT MAMMARY GLAND	2014/10/16	2014/10/29	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Moderate
								Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Breast cancer in situ	乳房の上皮内癌	CARCINOMA IN SITU OF RIGHT MAMMARY GLAND	2014/10/29	2014/10/29	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Moderate

GS-US-320-0108 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
GS-US-320-0108-015*	5[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	TWN	ASIAN	30-Jul-14	26-Aug-15	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Dyspepsia	消化不良	FUNCTIONAL DYSPEPSIA	2014/11/9	2014/11/11	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0108 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Upper respiratory tract infection	上気道感染	UPPER RESPIRATORY INFECTION	2015/2/22	2015/3/31	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	LEFT INGUINAL HERNIA	2015/4/9	2015/4/16	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Dyspepsia	消化不良	FUNCTIONAL DYSPEPSIA	2015/6/17		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
GS-US-320-0108-016*	6[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	HKG	ASIAN	11-Sep-14	13-Aug-15	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	2014/9/11	2014/10/9	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Decreased appetite	食欲減退	LOSS OF APPETITE	2014/9/11	2014/10/9	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Influenza	インフルエンザ	FLU	2014/10/5	2014/10/7	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Urinary tract infection	尿路感染	URINARY TRACT INFECTION	2014/11/27	2014/12/2	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Severe
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Hypokalaemia	低カリウム血症	HYPOKALEMIA	2014/11/29	2014/11/29	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0108 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain upper	上腹部痛	EPIGASTRIC PAIN	Dec-14	2015/2/28	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Regurgitation	吐き戻し	REGURGITATION	Dec-14	2015/2/28	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Decreased appetite	食欲減退	LOSS OF APPETITIE	Dec-14	2015/3/26	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	FLU LIKE SYMPTOMS	2015/1/28	2015/2/9	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Investigations	臨床検査	Weight decreased	体重減少	WEIGHT LOSS	2015/1/29		Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Urinary tract infection	尿路感染	URINARY TRACT INFECTION	2015/5/20	2015/6/17	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Eye disorders	眼障害	Vitreous floaters	硝子体浮遊物	BOTH EYE FLOATERS	2015/6/16	2015/7/30	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Urinary tract infection	尿路感染	URINARY TRACT INFECTION	2015/7/16		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

GS-US-320-0108 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
GS-US-320-0108-017*	3[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	TWN	ASIAN	22-Oct-14	14-Sep-15	Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	Tinnitus	耳鳴	TINITUS	2014/11/11	2014/11/16	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	ALLERGIC RHINITIS	2014/11/12	2014/11/16	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	ROTATOR CUFF SYNDROME	2015/6/10		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	Hepatic fibrosis	肝線維症	WORSENING OF LIVER FIBROSIS	2015/9/9		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Severe
GS-US-320-0108-018*	4[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	HKG	ASIAN	29-May-14	31-Aug-15	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain	腹痛	ABDOMINAL PAIN	2014/8/6	2014/10/9	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Gingival hyperplasia	歯肉増殖	GUM HYPERPLASIA	2015/7/18		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0108 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	HEPATOCELLULAR CARCINOMA	2015/8/31		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	Yes	Severe
GS-US-320-0108-019*	3[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	KOR	ASIAN	7-Jul-14	2-Sep-14	Nervous system disorders	神経系障害	Cerebrospinal fluid leakage	脳脊髄液漏	CEREBROSPINAL FLUID LEAK	2014/7/29	2014/8/11	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Moderate
								Nervous system disorders	神経系障害	Cerebrospinal fluid leakage	脳脊髄液漏	CEREBROSPINAL FLUID LEAKAGE	2014/8/16	2014/9/21	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Moderate
GS-US-320-0108-020*	4[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	KOR	ASIAN	5-Sep-14	6-Aug-15	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Cellulitis	蜂巣炎	CELLULITIS	2014/12/16	2014/12/23	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	COMMON COLD	2015/3/27	2015/4/7	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0108 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
GS-US-320-0108-021*	5[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	IND	ASIAN	1-Oct-14	16-Mar-15	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain	腹痛	ABDOMINAL PAIN	2015/1/13	2015/1/16	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Mild
								Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	HEPATOCELLULAR CARCINOMA	2015/1/13		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Moderate
								Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Nephrolithiasis	腎結石症	SMALL RIGHT RENAL CALCULUS	2015/1/19		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
GS-US-320-0108-022*	5[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	KOR	ASIAN	10-Jul-14	27-Jul-15	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Cellulitis	蜂巣炎	CELLULITIS OF LEG	2014/7/18	2014/9/15	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Moderate
								Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	HEPATO CELLULAR CARCINOMA	2015/7/22		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Severe

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0108 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Pulmonary embolism	肺塞栓症	PULMONARY EMBOLISM	2015/7/22		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Severe
								Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Anaemia	貧血	ANEMIA	2015/7/27		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Severe
								Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Leukocytosis	白血球増加症	LEUCOCYTOSIS	2015/7/27		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Severe
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Hyperkalaemia	高カリウム血症	HYPERKALEMIA	2015/8/4		No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Severe
GS-US-320-0108-023*	7[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	RUS	WHITE	9-Jul-14	28-Sep-15	Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Thrombocytopenia	血小板減少症	THROMBOCYTOPENIA	2014/8/5	2014/9/2	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Cardiac disorders	心臓障害	Angina unstable	不安定狭心症	UNSTABLE ANGINA	2015/5/30	2015/6/9	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Moderate
								Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Calculus urinary	尿路結石	EXACERBATION OF UROLITHIASIS	2015/6/14	2015/7/1	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	Yes	Severe
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Pyelonephritis	腎盂腎炎	PYELONEPHRITIS	2015/8/5		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Moderate

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0108 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Calculus urinary	尿路結石	EXACERBATION OF UROLITHIASIS	2015/8/5	2015/9/1	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	Yes	Moderate
								Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Hydronephrosis	水腎症	HYDRONEPHROSIS	2015/8/5		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Moderate

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
GS-US-320-0110-024*	4[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	NZL	ASIAN	16-Nov-14	14-Oct-15	Eye disorders	眼障害	Visual acuity reduced	視力低下	DECREASED VISION LEFT EYE	2015/3/1	2015/4/25	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Mild
								Eye disorders	眼障害	Retinal detachment	網膜剥離	RIGHT EYE RETINAL DETACHMENT	2015/5/18		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Upper respiratory tract infection	上気道感染	UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	2015/7/13	2015/8/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
GS-US-320-0110-025*	5[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	SGP	ASIAN	29-Nov-14	4-Nov-15	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Pancreatitis	膵炎	PANCREATITIS	2014/10/31	2014/11/7	No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Mild

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Tinea cruris	股部白癬	TINEA CRURIS	2015/1/17	2015/6/9	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	POORLY CONTROLLED DIABETES	2015/3/10		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
GS-US-320-0110-026*	4[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	ASIAN	6-May-14	22-Sep-15	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Gastrointestinal polyp haemorrhage	胃腸ポリープ出血	GI BLEEDING DUE TO COLONIC POLYP	2014/4/14	2014/4/25	No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Constipation	便秘	OCCASIONAL CONSTIPATION	2014/4/30		No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	INTERMITTENTLY LEFT UPPER EXTREMITY STIFFNESS	2015/6/15		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Mild
GS-US-320-0110-027*	5[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	HKG	ASIAN	8-Oct-14	4-Nov-15	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Diarrhoea	下痢	DIARRHOEA	2014/11/4	2014/11/4	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Vomiting	嘔吐	VOMITING	2014/11/4	2014/11/4	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	Tinnitus	耳鳴	LEFT EAR TINNITUS	2014/12/15	2014/12/17	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Nervous system disorders	神経系障害	Dizziness	浮動性めまい	DIZZINESS	2014/12/15	2014/12/17	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Severe
								Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	Tinnitus	耳鳴	LEFT EAR TINNITUS	2014/12/18	2015/4/1	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Dizziness	浮動性めまい	DIZZINESS	2014/12/18		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Gastritis	胃炎	GASTRITIS	2015/3/5		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Varices oesophageal	食道静脈瘤	OESOPHAGEAL VARICES	2015/3/5		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	Tinnitus	耳鳴	LEFT EAR TINNITUS	2015/4/2		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Diabetes mellitus	糖尿病	WORSENING IN DIABETES MELLITUS	2015/6/17		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
GS-US-320-0110-028*	4[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	KOR	ASIAN	28-Oct-14	23-Sep-15	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	SORE THROAT	2014/12/12	2014/12/17	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Nasal septum deviation	鼻中隔弯曲	DEVIATED NASAL SEPTUM	2015/1/30	2015/1/31	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	COMMON COLD	2015/2/14	2015/3/17	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
GS-US-320-0110-029*	4[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	KOR	ASIAN	11-Dec-14	30-Oct-15	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Appendicitis	虫垂炎	APPENDICITIS	2015/2/27	2015/3/1	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	COMMON COLD	2015/4/20	2015/5/7	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Cystitis	膀胱炎	CYSTITIS	2015/5/8	2015/5/14	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Limb injury	四肢損傷	RT.4TH TOE DISTORTION	2015/7/21	2015/10/15	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
GS-US-320-0110-030*	3[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	KOR	ASIAN	18-Sep-14	13-Oct-15	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	COMMON COLD	2014/11/8	2014/11/13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Periodontitis	歯周炎	PERIODONTITIS	2015/2/1	2015/2/11	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Severe
GS-US-320-0110-031*	4[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	TWN	ASIAN	16-Apr-14	30-Oct-15	Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Limb crushing injury	四肢圧挫損傷	RIGHT THUMB CURSHING INJURY WITH PROXIMAL PHALANX OPEN FRACTURE,EXTENSOR TENDON RUPTURE; IF NAIL BED RUPTURE	2014/8/20	2014/9/2	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Severe
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Hand fracture	手骨折	RIGHT THUMB PROXIMAL PHALAMX OPEN TRAUMATIC FRACTURE	2014/9/2	2014/12/24	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Limb crushing injury	四肢圧挫損傷	RIGHT THUMB CRUSHING INJURY	2014/9/2	2014/9/19	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Constipation	便秘	CONSTIPATION	2015/5/13	2015/7/7	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Investigations	臨床検査	Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	GPT ELEVATION	2015/7/7		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Mild
GS-US-320-0110-032*	4[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	TWN	ASIAN	7-Oct-14	3-Nov-15	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Haemorrhoids	痔核	INTERNAL HEMORRHOID WITH MENTION OF COMPLICATION	2014/10/10	2014/10/18	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Moderate
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Osteoarthritis	変形性関節症	RIGHT SHOULDER OSTEOATTHROSIS	2014/10/23	2014/10/30	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Psychiatric disorders	精神障害	Dysthymic disorder	気分変調性障害	NEUTOTIC DEPRESSION	2015/3/25		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Haemorrhoids	痔核	INTERNAL HEMORRHOIDS	2015/6/16	2015/7/27	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Severe

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Gastrointestinal submucosal tumour	消化管粘膜下腫瘍	COLON SUBMUCOSAL TUMOR	2015/7/1	2015/7/5	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Severe
								Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Lipoma	脂肪腫	SUBMUCOSAL LIPOMA	2015/7/6	2015/7/6	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	Cholelithiasis	胆石症	GALLSTONES	2015/11/3		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
GS-US-320-0110-033*	4[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	HKG	ASIAN	18-Jun-14	4-Nov-15	Nervous system disorders	神経系障害	Dizziness	浮動性めまい	DIZZINESS AND GIDDINESS	2014/7/5	2014/7/6	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Back pain	背部痛	BACKACHE	2014/7/24	2014/7/26	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Moderate

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Intervertebral disc degeneration	椎間板変性症	SEVERE DEGENERATION OF CERVICAL C3/4 INTERVERTEBRAL DISC	2014/11/16	2014/11/18	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Moderate
GS-US-320-0110-034*	4[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	IND	ASIAN	20-Aug-14	12-Nov-15	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Frequent bowel movements	排便回数増加	INCREASE NUMBER OF STOOLS -2- 3 TIMES PER DAY	2014/8/20	2014/8/25	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Asthenia	無力症	GENERALIZED WEAKNESS	2014/8/20	2014/11/11	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Pyrexia	発熱	FEVER WITH CHILLS	2014/8/20	2014/9/13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Dysuria	排尿困難	BURNING MICTURATION	2014/8/20	2014/9/13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Pain	疼痛	BODYACHE	2014/8/24	2014/9/13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Decreased appetite	食欲減退	DECREASED APPETITE	2014/8/24	2014/9/13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Scrub typhus	ツツガ虫病	ACUTE FEBRILE ILLNESS DUE TUE SCRUB TYPHUS INFECTION	2014/9/2	2014/9/13	Yes	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	DRUG INTERRUPTED	NOT APPLICABLE	NONE	Yes	Severe
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Back pain	背部痛	LOWER BACKACHE	2014/9/19	2014/9/29	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Headache	頭痛	HEADACHE	2014/9/19	2014/9/19	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Eye disorders	眼障害	Vision blurred	霧視	BLURRING VISION	2014/9/20	2014/10/15	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Vascular disorders	血管障害	Orthostatic hypotension	起立性低血圧	ORTHOSTATIC HYPOTENSION	2014/9/26	2014/9/29	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Constipation	便秘	INCOMPLETE BOWEL EVACUATION (CONSTIPATION)	2014/11/13	2015/1/6	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash erythematous	紅斑性皮疹	ERYTHEMATOUS RASH	2014/11/13	2015/1/6	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain	腹痛	PAIN IN ABDOMEN	2015/1/1	2015/1/14	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	Ear pain	耳痛	PAIN IN LEFT EAR	2015/1/28	2015/2/1	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	Otorrhoea	耳漏	DISCHARGE FROM LEFT EAR.	2015/1/31	2015/1/31	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	Scrotal pain	陰嚢痛	PAIN IN SCROTUM	2015/4/13	2015/4/13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	Scrotal pain	陰嚢痛	PAIN IN SCROTUM	2015/4/21	2015/4/21	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	Scrotal pain	陰嚢痛	PAIN IN SCROTUM	2015/4/24	2015/4/24	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Asthenia	無力症	GENERALIZED WEAKNESS	2015/4/28	2015/4/29	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	Scrotal pain	陰嚢痛	PAIN IN SCROTUM	2015/4/28	2015/4/29	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Faeces hard	硬便	PASSING HARD STOOLS	2015/5/7	2015/5/30	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Asthenia	無力症	GENERALISED WEAKNESS	2015/6/18	2015/7/21	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Tongue haemorrhage	舌出血	BLEEDING IN TONGUE	2015/8/27	2015/8/27	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Muscular weakness	筋力低下	WEAKNESS IN LOWER LIMBS	2015/10/11		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
GS-US-320-0110-035*	1[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	IND	ASIAN	1-Sep-14	28-Sep-15	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Decreased appetite	食欲減退	DECREASE APPETITE	2014/9/1	2014/12/18	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Pyrexia	発熱	FEVER	2014/9/14	2014/9/15	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Rhinitis	鼻炎	RHINITIS	2014/10/24	2014/10/26	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Cough	咳嗽	DRY COUGH	2014/10/24	2014/10/26	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Pyrexia	発熱	FEVER	2014/10/25	2014/10/26	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Pyrexia	発熱	ACUTE FEBRILE ILLNESS	2014/10/30	2014/11/10	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Severe
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Cough	咳嗽	COUGH	2014/11/22	2014/12/19	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	Menorrhagia	月経過多	MENORRHAGEA	2015/2/10	2015/2/18	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	Dysmenorrhoea	月経困難症	DYSMENORRHOEA	2015/2/11	2015/2/13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Severe
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Diarrhoea	下痢	PASSING LOOSE STOOLS	2015/4/17	2015/4/30	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain	腹痛	PAIN IN ABDOMEN	2015/4/23	2015/4/30	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Vomiting	嘔吐	VOMITING	2015/4/23	2015/4/23	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain	腹痛	PAIN IN ABDOMEN	2015/6/13	2015/6/17	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Pyrexia	発熱	FEVER	2015/6/13	2015/6/18	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Vomiting	嘔吐	VOMITING	2015/6/15	2015/6/16	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	Dysmenorrhoea	月経困難症	DYSMENORRHEA	2015/7/1		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Urticaria	蕁麻疹	GENERALIZED URTICARIA	2015/7/2	2015/7/8	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Vomiting	嘔吐	VOMITING	2015/8/15	2015/8/20	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Pyrexia	発熱	FEVER	2015/8/15	2015/8/16	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Cough	咳嗽	DRY COUGH	2015/8/15	2015/8/20	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Pyrexia	発熱	HIGH GRADE FEVER	2015/8/17	2015/8/18	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Pyrexia	発熱	FEVER	2015/8/19	2015/8/20	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Herpes zoster	帯状疱疹	HERPES ZOOSTER ON LOWER LIP	2015/8/20	2015/8/31	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Pyrexia	発熱	FEVER	2015/8/22	2015/8/23	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
GS-US-320-0110-036*	3[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	IND	ASIAN	14-Nov-14	16-Oct-15	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Osteopenia	骨減少症	OSTEOPENIA AT LEFT NECK OF FEMUR	2014/10/18		No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Osteopenia	骨減少症	OSTEOPENIA AT LUMBAR SPINE	2014/10/18		No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Decreased appetite	食欲減退	LOSS OF APPETITE	2014/11/27	2014/12/1	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	VITAMIN D DEFICIENCY	2014/11/28		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain	腹痛	PAIN IN ABDOMEN	2015/1/22	2015/1/31	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	2015/1/22	2015/1/31	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Hydronephrosis	水腎症	LEFT KIDNEY HYDRONEPHROSIS	2015/1/24		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Hydroureter	水尿管症	LEFT HYDROURETER	2015/1/24		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Nephrolithiasis	腎結石症	WORSENING OF LEFT RENAL CALCULUS	2015/3/10	2015/3/15	Yes	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	DRUG INTERRUPTED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Severe
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	HIATUS HERNIA	2015/3/11		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Investigations	臨床検査	Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	INCREASED LEVEL OF BILIRUBIN	2015/3/14		Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Vomiting	嘔吐	VOMITTING	2015/3/18	2015/3/19	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
GS-US-320-0110-037*	4[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	IND	ASIAN	8-Nov-14	17-Aug-15	Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Anaemia	貧血	HAEMOGLOBIN DECREASED(ANAEMIA)	2015/6/16		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Severe
GS-US-320-0110-038*	3[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	IND	ASIAN	24-Feb-14	3-Nov-15	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Diarrhoea	下痢	DIARRHOEA	2014/3/6	2014/3/6	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Upper respiratory tract infection	上気道感染	UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	2014/4/8	2014/4/11	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	ORAL ULCER	2014/7/12	2014/8/11	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Diarrhoea infectious	感染性下痢	ACUTE INFECTIOUS DIARRHOEA (WATERY LOOSE MOTIONS)	2015/2/2	2015/2/10	Yes	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	DRUG INTERRUPTED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Severe
GS-US-320-0110-039*	5[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	HKG	ASIAN	12-Nov-14	14-Oct-15	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Fatigue	疲労	FATIGUE	2014/11/12		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash	発疹	TRANSIENT RASHES OVER FOREARMS	2014/11/12		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Myalgia	筋肉痛	GENERALIZED MUSCLE PAIN	2015/1/9	2015/3/6	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Malaise	倦怠感	MALAISE	2015/4/23		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Decreased appetite	食欲減退	ANOREXIA	2015/4/23		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Dizziness	浮動性めまい	DIZZINESS	2015/4/23	2015/4/30	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Dyspnoea	呼吸困難	SHORTNESS OF BREATH	2015/4/23	2015/4/30	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Hyperhidrosis	多汗症	SWEATINESS	2015/4/23	2015/4/30	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Decreased appetite	食欲減退	REDUCED APPETITE	2015/5/29		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Bronchitis	気管支炎	BRONCHITIS	2015/6/1		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Cardiac disorders	心臓障害	Angina pectoris	狭心症	EXERTIONAL CHEST PAIN (CARDIAC)	2015/7/20		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Hypoglycaemia	低血糖症	HYPOGLYCEMIA	2015/9/1	2015/10/7	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Anal abscess	肛門膿瘍	PERIANAL ABSCESS	2015/10/12	2015/10/15	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Moderate
GS-US-320-0110-040*	5[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	RUS	WHITE	31-Oct-14	2-Oct-15	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Gastritis	胃炎	SURFACE GASTRITIS	2014/10/6		No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Bronchitis chronic	慢性気管支炎	CHRONIC BRONCHITIS WORSENING	2015/4/27	2015/4/30	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Moderate
GS-US-320-0110-041*	6[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	RUS	ASIAN	17-Apr-14	6-Nov-15	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Cough	咳嗽	COUGH	2015/5/14	2015/8/15	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Asthenia	無力症	WEAKNESS	2015/5/15	2015/8/15	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Dyspnoea	呼吸困難	DYSPNOEA SPONTANEOUS	2015/5/15	2015/8/15	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Pneumonia	肺炎	PNEUMONIA	2015/5/19	2015/6/8	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Severe
								Nervous system disorders	神経系障害	Syncope	失神	SYNCOPE	2015/6/16	2015/6/17	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Severe
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Purpura	紫斑	ASPIRIN-INDUCED PURPURA	2015/7/1	2015/8/20	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	Vertigo	回転性めまい	VERTIGO	2015/9/15		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
GS-US-320-0110-042*	3[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	KOR	ASIAN	17-Apr-14	13-Nov-14	Nervous system disorders	神経系障害	Basilar artery occlusion	脳底動脈閉塞	BASILAR ARTERY OCCLUSION	2014/11/11		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Severe
								Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	Hypertrophic cardiomyopathy	肥大型心筋症	APICAL HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY	2014/11/13		Yes	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	COMMON COLD	2014/11/14	2014/11/18	No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
GS-US-320-0110-043*	6[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	TUR	WHITE	6-Aug-14	5-Nov-15	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Dyspepsia	消化不良	DISPEPSIA	2015/1/10	2015/1/12	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Influenza	インフルエンザ	FLU	2015/4/1	2015/4/3	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Asthenia	無力症	WEAKNESS	2015/4/9	2015/4/30	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Surgical and medical procedures	外科および内科処置	Tooth extraction	抜歯	TOOTH EXTRACTION	2015/4/9	2015/4/9	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	Vertigo	回転性めまい	VERTIGO	2015/7/1	2015/8/27	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Severe
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Back pain	背部痛	BACK PAIN	2015/8/10	2015/8/16	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain	腹痛	ABDOMINAL PAIN	2015/8/30		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								Nervous system disorders	神経系障害	Hypoaesthesia	感覚鈍麻	NUMBNESS AT THE FINGERS	2015/10/20	2015/10/25	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
GS-US-320-0110-044*	5[redacted]	Male	HISPANIC OR LATINO	KOR	ASIAN	14-Oct-14	9-Nov-15	Cardiac disorders	心臓障害	Angina pectoris	狭心症	ANGINA PECTORIS	2014/10/24	2014/11/25	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Severe
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Fatigue	疲労	FATIGUE	2014/10/28		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Cardiac disorders	心臓障害	Angina pectoris	狭心症	ANGINA PECTORIS	2014/11/26		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Pleural effusion	胸水	PLEURAL EFFUSION(RESPIRATORY)	2014/12/30		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
GS-US-320-0110-045*	2[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	KOR	ASIAN	20-May-14	6-Oct-15	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Upper respiratory tract infection	上気道感染	UPPER RESPIRATORY INFECTION	2014/12/18	2014/12/23	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash	発疹	MULTIPLE RASH ON BOTH HANDS AND FEET	2015/6/14		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Hand fracture	手骨折	RIGHT 5TH METACARPAL BONE FRACTURE(TRAUMATIC)	2015/7/17	2015/9/7	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Severe
GS-US-320-0110-046*	6[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	KOR	ASIAN	21-Jul-14	20-Oct-15	Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	C SPINE COMPRESSION FRACTURE (FROM TRAUMA)	2015/10/20		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Severe
GS-US-320-0110-047*	3[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	KOR	ASIAN	4-Dec-14	27-Oct-15	Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Ligament rupture	靭帯断裂	RIGHT ELBOW LIGAMENT RUPTURE	2015/9/26		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Severe
GS-US-320-0110-048*	4[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	JPN	ASIAN	16-Jun-14	1-Jun-15	Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	Menstruation irregular	不規則月経	MENSTRUAL IRREGULARITY	Jul-14	2015/6/1	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Constipation	便秘	CONSTIPATION	2014/8/12	2014/9/8	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain upper	上腹部痛	STOMACH ACHE	2014/8/18	2014/12/3	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	UPPER RESPIRATORY TRACT INFLAMMATION	2014/10/14	2014/12/6	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Stomatitis	口内炎	STOMATITIS	2014/12/19	2014/12/24	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Pharyngitis	咽頭炎	PHARYNGITIS	2014/12/19	2014/12/25	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain upper	上腹部痛	STOMACH ACHE	2015/1/3	2015/1/23	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Pharyngitis	咽頭炎	PHARYNGITIS	2015/1/20	2015/1/30	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	Trisomy 21	21 トリソミー	TRISOMY 21	2015/8/8		No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Moderate

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
GS-US-320-0110-049*	5[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	IND	ASIAN	19-Nov-14	23-Feb-15	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Oedema peripheral	末梢性浮腫	ODEMA FEET	2014/12/1	2014/12/5	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Pyrexia	発熱	FEVER	2015/2/21		Yes	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	DRUG INTERRUPTED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Severe
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Cough	咳嗽	COUGH	2015/2/21	2015/2/24	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Severe
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	H1N1 influenza	H1N1 インフルエンザ	H1N1	2015/2/24		No	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	DRUG INTERRUPTED	NOT APPLICABLE	NONE	Yes	Life-Threatening
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Lower respiratory tract infection	下気道感染	CHEST INFECTION	2015/2/24		No	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	DRUG INTERRUPTED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Life-Threatening
								Nervous system disorders	神経系障害	Coma	昏睡	COMA	2015/2/24		No	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	DRUG INTERRUPTED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Life-Threatening
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Sepsis	敗血症	SEPSIS	2015/2/25		No	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	DRUG INTERRUPTED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Life-Threatening
								Nervous system disorders	神経系障害	Hepatic encephalopathy	肝性脳症	HEPATIC ENCEPHALOPATHY	2015/2/25		No	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	DRUG INTERRUPTED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Life-Threatening

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Acute kidney injury	急性腎不全	ACUTE KIDNEY INJURY	2015/2/25		No	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	DRUG INTERRUPTED	NOT APPLICABLE	NONE	Yes	Life-Threatening
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	BILATERAL ASPIRATION PNEUMONITIS	2015/2/25		No	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	DRUG INTERRUPTED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Life-Threatening
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory failure	呼吸不全	RESPIRATORY FAILURE	2015/2/25		No	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	DRUG INTERRUPTED	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Life-Threatening
								Cardiac disorders	心臓障害	Cardio-respiratory arrest	心肺停止	CARDIO RESPIRATORY ARREST	2015/2/26		No	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	DRUG INTERRUPTED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Life-Threatening

GS-US-320-0110 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
GS-US-320-0110-050*	2[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	ITA	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	3-Dec-14	30-Oct-15	Investigations	臨床検査	Electrocardiogram T wave inversion	心電図T波逆転	NEGATIVE T WAVES	2014/10/22	2014/10/24	No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Moderate
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Suprapubic pain	恥骨上痛	SUPRAPUBIC PAIN	2015/5/13	2015/5/30	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Suprapubic pain	恥骨上痛	SUPRAPUBIC PAIN	2015/6/30	2015/8/7	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
GS-US-320-0110-051*	3[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	HKG	ASIAN	26-May-14	13-Oct-15	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Back pain	背部痛	LOW BACK PAIN	2014/6/9	2014/9/17	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	SORE THROAT	2014/6/23	2014/9/17	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	Vertigo	回転性めまい	VERTIGO	2014/12/23	2015/1/5	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	2014/12/23	2015/1/5	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Incision site erythema	切開部位紅斑	ERYTHEMA OVER DISTAL RIGHT THIGH WOUND, RELATED TO EXCISION OF LIPOMAS (PRE-EXISTING MEDICAL HISTORY)	2015/5/7	2015/5/21	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Wound secretion	創部分泌	SEROUS DISCHARGE OVER THE DISTAL RIGHT THIGH WOUND, RELATED TO EXCISION OF LIPOMA (LIPOMA IS PRE-EXISTING MEDICAL HISTORY)	2015/5/7	2015/5/21	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain upper	上腹部痛	EPIGASTRIC PAIN	2015/8/23		Yes	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain upper	上腹部痛	EPIGASTRIC PAIN	2015/8/25	2015/8/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Moderate
GS-US-320-0110-052*	4[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	HKG	ASIAN	3-Oct-14	29-Oct-15	Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	Hepatic cirrhosis	肝硬変	CIRRHOTIC LIVER WITH PROBABLE REGENERATING NODULES	2015/1/22		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	Pelvic cyst	骨盤内嚢胞	8.6CM X 9.4CM CYSTIC COLLECTION OR LESION WITH THIN SEPTAE IN CENTRAL PELVIC REGION BY ULTRASONOGRAPHY	2015/8/10	2015/9/11	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	Pelvic cyst	骨盤内嚢胞	A 10.4 CM SEPTATED CYSTIC LESION IN PELVIS, CONFIRMED BY CT (COMPUTED TOMOGRAPHY)	2015/8/20	2015/9/11	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Mild
								Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	Ovarian cyst	卵巣嚢胞	LEFT OVARIAN CYST	2015/9/9	2015/9/11	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	Yes	Mild
GS-US-320-0110-053*	6[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	CAN	ASIAN	26-Aug-14	22-Sep-15	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	COLD	2015/1/5	2015/1/12	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Rhinorrhoea	鼻漏	RUNNY NOSE	2015/2/1	2015/2/11	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Pneumonia	肺炎	PNEUMONIA	2015/2/5	2015/2/14	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Thymoma	胸腺腫	THYMOMA	2015/4/17	2015/6/17	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Severe
								Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Thyroid neoplasm	甲状腺新生物	THYROID NODULES	2015/4/17		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Incision site pain	切開部位痛	PAIN ON INCISION SITE (CHEST)	2015/6/17		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Diarrhoea	下痢	DIARRHEA	2015/6/19	2015/6/20	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Investigations	臨床検査	White blood cells urine positive	尿中白血球陽性	LEUKOCYTES IN URINE	2015/6/30		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild

GS-US-320-0110 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
GS-US-320-0110-054*	5[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	TWN	ASIAN	30-Jul-14	21-Oct-15	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Dengue fever	デング熱	DENGUE FEVER	2014/11/8	2014/11/19	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Moderate
								Eye disorders	眼障害	Vitreous floaters	硝子体浮遊物	FLOATER	2014/11/20	2014/12/30	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Laceration	裂傷	LEFT THUMB CUTTING INJURY	2015/7/30	2015/8/3	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
GS-US-320-0110-055*	6[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	POL	WHITE	18-Nov-14	26-Oct-15	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Diarrhoea	下痢	DIARRHEA	2014/12/7	2014/12/11	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Transitional cell carcinoma	移行上皮癌	CARCINOMA UROTHELIALE	2015/2/5	2015/2/16	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Moderate
GS-US-320-0110-056*	3[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	ROU	WHITE	2-Jun-14	17-Aug-15	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Dyspepsia	消化不良	PYROSIS	2014/7/20	2014/8/5	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	OESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	2014/7/30		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Urinary tract infection	尿路感染	URINARY INFECTION	2014/10/10	2014/10/29	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Arthralgia	関節痛	DIFFUSE ARTICULAY PAIN UPPER AND LOWER LIMBS	2014/11/20		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	IRRITABLE BOWEL SYNDROME	2014/11/27		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	Vertigo	回転性めまい	VERTIGO	2015/1/15		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Headache	頭痛	CEPHALEA	2015/1/15	2015/4/8	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Nervous system disorders	神経系障害	Optic neuritis	視神経炎	OPTICAL NEURITIS	2015/3/25	2015/4/8	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								Nervous system disorders	神経系障害	Headache	頭痛	CEPHALEA	2015/4/9	2015/5/8	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Severe
								Nervous system disorders	神経系障害	Occipital neuralgia	後頭神経痛	OCCIPITAL (ARNOLD'S) NEURALGIA	2015/4/9		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Nervous system disorders	神経系障害	Optic neuritis	視神経炎	OPTICAL NEURITIS	2015/4/9	2015/5/8	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Moderate

GS-US-320-0110 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA EPISODES	2015/4/20		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Psychiatric disorders	精神障害	Sleep disorder	睡眠障害	SLEEP DISORDER	2015/4/21	2015/4/24	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	CERVICAL SPONDYLOSIS	2015/4/22		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Osteopenia	骨減少症	OSTEOPENIA	2015/5/6		Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Psychiatric disorders	精神障害	Major depression	大うつ病	MAJOR DEPRESSIVE DOSORDER	2015/5/8		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Nervous system disorders	神経系障害	Headache	頭痛	CEPHALEA	2015/5/9		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Nervous system disorders	神経系障害	Optic neuritis	視神経炎	OPTICAL NEURITIS	2015/5/9		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Cardiac disorders	心臓障害	Tachycardia	頻脈	EPISODIC TACHYCARDIA	2015/8/6		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

GS-US-320-0110 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Eye disorders	眼障害	Retinopathy	網膜症	RETINOPATHIE	2015/8/6		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
GS-US-320-0110-057*	5[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	TWN	ASIAN	16-Apr-14	30-Oct-15	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Myalgia	筋肉痛	GENERALIZED MUSCLE SORENESS	2014/4/16	2014/6/11	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Malaise	倦怠感	MALAISE	2014/5/10	2015/5/10	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash	発疹	SKIN RASH AT BACK OF THE BODY	2014/6/6		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Cellulitis	蜂巣炎	CELLULITIS AT RIGHT CALF	2014/8/1	2014/8/20	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Hypovitaminosis	ビタミン欠乏症	DEFICIENCY OF OTHER VITAMINS	2014/8/6	2015/2/17	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Dermatitis	皮膚炎	DERMATITIS	2014/8/6		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Eczema	湿疹	ECZEMA AT BACK OF THE BODY	2014/8/6		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Cellulitis	蜂巣炎	CELLULITIS AT RIGHT CALF	2014/8/20	2014/9/18	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Severe
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Gouty arthritis	痛風性関節炎	GOUTY ARTHRITIS	2014/8/20		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	TYPE 2 DIABETES MELLITUS	2014/8/27		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Diarrhoea	下痢	DIARRHEA	2014/8/30	2014/8/30	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Hyperlipidaemia	高脂血症	HYPERLIPIDEMIA	2014/9/11		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Psychiatric disorders	精神障害	Anxiety	不安	ANXIETY	2014/11/26	2014/12/23	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Psychiatric disorders	精神障害	Sleep disorder	睡眠障害	SLEEP DISTURBANCE	2014/11/26	2014/12/23	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Urinary tract infection	尿路感染	URINARY TRACT INFECTIONS	2014/12/24	2015/1/21	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild

GS-US-320-0110 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Psychiatric disorders	精神障害	Sleep disorder	睡眠障害	SLEEP DISTURBANCE	2015/3/18	2015/9/2	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Urinary tract infection	尿路感染	URINARY TRACT INFECTION	2015/9/2		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
GS-US-320-0110-058*	4[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	TWN	ASIAN	19-May-14	13-Oct-15	Psychiatric disorders	精神障害	Insomnia	不眠症	INSOMMIA	1994	2014/9/10	No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Investigations	臨床検査	Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1.ALT INCREASED(G4)	2014/6/16	2014/6/18	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								Investigations	臨床検査	Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2.ALT INCREASED(G3)	2014/6/19	2014/6/26	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	Deafness neurosensory	感音性難聴	SENSORINEURAL HEARING LOSS	2014/7/23	2014/9/10	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	Tinnitus	耳鳴	TINNITUS	2014/7/23		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Otitis externa	外耳炎	ACUTRE OTITIS EXTEMA	2014/8/6	2014/9/10	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Lower limb fracture	下肢骨折	TRAUMATIC FRACTURE OF UNSEPCIFIED PART OF TIBIA AND FIBULA.CLOSED	2014/11/14	2014/12/11	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Moderate
								Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Nephrolithiasis	腎結石症	SUSPECT RENAL STONE	2015/8/31	2015/8/31	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
GS-US-320-0110-059*	5[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	KOR	ASIAN	11-Jun-14	22-Dec-14	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	2014/8/20	2014/10/1	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	HEPATOCELLULAR CARCINOMA	2014/12/1		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Severe
GS-US-320-0110-060*	3[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	KOR	ASIAN	21-Jul-14	14-Oct-15	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Upper respiratory tract infection	白血球増加症	UPPER RSTPIRATORY INFECTION	2014/8/17	2014/9/16	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Nervous system disorders	神経系障害	Paraesthesia	錯感覚	FINGER TINGLING SENSATION(LT. 4TH)	2014/9/1	2015/5/26	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Epilepsy	てんかん	EPILEPSY	Aug-15		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	Yes	Mild
GS-US-320-0110-061*	5[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	KOR	ASIAN	21-May-14	6-Oct-15	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	HEPATOCELLULAR CARCINOMA	2014/11/16	2015/6/19	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain upper	上腹部痛	EPIGASTRIC SORENESS	2014/11/19	2014/12/2	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Pyrexia	発熱	FEVER	2014/11/19	2014/11/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
GS-US-320-0110-062*	5[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	KOR	ASIAN	9-Dec-14	27-Oct-15	Nervous system disorders	神経系障害	Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	PERIPHRAL NEUROPATHY	2015/1/8	2015/7/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Spondylolisthesis	脊椎すべり症	LUMBAR SPONDYLOLISTHESIS	2015/7/28		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Moderate

表 2.7.4 - 59　重篤な有害事象発現症例一覧（GS-US-120-0107 試験：評価資料）

GS-US-120-0107（Moxifloxacin 400 mg）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	AE Prefer Term	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
GS-US-120-0107-5634-1021	4[redacted]	Female	HISPANIC OR LATINO	USA	WHITE	11-May-12	16-Jun-12	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	BACK PAIN	Back Pain	2012/6/22		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								NERVOUS SYSTEM DISORDERS	CARPAL TUNNEL SYNDROME	Bilateral carpel tunnel syndrome	2012/6/22		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								NERVOUS SYSTEM DISORDERS	NEUROPATHY PERIPHERAL	Left Peroneal Neuropthy	2012/6/22		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								NERVOUS SYSTEM DISORDERS	PARAESTHESIA	Paresthesias	2012/6/22		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-120-0107（Moxifloxacin 400 mg）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	AE Prefer Term	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								INFECTIONS AND INFESTATIONS	URINARY TRACT INFECTION	Urinary tract infection	2012/6/24	2012/7/3	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	PLEURISY	Pleurisy	2012/6/25	2012/7/26	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								GASTROINTESTINAL DISORDERS	CONSTIPATION	Constipation	2012/6/29	2012/7/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								GASTROINTESTINAL DISORDERS	GASTRITIS	Gastritis	2012/6/29	2012/7/3	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								NERVOUS SYSTEM DISORDERS	VIITH NERVE PARALYSIS	Bells palsy	2012/7/3	2012/7/27	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								GASTROINTESTINAL DISORDERS	EROSIVE DUODENITIS	Duodenal Erosions	2012/7/4	2012/9/7	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	Yes	Mild
								GASTROINTESTINAL DISORDERS	GASTRIC ULCER	Gastric Ulcer	2012/7/4	2012/9/7	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	Yes	Mild
								GASTROINTESTINAL DISORDERS	GASTRITIS	Active Chronic Gastritis	2012/7/4	2012/9/7	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe

GS-US-120-0107（Moxifloxacin 400 mg）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	AE Prefer Term	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								INFECTIONS AND INFESTATIONS	HELICOBACTER INFECTION	Helicobacter pylori	2012/7/4	2012/9/7	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	Yes	Mild
								INVESTIGATIONS	SPINAL X-RAY ABNORMAL	Hypodensity of T5 Vertebral Body	2012/8/31		No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	

表 2.7.4 - 60　重篤な有害事象発現症例一覧（GS-US-311-1473 試験：参考資料）

GS-US-311-1473 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
GS-US-311-1473-2687-1050	4[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	BLACK	16-Jul-14	22-Jul-14	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Constipation	便秘	CONSTIPATION	25-Jul-14	25-Jul-14	Yes	Related	DOSE NOT CHANGED	OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Diarrhoea	下痢	DIARRHEA	28-Jul-14	29-Jul-14	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	28-Jul-14	29-Jul-14	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Peritoneal haemorrhage	腹膜出血	HEMOPERITONEUM	28-Jul-14	31-Jul-14	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED:HOSPITALIZED/PROLONGED HOSPITALIZATION:OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Severe

表 2.7.4 - 61　重篤な有害事象発現症例一覧（GS-US-320-1615 試験：参考資料）

GS-US-320-1615 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
GS-US-320-1615-1069-1009	6[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	NZL	WHITE	2015/2/25	2015/2/25	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal distension	腹部膨満	ABDOMINAL BLOATING	2015/2/26		Yes	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	Hepatic failure	肝不全	HEPATIC DECOMPENSATION	2015/3/23	2015/3/25	Yes	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	HOSPITALIZED/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe

表 2.7.4 - 62　重篤な有害事象発現症例一覧（GS-US-311-1386 試験：参考資料）

GS-US-311-1386 試験

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	Treatment	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
GS-US-311-1386-4534-1020	2[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	WHITE	25-Jun-14		Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	Abortion spontaneous	自然流産	SPONTANEOUS ABORTION	F/TAF Fasted	2014/7/8	2014/7/8	No	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	Yes	Severe

表 2.7.4 - 63　重篤な有害事象発現症例一覧（GS-US-311-1387 試験：参考資料）

GS-US-311-1387 試験

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	Treatment	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
GS-US-311-1387-11033-1001	3[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	17-Jul-15	11-Aug-15	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Decreased appetite	食欲減退	DECREASED APPETITE	CBZ+F/TAF FDC	2015/8/15	2015/9/2	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Angioedema	血管浮腫	ANGIOEDEMA	CBZ+F/TAF FDC	2015/8/15	2015/8/20	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Severe
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Stevens-Johnson syndrome	スティーブンス・ジョンソン症候群	STEVENS JOHNSON SYNDROME	CBZ+F/TAF FDC	2015/8/16	2015/9/6	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	Yes	Life-Threatening
								Nervous system disorders	神経系障害	Drooling	よだれ	DROOLING	CBZ+F/TAF FDC	2015/8/18	2015/9/2	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
GS-US-311-1387-11033-1009	2[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	WHITE	17-Jul-15	4-Aug-15	Nervous system disorders	神経系障害	Headache	頭痛	HEADACHE	F/TAF FDC	2015/7/17	2015/7/18	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Head discomfort	頭部不快感	FOREHEAD PRESSURE	CBZ	2015/7/28	2015/7/29	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Headache	頭痛	HEADACHE	CBZ	2015/7/30	2015/8/8	Yes	RELATED	DRUG WITHDRAWN	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Somnolence	傾眠	DROWSINESS	CBZ	2015/7/30	2015/8/2	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-311-1387 試験

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	Treatment	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Eye disorders	眼障害	Vision blurred	霧視	BLURRED VISION	CBZ	2015/8/1	2015/8/2	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	NECK STIFFNESS	CBZ	2015/8/1	2015/8/3	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Pruritus	そう痒症	PRURITUS	CBZ	2015/8/1	2015/8/3	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Thrombocytopenia	血小板減少症	THROMBOCYTOPENIA	CBZ	2015/8/4	2015/8/9	Yes	RELATED	DRUG WITHDRAWN	HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Life-Threatening
								Nervous system disorders	神経系障害	Dysgeusia	味覚異常	METALLIC TASTE	CBZ	2015/8/7	2015/8/7	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	SORE THROAT	CBZ	2015/8/8	2015/8/8	Yes	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild

表 2.7.4 - 64　重篤な有害事象発現症例一覧（GS-US-120-0104 試験：参考資料）

GS-US-120-0104 試験［GS-7340 (25 mg)群］

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
GS-US-120-0104-0698-4043	4[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	2011/7/12	2011/7/21	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	CHEST PAIN	胸痛	Chest Pain	2011/7/22	2011/7/23	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Moderate

表 2.7.4 - 65　重篤な有害事象発現症例一覧（GS-US-292-0102 試験：参考資料）

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
GS-US-292-0102-0315-2036	2[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	13-Mar-12	5-Jul-12	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	2012/3/13	2012/3/14	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	2012/3/13	2012/3/14	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Headache	頭痛	HEADACHE	2012/4/1	2012/4/14	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Headache	頭痛	HEADACHE	2012/4/1	2012/4/14	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Arthropod bite	節足動物咬傷	BED BUG BITE IRRITATION	2012/5/3	2012/5/4	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Arthropod bite	節足動物咬傷	BED BUG BITE IRRITATION	2012/5/3	2012/5/4	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	Penile discharge	陰茎分泌物	PENILE DISCHARGE	2012/5/17	2012/5/31	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	Penile discharge	陰茎分泌物	PENILE DISCHARGE	2012/5/17	2012/5/31	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Anorectal human papilloma virus infection	肛門直腸ヒト乳頭腫ウイルス感染	ANAL CONDYLOMA EXCISION PAIN	2012/5/31		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Moderate
								Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Anorectal human papilloma virus infection	肛門直腸ヒト乳頭腫ウイルス感染	ANAL CONDYLOMA EXCISION PAIN	2012/5/31		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Moderate
								Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Neutropenia	好中球減少症	NEUTROPINA	2012/6/5		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NONE	No	Moderate
								Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Neutropenia	好中球減少症	NEUTROPINA	2012/6/5		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NONE	No	Moderate

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Acute promyelocytic leukaemia	急性前骨髄球性白血病	ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA	2012/8/6		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Acute promyelocytic leukaemia	急性前骨髄球性白血病	ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA	2012/8/6		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Neutropenia	好中球減少症	NEUTROPENIA	2012/10/1		No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Moderate
								Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Neutropenia	好中球減少症	NEUTROPENIA	2012/10/1		No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Moderate
GS-US-292-0102-03052-2167	3[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	WHITE	4-May-12	6-Mar-14	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Fungal skin infection	皮膚真菌感染	FUNGAL GROIN RASH	2012/4/15	2012/7/25	No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Fungal skin infection	皮膚真菌感染	FUNGAL GROIN RASH	2012/4/15	2012/7/25	No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Constipation	便秘	CONSTIPATION	2012/5/4	2012/5/18	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Constipation	便秘	CONSTIPATION	2012/5/4	2012/5/18	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	VIRAL UPPER RESPIRATORY INFECTION	2012/5/10	2012/5/18	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	VIRAL UPPER RESPIRATORY INFECTION	2012/5/10	2012/5/18	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Constipation	便秘	CONSTIPATION	2012/6/1		Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Constipation	便秘	CONSTIPATION	2012/6/1		Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	2012/9/8	2012/9/12	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	2012/9/8	2012/9/12	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	2012/11/11	2012/11/12	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	2012/11/11	2012/11/12	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Psychiatric disorders	精神障害	Depression	うつ病	WORSENING DEPRESSION	2012/12/1	2013/4/10	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Psychiatric disorders	精神障害	Depression	うつ病	WORSENING DEPRESSION	2012/12/1	2013/4/10	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	2012/12/12	2012/12/12	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	2012/12/12	2012/12/12	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Influenza	インフルエンザ	VIRAL FLU	2013/1/21	2013/1/31	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Influenza	インフルエンザ	VIRAL FLU	2013/1/21	2013/1/31	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Procedural pain	処置による疼痛	ABDOMINAL PAINS, STATUS POST LYPOSUCTION	2013/6/3	2013/6/20	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Procedural pain	処置による疼痛	ABDOMINAL PAINS, STATUS POST LYPOSUCTION	2013/6/3	2013/6/20	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Fatigue	疲労	FATIGUE	2013/6/10	2013/6/20	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Fatigue	疲労	FATIGUE	2013/6/10	2013/6/20	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Pneumonia	肺炎	RIGHT LOWER LOBE PNEUMONIA	2013/6/10	2013/6/12	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Pneumonia	肺炎	RIGHT LOWER LOBE PNEUMONIA	2013/6/10	2013/6/12	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Moderate

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	EXERTIONAL DYSPNEA	2013/6/10	2013/6/15	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	EXERTIONAL DYSPNEA	2013/6/10	2013/6/15	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Ligament sprain	靱帯捻挫	CERVICAL SPINE SPRAIN	2014/1/24	2014/3/6	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
GS-US-292-0102-0661-2078	3[redacted]	Male	HISPANIC OR LATINO	PRI	WHITE	12-Apr-12	20-May-14	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	ACUTE SINUSITIS	2012/4/26	2012/6/7	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	ACUTE SINUSITIS	2012/4/26	2012/6/7	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Oral herpes	口腔ヘルペス	HERPES LABIAL LESION	2012/6/7	2012/6/12	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Oral herpes	口腔ヘルペス	HERPES LABIAL LESION	2012/6/7	2012/6/12	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Eye disorders	眼障害	Diplopia	複視	DIPLOPIA	2012/6/13	2012/7/2	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Severe
								Eye disorders	眼障害	Diplopia	複視	DIPLOPIA	2012/6/13	2012/7/2	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Severe

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Neurosyphilis	神経梅毒	NEUROSYPHILIS	2012/6/15	2012/7/2	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Neurosyphilis	神経梅毒	NEUROSYPHILIS	2012/6/15	2012/7/2	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	HYPERTRIGLYCERIDES	2013/6/18		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Diarrhoea	下痢	DIARRHEA	2013/9/10	2013/9/12	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
GS-US-292-0102-1236-2001	3[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	WHITE	24-Jan-12	13-May-14	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	ACUTE FRONTAL SINUSITIS	2012/1/6	2012/1/14	No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	ACUTE FRONTAL SINUSITIS	2012/1/6	2012/1/14	No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Diarrhoea	下痢	DIARRHEA	2012/1/29		Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Diarrhoea	下痢	DIARRHEA	2012/1/29		Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Contusion	挫傷	MULTIPLE CONTUSIONS (FACE AND ARMS)	2012/3/22	2012/3/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Contusion	挫傷	MULTIPLE CONTUSIONS (FACE AND ARMS)	2012/3/22	2012/3/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Pelvic fracture	骨盤骨折	FRACTURED PELVIC BONE (TRAUMATIC)	2012/3/22	2012/3/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Pelvic fracture	骨盤骨折	FRACTURED PELVIC BONE (TRAUMATIC)	2012/3/22	2012/3/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Upper limb fracture	上肢骨折	FRACTURED RIGHT ARM (TRAUMATIC)	2012/3/22	2012/3/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Upper limb fracture	上肢骨折	FRACTURED RIGHT ARM (TRAUMATIC)	2012/3/22	2012/3/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Pelvic fracture	骨盤骨折	FRACTURED PELVIC BONE (TRAUMATIC) (RE-ENTERED AFTER HOSP D/C, NOT SERIOUS ANYMORE)	2012/3/29		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Pelvic fracture	骨盤骨折	FRACTURED PELVIC BONE (TRAUMATIC) (RE-ENTERED AFTER HOSP D/C, NOT SERIOUS ANYMORE)	2012/3/29		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Upper limb fracture	上肢骨折	FRACTURED RIGHT ARM (RE-LISTED AFTER HOSP DISCHARGE)(TRAUMATIC)	2012/3/29		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Upper limb fracture	上肢骨折	FRACTURED RIGHT ARM (RE-LISTED AFTER HOSP DISCHARGE)(TRAUMATIC)	2012/3/29		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Pulmonary mass	肺腫瘤	ABNORMAL CT SCAN (PULMONARY NODULES)	2012/4/5		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Pulmonary mass	肺腫瘤	ABNORMAL CT SCAN (PULMONARY NODULES)	2012/4/5		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Vascular disorders	血管障害	Hypertension	高血圧	MIXED HYPERTENTION	2012/4/17		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Vascular disorders	血管障害	Hypertension	高血圧	MIXED HYPERTENTION	2012/4/17		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Amnesia	健忘	MEMORY LOSS	2012/5/5		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Amnesia	健忘	MEMORY LOSS	2012/5/5		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Arthropod bite	節足動物咬傷	BED BUG BITES	2012/5/27	2012/6/2	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Arthropod bite	節足動物咬傷	BED BUG BITES	2012/5/27	2012/6/2	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Hyperlipidaemia	高脂血症	HYPERLIPIDEMIA	2012/5/29		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Hyperlipidaemia	高脂血症	HYPERLIPIDEMIA	2012/5/29		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Animal bite	動物咬傷	CAT BITE (PAINFUL, LEFT THUMB, AND SWOLLEN)	2012/10/23	2012/11/15	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Animal bite	動物咬傷	CAT BITE (PAINFUL, LEFT THUMB, AND SWOLLEN)	2012/10/23	2012/11/15	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	Organic erectile dysfunction	器質性勃起機能不全	IMPOTENCE OF ORGANIC ORIGIN	2012/11/1		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	Organic erectile dysfunction	器質性勃起機能不全	IMPOTENCE OF ORGANIC ORIGIN	2012/11/1		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Arthralgia	関節痛	PAIN IN JOINTS (ELBOW)	Dec-12		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Arthralgia	関節痛	PAIN IN JOINTS (ELBOW)	Dec-12		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Osteoporosis	骨粗鬆症	OSTEOPOROSIS	2012/12/11		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Osteoporosis	骨粗鬆症	OSTEOPOROSIS	2012/12/11		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Psychiatric disorders	精神障害	Depression	うつ病	SEVERE DEPRESSION	2013/3/14	2013/3/20	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Psychiatric disorders	精神障害	Depression	うつ病	SEVERE DEPRESSION	2013/3/14	2013/3/20	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Psychiatric disorders	精神障害	Suicidal ideation	自殺念慮	SUICIDAL IDEATION	2013/3/14	2013/3/20	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Psychiatric disorders	精神障害	Suicidal ideation	自殺念慮	SUICIDAL IDEATION	2013/3/14	2013/3/20	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash	発疹	RASH ON LEFT ARM	2013/4/13	2013/4/15	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash	発疹	RASH ON LEFT ARM	2013/4/13	2013/4/15	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Vascular disorders	血管障害	Hypertension	高血圧	HYPERTENSION	2013/4/25		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Vascular disorders	血管障害	Hypertension	高血圧	HYPERTENSION	2013/4/25		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	2013/9/3	2013/9/25	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Local swelling	局所腫脹	SWELLING OF RIGHT SIDE OF NECK	2014/2/25		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
GS-US-292-0102-1236-2008	7[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	WHITE	8-Feb-12	6-Mar-14	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Upper respiratory tract infection	上気道感染	ACUTE UPPER RESPIRATORY INFECTION	2012/2/13	2012/2/27	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Upper respiratory tract infection	上気道感染	ACUTE UPPER RESPIRATORY INFECTION	2012/2/13	2012/2/27	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Sciatica	坐骨神経痛	SCIATICA	2012/2/23		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Sciatica	坐骨神経痛	SCIATICA	2012/2/23		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain	腹痛	ABDOMINAL PAIN	2012/3/8		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain	腹痛	ABDOMINAL PAIN	2012/3/8		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Respiratory tract infection	気道感染	ACUTE RESPIRATORY INFECTION	2012/3/21	Jun-13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Respiratory tract infection	気道感染	ACUTE RESPIRATORY INFECTION	2012/3/21	Jun-13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Osteoarthritis	変形性関節症	OSTEOARTHROSIS IN MULTIPLE JOINTS	2012/5/30		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Moderate
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Osteoarthritis	変形性関節症	OSTEOARTHROSIS IN MULTIPLE JOINTS	2012/5/30		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Moderate
								Nervous system disorders	神経系障害	Dysgeusia	味覚異常	DYSGEUSIA	2012/8/1	Apr-13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Dysgeusia	味覚異常	DYSGEUSIA	2012/8/1	Apr-13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Vomiting	嘔吐	VOMITING (INTERMITTENT)	2012/8/15	Jul-13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Vomiting	嘔吐	VOMITING (INTERMITTENT)	2012/8/15	Jul-13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	PERIPHERAL NEUROPATHY	2012/8/16		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	PERIPHERAL NEUROPATHY	2012/8/16		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Chest pain	胸痛	CHEST PAIN	Feb-13		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Chest pain	胸痛	CHEST PAIN	Feb-13		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	UPPER GI BLEED SECONDARY TO PYLORIC CHANNEL ULCER	2013/3/19	2013/3/25	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	OTHER TREATMENT REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	UPPER GI BLEED SECONDARY TO PYLORIC CHANNEL ULCER	2013/3/19	2013/3/25	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	OTHER TREATMENT REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Moderate
								Cardiac disorders	心臓障害	Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	NON-ST ELEVATED MYOCARDIAL INFARCTION	2013/3/21	2013/3/21	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Moderate
								Cardiac disorders	心臓障害	Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	NON-ST ELEVATED MYOCARDIAL INFARCTION	2013/3/21	2013/3/21	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Moderate
								Psychiatric disorders	精神障害	Insomnia	不眠症	INSOMNIA (INTERMITTENT)	2013/3/22		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Psychiatric disorders	精神障害	Insomnia	不眠症	INSOMNIA (INTERMITTENT)	2013/3/22		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Constipation	便秘	CONSTIPATION	2013/3/23	2013/3/24	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Constipation	便秘	CONSTIPATION	2013/3/23	2013/3/24	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	UPPER GI BLEED SECONDARY TO PYLORIC CHANNEL ULCER	2013/3/26	Nov-13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	UPPER GI BLEED SECONDARY TO PYLORIC CHANNEL ULCER	2013/3/26	Nov-13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Mild
								Cardiac disorders	心臓障害	Coronary artery disease	冠動脈疾患	WORSENING CORONARY ARTERY DISEASE	2013/5/20	2013/5/30	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Cardiac disorders	心臓障害	Coronary artery disease	冠動脈疾患	WORSENING CORONARY ARTERY DISEASE	2013/5/20	2013/5/30	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Investigations	臨床検査	Heart rate irregular	心拍数不整	IRREGULAR HEART BEAT	2013/5/20		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Investigations	臨床検査	Heart rate irregular	心拍数不整	IRREGULAR HEART BEAT	2013/5/20		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	CAROTID STENOSIS	2013/5/20		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	CAROTID STENOSIS	2013/5/20		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Cardiac disorders	心臓障害	Coronary artery disease	冠動脈疾患	WORSENING OF CORONARY ARTERY DISEASE	2013/5/31		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Severe
								Cardiac disorders	心臓障害	Coronary artery disease	冠動脈疾患	WORSENING OF CORONARY ARTERY DISEASE	2013/5/31		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Severe
GS-US-292-0102-1534-2068	3[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	4-Apr-12	7-Jan-13	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	2012/3/31	2012/4/1	No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	2012/3/31	2012/4/1	No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Diarrhoea	下痢	DIARRHEA	2012/4/6	2012/4/21	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Diarrhoea	下痢	DIARRHEA	2012/4/6	2012/4/21	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	2012/4/25	2012/5/7	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	2012/4/25	2012/5/7	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Vomiting	嘔吐	VOMITTING (INTERMITTENT)	2012/4/25	2012/5/7	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Vomiting	嘔吐	VOMITTING (INTERMITTENT)	2012/4/25	2012/5/7	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Neutropenia	好中球減少症	NEUTROPENIA	2012/5/1	2012/5/16	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Neutropenia	好中球減少症	NEUTROPENIA	2012/5/1	2012/5/16	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain lower	下腹部痛	LOWER ABDOMINAL PAIN (UPON PHYSICAL EXAM)	2012/5/1	2012/5/2	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain lower	下腹部痛	LOWER ABDOMINAL PAIN (UPON PHYSICAL EXAM)	2012/5/1	2012/5/2	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash	発疹	RASH-LEFT FOREARM	2012/5/29	2012/6/25	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash	発疹	RASH-LEFT FOREARM	2012/5/29	2012/6/25	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Pruritus	そう痒症	ITCHINESS ON BILATERAL FOREARMS	2012/5/30	2012/5/31	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Pruritus	そう痒症	ITCHINESS ON BILATERAL FOREARMS	2012/5/30	2012/5/31	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash	発疹	RASH-LEFT FOREARM	2012/7/4	2012/8/14	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash	発疹	RASH-LEFT FOREARM	2012/7/4	2012/8/14	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Local swelling	局所腫脹	BILATERAL SWOLLEN FEET	2012/8/14	2012/9/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Local swelling	局所腫脹	BILATERAL SWOLLEN FEET	2012/8/14	2012/9/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Chest pain	胸痛	CHEST PAIN	2012/9/25	2012/9/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Chest pain	胸痛	CHEST PAIN	2012/9/25	2012/9/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Cough	咳嗽	COUGH	2012/9/25	2012/9/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Cough	咳嗽	COUGH	2012/9/25	2012/9/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Dyspnoea	呼吸困難	DYSPNEA	2012/9/25	2012/9/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Dyspnoea	呼吸困難	DYSPNEA	2012/9/25	2012/9/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Cardiac disorders	心臓障害	Pericarditis	心膜炎	ACUTE PERICARDITIS	2012/9/28	2012/10/3	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Cardiac disorders	心臓障害	Pericarditis	心膜炎	ACUTE PERICARDITIS	2012/9/28	2012/10/3	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Cardiac disorders	心臓障害	Sinus bradycardia	洞性徐脈	SINUS BRADYCARDIA	2012/9/28		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Cardiac disorders	心臓障害	Sinus bradycardia	洞性徐脈	SINUS BRADYCARDIA	2012/9/28		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Upper respiratory tract infection	上気道感染	UPPER RESPIRATORY INFECTION	2012/9/28	2012/10/3	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Upper respiratory tract infection	上気道感染	UPPER RESPIRATORY INFECTION	2012/9/28	2012/10/3	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Investigations	臨床検査	Electrocardiogram ST segment elevation	心電図ＳＴ部分上昇	ST ELEVATION	2012/9/28	2012/9/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Investigations	臨床検査	Electrocardiogram ST segment elevation	心電図ＳＴ部分上昇	ST ELEVATION	2012/9/28	2012/9/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Dehydration	脱水	DEHYDRATION	2012/9/28	2012/9/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Dehydration	脱水	DEHYDRATION	2012/9/28	2012/9/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	HYPOMAGNESEMIA	2012/9/28	2012/9/29	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	HYPOMAGNESEMIA	2012/9/28	2012/9/29	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Neutropenia	好中球減少症	NEUTROPENIA	2012/9/29		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Neutropenia	好中球減少症	NEUTROPENIA	2012/9/29		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Investigations	臨床検査	Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	LOW HEMOGLOBIN	2012/9/29		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Investigations	臨床検査	Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	LOW HEMOGLOBIN	2012/9/29		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Diarrhoea	下痢	DIARRHEA	2012/10/1	2012/10/3	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Diarrhoea	下痢	DIARRHEA	2012/10/1	2012/10/3	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Toothache	歯痛	TOOTHACHE (RIGHT UPPER)	2012/11/12	2013/1/7	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Toothache	歯痛	TOOTHACHE (RIGHT UPPER)	2012/11/12	2013/1/7	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
GS-US-292-0102-1534-2135	2[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	WHITE	1-May-12	22-Jun-12	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Coxsackie viral infection	コクサッキーウイルス感染	VIRAL EXANTHEM SECONDARY TO COXSACKIE VIRUS	2012/6/18	2012/7/6	Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	MEDICATION REQUIRED	Yes	Moderate

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Coxsackie viral infection	コクサッキーウイルス感染	VIRAL EXANTHEM SECONDARY TO COXSACKIE VIRUS	2012/6/18	2012/7/6	Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	MEDICATION REQUIRED	Yes	Moderate
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash generalised	全身性皮疹	SKIN RASH-DISSEMINATED	2012/7/21	2012/7/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash generalised	全身性皮疹	SKIN RASH-DISSEMINATED	2012/7/21	2012/7/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Gastroenteritis	胃腸炎	GASTROENTERITIS	2012/8/30	2012/8/31	No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Gastroenteritis	胃腸炎	GASTROENTERITIS	2012/8/30	2012/8/31	No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash	発疹	SKIN RASH UPPER BODY	2012/10/4	2012/10/31	No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash	発疹	SKIN RASH UPPER BODY	2012/10/4	2012/10/31	No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Lymphadenopathy	リンパ節症	ENLARGED LYMPH NODES	2012/10/5	2012/10/15	No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Lymphadenopathy	リンパ節症	ENLARGED LYMPH NODES	2012/10/5	2012/10/15	No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Nasal congestion	鼻閉	NASAL CONGESTION	2012/12/5	2012/12/9	No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Nasal congestion	鼻閉	NASAL CONGESTION	2012/12/5	2012/12/9	No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal discomfort	腹部不快感	UPSET STOMACH	2013/5/20	2013/5/21	No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal discomfort	腹部不快感	UPSET STOMACH	2013/5/20	2013/5/21	No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
GS-US-292-0102-1536-2012	3[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	WHITE	13-Feb-12	6-Mar-12	Psychiatric disorders	精神障害	Depression	うつ病	DEPRESSION (SITUATIONAL)	2012/1/23		No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Psychiatric disorders	精神障害	Depression	うつ病	DEPRESSION (SITUATIONAL)	2012/1/23		No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Cytomegalovirus colitis	サイトメガロウイルス性大腸炎	CYTOMEGALOVIRUS (CMV) COLITIS	2012/2/25		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Cytomegalovirus colitis	サイトメガロウイルス性大腸炎	CYTOMEGALOVIRUS (CMV) COLITIS	2012/2/25		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Moderate

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Mycobacterium avium complex infection	マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	MYCOBACTERIUM AVIUM INTRACELLULAR(MAI) INFECTION IN THE BONE MARROW	2012/2/25		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Mycobacterium avium complex infection	マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	MYCOBACTERIUM AVIUM INTRACELLULAR(MAI) INFECTION IN THE BONE MARROW	2012/2/25		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Moderate
GS-US-292-0102-1536-2055	1[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	27-Mar-12	12-Mar-14	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Oral candidiasis	口腔カンジダ症	ORAL CANDIDIASIS/THRUSH	2012/4/6	2012/6/15	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Oral candidiasis	口腔カンジダ症	ORAL CANDIDIASIS/THRUSH	2012/4/6	2012/6/15	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Headache	頭痛	FRONTAL HEADACHE	2012/5/10	2012/6/26	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Headache	頭痛	FRONTAL HEADACHE	2012/5/10	2012/6/26	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Pyelonephritis	腎盂腎炎	PYELONEPHRITIS	2012/6/14	2012/6/26	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Moderate

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Pyelonephritis	腎盂腎炎	PYELONEPHRITIS	2012/6/14	2012/6/26	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Viral infection	ウイルス感染	VIRAL SYNDROME	2012/6/14	2012/6/14	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Viral infection	ウイルス感染	VIRAL SYNDROME	2012/6/14	2012/6/14	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	Dysmenorrhoea	月経困難症	MENSTRUAL CRAMPING	2012/6/14	2012/6/17	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	Dysmenorrhoea	月経困難症	MENSTRUAL CRAMPING	2012/6/14	2012/6/17	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Constipation	便秘	CONSTIPATION	2012/6/20	2012/6/22	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Constipation	便秘	CONSTIPATION	2012/6/20	2012/6/22	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Investigations	臨床検査	Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	TRANSAMINITIS	2012/6/20	2012/7/13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Investigations	臨床検査	Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	TRANSAMINITIS	2012/6/20	2012/7/13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Renal failure	腎不全	RENAL INSUFFICIENCY	2012/6/20	2012/6/22	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Renal failure	腎不全	RENAL INSUFFICIENCY	2012/6/20	2012/6/22	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash papular	丘疹性皮疹	PRURITIC PAPULAR RASH FOREARMS BILATERALLY	2012/8/22	2013/2/25	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash papular	丘疹性皮疹	PRURITIC PAPULAR RASH FOREARMS BILATERALLY	2012/8/22	2013/2/25	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Arthralgia	関節痛	PAINFUL RIGHT WRIST	2012/9/4	2012/9/6	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Arthralgia	関節痛	PAINFUL RIGHT WRIST	2012/9/4	2012/9/6	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Neck pain	頚部痛	PAINFUL NECK	2012/9/4	2012/9/6	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Neck pain	頚部痛	PAINFUL NECK	2012/9/4	2012/9/6	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash	発疹	FACIAL RASH	2012/10/7	2012/10/18	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash	発疹	FACIAL RASH	2012/10/7	2012/10/18	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Furuncle	せつ	FURUNCULOSIS (GENITAL AREA AND BUTTOCK)	2012/12/15	2013/1/22	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Furuncle	せつ	FURUNCULOSIS (GENITAL AREA AND BUTTOCK)	2012/12/15	2013/1/22	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Furuncle	せつ	PAIN AT THE SITE OF THE FURUNCLES	2012/12/15	2012/12/25	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Furuncle	せつ	PAIN AT THE SITE OF THE FURUNCLES	2012/12/15	2012/12/25	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Decreased appetite	食欲減退	ANOREXIA	2012/12/19	2012/12/25	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Decreased appetite	食欲減退	ANOREXIA	2012/12/19	2012/12/25	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Pruritus generalised	全身性そう痒症	GENERALIZED PRURITUS	2012/12/19	2012/12/21	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Pruritus generalised	全身性そう痒症	GENERALIZED PRURITUS	2012/12/19	2012/12/21	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Influenza	インフルエンザ	INFLUENZA	2013/3/1	2013/3/11	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Influenza	インフルエンザ	INFLUENZA	2013/3/1	2013/3/11	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Sinusitis	副鼻腔炎	SINUSITIS	2013/4/12	2013/4/20	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Sinusitis	副鼻腔炎	SINUSITIS	2013/4/12	2013/4/20	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Conjunctivitis	結膜炎	BILATERAL CONJUNCTIVITIS	2013/5/16	2013/5/24	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Conjunctivitis	結膜炎	BILATERAL CONJUNCTIVITIS	2013/5/16	2013/5/24	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Viral infection	ウイルス感染	VIRAL SYNDROME	2013/11/29	2013/12/5	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	URINARY TRACT INFECTION (E. COLI)	2014/1/21	2014/2/6	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Escherichia vaginitis	大腸菌性膣炎	VAGINITIS (E.COLI)	2014/1/23	2014/2/6	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Vulvovaginal mycotic infection	外陰膣真菌感染	VAGINITIS (YEAST)	2014/1/23	2014/2/6	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Investigations	臨床検査	Tuberculin test positive	ツベルクリン反応陽性	POSITIVE PPD	2014/2/24		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
GS-US-292-0102-1537-2107	4[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	WHITE	25-Apr-12	20-May-14	Eye disorders	眼障害	Retinal detachment	網膜剥離	VISUAL CHANGES (DUE TO DETACHED RETINA)	2012/4/21	2012/5/1	No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Eye disorders	眼障害	Retinal detachment	網膜剥離	VISUAL CHANGES (DUE TO DETACHED RETINA)	2012/4/21	2012/5/1	No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Eye disorders	眼障害	Retinal detachment	網膜剥離	RETINAL DETACHMENT, LEFT EYE, MACULA-OFF	2012/4/28	2012/6/19	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Moderate
								Eye disorders	眼障害	Retinal detachment	網膜剥離	RETINAL DETACHMENT, LEFT EYE, MACULA-OFF	2012/4/28	2012/6/19	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Moderate
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Systemic inflammatory response syndrome	全身性炎症反応症候群	SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME	2012/8/2	2012/8/4	Yes	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Moderate
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Systemic inflammatory response syndrome	全身性炎症反応症候群	SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME	2012/8/2	2012/8/4	Yes	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Moderate

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Viral infection	ウイルス感染	VIRAL SYNDROME	2012/8/2	2012/8/4	Yes	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Viral infection	ウイルス感染	VIRAL SYNDROME	2012/8/2	2012/8/4	Yes	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	GENERALIZED MACULOPAPULAR RASH	2012/8/2	2012/8/11	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	GENERALIZED MACULOPAPULAR RASH	2012/8/2	2012/8/11	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Oedema peripheral	末梢性浮腫	EDEMA IN ANKLES BILATERALLY	Oct-12	2014/4/22	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Oedema peripheral	末梢性浮腫	EDEMA IN ANKLES BILATERALLY	Oct-12	2014/4/22	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Oedema peripheral	末梢性浮腫	EDEMA IN FEET BILATERALLY	Oct-12	2014/4/22	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Oedema peripheral	末梢性浮腫	EDEMA IN FEET BILATERALLY	Oct-12	2014/4/22	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Psychiatric disorders	精神障害	Abnormal dreams	異常な夢	VIVID DREAMS	2012/10/1		Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Psychiatric disorders	精神障害	Abnormal dreams	異常な夢	VIVID DREAMS	2012/10/1		Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Diastasis recti abdominis	腹直筋離開	WORSENING OF DIASTASIS RECTI	2012/12/11		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Diastasis recti abdominis	腹直筋離開	WORSENING OF DIASTASIS RECTI	2012/12/11		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Eye disorders	眼障害	Visual impairment	視力障害	DARKISH FUZZY CENTRAL SPOT IN LEFT EYE (VISUAL DISTURBANCE)	2013/10/20		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Viral infection	ウイルス感染	VIRAL SYNDROME	2013/12/1	2013/12/12	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Severe
								Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Renal failure acute	急性腎不全	ACUTE RENAL FAILURE	2013/12/6	2013/12/12	Yes	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Investigations	臨床検査	Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ALT	2013/12/18	2013/12/26	Yes	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	NONE	No	Moderate

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Investigations	臨床検査	Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST	2013/12/18	2013/12/26	Yes	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	NONE	No	Moderate
GS-US-292-0102-1543-2127	3[redacted]	Male	HISPANIC OR LATINO	USA	WHITE	27-Apr-12	11-Mar-14	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Herpes zoster	帯状疱疹	SHINGLES	2012/4/24	2012/5/25	No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Herpes zoster	帯状疱疹	SHINGLES	2012/4/24	2012/5/25	No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Dizziness	浮動性めまい	LIGHTHEADEDNESS	2012/4/24	2012/5/25	No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Dizziness	浮動性めまい	LIGHTHEADEDNESS	2012/4/24	2012/5/25	No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Pain	疼痛	GENERAL BODY ACHES	2012/4/28	2012/4/30	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Pain	疼痛	GENERAL BODY ACHES	2012/4/28	2012/4/30	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Upper respiratory tract infection	上気道感染	UPPER RESPIRATORY INFECTION	2012/8/14	2012/8/18	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Upper respiratory tract infection	上気道感染	UPPER RESPIRATORY INFECTION	2012/8/14	2012/8/18	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Psychiatric disorders	精神障害	Bipolar disorder	双極性障害	BIPOLAR DISORDER DECOMPENSATION	2012/11/28	2012/12/4	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Psychiatric disorders	精神障害	Bipolar disorder	双極性障害	BIPOLAR DISORDER DECOMPENSATION	2012/11/28	2012/12/4	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Pharyngitis	咽頭炎	PHARYNGITIS	2012/12/18	2012/12/25	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Pharyngitis	咽頭炎	PHARYNGITIS	2012/12/18	2012/12/25	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Pharyngitis	咽頭炎	PHARYNGITIS	2013/1/21	2013/1/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Pharyngitis	咽頭炎	PHARYNGITIS	2013/1/21	2013/1/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Upper respiratory tract infection	上気道感染	UPPER RESPIRATORY INFECTION	2013/3/24	2013/3/31	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Upper respiratory tract infection	上気道感染	UPPER RESPIRATORY INFECTION	2013/3/24	2013/3/31	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Anogenital dysplasia	肛門性器異形成	ANAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA I	2013/4/26		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Anogenital dysplasia	肛門性器異形成	ANAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA I	2013/4/26		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Moderate

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Pharyngeal chlamydia infection	咽頭クラミジア感染	PHARYNGEAL CHLAMYDIA	2013/6/27	2013/7/1	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Pharyngeal chlamydia infection	咽頭クラミジア感染	PHARYNGEAL CHLAMYDIA	2013/6/27	2013/7/1	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Upper respiratory tract infection	上気道感染	UPPER RESPIRATORY INFECTION	2013/7/29	2013/8/2	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Upper respiratory tract infection	上気道感染	UPPER RESPIRATORY INFECTION	2013/9/12	2013/9/19	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Upper respiratory tract infection	上気道感染	UPPER RESPIRATORY INFECTION	2013/11/27	2013/12/6	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Anal chlamydia infection	肛門クラミジア感染	RECTAL CHLAMYDIA	2013/12/12	2013/12/19	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
GS-US-292-0102-1603-2045	2[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	20-Mar-12	21-May-14	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Acne	ざ瘡	WORSENING OF ACNE VULGARIS	2012/3/22	2012/4/1	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Acne	ざ瘡	WORSENING OF ACNE VULGARIS	2012/3/22	2012/4/1	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Arthropod bite	節足動物咬傷	INSECT BITES ON ARMS AND LEGS	2012/4/11	Nov-12	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Arthropod bite	節足動物咬傷	INSECT BITES ON ARMS AND LEGS	2012/4/11	Nov-12	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Faeces soft	軟便	SOFT STOOL	May-12	May-13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Faeces soft	軟便	SOFT STOOL	May-12	May-13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Pain	疼痛	WORSENING OF GENERALIZED BODY PAIN	2012/7/12	2013/4/5	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Pain	疼痛	WORSENING OF GENERALIZED BODY PAIN	2012/7/12	2013/4/5	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Fatigue	疲労	FATIGUE	2012/11/2	Feb-13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Fatigue	疲労	FATIGUE	2012/11/2	Feb-13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Psychiatric disorders	精神障害	Insomnia	不眠症	INSOMNIA	2012/11/2		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Psychiatric disorders	精神障害	Insomnia	不眠症	INSOMNIA	2012/11/2		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Ligament sprain	靭帯捻挫	SPRAINED ANKLE (L)	2012/11/25	2012/11/25	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Ligament sprain	靭帯捻挫	SPRAINED ANKLE (L)	2012/11/25	2012/11/25	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	COMMON COLD	2012/12/2	Jan-13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	COMMON COLD	2012/12/2	Jan-13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Cough	咳嗽	COUGH	2012/12/2	Jan-13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Cough	咳嗽	COUGH	2012/12/2	Jan-13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Anaemia	貧血	ANEMIA	2013/1/29		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Anaemia	貧血	ANEMIA	2013/1/29		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	VITAMIN D DEFICIENCY	2013/1/29		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	VITAMIN D DEFICIENCY	2013/1/29		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Immune system disorders	免疫系障害	Seasonal allergy	季節性アレルギー	SEASONAL ALLERGIES	Apr-13		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Immune system disorders	免疫系障害	Seasonal allergy	季節性アレルギー	SEASONAL ALLERGIES	Apr-13		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	RHEUMATOID ARTHRITIS IN LOWER BACK	2013/4/5		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	RHEUMATOID ARTHRITIS IN LOWER BACK	2013/4/5		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal discomfort	腹部不快感	UPSET STOMACH	2013/4/11	2013/4/12	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal discomfort	腹部不快感	UPSET STOMACH	2013/4/11	2013/4/12	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Sensation of foreign body	異物感	LUMP IN THROAT	2013/6/23		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Sensation of foreign body	異物感	LUMP IN THROAT	2013/6/23		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Dyspepsia	消化不良	HEARTBURN	2013/8/4		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Nervous system disorders	神経系障害	Headache	頭痛	HEADACHE	2013/8/6		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Angioedema	血管浮腫	ANGIOEDEMA	2013/8/6	2013/8/6	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Urticaria	蕁麻疹	ALLERGIC URTICARIA	2013/8/6	2013/8/6	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Severe
								Nervous system disorders	神経系障害	Dizziness	浮動性めまい	DIZZINESS	2013/8/9		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Pharyngitis	咽頭炎	PHARYNGITIS	2013/12/9		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Pharyngeal oedema	咽頭浮腫	THROAT SWELLING	2013/12/10	2013/12/10	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Pruritus	そう痒症	SKIN ITCHING	2013/12/10	2013/12/10	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	Ectopic pregnancy	異所性妊娠	ECTOPIC PREGNANCY	2014/2/6	2014/2/7	Yes	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
GS-US-292-0102-1912-2155	3[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	3-May-12	10-Mar-14	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Flatulence	放屁	GAS	2012/5/10		Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Flatulence	放屁	GAS	2012/5/10		Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Fatigue	疲労	FATIGUE	2012/5/10		Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Fatigue	疲労	FATIGUE	2012/5/10		Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain	腹痛	ABDOMINAL CRAMPING INTERMITTENT	2012/7/2	2013/7/3	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain	腹痛	ABDOMINAL CRAMPING INTERMITTENT	2012/7/2	2013/7/3	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain	腹痛	CONSTANT ABDOMINAL PAIN	2012/7/6	2012/7/10	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain	腹痛	CONSTANT ABDOMINAL PAIN	2012/7/6	2012/7/10	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Vomiting	嘔吐	EMESIS	2013/4/3	2013/4/3	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Vomiting	嘔吐	EMESIS	2013/4/3	2013/4/3	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	Cholelithiasis	胆石症	CHOLELITHIASIS	2013/7/3	2013/7/3	Yes	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	LEFT SHOULDER DISCOMFORT	2013/9/7		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Upper respiratory tract infection	上気道感染	UPPER RESPIRATORY INFECTION	2013/11/18	2013/11/23	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Asthma	喘息	ASTHMA EXACERBATION	2013/11/18	2013/11/25	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Cough	咳嗽	COUGH	2014/1/15	2014/2/15	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	COLD	2014/3/1	2014/3/7	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Cough	咳嗽	COUGH	2014/3/1	2014/3/17	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
GS-US-292-0102-1965-2029	2[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	1-Mar-12	21-Mar-14	Nervous system disorders	神経系障害	Headache	頭痛	HEADACHE	2012/3/1	2012/3/7	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Headache	頭痛	HEADACHE	2012/3/1	2012/3/7	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain	腹痛	ABDOMINAL CRAMPING	2012/3/7		Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain	腹痛	ABDOMINAL CRAMPING	2012/3/7		Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Flatulence	放屁	INCREASED FLATULENCE	2012/3/7		Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Flatulence	放屁	INCREASED FLATULENCE	2012/3/7		Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Gastroenteritis	胃腸炎	GASTROENTERITIS	2012/3/24	2012/3/25	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Gastroenteritis	胃腸炎	GASTROENTERITIS	2012/3/24	2012/3/25	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Haemorrhoids	痔核	HEMORRHOIDS	2012/5/21	2012/6/24	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Haemorrhoids	痔核	HEMORRHOIDS	2012/5/21	2012/6/24	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	SCABIES	2012/6/18	2012/6/24	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	SCABIES	2012/6/18	2012/6/24	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash generalised	全身性皮疹	DIFFUSE RASH	2012/6/18	2012/6/24	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash generalised	全身性皮疹	DIFFUSE RASH	2012/6/18	2012/6/24	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Anorectal human papilloma virus infection	肛門直腸ヒト乳頭腫ウイルス感染	PERIANAL CONDYLOMA OUTBREAK	2012/6/24		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Mild
								Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Anorectal human papilloma virus infection	肛門直腸ヒト乳頭腫ウイルス感染	PERIANAL CONDYLOMA OUTBREAK	2012/6/24		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Folliculitis	毛包炎	FOLLICULITITS	2012/7/26		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Folliculitis	毛包炎	FOLLICULITITS	2012/7/26		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	2012/8/8	2012/8/10	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	2012/8/8	2012/8/10	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Vomiting	嘔吐	VOMITING	2012/8/8	2012/8/10	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Vomiting	嘔吐	VOMITING	2012/8/8	2012/8/10	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Eczema	湿疹	ECZEMATOUS RASH, BILATERAL INNER THIGH	2012/9/17	2012/12/14	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Eczema	湿疹	ECZEMATOUS RASH, BILATERAL INNER THIGH	2012/9/17	2012/12/14	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Bronchitis	気管支炎	BRONCHITIS	2013/1/15	2013/1/23	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Bronchitis	気管支炎	BRONCHITIS	2013/1/15	2013/1/23	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	APHTHOUS ULCER	2013/4/20		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	APHTHOUS ULCER	2013/4/20		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Sinusitis	副鼻腔炎	SINUSITIS	2013/11/27	2013/12/3	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
GS-US-292-0102-2157-2146	5[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	WHITE	30-Apr-12	3-Mar-14	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash	発疹	RASH LEFT ANKLE	2012/5/11	2012/7/4	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash	発疹	RASH LEFT ANKLE	2012/5/11	2012/7/4	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Bronchitis	気管支炎	ACUTE BRONCHITIS	2012/5/24	2012/6/13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Bronchitis	気管支炎	ACUTE BRONCHITIS	2012/5/24	2012/6/13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Pharyngitis	咽頭炎	PHARYNGITIS	2012/5/24	2012/6/13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Pharyngitis	咽頭炎	PHARYNGITIS	2012/5/24	2012/6/13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	ABCESS ON BUTTOCKS	2012/6/23	2012/6/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	ABCESS ON BUTTOCKS	2012/6/23	2012/6/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Dry mouth	口内乾燥	DRY MOUTH	2012/6/28	2012/6/30	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Dry mouth	口内乾燥	DRY MOUTH	2012/6/28	2012/6/30	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Dyspepsia	消化不良	INDIGESTION	2012/6/28	2012/8/1	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Dyspepsia	消化不良	INDIGESTION	2012/6/28	2012/8/1	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Endocrine disorders	内分泌障害	Hypogonadism	性腺機能低下	HYPOGONADISM	2012/8/20		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Endocrine disorders	内分泌障害	Hypogonadism	性腺機能低下	HYPOGONADISM	2012/8/20		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Diarrhoea	下痢	INTERMITTENT DIARRHEA	2012/10/5	2013/1/4	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Diarrhoea	下痢	INTERMITTENT DIARRHEA	2012/10/5	2013/1/4	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Psychiatric disorders	精神障害	Attention deficit/hyperactivity disorder	注意欠陥多動性障害	ATTENTION DEFICIT DISORDER	2012/10/22		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Psychiatric disorders	精神障害	Attention deficit/hyperactivity disorder	注意欠陥多動性障害	ATTENTION DEFICIT DISORDER	2012/10/22		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Fatigue	疲労	FATIGUE	2012/10/26		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Fatigue	疲労	FATIGUE	2012/10/26		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Dyspnoea	呼吸困難	SHORTNESS OF BREATHE	2012/11/1		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Dyspnoea	呼吸困難	SHORTNESS OF BREATHE	2012/11/1		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Genital herpes simplex	陰部単純ヘルペス	HERPES SIMPLEX (GENITAL)	2012/11/13	2012/11/18	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Genital herpes simplex	陰部単純ヘルペス	HERPES SIMPLEX (GENITAL)	2012/11/13	2012/11/18	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Atelectasis	無気肺	ATELETASIS	2012/11/15		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Atelectasis	無気肺	ATELETASIS	2012/11/15		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Pleural effusion	胸水	RECURRENT LEFT PLEURAL EFFUSION	2012/11/15		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Moderate
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Pleural effusion	胸水	RECURRENT LEFT PLEURAL EFFUSION	2012/11/15		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Bronchitis	気管支炎	ACUTE BRONCHITIS	2012/11/20	2012/11/29	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Bronchitis	気管支炎	ACUTE BRONCHITIS	2012/11/20	2012/11/29	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Cardiac disorders	心臓障害	Cardiomegaly	心拡大	BORDERLINE CARDIOMEGALY	2012/12/10	2013/1/14	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Cardiac disorders	心臓障害	Cardiomegaly	心拡大	BORDERLINE CARDIOMEGALY	2012/12/10	2013/1/14	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Cough	咳嗽	COUGH	2012/12/20		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Cough	咳嗽	COUGH	2012/12/20		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Pneumothorax	気胸	LEFT PNEUMOTHORAX	2013/1/14		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Pneumothorax	気胸	LEFT PNEUMOTHORAX	2013/1/14		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Subcutaneous emphysema	皮下気腫	SUBCUTANEOUS EMPHYSEMA	2013/1/14		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Subcutaneous emphysema	皮下気腫	SUBCUTANEOUS EMPHYSEMA	2013/1/14		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Bronchopleural fistula	気管支胸膜瘻	LEFT BRONCHOPLEURAL FISTULA	2013/1/21	2013/3/5	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Bronchopleural fistula	気管支胸膜瘻	LEFT BRONCHOPLEURAL FISTULA	2013/1/21	2013/3/5	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Anaemia postoperative	術後貧血	POSTOPERATIVE ANEMIA	2013/1/23	2013/4/1	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Anaemia postoperative	術後貧血	POSTOPERATIVE ANEMIA	2013/1/23	2013/4/1	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Vascular disorders	血管障害	Lymphoedema	リンパ浮腫	LYMPHADEMA	2013/1/27		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Vascular disorders	血管障害	Lymphoedema	リンパ浮腫	LYMPHADEMA	2013/1/27		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Impaired healing	治癒不良	NON-HEALING THORACOSTOMY	2013/1/29	2013/2/27	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Impaired healing	治癒不良	NON-HEALING THORACOSTOMY	2013/1/29	2013/2/27	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Investigations	臨床検査	Blood potassium decreased	血中カリウム減少	LOW POTASSIUM	2013/2/23		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Investigations	臨床検査	Blood potassium decreased	血中カリウム減少	LOW POTASSIUM	2013/2/23		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Cardiac disorders	心臓障害	Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	MILD MITRAL REGURGITATION	2013/2/24		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Cardiac disorders	心臓障害	Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	MILD MITRAL REGURGITATION	2013/2/24		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Cardiac disorders	心臓障害	Tricuspid valve incompetence	三尖弁閉鎖不全症	MILLD TRICUSPID REGURGITATION	2013/2/24		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Cardiac disorders	心臓障害	Tricuspid valve incompetence	三尖弁閉鎖不全症	MILLD TRICUSPID REGURGITATION	2013/2/24		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Pulmonary hypertension	肺高血圧症	MILD PULMONARY HYPERTENSION	2013/2/24		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Pulmonary hypertension	肺高血圧症	MILD PULMONARY HYPERTENSION	2013/2/24		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Vascular disorders	血管障害	Venous insufficiency	静脈不全	VENOUS INSUFFICIENCY	2013/2/27		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Vascular disorders	血管障害	Venous insufficiency	静脈不全	VENOUS INSUFFICIENCY	2013/2/27		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal tenderness	腹部圧痛	LEFT UPPER ABDOMINAL TENDERNESS	2013/3/20		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal tenderness	腹部圧痛	LEFT UPPER ABDOMINAL TENDERNESS	2013/3/20		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	2013/3/20	2013/3/25	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	2013/3/20	2013/3/25	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	Erectile dysfunction	勃起不全	ERECTILE DISORDER	2013/6/24		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（E/C/F/TAF 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Diarrhoea	下痢	INTERMITTENT DIARRHEA	2013/9/9		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	2013/9/9		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Herpes zoster	帯状疱疹	HERPES ZOSTER	2013/12/13		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate

GS-US-292-0102 試験（STB 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
GS-US-292-0102-0031-2168	5[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	WHITE	4-May-12	24-Mar-14	Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Road traffic accident	交通事故	MOTOR VEHICULAR ACCIDENT	2012/6/6	2012/6/6	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Thoracic vertebral fracture	胸椎骨折	TRAUMATIC SPINAL FRACTURE (T-9 TO T-12)	2012/6/6	2012/6/9	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Large intestine perforation	大腸穿孔	TRAUMATIC PERFORATION, SIGMOID COLON	2012/6/10	2012/9/21	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe

GS-US-292-0102 試験（STB 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Back pain	背部痛	BACK PAINS	2012/6/27		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	C. DIFFICILE COLITIS	2012/10/10	2012/10/13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
GS-US-292-0102-03 15-2017	5[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	WHITE	21-Feb-12	12-Mar-14	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Dyspepsia	消化不良	DYSPESIA	2012/2/23	2012/2/27	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Psychiatric disorders	精神障害	Anxiety	不安	ANXIETY	2012/4/18		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Headache	頭痛	HEADACHE	2012/5/3	2012/9/1	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Back pain	背部痛	BACK PAIN	2012/5/8	2013/2/2	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Paraesthesia	錯感覚	TINGLING FOOT LEFT	2012/5/12	2012/5/20	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Contusion	挫傷	SKIN BRUISING	2012/8/1	2013/2/2	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（STB 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Nervous system disorders	神経系障害	Amnesia	健忘	MEMORY LOSS	2012/8/1		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Psychiatric disorders	精神障害	Insomnia	不眠症	INSOMNIA	2012/10/9	2013/2/2	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Epistaxis	鼻出血	NOSE BLEEDS	2012/11/18	2013/3/1	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Psychiatric disorders	精神障害	Libido decreased	リビドー減退	DECREASED LIBIDO	2013/4/17		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Dysuria	排尿困難	DYSURIA	2013/9/1	2013/9/10	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Rectal polyp	直腸ポリープ	RECTAL POLP	2013/9/10	2013/10/1	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	Ear pain	耳痛	LEFT EAR PAIN	2013/12/10	2014/1/10	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	LEFT THROAT PAIN	2013/12/10	2014/1/10	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Hepatitis C	Ｃ型肝炎	HEPATITIS C INFECTION	2014/1/17		Yes	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Nephrolithiasis	腎結石症	KIDNEY STONES	2014/2/7	2014/2/10	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate

GS-US-292-0102 試験（STB 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
GS-US-292-0102-06060-2074	2[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10-Apr-12	4-Apr-14	Nervous system disorders	神経系障害	Dizziness	浮動性めまい	DIZZINESS	2012/9/26	2012/9/27	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Headache	頭痛	HEADACHE	2012/9/26	2012/9/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Psychiatric disorders	精神障害	Depression	うつ病	DEPRESSION	2012/9/26	2012/9/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Psychiatric disorders	精神障害	Suicidal ideation	自殺念慮	SUICIDAL IDEATION	2012/9/26	2012/9/28	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Moderate
								Psychiatric disorders	精神障害	Agitation	激越	AGITATION	2012/9/29	2012/9/29	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Psychiatric disorders	精神障害	Depression	うつ病	DEPRESSIVE DISORDER	2012/9/29	2012/10/2	Yes	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Moderate
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Tooth fracture	歯牙破折	FRACTURE OF R LOWER MOLAR TOOTH	2013/7/20		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Lip ulceration	口唇潰瘍	GROUP OF SHALLOW ULCERS INNER R. LOWER LIP	2013/8/5	2013/8/10	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Toothache	歯痛	WISDOM TOOTH PAIN	2013/11/15		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（STB 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Back pain	背部痛	LOWER BACK PAIN	Dec-13		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
GS-US-292-0102-1534-2111	4[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	24-Apr-12	16-Oct-12	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Oral herpes	口腔ヘルペス	COLD SORE LOWER LIP	2012/6/17	2012/7/23	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Thermal burn	熱傷	PARTIAL THICKNESS BURN-DORSUM OF RIGHT HAND, RIGHT WRIST, AND RIGHT FOREARM	2012/6/20	2012/7/17	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Constipation	便秘	CONSTIPATION (INTERMITTENT)	2012/7/17		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Sinus congestion	副鼻腔うっ血	SINUS CONGESTION	2012/9/12	2012/11/3	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	POST NASAL DRIP	2012/9/12	2012/11/3	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Investigations	臨床検査	Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	LOW HEMOGLOBIN	2012/10/12		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（STB 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Myalgia	筋肉痛	MUSCULAR PAIN BILATERAL SHOULDERS	2012/10/12	2012/10/16	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Pain in extremity	四肢痛	BILATERAL LOWER EXTREMITY PAIN	2012/10/12	2012/10/16	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Nervous system disorders	神経系障害	Headache	頭痛	WORSENING HEADACHE	2012/10/12	2012/10/16	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Cough	咳嗽	COUGH	2012/10/12	2012/10/16	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Pulmonary embolism	肺塞栓症	WORSENING PULMONARY EMBOLISM	2012/10/12	2012/10/16	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Neutropenia	好中球減少症	NEUTROPENIA	2012/10/13	2012/10/14	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								Investigations	臨床検査	Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	ELEVATED CPK	2012/10/13		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Neutropenia	好中球減少症	NEUTROPENIA	2012/10/15	2012/10/31	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（STB 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Lymphadenopathy	リンパ節症	CERVICAL LYMPH NODE ENLARGEMENT	2012/10/17		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Hypokalaemia	低カリウム血症	HYPOKALEMIA	2012/10/31		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Psychiatric disorders	精神障害	Depression	うつ病	WORSENING DEPRESSION	2012/10/31	2012/11/1	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Psychiatric disorders	精神障害	Suicidal ideation	自殺念慮	SUICIDAL IDEATION	2012/10/31	2012/11/1	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Pulmonary embolism	肺塞栓症	WORSENING PULMONARY EMBOLISM	2012/10/31	2012/11/1	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Severe
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Sinusitis	副鼻腔炎	SINUSITIS	2012/11/3		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
GS-US-292-0102-1965-2020	2[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	WHITE	23-Feb-12	21-Mar-14	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Vomiting	嘔吐	VOMITING	2012/6/10	2012/6/13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Hypoaesthesia	感覚鈍麻	EPISODIC NUMBNESS, BODILY	2012/9/15		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Paraesthesia	錯感覚	EPISODIC TINGLING, BODILY	2012/9/15		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Psychiatric disorders	精神障害	Anxiety	不安	EPISODIC ANXIETY	2012/9/15		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-292-0102 試験（STB 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Prefer Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Osteopenia	骨減少症	OSTEOPENIA	2013/7/11		Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Malignant melanoma	悪性黒色腫	MELANOMA ON BACK	2013/11/20	2013/12/17	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Severe

7.4　治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧

表 2.7.4 - 66　GS-US-320-0108 試験及びGS-US-320-0110 試験：治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（評価資料）

GS-US-320-0108 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
GS-US-320-0108-063*	6[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	ASIAN	25-Mar-14	13-Jan-15	Nervous system disorders	神経系障害	Paraesthesia	錯感覚	INTERMITTENT PINS AND NEEDLES SENSATIONS.	2014/8/18		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal distension	腹部膨満	ABDOMINAL BLOATING	Nov-14		Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Investigations	臨床検査	Amylase increased	アミラーゼ増加	HIGH AMYLASE	2015/1/6	2015/1/27	Yes	RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	NONE	No	Severe
GS-US-320-0108-064*	4[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	CAN	ASIAN	25-Jun-14	5-Jul-14	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Pruritus	そう痒症	PRURITUS ON CHEEKS AND NECK	2014/6/28	2014/8/20	Yes	RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	ALLERGIC MACULOPAPULAR RASH ON CHEEKS AND NECK	2014/6/28	2014/8/20	Yes	RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
GS-US-320-0108-013*	5[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	JPN	ASIAN	30-Jun-14	24-Mar-15	Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	Cholelithiasis	胆石症	STONE IN THE GB WALL	2014/9/22	2015/3/27	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0108 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	Hepatic steatosis	脂肪肝	FATTY LIVER	2014/9/22		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	HEPATOCELLULAR CANCER	2015/3/9	2015/4/13	Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Mild
								Cardiac disorders	心臓障害	Tachycardia	頻脈	TACHYCARDIA	2015/3/28	2015/3/29	No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Pyrexia	発熱	FEVER	2015/3/28	2015/3/29	No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Investigations	臨床検査	Blood pressure decreased	血圧低下	BLOOD PRESSURE DECREASED	2015/3/28	2015/3/31	No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Investigations	臨床検査	Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	ARTERIAL OXYGEN SATURATION DECREASED	2015/3/28	2015/3/30	No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Mild
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Dehydration	脱水	DEHYDRATION	2015/3/28	2015/3/28	No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

GS-US-320-0108 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Pleural effusion	胸水	PLEURAL EFFUSION	2015/3/29	2015/6/16	No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Constipation	便秘	CONSTIPATION	2015/3/30	2015/4/28	No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	Portal vein thrombosis	門脈血栓症	PORTAL VEIN THROMBOSIS	2015/3/31	2015/6/16	No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Atelectasis	無気肺	ATELECTASIS	2015/3/31	2015/6/16	No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Mild

GS-US-320-0108 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
GS-US-320-0108-021*	5[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	IND	ASIAN	1-Oct-14	16-Mar-15	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain	腹痛	ABDOMINAL PAIN	2015/1/13	2015/1/16	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Mild

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0108 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	HEPATOCELLULAR CARCINOMA	2015/1/13		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Moderate
								Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Nephrolithiasis	腎結石症	SMALL RIGHT RENAL CALCULUS	2015/1/19		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
GS-US-320-0108-022*	5[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	KOR	ASIAN	10-Jul-14	27-Jul-15	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Cellulitis	蜂巣炎	CELLULITIS OF LEG	2014/7/18	2014/9/15	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Moderate
								Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	HEPATO CELLULAR CARCINOMA	2015/7/22		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Severe
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Pulmonary embolism	肺塞栓症	PULMONARY EMBOLISM	2015/7/22		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Severe
								Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Anaemia	貧血	ANEMIA	2015/7/27		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Severe
								Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Leukocytosis	白血球増加症	LEUCOCYTOSIS	2015/7/27		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Severe

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0108 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Hyperkalaemia	高カリウム血症	HYPERKALEMIA	2015/8/4		No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	Yes	Severe

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
GS-US-320-0110-065*	3[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	GBR	ASIAN	26-Jul-14	31-Aug-15	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	VITAMIN D3 DEFICIENCY	2014/7/25		No	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Hypersomnia	過眠症	HYPERSOMNIA	2014/8/5	2014/10/15	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain	腹痛	RIGHT SIDE ABDOMEN PAIN	2014/8/6		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash	発疹	RASH ON FACE	2014/8/6	2014/8/20	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Arthralgia	関節痛	WRISTS PAIN	2014/8/8	2014/8/20	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Nervous system disorders	神経系障害	Paraesthesia	錯感覚	PINS AND NEEDLES IN HANDS AND FEET	2014/9/12	2014/10/15	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	VIIth nerve paralysis	第7脳神経麻痺	BELLS'S PALSY, RIGHT SIDE OF FACE	2014/12/7		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	Hypoacusis	聴力低下	REDUCED HEARING LEFT EAR	Apr-15		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	Tinnitus	耳鳴	TINNITUS	Apr-15		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Alopecia	脱毛症	HAIR LOSS	2015/7/9		Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Asthenia	無力症	LOW IN ENERGY	2015/8/20		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Psychiatric disorders	精神障害	Depressed mood	抑うつ気分	LOW MOOD	2015/8/20	2015/9/7	Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	INTERMITTENT NON-SPECIFIC UPPER CHEST DISCOMFORT RELATED TO ANXIETY & THEREFORE MUSCULOSKELETAL.	2015/8/24		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Psychiatric disorders	精神障害	Anxiety	不安	ANXIETY ATTACKS	2015/8/24		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Back pain	背部痛	SHARP LUMBAR PAINS	2015/10/2		No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
GS-US-320-0110-066*	6[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	HKG	ASIAN	31-Jul-14	8-Aug-14	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Dyspepsia	消化不良	DYSPEPSIA	2014/8/1	2014/8/10	Yes	RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	2014/8/1	2014/8/10	Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Vomiting	嘔吐	VOMITING	2014/8/1	2014/8/10	Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								Nervous system disorders	神経系障害	Dizziness	浮動性めまい	DIZZINESS (NOT POSTURAL)	2014/8/1	2014/8/10	Yes	RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
GS-US-320-0110-067*	4[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	ROU	WHITE	10-Mar-14	13-Mar-14	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	2014/3/10	2014/3/13	Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Dizziness postural	体位性めまい	POSTURAL DIZZINESS	2014/3/10	2014/3/13	Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
GS-US-320-0110-068*	4[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	ESP	WHITE	9-Jul-14	15-Sep-14	Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	Macroglossia	巨舌症	MACROGLOSSIA	2014/8/6		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Mild
								Investigations	臨床検査	Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ALT EXACERBATION	2014/9/3		Yes	RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	NONE	No	Severe
GS-US-320-0110-069*	5[redacted]	Male	HISPANIC OR LATINO	ESP	WHITE	9-Dec-14	26-May-15	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Pruritus	そう痒症	PRURITUS	2014/12/16		Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Investigations	臨床検査	Lipase increased	リパーゼ増加	GRADE 4 LIPASE ELEVATION	2015/4/1	2015/4/13	Yes	RELATED	DRUG INTERRUPTED	DRUG INTERRUPTED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Diarrhoea	下痢	DIARRHEA	2015/5/20	2015/6/2	Yes	RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Investigations	臨床検査	Lipase increased	リパーゼ増加	GRADE 4 LIPASE ELEVATION	2015/5/27	2015/6/2	Yes	RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TAF 25 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
GS-US-320-0110-042*	3[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	KOR	ASIAN	17-Apr-14	13-Nov-14	Nervous system disorders	神経系障害	Basilar artery occlusion	脳底動脈閉塞	BASILAR ARTERY OCCLUSION	2014/11/11		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	Yes	Severe
								Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	Hypertrophic cardiomyopathy	肥大型心筋症	APICAL HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY	2014/11/13		Yes	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	COMMON COLD	2014/11/14	2014/11/18	No	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

GS-US-320-0110 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
GS-US-320-0110-070*	3[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	CAN	ASIAN	18-Mar-14	4-Apr-14	Investigations	臨床検査	Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATION OF ALT	2014/3/18	2014/4/23	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Severe
								Investigations	臨床検査	Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATION OF AST	2014/3/18	2014/4/15	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Severe

* 新薬承認情報提供時に置換え

GS-US-320-0110 試験（TDF 300 mg 群）

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken with			Other Action Taken	Serious?	Severity
																	TAF	TDF	Open-Label TAF			
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal discomfort	腹部不快感	ABDOMINAL DISCOMFORT	2014/4/3	2014/6/3	Yes	RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Dyspepsia	消化不良	DYSPEPSIA	2014/4/3	2014/5/6	Yes	RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Fatigue	疲労	FATIGUE	2014/4/3	2014/5/6	Yes	RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate
								Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Oral herpes	口腔ヘルペス	COLD SORE INSIDE MOUTH	2014/4/3	2014/5/6	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED	NOT APPLICABLE	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate
GS-US-320-0110-071*	3[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	TWN	ASIAN	21-Apr-14	8-May-14	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain upper	上腹部痛	EPIGASTRALGIA	2014/5/8		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
								Psychiatric disorders	精神障害	Anxiety	不安	WORSENING OF ANXIETY	2014/5/8		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild
GS-US-320-0110-072*	3[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	AUS	ASIAN	13-Oct-14	7-Nov-14	Investigations	臨床検査	Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	INCREASED ALT	2014/10/13		Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	DRUG WITHDRAWN	NOT APPLICABLE	NONE	No	Moderate

* 新薬承認情報提供時に置換え

表 2.7.4 - 67　治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（GS-US-120-1554 試験：参考資料）

GS-US-120-1554 試験

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	Treatment	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
GS-US-120-1554-9191-1027	3[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	WHITE	4-Sep-14	18-Sep-14	Investigations	臨床検査	Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	ELEVATED LIVER ENZYMES	RPV - TAF+RPV	2014/9/17	2014/9/29	Yes	Related	DRUG WITHDRAWN	PERMANENT STUDY DISCONTINUATION	No	Moderate

表 2.7.4 - 68　治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（GS-US-311-0101 試験：参考資料）

GS-US-311-0101 試験

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	Treatment	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
GS-US-311-0101-3648-1011	3[redacted]	Female	HISPANIC OR LATINO	USA	WHITE	2011/6/28	2011/7/10	CARDIAC DISORDERS	心臓障害	SINUS TACHYCARDIA	洞性頻脈	Sinus Tachycardia	FTC/GS-7340 FDC (200/40 mg) + EFV	2011/7/10	2011/7/10	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								EYE DISORDERS	眼障害	EYE IRRITATION	眼刺激	Right eye iritation	FTC/GS-7340 FDC (200/40 mg) + EFV	2011/7/10	2011/7/11	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	NAUSEA	悪心	Nausea	FTC/GS-7340 FDC (200/40 mg) + EFV	2011/7/10	2011/7/11	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Mild
								INVESTIGATIONS	臨床検査	BLOOD PRESSURE INCREASED	血圧上昇	Transcient elevated blood pressure	FTC/GS-7340 FDC (200/40 mg) + EFV	2011/7/10	2011/7/10	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-311-0101 試験

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	Treatment	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	HEADACHE	頭痛	Intermittent Headache	FTC/GS-7340 FDC (200/40 mg) + EFV	2011/7/10	2011/9/21	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Mild
								PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	ANXIETY	不安	Anxiety	FTC/GS-7340 FDC (200/40 mg) + EFV	2011/7/10	2011/9/21	Yes	RELATED	DRUG WITHDRAWN	NONE	No	Moderate
								VASCULAR DISORDERS	血管障害	FLUSHING	潮紅	Flushing	FTC/GS-7340 FDC (200/40 mg) + EFV	2011/7/10	2011/7/10	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	VOMITING	嘔吐	Intermittent Emesis	FTC/GS-7340 FDC (200/40 mg) + EFV	2011/7/11	2011/7/22	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Moderate
								SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	PRURITUS GENERALISED	全身性そう痒症	General Pruritis	FTC/GS-7340 FDC (200/40 mg) + EFV	2011/7/11	2011/7/12	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED	No	Mild
								GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	DYSPEPSIA	消化不良	Intermittent Dyspepsia	FTC/GS-7340 FDC (200/40 mg) + EFV	2011/7/12	2011/9/21	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Moderate
								SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	SKIN DISCOLOURATION	皮膚変色	Thigh discoloration	FTC/GS-7340 FDC (200/40 mg) + EFV	2011/7/12	2011/7/13	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-311-0101 試験

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	Treatment	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
GS-US-311-0101-3648-2004	3[redacted]	Male	HISPANIC OR LATINO	USA	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	2011/7/22	2011/7/27	INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	JOINT ABSCESS	関節膿瘍	Left knee abscess	FTC/GS-7340 FDC (200/25 mg)	2011/7/25	2011/8/8	Yes	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	MEDICATION REQUIRED + OTHER TREATMENT REQUIRED	No	Moderate

表 2.7.4 - 69　治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（GS-US-311-1386 試験：参考資料）

GS-US-311-1386 試験

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	Treatment	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
GS-US-311-1386-4534-1037	2[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	9-Jul-14		Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Neutropenia	好中球減少症	NEUTROPENIA	F/TAF Fasted	2014/7/11	2014/7/11	No	RELATED	DRUG WITHDRAWN	PERMANENT STUDY DISCONTINUATION	No	Mild
								Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Neutropenia	好中球減少症	NEUTROPENIA	F/TAF Fasted	2014/7/12	2014/7/13	No	RELATED	DRUG WITHDRAWN	OTHER TREATMENT REQUIRED, PERMANENT STUDY DISCONTINUATION	No	Severe
								Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Neutropenia	好中球減少症	NEUTROPENIA	F/TAF Fasted	2014/7/14	2014/7/17	No	RELATED	DRUG WITHDRAWN	OTHER TREATMENT REQUIRED, PERMANENT STUDY DISCONTINUATION	No	Moderate

表 2.7.4 - 70　治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（GS-US-342-1167 試験：参考資料）

GS-US-342-1167 試験

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	Treatment	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
GS-US-342-1167-3648-1016	3[redacted]	Male	HISPANIC OR LATINO	USA	WHITE	2013/11/5	2013/11/12	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Urticaria	蕁麻疹	PRURITIC URTICARIA	SOF/GS-5816 400 mg/100 mg fasted	2013/11/13	2013/11/18	Yes	RELATED	DRUG WITHDRAWN	MEDICATION REQUIRED	No	Mild

表 2.7.4 - 71　治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（GS-US-366-1689 試験：参考資料）

GS-US-366-1689 試験

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Country	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	Treatment	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
GS-US-366-1689-9191-1024	4[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	WHITE	6-Feb-15	5-Mar-15	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Colitis	大腸炎	COLITIS	LDV/SOF FDC+F/R/TAF FDC	17-Feb-15	27-Apr-15	Yes	Related	DRUG WITHDRAWN	MEDICATION REQUIRED:PERMANENT STUDY DISCONTINUATION	No	Moderate
								Nervous system disorders	神経系障害	Headache	頭痛	HEADACHE	LDV/SOF FDC+F/R/TAF FDC	17-Feb-15	17-Mar-15	Yes	Related	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	LDV/SOF FDC	4-Mar-15	4-Mar-15	Yes	Related	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Vomiting	嘔吐	EMESIS	LDV/SOF FDC	4-Mar-15	4-Mar-15	Yes	Related	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Dizziness	浮動性めまい	LIGHTHEADEDNESS	LDV/SOF FDC	4-Mar-15	17-Mar-15	Yes	Related	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-366-1689 試験

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Country	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	Treatment	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Nervous system disorders	神経系障害	Somnolence	傾眠	DROWSINESS (POST ANESTHESIA)	LDV/SOF FDC	7-Mar-15	8-Mar-15	Yes	Not Related	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild

表 2.7.4 - 72　治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（GS-US-292-0101 試験：参考資料）

GS-US-292-0101 試験

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	Treatment	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
GS-US-292-0101-2848-2005	2[redacted]	Male	HISPANIC OR LATINO	USA	WHITE	2011/4/1	2011/5/10	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	RHABDOMYOLYSIS	横紋筋融解症	Rhabdomyolysis	Treatment D: GS-7340 (25 mg)	2011/5/12	2011/5/23	Yes	RELATED	DRUG WITHDRAWN	NONE	No	Moderate

表 2.7.4 - 73　治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（GS-US-311-1387 試験：参考資料）

GS-US-311-1387 試験

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	Treatment	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
GS-US-311-1387-11033-1009	2[redacted]	Female	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	WHITE	17-Jul-15	4-Aug-15	Nervous system disorders	神経系障害	Headache	頭痛	HEADACHE	F/TAF FDC	2015/7/17	2015/7/18	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Head discomfort	頭部不快感	FOREHEAD PRESSURE	CBZ	2015/7/28	2015/7/29	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

GS-US-311-1387 試験

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	Treatment	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
								Nervous system disorders	神経系障害	Headache	頭痛	HEADACHE	CBZ	2015/7/30	2015/8/8	Yes	RELATED	DRUG WITHDRAWN	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Somnolence	傾眠	DROWSINESS	CBZ	2015/7/30	2015/8/2	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Eye disorders	眼障害	Vision blurred	霧視	BLURRED VISION	CBZ	2015/8/1	2015/8/2	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	NECK STIFFNESS	CBZ	2015/8/1	2015/8/3	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Pruritus	そう痒症	PRURITUS	CBZ	2015/8/1	2015/8/3	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Thrombocytopenia	血小板減少症	THROMBOCYTOPENIA	CBZ	2015/8/4	2015/8/9	Yes	RELATED	DRUG WITHDRAWN	HOSPITALIZATION/PROLONGED HOSPITALIZATION	Yes	Life-Threatening
								Nervous system disorders	神経系障害	Dysgeusia	味覚異常	METALLIC TASTE	CBZ	2015/8/7	2015/8/7	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	SORE THROAT	CBZ	2015/8/8	2015/8/8	Yes	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NONE	No	Mild

GS-US-311-1387 試験

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	Treatment	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
GS-US-311-1387-11033-1010	4[redacted]	Male	HISPANIC OR LATINO	USA	WHITE	17-Jul-15	29-Jul-15	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Chest discomfort	胸部不快感	CHEST DISCOMFORT	F/TAF FDC	2015/7/18	2015/7/18	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Somnolence	傾眠	DROWSINESS	CBZ	2015/7/25	2015/7/30	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心	NAUSEA	CBZ	2015/7/26	2015/7/30	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash papular	丘疹性皮疹	PAPULES	CBZ	2015/7/27	2015/8/2	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Paraesthesia oral	口の錯感覚	ORAL PARESTHESIA	CBZ	2015/7/28	2015/7/28	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Hyponatraemia	低ナトリウム血症	HYPONATREMIA	CBZ	2015/7/29	2015/7/31	Yes	RELATED	DRUG WITHDRAWN	NONE	No	Moderate
GS-US-311-1387-11033-1023	2[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	OTHER	17-Jul-15	2-Aug-15	Nervous system disorders	神経系障害	Somnolence	傾眠	DROWSINESS	CBZ	2015/7/28	2015/7/29	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	MACULOPAPULAR RASH	CBZ	2015/8/2	2015/8/7	Yes	RELATED	DRUG WITHDRAWN	MEDICATION REQUIRED	No	Moderate

GS-US-311-1387 試験

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	Treatment	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
GS-US-311-1387-11033-1024	2[redacted]	Male	NOT HISPANIC OR LATINO	USA	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	17-Jul-15	5-Aug-15	Nervous system disorders	神経系障害	Burning sensation	灼熱感	BURNING SENSATION IN FACE	F/TAF FDC	2015/7/17	2015/7/17	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Nervous system disorders	神経系障害	Migraine	片頭痛	MIGRAINE	F/TAF FDC	2015/7/17	2015/7/20	Yes	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild
								Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Myositis	筋炎	MYOSITIS	CBZ	2015/8/3	2015/8/12	Yes	RELATED	DRUG WITHDRAWN	NONE	No	Severe
								Nervous system disorders	神経系障害	Headache	頭痛	HEADACHE	CBZ	2015/8/7	2015/8/8	Yes	RELATED	DOSE NOT CHANGED	NONE	No	Mild

表 2.7.4 - 74　治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（GS-US-292-0102 試験：参考資料）

GS-US-292-0101 試験

Subject ID	Age	Sex	Ethnicity	Country	Race	First Dose Date	Last Dose Date	MedDRA System Organ Class	器官別大分類	AE Preferred Term	基本語	Verbatim Term	Treatment	AE Start date	AE End Date	Treatment Emergent?	Relationship to Study Drug	Action Taken	Other Action Taken	Serious?	Severity
GS-US-292-0101-2848-2005	2[redacted]	Male	HISPANIC OR LATINO	USA	WHITE	2011/4/1	2011/5/10	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	RHABDOMYOLYSIS	横紋筋融解症	Rhabdomyolysis	Treatment D: GS-7340 (25 mg)	2011/5/12	2011/5/23	Yes	RELATED	DRUG WITHDRAWN	NONE	No	Moderate

参考文献

3273 Zuckerman AJ. Progress towards the comprehensive control of hepatitis B. Gut 1996;38 (2):S1.

10952 Wright TL. Introduction to chronic hepatitis B infection. Am J Gastroenterol 2006;101:6.

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.

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

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.

21869 Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. N Engl J Med 2012;367 (1):20-9.

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.

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.

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.

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.

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.

26758 LaVange LM, Koch GG. Randomization-Based Nonparametric (ANCOVA). In: D'Agostino Sr. RB, Sullivan LM, Massaro JM, eds.　Wiley Encyclopedia of Clinical Trials. John Wiley & Sons, Inc.; 2008: 31-8. vol 4).

26899 Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guideline Update: Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 2009;50 (3):661-2.

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.

28340 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009;150 (9):604-12.

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.

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.

34210 Gilead Sciences International Limited. Viread 245 mg film-coated tablets: Summary of Product Characteristics. United Kingdom. Updated December 2014:

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.

34610 World Health Organization (WHO). Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. 2015.

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.

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.

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.

35935 Centers for Disease Control (CDC), Division of Viral Hepatitis. Viral Hepatitis Surveillance United States, 2013.

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.

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.

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.

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.

37770 Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2015.

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.

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.

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）

2.7.5　参考文献

ギリアド・サイエンシズ株式会社

(0000)

2.7.5.　参考文献

著者、表題、掲載誌など	資料番号
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
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
Andersen PK, Borgan O, Gill RD, Keiding N. Statistical Models Based on Counting Processes. Springer 1997.	第 5.4.3 項
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
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
Berg T, Gane E, Jablkowski M, Urbanek P, Corsa AC, Liu Y, et al. No Detectable Resistance to Tenofovir Disoproxil Fumarate When Given Alone or in Combination With Emtricitabine in Chronic Hepatitis B Patients With Documented Resistance to Lamivudine: Final 5 Year Results [Poster 1678]. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); 2015 13-17 November; San Francisco, CA.	第 5.4.6 項
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
Centers for Disease Control (CDC), Division of Viral Hepatitis. Viral Hepatitis Surveillance United States, 2013.	第 5.4.9 項
Chan HL, Chan CK, Hui AJ, Chan S, Poordad F, Chang TT, et al. Effects of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Hepatitis B e Antigen-Positive Patients With Normal Levels of Alanine Aminotransferase and High Levels of Hepatitis B Virus DNA. Gastroenterology 2014;146 (5):1240-8.	第 5.4.11 項
Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. Hepatology 2010;51 (2):422-30.	第 5.4.12 項
Cihlar T, Ho ES, Lin DC, Mulato AS. Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the nephrotoxicity of antiviral nucleotide analogs. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2001;20 (4-7):641-8.	第 5.4.15 項
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
Corsa AC, Liu Y, Flaherty JF, Mitchell B, Fung SK, Gane E, et al. No Resistance to Tenofovir Disoproxil Fumarate Through 96 Weeks of Treatment in Patients With Lamivudine-Resistant Chronic Hepatitis B. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:2106-12.	第 5.4.18 項

著者、表題、掲載誌など	資料番号
Degertekin B, Hussain M, Tan J, Oberhelman K, Lok AS. Sensitivity and accuracy of an updated line probe assay (HBV DR v.3) in detecting mutations associated with hepatitis B antiviral resistance. J Hepatol 2009;50 (1):42-8.	第 5.4.19 項
Delaney WE, IV, Yang H, Westland CE, Das K, Arnold E, Gibbs CS, et al. The hepatitis B virus polymerase mutation rtV173L is selected during lamivudine therapy and enhances viral replication in vitro. J Virol 2003;77 (21):11833-41.	第 5.4.21 項
EASL. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012. 2012.	第 5.4.23 項
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
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
Fung SK, Mazzulli T, Sherman M, Popovic V. Tenofovir (TDF) is Effective in Lamivudine (LAM)-Resistant Chronic Hepatitis B Patients who Harbor rtA194T at Baseline [Poster 399]. Poster presented at: 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); 2009 October 30-November 3; Boston, MA, USA.	第 5.4.28 項
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
Gilead Sciences Inc. Genvoya® (elvitegravir/combicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF)) tablets for oral use. US Prescibing Information. November 2015.	第 5.4.30 項
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
Gilead Sciences International Limited. Viread 245 mg film-coated tablets: Summary of Product Characteristics.　United Kingdom. Updated December 2014:	第 5.4.33 項
Gilead Sciences. Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg film-coated tablets. (SmPC).　2015:	第 5.4.34 項
GlaxoSmithKline. EPIVIR-HBV(lamivudine) tablets for oral use. US Highlights of Prescribing Information. Research Triangle Park, NC. Revised December.　2013:	第 5.4.35 項
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
Gordon SC, Krastev Z, Horban A, Petersen J, Sperl J, Dinh P, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate at 240 weeks in patients with chronic hepatitis B with high baseline viral load. Hepatology 2013;58 (2):505-13.	第 5.4.38 項
Heathcote EJ, Gane E, DeMan R, Lee S, Flisiak R, Manns MP, et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir DF (TDF) Versus Adefovir Dipivoxil (ADV) for the Treatment of HBEAG-Positive Chronic Hepatitis B (CHB): Study GS-US-174-0103 [AASLD Abstracts]. Hepatology 2007;46 (4 Supp1):861A.	第 5.4.40 項
Hepsera® (adefovir dipivoxil) Tablets, for oral use. US Prescribing Information. Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA. February 2012.	第 5.4.41 項

著者、表題、掲載誌など	資料番号
Imaoka T, Kusuhara H, Adachi M, Schuetz JD, Takeuchi K, Sugiyama Y. Functional involvement of multidrug resistance associated protein 4 (MRP4/ABCC4) in the renal elimination of the anti-viral drugs, adefovir and tenofovir. Mol Pharmacol 2007;71 (2):619-27.	第 5.4.43 項
Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. N Engl J Med 2012;367 (1):20-9.	第 5.4.44 項
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 5.4.45 項
LaVange LM, Koch GG. Randomization-Based Nonparametric (ANCOVA). In: D'Agostino Sr. RB, Sullivan LM, Massaro JM, eds.　Wiley Encyclopedia of Clinical Trials. John Wiley & Sons, Inc.; 2008: 31-8. vol 4).	第 5.4.47 項
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
Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guideline Update: Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 2009;50 (3):661-2.	第 5.4.51 項
Marcellin P, Buti M, Kraslev Z, Germanidis G, Kaita K, Kotzev I, et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir DF (TDF) Versus Adefovir Dipivoxil (ADV) for the Treatment of HBEAG-Negative Chronic Hepatitis B (CHB): Study GS-US-174-0102 [AASLD Abstracts]. Hepatology 2007;46 (4 Suppl 1):290A-1A.	第 5.4.54 項
Marcellin P, Buti M, Krastev Z, de Man RA, Zeuzem S, Lou L, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen loss in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B treated with tenofovir disoproxil fumarate. J Hepatol 2014 Dec;61(6):1228-37.	第 5.4.55 項
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
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
Marcellin P, Gane EJ, Tsai N, Flisiak R, Petersen J, Gurel S, et al. Seven Years of Treatment with Tenofovir DF for ChronicHepatitis B Virus Infection is Safe and Well Toleratedand Associated with Sustained Virological, Biochemicaland Serological Responses with no Detectable Resistance. Hepatology AASLD Abstracts 2013;58 (Number 4 (Suppl)):649A.	第 5.4.58 項
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
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
Ono SK, Kato N, Shiratori Y, Kato J, Goto T, Schinazi RF, et al. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. J Clin Invest 2001;107 (4):449-55.	第 5.4.64 項
Orito E, Ichida T, Sakugawa H, Sata M, Horiike N, Hino K, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV	第 5.4.65 項

著者、表題、掲載誌など	資料番号
infection in Japan. Hepatology 2001;34 (3):590-4.29834	
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
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
Ruane P, DeJeesus E, Berger D, Markowitz M, Bredeek UF, Callebaut C, et al. GS-7340 25 mg and 40 mg Demonstrate Greater Antiviral Activity Compared with TDF 300 mg in a 10-Day Monotherapy Study of HIV-1 Infected Patients [Presentation]. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2012 March 7th; Seattle, WA.	第 5.4.71 項
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
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
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
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
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
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
Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, Walsh AW, Weinheimer SP, Discotto L, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. Antimicrob Agents Chemother 2004;48 (9):3498-507.	第 5.4.80 項
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
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
Tungsiripata M, Kitchb D, Glesbyc MJ, Guptad SK, Mellorse JW, Moranf L, et al. A pilot study to determine the impact on dyslipidemia of adding tenofovir to stable background antiretroviral therapy: A CTG5206. AIDS 2010;24 (1):1781-4.	第 5.4.84 項
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

著者、表題、掲載誌など	資料番号
Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. Eur J Clin Pharmacol 2008;64 (12):1147-61.	第 5.4.88 項
Warner N, Locarnini S, Kuiper M, Bartholomeusz A, Ayres A, Yuen L, et al. The L80I substitution in the reverse transcriptase domain of the hepatitis B virus polymerase is associated with lamivudine resistance and enhanced viral replication in vitro. Antimicrob Agents Chemother 2007;51 (7):2285-92.	第 5.4.89 項
Williams FM. Clinical significance of esterases in man. Clin Pharmacokinet 1985;10 (5):392-403.	第 5.4.91 項
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
World Health Organization (WHO). Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. 2015.	第 5.4.93 項
Wright TL. Introduction to chronic hepatitis B infection. Am J Gastroenterol 2006;101:6.	第 5.4.95 項
Zuckerman AJ. Progress towards the comprehensive control of hepatitis B. Gut 1996;38 (2):S1.	第 5.4.99 項
Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009;150 (9):604-12.	第 5.4.104 項