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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

ギリアド・サイエンシズ株式会社

(0000)

1　臨床試験一覧

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-311-1088	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 Final CSR
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 Final CSR

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 Final CSR
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 Final CSR
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 Final CSR

2.7.6　個々の試験のまとめ
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
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 Final CSR
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 Final CSR
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 Final CSR

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-120-0117	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 Final CSR

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 Final CSR

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 Final CSR

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 Final CSR
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 Final CSR

2.7.6　個々の試験のまとめ
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
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 Final CSR

2.7.6　個々の試験のまとめ
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
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 Final CSR

2.7.6　個々の試験のまとめ
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
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 Final CSR
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 Final CSR

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 Final CSR
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 Final CSR

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 Final CSR

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 Final CSR

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 Final CSR

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-311-1387 (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 Interim CSR
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 Final CSR

2.7.6　個々の試験のまとめ
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
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 Final CSR
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 Final CSR

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-292-0102	Evaluate the safety and efficacy of a regimen containing E/C/F/TAF administered as FDC tablet vs E/C/F/TDF (Stribild®, STB) administered as a FDC tablet in HIV infected, ART naive adult subjects	Phase 2, randomized, double blinded study	Subjects were randomized in a 2:1 ratio to 1 of the following 2 treatment groups: • FDC of EVG 150 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/TAF 10 mg + placebo-to-match STB once daily (n = 100) • FDC of EVG 150 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/TDF 300 mg + placebo-to-match E/C/F/TAF once daily (n = 50) After Week 48, subjects continued to take their blinded study drug until treatment assignments were unblended. At the unblinding visit, subjects were given the option to receive E/C/F/TAF in an OL extension.	48 weeks of double-blinded treatment after which subjects continued to take their blinded study drug until treatment assignments were unblinded, at which point all subjects were given the option to receive E/C/F/TAF in the OL extension phase.	Randomized: 171 Treated: 170 E/C/F/TAF: Treated: 112 Completed randomized treatment: 105 Ongoing in OL Phase: 104 STB: Treated: 58 Completed randomized treatment: 53 Ongoing in OL Phase: 53	HIV infected adults with plasma HIV-1 RNA levels ≥ 5000 copies/mL, no prior use of any approved or experimental anti HIV drug	Study ongoing; m5.3.4.2.3 Interim CSR

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
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 Interim CSR

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
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 Interim CSR

ART = antiretroviral therapy; ARV = antiretroviral; ATR = efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (coformulated; Atripla®); ATV = atazanavir; BA = bioavailability; BE = bioequivalence; 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.

2　GS-US-311-1088 試験

（参考資料：第 5.3.1.2.1 項）

本試験は、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であった。

試験の概要を表 2.7.6.2 - 1 に示す。

表 2.7.6.2 - 1　GS-US-311-1088 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-311-1088
試験の標題	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
開発の相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド（F/TAF）配合錠と、エムトリシタビン（FTC）及び TAF 各単剤の併用投与（FTC + TAF）の生物学的同等性を評価する。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • FTC 及び TAF を配合錠として単回経口投与したときと単剤として併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本第 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は、F/TAF と、FTC + TAF 各単剤の併用投与の生物学的同等性を健康被験者を対象として評価した。スクリーニング及び Day −1 の試験手順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）配合錠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 の朝まで再入院した。被験者は Day 10 及び Day 29 に電話による追跡調査を受けた。
診断及び主な選択基準	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、体格指数（BMI）が 19～30 kg/m^2、Cockcroft-Gault 式による推算糸球体ろ過率（$eGFR_{CG}$）が 70 mL/min 以上であることとした。
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：約 56 例（評価可能被験者 50 例） ランダム割付：56 例（全ランダム化解析対象集団） 評価可能：薬物動態（PK）では分析対象物質（TAF 及び FTC）ごとに 55 例、安全性では F/TAF 投与で 56 例及び FTC + TAF 投与で 55 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	F/TAF（200/25 mg）配合錠（投与 A）を一晩絶食後、朝食後に経口投与 ロット番号：[redacted]

対照治療、用量、用法及びロット番号	FTC 200 mg カプセル及び TAF 25 mg 錠（投与 B）を一晩絶食後、朝食後に経口投与 FTC 200 mg ロット番号：[redacted] TAF 25 mg ロット番号：[redacted]
投与期間	治験薬は Day 1 及び Day 15 に投与した。
評価基準	有効性：本試験では、有効性を評価していない。 薬物動態 : PK 解析用の経時的な血液検体を Day 1 及び Day 15 の治験薬投与日の次の時点で採取した：0（投与前）、投与後 5 分、15 分、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5、8、12、24、48、72、96、120 及び 144 時間。FTC 及び TAF の主要な PK パラメータとして次を算出した：AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max}。副次的 PK パラメータとして次を算出した：T_{max}、C_{last}、T_{last}、λ_z、$\%AUC_{exp}$、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F。 安全性：安全性評価は、有害事象のモニタリング、併用薬、臨床検査、定期的な身体的検査、身長、体重、心電図及びバイタルサインの記録又は測定により実施した。
解析方法	有効性：本試験では、有効性解析を実施していない。 薬物動態：血漿中濃度及び PK パラメータは一覧表を作成し、記述統計を用いて治験薬別に要約した。さらに、個々の被験者での PK パラメータのデータについて、幾何平均値、95%信頼区間（CI）、自然対数変換後の平均値及び標準偏差（SD）を算出した。 F/TAF と FTC + TAF の生物学的同等性を評価するために、PK パラメータ（自然対数変換した AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max}）を比較した。混合効果モデルを用いたパラメトリック分散分析を自然対数変換した PK パラメータに適用した。2 つの投与間の PK パラメータの幾何平均比（GMR）の 90% CI を算出した。選択した PK パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max}）の GMR の 90% CI が事前に規定した生物学的同等性の範囲 80%～125%に含まれる場合、両製剤は生物学的に同等であると結論づけた。 安全性：安全性データは、記述統計を用いて要約した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 17.0 を用いて読み替えた。
実施医療機関	米国の単施設
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び被験者背景：

本試験でランダム割付けされた被験者は計 56 例であり、54 例が試験を完了した。1 例は、治験実施計画書からの逸脱（ウォッシュアウト期間中の薬物スクリーニング陽性）のために本試験を中止した。もう 1 例は、すべての予定された PK 評価を終える前の Day 29 に同意を撤回した。

安全性解析対象集団での被験者の平均年齢は 35 歳（範囲：20～45 歳）であった。被験者の半数が男性であった。被験者の大多数が白人（82.1%）で、それ以外は黒人（17.9%）であった。また、被験者の 92.9%がヒスパニック系／ラテン系であった。ベースライン時の BMI の平均値（SD）は 25.8（2.71） kg/m^2 で、$eGFR_{CG}$ の平均値（SD）は 123.7（19.77） mL/min であった。

有効性の結果：

本試験では有効性の評価は実施しなかった。

薬物動態の結果：

TAF 及び FTC の血漿中 PK パラメータの AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} の統計比較（被験薬 F/TAF vs 対照薬 FTC+TAF）を次表に示す。

	GLSMs by Treatment			
	Test Treatment (F/TAF) (N = 55)	**Reference Treatment (FTC+TAF) (N = 55)**	**GLSM Ratio (%)**	**90% CI (%)**
TAF PK Parameter				
AUC_{last} (ng•h/mL)	245.91	239.48	102.68	(95.78, 110.09)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	254.18[a]	240.33[b]	105.77	(97.26, 115.01)
C_{max} (ng/mL)	209.36	226.11	92.59	(82.31, 104.16)
FTC PK Parameter				
AUC_{last} (ng•h/mL)	9049.70	9410.78	96.16	(94.29, 98.08)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	9259.49	9636.68	96.09	(94.24, 97.96)
C_{max} (ng/mL)	1813.87	1727.84	104.98	(100.75, 109.39)

GLSM = geometric least-squares mean
N = 43
N = 48
Source: m5.3.1.2.1 CSR Study Synopsis

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範囲 80%～125%内であった。

安全性の結果：

本試験中に重篤な有害事象、死亡、妊娠はみられず、有害事象のために治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

有害事象が認められた被験者の割合は、F/TAF 投与で 10.7%（6/56 例）、FTC + TAF 投与で 14.5%（8/55 例）であった。F/TAF 投与後に 2 例以上に認められた有害事象はなかった。FTC + TAF 投与後に 2 例以上に認められた有害事象は、医原性損傷（外傷性静脈穿刺が 2 例、3.6%）のみであった。

すべての有害事象は Grade 1 であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。

本試験中に臨床検査値及びバイタルサインで臨床的に重要な変化は認められなかった。

結論

本試験の全体的な結論は以下のとおりである。

- F/TAF 配合錠（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る。
- F/TAF 配合錠（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。

3　GS-US-311-1473 試験

（参考資料：第 5.3.1.2.2 項）

本試験は、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であった。

試験の概要を表 2.7.6.3 - 1 示す。

表 2.7.6.3 - 1　GS-US-311-1473 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-311-1473
試験の標題	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
開発の相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • エムトリシタビン（FTC；F）及びテノホビル アラフェナミド（TAF）の生物学的同等性を、F/TAF（200/25 mg）配合錠又はエルビテグラビル（EVG；E）／コビシスタット（COBI；C）／FTC/TAF（E/C/F/TAF）（150/150/200/10 mg）配合錠の投与で評価する。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • EVG、COBI、FTC 及び TAF を配合錠（E/C/F/TAF 及び F/TAF）として単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は、FTC 及び TAF の生物学的同等性を、F/TAF 配合錠又は E/C/F/TAF 配合錠として投与し判定する、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った。スクリーニング及び Day −1 の治験手順の後に、被験者を 2 つの投与順序（AB 又は BA）のいずれか一方にランダム割付けし、Day 1 及び Day 7 に以下（A 又は B）のいずれか一方を単回投与した。 • 投与 A： F/TAF（200/25 mg）配合錠を食後に単回経口投与する。 • 投与 B： E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）配合錠を食後に単回経口投与する。 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。被験者は Day 21 ± 2 日［治験薬最終投与後 14（±2）日］に電話による追跡調査を受けた。
診断及び主な選択基準	適格被験者は、18 歳以上 45 歳以下の健康な男性及び女性（妊婦及び授乳婦は除く）で、体格指数（BMI）が 19～30 kg/m^2、重大な病歴がなく、クレアチニンクリアランス［Cockcroft-Gault 式による推算糸球体ろ過率（eGFR$_{CG}$）］が 70 mL/min 以上、スクリーニング評価時に治験担当医師により全身健康状態が良好であることが確認された者とした。

被験者数（計画時及び解析時）	計画時：116 例［各投与順（AB 及び BA）に 58 例を登録し、各投与順にそれぞれ 52 例の評価可能例を得ることを目標とした］ ランダム割付時：116 例（投与順序 AB に 58 例；投与順序 BA に 58 例） 解析時：116 例［安全性解析対象集団、及び TAF、FTC、EVG、COBI の薬物動態（PK）解析対象集団］
被験治療、用量、用法及びロット番号	F/TAF（200/25 mg）配合錠を食後に単回経口投与する。 ロット番号：[redacted]
対照薬、用量、用法及びロット番号	E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）配合錠を食後に単回経口投与する。 ロット番号：[redacted]
投与期間	22 日間（Day 1 及び Day 7 の治験薬単回投与、投与間の 6 日間の休薬期間及び 14 日間の追跡調査期間）
評価基準	有効性：本試験では、有効性の評価は実施していない。 薬物動態：PK 評価用の連続血液検体を Day 1 及び Day 7 の投与後の以下の時点で採取した：0（投与前）、5 分、15 分、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5、8、12、24、48、72、96、120、144 時間（Day 7 の投与前に採取した投与後 144 時間の検体を除き、すべて投与後に採取した）。以下の血漿中 PK パラメータを算出した：C_{max}、T_{max}、λ_z、C_{last}、T_{last}、$t_{1/2}$、AUC_{last}、AUC_{inf}、$\%AUC_{exp}$、V_z/F、CL/F。 安全性：安全性評価は、有害事象のモニタリング、併用薬、臨床検査、定期的な身体的検査、身長、体重、心電図（ECG）及びバイタルサインの測定値により実施した。
解析方法	有効性：本試験では、有効性の評価は実施していない。 薬物動態：血漿中濃度及び PK パラメータは一覧表を作成し、記述統計を用いて投与群別に要約した。さらに、クロスオーバーデザインに適切な混合効果モデルを用いたパラメトリック分散分析（ANOVA）を、自然対数変換した PK パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}）に適用した。TAF と FTC の各 PK パラメータについて、幾何最小二乗平均（GLSM）比の両側 90%信頼区間（CI）を算出した。F/TAF 配合錠中の FTC 及び TAF と E/C/F/TAF 配合錠中の FTC 及び TAF 成分の生物学的同等性については、2 製剤間で各分析物の PK パラメータの GLSM 比の 90% CI が、事前に規定した生物学的同等性の範囲である 80%～125%に含まれる場合、両製剤は生物学的に同等と判定した。 安全性：安全性データは記述統計を用いて要約した。有害事象は ICH 国際医薬用語集 Version 17.0 を用いて読み替えた。
実施医療機関	米国の単施設
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び被験者背景：

計 116 例が本試験でランダム割付けされ、治験薬を少なくとも 1 回投与され、試験を完了した。被験者の大半は男性（65.5%）、白人（53.4%）及びヒスパニック系／ラテン系（54.3%）であった。ベースライン時、年齢の中央値は 33 歳（範囲：18～45 歳）、BMI の中央値［第一四分位（Q1）、第三四分位（Q3）］は 25.9（24.0、27.9）kg/m^2 及び $eGFR_{CG}$（クレアチニンクリアランス）の中央値（Q1、Q3）は 112.2（101.0、132.9） mL/min であった。

薬物動態の結果：

TAF 及び FTC の血漿中 PK パラメータの統計比較（F/TAF 200/25 mg vs E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg）を次表に示す。

TAF PK Parameter	N	Test Mean (%CV)	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	**N**	**Test Mean (%CV)**	**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

Source: m5.3.1.2.2 CSR Study Synopsis

TAF 及び FTC について、AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max} の GLSM 比とその 90% CI は、事前に規定した生物学的同等性の値である 80%～125%の範囲内であった。TAF の T_{max} の中央値は同じ（1.50 時間）であったが、FTC の T_{max} の中央値は、F/TAF（200/25 mg）投与後が 2.00 時間であったのに対し、E/C/F/TAF 投与後では 3.00 時間であった。

安全性の結果：

本試験において、2 つの治験薬は同程度の安全性を示した。死亡、治験薬中止に至った有害事象又は Grade 4 の有害事象の報告はなかった。1 件の重篤な有害事象の腹膜出血が F/TAF 投与後に報告された。本事象は Grade 3 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。この Grade 3 の有害事象の腹膜出血を除き、他のすべての有害事象の重症度は Grade 1 又は 2 であった。

治験薬投与期間中に 2 例以上で報告された有害事象は、悪心、頭痛、便秘、嘔吐、下痢、浮動性めまい、緊張性頭痛及び歯痛であった。

本試験期間中、1 件の Grade 4 及び 2 件の Grade 3 の臨床検査値異常が認められた。被験者 1 例は Grade 4 のリパーゼ増加の臨床検査値異常（及び同日の Grade 2 のアミラーゼ増加）がみられたが、この被験者から有害事象は報告されなかった。女性被験者 2 例に Grade 3 の血尿がみられ、そのうち 1 例はその時月経中であったことが確認されている。観察された他のすべての臨床検査値異常は Grade 1 又は 2 であった。

腎機能パラメータ（血清クレアチニン、eGFRCG 及び血清リン酸塩）にベースラインからの臨床的に重要な変化はいずれの投与群においても認められなかった。さらに、TAF の主要代謝物である尿酸の濃度についても、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。

本試験期間中、バイタルサイン測定値に臨床的に重要な変化は認められなかった。本試験期間中、妊娠は認められなかった。

結論

- F/TAF（200/25 mg）配合錠の FTC 及び TAF 成分は、E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）配合錠の FTC 及び TAF 成分と生物学的に同等である。
- F/TAF（200/25 mg）配合錠及び E/C/F/TAF（150/150/200/10 mg）配合錠の単回投与は、本試験においておおむね良好な忍容性を示した。

4　GS-US-292-0103 試験

（参考資料：第 5.3.1.2.3 項）

本試験は、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 単一錠剤レジメン（STR）の、個別成分の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 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 相反復投与試験であった。

試験の概要を表 2.7.6.4 - 1 に示す。

表 2.7.6.4 - 1　GS-US-292-0103 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-292-0103
試験の標題	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 単一錠剤レジメン（STR）の、個別成分の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 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
開発の相	第 1 相
目的	GS-US-292-0103 試験の目的は、健康被験者を対象として、エルビテグラビル（EVG）／コビシスタット（COBI）／エムトリシタビン（FTC）／GS-7340 配合錠の単一錠剤レジメン（STR）と STR の成分を別々に投与したときの、EVG、COBI、FTC、GS-7340 及びテノホビル（TFV）の薬物動態及び相対的バイオアベイラビリティを評価することであった。また、本試験のもう一つの目的は EVG/COBI/FTC/GS-7340 STR の安全性及び忍容性を個々の成分と比較して評価することであった。 本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • EVG/COBI/FTC/GS-7340 STR、並びに個別成分の EVG、COBI、FTC 及び GS-7340 を投与したときの EVG、COBI、FTC、GS-7340 及び TFV の薬物動態及び相対的バイオアベイラビリティを評価する。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • EVG/COBI/FTC/GS-7340 STR、並びに個別成分である EVG、COBI、FTC 及び GS-7340 の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は、健康成人被験者を対象とした、単施設、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った。適格被験者をコホート 1 又はコホート 2 のいずれかに割付け、各コホートに 18～45 歳の健康な男女（妊婦、授乳婦は除く）がほぼ均等に分布するようにした。以下の治験薬を投与した。 コホート 1 投与 A：EVG 150 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/GS-7340 10 mg を含む STR 投与 B：EVG 150 mg + COBI 150 mg コホート 2 投与 A：EVG 150 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/GS-7340 10 mg を含む STR 投与 C：FTC 200 mg + GS-7340 25 mg 各治験薬は 1 日 1 回、朝食とともに 12 日間経口投与した。 各コホート内で、被験者を 1：1 の比率で Sequence I 又は Sequence II の投与順にランダム割付けし、以下の投与を行った。

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>Cohort 1</th><th>Period 1
Days 1-12</th><th>Period 2
Days 13-24</th><th>Day 34</th></tr>
<tr><td>Sequence I</td><td>A</td><td>B</td><td rowspan="5">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>
Source: m5.3.1.2.3 CSR Study Synopsis</td></tr>
<tr><td>診断及び主な選択基準</td><td>被験者の適格基準は、男性及び妊婦又は授乳婦以外の女性で、年齢 18～45 歳、体格指数（BMI）が 19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、12 誘導心電図（ECG）が正常、腎機能が正常で、重大な病歴がなく、治験薬の初回投与予定日前 28 日以内のスクリーニング評価で治験担当医師の判断により健康状態が良好であることとした。</td></tr>
<tr><td>被験者数（計画時及び解析時）</td><td>コホート 1
計画時：14 例（評価可能例 12 例を得る）
解析時（解析対象集団別）：
• 安全性解析対象集団：14 例
• EVG、COBI、FTC、GS-7340 及び TFV 薬物動態（PK）解析対象集団：14 例

コホート 2
計画時：20 例（評価可能例 16 例を得る）
解析時（解析対象集団別）：
• 安全性解析対象集団：20 例
• EVG、COBI、FTC、GS-7340 及び TFV PK 解析対象集団：19 例</td></tr>
<tr><td>被験薬、用量、用法及びロット番号</td><td>投与 A
EVG 150 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/GS-7340 10 mg を含む STR を 1 日 1 回、朝食とともに経口投与；ロット番号 [redacted]</td></tr>
<tr><td>対照治療、用量、用法及びロット番号</td><td>投与 B
EVG 150 mg + COBI 150 mg を 1 日 1 回、朝食とともに経口投与
ロット番号 EVG：[redacted]；COBI：[redacted]
投与 C
FTC 200 mg + GS-7340 25 mg を 1 日 1 回、朝食とともに経口投与
ロット番号 FTC：[redacted]；GS-7340：[redacted]</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>24 日間</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>有効性：本試験では、有効性は評価しなかった。

薬物動態：EVG、COBI、FTC、GS-7340 及び TFV の血漿中濃度をバリデートされた生体試料分析法を用いて測定した。EVG、COBI、FTC、GS-7340 及び TFV について以下の様々な血漿中 PK パラメータを算出した。
AUC_{tau}、AUC_{last}、AUC_{inf}、$\%AUC_{exp}$、C_{max}、C_{last}、C_{tau}、T_{max}、T_{last}、$t_{½}$及び λ_z

安全性：安全性は、臨床検査、Cockcroft-Gault 式による推算糸球体ろ過率（$eGFR_{CG}$）、ECG、定期的な身体的検査（バイタルサインを含む）及び有害事</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>象の記録により評価した。</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>有効性：本試験では、有効性の評価は実施しなかった。

薬物動態：各コホートの各分析対象物について、薬物動態パラメータを、記述統計量を用いて投与群別に要約した。さらに、クロスオーバーデザインに適切な混合効果モデルを用いたパラメトリック（正規理論）分散分析を、自然対数変換した AUC_{tau}/AUC_{last}、C_{max} 及び C_{tau} に適用した。以下の解析対象の各薬物動態パラメータ（EVG、COBI、FTC、TFV については AUC_{tau}、C_{max}、C_{tau} ; GS-7340 については AUC_{last}、C_{max}）の 2 投与間の幾何平均比の 90%信頼区間（CI）を算出した。

<table>
<tr><th rowspan="2">Analyte</th><th rowspan="2">Parameter</th><th colspan="3">Comparison</th></tr>
<tr><th>Test</th><th>Reference</th><th>No Effect Boundary</th></tr>
<tr><td>EVG
COBI</td><td>AUC_{tau}
C_{max}
C_{tau}</td><td>EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg Treatment A in Cohort 1 Multiple Dose</td><td>EVG + COBI Treatment B in Cohort 1 Multiple Dose</td><td>70% to 143%</td></tr>
<tr><td>FTC
TFV</td><td>AUC_{tau}
C_{max}
C_{tau}</td><td>EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg Treatment A in Cohort 2 Multiple Dose</td><td>FTC + GS-7340 25 mg Treatment C in Cohort 2 Multiple Dose</td><td>70% to 143%</td></tr>
<tr><td>GS-7340</td><td>AUC_{last}
C_{max}</td><td>EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg Treatment A in Cohort 2 Multiple Dose</td><td>FTC + GS-7340 25 mg Treatment C in Cohort 2 Multiple Dose</td><td>70% to 143%</td></tr>
</table>
Source: m5.3.1.2.3 CSR Study Synopsis

安全性：治験薬初回投与日の当日から治験薬最終投与日の 30 日後までに収集されたすべての安全性データを、記述統計量を用いて投与別に要約した。安全性の要約では、コホート 1 及びコホート 2 で投与 A を受けた被験者から得られたデータを統合した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集を用いて読み替えた。</td></tr>
<tr><td>実施医療機関</td><td>米国の単施設</td></tr>
<tr><td>試験実施期間</td><td>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）</td></tr>
</table>

結果の要約

被験者の内訳及び被験者背景：

計 34 例の健康被験者を本試験に組み入れ、コホート 1（14 例）又はコホート 2（20 例）のいずれかに計画どおりにランダム割付けした。各コホートのすべての被験者に治験薬を少なくとも 1 回投与した。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 例が、計画されたすべての治験薬投与を受け、試験を完了した。コホート 2 の被験者番号 2687-2017 は、FTC と GS-7340 25 mg（投与 C）の単回投与後に治験参加継続への同意を撤回したため、EVG、COBI、FTC、GS-7340 及び TFV PK 解析対象集団から除外した。

コホート 1 及びコホート 2 の被験者の年齢の中央値はそれぞれ 26 歳及び 36 歳であり、非ヒスパニック及びラテンアメリカ系の被験者の割合はそれぞれ 57%及び 65%であった。その他の特性と

して、性別（約 71%が男性）、人種（約 59%が白人、41%が黒人）、体重（ベースラインでの全体平均値、74.9 kg）、BMI（ベースラインでの全体平均値、25.2 kg/m^2）及び $eGFR_{CG}$（ベースラインでの全体平均値、126.9 mL/min）に関しては、この 2 つのコホートは類似していた。

有効性の結果：

本試験では、有効性の評価は実施しなかった。

薬物動態の結果：

EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg、EVG + COBI 及び EVG + GS-7340 25 mg の投与後の GS-7340、TFV、EVG、COBI 及び FTC の主要な PK 曝露量パラメータと、各投与間の統計学的比較を以下に示す。

GS-7340 PK Parameter	**Test Mean (%CV)**	**Reference Mean (%CV)**	**Geometric Least-Squares Means Ratio (%) (90% CI)**
Cohort 2 EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg (Test) vs FTC + GS-7340 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)

TFV PK Parameter	**Test Mean (%CV)**	**Reference Mean (%CV)**	**Geometric Least-Squares Means Ratio (%) (90% CI)**
Cohort 2 EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg (Test) vs FTC + GS-7340 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)

EVG PK Parameter	**Test Mean (%CV)**	**Reference Mean (%CV)**	**Geometric Least-Squares Means Ratio (%) (90% CI)**
Cohort 1 EVG/COBI/FTC/GS-7340 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)	Geometric Least-Squares Means Ratio (%) (90% CI)
Cohort 1 EVG/COBI/FTC/GS-7340 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)**	**Geometric Least-Squares Means Ratio (%) (90% CI)**
Cohort 2 EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg (Test) vs FTC + GS-7340 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)

Source: m5.3.1.2.3 CSR Study Synopsis

本試験において、GS-7340 10 mg（減量用量）を EVG/COBI/FTC/GS-7340 STR の構成要素として投与したときの GS-7340 及びその代謝物である TFV の曝露量は、GS-7340 25 mg の投与（FTC との併用投与）したときに観察された曝露量と同程度であった。このことから、GS-7340 を COBI と併用投与したとき又は EVG/COBI/FTC/GS-7340 STR の構成要素として投与したときに観察された曝露量が GS-7340 単剤を投与したときと比較して 2～3 倍に増加した（GS-US-311-0101 試験及び GS-US-292-0101 試験）結果が裏付けられた。この曝露量の増加は、COBI が P 糖蛋白を介した GS-7340 の腸管内への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）。

特に、EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg（被験治療）を投与したときの GS-7340 及び TFV の曝露量の FTC + GS-7340 25 mg（対照治療）投与に対する幾何最小二乗平均（GLSM）比の 90% CI は、治験実施計画書に定めた相互作用なしの範囲（70%～143%）内に含まれた。

EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg 及び FTC + GS-7340 25 mg 反復投与後の TFV 曝露量パラメータ（AUC 及び C_{max}）の平均値［パーセント変動係数（%CV）］は、EVG/COBI/FTC/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）STR 投与後に観察された値より 90%超低かった［TFV の平均（%CV）AUC_{tau} 及び C_{max} は、それぞれ 4066.2（24.1） ng•h/mL 及び 485.6（31.1） ng/mL ; GS-US-236-0110 試験］。

EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg 投与後の EVG、COBI 及び FTC について、EVG + COBI 又は FTC + GS-7340 25 mg 投与と比較した GLSM 比及び 90% CI はすべて、治験実施計画書に定めた相互作用なしの範囲（70%～143%）内に含まれ、臨床的に意義のある差がないことが示された。より厳密な基準範囲（80%～125%）を用いた場合も EVG、COBI 及び FTC に関するこれらの曝露量パラメータは基準を満たし、GS-US-292-0101 試験から以前に得られた所見と一致した。

総合すると、本試験のデータから、EVG/COBI/FTC/GS-7340 STR の臨床開発に GS-7340 の 10 mg 用量を選択することが支持される。

安全性の結果：

有害事象は、コホート 1 及び 2 の EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg STR（投与 A）投与期間中 33 例中 19 例（57.6%）に、コホート 1 の EVG + COBI（投与 B）投与期間中 14 例中 7 例（50.0%）に、及びコホート 2 の FTC + GS-7340 25 mg（投与 C）投与期間中 20 例中 8 例（40.0%）に報告された。いずれかの投与で 10%以上の被験者に報告された有害事象は、EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg STR 投与期間中に 4 例（12.1%）で報告された頭痛、EVG + COBI 投与期間中に各 2 例（14.3%）で報告された口唇乾燥、失神寸前の状態及び鼻閉、FTC + GS-7340 25 mg 投与期間中に各 2 例（10%）で報告された頭痛及び鼻閉であった。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は、コホート 1 の 1 例（7.1%）に EVG + COBI 投与期間中（そう痒症）及びコホート 2 の 1 例（5.0%）に FTC + GS-7340 25 mg 投与期間中（皮膚炎）に報告された。有害事象の大半は Grade 1（軽度）であり、Grade 3 又は 4 の有害事象はなかった。死亡、重篤な有害事象、有害事象による治験薬の中止は認められなかった。

試験期間中に、Grade 1 以上の血清クレアチニン異常が発現した被験者はいなかった。血清クレアチニン平均値は試験期間を通じて基準範囲内に留まったが、EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg 及び EVG + COBI 投与期間中の被験者ではベースライン値（0.9 mg/dL）からの平均増加量は 0.1 mg/dL であった。血清クレアチニン平均値の上昇は、FTC + GS-7340 25 mg 投与中の被験者では認められなかった。EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg 及び EVG + COBI の投与中の被験者では、平均で $eGFR_{CG}$ 値がベースラインからそれぞれ 9.5 mL/min 及び 10.6 mL/min 低下した。いずれの投与についても投与期間中に血清リン酸塩の平均値についてベースラインからの臨床的に重要な変化は認められず、平均値は試験期間を通じて基準範囲内であった。試験期間中に、試験治療下で発現した Grade 1 以上の血清リン酸塩異常が認められた被験者はいなかった。 試験期間中のいずれのステージにおいても尿中ブドウ糖検査で陽性を示した被験者はいなかった。Grade 1 の蛋白尿が、EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg 投与期間中の 1 例及び FTC + GS-7340 25 mg 投与期間中の 1 例で報告された。Grade 2 の蛋白尿（血清クレアチニン濃度の上昇は認められない）が、EVG + COBI 投与期間中の 1 例から報告された。

試験期間中、バイタルサインパラメータ、身体所見又は ECG プロファイルに臨床的に重要な変化は認められなかった。

結論

薬物動態：

- EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg 又は FTC + GS-7340 25 mg 投与後の TFV の平均曝露量（AUC_{tau} 及び C_{max}）は、EVG/COBI/FTC/TDF STR 投与後の TFV 曝露量の過去のデータと比べて顕著に少なかったが、EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg の投与では FTC + GS-7340 25 mg と比べて GS-7340 及び TFV の曝露量は同程度となった。
- EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg の投与後の EVG、COBI 及び FTC の曝露量は、EVG + COBI 及び EVG + GS-7340 25 mg の投与後に観察された曝露量と同程度であるとともに、過去に EVG/COBI/FTC/TDF STR 投与後に観察された曝露量と同程度であった。

安全性：

- EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg は、健康被験者においておおむね安全で良好な忍容性を示した。

5　GS-US-120-0109 試験

（参考資料：第 5.3.3.1.1 項）

本試験は、GS-7340 の薬物動態、代謝及び排泄を評価する第 1 相試験であった。

試験の概要を表 2.7.6.5 - 1 に示す。

表 2.7.6.5 - 1　GS-US-120-0109 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-120-0109
試験の標題	GS-7340 の薬物動態、代謝及び排泄を評価する第 1 相試験
開発の相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • テノホビル アラフェナミド（TAF、旧名称 GS-7340）のマスバランスを炭素 14（[^{14}C]）放射性標識 TAF の単回経口投与により検討する。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • [^{14}C]-TAF の単回経口投与後の TAF 及びその代謝物テノホビル（TFV）の薬物動態並びに安全性を評価する。 • [^{14}C]-TAF の単回経口投与後のヒトにおける TAF の代謝プロファイルを検討する。
試験デザイン	本試験は、米国の単施設で実施されたオープンラベル、第 1 相、マスバランス試験で、健康被験者を対象に、[^{14}C]-TAF の単回経口投与後の TAF の薬物動態、代謝及び排泄を評価した。
診断及び主な選択基準	被験者は、非喫煙男性で、年齢が 18～45 歳、体格指数（BMI）が 19～30 kg/m^2 で、重大な病歴がなく、腎機能が正常かつ全身状態が良好な者とした。これらは、治験薬投与前 28 日以内に実施したスクリーニング評価で治験担当医師が判断した。
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：8 例（評価可能例：6 例） 解析時：8 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	TAF 25-mg カプセル[24.15 mg の TAF 非標識体+ 100 μCi（0.85 mg）の[^{14}C]-TAF] 治験薬は、前夜からの絶食後、標準的な食事（朝食）後 5 分以内に 240 mL の水とともに経口投与した。 ロット番号：[redacted] 及び [redacted]（TAF 25-mg カプセル）
対照治療、用量、用法及びロット番号	該当なし
投与期間	[^{14}C]-TAF 25 mg（100 μCi）の単回経口投与後、4～21 日間の検体採取期間を設けた。検体採取期間は、放射能の回収状況に基づき決定した。

評価基準	薬物動態：全血、血漿、尿及び糞便検体中の[^{14}C]-放射能に関して液体シンチレーション計測（LSC）を実施して、[^{14}C]-放射能の回収量を「リアルタイム」でモニタリングし、各検体の採取中止時期を決定した。各検体の放射能は実際の放射能、濃度及び投与した放射能に対する回収率で示した。さらに、尿及び糞便検体中に回収された累積放射能（線量値、濃度及び割合）を決定した。 必要に応じて適切な解析手法を用いて、血漿、末梢血単核球（PBMC）（該当する場合 TFV 同化産物）、尿及び／又は糞便中の[^{14}C]-TAF の代謝物をできるだけ多く、定性的（及び可能な場合は定量的）に同定した。未変化体及び同定された各代謝物の[^{14}C]-放射能を測定した。投与した放射能に対して尿及び糞中に未変化体並びに代謝物として回収された割合を算出した。さらに、適切な解析手法［例：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）］を用いて、血漿、尿及び／又は糞中の非標識体の TAF 並びにその主要な代謝物の濃度を定量した。 各被験者の総[^{14}C]-放射能、TAF 及び主要な代謝物の血漿中及び全血中濃度 - 時間プロファイルデータを、薬物動態データ解析プログラム（WinNonlin もしくはそれと同等のもの）を利用して、ノンコンパートメントモデルで解析した。TAF の次の薬物動態パラメータを算出することとした（適切な場合）。 C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、λz、AUC_{last}、AUC_{inf}、$\%AUC_{exp}$、$T_{1/2}$、CL/F 及び V/F 可能な場合、一部のパラメータは TAF の主要な血漿中代謝物についても算出した。 各被験者の TAF 及びその主要な代謝物の[^{14}C]-放射能の尿中及び糞中濃度／量 - 時間プロファイルも必要に応じて解析した。可能な場合、尿中薬物動態パラメータ（A_e、CL_r 及び$\%Dose_{excreted}$）も算出した。 安全性：臨床検査、バイタルサイン測定を含む定期的な身体的検査、12 誘導心電図及び有害事象の記録により安全性を評価した。
解析方法	薬物動態：血漿中の総[^{14}C]-放射能、標識体及び／又は非標識体の TAF 及びその主要な代謝物の濃度 - 時間プロファイル及び薬物動態パラメータを被験者ごとに示し、記述統計を用いて要約した。全血中の総[^{14}C]-放射能の濃度 - 時間プロファイル及び薬物動態パラメータを被験者ごとに示し、記述統計を用いて要約した。各被験者の[^{14}C]-放射能の血漿／血液比を検体採取時間別に示し、記述統計を用いて要約した。 各被験者の尿中及び糞中に回収された累積総[^{14}C]-放射能（線量及び割合）を検体採取時点ごとに算出し、記述統計とともに示す。尿中及び糞中で回収された累積放射能（線量及び割合）の平均値をグラフ化した。未変化体及び主要な代謝物として尿中及び／又は糞中に回収された非標識体の TAF の累積量及び割合を適宜、算出した。 各データを検体採取時間ごとに算出した記述統計量を用いて一覧化し、平均値データをグラフ化した。 安全性：安全性解析対象集団は、1 回以上の[^{14}C]-TAF 投与を受けた全被験者とした。治験中に収集した全データ（治験薬初回投与から治験薬最終投与の 30 日後まで）を安全性解析対象とした。安全性データ（有害事象、臨床検査データ、バイタルサイン、心電図データ及び併用薬）を被験者ごとに一覧化し、安全性解析対象とした被験者集団について要約した。
実施医療機関	米国の単施設
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び被験者背景：

被験者は全例が男性で、大半［7 例（87.5%）］が白人であった。年齢の中央値は 29 歳（範囲：19～45 歳）であった。BMI の中央値は 25.9 kg/m^2（範囲：22.6～29.3 kg/m^2）、Cockcroft-Gault 式による推算糸球体ろ過率（$eGFR_{CG}$）の中央値は 117.5 mL/min（範囲：87.7～198.2 mL/min）であった。

薬物動態の結果：

このマスバランス試験の結果、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。[^{14}C]-放射能の糞中及び尿中の総回収率の平均±標準偏差（SD）は 84.4%±2.45%（7 例）であり、糞中回収率は 47.2%±4.62%（7 例）、尿中回収率は 36.2%±5.62%（8 例）であった。糞中及び尿中では TFV として主に検出され、糞及び尿中で回収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。尿中の TAF 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 TAF は検出されなかった。

血漿中[^{14}C]-放射能推移において、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後約 2 時間では TAF が主に検出され、定量された総[^{14}C]-放射能の 72.6%を占めた。2 回目のピークである投与後約 24～48 時間では尿酸が主に検出され、定量された総[^{14}C]-放射能の 97.6%を占めた。TAF 投与後 96 時間までの主な血漿中成分は尿酸であり、96 時間後までの総[^{14}C]-放射能 AUC の 73.9%を占めた。TAF 及び TFV の AUC は総[^{14}C]-放射能 AUC のそれぞれ 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。

安全性の結果：

本試験における TAF 25 mg 単回投与の忍容性は良好であった。被験者 2 例（25.0%）で 1 件以上の試験治療下で発現した有害事象が認められた。1 件の有害事象のみが 2 例以上の被験者で報告された（2 例で血管穿刺部位出血）。すべての試験治療下で発現した有害事象は重症度が Grade 1 と評価された。試験中に死亡又はその他の重篤な有害事象は報告されず、有害事象により試験を中止した被験者もいなかった。

1 例（12.5%）で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（Grade 1 の関節痛）が認められた。この事象は試験完了前に消失した。

いずれの被験者でも試験治療下で発現した臨床検査値の異常は認められなかった。試験中、腎臓関連臨床検査パラメータ（血清クレアチニン又は血清リン酸）において、臨床的に重要なベースラインからの変化はなかった。さらに、これらの被験者において TAF 投与からの主要な代謝物（尿酸）生成により、血漿中の尿酸レベルに変化はなかった。

試験中、バイタルサイン及び心電図結果に臨床的に重要な変化はみられなかった。

結論

- 薬物動態：TAF は広範に代謝され、尿及び糞中に排泄された。[^{14}C]-放射能の糞及び尿中での合計回収率（平均値±標準偏差）は 84.4%±2.45%（7 例）であり、糞中回収率は 47.2%±4.62%（7 例）、尿中回収率は 36.2%±5.62%（8 例）であった。糞及び尿中では TFV として主に検出された。未変化体としての TAF の腎排泄は極めてマイナーな排泄経路であった。血漿中の主代謝物は尿酸であり、96 時間後までの総[^{14}C]-放射能の 73.9%を占めた。血漿中放射能濃度の最初のピークである投与後約 2 時間では TAF が主に検出され、2 回目のピークである投与後約 24～48 時間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。
- 安全性：トレーサー量の[^{14}C]-放射性標識 TAF を含む 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。

6　GS-US-320-1228 試験

（評価資料：第 5.3.3.3.1 項）

本試験は、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 相単回投与試験であった。

試験の概要を表 2.7.6.6 - 1 に示す。

表 2.7.6.6 - 1　GS-US-320-1228 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-320-1228
試験の標題	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
開発の相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • 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（TAF）投与後の TAF 及びその代謝物のテノホビル（TFV）の薬物動態（PK）を解析する。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • 日本人及び非日本人の健康被験者を対象として TAF の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は、日本人及び非日本人の健康成人被験者を対象として TAF とその代謝物 TFV の PK 及び安全性を評価するオープンラベル、単施設、単回投与試験であった。 適格な被験者を 2 つの群（日本人及び非日本人）のいずれかに登録し、男女の比率がほぼ均一となるようにした（群当たり 10 例）。スクリーニング手順及び Day −1 の評価を完了後の被験者に対して、Day 1 に TAF 25 mg 錠剤を単回経口投与した。Day −1 から Day 5 の評価完了まで被験者を治験実施医療機関に入院させるとともに、フォローアップのために治験実施医療機関に再来院させた（治験薬投与後 7～10 日目）。
診断及び主な選択基準	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、ヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）抗体（Ab）、HBs 抗原及び C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体が陰性であること、クレアチニンクリアランス（Cl_{cr}）が 70 mL/min 以上であること、肝機能が正常なこと、治験薬最終投与から少なくとも 30 日は献血を控えること並びにスクリーニング時に治験担当医師の判断で全身状態が良好なことであった。 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。

被験者数（計画時及び解析時）	計画時：健康被験者約 20 例（日本人 10 例及び非日本人 10 例） 解析時： 全登録被験者解析対象集団：20 例（日本人 10 例及び非日本人 10 例） 安全性解析対象集団：20 例（日本人 10 例及び非日本人 10 例） TAF 薬物動態解析対象集団：20 例（日本人 10 例及び非日本人 10 例） TFV 薬物動態解析対象集団：20 例（日本人 10 例及び非日本人 10 例）
被験薬、用量、用法及びロット番号	TAF 25 mg（ロット番号：[redacted]）を日本での標準的な朝食後 5 分以内に 240 mL の無炭酸水とともに単回経口投与
対照治療、用量、用法及びロット番号	なし
投与期間	試験期間には、スクリーニング期間（28 日間）、単回投与（Day 1）、治験実施医療機関への入院（Day −1 から Day 5 の評価完了まで）及びフォローアップ期間（治験薬投与後 7〜10 日間）が含まれる。
評価基準	有効性：本試験では、有効性を評価していない。 薬物動態：本試験の主要評価項目は、TAF 及びその代謝物 TFV の PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}last}$、AUC_{inf} 及び C_{max}）とし、PK の副次評価項目は、TAF 及び TFV の%AUC_{exp}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、λ_z、CL/F、$t_{1/2}$ 及び V_z/F とした。 安全性：本試験の安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値異常、バイタルサイン異常及び 12 誘導心電図異常の発現率とした。

解析方法	有効性：本試験では、有効性を評価していない。 薬物動態：血漿中半減期及び対応する相関係数を算出するための個々の被験者データをリスト化し、回帰に含まれるデータポイントの数、開始時間、終了時間、及び相関係数を含めて民族集団別及び分析対象物質別に提示した。 個々の被験者での分析対象物質ごとの濃度データ及びPKパラメータをリスト化し、記述統計を用いて民族集団別に要約した。個々の被験者での濃度データ及びPKパラメータについては、9つの要約統計量｛サンプル数、平均値、標準偏差（SD）、変動係数［CV（%）］、最小値、第一四分位と第三四分位（Q1、Q3）、中央値、最大値｝を民族集団別に提示した。さらに、選択した一部のPKパラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、AUC_{inf}及びC_{max}）については、幾何平均値、幾何平均値の95%信頼区間（CI）並びに自然対数変換値の平均値及びSDを提示した。定量下限未満（BLQ）の濃度値については、BLQ値を認めた被験者数を要約表に示した。 各分析対象物質の経時的な血漿中濃度は、平均値 ± SD及びQ1、中央値、Q3として片対数グラフ及び線形グラフで民族集団別に図示した。 統計比較解析：TAF及びTFVのPKに対する民族集団の影響を評価するために、自然対数変換したPKパラメータの$AUC_{0\text{-last}}$、AUC_{inf}及びC_{max}について、日本人（試験群）と非日本人（対照群）の間で比較した。 TAF及びTFVの自然対数変換したPKパラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、AUC_{inf}及びC_{max}）に対して、民族集団を固定効果としたパラメトリック（正規理論）分散分析（ANOVA）を適用した。本モデルには、PKパラメータ値を少なくとも1つ有する被験者のみを含めた。 TAF及びTFVのPKパラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、AUC_{inf}及びC_{max}）での民族集団間の幾何平均比について90% CIを算出した。 各パラメータ及び各分析対象物質について、自然対数スケール点推定値並びに対応する下限値及び上限値の累乗法により試験群／対照群の比及び関連する90% CIを算出した。この手法は2つの片側t検定法と同じである。 安全性：安全性データは、被験者別にリスト化し、記述統計を用いて民族集団別に要約した。
実施医療機関	米国（カリフォルニア州サイプレス）の単施設
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日） 201[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）

6.1　被験者の内訳及び被験者背景

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。

各群の平均年齢（範囲）は、日本人が38歳（27～45歳）、非日本人が30歳（23～38歳）であった。男女被験者の比率は、日本人（男性3例、女性7例）及び非日本人（男性4例、女性6例）で同程度であった。体重及び身長は日本人被験者が低値であったが、体格指数（BMI）は2群間で同程度であった。

6.2　有効性の結果

本試験では有効性を評価していない。

6.3　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、得られたデータは過去のデータと一致していた（表 2.7.6.6 - 2）。

表 2.7.6.6 - 2　GS-US-320-1228 試験：TAFを単回投与したときのTAF及びTFVそれぞれの血漿中PKパラメータの要約統計量（解析対象：TAF及びTFV PK）

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)*
$AUC_{0\text{-}last}$ (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)

*N = 9 for TAF AUC_{inf}
Source: m5.3.3.3.1 CSR Study Synopsis

6.4　安全性の結果

6.4.1　有害事象

本試験で TAF 25 mg の単回投与に対する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、有害事象による投与中止の報告はなかった。日本人及び非日本人の被験者間で顕著な差は認められなかった。全体で日本人 4 例及び非日本人 3 例に Grade 1 又は 2 の有害事象が認められた（表 2.7.6.6 - 3）。

表 2.7.6.6 - 3　GS-US-320-1228 試験：AEの要約（安全性解析対象集団）

	Japanese (N=10)	**Non-Japanese (N=10)**	**Total (N=20)**
Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event	4 (40.0%)	3 (30.0%)	7 (35.0%)
Subjects Experiencing Any Grade 3 or 4 Treatment-Emergent Adverse Event	0	0	0
Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event Related to Study Drug	3 (30.0%)	1 (10.0%)	4 (20.0%)
Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Serious Adverse Event	0	0	0
Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Serious Adverse Event Related to Study Drug	0	0	0
Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event Leading to Permanent Study Drug Discontinuation	0	0	0

Note: Adverse events were mapped according to MedDRA 16.1.
Note: Treatment-emergent AEs were defined as events that occurred on or up to 30 days after dosing date.
Data Extracted: CRF data: [redacted]20[redacted]
Source: m5.3.3.3.1 CSR Table 11-1

いずれかの群で 2 例（20%）以上に報告された最も高頻度に認められた有害事象は便秘で、日本人被験者で報告された。その他の有害事象はすべて 1 例に発現した（表 2.7.6.6 - 4）。高頻度に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象（それぞれ 1 例で報告された）は、日本人被験者での悪心、嘔吐、便秘、及び頭痛、非日本人被験者での頭痛及び一過性の臨床的に重要ではない QT 延長（Day 2）であった（表 2.7.6.6 - 5）。

表 2.7.6.6 - 4 GS-US-320-1228 試験：TEAE（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term		Japanese (N=10)	Non-Japanese (N=10)	Total (N=20)
Number of Subjects With Any Treatment-Emergent Adverse Event		4 (40.0%)	3 (30.0%)	7 (35.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (20.0%)	1 (10.0%)	3 (15.0%)
Constipation	便秘	2 (20.0%)	0	2 (10.0%)
Flatulence	鼓腸	0	1 (10.0%)	1 (5.0%)
Nausea	悪心	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)
Vomiting	嘔吐	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)
Investigations	臨床検査	0	1 (10.0%)	1 (5.0%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	0	1 (10.0%)	1 (5.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (10.0%)	1 (10.0%)	2 (10.0%)
Headache	頭痛	1 (10.0%)	1 (10.0%)	2 (10.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (10.0%)	1 (5.0%)
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (10.0%)	1 (5.0%)

Note: Adverse events were mapped according to MedDRA 16.1. Multiple AEs were counted once only per subject in each treatment for each system organ class and AE preferred term.

Note: System organ class was presented alphabetically. Preferred terms were presented by descending order of the total frequencies.

Note: Treatment-emergent AEs were defined as events that occurred on or up to 30 days after dosing date.

Data Extracted: CRF data: [redacted]20[redacted]

Source: m5.3.3.3.1 CSR Table 11-2

6.4.2 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

1) 死亡

本試験中に死亡例は報告されなかった。

2) その他の重篤な有害事象

本試験中に重篤な有害事象は報告されなかった。

3) その他の重要な有害事象

本試験中に有害事象による治験薬の投与中止は報告されなかった。

6.4.3　臨床検査値及びバイタルサイン

本試験中に Grade 2、3 又は 4 の臨床検査値異常は認められなかった。3 例の女性日本人被験者で尿中血陽性の Grade 1 の異常が報告されたが、一過性でその後の来院時に回復が認められた。2 例の日本人被験者で Grade 1 のアミラーゼ高値がみられ、1 例は一過性で、他の 1 例はスクリーニング時及びフォローアップ来院時のみに認められた。有害事象に伴う臨床検査値異常は認められなかった。本試験中にバイタルサイン平均値に顕著な変化は認められず、測定結果は日本人と非日本人の被験者間で同様であった。本試験中にいずれの被験者にも臨床的に重要な心電図所見は認められなかった。

6.5　結論

本試験の結論は以下のとおりである。

- 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 の投与を裏付けるものであった。
- 本試験で TAF 25 mg は安全で忍容性は良好であった。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。

6.6 付録

6.6.1 TEAE

表 2.7.6.6 - 5 GS-US-320-1228 試験：治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたすべてのTEAE（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	器官別大分類 基本語	Japanese (N=10)	Non-Japanese (N=10)	Total (N=20)
Number of Subjects With Any Treatment-Emergent Adverse Event Related to Study Drug		3 (30.0%)	1 (10.0%)	4 (20.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (20.0%)	0	2 (10.0%)
Constipation	便秘	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)
Nausea	悪心	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)
Vomiting	嘔吐	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)
Investigations	臨床検査	0	1 (10.0%)	1 (5.0%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	0	1 (10.0%)	1 (5.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (10.0%)	1 (10.0%)	2 (10.0%)
Headache	頭痛	1 (10.0%)	1 (10.0%)	2 (10.0%)

Data Extracted: [redacted]20[redacted]
Source: /u/gs7340/adhoc/req7941/prog/r-req7941-t-teae-3201228.sas v9.2 Output file: t-teae-rel-s3201228.out
24FEB2016:13:06

6.6.2　死亡及び重篤な有害事象発現例の叙述

本試験中に死亡例及び重篤な有害事象は報告されなかった。

7　GS-US-120-0108 試験

（参考資料：第 5.3.3.3.2 項）

本試験は、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であった。

試験の概要を表 2.7.6.7 - 1 に示す。

表 2.7.6.7 - 1　GS-US-120-0108 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-120-0108
試験の標題	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
開発相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • テノホビル アラフェナミド（TAF、旧名称 GS-7340）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 及びその代謝物テノホビル（TFV）の薬物動態（PK）を評価する。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • TAF 及びその代謝物 TFV の安全性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）を対象に評価する。
試験デザイン	本試験は、重度腎機能障害被験者［スクリーニング時の推算クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）値が 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）を対象とする、TAF のオープンラベル、並行群デザイン、単回投与、PK 試験であった。スクリーニング手順及びベースライン評価（Day 0）の後、2 群（重度腎機能障害群及び対照群）それぞれの適格な被験者に対して Day 1 に TAF 25mg（25 mg × 1 錠）を単回経口投与した。対照群被験者の登録は、対応する重度腎機能障害群の被験者が PK 評価を完了した後に開始した。 Day 0 から Day 7 の評価が完了するまで被験者を入院させた。Day 14 にフォローアップ来院として治験実施医療機関に再来院させ、推算 CL_{cr} 値を含む安全性評価を実施した。 TAF の投与前及び投与後に血液及び尿検体を経時的に採取して、TAF 及び TFV の濃度を測定し、血漿中 PK パラメータ及び血漿中蛋白結合率を推定した。検体採取は、144 時間後までの以下に示す時点で実施した。 血液採取：0 時間（投与前）に加え、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、12、24、36、48、72、96、120 及び 144 時間目 尿採取：0 時間（投与前）に加え、投与後 0～4、4～8、8～12、12～24、24～36、36～48、48～72、72～96、96～120 及び 120～144 時間の蓄尿とし、投与前の最後の排尿終了時を 144 時間蓄尿の開始時間とみなした。
診断及び主な選択基準	本試験には、重度腎機能障害の被験者（スクリーニング時の推算 CL_{cr} 値が 15～29 mL/min）及び背景の一致する健康対照被験者（スクリーニング時の推算 CL_{cr} 値が 90 mL/min 以上）の 2 群を登録した。重度腎機能障害群の被験者と対照群の被験者は、年齢（±10 歳）、性別及び体格指数（BMI）（±15%、18～40 kg/m^2）について一致させた。推算 CL_{cr} 値は Cockcroft-Gault 式で求めた。重度腎機能障害で、透析を必要とする被験者又は試験参加から 90 日以内に必要となることが予想された被験者は除外した。

被験者数（計画時及び解析時）	計画時：28 例［評価可能例：24 例（各群 12 例）］ 解析時：14 例を重度腎機能障害群に登録し、13 例を対照群に登録した。登録した全例が本試験を完了し、解析に含まれた。
被験薬、用量、用法及びロット番号	TAF 25 mg［TAF 25 mg ×1 錠（ロット番号：[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）］を標準的な朝食後 5 分以内に 240 mL の水で経口単回投与した。
対照治療、用量、用法及びロット番号	なし
投与期間	単回投与（試験期間は治験薬投与日を除いて計 14 日間）
評価基準	薬物動態／薬力学：TAF 及びその代謝物 TFV について、以下の PK パラメータを算出した（該当する場合）：血液検体から C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、λ_z、$t_{1/2}$、AUC_{last}、AUC_{inf}、$\%AUC_{exp}$、V_z/F、CL/F 及び CL_{cr} 並びに蓄尿検体から A_e、$\%\ Dose_{excreted}$ 及び CL_R を算出。 安全性：安全性は、本試験中の複数の時点で実施した臨床検査（血清クレアチニン測定値からの推算 CL_{cr} 値を含む）、心電図（ECG）及び定期的な身体的検査（バイタルサインを含む）の結果並びに有害事象の記録により評価した。
解析方法	薬物動態：薬物動態濃度及びパラメータは、記述統計を用いて腎機能群（重度腎機能障害群及び対照群）別に要約した。さらに、自然対数変換した PK パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max}）に対して、並行群デザインに適切な分散分析を適用した。重度腎機能障害群と対照群の比較について TAF 及び TFV の PK パラメータの幾何最小二乗平均比について 90%信頼区間（CI）を求めた。解析時点で、重度腎機能障害の被験者における AUC_{inf} の幾何平均比の両側 90% CI 上限値が 1.5（150%）未満であれば、腎機能正常被験者と比較して TAF（又は TFV）曝露量が 50%以上高くなることはないと考えられた。 PK パラメータの CL/F 及び $t_{1/2}$ については、Wilcoxon 順位和検定を用いたノンパラメトリック解析により、TAF 及び TFV について重度腎機能障害群と対照群を比較した。 安全性：安全性データは被験者ごとに一覧表を作成し、記述統計を用いて腎機能群別に要約した。 症例数：重度腎機能障害群及び対照群で評価可能被験者としてそれぞれ 12 例あれば、重度腎機能障害の被験者における TAF の AUC_{inf} が腎機能正常被験者と比較して少なくとも 50%増加するという帰無仮説を棄却する検出力が 86%以上になると推定された。この症例数では、重度腎機能障害の被験者における TFV の AUC_{inf} が腎機能正常被験者と比較して少なくとも 50%増加するという帰無仮説を棄却する検出力も 99%以上になると推定された。検出力及び症例数の設定では、有意水準を 0.05 として片側検定を実施し、TAF 及び TFV の AUC_{inf} における 2 つの腎機能群間の差は 0 であると仮定した。被験者間の標準偏差（自然対数尺度）は、TAF の AUC_{inf} で 0.352、TFV の AUC_{inf} で 0.192 と仮定した（ギリアド社の GS-US-292-0101 試験に基づく）。各群に 2 例の被験者を余分に登録し、計 14 例を各群に登録する計画とした。
実施医療機関	米国及び欧州の複数の医療機関
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び被験者背景：

重度腎機能障害（$eGFR_{CG}$ が 15～29 mL/min）の被験者 14 例及び腎機能正常（$eGFR_{CG}$ が 90 mL/min 以上）の被験者 13 例が本試験に組み入れられた。全例が TAF 25 mg を単回経口投与され、本試験を完了した。27 例すべてを PK 及び安全性解析対象集団に含めた。

被検者背景は両群間で均衡していた。重度腎機能障害群の 8 例（57.1%）及び腎機能正常群の 7 例（53.8%）が女性で、ほとんどの被験者が白人［重度腎機能障害群で 11 例（78.6%）、腎機能正常群で 12 例（92.3%）］であった。年齢の中央値は、重度腎機能障害群が 66 歳（範囲：46～73 歳）、腎機能正常群が 64 歳（範囲：53～74 歳）であった。

投与前の $eGFR_{CG}$ 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。

有効性の結果：

本試験で検討した有効性評価項目はなかった。

薬物動態の結果：

重度腎機能障害の被験者において、TAF の AUC_{inf} で評価した全身曝露量は腎機能正常の被験者と比較して 1.9 倍高かった。この差は 2 倍未満であるため、臨床的に重要ではないと判断された。

重度腎機能障害の被験者において、TFV の AUC_{inf} で評価した全身曝露量は腎機能正常の被験者と比較して平均 6.05 倍増加した。本試験で重度腎機能障害の被験者に TAF 25 mg を単回投与したときの 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テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）300 mg を投与したときの TFV 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 時間後に測定した TAF の血漿中蛋白結合率は、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 時間後に測定した TFV の血漿中蛋白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）。

重度腎機能障害又は腎機能正常の被験者における TAF 25 mg 単回投与後の TAF 及び TFV の薬物動態パラメータ

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_{renal} (mL/min)	4.2 (77.6)	35.8 (51.7)
Percent of dose recovered in urine (%)	0.47 (95.6)	2.00 (34.6)
Ae (ng)	117,230.4 (95.6)	500,408.6 (34.6)

Mean (%CV)	Severe Renal Impairment (n=14)	Normal Renal Function (n=13)
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_{renal} (mL/min)	51.4 (40.1)	209.4 (24.6)
Percent of dose recovered in urine (%)	30.12 (24.6)	24.17 (23.3)
Ae (ng)	4,548,490 (24.6)	3,650,168 (23.3)

Source: m5.3.3.3.2 CSR Study Synopsis

重度腎機能障害又は腎機能正常の被験者における TAF 及び TFV の PK パラメータの統計比較

GLS Mean Ratio % (90% CI) Severe Renal Impairment (Test) versus Normal Renal Function (Reference)		
	TAF GMR% (90%CI)	**TFV GMR% (90%CI)**
PK Parameter		
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)

N =14 for the renal impairment group and N = 13 for the matched control group
Source: m5.3.3.3.2 CSR Study Synopsis

安全性の結果：

重度腎機能障害の被験者計 14 例及び腎機能正常の被験者計 13 例を登録して TAF 25 mg を単回経口投与した。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）が 1 件以上報告された被験者は、重度腎機能障害群が 6 例（42.9%）、腎機能正常群が 7 例（53.8%）であった。複数の被験者で報告された有害事象は、頭痛（腎機能正常群で 4 例）、関節痛［3 例（重度腎機能障害群で 2 例、腎機能正常群で 1 例）］及び下痢［2 例（各群で 1 例）］であった。すべての TEAE は、治験担当医師により重症度が Grade 1 と判断された。

治験担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断された有害事象は、重度腎機能障害群の 1 例（7.1%）及び腎機能正常群の 6 例（46.2%）で報告された。複数の被験者で報告された唯一の治験薬と関連ありの有害事象は、頭痛（腎機能正常群で 3 例）であった。これらの頭痛の事象は、すべて Day 1 に発生し、同日中に消失した。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された他の有害事象は、それぞれ 1 例で報告されたもので、重度腎機能障害群の体位性めまい、腎機能正常群の下痢、鼓腸、筋痙縮及び傾眠であった。

本試験中に死亡や重篤な有害事象はみられず、有害事象のために本試験を中止した被験者もいなかった。本試験中に妊娠は報告されなかった。

本試験中、生化学検査又は血液学的検査パラメータの中央値に、ベースラインからの臨床的に意

味のある変化はみられなかった。試験治療下で発現した Grade 3 の臨床検査値異常は、重度腎機能障害群の 5 例（35.7%）にみられ、腎機能正常群ではみられなかった。その他の試験治療下で発現した臨床検査値異常の重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であった。重度腎機能障害群において試験治療下で発現した Grade 3 の臨床検査値異常は、ヘモグロビン減少（1 例）、血清クレアチニン増加（2 例）、高血糖（2 例）及び低マグネシウム血症（1 例）であった。試験治療下で発現した Grade 3 の血清クレアチニン増加が認められた 2 例は、スクリーニング時及びベースライン時にも血清クレアチニン高値が認められていた［1 例はスクリーニング時及びベースライン時のいずれも Grade 2、もう 1 例はスクリーニング時及びベースライン時でそれぞれ Grade 3 及び Grade 2（以下の詳細な考察を参照）］。

腎機能の特異的指標としての血清クレアチニン、eGFR 又はリン酸塩の中央値に関して、いずれの腎機能群にも臨床的に意味のある変化はみられなかった。試験治療下で発現した Grade 1 以上の血清クレアチニンの異常（Grade 2～3）が重度腎機能障害群の 3 例に認められた。これらの 3 例のうち、投与後の連続する 2 回の測定で血清クレアチニンが投与前（投与前に測定した最低値を使用）から 0.5 mg/dL 以上増加した被験者はいなかった。本試験で、試験治療下で発現した Grade 1 以上のリン酸塩異常はいずれの被験者にも認められなかった。試験治療下で発現した Grade 1 以上の尿中ブドウ糖異常（すべて Grade 1）が投与後の 1 回の時点で重度腎機能障害群の 4 例に認められたが、腎機能正常群ではみられなかった。これらの被験者のうち 3 例は糖尿病の病歴を有していた。Grade 1 以上の尿蛋白異常（Grade 1～2）が 2 例（各群で 1 例）に認められた。これらの 2 例のうち 1 例は 2 型糖尿病の病歴を有していた。

本試験でバイタルサイン又は心電図所見において臨床的に重要な変化はみられなかった。

その他：

該当なし。他に検討した評価項目はなかった。

結論

本試験から得られた重要な結論は以下のとおりである。

- 重度腎機能障害の被験者における TAF の血漿中曝露量は、対応する対照群における TAF 曝露量の 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 の曝露量の範囲内か、それ未満であった。重度腎機能障害と腎機能正常の被験者間で、TAF 及び TFV の蛋白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及び腎機能正常の被験者において良好であった。すべての有害事象は軽度であると判定された。
- TDF に関する広範な安全性データが利用可能なこと並びに本試験での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 曝露量の範囲内か、それ未満であった観察結果を考慮すると、本試験の TAF の用法用量は適切と考えられ、以降の試験でも妥当な用法用量と考えられる。

本総括報告書は 2013 年 4 月 25 日に改訂された。本総括報告書の概要、10.1 項（薬物動態の評価）及び 13 項（考察と全般的結論）に TAF 及び TFV の蛋白結合率データを追加した。症例数の記述を、概要及び 7.7.1 項で明確にした。さらに 3 項（緒言）では、編集上の軽微な変更に加え、Viread の市販後の情報及び患者の曝露状況に関する情報について更新を行った。

8　GS-US-120-0114 試験

（参考資料：第 5.3.3.3.3 項）

本試験は、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、単回投与試験であった。

試験の概要を表 2.7.6.8 - 1 に示す。

表 2.7.6.8 - 1　GS-US-120-0114 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-120-0114
試験の標題	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
開発の相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • 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（TAF）の薬物動態（PK）を評価する。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • 肝機能正常被験者及び肝機能障害被験者における TAF の安全性を評価する。
試験デザイン	本試験は肝機能正常被験者及び肝機能障害被験者における TAF の安全性、忍容性及び PK を評価する 2 コホート、オープンラベル、多施設共同、単回投与、並行群間試験であった。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：軽度肝機能障害被験者［Child-Pugh-Turcotte（CPT）分類 A：スコア 5～6 点］（10 例） 投与群 2：肝機能正常被験者（10 例） コホート 2： 投与群 1：中等度肝機能障害被験者（CPT 分類 B：スコア 7～9 点）（10 例） 投与群 2：肝機能正常被験者（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。Day −1 から Day 7 の PK 及び安全性評価が完了するまで被験者を入院させた。
診断及び主な選択基準	適格例は 18～70 歳の男性及び妊婦又は授乳婦以外の女性で、体格指数（BMI）が 18～36 kg/m^2、クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）が 60 mL/min 以上の者とした。軽度又は中等度の肝機能障害の被験者については、B 型肝炎による肝硬変以外の肝機能障害を有し、CPT 分類システムで軽度（CPT 分類 A）又は中等度（CPT 分類 B）に分類された者から選択した。軽度又は中等度肝機能障害群の各被験者は、肝機能が正常な健康被験者からなる対照群の被験者と年齢（±10 歳）、性別及び BMI（18～36 kg/m^2 の±20%）を一致させた。
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：40 例（軽度及び中等度肝機能障害群に 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） 解析時（安全性及び PK 解析対象集団）：コホート 1：20 例、コホート 2：20 例

被験薬、用量、用法及びロット番号	TAF 25 mg 錠 ×1（ロット番号[redacted]）を標準的な中脂肪食（600 キロカロリー、うち 27%が脂肪由来）の朝食直後に 240 mL の水で単回投与した。
対照治療、用量、用法及びロット番号	なし
投与期間	1 日
評価基準	有効性：本試験では、有効性を評価していない。 薬物動態：Day 1 に集中的な PK 検体採取を行った。採取時点は投与前、投与後 5 分、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5、8、12、24、36、48、60、72、96、120 及び 144 時間であった。 TAF 及びその代謝物［テノホビル（TFV）］の血漿中濃度を算出し、以下の PK パラメータを評価した：C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、λ_z、$t_{1/2}$、AUC_{last}、AUC_{inf}、$AUC_{\%exp}$、V_z/F 及び CL/F。 血漿中蛋白結合率を TAF は投与後 1 及び 4 時間後、TFV は投与後 2 及び 24 時間後について算出した。 PK 解析用の尿検体を投与前及び投与後 0～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～24 時間、24～36 時間、36～48 時間、48～60 時間、60～72 時間及び 72～96 時間の間隔で採取したが、解析は行わなかった。 安全性：安全性は、本試験中の複数の時点で実施した臨床検査、心電図（ECG）及び定期的な全部の身体的検査又は症状に基づく身体的検査（バイタルサインを含む）の結果並びに有害事象の記録により評価した。
解析方法	有効性：本試験では、有効性解析を実施していない。 薬物動態：PK パラメータは、肝機能群（軽度又は中等度肝機能障害群対対応する肝機能正常群）別に記述統計を用いて要約した。さらに、並行デザインに適切な分散分析を PK パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max}）の自然対数変換値に適用した。軽度又は中等度肝機能障害群と対応する肝機能正常群との比較について、TAF 及び TFV の PK パラメータの幾何平均比について 90%信頼区間（CI）を求めた。 TAF/TFV の PK 曝露量パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max}）と総 CPT スコア又は CPT スコアの構成要素のうち臨床検査値［アルブミン、総ビリルビン、プロトロンビン時間（PT）及び国際標準比（INR）等］の相関性を Spearman の相関解析を用いて探索的に検討し、グラフに示した。 安全性：有害事象及び Grade 1 以上の臨床検査値異常の発現率について記述統計を用いて肝機能群別に要約した。安全性解析では、対応する肝機能障害群にかかわらず肝機能正常群を併合して解析した。
実施医療機関	米国の 6 施設
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び被験者背景：

本試験では以下のとおり、被験者 40 例を組み入れ、治験薬を投与した。

コホート 1

- 投与群 1：軽度肝機能障害被験者（CPT 分類 A：スコア 5～6 点）：10 例
- 投与群 2：肝機能正常被験者：10 例

コホート 2

- 投与群 1：中等度肝機能障害被験者（CPT 分類 B：スコア 7～9 点）：10 例
- 投与群 2：肝機能正常被験者：10 例

全被験者 40 例が試験を完了した。

各肝機能障害群とその対応する対照群の被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は概して均衡していた。

軽度肝機能障害群及び対応する対照群では、男女の割合は均等（各群 50.0%）であった。軽度肝機能障害群の年齢の中央値は 58 歳（範囲：51～63 歳）、対応する対照群の年齢の中央値は 55 歳（範囲：49～67 歳）であった。軽度肝機能障害群及び対応する対照群では被験者の大半が白人であった（それぞれ 70.0%及び 50.0%）。

中等度肝機能障害群及び対応する対照群では、被験者の大半が男性（各群 70.0%）であった。中等度肝機能障害群の年齢の中央値は 55 歳（範囲：46～64 歳）、対応する対照群の年齢の中央値は 53 歳（範囲：46～65 歳）であった。中等度肝機能障害群及び対応する対照群の被験者では被験者の大半が白人であった（それぞれ 90.0%及び 80.0%）。

有効性の結果：

本試験では、有効性を評価していない。

薬物動態の結果：

軽度及び中等度肝機能障害群の被験者及び対応する肝機能正常対照群の被験者における TAF 単回投与後の TAF 及び TFV の血漿中曝露量パラメータの最小二乗幾何平均（GLSM）及び GLSM 比（%、90% CI）を下表に示す。

PK Parameter	GLSMs		GLSM Ratio (%) (90% CI)
	Reference Treatment: Normal Matched Control Group (N=10)	Test Treatment: Mild Hepatic Impairment Group (N=10)	
TAF			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	223.08	206.30	92.48 (66.25, 129.09)
AUC_{last} (ng•h/mL)	218.93	201.04	91.83 (65.15, 129.43)
C_{max} (ng/mL)	162.51	144.65	89.01 (57.69, 137.33)
TFV			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	289.73	258.32	89.16 (67.20, 118.30)
AUC_{last} (ng•h/mL)	256.74	229.30	89.31 (67.30, 118.53)
C_{max} (ng/mL)	8.06	7.82	97.03 (75.93, 124.00)

GLSMs were obtained using a mixed-effects model.
Source: m5.3.3.3.3 CSR Study Synopsis

PK Parameter	GLSMs		GLSM Ratio (%) (90% CI)
	Reference Treatment: Normal Matched Control Group (N=10)	Test Treatment: Moderate Hepatic Impairment Group (N=10)	
TAF			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	173.14	195.10	112.69 (87.29, 145.47)
AUC_{last} (ng•h/mL)	167.71	192.96	115.06 (88.50, 149.57)
C_{max} (ng/mL)	104.07	123.53	118.70 (78.94, 178.47)
TFV			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	238.16	231.53	97.22 (77.03, 122.70)
AUC_{last} (ng•h/mL)	212.39	202.95	95.55 (75.20, 121.42)
C_{max} (ng/mL)	8.10	7.09	87.56 (70.49, 108.76)

GLSMs were obtained using a mixed-effects model.
Source: m5.3.3.3.3 CSR Study Synopsis

TAF の血漿中曝露量パラメータは、軽度肝機能障害群の被験者と対応する肝機能正常対照群の被験者で同程度（AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} はそれぞれ 7.52%、8.17%及び 10.99%低値）であった。TAF の AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} について、軽度肝機能障害群の対応する正常対照群に対する GLSM 比の 90% CI の上限値は、臨床的意義のある増加率として治験実施計画書で規定した 100%を下回っており、認められた低下は臨床的に重要ではないと判断した。

TAF の血漿中曝露量パラメータは、中等度肝機能障害群の被験者と対応する肝機能正常対照群の被験者で同程度（AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} はそれぞれ 12.69%、15.06%及び 18.70%高値）であった。TAF の AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} について、中等度肝機能障害群の対応する正常対照群に対する GLSM 比の 90% CI の上限値は、臨床的意義のある増加率として治験実施計画書で規定した 100%を下回っており、認められた増加は臨床的に重要ではないと判断した。

TFV の血漿中曝露量パラメータは、軽度肝機能障害群の被験者と対応する肝機能正常対照群の被験者で同程度（AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} はそれぞれ 10.84%、10.69%及び 2.97%低値）であった。TFV の AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} について、軽度肝機能障害群の対応する正常対照群に対する GLSM 比の 90% CI の上限値は、臨床的意義のある増加率として治験実施計画書で規定した 100%を下回っており、認められた低下は臨床的に重要ではないと判断した。

TFV の血漿中曝露量パラメータは、中等度肝機能障害群の被験者と対応する肝機能正常対照群の被験者で同程度（AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} はそれぞれ 2.78%、4.45%及び 12.44%低値）であった。TFV の AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} について、中等度肝機能障害群の対応する正常対照群に対する GLSM 比の 90% CI の上限値は、臨床的意義のある増加率として治験実施計画書で規定した 100%を下回っており、認められた低下は臨床的に重要ではないと判断した。

TAF の血漿中蛋白結合率を、すべての被験者を対象に、投与から 1 及び 4 時間後に検体を採取して測定した。TAF の非結合型分率の平均 ± 標準偏差（SD）は、軽度肝機能障害群及び対応する対照群の被験者において、投与後 1 及び 4 時間の時点で 16%～19%の範囲であった。TAF の非結合型分率の平均 ± SD は、中等度肝機能障害群及び対応する対照群の被験者において、投与後 1 及び 4 時間の時点で 14%～23%の範囲であった。これらのデータは、過去のデータとも一致しており、GS-US-120-0108 試験における TAF の非結合型分率は、腎機能正常被験者と重度腎機能障害被験者のいずれにおいても、1 時間及び 4 時間の両測定時点を通じて 14%～20%の範囲であった。本試験で認められた蛋白結合率の差は、臨床的に重要ではないと判断した。

TFV の血漿中蛋白結合率を、すべての被験者を対象に、投与から 2 及び 24 時間後に検体を採取して測定した。TFV の非結合型分の平均 ± SD の範囲は、軽度又は中等度の肝機能障害群及び対応する対照群の被験者において、99%を超えていた。これらのデータは過去のデータとも一致しており、GS-US-120-0108 試験における TFV の非結合型分率は、腎機能正常被験者と重度腎機能障害被験者のいずれにおいても 2 時間及び 24 時間の測定時点を通じて 97%～99%の範囲であった。

探索的解析から、TAF 又は TFV の曝露量と CPT スコア及び各構成要素の臨床検査値（アルブミン、総ビリルビン、PT 及び INR）との間に臨床的に重要な相関はないことが示された。

安全性の結果：

本試験中に重篤な有害事象、死亡、妊娠は認められず、有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

少なくとも 1 件の試験治療下で発現した有害事象が、軽度肝機能障害群の 3 例及び対応する対照群の 4 例で報告された。少なくとも 1 件の試験治療下で発現した有害事象が、中等度肝機能障害群の 2 例及び対応する対照群の 3 例で報告された。有害事象の大半は軽度で、治験薬と関連なしと判断された。いずれかの群で 2 例以上に報告された有害事象は、嘔吐、頭痛及び傾眠であった。その他のすべての有害事象は各群 1 例以下で報告された。

血液学的検査又は生化学検査パラメータの臨床的に重要な変化は、いずれの投与群でも報告されなかった。試験中のバイタルサイン又は心電図の臨床的に重要な変化は認められなかった。

結論

TAF 単回投与後の TAF 及び TFV の PK について、軽度又は中等度肝機能障害の被験者では、対応する正常対照群の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 及び TFV の蛋白結合率に、肝機能障害の被験者と対応する対照群の被験者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 の曝露量パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max}）と CPT スコア及び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 の用量調節は必要ないことが示された。

TAF 25 mg の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。大半の有害事象は軽度であり、治験薬と関連なしと判断された。

9　GS-US-320-1615 試験

（参考資料：第 5.3.3.3.4 項）

本試験は、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、単回投与試験であった。

試験の概要を表 2.7.6.9 - 1 に示す。

表 2.7.6.9 - 1　GS-US-320-1615 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-320-1615
試験の標題	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
開発の相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • 肝機能正常被験者及び重度肝機能障害被験者において、単回投与後の TAF 及びその代謝物であるテノホビル（TFV）の薬物動態（PK）を評価する。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • 肝機能正常被験者及び重度肝機能障害被験者における TAF の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は、肝機能正常被験者又は重度肝機能障害の被験者［Child-Pugh-Turcotte（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 を評価する第 1 相、オープンラベル、多施設共同、単回投与、並行群間試験であった。 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、重度肝機能障害群の被験者と年齢、性別及び体格指数（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。被験者を Day −1 から Day 7 の PK 及び安全性評価が完了するまで治験実施医療機関に入院させた。
診断及び主な選択基準	適格例は 18～70 歳の男性及び妊婦又は授乳婦以外の女性で、体格指数（BMI）が 18.0～38.0 kg/m^2、クレアチニンクリアランス（CL_{cr}、Cockcroft-Gault 式による）が 60 mL/min 以上の者とした。また、B 型肝炎表面抗原（HBsAg）陰性であることとした。 肝機能障害被験者については、B 型肝炎による肝硬変以外の肝機能障害を有し、CPT 分類 C（スコア 10～15 点）の重度肝機能障害に分類された者とした。スクリーニング期間前 2 ヵ月間に、肝機能障害の臨床上及び／又は検査値上の悪化を示す徴候が認められない者とした。正常対照群の各被験者は、重度肝機能障害群の被験者と年齢（±10 歳）、性別及び BMI（±15%かつ 18.0～38.0 kg/m^2）を一致させた。
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：評価可能例計 16 例（重度肝機能障害群及び正常対照群で各 8 例）を確保するため、20 例（各群 10 例）とした。 解析時：全 20 例を解析し、安全性解析対象集団、TAF の PK 解析対象集団及び TFV の PK 解析対象集団に含めた。
被験薬、用量、用法及びロット番号	全被験者に TAF 25 mg（25 mg 錠×1）を、標準的な中脂肪食（約 600 キロカロリー、うち 25～30%が脂肪由来）の朝食後に 240 mL の水で投与した。 TAF 25 mg 錠のロット番号：[redacted]

対照治療、用量、用法及びロット番号	なし
投与期間	1 日
評価基準	有効性：本報告では、有効性解析は実施していない。 薬物動態：Day 1 に集中的な PK 検体採取を行った。採取時点は投与前、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5、8、12、24、36、48、60、72、96、120 及び 144 時間であった。TAF 及びその代謝物（TFV）の血漿中濃度を測定し、次の薬物動態パラメータを評価した：AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}、C_{last}、T_{max}、T_{last}、λ_z、$t_{1/2}$、$\%AUC_{exp}$、CL/F 及び V_z/F。 TAF 及び TFV の血漿中蛋白結合率を投与後 0.5、1、2 及び 3 時間に算出した。 PK 解析用の尿検体も投与前及び投与後 0～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～24 時間、24～36 時間、36～48 時間、48～60 時間、60～72 時間、72～96 時間、96～120 時間及び 120～144 時間に採取したが、解析は行わなかった。 安全性 : 安全性は、本試験中の複数の時点で実施した臨床検査、心電図（ECG）及び身体的検査（バイタルサインを含む）の結果並びに本試験中の有害事象及び併用薬の記録により評価した。
解析方法	有効性：本報告では、有効性解析は実施していない。 薬物動態：PK 解析対象集団の各被験者について PK パラメータを要約し、各分析対象物質の要約統計量を示した（可能な場合）。個々の被験者の濃度データ及び PK パラメータ（TAF 及び TFV の蛋白結合率を含む）を全被験者について一覧表にし、肝機能群別に PK 解析対象集団に含まれる被験者に対して要約した。 PK パラメータのデータについては、幾何平均値、幾何平均値の 95%信頼区間（CI）、並びに自然対数変換値の平均値及び標準偏差（SD）も示した。 安全性：安全性データは被験者別に一覧表を作成し、肝機能群別に要約した。 試験治療下で発現した有害事象を、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18 を用いて器官別大分類及び基本語別に要約した。すべての有害事象、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を、被験者別に一覧表とした。有害事象が発現した被験者の割合を、肝機能群別に要約した。有害事象は、治験薬との関連性の有無及び重症度別でも要約した。 個々の被験者の臨床検査値の一覧表を示した。試験治療下で発現した Grade 1 以上の臨床検査異常の発現率を、肝機能群別に要約した。 個々のバイタルサイン測定値及び 12 誘導心電図の安全性に関する結果を肝機能群別に要約した。
実施医療機関	計 5 施設（米国 3 施設、ニュージーランド 1 施設及びドイツ 1 施設）
試験実施期間	2014 年 12 月 22 日（最初の被験者のスクリーニング日） 2015 年 4 月 17 日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び被験者背景：

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。20 例すべてが治験薬の投与を受け、試験を完了した。被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は 2 群間で概して均衡していた。被験者の大半が白人（95.0%、19 例）、非ヒスパニック系／ラテン系（65.0%、

13 例）で、男女の割合は均等であった（各群 50.0%）。平均年齢（SD）は 56（8.2）歳（範囲：41～69 歳）、BMI 平均値（SD）は 27.9（4.05） kg/m^2、CL_{cr}（Cockcroft-Gault）平均値（SD）は 122.522（30.755）mL/min、CL_{cr}［Cockcroft-Gault（理想体重）］平均値（SD）は 96.962（26.549） mL/min であった。

有効性の結果：
本報告では、有効性解析は実施していない。

薬物動態の結果：
TAF の血漿中曝露量パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max}）は重度肝機能障害群の被験者では正常対照群の被験者に比べて低く、最小二乗幾何平均（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かった。TFV の GLSM 比（%）は 63.06%（AUC_{inf}）、62.04%（AUC_{last}）及び 89.88%（C_{max}）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)

Source: m5.3.3.3.4 CSR Study Synopsis

重度肝機能障害群では、正常対照群と比較して TAF の総曝露量平均値の低値とともに遊離画分（TAF の非結合分率）の増加が認められた（重度肝機能障害群で 37.8%、正常対照群で 20.4%）。この遊離画分を考慮したとき、遊離型 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 の非結合型分率は、肝機能障害の有無に関わらず全被験者で高値（>95%）であった。
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ないことが示唆された。全被験者の TAF 曝露量（総濃度）を個々の CPT スコアの構成要素である臨床検査項目［アルブミン、総ビリルビン、プロトロンビン時間又は国際標準化比（INR）］に対してプロットしたとき、相関性は TAF の PK 曝露量の低下と重度肝機能障害群の特性に一致していた。重度肝機能障害群でみられたアルブミンの低値、総ビリルビンの高値、プロトロンビン時間の延長及び高い INR は、低い TAF 曝露量と相関していた。同様だが比較的弱い傾向が TFV についても認められた。TAF の遊離画分を考慮したとき、遊離型 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。

安全性の結果：
生命を脅かす（Grade 4）の有害事象、死亡及び妊娠は試験中に認められず、有害事象のために試験を中止した被験者はいなかった。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。

重度肝機能障害群の 4 例及び正常対照群の 3 例に少なくとも 1 件の有害事象が発現した。有害事象の大半は軽度で、治験薬と関連なしと判断された。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、軽度の頭痛及び軽度の悪心であった。その他のすべての有害事象は、各群 1 例に発現した。

いずれの試験群でも、血液学的及び血液生化学的パラメータの中央値に、臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。臨床検査値異常の大半は Grade 1 又は 2 であり、Grade 4 の異常は認められなかった。試験中のバイタルサイン又は心電図の臨床的に重要な変化は認められなかった。

結論

GS-US-320-1615 試験の結論は以下のとおりである。

- 重度肝機能障害被験者における TAF の総（結合型及び非結合型）曝露量（AUC_{last}）は、正常対照被験者と比べて 49%低かった。しかし、重度肝機能障害被験者で認められる遊離画分（TAF の非結合分率）の増加により、非結合型 TAF の曝露量は 2 群間で同程度であった。したがって、非結合型 TAF が治療効果に関連することを踏まえると、重度肝機能障害被験者における TAF の有効性の変化はないと予想される。
- 重度肝機能障害被験者に対する TAF の用量調節は不要である。
- TAF 25 mg の単回投与は、重度肝機能障害被験者及び正常対照被験者において安全であり、良好な忍容性を示した。

10　GS-US-120-0117 試験

（参考資料：第 5.3.3.4.1 項）

本試験は、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 相単回投与試験であった。

試験の概要を表 2.7.6.10 - 1 に示す。

表 2.7.6.10 - 1　GS-US-120-0117 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-120-0117
試験の標題	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
開発の相	第 1 相
目的	本試験は、リルピビリン（RPV）とテノホビル アラフェナミド（TAF）との薬物動態学的（PK）薬物相互作用の可能性を評価するために実施した。 本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • リルピビリン（RPV）及びテノホビル アラフェナミド（TAF）の単独及び併用での単回投与後の RPV と TAF の PK を健康被験者において評価する。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • RPV 及び TAF の単独及び併用での単回投与の安全性を健康被験者において評価する。
試験デザイン	本試験は、健康成人被験者を対象としたオープンラベル、単施設、単回投与、クロスオーバー試験であった。被験者を、10 日間のウォッシュアウト期間を挟んで 2 種類の投与をランダムな順序で行う次の 2 コホートのいずれかに組み入れた。 コホート 1： 投与 A：TAF 25 mg を標準的な中脂肪食の朝食後 5 分以内に投与 投与 B：TAF 25 mg と RPV 25 mg を標準的な中脂肪食の朝食後 5 分以内に併用投与 コホート 2： 投与 B：TAF 25 mg と RPV 25 mg を標準的な中脂肪食の朝食後 5 分以内に併用投与 投与 C：RPV 25 mg を標準的な中脂肪食の朝食後 5 分以内に投与 Day −1 から Day 17 の PK 及び安全性評価完了まで被験者を入院させた。
診断及び主な選択基準	適格例は、18～45 歳の健康な男性及び妊婦又は授乳婦以外の女性（男女比はほぼ均等とする）で、体格指数（BMI）が 19～30 kg/m^2、心電図が正常又は臨床的に問題となる所見がなく、クレアチニンクリアランスが 70 mL/min 以上（Cockcroft-Gault 式による推算値）で、重大な病歴がなく、全身状態が良好な者とした。これらは予定された治験薬投与前 28 日以内に実施したスクリーニング評価で治験担当医師が判断した。

被験者数（計画時及び解析時）	計画時： コホート 1：18 例（評価可能例：16 例） コホート 2：18 例（評価可能例：16 例） 解析時（安全性及び PK 解析対象集団）： コホート 1：18 例 コホート 2：18 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	投与 B：TAF 25 mg + RPV 25 mg を標準的な中脂肪食の朝食後 5 分以内に 1 回経口投与（TAF ロット番号：[redacted]）
対照治療、用量、用法及びロット番号	投与 A：TAF 25 mg を標準的な中脂肪食の朝食後 5 分以内に 1 回経口投与（TAF ロット番号：[redacted]） 投与 C：RPV 25 mg を標準的な中脂肪食の朝食後 5 分以内に 1 回経口投与（RPV ロット番号：[redacted]）
投与期間	2 日間
評価基準	有効性：本報告では有効性解析は実施していない。 薬物動態：各投与に対して次の時点で集中的な PK 検体採取を行った。 投与 A（TAF 25 mg）：投与前、投与後 5 分、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、24、36、48、72、96、120 時間 投与 B（TAF 25 mg + RPV 25 mg）：投与前、投与後 5 分、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、24、36、48、72、96、120 時間 投与 C（RPV 25 mg）：投与前、投与後 1、2、3、4、5、6、8、12、24、36、48、72、96、120 時間 TAF、RPV 及びテノホビル（TFV）の血漿中濃度を算出し、次の PK パラメータを評価した。 C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、AUC_{last}、AUC_{inf}、$\%AUC_{exp}$、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F 安全性：安全性は、ベースライン及び本試験中の複数の時点で実施された 12 誘導心電図及び臨床検査、定期的な身体的検査（バイタルサインを含む）並びに有害事象及び併用薬使用の記録により評価した。
解析方法	有効性：本報告では、有効性解析は実施していない。 薬物動態：PK パラメータは、各コホートの各分析物について記述統計を用いて投与群別に要約した。さらに、クロスオーバーデザインに適切な混合効果モデルを用いた分散分析を、解析対象の各分析物の PK パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max}）の自然対数変換値に適用した。解析対象の投与対間の各 PK パラメータの幾何平均比について 90%信頼区間（CI）を求めた。 安全性：有害事象及び Grade 1 以上の臨床検査値異常の発現率について記述統計を用いて要約した。
実施医療機関	米国の単施設
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約：

被験者の内訳及び被験者背景：

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全 PK 解析対象集団に含めた。

被験者の平均年齢はコホート 1 で 31 歳（範囲：19～43 歳）、コホート 2 で 33 歳（範囲：19～44 歳）、男女比は均等（各コホート 50%）であった。被験者は白人（コホート 1 は 38.9%、コホート 2 は 72.2%）又は黒人（コホート 1 は 61.1%、コホート 2 は 27.8%）であった。全体として、コホート 1 及びコホート 2 の被験者のそれぞれ 38.9%及び 55.6%がヒスパニック系／ラテン系民族であった。

薬物動態の結果：

TAF の主要な PK パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max}）は TAF + RPV 併用投与後と TAF 単独投与後で同程度であり、単独投与時に対する TAF の幾何平均比（GMR）（90% CI）は AUC_{inf} が 96%（84%～110%）、AUC_{last} が 96%（83%～110%）及び C_{max} が 101%（83%～124%）であった。TFV の主要な PK パラメータも TAF + RPV 併用投与後と TAF 単独投与後で同程度であり、単独投与時に対する TFV の GMR（90% CI）は、AUC_{inf} が 109%（102%～115%）、AUC_{last} が 107%（102%～113%）及び C_{max} が 118%（107%～130%）であった。RPV の主要な PK パラメータは、TAF + RPV 併用投与後と RPV 単剤投与後で変わらず、単独投与時に対する RPV の GMR（90% CI）は AUC_{inf} 89%（76%～104%）、AUC_{last} 93%（81%～108%）及び C_{max} 95%（80%～112%）であった。TAF と RPV を併用投与しても、TAF 又は PRV を単独投与したときに比べ、TAF、TFV 及び RPV それぞれの曝露量及び C_{max} の GMR の 90% CI がいずれも予め規定した同等性の範囲内（70%～143%）であり、TAF と RPV に臨床的に重要な薬物相互作用は認められなかった。

安全性の結果：

本試験中に重篤な有害事象、死亡、妊娠は認められず、有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

少なくとも 1 件の試験治療下で発現した有害事象が、TAF 25 mg、TAF 25 mg + RPV 25 mg 及び RPV 25 mg 投与中に被験者のそれぞれ 0.0%、11.1%及び 27.8%で報告された。各投与後に少なくとも 2 例で報告された有害事象は、頭痛［TAF + RPV 投与で 36 例中 3 例（8.3%）、RPV 投与で 2 例（11.1%）］、悪心及び嘔吐［TAF + RPV 投与で各 2 例（5.6%）］並びに便秘［RPV 投与で 2 例（11.1%）］であった。

報告された有害事象の重症度はすべて Grade 1（軽度）であった。Grade 2、3 又は 4 の事象は報告されなかった。

3 例に発現した有害事象が治験担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断され、内訳は TAF + RPV 投与の 2 例（5.6%）で報告された悪心及び嘔吐、RPV 投与の 1 例（5.6%）で報告された腹痛であった。

血液学的検査又は生化学検査パラメータの臨床的に重要な変化はいずれの投与（TAF、TAF + RPV 及び RPV）後にも認められなかった。1 例で Grade 3 の血尿（TAF + RPV 投与後）が認められた。治験実施医療機関でこの被験者が月経中であったことが確認された。したがって、治験担当医師はこの臨床検査の再検査は行わなかった［社内データ］。

本試験中にバイタルサイン及び心電図の臨床的に重要な変化は認められなかった。

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 25 mg 及び RPV 25 mg の単回投与の忍容性は概して良好であった。有害事象はすべて軽度と判断され、有害事象の大半は治験薬と関連なしと判断された。

11　GS-US-120-0118 試験

（参考資料：第 5.3.3.4.2 項）

本試験は、健康被験者を対象として、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であった。

試験の概要を表 2.7.6.11 - 1 に示す。

表 2.7.6.11 - 1　GS-US-120-0118 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-120-0118
試験の標題	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
開発の相	第 1 相
目的	本試験は、テノホビル アラフェナミド（TAF）とリトナビル（RTV）でブーストした（/r）プロテアーゼ阻害薬（PI）であるアタザナビル（ATV）、ダルナビル（DRV）、ロピナビル（LPV）及びブーストしていないインテグラーゼ阻害薬（INSTI）であるドルテグラビル（DTG）との薬物動態学的（PK）薬物相互作用の可能性を評価するために実施した。 本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • ブーストした PI である ATV/r、DRV/r、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、並びにエムトリシタビン（FTC）及び TAF と併用投与後の ATV、DRV、LPV 及び DTG の PK を評価する。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • FTC 及び TAF と ATV/r、DRV/r、LPV/r 及び DTG との併用投与の安全性を評価する。 • FTC 及び TAF を ATV/r、DRV/r、LPV/r 及び DTG と併用投与後のテノホビル（TFV）の PK を FTC 及び TAF の単剤投与後と比較して評価する。

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は健康成人被験者 40 例を対象に TAF と RTV でブーストした PI である ATV/r、DRV/r 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の可能性を検討するオープンラベル試験であった。TAF 10 mg + FTC 200 mg 単回投与後、ATV/r、DRV/r、LPV/r 又は DTG を 13 日間連日投与し、定常状態の RTV でブーストした PI 又はブーストなしの DTG の存在下で TAF 10 mg + FTC 200 mg を再度単回投与した。単独又は併用投与後の TAF 及び TFV もしくは ATV、DRV、LPV 及び DTG の関連する PK パラメータを評価するため、連続 PK 検体を採取した。被験者は 4 つの投与コホートのいずれかに登録した。本試験は 40 例（各コホート 10 例）を登録し、32 例の評価可能な被験者（各コホート 8 例）を確保する計画であった。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（QD）投与
投与 B：ATV 300 mg + RTV 100 mg を朝食後に QD 投与
投与 C：DRV 800 mg + RTV 100 mg を朝食後に QD 投与
投与 D：LPV/r 200/50 mg × 4 を朝食後に QD 投与
投与 E：DTG 50 mg を朝食後に QD 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>
Day −1 から Day 16 の PK 及び安全性評価が完了するまで被験者を入院させた。</td></tr>
<tr><td>診断及び主な選択基準</td><td>被験者は、18～45 歳の健康な男性及び妊婦又は授乳婦以外の女性で、体格指数（BMI）が 19～30 kg/m^2、心電図が正常又は臨床的に重要な所見がなく、クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以上（Cockcroft-Gault 式による推算値）で、重大な病歴がなく、全身状態が良好な者とした。これらは予定された治験薬投与前 28 日以内に実施したスクリーニング評価で治験担当医師が判断した。</td></tr>
<tr><td>被験者数（計画時及び解析時）</td><td>計画時：
コホート 1：10 例（評価可能例：8 例）
コホート 2：10 例（評価可能例：8 例）
コホート 3：10 例（評価可能例：8 例）
コホート 4：10 例（評価可能例：8 例）

解析時（安全性及び PK 解析対象集団）：
コホート 1：10 例
コホート 2：10 例
コホート 3：10 例
コホート 4：10 例</td></tr>
</table>

被験薬、用量、用法及びロット番号	投与 A：TAF 10 mg + FTC 200 mg を標準的な中脂肪食の朝食後 5 分以内に 1 回経口投与（TAF ロット番号 [redacted]、FTC ロット番号：[redacted]） 投与 B：ATV 300 mg + RTV 100 mg を標準的な中脂肪食の朝食後 5 分以内に 1 回経口投与（ATV ロット番号：[redacted]、RTV ロット番号：[redacted]） 投与 C：DRV 800 mg + RTV 100 mg を標準的な中脂肪食の朝食後 5 分以内に 1 回経口投与（DRV ロット番号：[redacted]、RTV ロット番号：[redacted]） 投与 D : LPV/r 4 × 200/50 mg を標準的な中脂肪食の朝食後 5 分以内に 1 回経口投与（LPV/r ロット番号：[redacted]） 投与 E : DTG 50 mg を標準的な中脂肪食の朝食後 5 分以内に 1 回経口投与（DTG ロット番号：[redacted]） 投与 F : TAF 10 mg + FTC 200 mg を標準的な中脂肪食の朝食後 5 分以内に 1 回経口投与（TAF ロット番号：[redacted]、FTC ロット番号：[redacted]）（投与 A と同一）
対照治療、用量、用法及びロット番号	被験薬を参照
投与期間	15 日間
評価基準	有効性：有効性解析は実施していない。 薬物動態：PK 解析対象集団の各被験者の血漿中 PK パラメータ C_{max}、T_{max}、C_{last}、C_{tau}（該当する場合）、T_{last}、AUC_{tau}（該当する場合）、AUC_{last}、AUC_{inf}、$\%AUC_{exp}$、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F を算出し、TAF、TFV、ATV、DRV、LPV 及び DTG の要約統計量を示した。FTC + TAF と ATV/r、DRV/r、LPV/r 又は DTG との併用投与後の TAF 及び TFV の血漿中 AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} を TAF 単剤投与後の AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} と比較した。FTC + TAF と PI/r 又は DTG の併用投与後の ATV、DRV、LPV 又は DTG の血漿中 AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} を PI/r 又は DTG の単剤投与後の血漿中 AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} と比較した。試験群対対照群の PK パラメータの幾何最小二乗平均（GLSM）比の 90% 信頼区間（CI）を算出した。 安全性 : ベースライン及び試験中の様々な時点での臨床検査、バイタルサインを含む定期的な身体的検査並びに有害事象及び併用薬使用の記録により安全性を評価した。
解析方法	有効性：有効性解析は実施しなかった。 薬物動態：PK パラメータは、投与群別に、各コホートで各分析物について記述統計を用いて要約した。さらに、クロスオーバーデザインに適切な混合効果モデルを用いた分散分析を、解析対象の各分析物に対する PK パラメータの自然対数変換値に適用した。解析対象の投与対間で、各 PK パラメータの幾何平均比について 90% CI を求めた。 安全性：有害事象及び Grade 1 以上の臨床検査値異常の発現率について、記述統計を用いて要約した。
実施医療機関	米国の単施設
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び被験者背景：

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。

平均年齢はコホート 1、2、3 及び 4 でそれぞれ 34、34、33 及び 37 歳であった（全体の範囲：23～45 歳）。登録された 40 例のうち 27 例が男性で、13 例が女性であった。被験者の大半は白人（30/40 例）であり、ヒスパニック系／ラテンアメリカ系民族（34/40 例）であった。

薬物動態の結果：

FTC + TAF と ATV/r 又は LPV/r との併用投与は FTC + TAF 投与と比較して TAF の曝露量をそれぞれ約 91%及び 47%増加させた。DRV/r 又は DTG との併用投与では TAF 曝露量は変化しなかった。

TAF PK Parameter	GLSMs by Treatment		GLSM Ratio (%)	90% CI (%)
	Cohort 1			
	FTC+TAF+ATV/r (Test) (N = 10)	FTC+TAF (Reference) (N = 10)		
AUC_{inf} (ng•h/mL)	162.62	86.08	188.92	(155.37, 229.71)
AUC_{last} (ng•h/mL)	160.28	83.89	191.06	(155.08, 235.40)
C_{max} (ng/mL)	130.85	74.04	176.72	(128.19, 243.63)
	Cohort 2			
	FTC+TAF+DRV/r (Test) (N = 10)	FTC+TAF (Reference) (N = 10)		
AUC_{inf} (ng•h/mL)	76.73	73.54	104.34	(84.14, 129.39)
AUC_{last} (ng•h/mL)	74.76	70.35	106.27	(83.59, 135.10)
C_{max} (ng/mL)	91.16	64.29	141.80	(96.11, 209.22)
	Cohort 3			
	FTC+TAF+LPV/r (Test) (N = 10)	FTC+TAF (Reference) (N = 10)		
AUC_{inf} (ng•h/mL)	113.27	78.25	144.75	(114.15, 183.55)
AUC_{last} (ng•h/mL)	111.07	75.70	146.73	(116.60, 184.65)
C_{max} (ng/mL)	145.42	66.41	218.97	(171.88, 278.97)

	Cohort 4			
	FTC+TAF+DTG (Test) (N = 9)	FTC+TAF (Reference) (N = 10)		
AUC_{inf} (ng•h/mL)	106.61	91.42	116.62	(93.49, 145.48)
AUC_{last} (ng•h/mL)	105.29	88.47	119.02	(95.83, 147.82)
C_{max} (ng/mL)	81.74	66.11	123.64	(87.79, 174.13)

Source: m5.3.3.4.2 CSR Study Synopsis

FTC + TAF と ATV/r、DRV/r 又は LPV/r との併用投与は FTC + TAF 投与と比較して TFV の曝露量をそれぞれ約 162%、105%及び 316%増加させた。DTG との併用投与では TFV 曝露量は変化しなかった。

TAF 10 mg + FTC 200 mg の併用投与は RTV でブーストした PI 又は DTG の PK に影響を及ぼさなかった。

	GLSMs by Treatment			
	Cohort 1			
TFV PK Parameter	FTC+TAF+ATV/r (Test) (N = 10)	FTC+TAF (Reference) (N = 10)	GLSM Ratio (%)	90% CI (%)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	278.69	106.54	261.59	(213.95, 319.84)
AUC_{last} (ng•h/mL)	100.74	40.66	247.77	(216.82, 283.14)
C_{max} (ng/mL)	8.62	4.06	212.35	(185.83, 242.65)
	Cohort 2			
	FTC+TAF+DRV/r (Test) (N = 10)	FTC+TAF (Reference) (N = 10)		
AUC_{inf} (ng•h/mL)	254.44	124.35	204.61	(153.78, 272.25)
AUC_{last} (ng•h/mL)	102.99	42.43	242.74	(207.17, 284.41)
C_{max} (ng/mL)	9.03	3.74	241.54	(198.10, 294.51)

	Cohort 3			
	FTC+TAF+LPV/r (Test) (N = 10)	**FTC+TAF (Reference) (N = 10)**		
AUC_{inf} (ng•h/mL)	400.79	96.26	416.36	(349.56, 495.93)
AUC_{last} (ng•h/mL)	128.10	39.78	322.01	(298.02, 347.93)
C_{max} (ng/mL)	12.33	3.29	374.52	(319.28, 439.30)
	Cohort 4			
	FTC+TAF+DTG (Test) (N = 9)	**FTC+TAF (Reference) (N = 10)**		
AUC_{inf} (ng•h/mL)	113.98	91.23	124.94	(106.46, 146.62)
AUC_{last} (ng•h/mL)	42.73	40.99	104.25	(98.74, 110.08)
C_{max} (ng/mL)	3.77	3.43	109.91	(96.39, 125.32)

Source: m5.3.3.4.2 CSR Study Synopsis

安全性の結果：

本試験中に重篤な有害事象、死亡、妊娠は認められず、有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は、FTC + TAF（10%）、ATV/r（100%）、FTC + TAF + ATV/r（10%）、DRV/r（20%）、LPV/r（90%）、DTG（30%）及び FTC + TAF + DTG（11.1%）であった。有害事象は FTC + TAF + DRV/r 及び FTC + TAF + LPV/r の投与中に報告されなかった。各試験治療で 2 例以上の被験者に報告された有害事象は、黄疸眼［ATV/r 投与で 10 例中 10 例（100%）］、下痢［LPV/r 投与で 10 例中 5 例（50%）］、口内乾燥［LPV/r 投与で 10 例中 5 例（50%）］、味覚異常［LPV/r 投与で 10 例中 3 例（30%）］及び頭痛［DTG 投与で 10 例中 2 例（20%）］であった。

すべての有害事象は Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。Grade 3 又は 4 の事象は報告されなかった。

治験担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断された有害事象は、FTC + TAF 投与で 1/10 例（2.5%）（鼓腸 1 例、悪心 1 例）、ATV/r 投与で 10/10 例（100%）（黄疸眼 10 例、黄疸 1 例）及び LPV/r 投与で 5/10 例（50%）（下痢 5 例、嘔吐 1 例）であった。

ATV/r 投与中に総ビリルビンの中央値のベースラインからの増加が認められた（中央値で Day 8 に 3.8 mg/dL の増加、Day 14 に 2.9 mg/dL の増加）。血液学又は生化学パラメータでは、その他に中央値のベースラインからの臨床的に重要な変化はなく、その他のすべてのパラメータの中央値は投与前後ともに正常範囲内であった。

本試験中、臨床的に重要なバイタルサインの変化は認められなかった。

結論

FTC + TAF と DTG を併用投与しても、TAF 又は 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/r 又は LPV/r の併用投与は TAF 及び TFV の曝露量を増加させた。FTC + TAF と DRV/r の併用投与による TAF の曝露量に臨床的に重要な変化は認められなかったが、TFV 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/r、DRV/r、LPV/r 及び DTG の併用投与の忍容性は概して良好であった。有害事象の重症度はすべて Grade 1 又は Grade 2 と判断された。ATV/r 及び LPV/r 投与に関連した有害事象を除き、有害事象の大半は治験薬と関連なしと判断された。

12　GS-US-120-1538 試験

（参考資料：第 5.3.3.4.3 項）

本試験は、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であった。

試験の概要を表 2.7.6.12 - 1 に示す。

表 2.7.6.12 - 1　GS-US-120-1538 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-120-1538
試験の標題	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
開発の相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • テノホビル アラフェナミド（TAF）がミダゾラム（MDZ）経口投与（MDZ_{oral}）及び静脈内（IV）投与（MDZ_{IV}）の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • TAF、MDZ_{oral} 及び MDZ_{IV} の併用投与又は単独投与の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本第 1 相、オープンラベル、固定順序、反復投与、単施設試験では、健康被験者を対象に TAF 及び MDZ（経口及び IV）の PK 並びに薬物相互作用の可能性を評価した。スクリーニング及び Day −1 の手順後、適格となった被験者に対し固定された投与順で治験薬投与を開始した。治験薬の投与はすべて朝食後とし、以下のとおり投与した。 • 投与 A（Day 1）：MDZ_{oral} 2.5 mg 経口用シロップ • 投与 B（Day 3）：MDZ_{IV} 1 mg 注射液（1 分かけて緩徐に静注） • 投与 C（Day 4～15 及び 17）：TAF 25 mg 錠 • 投与 D（Day 16）：TAF 25 mg 錠 ＋MDZ_{oral} 2.5 mg 経口用シロップを併用 • 投与 E（Day 18）：TAF 25 mg 錠 ＋MDZ_{IV} 1 mg 注射液（1 分かけて緩徐に静注）を 5 分以内の間隔で投与 Day −1 から Day 19 の午前中の試験手順が完了するまで被験者を入院させた。Day 25 ± 2 日（治験薬最終投与後 7 日 ± 2 日）に被験者に電話によるフォローアップを行った。
診断及び主な選択基準	適格被験者は、18～45 歳の健康な男性及び妊婦又は授乳婦以外の女性で、スクリーニング時に体格指数（BMI）が 19～30 kg/m^2、臨床的に問題となる心電図異常がなく、クレアチニンクリアランス（$eGFR_{CG}$）［Cockcroft-Gault 式による推算糸球体ろ過率（eGFR）］が 70 mL/min 以上で、重大な病歴がなく、全身状態が良好な者とした。

被験者数（計画時及び解析時）	計画時：18 例 解析時：18 例 • 安全性解析対象集団：18 例 • PK 解析対象集団：解析対象の各分析物［MDZ_{oral}、1'-OH-MDZ_{oral}、MDZ_{IV}、1'-OH-MDZ_{IV}、TAF、テノホビル（TFV）］につき 18 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	• TAF 25 mg（1 × 25-mg 錠）＋MDZ_{oral} 2.5 mg（経口用シロップ）を朝食後に併用経口投与 • TAF 25 mg（1 × 25-mg 錠）経口投与 ＋MDZ_{IV} 1 mg 注射液（1 分かけて緩徐に静注）を朝食後に 5 分以内の投与間隔で投与 ロット番号：TAF [redacted]、MDZ_{oral} [redacted]、MDZ_{IV} [redacted]
対照治療、用量、用法及びロット番号	• TAF 25 mg（1 × 25-mg 錠）を朝食後に投与 ロット番号：TAF [redacted]
投与期間	17 日間（Day 1 及び Day 3～18）
評価基準	有効性：有効性解析は実施していない。 薬物動態：TAF、MDZ 及びその代謝物 1'-OH-MDZ 並びに TFV（トラフのみ）の血漿中濃度解析のため、PK 評価用の連続血液検体を次の時点で採取した。 • MDZ、1'-OH-MDZ（経口投与）（Day 1 及び 16）：投与前、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間 • MDZ、1'-OH-MDZ（IV 投与）（Day 3 及び 18）：投与前、投与後 5 分、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間 • TAF（Day 15、16 及び 18）：投与前、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6 及び 8 時間 • TFV（Day 5、12、13 及び 14）：投与前 すべての分析物について、該当する場合に次の血漿中 PK パラメータを算出した。 C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、λ_z、AUC_{last}、AUC_{inf}、$\%AUC_{exp}$、AUC_{tau}、$t_{1/2}$、V_z/F、CL/F 安全性：安全性の評価は、治験実施計画書に規定した時点で実施し、有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査、身体的検査、パルスオキシメータのモニタリング並びにバイタルサイン測定が含まれた。

解析方法	有効性：有効性解析は実施しなかった。 薬物動態：PK パラメータが得られた全被験者について、解析対象の各分析物の PK パラメータを算出した。TAF が MDZ_{oral}、MDZ_{IV} 及び 1'-OH-MDZ（経口及び IV）の PK に及ぼす影響を評価するため、各分析物の AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} の自然対数変換値を比較した。各分析物について、試験デザインに適切な混合効果モデルを用いたパラメトリック（正規理論）分散分析（ANOVA）を、PK パラメータの自然対数変換値に適用した。各 PK パラメータについて、被験薬と対照薬の幾何最小二乗平均（GLSM）比の 90%信頼区間（CI）を算出し、AUC 及び C_{max} の 90% CI が 70%～143%の範囲内であれば相互作用はないと結論付けた。 安全性：安全性解析対象集団には、本試験に組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与された全被験者を含めた。安全性データは投与別（A～E）で解析し、治験薬初回投与日から電話フォローアップ日又は治験薬最終投与後 30 日までに収集したすべてのデータを含めた。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 17.1 を用いて読み替えた。
実施医療機関	米国の単施設
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の主要評価項目の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び被験者背景：

被験者 28 例がスクリーニングを受け、うち 18 例が本試験に組み入れられた。組み入れられた 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、全例が試験を完了した。被験者の年齢の中央値は 39 歳（範囲：24～45 歳）で、被験者の 50%は男性であった。被験者の大半は白人（88.9%）で、残りは黒人又はアフリカ系アメリカ人（11.1%）であった。被験者の全例（100%）がヒスパニック系／ラテン系であった。ベースラインでの BMI の中央値［第一四分位（Q1）、第三四分位（Q3）］は 27.4（25.5、28.6） kg/m^2 であり、$eGFR_{CG}$ の中央値（Q1、Q3）は 119.5（109.1、132.8） mL/min であった。

有効性の結果：

有効性解析は実施していない。

薬物動態の結果：

TAF + MDZ_{oral} 併用投与後と MDZ_{oral} 単独投与後との比較において、MDZ 及び 1'-OH-MDZ の AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} の GLSM の 90% CI は、相互作用なしの範囲（70%～143%）内であった。TAF + MDZ_{IV} 併用投与後と MDZ_{IV} 単独投与後との比較において、MDZ 及び 1'-OH-MDZ の AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} の GLSM の 90% CI も、相互作用なしの範囲内であった。これらのデータから、TAF の反復投与は全身循環到達前も、全身循環到達後の CYP3A 活性にも影響を及ぼさないことが示唆された。

Analyte and PK Parameter	GLSM by Treatment		GLSM Ratio (%) Test/Reference	90% CI
	Test Treatment (N = 18)	Reference Treatment (N = 18)		
MDZ_{oral}	**TAF+MDZ_{oral}**	**MDZ_{oral}**		
AUC_{last} (h*ng/mL)	44.17	39.34	112.28	103.05, 122.33
AUC_{inf} (h*ng/mL)	46.95	41.56	112.97	103.61, 123.17
C_{max} (ng/mL)	8.68	8.52	101.87	91.96, 112.84
1'-OH-MDZ_{oral}				
AUC_{last} (h*ng/mL)	12.37	13.00	95.13	86.05, 105.16
AUC_{inf} (h*ng/mL)	13.65	13.96	97.75	88.02, 108.56
C_{max} (ng/mL)	2.88	3.18	90.65	76.64, 107.22
MDZ_{IV}	**TAF+MDZ_{IV}**	**MDZ_{IV}**		
AUC_{last} (h*ng/mL)	40.73	37.54	108.47	103.57, 113.61
AUC_{inf} (h*ng/mL)	42.85	39.51	108.45	103.72, 113.40
C_{max} (ng/mL)	23.29	23.48	99.19	88.51, 111.15
1'-OH-MDZ_{IV}				
AUC_{last} (h*ng/mL)	5.55	5.12	108.49	100.75, 116.83
AUC_{inf} (h*ng/mL)	6.55	5.91	110.71	102.31, 119.79
C_{max} (ng/mL)	1.80	1.87	96.45	85.67, 108.59

Source: m5.3.3.4.3 CSR Study Synopsis

安全性の結果：

投与別で最も高頻度に報告された有害事象は、MDZ_{IV} 投与下では浮動性めまい（16.7%）、血管穿刺部位出血（11.1%）及び血管穿刺部位疼痛（11.1%）であり、TAF 投与下では接触性皮膚炎（11.1%）、TAF + MDZ_{IV} 投与下では注入部位疼痛（11.1%）であった。有害事象の大半は重症度が Grade 1 であり、「一般・全身障害および投与部位の状態」の SOC に属するものであった。治験薬又は治験手順に関連ありと判断された有害事象を発現した被験者は少数であった。関連ありとされた有害事象はすべて Grade 1 であり、MDZ_{IV} 又は TAF + MDZ_{IV} 投与下で発現した。Grade 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は報告されなかった。本試験中に妊娠や死亡は認められなかった。本試験中に 2 例の被験者で Grade 1 以上の臨床検査値異常がみられた。1 例で Grade 1 の重炭酸塩減少と Grade 3 の尿中血陽性（月経中と確認された）が認められ、1 例の女性被験者で Grade 1 の尿中血陽性が認められた。これらの Grade 1 以上の臨床検査値異常はいずれも有害事象として報告されなかった。バイタルサインにベースラインからの臨床的に重要な変化はなかった。

結論

- MDZ（経口又は IV）と TAF の併用投与後と MDZ 単独投与後を比較した結果、MDZ 曝露量に臨床的に重要な差は認められず、TAF の反復投与は、全身循環到達前又は全身循環到達後でも、*in vivo* で CYP3A を阻害又は誘導しないことが示された。
- TAF の単独投与及び MDZ（経口又は IV）との併用投与の忍容性は良好であり、有害事象及び臨床検査値異常はほとんど認められず、Grade 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象並びに有害事象による試験中止はなかった。

13　GS-US-120-1554 試験

（参考資料：第 5.3.3.4.4 項）

本試験は、健康被験者を対象としてテノホビル アラフェナミドと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、反復投与試験であった。

試験の概要を表 2.7.6.13 - 1 に示す。

表 2.7.6.13 - 1　GS-US-120-1554 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-120-1554
試験の標題	健康被験者を対象にテノホビル アラフェナミドと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
開発の相	第 1 相
目的	GS-US-120-1554 試験は、テノホビル アラフェナミド（TAF）とリルピビリン（RPV）の薬物動態（PK）及び薬物相互作用の可能性を評価するために実施した。 本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • 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。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • TAF の代謝物であるテノホビル（TFV）の PK に対する RPV の影響を評価する。 • TAF 及び RPV を併用投与及び単独投与時の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は、健康成人被験者を対象に TAF と RPV の PK 及び薬物相互作用の可能性を評価するオープンラベル、固定順序、ランダム化、2 コホート、2 期、反復投与、単施設、第 1 相試験であった。被験者は 2 つの投与コホートのいずれか 1 つに 1 : 1 の比率でランダム割付けされた。本試験では 34 例（各コホート 17 例）を登録し、評価可能な被験者として 30 例（各コホート 15 例）を確保することとした。以下の治験薬を投与した。 • 投与 A：TAF 25 mg、朝食後に 1 日 1 回経口投与 • 投与 B：RPV 25 mg、朝食後に 1 日 1 回経口投与 • 投与 C：TAF 25 mg + RPV 25 mg、朝食後に 1 日 1 回経口投与 **Days 1-14** / **Days 15-28** **Cohort 1**：Treatment A / Treatment C **Cohort 2**：Treatment B / Treatment C スクリーニング及び Day −1 の手順後、適格例を Day 29 の PK 及び安全性評価が完了するまで入院させた。治験薬最終投与後 7 ± 2 日に電話によるフォローアップをすることとした。

診断及び主な選択基準	被験者は、18～45 歳の健康な男性及び妊婦又は授乳婦以外の女性で、体格指数（BMI）が 19～30 kg/m^2、心電図が正常又は臨床的に重要な心電図所見がなく、推算クレアチニンクリアランス［Cockcroft-Gault 式による推算糸球体ろ過率（$eGFR_{CG}$）］が 70 mL/min 以上で、重大な病歴がなく、全身状態が良好であると治験薬投与前 28 日以内に実施したスクリーニング評価で治験担当医師が判断した者とした。
被験者数（計画時及び解析時）	計画時： コホート 1：17 例（評価可能例 15 例） コホート 2：17 例（評価可能例 15 例） 解析時： • 安全性解析対象集団：コホート 1：17 例、コホート 2：17 例 • PK 解析対象集団：コホート 1：17 例、コホート 2：16 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	• 投与 A：TAF 25 mg、朝食後に 1 日 1 回経口投与（TAF ロット番号：[redacted]） • 投与 B：RPV 25 mg、朝食後に 1 日 1 回経口投与（RPV ロット番号：[redacted]） • 投与 C：TAF 25 mg + RPV 25 mg、朝食後に 1 日 1 回経口投与（TAF ロット番号：[redacted]、RPV ロット番号：[redacted]）
対照治療、用量、用法及びロット番号	なし
投与期間	28 日間
評価基準	有効性：有効性解析は実施していない。 薬物動態：以下の時点で集中的な PK 検体採取を行った。 投与 A（TAF 25 mg）： • 分析対象 TAF（Day 14）：投与前、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5、6 及び 8 時間 • 分析対象 TFV（Day 14）：投与前、投与後 2、3、4、5、6、8、12、16 及び 24 時間（Day 15 の投与前に採取） 投与 B（RPV 25 mg）： • 分析対象 RPV（Day 14）：投与前、投与後 2、3、4、4.5、5、6、8、12、16 及び 24 時間（DAY 15 の投与前に採取） 投与 C（TAF 25 mg + RPV 25 mg）： • 分析対象 TAF（Day 28）：投与前、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5、6 及び 8 時間 • 分析対象 TFV（Day 28）：投与前、投与後 2、3、4、5、6、8、12、16 及び 24 時間 • 分析対象 RPV（Day 28）：投与前、投与後 2、3、4、4.5、5、6、8、12、16 及び 24 時間 両コホートとも、Day 2、11、12、13、16、25、26 及び 27 の朝の投与前にトラフ（投与前）血漿 PK 検体を採取した。早期中止時点（該当する場合）でも単回の血漿 PK 検体を採取した。 各分析対象（TAF、TFV、RPV）について、血漿中 RPV、TAF 及び TFV 濃度並びに以下の PK パラメータを評価した（該当する場合）。 C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、C_{tau}、λ_z、AUC_{tau}、AUC_{last}、$t_{1/2}$、V_z/F 及び CLss/F

	安全性:ベースライン及び試験中の種々の時点の 12 誘導心電図及び臨床検査、バイタルサイン測定を含む定期的な身体的検査並びに有害事象及び併用薬使用の記録により安全性を評価した。
解析方法	有効性：有効性解析は実施していない。 薬物動態:各分析対象の PK パラメータについて、記述統計を用いて要約した。さらに、各被験者の PK パラメータデータの幾何平均、95% CI 並びに自然対数変換値の平均及び標準偏差（SD）を提示した。各分析対象及び投与対について統計学的比較を行った。混合効果モデルを用いたパラメトリック分散分析を PK パラメータの自然対数変換値に適用した。解析対象の投与対間で、各 PK パラメータの幾何平均比について両側 90% CI を求めた。本試験は探索的であるため、変化なしとする範囲については明示しなかった。 安全性：有害事象及び Grade 1 以上の臨床検査値異常の発現率について、記述統計を用いて要約した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 17.1 を用いて読み替えた。
実施医療機関	米国の単施設
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の主要評価項目の最終観察日） 201[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び被験者背景：

被験者 34 例をコホート 1（TAF-TAF + RPV）に 17 例、コホート 2（RPV-TAF + RPV）に 17 例にランダム割付けし、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 例は治験薬投与を終了する前に同意を撤回した。被験者の大半は男性（21 例、61.8%）で、白人（70.6%）、ヒスパニック系又はラテンアメリカ系民族（82.4%）であった。ベースライン時の年齢の中央値は 35 歳（範囲 20～45 歳）で、BMI の中央値［第一四分位（Q1）、第三四分位（Q3）］は 26.9（24.3、29.0） kg/m^2、$eGFR_{CG}$ の中央値（Q1、Q3）は 115.9（105.1、133.5） mL/min、$eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ cysC}$ の中央値（Q1、Q3）は 124.9（121.4、128.9） mL/min/1.73 m^2 であった。

有効性の結果：

有効性解析は実施していない。

薬物動態の結果：

TAF 単独、RPV 単独又は TAF + RPV 併用投与後の TAF、TFV 及び RPV の定常状態の血漿中 PK パラメータを以下の表に示す。

TAF PK Parameter, Mean (%CV)	**TAF+RPV (N = 32)**	**TAF (N = 17)**	**GLSM Ratio (%)**	**90% CI**
AUC_{tau} (h*ng/mL)	335.6 (29.9)	307.6 (18.4)	101.43	93.93, 109.52
AUC_{last} (h*ng/mL)	334.1 (30.0)	306.3 (18.4)	101.31	93.77, 109.46
C_{max} (ng/mL)	242.8 (38.2)	238.2 (25.5)	101.26	84.23, 121.73
TFV PK Parameter, Mean (%CV)	**TAF+RPV (N = 32)**	**TAF (N = 17)**	**GLSM Ratio (%)**	**90% CI**
AUC_{tau} (h*ng/mL)	267.6 (16.9)	237.9 (14.0)	110.66	107.32, 114.11
C_{max} (ng/mL)	16.5 (35.9)	14.4 (12.9)	112.27	102.19, 123.33
C_{tau} (ng/mL)	9.4 (17.4)	7.9 (16.9)	117.72	112.85, 122.80

RPV PK Parameter Mean (%CV)	TAF+RPV (N = 32)	RPV (N = 16)	GLSM Ratio (%)	90% CI
AUC_{tau} (h*ng/mL)	3052.2 (31.6)	3264.7 (34.3)	101.27	96.42, 106.36
C_{max} (ng/mL)	202.6 (31.0)	227.3 (35.3)	92.91	87.44, 98.72
C_{tau} (ng/mL)	123.4 (37.7)	122.2 (40.1)	112.77	103.58, 122.77

Source：m5.3.3.4.4 CSR Study Synopsis

安全性の結果：

有害事象は RPV 単独投与後に 2/17 例（11.8%）、TAF + RPV 投与後に 5/33 例（15.2%）で報告された。TAF 単独投与後に有害事象が認められた被験者はいなかった。複数例に認められた有害事象は頭痛のみであった。本試験中に死亡や重篤な有害事象は報告されなかった。治験薬の中止に至った有害事象はコホート 2（RPV-TAF + RPV）に割り付けられた 1 例に報告された Grade 2 の肝酵素上昇のみであり、治験担当医師により治験薬（RPV）と関連ありと判断されたのは本事象のみであった。Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は認められず、すべての有害事象の重症度は Grade 1 又は 2 であった。

臨床検査では Grade 3 の異常が 4 例に、Grade 4 の異常が 1 例に認められた。被験者 1 例に Grade 3 の AST 異常及び Grade 4 の ALT 異常が認められ、それらは 14 日間の RPV 反復投与後に発現し、Day 15 の TAF + RPV の投与後も異常値は継続した。なお、この被験者は Day 14 に発現した Grade 2 の肝酵素上昇の有害事象による治験薬の投与中止例として報告されている。女性被験者 3 例にディップスティック検査で Grade 3 の尿潜血がみられたが、全員が検査時に月経中であったことが確認された。他の臨床検査値の異常はすべて Grade 1 又は 2 であった。

いずれの治験薬投与期においても、腎臓関連の臨床検査パラメータ（血清クレアチニン、$eGFR_{CG}$、$eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ cysC}$、血清リン酸塩）にベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。

本試験中にバイタルサインの臨床的に重要な変化は認められなかった。本試験中に妊娠は認められなかった。

結論

- TAF 25 mg 及び RPV 25 mg の反復投与後の TAF、TFV 又は RPV 曝露量に臨床的に重要な変化はなく、TAF と RPV を併用投与する際に、いずれの薬剤についても用量調節は不要と考えられた。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。

14　GS-US-292-0110 試験

（参考資料：第 5.3.3.4.5 項）

本試験は、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を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であった。

試験の概要を表 2.7.6.14 - 1 に示す。

表 2.7.6.14 - 1　GS-US-292-0110：試験の概要

試験番号	GS-US-292-0110
試験の標題	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を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
開発の相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • 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）を含む単一錠剤レジメン（STR）を投与した場合のテノホビル アラフェナミド（TAF）の薬物動態（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。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • E/C/F/TAF を含む STR を投与した場合のテノホビル（TFV）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。 • 食後及び空腹時に E/C/F/TAF STR を投与した場合の安全性を評価する。
試験デザイン	本試験は、TAF 及び TFV の PK を、E/C/F/TAF を含む STR の一部として空腹時及び 2 つの異なる食事条件（高カロリー／高脂肪食及び低カロリー／低脂肪食）下で食後投与し評価する、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、単施設、3 群、3 期、6 投与順、クロスオーバー試験であった。15 日間の投与期（Day 1、8 及び 15 に血液検体を連続採取）及び 14 日間のフォローアップ期を設けた。Day −1 から Day 17 の PK 及び安全性の評価完了まで被験者を治験実施医療機関に入院させた。
診断及び主な選択基準	被験者の適格基準は、男性及び妊婦又は授乳婦以外の女性で、体格指数（BMI）が 19～30 kg/m^2、重大な病歴がないこと、腎機能が正常なこと並びに全身状態が良好なことであった。これらは、予定した初回投与前 28 日以内に実施したスクリーニング時の評価で治験担当医師が判断した。
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：42 例（評価可能例として 36 例） 解析時：43 例（安全性解析対象集団）、42 例（PK 解析対象集団）

被験薬、用量、用法及びロット番号	• エルビテグラビル（EVG）150 mg／コビシスタット（COBI）150 mg／エムトリシタビン（FTC）200 mg／テノホビル アラフェナミド（TAF）10 mg を含む STR を朝食（低カロリー／低脂肪食：約 400 kcal、脂肪分約 20%）後に経口投与 • EVG 150 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/TAF 10 mg を含む STR を朝食（高カロリー／高脂肪食：約 800 kcal、脂肪分約 50%）後に経口投与 ロット番号：[redacted]
対照治療、用量、用法及びロット番号	• EVG 150 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/TAF 10 mg を含む STR を朝の空腹時に経口投与 ロット番号：[redacted]
投与期間	各被験者の試験期間は、スクリーニングを除いて約 29 日間であった。治験薬は、Day 1、8 及び 15 に投与した。
評価基準	有効性：本報告では、有効性の評価は実施していない。 薬物動態：TAF 及び TFV について、次の血漿中 PK パラメータを算出した：C_{max}、T_{max}、λ_z、C_{last}、T_{last}、$t_{1/2}$、AUC_{last}、AUC_{inf}、$\%AUC_{exp}$、V_z/F、CL/F。 テノホビル二リン酸（TFV-DP）の長期安定性試験のために、投与 B で 10 例について投与後の 1 回の時点で末梢血単核球（PBMC）を採取した。各被験者の PBMC 濃度を一覧表にした。 安全性：安全性は、本試験中の複数の時点で実施した臨床検査の評価、バイタルサインを含む定期的な身体的検査及び有害事象の記録により評価した。
解析方法	有効性：本報告では、有効性の評価は実施していない。 薬物動態：PK パラメータ（TAF 及び TFV の C_{max}、T_{max}、λ_z、C_{last}、T_{last}、$t_{1/2}$、AUC_{last}、AUC_{inf}、$\%AUC_{exp}$、V_z/F 及び CL/F）はノンコンパートメント法により算出して一覧表を作成し、記述統計量を用いて投与別に一覧に要約した。さらに、PK 解析対象集団を用いて、自然対数変換した PK パラメータ（TAF 及び TFV の AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max}）にクロスオーバーデザインに適切な混合効果モデルを用いたパラメトリック分散分析（ANOVA）を適用した。TAF 及び TFV の AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} の幾何平均比（被験投与 vs 対照投与）について、両側 90%信頼区間（CI）を算出した。2 つの被験投与をそれぞれ対照投与と比較した。対照投与（E/C/F/TAF を含む STR を空腹時に投与）に対する被験投与（E/C/F/TAF を含む STR を低カロリー／低脂肪食又は高カロリー／高脂肪食下で投与）の幾何平均比の 90% CI が 80%～125%の範囲外であれば、PK パラメータに対する食事の影響があると結論した。 症例数が計 36 例（各投与順 6 例）とすることで、対照投与に対する被験投与の幾何平均比の 90% CI が 80%～125%の範囲内である場合に、各 PK パラメータ（TAF 及び TFV の AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} など）に対する食事の影響がないと判定する力が 80%以上となる。 安全性：有害事象及び Grade 1 以上の臨床検査値異常の発現率について記述統計を用いて要約した。
実施医療機関	米国の単施設

試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）

結果

被験者の内訳及び被験者背景：

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、それ以降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 種類の投与をすべて受けた。

ほとんどの被験者が男性（69.8%）及び白人（51.2%）であった。年齢中央値は 34 歳（範囲 21～45 歳）であった。

有効性の結果：

本報告では、有効性の評価は実施していない。

薬物動態の結果：

E/C/F/TAF を食後投与したとき、TAF の総曝露量に影響はみられなかったが、C_{max} の減少及び T_{max} の延長が認められた。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、TAF の AUC_{last} の幾何最小二乗平均（GLSM）比は、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／低脂肪食下及び高カロリー／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、食後投与における TAF C_{max} の約 35%の低下は、低カロリー／低脂肪食下又は高カロリー／高脂肪食下のいずれの投与においても T_{max} 中央値の 0.50 時間から 1.00 時間への遅延を伴った。

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)

CI = confidence interval, GLSM = geometric least-squares mean, HC/HF = high-calorie/high-fat; LF = low-fat

GLSMs were obtained using a mixed-effects model.

Source: m5.3.3.4.5 CSR Study Synopsis

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、E/C/F/TAF を低カロリー／低脂肪食下及び高カロリー／高脂肪食下で投与したとき、それぞれ 114%（90% CI : 108%～119%）及び 113%（90% CI : 107%～118%）であった。同じく、食後投与では、食事条件にかかわらず、C_{max} の減少（約 15%）がみられ、T_{max} 中央値の延長（0.75 時間から 1.50 時間へ）を伴っていた。

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)

CI = confidence interval, GLSM = geometric least-squares mean, HC/HF = high-calorie/high-fat; LF = low-fat
GLSMs were obtained using a mixed-effects model.
Source: m5.3.3.4.5 CSR Study Synopsis

E/C/F/TAF を食後投与した場合の TAF 及び TFV の PK パラメータのこれらのわずかな変化（空腹時との比較において）は、臨床的に重要ではないと考えられた。

安全性の結果：

本試験中に重篤な有害事象、死亡、妊娠はみられず、有害事象のために試験を中止した被験者もいなかった。

少なくとも 1 件の試験治療下で発現した有害事象が、低カロリー／低脂肪食下で E/C/F/TAF を投与後に 3 例（7.0%）、高カロリー／高脂肪食下で E/C/F/TAF を投与後に 2 例（4.8%）及び E/C/F/TAF の空腹時投与後に 2 例（4.8%）で報告された。すべての有害事象の重症度は Grade 1 又は 2 であり、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

いずれの投与でも血液学的及び生化学的パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。本治験中にバイタルサイン又は心電図所見に臨床的に重要な変化はみられなかった。

結論

食事の影響に関する本第 1 相試験の結論は以下のとおりであった。

- 薬物動態：E/C/F/TAF を食後投与した場合の TAF 及び TFV の PK パラメータのわずかな変化（空腹時との比較）は、臨床的に重要ではないと考えられた。TAF は食事にかかわらず投与可能で、これらの所見は、TAF のすべての投与時に外挿可能である。
- 安全性：43 例の健康被験者を対象に、E/C/F/TAF を含む STR を空腹時及び 2 種類の食事条件（低カロリー／低脂肪食及び高カロリー／高脂肪食）下で単回投与した場合の忍容性はおおむね良好であった。

15　GS-US-292-1316 試験

（参考資料：第 5.3.3.4.6 項）

本試験は、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、固定順序試験であった。

試験の概要を表 2.7.6.15 - 1 に示す。

表 2.7.6.15 - 1　GS-US-292-1316：試験の概要

試験番号	GS-US-292-1316
試験の標題	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
開発の相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • 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）の配合錠とセルトラリン（SER）を併用投与した場合と、E/C/F/TAF 又は SER を単独投与した場合とを比較して、エルビテグラビル（EVG）、テノホビル アラフェナミド（TAF）及び SER の薬物動態（PK）を評価する。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • E/C/F/TAF 及び SER を併用投与した場合と E/C/F/TAF 又は SER を単独投与した場合とを比較して、コビシスタット（COBI）、エムトリシタビン（FTC）及びテノホビル（TFV）の PK を評価する。 • E/C/F/TAF 又は SER を単独投与した場合及び E/C/F/TAF と SER を併用投与した場合の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は、健康成人被験者 20 例を対象に E/C/F/TAF 及び SER の PK 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、3 期、固定順序、単一施設試験であった。本試験は、評価可能例を 18 例確保するために被験者 20 例を登録する計画であった。 スクリーニング及び Day −1 の手順完了後に適格となった被験者を登録した。以下の治験薬を投与した。 • 投与期 A：SER 50 mg 錠を朝食後に 1 回経口投与 • 投与期 B：E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg 錠を 12 日間朝食後に 1 回経口投与 • 投与期 C：SER 50 mg 錠 1 回 ＋ E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg 錠 1 回を朝食後に経口投与 Day −1 から Day 15 の朝まで被験者を治験実施医療機関に入院させた。フォローアップのため、治験薬最終投与後 7 日目に被験者への電話連絡を行った。

診断及び主な選択基準	18～45 歳の健康な男性及び妊婦又は授乳婦以外の女性（構成比をほぼ同一とした）で、体格指数（BMI）が 19～30 kg/m^2、心電図が正常で、クレアチニンクリアランスが 90 mL/min 以上（Cockcroft-Gault 式で算出）、重大な病歴がなく、全身状態が良好な者。これらは治験薬の予定された初回投与日前 28 日以内に実施したスクリーニング評価で治験担当医師が判断した。
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：20 例（評価可能例：18 例） 解析時：20 例（安全性解析対象集団）、19 例（EVG の PK 解析対象集団）、19 例（COBI の PK 解析対象集団）、19 例（FTC の PK 解析対象集団）、19 例（TAF の PK 解析対象集団）、19 例（TFV の PK 解析対象集団）、20 例（SER の PK 解析対象集団）
被験薬、用量、用法及びロット番号	• 投与期 C：SER 50 mg 錠 1 回 ＋E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg 錠 1 回（SER ロット番号：[redacted]、E/C/F/TAF ロット番号：[redacted]）を朝食後に経口投与
対照治療、用量、用法及びロット番号	• 投与期 A：SER 50 mg 錠（ロット番号：[redacted]）1 回を朝食後に経口投与 • 投与期 B：E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg 錠（ロット番号：[redacted]）1 回を 12 日間朝食後に経口投与
投与期間	各被験者の試験期間は、スクリーニング期間を除いて約 21 日間であった。治験薬は Day 1 から 14 まで投与した。
評価基準	薬物動態：EVG、COBI、FTC、TAF、TFV、及び SER の PK 解析用の血漿検体を集中的に Day 1、13、14 の以下の投与前及び投与後の時点で採取した：0（投与前）、投与後 5 分、15 分、0.5、0.75、1、1.5、2、3、3.5、4、5、6、8、12、16 及び 24 時間。 PK 解析用の血液検体は、早期中止来院（該当する場合）時にも採取し、必要に応じて解析することとした。 EVG、COBI、FTC、TAF、TFV 及び SER の血漿中濃度を測定し、PK を評価した。 Day 13 には、末梢血単核球（PBMC）測定用の追加血液検体を治験薬投与の 2 時間後に採取した。この検体は、PBMC 中のテノホビル二リン酸（TFV-DP）の長期安定性試験のために使用した。TFV-DP の PK を探索的に検討する可能性があるが、本報告には含めていない。 安全性：安全性は、Day −1 及び本試験中の各時点で実施した臨床検査の評価、バイタルサインを含む定期的な身体的検査並びに有害事象及び併用薬の記録によって評価した。また、Day −1 及び早期中止時に 12 誘導心電図測定を実施した。
解析方法	薬物動態：EVG、COBI、FTC、TAF、TFV 及び SER の血漿中濃度並びに PK パラメータは、記述統計量を用いて投与期別に要約した。さらに、自然対数変換した関連 PK パラメータ（EVG、COBI、FTC 及び TFV の AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau}；TAF の AUC_{last} 及び C_{max}；SER の AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max}）に対して分散分析モデルを適用した。EVG、COBI、FTC、TAF、TFV 及び SER の関連 PK パラメータについて、検討する投与対間での幾何最小二乗平均（GLSM）比の両側 90%信頼区間（CI）を算出した。 安全性：有害事象及び Grade 1 以上の臨床検査値異常の発現率について記述統計量を用いて要約した。
実施医療機関	米国の単施設

試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び被験者背景：

被験者 20 例が登録され、SER（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 + SER（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。

登録された 20 例のうち、12 例（60%）が男性、8 例（40%）が女性で、平均年齢は 35 歳（範囲 23～44 歳）であった。大半の被験者が白人［18 例（90%)］であり、ヒスパニック系／ラテン系民族［18 例（90%)］であった。ベースライン時の BMI の平均値（標準偏差）は、26.1（2.47） kg/m^2 であった。

薬物動態の結果：

E/C/F/TAF 及び SER の単独投与又は併用投与後の EVG、COBI、FTC、TAF、TFV 及び SER の主要な PK パラメータの平均値及びパーセント変動係数（%CV）に加え、統計解析の結果を以下に要約する。

	Mean (%CV) by Treatment		GLSM Ratio (%)	90% CI (%)
EVG PK Parameter	**E/C/F/TAF+SER (Test) (N = 19)**	**E/C/F/TAF (Reference) (N = 19)**		
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	**E/C/F/TAF+SER (Test) (N = 19)**	**E/C/F/TAF (Reference) (N = 19)**		
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	**E/C/F/TAF+SER (Test) (N = 19)**	**E/C/F/TAF (Reference) (N = 19)**		
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)
TAF PK Parameter	**E/C/F/TAF+SER (Test) (N = 19)**	**E/C/F/TAF (Reference) (N = 19)**		
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	E/C/F/TAF+SER (Test) (N = 19)	E/C/F/TAF (Reference) (N = 19)		
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)
SER PK Parameter	**E/C/F/TAF+SER (Test) (N = 19)**	**SER (Reference) (N = 20)**		
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)

Source: m5.3.3.4.6 CSR Study Synopsis

E/C/F/TAF 及び SER の併用投与後の EVG、COBI、FTC、TAF、TFV 又は SER の PK には、E/C/F/TAF 又は SER を単独投与した場合と比較して臨床的に重要な変化はみられなかった。EVG、COBI、FTC、TAF、TFV、及び SER の関連 PK パラメータの 90% CI は、治験実施計画書で PK の変化なしと規定した 70%～143%の範囲内であったことから、E/C/F/TAF を SER と併用投与した場合でもシトクロム P450 媒介性の薬物相互作用はないことが示唆された。全体として、E/C/F/TAF 及び／又は SER 投与後のすべての分析物の曝露量は、過去のデータと一致していた。これらの試験結果に基づくと、E/C/F/TAF と SER を併用投与する際に用量調節の必要はないと考えられる。

安全性の結果：

本試験中に重篤な有害事象、死亡、妊娠は認められず、有害事象のために本試験を中止した被験者もいなかった。1 例が有害事象のために同意を撤回した。

有害事象が 1 件以上報告された被験者の割合は、SER 単独の単回投与後で 10.0%（2/20 例）、E/C/F/TAF 投与中で 15.0%（3/20 例）、E/C/F/TAF + SER の単回投与後で 31.6%（6/19 例）であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象は、SER 単独の単回投与後で 5.0%（1/20 例）、E/C/F/TAF 投与中で 5.0%（1/20 例）、E/C/F/TAF + SER の単回投与後で 26.3%（5/19 例）に報告された。有害事象はすべて Grade 1 であった。

本試験中に血液学的検査又は生化学検査パラメータのベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。

結論

- E/C/F/TAF と SER との併用投与では、臨床的に重要な薬物相互作用は認められなかった。
- E/C/F/TAF と SER との併用投与では、SER の PK に影響はみられなかった。
- E/C/F/TAF と SER との併用投与では、EVG、COBI、FTC、TAF 又は TFV の PK に影響はみられなかった。
- 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 SER との併用投与時に用量調節の必要はないと考えられた。

16　GS-US-311-0101 試験

（参考資料：第 5.3.3.4.7 項）

本試験は、エムトリシタビン（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 相試験であった。

試験の概要を表 2.7.6.16 - 1 に示す。

表 2.7.6.16 - 1　GS-US-311-0101 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-311-0101
試験の標題	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
開発の相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • GS-7340、テノホビル（TFV）及びエムトリシタビン（FTC）の薬物動態を FTC/GS-7340 200/40 mg 配合錠（FDC）及びエファビレンツ（EFV）600 mg を 1 日 1 回同時併用投与と FTC/GS-7340 FDC を単独投与で比較する（コホート 1）。 • GS-7340、TFV、FTC、コビシスタット（COBI）及びダルナビル（DRV）の薬物動態を FTC/GS-7340 200/25 mg FDC 及び COBI でブーストした DRV（DRV/co：DRV 800 mg + COBI 150 mg）を 1 日 1 回同時併用投与した場合とこれらの薬剤を単独投与した場合で比較する（コホート 2 及び 3）。 • GS-7340、TFV 及び COBI の薬物動態を GS-7340 8 mg 及び COBI 150 mg を 1 日 1 回同時併用投与した場合と GS-7340 8 mg を単独投与した場合で比較する（コホート 4）。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • FTC/GS-7340 FDC の安全性を単独投与した場合及び EFV と併用投与した場合で評価する（コホート 1）。 • EFV の薬物動態を FTC/GS-7340 FDC と同時併用投与して評価する（コホート 1）。 • FTC/GS-7340 FDC 及び DRV/co の安全性をそれぞれの単独投与と併用投与で評価する（コホート 2 及び 3）。 • GS-7340 の安全性を単独投与した場合及び COBI と併用投与した場合で評価する（コホート 4）。

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は、健康被験者を対象として、1 日 1 回投与する FTC/GS-7340 FDC と EFV 又は DRV/co 間及び GS-7340 単剤と COBI 間の薬物相互作用の可能性を評価するようデザインされたオープンラベル、クロスオーバー、非ランダム化、複数コホート、単施設、反復投与試験であった。スクリーニング及びベースライン（Day 0）の手順完了後に適格となった被験者を各コホート（コホート 1、2、3 又は 4）に男女の分布がほぼ均一となるように割り付けた。本試験では、次のように治験薬を投与した。

<table>
<tr><td>コホート 1</td><td>Day 1～12：投与 A、FTC 200 mg 及び GS-7340 40 mg を含む経口配合錠を 1 日 1 回朝の空腹時に投与</td><td>Day 13～26：投与 B、FTC 200 mg 及び GS-7340 40 mg を含む経口配合錠に加えて EFV 600 mg 経口錠を 1 日 1 回朝の空腹時に投与</td></tr>
<tr><td>コホート 2</td><td>Day 1～12：投与 C、FTC 200 mg 及び GS-7340 25 mg を含む経口配合錠を 1 日 1 回朝食後に投与</td><td>Day 13～22：投与 D、FTC 200 mg 及び GS-7340 25 mg を含む経口配合錠に加えて DRV/co 2 × 400/1 × 150 mg 経口錠を 1 日 1 回朝食後に投与</td></tr>
<tr><td>コホート 3</td><td>Day 1～10：投与 E、DRV/co 2 × 400/1 × 150 mg 経口錠を 1 日 1 回朝食後に投与</td><td>Day 11～22：投与 F、FTC 200 mg 及び GS-7340 25 mg を含む経口配合錠に加えて DRV/co 2 × 400/1 × 150 mg 経口錠を 1 日 1 回朝食後に投与</td></tr>
<tr><td>コホート 4</td><td>Day 1～12 : 投与 G、GS-7340 単剤 8 mg を含む経口錠を 1 日 1 回朝食後に投与</td><td>Day 13～22：投与 H、GS-7340 単剤 8 mg を含む経口錠に加えて COBI 150 mg 経口錠を 1 日 1 回朝食後に投与</td></tr>
</table>

コホート 1：治験薬は毎日朝のほぼ同じ時刻に絶食下（8 時間以上、水以外は飲食しない）で 240 mL の水で服用するものとした。薬物動態（PK）の評価日（Day 12 及び 26）には、治験薬投与後 4 時間の PK 用採血を終えるまで食物摂取を制限した。治験薬服用に用いた 240 mL の水を除いて、投与の 1 時間前から 2 時間後まで飲水も制限した。被験者は投与後 4 時間の採血が終了した後に食事（標準的な昼食）を摂取した。

コホート 2、3 及び 4：治験薬は毎日ほぼ同じ時刻に標準的な食事後 5 分以内に 240 mL の水で服用するものとした。PK の評価日（コホート 2 及び 4 : Day 1、12、13 及び 22；コホート 3：Day 10 及び 22）には、前夜からの絶食（8 時間以上、水以外は飲食しない）後に、朝食後（食後 5 分以内）に治験薬を服用するものとした。標準的な食事が提供された後、治験薬投与後 4 時間の PK 用採血を終えるまで食物摂取を制限した。治験薬服用に用いた 240 mL の水を除いて、投与の 1 時間前から 2 時間後まで飲水も制限した。被験者は投与後 4 時間の採血が終了した後に食事を摂取した。</td></tr>
<tr><td>診断及び主な選択基準</td><td>適格被験者は、18～45 歳の男性及び妊婦又は授乳婦以外の女性で、体格指数（BMI）が 19～30 kg/m^2、心電図検査（ECG）で PR 及び Fridericia の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）が正常であること、クレアチニンクリアランス（CLcr）が 80 mL/min 以上（Cockcroft-Gault 式で算出）、重大な病歴がないこと、全身状態が良好な者とした。これらは予定した治験薬の初回投与前 28 日以内に実施したスクリーニング評価で治験担当医師が判断した。</td></tr>
</table>

被験者数(計画時及び解析時)	計画時：　　解析時： コホート 1：n = 12　　コホート 1：n = 12 コホート 2：n = 12　　コホート 2：n = 12 コホート 3：n = 14　　コホート 3：n = 14 コホート 4：n = 12　　コホート 4：n = 12
被験薬、用量、用法及びロット番号	投与 B：FTC 200 mg 及び GS-7340 40 mg を含む経口配合錠（ロット番号 [redacted]）に加え、EFV 600 mg 経口錠（ロット番号 [redacted]）を 1 日 1 回朝の空腹時に投与（コホート 1） 投与 D：FTC 200 mg 及び GS-7340 25 mg を含む経口配合錠（ロット番号 [redacted]）に加え、DRV/co 2 × 400/1 × 150 mg 経口錠（ロット番号 [redacted]）を 1 日 1 回朝食後に投与（コホート 2） 投与 F：FTC 200 mg 及び GS-7340 25 mg を含む経口配合錠（ロット番号 [redacted]）に加え、DRV/co 2 × 400/1 × 150 mg 経口錠（ロット番号 [redacted]）を 1 日 1 回朝食後に投与（コホート 3） 投与 H：GS-7340 単剤 8 mg を含む経口錠（ロット番号 [redacted]）に加え、COBI 150 mg 経口錠（ロット番号 [redacted]）を 1 日 1 回朝食後に投与（コホート 4）
対照治療、用量、用法及びロット番号	投与 A：FTC 200 mg 及び GS-7340 40 mg を含む経口配合錠（ロット番号 [redacted]）を 1 日 1 回朝の空腹時に投与（コホート 1） 投与 C：FTC 200 mg 及び GS-7340 25 mg を含む経口配合錠（ロット番号 [redacted]）を 1 日 1 回朝食後に投与（コホート 2） 投与 E：DRV/co 2 × 400/1 × 150 mg 経口錠（ロット番号 [redacted]）を 1 日 1 回朝食後に投与（コホート 3） 投与 G：GS-7340 単剤 8 mg を含む経口錠（ロット番号 [redacted]）を 1 日 1 回朝食後に投与（コホート 4）
投与期間	• コホート 1：26 日間 • コホート 2、3 及び 4：22 日間
評価基準	薬物動態：TFV、GS-7340、FTC、DRV、EFV 及び COBI について次の血漿中 PK パラメータを算出した：C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、C_{tau}、AUC_{tau}、λ_z 及び $T_{1/2}$（λ_z 及び $T_{1/2}$ に関連するパラメータは、信頼性をもって推定できると考えられる分析物について算出した）。 安全性：安全性は、心電図、ベースライン時及び本試験中の複数の時点で実施した臨床検査の評価、バイタルサインを含む定期的な身体的検査並びに有害事象の記録により評価した。

解析方法	薬物動態：各分析物の濃度及び PK パラメータは、記述統計量を用いて投与別に要約した。解析対象の各分析物について、PK パラメータ（AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau}）の自然対数変換値に混合効果モデルを用いたパラメトリック（正規理論）分散分析（ANOVA）を適用した。解析対象の分析物に関する 3 つの PK パラメータ（AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau}）の投与間の幾何平均比について 90%信頼区間（CI）を算出した。予想される幾何平均比を 1.0 とした場合、評価可能例が計 42 例（コホート 1、2 及び 4 で n = 10、コホート 3 で n = 12）あれば、TFV と DRV が C_{max}、AUC_{tau}、C_{tau} に関して薬物相互作用がないと結論付ける値（70%～143%）の範囲内であることを示す検出力が 90%以上となる。 安全性：治験薬初回投与日から治験薬最終投与後 30 日までに収集したすべての安全性データは被験者別に一覧表を作成し、記述統計量を用いて投与別に要約した（該当する場合）。
実施医療機関	米国の単施設
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び被験者背景：

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しなかった。コホート 1（投与順 AB）の 1 例は投与 B（FTC/GS-7340 200/40 mg + EFV 600 mg）の 1 回の投与を受けた後、Day 14 に Grade 2 の不安のため本試験を中止した。コホート 2（投与順 CD）の 1 例は投与 C（FTC/GS-7340 200/25 mg）で 6 回の投与を受けた後、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、予定どおりに両方の治験薬投与を受けた。

登録した 50 例のうち、29 例（58.0%）が男性で、40 例（80.0%）が白人、10 例（20.0%）が黒人であった。被験者の 94%はヒスパニック系／ラテン系であった。平均年齢は 35 歳（範囲：21～45 歳）で BMI の平均値は 26.5 kg/m^2（範囲：20.4～31.0 kg/m^2）、推算糸球体ろ過率（eGFR）の平均値は 130.8 mL/min（範囲：87.2～190.7 mL/min）であった。

有効性の結果：

該当なし。本試験では、有効性の評価を実施していない。

薬物動態の結果：

被験薬及び対照薬投与後の GS-7340、TFV、COBI、FTC 及び DRV の主要な曝露パラメータについて、PK の結果をコホート別に下表に要約する。

GS-7340 PK Parameter	**Test Mean (%CV)**	**Reference Mean (%CV)**	**GLSM Ratio (Test/Reference) (%)**	**90% Confidence Interval**
Cohort 1: FTC/GS-7340 200/40 mg + EFV (Test) vs FTC/GS-7340 200/40 mg (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: FTC/GS-7340 200/25 + DRV/co (Test) vs FTC/GS-7340 200/25 mg (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: GS-7340 8 mg + COBI (Test) vs GS-7340 8 mg (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)

TFV PK Parameter	Test Mean (%CV)	Reference Mean (%CV)	GLSM Ratio (Test/Reference) (%)	90% Confidence Interval
Cohort 1: FTC/GS-7340 200/40 mg + EFV (Test) vs FTC/GS-7340 200/40 mg (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·h/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: FTC/GS-7340 200/25 + DRV/co (Test) vs FTC/GS-7340 200/25 mg (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: GS-7340 8 mg + COBI (Test) vs GS-7340 8 mg (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)

COBI PK Parameter	Test Mean (%CV)	Reference Mean	GLSM Ratio (Test/Reference) (%)	90% Confidence Interval
Cohort 3: FTC/GS-7340 200/25 mg + DRV/co (Test) vs DRV/co (Reference), (N =				
AUC_{tau} (ng·h/mL)	11,786.9 (21.9)	10,797.0 (18.6)	108.63	(102.75, 114.85)
C_{max} (ng·h/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)

FTC PK Parameter	Test Mean (%CV)	Reference Mean (%CV)	GLSM Ratio (Test/Reference) (%)	90% Confidence Interval
Cohort 1: **FTC/GS-7340 200/40 mg + EFV (Test)** **vs FTC/GS-7340 200/40 mg (Reference), (N = 11)**				
AUC_{tau} (ng·h/mL)	10,339.5 (16.8)	11,251.2 (14.7)	91.63	(87.38,
C_{max} (ng·h/mL)	2344.7 (22.5)	2643.7 (26.7)	89.66	(81.30,
C_{tau} (ng/mL)	59.5 (20.6)	64.7 (20.1)	91.94	(86.05,
Cohort 2: **FTC/GS-7340 200/25 + DRV/co (Test)** **vs FTC/GS-7340 200/25 mg (Reference), (N = 11)**				
AUC_{tau} (ng·h/mL)	12,308.7 (20.1)	9861.8 (16.9)	124.17	(117.26,
C_{max} (ng·h/mL)	2268.9 (20.6)	2023.7 (24.1)	112.74	(102.27,
C_{tau} (ng/mL)	90.1 (21.9)	68.2 (14.6)	130.81	(123.95,

DRV PK Parameter	Test Mean (%CV)	Reference Mean (%CV)	GLSM Ratio (Test/Reference) (%)	90% Confidence Interval
Cohort 3: **FTC/GS-7340 200/25 mg + DRV/co** **(Test) vs DRV/co (Reference), (N =**				
AUC_{tau} (ng·h/mL)	115,736.3 (31.2)	116,150.0 (28.3)	99.11	(91.54,
C_{max} (ng·h/mL)	10,215.2 (21.2)	10,023.8 (22.8)	102.25	(95.61,
C_{tau} (ng/mL)	2401.0 (56.1)	2380.0 (41.6)	96.81	(81.51,

CV = coefficient of variation; GLSM = geometric least squares means
Note: DRV/co was administered as DRV 800 mg (two 400 mg tablets) plus COBI 150 mg tablet.
Source: m5.3.3.4.7 CSR Study Synopsis

コホート 1 では、FTC/GS-7340 FDC（200/40 mg） + EFV（600 mg）投与後の FTC/GS-7340 FDC 単独投与後に対する GS-7340 の AUC_{last} 並びに TFV の AUC_{tau} 及び C_{tau} の幾何最小二乗平均（GLSM）比とその 90% CI は、治験実施計画書に規定した相互作用なしの範囲内であった。しかし、GS-7340 の C_{max} 及び TFV の C_{max} の 90% CI の下限値は、規定した範囲の下限の 70%よりわずかに低かった。GS-7340 40 mg 投与後（及び GS-7340 25 mg 投与後も予想される）EFV 存在下で確認された GS-7340 曝露量は、強力な抗ウイルス活性を有する曝露量の範囲（GS-US-120-1101 試験及び GS-US-120-0104 試験）内であり、この変化は臨床的に重要ではないと判断された。一方で GS-7340 40 mg 又は 25 mg 投与後に EFV の存在下で確認された TFV 曝露量は、TDF 300 mg 投与後と比較して循環血中 TFV の大幅な減少となる。FTC の GLSM 比及び 90% CI は、治験実施計画書に規定した相互作用なしの範囲内であった。EFV の曝露量は、過去のデータと同程度であった。以上から、EFV と FTC/GS-7340 FDC との間に臨床的に重要な薬物相互作用は認められなかった。

コホート 2 では、FTC/GS-7340 FDC（200/25 mg） + DRV/co（800/150 mg）投与後の FTC/GS-7340 FDC 単独投与に対する GS-7340 及び FTC の GLSM 比及び 90% CI は、相互作用なしの範囲内であった。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、本試験のコホート 4（GS-7340 8 mg + COBI 150 mg vs GS-7340 8 mg のみ）及び GS-US-292-0101 試験の EVG/COBI/FTC/GS-7340 単一錠剤レジメン（STR）で GS-7340 25 mg 単剤との比較で確認された高

い TFV 曝露量と一致していた。DRV/co との反復併用投与で GS-7340 曝露量に変化がみられずに TFV 曝露量が増加したことは、P 糖蛋白（P-gp）に対する阻害性／誘導性の複合作用が、GS-7340 の吸収に影響を及ぼしていることを示唆している。DRV/co + FTC/GS-7340 FDC の単回投与後の GS-7340 曝露量（AUC_{last} 及び C_{max}）が FTC/GS-7340 FDC のみの単回投与と比較して増加したことから、阻害性薬物相互作用の存在により、単回投与後の GS-7340 のバイオアベイラビリティが増加し、反復投与後にその作用が減弱したことが示唆される。DRV/co との反復併用投与後の GS-7340 曝露量が GS-7340 単独投与と同程度であったことは、DRV の P-gp に対する誘導作用に起因する可能性がある。

コホート 3 では、DRV/co（800/150 mg） + FTC/GS-7340 FDC（200/25 mg）投与後の DRV/co 単独投与に対する DRV 及び COBI の GLSM 比及び 90% CI は、相互作用なしの範囲内であった。より厳格な生物学的同等性の範囲基準である 80%～125%を当てはめても、COBI の C_{tau}（125.06%）が上限をわずかに上回っていた以外、DRV 及び COBI のいずれも基準を満たしていた。GS-7340 及び TFV の曝露量は、コホート 2 で DRV/co（800/150 mg） + FTC/GS-7340 FDC（200/25 mg）として投与した場合と同程度であった。COBI 及び FTC の曝露量は、先行試験（GS-US-236-0101 試験及び GS-US-236-0110 試験）から得られた過去データと一致していた。

コホート 4 では、GS-7340（8 mg）単剤 + COBI（150 mg）の同時併用投与後の GS-7340 単独投与に対する GS-7340 及び TFV の GLSM 比及び 90% CI は、相互作用なしの範囲上限を上回っていた。GS-7340 の AUC_{last} 及び C_{max}（それぞれ 265.06%及び 283.31%）並びに TFV の AUC_{tau} 及び C_{max}（それぞれ 330.88%及び 334.09%）の GLSM 比は、GS-US-292-0101 試験で EVG/COBI/FTC/GS-7340 の STR で確認された GS-7340 単剤と比較して高い GS-7340 及び TFV の曝露量と一致していたことから、P-gp 介在性の GS-7340 の腸分泌の阻害によると考えられる COBI による相互作用の存在が示唆された。COBI 曝露量は、過去に（GS-US-216-0112 試験及び GS-US-216-0124 試験で）確認された範囲内であった。

安全性の結果：

組み入れられた 50 例のうち、48 例が計画された両方の投与順で治験薬を投与され、本試験を完了した。中止に至ったコホート 1 の 1 例は、投与 A（FTC/GS-7340 200/40 mg）の全 12 回の 1 日 1 回投与を計画どおり受け、投与 B（FTC/GS-7340 200/40 mg + EFV 600 mg）の投与を 1 回受けた。中止に至ったコホート 2 のもう 1 例は、投与 C（FTC/GS-7340 200/25 mg）の 1 日 1 回投与を 6 回のみ受けた。

全体として、試験治療下で発現した有害事象は DRV/co 800/150 mg の投与期（コホート 3：有害事象の報告なし）を除く各投与期に少なくとも 1 例から報告された。有害事象の重症度はすべて Grade 1 又は 2 であった。Grade 2 の有害事象は、消化不良（投与 B で 1/12 例）、嘔吐（投与 B で 1/12 例）、大腸菌性尿路感染（投与 B で 2/12 例）、関節膿瘍（投与 C で 1/12 例）、肉離れ（投与 G で 1/12 例）及び不安（投与 B で 1/12 例）であった。

本試験中に Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、死亡はみられなかった。治験薬と関連のある有害事象は、投与 B（FTC/GS-7340 200/40 mg + EFV 600 mg）の 1 例で報告され、内訳は不安、洞性頻脈、血圧上昇、潮紅、頭痛及び全身性そう痒症であった。

2 例が有害事象のために治験薬投与を中止した。1 例は 36 歳白人女性で、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された Grade 2 の不安［Day 13（投与 B の Day 1）に発現］のために投与 B を Day 14 に中止した。本被験者は、洞性頻脈、眼刺激、悪心、血圧上昇、間欠性頭痛、潮紅、間欠性嘔吐、全身性そう痒症、間欠性消化不良及び大腿部変色の有害事象を併発していた［間欠性嘔吐及び間欠性消化不良（いずれも中等度）以外はすべて治験担当医師により軽度と判断された］。Day 12 の投与 A［FTC/GS-7340 FDC（200/40 mg）］の最終投与後の最大曝露量は、GS-7340 が 0.25 時間後で 282.1 ng/mL、TFV が 0.75 時間後で 35.1 ng/mL、FTC が 0.5 時間後で 3300.0 ng/mL であった。本被験者は Day 13 に投与 B［FTC/GS-7340 FDC（200/40 mg） + EFV（600 mg）］を 1 回受けて、Day 14 に試験を中止した。本被験者について、Day 26 の EFV 濃度は評価していない。別の 1 例は 35 歳黒人男性で、治験薬と関連のない Grade 2 の関節膿瘍のために投与 C の Day 7 に試験を中止した。本被験者から関連する病歴の報告はなかった。

試験治療下で発現した臨床検査値異常は、1 件を除いてすべて Grade 1 又は 2 であった。最も高頻度に報告された臨床検査値異常（投与期で 2 例以上に発現）は、アラニン・アミノトランスフェ

ラーゼ増加（Grade 1）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 1）、高血糖（Grade 1）、低血糖症（Grade 1～2）、ヘモグロビン減少（Grade 1～2）、血清アミラーゼ（Grade 1）、低ナトリウム血症（Grade 1）、高カリウム血症（Grade 1）、低尿酸血症（Grade 1）及び血尿（Grade 1～3）であった。これらの臨床検査値異常は本試験中に高頻度で報告されたが、これらの臨床検査パラメータの平均値及び中央値について、本試験中のいずれの投与期にもベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。

31 歳の女性 1 例に弧発性の Grade 3 の血尿が投与 D（FTC/GS-7340 200/25 mg + DRV/co 800/150 mg）でみられた。少なくとも 1 例に認められた Grade 2 の臨床検査値異常は、低血糖症［投与 E（DRV/co）で 1/14 例、投与 G（GS-7340 8 mg）で 2/12 例］、貧血（投与 D/F で 1/25 例）及び血尿［投与 C（FTC/GS-7340 200/25 mg）で 2/12 例、投与 D/F（FTC/GS-7340 200/25 mg + DRV/co 800/150 mg）で 2/25 例、投与 G（GS-7340 8 mg）で 1/12 例］であった。

腎機能関連の臨床検査パラメータ（血清クレアチニン、CLcr 又は血清リン酸塩）に、ベースラインからの臨床的に重要な変化はいずれの投与期にも認められなかった。試験治療下で発現した Grade 1 以上の血清クレアチニン、血清リン酸塩又は尿中ブドウ糖の異常は、いずれの投与期のいずれの被験者にも報告されなかった。Grade 1 の尿中蛋白の臨床検査値異常が投与 A（FTC/GS-7340 200/40 mg）の 1 例に報告された。

臨床検査値、バイタルサイン、身体的検査又は心電図所見にベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。本試験中に妊娠はみられなかった。

結論

本試験の全般的な結論は以下のとおりである。

- FTC/GS-7340 FDC + EFV の投与後、FTC、TFV、GS-7340 又は EFV の曝露量に FTC/GS-7340 FDC 単独投与と比較して臨床的に重要な変化は認められなかった。これらのデータに基づき、FTC/GS-7340 FDC 又は GS-7340 単剤と EFV とを併用する際に用量調節の必要はないことが結論される。
- FTC/GS-7340 FDC + DRV/co の投与後の GS-7340 及び FTC の曝露量は FTC/GS-7340 FDC 単独投与と同程度であったが、TFV 曝露量は大幅に高かった。
- FTC/GS-7340 FDC + DRV/co の投与後の DRV 及び COBI の曝露量は、COBI でブーストした DRV の単独投与と同程度であった。
- GS-7340 + COBI の投与後の GS-7340 及び TFV の曝露量は GS-7340 単独投与と比較して大幅に高く、COBI の曝露量は過去のデータの範囲内であった。
- 本試験で、FTC/GS-7340 FDC を単独又は EFV もしくは DRV/co と併用で反復投与した場合の忍容性は良好であった。1 件の治験薬と関連のある有害事象の不安により試験の中止に至った。本有害事象は、FTC/GS-7340 200/40 mg + EFV 600 mg の初回投与後に発現した。EFV では中枢神経系関連の副作用がみられることが知られている。また、GS-7340 8 mg を単独又は COBI 150 mg との同時併用で反復投与した場合の忍容性は良好であった。

17　GS-US-311-1386 試験

（参考資料：第 5.3.3.4.8 項）

本試験は、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であった。

本試験の概要を表 2.7.6.17 - 1 に示す。

表 2.7.6.17 - 1　GS-US-311-1386 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-311-1386
試験の標題	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
開発の相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった、 • エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド（F/TAF）配合錠を投与したときのテノホビル アラフェナミド（TAF）の薬物動態（PK）に対する食事の影響を評価する。 • F/TAF 配合錠を投与したときのエムトリシタビン（FTC）の PK に対する食事の影響を評価する。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • 食後及び空腹時投与したときの F/TAF 配合錠の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は、食事の影響を評価するランダム化、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った。スクリーニング及び Day −1 の評価後に適格であった被験者を 2 つの投与順序（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（空腹時投与）：F/TAF（200/25 mg）配合錠を朝空腹時に単回経口投与 • 投与 B（食後投与）：F/TAF（200/25 mg）配合錠を朝食後に単回経口投与 Day −1 から Day 14 の朝まで被験者を治験実施医療機関に入院させた。 Day 22 ± 2 日に被験者に電話によるフォローアップを実施した。
診断及び主な選択基準	18～45 歳の健康な男性及び妊婦又は授乳婦以外の女性で、体格指数（BMI）が 19～32 kg/m^2、Cockcroft-Gault 式による推算糸球体ろ過率（$eGFR_{CG}$）が 70 mL/min 以上の者
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：40 例（評価可能 36 例） ランダム割付け：40 例（投与順序 A/B 20 例、投与順序 B/A 20 例） 解析時：40 例（安全性解析対象集団並びに TAF 及び FTC の PK 解析対象集団）
治験薬、用量、用法及びロット番号	F/TAF （200/25 mg）配合錠を一晩絶食後の朝食後に経口投与（投与 B） ロット番号：[redacted]

対照治療、用量、用法及びロット番号	F/TAF 200/25 mg 配合錠（FTC 200 mg/TAF 25 mg）を一晩絶食後の朝の空腹時に経口投与（投与 A） ロット番号：[redacted]
投与期間	治験薬は Day 1 及び Day 8 の 2 回、単回投与した。各被験者の試験期間は、フォローアップを含めて（スクリーニングを除いて）約 23 日間であった。
評価基準	有効性：本試験では、有効性解析を実施していない。 PK：Day 1 及び Day 8 の投与に対し、以下の時点で PK 解析用の経時的血液検体を採取した：0（投与前）、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36、48、72、96、120 及び 144 時間。FTC 及び TAF について以下の血漿中 PK パラメータを算出した：C_{max}、T_{max}、λ_z、C_{last}、T_{last}、$t_{1/2}$、AUC_{last}、AUC_{inf}、$\%AUC_{exp}$、V_z/F 及び CL/F PK 解析用の血液検体は、解析する可能性に備え、早期中止来院時（該当する場合）にも採取した。 安全性：安全性は、有害事象、併用薬、臨床検査、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図及び身体検査により評価した。
解析方法	有効性：本試験では、有効性解析を実施していない。 PK：血漿中濃度及び PK パラメータは一覧化し、記述統計量を用いて投与別に要約した。PK パラメータは、ノンコンパートメント法により算出した。TAF 及び FTC について、自然対数変換した PK パラメータ AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} に対し、投与、順序、期間を固定効果とし、順序内の被験者を変量効果とした混合効果モデルによるパラメトリック分散分析（ANOVA）を適用した。TAF 及び FTC の AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均（GLSM）比（被験治療 vs 対照治療）に対する両側 90%信頼区間（CI）を算出した。被験治療（F/TAF 食後投与）を対照治療（F/TAF 空腹時投与）と比較した。主要評価項目は、TAF 及び FTC の PK パラメータ AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max} 及び T_{max} とした。 安全性：安全性データは、記述統計量を用いて要約した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 17.0 を用いて読み替えた。
実施医療機関	米国の単施設
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び被験者背景：

被験者計 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 例は空腹時 F/TAF（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。

安全性解析対象集団の被験者は大半が男性（60.0%、24 例）であった。年齢の中央値は 28 歳（範囲：20～45 歳）であった。また、大半の被験者が白人（72.5%）で、非ヒスパニック系／ラテン系（97.5%）であった。ベースライン時の BMI の中央値［第一四分位（Q1）、第三四分位（Q3）］は、26.5（24.1、27.8）kg/m^2 で、$eGFR_{CG}$ の中央値（Q1、Q3）は、121.8（108.5、132.5）mL/min であった。

有効性の結果：

本試験では有効性解析を実施しなかった。

薬物動態の結果：

TAF 及び FTC の血漿中 PK パラメータの AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} に加え、空腹時及び高カロリー、高脂肪食摂食下での F/TAF 投与後のこれらのパラメータの統計比較を以下に示す。食後投与の TAF の AUC_{inf} 及び AUC_{last} は、空腹時に投与したときと比較してそれぞれ 75%及び 77%増加した。食後投与の TAF の C_{max} は、空腹時投与と比較して 15%減少し、それに伴い T_{max} 中央値が延長した（空腹時投与の 0.50 時間から食後投与では 1.00 時間に増加）。食後投与の FTC の AUC_{inf} 及び AUC_{last} は、空腹時投与と比較して 9%減少し、FTC の C_{max} は 27%減少し、さらに T_{max} 中央値の延長も認められた（空腹時投与の 1.00 時間から食後投与では 2.00 時間に増加）。

	GLSMs by Treatment			
	Test Treatment B (F/TAF Fed) (N = 38)	**Reference Treatment A (F/TAF Fasted) (N = 40)**	**GLSM Ratio (Test/Reference) (%)**	**90% CI (%)**
TAF PK Parameter				
AUC_{inf} (h•ng/mL)	234.86[a]	133.91	175.38	(163.93, 187.63)
AUC_{last} (h•ng/mL)	234.02	132.53	176.57	(166.19, 187.60)
C_{max} (ng/mL)	180.00	212.94	84.53	(74.92, 95.37)
FTC PK Parameter				
AUC_{inf} (h•ng/mL)	9114.01	10,002.77	91.11	(88.84, 93.44)
AUC_{last} (h•ng/mL)	8901.52	9758.42	91.22	(88.90, 93.60)
C_{max} (ng/mL)	1513.12	2058.61	73.50	(69.26, 78.00)

a N = 33; AUC_{inf} could not be calculated in 5 subjects for analyte TAF with Treatment B.
Source: m5.3.3.4.8 CSR Study Synopsis

安全性の結果：

有害事象が認められた被験者の割合は、F/TAF 空腹時投与で 30.0%（12/40 例）、F/TAF 食後投与で 26.3%（10/38 例）であった。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は、それぞれ 20.0%（8 例）及び 18.4%（7 例）に発現した。

高頻度に発現した有害事象は、悪心及び頭痛［いずれも F/TAF 空腹時投与で 7.5%（3 例）及び F/TAF 食後投与で 5.3%（2 例）に発現］、悪寒［F/TAF 食後投与で 5.3%（2 例）に発現］であった。

1 例の被験者が好中球減少症の有害事象により治験薬の投与を中止した。Day 1 の F/TAF 空腹時投与後、好中球数は Day 3 に Grade 1 に減少し、Day 4 及び Day 5 ではさらに Grade 3 まで減少した。その後、Day 6～8 では Grade 2 の状態が持続し、Day 9 に正常範囲内へと回復した。治験担当医師は、本有害事象を治験薬と関連ありと判断した。

本試験中に死亡例は認められなかった。被験者 1 例に F/TAF 空腹時投与後に妊娠が確認され、治験薬投与が中止された。この被験者は、投与約 2 週間後に自然流産した。本事象は重篤な有害事象であり、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。

大多数の有害事象は Grade 1（軽度）であった。最大の重症度が Grade 2（中等度）であった有害

事象は、F/TAF 空腹時投与で 7.5%（3 例に 4 件）、F/TAF 食後投与で 2.6%（1 例に 1 件）に報告され、いずれの事象も治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。2 例に Grade 3（重度）の有害事象（好中球減少症及び自然流産）が報告され、いずれも F/TAF 空腹時投与で発現し治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。

本試験中に臨床検査値、バイタルサイン、体重に臨床的に重要な変化は認められなかった。

結論

本試験の全体的な結論は以下のとおりである。

- F/TAF 配合錠（200/25 mg）の食後投与では、TAF の総曝露量（AUC_{inf}）は、空腹時投与と比較して 75%増加した。GS-US-120-0104 試験で TAF は広範な曝露量範囲で強力な抗ウイルス活性を示すことが確立されていることに加え、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）の臨床開発プログラムでの安全性及び有効性［予測される個々の定常状態での AUC の平均値（95% CI、%CV）は 206.4 h·ng/mL（55.6～526.1 h·ng/mL、71.8%）］から、食後及び空腹時に F/TAF を投与したときに観察された TAF の PK の差は臨床的に重要ではないことが示唆されている。
- F/TAF（200/25 mg）配合錠の食後投与での FTC の総曝露量（AUC_{inf}）は、空腹時投与と比較して 9%減少した。この結果は、過去の試験（FTC-111 試験）の所見と一致しており、FTC は食事の影響を考慮せず投与できるという現在の推奨事項を裏付けている。
- 本試験で F/TAF 配合錠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。
- 全体として、食後投与で認められる TAF 又は FTC の曝露量の差は、有効性又は安全性における臨床的に重要な差をもたらさないと予想され、したがって、F/TAF は食事に関係なく投与可能であると考える。

18　GS-US-311-1388 試験

（参考資料：第 5.3.3.4.9 項）

本試験は、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、薬物動態試験であった。

試験の概要を表 2.7.6.18 - 1 に示す。

表 2.7.6.18 - 1　GS-US-311-1388 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-311-1388
試験の標題	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
開発の相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • コビシスタットでブーストしたアタザナビル（ATV＋COBI）がテノホビル アラフェナミド（TAF）及びその主要代謝物テノホビル（TFV）の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。 • ATV＋COBI がエムトリシタビン（FTC ; F）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。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • F/TAF 及び ATV＋COBI の併用投与及び単独投与時の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は、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する第 1 相、オープンラベル、固定順序、単施設、3 期クロスオーバー試験であった。治験薬は、一晩絶食した後の朝食後に経口投与した。スクリーニング及び Day −1 の後、適格な被験者に次の治験薬を投与した。 • 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 スクリーニング及び Day −1 の手順後、適格な被験者を Day −1 から Day 22 の評価終了まで治験実施医療機関に入院させた。Day 28 ± 2 日（治験薬最終投与後 7 ± 2 日）に被験者に電話連絡を行い、退院後に発現した有害事象及び併用薬に関する情報を収集した。
診断及び主な選択基準	適格な被験者は、健康な男女（妊婦又は授乳婦を除く）で、体格指数（BMI）が 19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下であり、年齢が 18 歳以上 45 歳以下、12 誘導心電図（ECG）及び腎機能が正常で、重大な病歴がなく、全身の健康状態が良好な者とした。
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：評価可能例 18 例を得るため 20 例を組み入れることとした。 解析時：

	• 登録されたすべての被験者集団：20 例 • TAF、TFV、FTC、ATV 及び COBI の PK 解析対象集団：20 例 • 安全性解析対象集団：20 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	ATV + COBI + F/TAF： ATV（300 mg 錠 1 日 1 回）+ COBI（150 mg 錠 1 日 1 回）+ F/TAF 200/10 mg 配合錠 1 日 1 回（配合錠 ; FTC 200 mg/TAF 10 mg）を朝食後に併用経口投与（投与 B）。 ロット番号：[redacted]（F/TAF）、[redacted]（ATV）、[redacted]（COBI）
対照治療、用量、用法及びロット番号	F/TAF： F/TAF 200/10 mg 配合錠 1 日 1 回（FTC 200 mg/TAF 10 mg）を朝食後に経口投与（投与 A）。 ロット番号：[redacted]（F/TAF） ATV + COBI： ATV（300 mg 錠 1 日 1 回）+ COBI（150 mg 錠 1 日 1 回）を朝食後に併用経口投与（投与 C）。 ロット番号：[redacted]（ATV）、[redacted]（COBI）
投与期間	治験薬は、Day 1～7 に F/TAF（200/10 mg）を 1 日 1 回、Day 8～14 に ATV（300 mg）+ COBI（150 mg）+ F/TAF（200/10 mg）を 1 日 1 回、Day 15～21 に ATV（300 mg）+ COBI（150 mg）を 1 日 1 回投与した。各被験者の試験期間は、電話によるフォローアップも含めて約 28 日間であった（スクリーニングを除く）。
評価基準	薬物動態：朝の治験薬投与後の次の時点に血液検体を採取した。 • Day 1～6：0 時間（投与前） • Day 7：0（投与前）、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間 • Day 9～13：0 時間（投与前） • Day 14：0（投与前）、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間 • Day 16～20：0 時間（投与前） • Day 21：0（投与前）、投与後 1、1.5、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間 Day 8 及び 15 の投与前に、24 時間の集中的な血漿中 PK 解析用検体を採取した。 TAF、TFV、FTC、ATV 及び COBI（該当する場合）の血漿中濃度を測定し、PK を評価した。すべての分析物について、次の血漿中 PK パラメータを算出した：C_{max}、T_{max}、C_{tau}、V_{ss}/F、CL/F、AUC_{tau}、$t_{1/2}$。 早期中止来院時（該当する場合）にも PK 解析用血液検体を採取し、解析することとした。 安全性：安全性は、試験期間中の複数の測定時点における臨床検査、身体的検査（バイタルサインを含む）及び心電図と有害事象の記録により評価した。

解析方法	薬物動態：各分析物の血漿中濃度及び PK パラメータを投与別に一覧表にし、必要に応じて記述統計量（例数、算術平均、幾何平均、パーセント変動係数、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を用いて要約した。 被験治療及び比較した対照治療の最小二乗幾何平均（GLSM）比に対する両側 90%信頼区間（CI）を算出した。 安全性 : 有害事象データを被験者別に一覧表にした。試験治療下で発現した有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象について、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）現行版を用いて、投与別、器官別大分類別及び基本語別に要約した。各被験者の臨床検査結果を一覧表にした。特定の臨床検査値について、検査結果と投与前値からの変化を規定来院時の投与別に要約した。試験治療下で発現した臨床検査異常の発現率を投与別に要約した。 バイタルサインデータを投与別に要約した。
実施医療機関	米国の単施設
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び被験者背景：

計 20 例をスクリーニングし、試験に組み入れ、治験薬を少なくとも 1 回投与した。20 例全例（100%）を TAF、TFV、FTV、ATV 及び COBI の各 PK 解析対象集団に含めた。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、1 例（5.0%）が追跡不能となった。

安全性解析対象集団の被験者の大半（60.0%、12 例）は男性であった。年齢の中央値は 35 歳（範囲：23～44 歳）であった。被験者の大半は白人（65.0%）であり、ヒスパニック系又はラテン系（60.0%）であった。ベースライン時、BMI の中央値［第一四分位（Q1）、第三四分位（Q3）］は 25.4（24.5、28.1）kg/m^2、クレアチニンクリアランスの中央値（Q1、Q3）は 112.5（99.2、123.6）mL/min であった。

有効性の結果：

本報告では、有効性の評価は実施していない。

薬物動態／薬力学の結果：

F/TAF 単独投与後及び ATV + COBI と F/TAF 併用投与後の TAF、TFV 及び FTC に関する主要な PK パラメータの比較及び解析結果を以下に要約する。

PK Parameter	GLSMs by Treatment		%GLSM Ratio (90% CI)
	Test: ATV+COBI+F/TAF (N = 20)	Reference: F/TAF (N = 20)	
TAF			
AUC_{last} (h•ng/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} (h•ng/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} (h•ng/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
Source: m5.3.3.4.9 CSR Study Synopsis

F/TAF 単独投与と比較して、F/TAF + ATV + COBI では TAF の曝露量（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 の曝露量（AUC_{tau}）が 248%、TFV の C_{tau} が 273%増加した。これらの差は予測されたものであり、P 糖蛋白阻害薬が TAF 曝露量に影響を及ぼし、その結果として代謝物 TFV も影響を受けることに一致していた。F/TAF と ATV + COBI の併用投与は FTC の PK には顕著な影響を及ぼさなかった。

ATV + COBI 単独投与後及び ATV + COBI と 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解析結果を以下に要約する。

PK Parameter	GLSMs by Treatment		%GLSM Ratio (90% CI)
	Test: ATV+COBI+F/TAF (N = 20)	Reference: ATV+COBI (N = 20)	
ATV			
AUC_{tau} (h•ng/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} (h•ng/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)

Source: m5.3.3.4.9 CSR Study Synopsis

ATV + COBI と F/TAF の併用投与は、ATV 及び COBI の PK に顕著な影響は及ぼさなかった。

安全性の結果：

有害事象は、F/TAF（投与 A）群の 1 例（5.0%）、ATV + COBI + F/TAF（投与 B）群の 6 例（30%）及び ATV + COBI（投与 C）群の 4 例（20.0%）から報告された。治験担当医師によって治験薬と関連ありと判断された有害事象は、F/TAF（投与 A）群の 1 例（5.0%）、ATV + COBI + F/TAF（投与 B）群の 5 例（25%）及び ATV + COBI（投与 C）群の 3 例（15.0%）から報告された。

F/TAF（投与 A）群で報告された有害事象は便秘であった（5.0%、1 例）。ATV + COBI + F/TAF（投与 B）群の有害事象は、黄疸眼、腹部膨満、麦粒腫、体内異物、斑状皮疹、皮膚炎（各 5.0%、1 例）、便秘及び頭痛（各 10.0%、2 例）であった。ATV + COBI（投与 C）群では、眼乾燥、舌炎、非心臓性胸痛、振戦、斑状皮疹、多汗症及びそう痒性皮疹（各 5.0%、1 例）が報告された。麦粒腫、体内異物及び非心臓性胸痛を除き、これら 3 群の有害事象はすべて、治験担当医師によって治験薬と関連ありと判断された。

大部分の有害事象は Grade 1（軽度）であった。最大重症度が Grade 2（中等度）の有害事象は、F/TAF（投与 A）群の 0 例、ATV + COBI + F/TAF（投与 B）群の 20 例中 3 例（15.0%）、ATV + COBI（投与 C）群の 20 例中 1 例（5.0%）から報告された。

ATV + COBI + F/TAF（投与 B）群における Grade 2 の有害事象は、麦粒腫、頭痛、皮膚炎及び斑状皮疹であった。ATV + COBI（投与 C）群における Grade 2 の有害事象は、斑状皮疹及びそう痒性皮疹であった。

有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。本試験中に死亡は報告されなかった。本試験中に妊娠は報告されなかった。本試験中に、中止に至った有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

全体として、Grade を問わない臨床検査値異常は、F/TAF（投与 A）群の 9 例（45.0%）、ATV + COBI + F/TAF（投与 B）群の 20 例（100%）、ATV + COBI（投与 C）群の 20 例（100%）から報告された。

高ビリルビン血症は、ATV + COBI + F/TAF（投与 B）群の 20 例（100%）、ATV + COBI（投与 C）群の 19 例（95.0%）で報告された。UGT1A1 の競合阻害は、ATV の投与を受けた被験者の多くにみられた可逆的な無症候性の高ビリルビン血症と関連していた。COBI でブーストした ATV の投与を受けた被験者［ATV + COBI + F/TAF（投与 B）群と ATV + COBI（投与 C）群］では、Grade 4（> 5 × ULN）に達することもある ATV に関連した高ビリルビン血症の発現が予測された。

予測された高ビリルビン血症の発現以外では、4 件の Grade 3 の毒性が治験薬投与期間中に報告された。同一の被験者 1 例で、F/TAF（投与 A）中に Grade 3 の LDL コレステロール上昇、ATV + COBI（投与 C）中に LDL コレステロール及びコレステロールの上昇が認められた。別の 1 例（4[redacted]歳女性、被験者番号 09191-1020）では ATV + COBI + F/TAF（投与 B）中に Grade 3 の血尿が認められたが、この被験者は Day −1、F/TAF（投与 A）中及び ATV + COBI（投与 C）中では血尿は陰性であった。

本試験中の血清クレアチニン、血清リン酸塩などの腎機能パラメータに、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。$eGFR_{CG}$ 値の解析では、Day 7/8 の投与前からの平均変化量（SD）は、F/TAF（投与 A）で−3.6（9.75）、ATV + COBI + F/TAF（投与 B）で−9.9（11.14）、ATV + COBI（投与 C）で−6.5（11.40）であった。ATV + COBI + F/TAF（投与 B）及び ATV + COBI（投与 C）における eGFR の変化は COBI 投与の既知の作用に一致しており、臨床的に重要とは判断されなかった。

試験期間中、バイタルサイン及び体重に、臨床的に重要な変化は認められなかった。

その他：

本試験では、その他のアウトカム指標は評価しなかった。

結論

GS-US-311-1388 試験の結論は以下のとおりである。

- 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 の併用投与により TAF 及び TFV の曝露量が増加したが、これは予測されたものであり、P 糖蛋白阻害薬が TAF 及び結果として代謝物 TFV に及ぼす影響に一致していた。
- F/TAF と ATV + COBI を単独及び併用投与した場合の忍容性は概して良好であった。

19　GS-US-311-1790 試験

（参考資料：第 5.3.3.4.10 項）

本試験は、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、薬物相互作用試験であった。

試験の概要を表 2.7.6.19 - 1 に示す。

表 2.7.6.19 - 1　GS-US-311-1790 試験：試験の概要

<table>
<tr><td>試験番号</td><td>GS-US-311-1790</td></tr>
<tr><td>試験の標題</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</td></tr>
<tr><td>開発の相</td><td>第 1 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>本試験の主要目的は以下のとおりであった。
• エムトリシタビン（FTC、F）／テノホビル アラフェナミド（TAF）200/25 mg の配合錠として投与したときの 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（NGM）／エチニルエストラジオール（EE）（Ortho Tri-Cyclen® Lo）の薬物動態（PK）に及ぼす影響を確認する。
本試験の副次的目的は以下のとおりであった。
• 代表的なホルモン避妊薬である NGM/EE（Ortho Tri-Cyclen Lo）と併用投与したときの、F/TAF 配合錠又は GS-9883 の投与の安全性及び忍容性を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は、F/TAF 配合錠として投与したときの FTC 及び TAF 又は GS-9883 が、代表的なホルモン避妊薬（Ortho Tri-Cyclen Lo、OC）の PK に及ぼす影響を判定する、第 1 相、ランダム化、オープンラベル、単施設、固定順序、反復投与、複数コホート試験であった。スクリーニング及び Study Day Lead-in（導入期：L）−1 の手順後、適格被験者を 2 つのコホートのいずれか一方にランダム割付し、Study Day L1 に以下の投与を開始した。

コホート 1：
<table>
<tr><th></th><th>Part A</th><th colspan="3">Part B</th></tr>
<tr><th></th><th>Lead-in</th><th>Cycle 1</th><th colspan="2">Cycle 2</th></tr>
<tr><th>Study Day</th><th>L1-L28</th><th>1-28</th><th>29-42</th><th>43-56</th></tr>
<tr><th>Cycle Day</th><th>1-28</th><th>1-28</th><th>1-14</th><th>15-28</th></tr>
<tr><td>OC [a]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>F/TAF 200/25 mg[a]</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
</table>
[a] Administered once daily in the morning with food
Source: m5.3.3.4.10 CSR Study Synopsis</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
コホート 2：
<table>
<tr><th></th><th>Part A</th><th colspan="3">Part B</th></tr>
<tr><th></th><th>Lead-in</th><th>Cycle 1</th><th colspan="2">Cycle 2</th></tr>
<tr><td>Study Day</td><td>L1-L28</td><td>1-28</td><td>29-42</td><td>43-56</td></tr>
<tr><td>Cycle Day</td><td>1-28</td><td>1-28</td><td>1-14</td><td>15-28</td></tr>
<tr><td>OC [a]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>GS-9883 75 mg[a]</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
</table>
[a] Administered once daily in the morning with food
Source: m5.3.3.4.10 CSR Study Synopsis

導入期（パート A）は、投与スケジュールを同期させるために用いた。
被験者を、パート A では Study Day L−1 から Study Day L1 の評価終了まで、パート B のサイクル 1 では Study Day L28 の朝の投与後から Study Day 15 の評価終了まで、パート B のサイクル 2 では Study Day 28 の朝の投与後から Study Day 43 の評価終了まで治験実施医療機関に入院させた。
Study Day L14、21 及び 49 に、被験者を治験実施医療機関へ再来院させ、観察下で投与を行った。被験者は、Study Day 56 に院内でのフォローアップ及び観察下での投与のために治験実施医療機関へ再来院した。OC の最終投与 10～14 日後に電話によるフォローアップを実施した。
</td></tr>
<tr><td>診断及び主な選択基準</td><td>適格被験者は健康な、妊娠中又は授乳中でない、非喫煙者で、閉経前の 18 歳以上 45 歳以下の女性で、体格指数（BMI）が 19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、Cockcroft-Gault 式による推算糸球体ろ過率（$eGFR_{CG}$）が 90 mL/min 以上である者とした。
また、適格被験者は OC を 3 サイクルにわたって投与されることに同意し、かつ、Ortho Tri Cyclen Lo の現行の米国添付文書（USPI）に記載されている禁忌のいずれも該当しない者とした。</td></tr>
<tr><td>被験者数（計画時及び解析時）</td><td>計画時：32 例（各コホート 16 例を組み入れ、評価可能例 12 例を確保する）。
解析時：
• ランダム化解析対象集団：各コホート 16 例
• 安全性解析対象集団：各コホート 16 例
• PK 解析対象集団［NGM、ノルエルゲストロミン（NGMN）、ノルゲストレル（NG）、EE］：
— コホート 1、15 例
— コホート 2、16 例
• PK 解析対象集団［FTC、TAF、テノホビル（TFV）］：コホート 1、14 例
• PK 解析対象集団（GS-9883）：コホート 2、15 例
• 薬物動態解析対象集団［黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、プロゲステロン）：
— コホート 1、15 例
— コホート 2、16 例</td></tr>
<tr><td>被験薬、用量、用法及びロット番号</td><td>F/TAF+OC：F/TAF（200/25 mg）1 日 1 回と OC（NGM 0.180 mg/0.215 mg/0.250 mg/EE 0.025 mg）1 日 1 回を朝食後に併用投与した。
GS-9883+OC：GS-9883 75 mg 1 日 1 回と OC（NGM 0.180 mg/0.215 mg/0.250 mg/EE 0.025 mg）1 日 1 回を朝食後に併用投与した。
ロット番号は、[redacted]（F/TAF）、[redacted]（GS-9883）及び [redacted] OC）</td></tr>
</table>

	であった。
対照治療、用量、用法及びロット番号	OC（NGM 0.180 mg/0.215 mg/0.250 mg/EE 0.025 mg）1 日 1 回を朝食後に投与した（ロット番号：[redacted]）。
投与期間	OC：28 日を 1 サイクルとして 3 サイクル（84 日間） F/TAF 又は GS-9883：14 日間
評価基準	有効性：本報告では、有効性解析は実施していない。 薬物動態：Study Day 14 及び 42 の投与前及び投与後の以下の時点で PK 用連続血液検体を採取した： 投与前（投与前 5 分以内）、投与後 0.25（Study Day 42 のコホート 1 のみ）、0.5、0.75（Study Day 42 のコホート 1 のみ）、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、10、12、24 時間。適宜、NGM（可能な場合）、NGMN、NG、EE、FTC、TAF、TFV 及び GS-9883 について、以下の血漿中 PK パラメータを算出した：C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、C_{tau}、λ_z、AUC_{tau}、AUC_{last}、CL/F、$T_{1/2}$。 薬力学：LH 及び FSH 測定用の血液検体を Study Day 14 及び 42 の投与前に採取した。プロゲステロン測定用の血液検体を Study Day 21 及び 49 の投与前に採取した。 安全性：安全性は、有害事象のモニタリング、併用薬、臨床検査値、ECG 及び定期的な身体所見（バイタルサインを含む）により評価した。
解析方法	有効性：本報告では、有効性解析は実施していない。 薬物動態：各分析対象物の血漿中濃度及び PK パラメータを一覧にし、記述統計量を用いて要約した。FTC、TAF、TFV 及び GS-9883 の PK パラメータを過去のデータと比較した。さらに、本試験デザインに適切な混合効果モデルを用いたパラメトリック（正規理論）分散分析（ANOVA）を、NGM（可能な場合）、NGMN、NG 及び EE の PK パラメータ（AUC_{tau}、C_{max}、C_{tau}）の自然対数変換値に適用した。被験治療（OC と F/TAF 又は GS-9883 の併用投与）の対照治療（OC の単独投与）に対する PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比について 90% CI を算出した。得られた 90% CI が 70%～143%の範囲内にある場合に PK に変化なしと結論付けた。 薬力学：探索的目的のため、対照治療（OC）及び被験治療（OC + F/TAF 又は GS-9883）におけるプロゲステロン、LH 及び FSH の絶対値及びベースラインからの変化量を記述統計量により要約し、提示した。 安全性：安全性データを、記述統計量を用いて要約した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 18.0 を用いて読み替えた。
実施医療機関	米国の単一の第 1 相試験施設
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び被験者背景：

計 32 例の女性被験者（各コホート 16 例）を本試験に組み入れ、治験薬を少なくとも 1 回投与した。28 例が試験を完了した。4 例が治験薬投与及び本試験を早期に中止したが、このうち 1 例は治験実施計画書からの逸脱によりパート B の投与を受けず、2 例は同意撤回、1 例は追跡不能による中止であった。平均年齢は 38 歳（範囲、24～45 歳）であった。被験者の大半が白人（84.4%）であり、その他は黒人（15.6%）であった。スクリーニング時の BMI の平均値は 26.1 kg/m^2 であり、

$eGFR_{CG}$（クレアチニンクリアランス）の平均値は 128.10 mL/min であった。

有効性の結果：該当なし

薬物動態／薬力学の結果：

OC を F/TAF 又は GS-9883 と併用投与したときの、NGMN（NGM の主要代謝物）、NG（NGM のマイナーな代謝物）及び EE の全身曝露量は、OC 単独投与時と同程度であった。NGMN、NG 及び EE のすべての主要 PK パラメータについて、最小二乗幾何平均比及びその 90% CI は事前に定めた相互作用なしの許容範囲（70%～143%）内であった。OC の PK は F/TAF 又は GS-9883 によって変化しなかった。

TAF、TFV、FTC 及び GS-9883 の曝露量（食後投与時）は過去のデータと一致していた。

黄体形成ホルモン、FSH 及びプロゲステロンの濃度の中央値は、すべての投与サイクルにわたっておおむね同程度であった。

黄体形成ホルモン濃度の中央値は、排卵期に予想される値より低かった（範囲：8.7～76.3 mIU/mL）。FSH 濃度の中央値は、排卵期の基準範囲（3.1～17.7 mIU/mL）内であるか又は基準範囲未満であった。これらの結果は、経口ホルモン避妊薬によって起こり得る血清中 LH 及び FSH の低下と一致している。

無排卵であることと一致して、経口避妊薬投与サイクルの Day 21 に測定したプロゲステロン濃度の中央値は、いずれの投与サイクルにおいても、黄体期に予想される値（範囲：3.0～31.4 ng/mL）より顕著に低かった。

安全性の結果：

本試験において OC、F/TAF+OC 及び GS 9883+OC はすべて忍容性が良好であった。本試験で Grade 3 又は 4 の有害事象あるいは重篤な有害事象の報告はなく、治験薬の中止に至った有害事象もなかった。

試験治療下で発現した有害事象は、コホート 1 の OC 単独投与例の 86.7%、コホート 2 の OC 単独投与例の 87.5%、F/TAF+OC 併用投与例の 20.0%及び GS-9883+OC 併用投与例の 56.3%に認められた。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が少なくとも 1 件認められた被験者の割合は、OC（コホート 1）、OC（コホート 2）、F/TAF+OC 及び GS 9883+OC の投与でそれぞれ 73.3%、81.3%、6.7%及び 25.0%であった。

最も高頻度に報告された有害事象は不正子宮出血であり、OC 単独投与で最も発現頻度が高かった（コホート 1 の OC 単独投与例では 73.3%、コホート 2 の OC 単独投与例では 81.3%、F/TAF+OC 併用投与例では 0 例及び GS 9883+OC 併用投与例では 12.5%に発現した）。便秘、腹痛及び頭痛も、いずれの投与群においても 2 例以上の被験者から報告された。治験薬と関連ありと判断された有害事象で、いずれの投与群においても 2 例以上の被験者に発現した有害事象は不正子宮出血のみであった。

有害事象の大半は軽度（Grade 1）であった。2 例に中等度（Grade 2）の有害事象が発現し、内訳は F/TAF+OC 併用投与例 1 例の右脚ブロック及び尿路感染並びに GS-9883+OC 併用投与例 1 例の胃炎であった。

試験治療下で発現した Grade 4 の臨床検査値異常は試験期間中に 1 例に発現（一過性低リンパ球数）し、7 例に試験治療下で発現した Grade 3 の臨床検査値異常がみられた。コホート 2 の 1 例は、Grade 3 のクレアチンキナーゼ高値がフォローアップ来院で認められた。6 例に Grade 3 の尿潜血が認められたが、臨床的に重要であると判断された事象はなく、その大半が月経によるものであった（1 例については尿路感染も一因であった）。

1 例に試験期間中に鉄欠乏性貧血の有害事象が発現した。本被験者には、Grade 2 のヘモグロビン異常低値も認められた。

試験期間中に eGFR の中央値の低下が認められ、F/TAF+OC 併用投与では-17.961 mL/min 及び GS-9883+OC 併用投与では-21.015 mL/min の低下を示した。

F/TAF+OC 併用投与の 1 例に、Study Day 33 に臨床的に重要な右脚ブロック及び ST-T 変化が発現し、これらは有害事象として報告された。

上記以外に、臨床検査データ（血液生化学的検査、空腹時脂質又は血液学的検査）、バイタルサイン（体温、脈拍、血圧及び呼吸数）、安全性評価のための ECG 又は安全性に関するその他の所見について、試験期間中に臨床的に重要な変化は認められなかった。

結論

F/TAF 又は GS-9883 と OC（NGM/EE）の薬物相互作用を評価した第 1 相 PK 試験の結論は以下のとおりである。

- F/TAF 又は GS-9883 と OC との併用投与において、避妊有効性は損なわれないと予想される。
  - F/TAF 又は GS-9883 を OC と併用投与したときの NGMN、NGM 及び EE の血漿中曝露量は同程度であった。
  - FSH、LH 及びプロゲステロン濃度は、すべての投与サイクルにわたっておおむね同程度であった。
- F/TAF 又は GS-9883 を OC と併用投与したとき、FTC、TAF、TFV 及び GS-9883 の PK 曝露量は過去のデータと一致していた。
- 経口避妊薬としての OC と F/TAF の併用投与は、安全かつ忍容性は良好であった。
- 経口避妊薬としての OC と GS-9883 の併用投与は、安全かつ忍容性は良好であった。

20　GS-US-320-1382 試験

（参考資料：第 5.3.3.4.11 項）

本試験は、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であった。

試験の概要を表 2.7.6.20 - 1 に示す。

表 2.7.6.20 - 1　GS-US-320-1382 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-320-1382
試験の標題	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
開発の相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • テノホビル アラフェナミド（TAF）の薬物動態（PK）に対する食事の影響を評価する。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • 食後及び空腹時に投与したときの TAF の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は、TAF の PK 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、単一施設、単回投与、2 群、2 期クロスオーバー試験であった。 スクリーニング及び Day −1 での評価後に適格となった被験者を 2 つの投与順序（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 Day −1 から Day 9 の評価完了時まで被験者を治験実施医療機関に入院させた。治験薬の最終投与の 12～16 日後に被験者へ電話によるフォローアップを実施した。
診断及び主な選択基準	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、体格指数（BMI）が 19～30 kg/m^2、12 誘導心電図が正常（又は臨床的に重要ではないと判断される異常）、推算クレアチニンクリアランス（CL_{cr}、Cockcroft-Gault 式による推算値）が 80 mL/min 以上の腎機能正常及び全身健康状態が良好であることとした。
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：40 例を 2 つの投与順序のいずれかに均等にランダム化。 解析時：40 例をランダム化し、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者を、安全性解析対象集団及び TAF の PK 解析対象集団に含めた。
被験薬、用量、用法及びロット番号	• 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 TAF 錠ロット番号：[redacted]
対照治療、用量、用法及びロット番号	• 投与 A：TAF 25 mg（25 mg 錠を 1 錠）を空腹時に単回経口投与 TAF 錠ロット番号：[redacted]

投与期間	割り付けた投与順序に従い、Day 1 及び Day 8 に治験薬を単回投与した。試験期間は最長で 24 日間を予定した。
評価基準	有効性：本試験では、有効性の評価は実施していない。 薬物動態：集中的な PK 検体採取のため、Day 1 及び Day 8 の以下の時点で血液検体を採取した：投与前（5 分以内）、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8 及び 10 時間。早期中止来院時にも PK 解析用の血液検体を 1 回採取した（該当する場合）。 安全性:安全性は、有害事象のモニタリング、併用薬の記録、試験期間中の種々の時点での臨床検査、12 誘導心電図、バイタルサイン測定値及び身体検査により評価した。
解析方法	有効性：本報告では、有効性の評価は実施していない。 薬物動態：本試験の主要目的を評価するため、PK 解析集団に含まれる全被験者に関する TAF の PK パラメータを算出した。TAF について、以下の血漿中 PK パラメータを（該当する場合）算出した：C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、λ_z、$t_{1/2}$、AUC_{last}、AUC_{inf}、$\%AUC_{exp}$、V_z/F、CL/F。本試験では、TAF の主要代謝物であるテノホビル（TFV）の PK パラメータは評価しなかった。 個々の被験者の各分析物の濃度データ及び PK パラメータデータを一覧化し、記述統計量を用いて投与期別に要約した。要約統計量［被験者数、平均値、標準偏差（SD）、変動係数率（%CV）、中央値、最小値、最大値、第一四分位（Q1）、第三四分位（Q3）］を個々の被験者の濃度データ及び PK パラメータについて、投与期別に提示した。さらに、個々の被験者の PK パラメータデータに対する幾何平均値、95%CI 並びに自然対数変換値の平均値及び SD を示した。各 PK パラメータについて、パラメトリック（正規理論）混合効果分散分析（ANOVA）モデルを、解析対象の PK パラメータの自然対数変換値に適用した。本統計モデルには、固定効果として試験治療、投与順序及び期間を、変量効果として投与順序内の被験者を含めた。 対数スケールにおける解析対象の PK パラメータの差の点推定値及びその 90%CI を算出した。試験群［食後に TAF を投与（投与 B）］の対照群［空腹時に TAF を投与（投与 A）］に対する比及びその 90%CI を、自然対数スケールにおける点推定値並びにその下限値及び上限値を累乗して算出した。この手法は 2 つの片側検定に基づいていた。 安全性：安全性データ（有害事象、臨床検査データ、バイタルサインを含む）を、安全性解析対象集団（ランダム化され、治験薬を少なくとも **1** 回投与された全被験者を含む）について、被験者ごとに一覧化して要約した。治験薬初回投与日から治験薬最終投与 30 日後までに収集したすべての安全性データを投与期別に要約した。
実施医療機関	米国の単施設
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び被験者背景：

被験者 40 例のうち 39 例（97.5%）が治験薬の投与を受け、本試験を完了した。1 例（投与順序 BA）が同意を撤回し、Day 8 の治験薬投与を受けなかった。

大半の被験者が男性（65.0%、26 例）で、また大半が白人（52.5%、21 例）及びヒスパニック系又はラテン系（60.0%、24 例）であった。平均年齢（SD）は 34（6.6）歳（範囲：21～45 歳）で、

BMI 平均値（SD）は 26.4（2.71）kg/m^2（範囲：20.9～31.9 kg/m^2）であった。

有効性の結果：

本報告では、有効性の評価は実施していない。

薬物動態の結果：

TAF の血漿中 PK パラメータの AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} に加え、これらのパラメータについて TAF の空腹時及び食事［高カロリー・高脂肪食、約 800 キロカロリー（半分が脂肪）］摂取後投与の統計学的な比較を以下に示す。

TAF PK Parameter	Mean[a] (%CV)		% GLSM Ratio (90% CI)
	Test Treatment B, TAF 25 mg Fed (N = 40)	Reference Treatment A, TAF 25 mg Fasted (N = 39)	
AUC_{inf} (ng•h/mL)	288.9 (39.2)	171.5 (33.6)	167.53 (153.88, 182.38)
AUC_{last} (ng•h/mL)	282.7 (40.0)	170.1 (34.0)	165.28 (150.94, 180.97)
C_{max} (ng/mL)	252.6 (46.4)	266.3 (46.9)	94.30 (78.49, 113.30)
T_{last} (h)[b]	1.00 (0.50,1.50)	0.50 (0.25,0.50)	

GLSM = geometric least-squares mean
a Unadjusted means
b Median (Q1, Q3)
Source: m5.3.3.4.11 CSR Study Synopsis

食後投与時の TAF の AUC_{inf} 及び AUC_{last} は、空腹時投与と比較してそれぞれ 68%及び 65%増加した。T_{max} 中央値の延長も認められた（空腹時で 0.50 時間、食後で 1.00 時間）。

これは、エムトリシタビン／TAF 配合錠（F/TAF）で食事の影響を評価した試験（GS-US-311-1386）で食後投与では TAF の AUC が 75～77%増加した所見と一致していた。本試験で TAF（25 mg）の食後又は空腹時投与で観察された曝露量範囲は、Proof of Concept 試験（GS-US-320-0101）で認められた曝露量範囲とも一致していた。GS-US-320-0101 試験では B 型慢性肝炎被験者に幅広い用量（8～120 mg）の TAF を投与した結果、HBV DNA 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。また、本試験における投与 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、食後又は空腹時投与での TAF の曝露量の変化は、臨床的に重要とは判断されなかった。

安全性の結果：

死亡、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。有害事象の重症度はいずれの事象も Grade 1 であった。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象が 2 例に発現し、それぞれ浮動性めまいと頭痛であった［1 例は Day 8 の空腹時の TAF 投与後（投与 A）に、もう 1 例は Day 1 の食後の TAF 投与後（投与 B）に発現］。臨床検査値異常には臨床的に重要な傾向は認められなかった。

結論

GS-US-320-1382 試験の結論は以下のとおりである。

- TAF 25 mg の食後投与での TAF の総曝露量（AUC_{inf}）は、空腹時投与と比較して 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投与の TAF（25 mg）の曝露量範囲は、Proof of Concept 試験（GS-US-320-0101）で認めら

れた曝露量範囲と一致していた。GS-US-320-0101 試験では B 型慢性肝炎被験者に幅広い用量（8～120 mg）の TAF を投与した結果、HBV DNA 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 錠を食後及び空腹時に単回投与したときの忍容性はおおむね良好であった。

21　GS-US-342-1167 試験

（参考資料：第 5.3.3.4.12 項）

本試験は、健康被験者を対象として、ソホスブビル／GS-5816 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、Atripla®）、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、Complera®）、ドルテグラビル（DTG、Tivicay®）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 相試験であった。

試験の概要を表 2.7.6.21 - 1 に示す。

表 2.7.6.21 - 1　GS-US-342-1167 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-342-1167
試験の標題	健康被験者を対象として、ソホスブビル／GS-5816 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、Atripla®）、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、Complera®）、ドルテグラビル（DTG、Tivicay®）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
開発の相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • ソホスブビル（SOF）及びその代謝物 GS-566500 及び GS-331007 並びに GS-5816 の薬物動態（PK）をソホスブビル／GS-5816 配合錠と Atripla®［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塩（EFV/FTC/TDF）］、Complera®［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）］、Tivicay®［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）とを併用投与した場合において評価する。 • COBI、DTG、EFV、EVG、FTC、RPV、TAF 及び／又はテノホビル（TFV）の PK を SOF/GS-5816 配合錠と Atripla、Complera、Tivicay 又は EVG/COBI/FTC/TAF との併用投与において評価する。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • COBI、DTG、EFV、EVG、FTC、RPV、TAF 又は TFV の安全性及び忍容性を SOF/GS-5816 配合錠と Atripla、Complera、Tivicay 又は EVG/COBI/FTC/TAF との併用投与において評価する。

試験デザイン	本試験は、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/GS-5816 と EFV/FTC/TDF、FTC/RPV/TDF、DTG 又は EVG/COBI/FTC/TAF との薬物相互作用の可能性について健康被験者を対象に評価した。スクリーニング来院は治験薬投与前 28 日以内に実施した。スクリーニング及びベースライン（Day −1）手順の完了後、適格例を 4 コホートのいずれか 1 つに登録し、治験薬を投与した。Day −1 から Day 29（コホート 1）又は Day 33（コホート 2〜4）の朝まで被験者を治験実施医療機関に入院させた。治験薬最終投与 7〜10 日後に電話によるフォローアップを実施した。 適格被験者を以下の 4 コホートのいずれか 1 つに組み入れた。 コホート 1： 被験者を 2 つの投与順序（AC 又は BC）のいずれか 1 つにランダム割付けし、以下の 3 つの投与のうち 2 つを、ウォッシュアウト期間を設けずに投与した。 • 投与 A：SOF/GS-5816（1 × 400-mg/100-mg 錠、1 日 1 回）を 14 日間、朝の空腹時に投与 • 投与 B：EFV/FTC/TDF（1 × EFV 600-mg/FTC 200-mg/TDF 300-mg 錠、1 日 1 回）を 14 日間、朝の空腹時に投与 • 投与 C：SOF/GS-5816（1 × 400-mg/100-mg 錠、1 日 1 回）＋EFV/FTC/TDF（1 × EFV 600-mg/FTC 200-mg/TDF 300-mg 錠、1 日 1 回）を 14 日間、朝の空腹時に投与 コホート 2： 被験者を 6 つの投与順序（DEF、EFD、FDE、FED、DFE 又は EDF）のいずれか 1 つにランダム割付けし、以下の 3 つの投与を各投与間に 4 日間のウォッシュアウト期間を挟んで実施した。 • 投与 D：SOF/GS-5816（1 × 400-mg/100-mg 錠、1 日 1 回）を 8 日間、中脂肪食の朝食後に投与 • 投与 E：FTC/RPV/TDF（1 × FTC 200-mg/RPV 25-mg/TDF 300-mg 錠、1 日 1 回）を 8 日間、中脂肪食の朝食後に投与 • 投与 F：SOF/GS-5816（1 × 400-mg/100-mg 錠、1 日 1 回）＋FTC/RPV/TDF（1 × FTC 200-mg/RPV 25-mg/TDF 300-mg 錠、1 日 1 回）を 8 日間、中脂肪食の朝食後に投与

	コホート 3： 被験者を 6 つの投与順序（GHI、HIG、IGH、IHG、GIH 又は HGI）のいずれか 1 つにランダム割付けし、以下の 3 つの投与をそれぞれ 4 日間のウォッシュアウト期間を挟んで実施した。 • 投与 G：SOF/GS-5816（1 × 400-mg/100-mg 錠、1 日 1 回）を 8 日間、中脂肪食の朝食後に投与 • 投与 H：DTG（1 × DTG 50-mg 錠、1 日 1 回）を 8 日間、中脂肪食の朝食後に投与 • 投与 I：SOF/GS-5816（1 × 400-mg/100-mg 錠、1 日 1 回）＋DTG（1 × DTG 50-mg 錠、1 日 1 回）を 8 日間、中脂肪食の朝食後に投与 コホート 4： 被験者を 6 つの投与順序（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 つの投与をそれぞれ 4 日間のウォッシュアウト期間を挟んで実施した。 • 投与 J：SOF/GS-5816（1 × 400-mg/100-mg 錠、1 日 1 回）を 8 日間、中脂肪食の朝食後に投与 • 投与 K：EVG/COBI/FTC/TAF（1 × EVG 150-mg/COBI 150-mg/FTC 200-mg/TAF 10-mg 錠、1 日 1 回）を 8 日間、中脂肪食の朝食後に投与 • 投与 L：SOF/GS-5816（1 × 400-mg/100-mg 錠、1 日 1 回）＋ EVG/COBI/FTC/TAF（1 × EVG 150-mg/COBI 150-mg/FTC 200-mg/TAF 10-mg 錠、1 日 1 回）を 8 日間、中脂肪食の朝食後に投与
診断及び主な選択基準	適格被験者は、18～45 歳の健康な男性及び妊婦又は授乳婦以外の女性で、体格指数（BMI）が 19～30 kg/m^2、12 誘導心電図が正常（又は臨床的に重要ではないと判断された異常）、腎機能が正常、クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）が 80 mL/min 以上（Cockcroft-Gault 式による推算値）、重大な病歴がない者とした。
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：102 例 解析時：計 102 例を本試験にランダム割付けした。内訳はコホート 1 に 30 例、コホート 2、3 及び 4 に各 24 例であった。PK 解析対象集団に 101 例を含めた。
被験薬、用量、用法及びロット番号	コホート 1： • 投与 C：SOF/GS-5816（1 × 400-mg/100-mg 錠、1 日 1 回）＋EFV/FTC/TDF（1 × EFV 600-mg/FTC 200-mg/TDF 300-mg 錠、1 日 1 回）朝の空腹時に投与 コホート 2： • 投与 F：SOF/GS-5816（1 × 400-mg/100-mg 錠、1 日 1 回）＋FTC/RPV/TDF（1 × FTC 200-mg/RPV 25-mg/TDF 300-mg 錠、1 日 1 回）中脂肪食の朝食後に投与 コホート 3： • 投与 I：SOF/GS-5816（1 × 400-mg/100-mg 錠、1 日 1 回）＋DTG（1 × DTG 50-mg 錠、1 日 1 回）中脂肪食の朝食後に投与 コホート 4： • 投与 L：SOF/GS-5816（1 × 400-mg/100-mg 錠、1 日 1 回）＋ EVG/COBI/FTC/TAF（1 × EVG 150-mg/COBI 150-mg/FTC 200-mg/TAF 10-mg 錠、1 日 1 回）中脂肪食の朝食後に投与 本試験の投与薬のロット番号：[redacted]（SOF/GS-5816）、[redacted]（FTC/RPV/TDF）、[redacted]（EFV/FTC/TDF）、[redacted]（DTG）及び[redacted]（EVG/COBI/FTC/TAF）

対照治療、用量、用法及びロット番号	コホート 1： • 投与 A：SOF/GS-5816（1 × 400-mg/100-mg 錠、1 日 1 回）朝の空腹時に投与 • 投与 B：EFV/FTC/TDF（1 × EFV 600-mg/FTC 200-mg/TDF 300-mg 錠、1 日 1 回）朝の空腹時に投与 コホート 2： • 投与 D：SOF/GS-5816（1 × 400-mg/100-mg 錠、1 日 1 回）中脂肪食の朝食後に投与 • 投与 E：FTC/RPV/TDF（1 × FTC 200-mg/RPV 25-mg/TDF 300-mg 錠、1 日 1 回）中脂肪食の朝食後に投与 コホート 3： • 投与 G：SOF/GS-5816（1 × 400-mg/100-mg 錠、1 日 1 回）中脂肪食の朝食後に投与 • 投与 H：DTG（1 × DTG 50-mg 錠、1 日 1 回）中脂肪食の朝食後に投与 コホート 4： • 投与 J：SOF/GS-5816（1 × 400-mg/100-mg 錠、1 日 1 回）中脂肪食の朝食後に投与 • 投与 K：EVG/COBI/FTC/TAF（1 × EVG 150-mg/COBI 150-mg/FTC 200-mg/TAF 10-mg 錠、1 日 1 回）中脂肪食の朝食後に投与 本試験の投与薬のロット番号：[redacted]（SOF/GS-5816）、[redacted]（FTC/RPV/TDF）、[redacted]（EFV/FTC/TDF）、[redacted]（DTG）及び[redacted]（EVG/COBI/FTC/TAF）
投与期間	コホート 1 は 28 日間、コホート 2～4 は 24 日間
評価基準	有効性：本報告では、有効性の評価は実施していない。 薬物動態：主要な PK 評価項目は、SOF、GS-566500、GS-331007、GS-5816、COBI、DTG、EFV、EVG、FTC、RPV、TAF 及び TFV の AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} とした。 安全性：安全性の評価は試験中の複数の時点での臨床検査、心電図及びバイタルサインを含む身体的検査並びに試験中の有害事象及び併用薬の記録に基づいて実施した。

解析方法	有効性：本報告では、有効性の評価は実施していない。 薬物動態：各分析物について、各被験者の濃度データ及び PK パラメータの一覧表を作成し、コホート 2～4 はコホート別及び投与別、コホート 1 は投与順序別及び投与別に記述統計量を用いて要約した。 抗レトロウイルス薬の SOF/GS-5816 の PK に対する影響及び SOF/GS-5816 が抗レトロウイルス薬に与える影響を評価するため、併用投与（被験治療）後の各分析物の AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} の自然対数変換値を単独投与（対照治療）と比較した。 適切な混合効果モデルを用いたパラメトリック（正規理論）分散分析（ANOVA）を解析対象の各分析物の PK パラメータの自然対数変換値に適用した。解析対象の各分析物の PK パラメータ及び被験治療の対照治療に対する幾何平均比の 90%信頼区間（CI）を算出した。 コホート 1 については、投与及び投与順序を固定効果とし、各投与順序内の被験者を変量効果とした混合効果線形モデルを用いたパラメトリック（正規理論）ANOVA を関連 PK パラメータ（AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau}）の自然対数変換値に適用した。 コホート 2～4 については、投与、投与期間及び投与順序を固定効果とし、被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いた ANOVA を、関連 PK パラメータの自然対数変換値に適用した。 自然対数スケール点推定値並びに対応する下限値及び上限値の累乗法により被験治療／対照治療の比及びその 90% CI を算出した。2 つの片側検定を用いて、コホート別に各 PK パラメータの被験治療／対照治療の幾何最小二乗平均比の 90% CI を算出した。各分析物について、AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} の幾何平均比の 90% CI が 70%～143%の範囲内であれば、同等性ありと結論付けた。 安全性：安全性データについては、被験者別に一覧表を作成し、コホート別及び投与別に要約した。 試験治療下で発現した有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 16.1 を用いて、器官別大分類及び基本語別に要約した。すべての有害事象、重篤な有害事象、治験薬中止に至った有害事象については被験者別に一覧表を作成した。有害事象を発現した被験者の割合をコホート別及び投与別に要約した。有害事象は治験薬との関連性及び重症度別にも要約した。 各被験者の臨床検査の結果については一覧表を作成して提示した。試験治療下で発現した Grade 1 以上の臨床検査値異常をコホート別及び投与別に要約した。 各被験者のバイタルサイン測定及び 12 誘導心電図の結果（正常、臨床的に重要ではない異常及び臨床的に重要な異常）のデータについてはコホート別及び投与別に要約し、被験者別に一覧表を作成した。
実施医療機関	米国の 2 施設
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び被験者背景：

本試験では計 102 例の被験者が登録され、ランダム割付けされた。内訳は、コホート 1 が 30 例、コホート 2、3 及び 4 が各 24 例であった。ランダム化された 102 例全例が安全性解析対象集団に含まれた。このうち 2 例（2.0%）が本試験を早期に中止した［コホート 1 の 1 例（1.0%）、コホート 4 の 1 例（1.0%）］。1 例で治験薬の早期中止に至った Grade 1 の蕁麻疹は、事象発現後 5 日間の介入により消失した。本事象は治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。この被験者

は SOF/GS-5816 400 mg/100 mg 投与を受けていた（コホート 1、投与 A）。別の 1 例は、SOF/GS-5816 400 mg/100 mg と EVG/COBI/FTC/TAF 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg を 8 日間投与終了後 Day 8 に、個人的な理由で同意を撤回した（コホート 4、投与 L）。

被験者の大半は白人（83.3%、85 例）で、ヒスパニック系又はラテンアメリカ系（88.2%、90 例）であり、男性の方が女性よりも多く（男性 59.8%、61 例）、各コホートでも同様であった。被験者の平均年齢［標準偏差（SD）］は 35（7.4）歳（範囲：19～45 歳）、BMI の平均（SD）は 26.3（2.49）kg/m^2 であった。

有効性の結果：

本試験では、有効性の評価は実施していない。

薬物動態の結果：

検討した抗レトロウイルス薬（ARV）、SOF とその代謝物 GS-566500 及び GS-331007 並びに GS-5816 の PK パラメータについて、SOF/GS-5816 又は ARV の単独投与後と SOF/GS-5816 と各 ARV との併用投与後の変動を以下に要約した。

	SOF/GS-5816+ARV / ARV				SOF/GS-5816+ARV / SOF/GS-5816									
	ARV PK Parameters				SOF PK Parameters		GS-566500 PK Parameters		GS-331007 PK Parameters			GS-5816 PK Parameters		
Analyte	**AUC_{tau}**	**C_{max}**	**C_{tau}**	**ARVs**	**AUC_{tau}**	**C_{max}**	**AUC_{tau}**	**C_{max}**	**AUC_{tau}**	**C_{max}**	**C_{tau}**	**AUC_{tau}**	**C_{max}**	**C_{tau}**
EFV/FTC/TDF														
EFV	↔	↔	↔	**EFV/ FTC/ TDF**	↔	**↑38%**	↔	↔	↔	↔	↔	**↓53%**	**↓47%**	**↓57%**
FTC	↔	↔	↔											
TFV	**↑81%**	**↑77%**	**↑121%**											
FTC/RPV/TDF														
RPV	↔	↔	↔	**FTC/ RPV/ TDF**	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
FTC	↔	↔	↔											
TFV	**↑40%**	**↑44%**	**↑84%**											
DTG				**DTG**	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
DTG	↔	↔	↔											
EVG/COBI/FTC/TAF														
EVG	↔	↔	↔	**EVG/ COBI/ FTC/ TAF**	**↑37%**	↔	↔	↔	**↑48%**	↔	**↑58%**	**↑50%**	**↑30%**	**↑60%**
COBI	↔	↔	**↑103%**											
FTC	↔	↔	↔											
TAF	↔	**↓20%**	NC											
TFV	↔	↔	↔											

NC = not calculable

Note: 90% CIs of the %GLSM ratios were within (↔), extended above (↑), or extended below (↓) the predetermined alteration boundaries of 70% to 143%.

Source: m5.3.3.4.12 CSR Study Synopsis

EFV/FTC/TDF（Atripla）、FTC/RPV/TDF（Complera）、DTG（ドルテグラビル）又は EVG/COBI/FTC/TAF がソホスブビル、GS-566500、GS-331007 及び GS-5816 の PK に及ぼす影響

SOF、GS-566500 及び GS-331007 の総曝露量に、SOF/GS-5816 + EFV/FTC/TDF、FTC/RPV/TDF 又は DTG の併用投与による変化は認められなかった。EFV/FTC/TDF 投与後に SOF C_{max} がわずかに増加した以外、主要な PK パラメータ［AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau}（測定可能な場合）］の幾何最小二乗平均（%GLSM）比の 90% CI は、事前に規定した PK が変化しないと判断する範囲 70%～143%に含まれ、EFV/FTC/TDF、FTC/RPV/TDF 又は DTG による SOF 及びその代謝物に対する影響がな

いことが確認された。EVG/COBI/FTC/TAF 投与後に、SOF AUC（37%）、GS-331007 AUC（48%）及び C_{tau}（58%）の増加が認められた。ただし、EVG/COBI/FTC/TAF 投与後の GS-331007 の曝露量は LDV/SOF の第 3 相試験で認められた GS-331007 の曝露量の範囲内であり、軽度の腎機能障害を有する被験者に SOF を用量調節なく投与した時の曝露量とも同様であった。

GS-5816 の PK は FTC/RPV/TDF 又は DTG の投与により変化しなかった。SOF/GS-5816 単独投与後と比較して、GS-5816 の全身曝露量の減少（約 50%）が SOF/GS-5816 + EFV/FTC/TDF 投与後に認められた。SOF/GS-5816 単独投与後と比較して、GS-5816 の全身曝露量の軽度の増加（約 50%）が SOF/GS-5816 + EVG/COBI/FTC/TAF 投与後に認められた。

ソホスブビル／GS-5816 のエファビレンツ、リルピビリン、ドルテグラビル、エルビテグラビル、コビシスタット、エムトリシタビン、テノホビル及びテノホビル アラフェナミドの PK に対する影響

EFV、RPV、DTG、EVG 及び FTC の PK に、EFV/FTC/TDF、FTC/RPV/TDF、DTG 又は EVG/COBI/FTC/TAF を SOF/GS-5816 と併用投与による変化は認められなかった。EFV、RPV、DTG、EVG 及び FTC の AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} の%GLSM 比の 90% CI は、治験実施計画書に規定した PK が変化しないと判断する 70%～143%の範囲内であった。COBI C_{tau} の増加（103%）が EVG/COBI/FTC/TAF と SOF/GS-5816 との併用投与後に認められたが、AUC_{tau} 及び C_{max} は増加しなかった。TAF C_{max} のわずかな減少（20%）が EVG/COBI/FTC/TAF と SOF/GS-5816 との併用投与後に認められたが、AUC_{tau} の減少は認められなかった。

TFV の PK は、EVG/COBI/FTC/TAF と SOF/GS-5816 との併用投与により変化しなかった。TFV の AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} の%GLSM 比の 90% CI は治験実施計画書に規定したで PK に変化なしと判断する 70%～143%の範囲内であった。TFV の AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} は、EFV/FTC/TDF と SOF/GS-5816 との併用投与後にそれぞれ約 81%、77%及び 121%と軽度の増加を示した。同様に、TFV の AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} は FTC/RPV/TDF と SOF/GS-5816 との併用投与後にそれぞれ約 40%、44%及び 84%の軽度な増加を示した。TFV の血漿中曝露量の絶対値は、SOF/GS-5816 + EFV/FTC/TDF 及び SOF/GS-5816 + FTC/RPV/TDF 投与後で同様であった。さらに、TFV 曝露量は、用量調節を必要としない TDF とヒト免疫不全ウイルスプロテアーゼ阻害薬（PI）の併用投与後とも同程度であった。したがって、TDF を FTC/RPV/TDF 又は FTC/TDF の一部として SOF/GS-5816 と併用投与する際に、用量調節は必要ないと考えられる。

安全性の結果：

本試験で死亡、重篤な有害事象及び妊娠は報告されなかった。全体として、42 例（41.2%）で有害事象が報告され、最も高頻度に報告された有害事象は頭痛［12 例（11.8%）］及び便秘［10 例（9.8%）］であった。すべての有害事象の重症度は Grade 1 であったが、例外として被験者番号 3648-3010（コホート 3、投与順序 IGH）から DTG 50 mg（投与 H）投与中に報告された浮動性めまいは Grade 2 であった。本事象は治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。

11 例（10.8%）に報告され、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断され、最も高頻度に報告された治験薬と関連する有害事象は、頭痛［6 例（5.9%）］、悪心［4 例（3.9%）］、下痢［3 例（2.9%）］、腹痛［2 例（2.0%）］及び嘔吐［2 例（2.0%）］であった。

計 2 例（2.0%）が試験を早期に中止した。1 例は個人的理由により同意を撤回し、別の 1 例は治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された Grade 1 の蕁麻疹により試験を中止した［SOF/GS-5816（投与 A）の投与を受けていた被験者番号 3648-1016（コホート 1、投与順序 AC）］。

臨床検査値異常のほとんどは Grade 1 であった。Grade 2 の臨床検査値異常は計 9 例にみられた。唯一みられた Grade 3 の臨床検査値異常は血尿で、7 例（6.9%）に報告された。この 7 例中 6 例は女性であり、来院時は月経中であった。1 例の男性被験者は断続的に血尿が持続しており、精密検査のため泌尿器科医に紹介された。Grade 4 の臨床検査値異常はなかった。

臨床検査値、バイタルサイン測定値、心電図所見に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

結論：

GS-US-342-1167 試験の結論は以下のとおりである。

- 安全性及び PK データに基づき、SOF/GS-5816 は FTC/RPV/TDF、DTG、FTC/TDF 又は EVG/COBI/FTC/TAF と、いずれの化合物も用量調節せず併用投与できると考えられる。
- GS-5816 の曝露量が減少したことから、SOF/GS-5816 は EFV/FTC/TDF 又は他の ARV レジメンの一部としての EFV と併用すべきではないと考えられる。
- SOF/GS-5816 の単独投与及び EFV/FTC/TDF、FTC/RPV/TDF、DTG 又は EVG/COBI/FTC/TAF との併用投与時の忍容性は概して良好であった。

22　GS-US-366-1689 試験

（参考資料：第 5.3.3.4.13 項）

本試験は、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）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 相試験であった。

試験の概要を表 2.7.6.22 - 1 に示す。

表 2.7.6.22 - 1　GS-US-366-1689 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-366-1689
試験の標題	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）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
開発の相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • FTC/RPV/TAF 配合錠と LDV/SOF 配合錠の併用投与後の FTC、RPV 及び TAF の定常状態の薬物動態（PK）を評価する。 • LDV/SOF 配合錠と FTC/RPV/TAF 配合錠の併用投与後の SOF、その代謝物 GS-566500 及び GS-311007 並びに LDV の定常状態の PK を評価する。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • FTC/RPV/TAF 配合錠と LDV/SOF 配合錠の併用投与後のテノホビル（TFV）の定常状態の PK を評価する。 • LDV/SOF 配合錠と FTC/RPV/TAF 配合錠の単独及び併用投与の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は、ランダム化、オープンラベル、単施設、反復投与、3-way、6 投与順序、クロスオーバー、第 1 相試験であり、LDV/SOF と FTC/RPV/TAF の併用投与後の SOF、その代謝物 GS-566500、GS-311007 及び LDV の PK 並びに FTC/RPV/TAF と LDV/SOF の併用投与後の FTC、RPV 及び TAF の PK を健康被験者を対象に評価した。 被験者は 6 つの投与順序のいずれか 1 つに 1：1：1：1：1：1 の比率でランダム割付けされ、以下の 3 つの投与を受けた。 • LDV/SOF：LDV/SOF（1 × 90/400 mg 錠 1 日 1 回）朝食後に経口投与（投与 A） • FTC/RPV/TAF：FTC/RPV/TAF（1 × 200/25/25 mg 錠 1 日 1 回）朝食後に経口投与（投与 B） • LDV/SOF + FTC/RPV/TAF：LDV/SOF（1 × 90/400 mg 錠 1 日 1 回） + FTC/RPV/TAF（1 × 200/25/25 mg 錠 1 日 1 回）朝食後に併用投与（投与 C） 投与順序は ABC、ACB、BCA、BAC、CBA 及び CAB とした。各投与順序内で各投与を 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）。
診断及び主な選択基準	適格被験者は、18～45 歳の健康な男性及び妊婦又は授乳婦以外の女性で、体格指数（BMI）が 19.0～30.0 kg/m^2、12 誘導心電図が正常、重大な病歴がなく、腎機能が正常［Cockcroft-Gault 式による推算糸球体ろ過率（eGFR）（eGFR$_{CG}$）が 70 mL/min 以上］の者とした。

被験者数（計画時及び解析時）	計画時：42 例（評価可能例：36 例） 解析時： • ランダム化解析対象集団：42 例 • LDV、SOF、GS-566500、GS-331007、RPV、FTC、TAF 及び TFV の PK 解析対象集団：42 例 • 安全性解析対象集団：42 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	LDV/SOF + FTC/RPV/TAF：LDV/SOF（1 × 90/400 mg 錠 1 日 1 回） + FTC/RPV/TAF（200/25/25 mg 錠 1 日 1 回）を朝食後に経口併用投与（投与 C） ロット番号：[redacted]（LDV/SOF）及び[redacted]（FTC/RPV/TAF）
対照治療、用量、用法及びロット番号	• LDV/SOF : LDV/SOF（1 × 90/400 mg 錠 1 日 1 回）を朝食後に経口投与（投与 A） • FTC/RPV/TAF：FTC/RPV/TAF（1 × 200/25/25 mg 錠 1 日 1 回）を朝食後に経口投与（投与 B） ロット番号：[redacted]（LDV/SOF）及び[redacted]（FTC/RPV/TAF）
投与期間	投与期間は 33 日間、治験薬最終投与の 7 日（±2 日）後に電話によるフォローアップを実施。
評価基準	薬物動態：血液検体を Day 11、22 及び 33 の治験薬投与から以下の時点で採取した。投与前（5 分以内）、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、4.5、5、6、8、10、12、18 及び 24 時間。各分析物について、FTC、RPV、TAF、TFV、SOF、GS-566500、GS-331007 及び LDV の以下の血漿中 PK パラメータを算出した： AUC_{tau}、AUC_{last}、C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、C_{tau}、λz、$t_{1/2}$、CL/F 及び Vz/F 安全性：安全性の評価は、試験中の様々な時点での臨床検査、バイタルサイン測定及び心電図を含む身体的検査並びに有害事象の記録に基づいて実施した。
解析方法	薬物動態：FTC、RPV、TAF、TFV、SOF、GS-566500、GS-331007 及び LDV の血漿中濃度及び PK パラメータを一覧化し、記述統計量［検体数、算術平均、幾何平均、パーセント変動係数（%CV）、標準偏差、中央値、最小値及び最大値］を用いて、該当する場合は投与別に要約した。さらに、投与、投与期及び投与順序を固定効果とし、投与順序内の被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いた分散分析（ANOVA）を各分析物の PK パラメータ（AUC_{tau} 及び C_{max} 等）の自然対数変換値に適用した。 被験投与の対照投与に対する最小二乗幾何平均（GLSM）比の両側 90%信頼区間（CI）を主要な PK パラメータ（適用可能であれば、分析物ごとの C_{max}、AUC_{tau}、C_{tau}、AUC_{last}）について算出し、分析物ごとに PK 変化なしと規定した範囲と比較した。被験投与の対照投与に対する GLSM 比の 90% CI が以下の範囲に含まれていた場合、PK に変化なしと結論した。 • TAF、FTC、TFV、SOF、GS-566500、GS-311007 及び LDV は 70%～143% • RPV は 80%～125% 安全性：有害事象データは、被験者ごとに一覧表を作成した。試験治療下で発現した有害事象、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象を、投与、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類及び基本語別に要約した。また、治験薬との関連性及び重症度別に有害事象を要約した。さらに、治験薬又は試験の早期中止に至った有害事象の一覧表を提示した。 各被験者の臨床検査の結果を一覧表にして提示した。一部の臨床検査データを規定来院日の投与別に及び投与前からの変化量について要約した。試験治療下で発現した Grade 1 以上の臨床検査値異常の発現率を投与別に要約した。

	バイタルサイン測定結果の一覧表を作成し、投与別に要約した。併用薬及び心電図データの一覧表を作成して提示した。
実施医療機関	米国の単施設
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の主要評価項目の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び被験者背景：

本試験では、42 例（各投与順序 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。42 例中 41 例が治験薬投与を完了し、試験を完了した。LDV/SOF + FTC/RPV/TAF 投与を受けていた 1 例が大腸炎の有害事象により治験薬投与を中止した。

平均年齢は 34 歳（範囲 18～45 歳）であった。全体として、男性の方が女性より多かった［男性 30 例（71.4%）及び女性 12 例（28.6%）］。被験者の大半は白人（61.9%）で、ヒスパニック系／ラテンアメリカ系（52.4%）であった。ベースライン時の平均 BMI は 27.3 kg/m^2（範囲 22.8～29.9 kg/m^2）であった。ベースライン時の平均クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）は 122.3 mL/min（範囲 82.9～178.6 mL/min）であった。

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 FTC、RPV、TAF、TFV、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。

PK Parameter	Mean (%CV)		%GLSM Ratio (90% CI)
	FTC/RPV/TAF (Treatment B) (N = 42)	LDV/SOF+FTC/RPV/TAF (Treatment C) (N = 42)	
FTC			
AUC_{tau} (h*ng/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} (h*ng/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)
TAF			
AUC_{last} (h*ng/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} (h*ng/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)

PK Parameter	Mean (%CV)		%GLSM Ratio (90% CI)
	LDV/SOF (Treatment A) (N = 41)	LDV/SOF+FTC/RPV/TAF (Treatment C) (N = 42)	
SOF			
AUC_{tau} (h*ng/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} (h*ng/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} (h*ng/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} (h*ng/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)

Source: m5.3.3.4.13 CSR Study Synopsis

LDV/SOF と FTC/RPV/TAF との併用投与は FTC、RPV 又は TAF の PK に顕著な影響を及ぼさなかった。FTC/RPV/TAF 単独投与と比較して、LDV/SOF + FTC/RPV/TAF 併用投与後の TFV 曝露量（AUC_{tau}）は 75%、TFV C_{max} は 62%及び C_{tau} は 85%増加を示した。しかし、これらの差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 の用量調節は不要と考える。

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。

安全性の結果：

全体として、FTC/RPV/TAF 及び LDV/SOF の単独又は併用投与時の忍容性は概ね良好であった。Grade 3 又は 4 の有害事象、死亡、重篤な有害事象、妊娠は報告されなかった。1 例が有害事象により治験薬の投与を中止した。

投与群別で最も高頻度に報告された（2 例以上）有害事象は、LDV/SOF 群（投与 A）では悪心［2 例（4.8%）］及び嘔吐［2 例（4.8%）］、FTC/RPV/TAF 群（投与 B）では、便秘［4 例（9.5%）］並びに LDV/SOF + FTC/RPV/TAF 群（投与 C）では便秘［2 例（4.8%）］及び頭痛［2 例（4.8%）］であった。

治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は 5 例（11.9%）で報告された。治験薬と関連ありと判断された有害事象のうち高頻度に発現した（2 例以上）事象は、LDV/SOF 投与

後に報告された悪心［2 例（4.8%）］及び嘔吐［2 例（4.8%）］のみであった。

全体として、臨床検査値異常は、LDV/SOF（投与 A）投与後で 17 例（40.5%）、FTC/RPV/TAF（投与 B）投与後で 20 例（47.6%）及び LDV/SOF + FTC/RPV/TAF（投与 C）投与後で 20 例（47.6%）に報告された。臨床検査値異常の大半は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常が 3 例に認められたが、いずれも有害事象とは判断されなかった。Grade 4 の臨床検査値異常のクレアチンキナーゼ増加は、一過性であり、身体的運動と一致していた。

試験期間中にバイタルサインのベースラインからの著明な変化は認められなかった。

結論

GS-US-366-1689 試験の結論は以下のとおりである。

- FTC/RPV/TAF と LDV/SOF の併用投与は、いずれの配合錠の成分に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。

23　GS-US-292-0101 試験

（参考資料：第 5.3.3.4.14 項）

本試験は、HIV 非感染被験者を対象として、2 種類のエルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／GS-7340（EVG/COBI/FTC/GS-7340）単一錠剤レジメン（STR）製剤の、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（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 相反復投与試験であった。

試験の概要を表 2.7.6.23 - 1 に示す。

表 2.7.6.23 - 1　GS-US-292-0101 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-292-0101
試験の標題	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
開発の相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • 2 種類の EVG/COBI/FTC/GS-7340 STR 製剤のいずれかを投与したときの EVG/COBI/FTC/TDF STR 及び GS-7340 に対する EVG、COBI、FTC 及びテノホビル（TFV）の相対的バイオアベイラビリティを評価する。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • EVG/COBI/FTC/TDF STR、GS-7340 及び 2 種類の EVG/COBI/FTC/GS-7340 STR 製剤の投与の安全性を評価する。

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は、健康な男女の被験者を対象に 2 種類の EVG/COBI/FTC/GS-7340 STR 製剤（GS-7340 25 mg 又は 40 mg を含有する）の EVG/COBI/FTC/TDF STR 及び GS-7340 25 mg 単剤に対する相対的バイオアベイラビリティを評価するためにデザインされた第 1 相、単施設、オープンラベル、ランダム化、複数コホート、クロスオーバー、反復投与試験であった。EVG、COBI、FTC、TFV 及び GS-7340 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。被験者は Day 57 に治験実施医療機関を退院し、治験薬最終投与の 14 日後に追跡調査を実施した。
コホート 1 では以下の投与を行った。
• 投与 A : STR 製剤 1（150 mg EVG/150 mg COBI/200 mg FTC/25 mg GS-7340 を含有）
• 投与 B : STR 製剤 1（150 mg EVG/150 mg COBI/200 mg FTC/40 mg GS-7340 を含有）
• 投与 C：STR（150 mg EVG/150 mg COBI/200 mg FTC/300 mg TDF を含有）
• 投与 D：GS-7340 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。
<table>
<tr><th></th><th>Days 1–12</th><th>Days 15–26</th><th>Days 29–40</th><th>Days 43–54</th></tr>
<tr><td>Sequence I</td><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td></tr>
<tr><td>Sequence II</td><td>B</td><td>D</td><td>A</td><td>C</td></tr>
<tr><td>Sequence III</td><td>C</td><td>A</td><td>D</td><td>B</td></tr>
<tr><td>Sequence IV</td><td>D</td><td>C</td><td>B</td><td>A</td></tr>
</table>
コホート 2 では以下の投与を行った。
• 投与 E : STR 製剤 2（150 mg EVG/150 mg COBI/200 mg FTC/25 mg GS-7340 を含有）
• 投与 F : STR 製剤 2（150 mg EVG/150 mg COBI/200 mg FTC/40 mg GS-7340 を含有）
• 投与 C：STR（150 mg EVG/150 mg COBI/200 mg FTC/300 mg TDF を含有）
• 投与 D：GS-7340 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。
<table>
<tr><th></th><th>Days 1–12</th><th>Days 15–26</th><th>Days 29–40</th><th>Days 43–54</th></tr>
<tr><td>Sequence I</td><td>E</td><td>F</td><td>C</td><td>D</td></tr>
<tr><td>Sequence II</td><td>F</td><td>D</td><td>E</td><td>C</td></tr>
<tr><td>Sequence III</td><td>C</td><td>E</td><td>D</td><td>F</td></tr>
<tr><td>Sequence IV</td><td>D</td><td>C</td><td>F</td><td>E</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>診断及び主な選択基準</td><td>体格指数（BMI）が 19～30 kg/m^2、腎機能が正常で、重大な病歴がなく、全身状態が良好な 18～45 歳の健康な男性及び（妊婦又は授乳婦以外の）女性を適格例とした。これらはスクリーニング時に治験担当医師が判断した。</td></tr>
</table>

被験者数（計画時及び解析時）	計画時：計 40 例（コホート 1 に 20 例、コホート 2 に 20 例）を登録し、各コホート評価可能例 16 例の確保を目標とした。 解析時： • EVG PK：37 例（コホート 1：19 例、コホート 2：18 例） • COBI PK：37 例（コホート 1：19 例、コホート 2：18 例） • FTC PK：37 例（コホート 1：19 例、コホート 2：18 例） • TFV PK：37 例（コホート 1：19 例、コホート 2：18 例） • GS-7340 PK：37 例（コホート 1：19 例、コホート 2：18 例） • 安全性：40 例（コホート 1：20 例、コホート 2：20 例） 投与 A：19（コホート 1 のみ） 投与 B：19（コホート 1 のみ） 投与 C：39（コホート 1：20 例、コホート 2：19 例） 投与 D：37（コホート 1：19 例、コホート 2：18 例） 投与 E：18（コホート 2 のみ） 投与 F：18（コホート 2 のみ）
被験薬、用量、用法及びロット番号	STR 製剤 1（150 mg EVG/150 mg COBI/200 mg FTC/25 mg GS-7340 含有）を朝食後に 1 日 1 回経口投与（投与 A） ロット番号：[redacted] STR 製剤 1（150 mg EVG/150 mg COBI/200 mg FTC/40 mg GS-7340 含有）を朝食後に 1 日 1 回経口投与（投与 B） ロット番号：[redacted] STR 製剤 2（150 mg EVG/150 mg COBI/200 mg FTC/25 mg GS-7340 含有）を朝食後に 1 日 1 回経口投与（投与 E） ロット番号：[redacted] STR 製剤 2（150 mg EVG/150 mg COBI/200 mg FTC/40 mg GS-7340 含有）を朝食後に 1 日 1 回経口投与（投与 F） ロット番号：[redacted]
対照治療、用量、用法及びロット番号	STR（150 mg EVG/150 mg COBI/200 mg FTC/300 mg TDF 含有）を朝食後に 1 日 1 回経口投与（投与 C） ロット番号：[redacted] GS-7340 25 mg 錠を朝食後に 1 日 1 回経口投与（投与 D） ロット番号：[redacted]
投与期間	本試験は 54 日間の投与期間（2 日間のウォッシュアウト期間を挟んだ各 12 日間投与）から構成された。追跡調査は治験薬最終投与の 14 日後に実施された。治験期間は計 68 日であった。
評価基準	薬物動態：EVG、COBI、FTC、TFV 及び GS-7340 について以下の PK パラメータを算出した。 AUC_{tau}、C_{max}、C_{tau}、AUC_{last}（GS-7340 のみ）、C_{last}、$T_{1/2}$、T_{max}、T_{last}、λz、CL/F 及び Vz/F 安全性：有害事象、定期的な臨床検査、推算糸球体ろ過率（eGFR）、精密及び症状に基づく身体的検査、バイタルサイン、心電図並びに併用薬を試験期間中モニタリングした。

解析方法	薬物動態：各分析対象物質（EVG、COBI、FTC、TFV 及び GS-7340）の PK パラメータ（EVG、COBI、FTC 及び TFV の AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau}、GS-7340 の AUC_{last} 及び C_{max}）を自然対数変換し、混合効果モデルを用いた分散分析に基づき解析した。EVG、COBI、FTC、TFV 及び GS-7340 の血漿中濃度及び PK パラメータは一覧表を作成し、各コホートの投与群別に要約した。 本試験では以下を投与した。 • 投与 A : STR 製剤 1（150 mg EVG/150 mg COBI/200 mg FTC/25 mg GS-7340 含有） • 投与 B：STR 製剤 1（150 mg EVG/150 mg COBI/200 mg FTC/40 mg GS-7340 含有） • 投与 C：STR（150 mg EVG/150 mg COBI/200 mg FTC/300 mg TDF 含有） • 投与 D：GS-7340 25 mg 錠 • 投与 E：STR 製剤 2（150 mg EVG/150 mg COBI/200 mg FTC/25 mg GS-7340 含有） • 投与 F：STR 製剤 2（150 mg EVG/150 mg COBI/200 mg FTC/40 mg GS-7340 含有） 次の投与の組み合わせで各 PK パラメータの幾何平均比の 90%信頼区間を算出した。 • 分析対象物質 EVG、COBI、FTC 及び TFV は、投与 A/E 及び投与 B/F vs. 投与 C • 分析対象物質 GS-7340 及び TFV は、投与 A/E 及び投与 B/F vs. 投与 D • 分析対象物質 GS-7340 及び TFV は、投与 B/F vs. 投与 A/E 症例数は各コホートの評価可能例が 16 例であれば、投与 A/E（被験製剤）と GS-7340 単剤投与の比較で、分析対象 GS-7340 の曝露量が同等であることを示す検出力は 95%以上となる。曝露量の同等性は 70%～143%の範囲に含まれるか評価した。 安全性：安全性解析対象集団には、1 回以上の治験薬投与を受けた全被験者を含めた。試験中に回収したすべての安全性データを安全性解析対象集団に含めた。本試験で解析した安全性データには、有害事象、臨床検査データ、バイタルサイン、心電図データ、併用薬及び身体的検査データを含めた。コホート 1 及び 2 の同じ投与法（すなわち投与 C 及び D）を安全性解析では統合した。試験中に回収したすべての安全性データは登録した全被験者について一覧表を作成した。有害事象、臨床検査データ、バイタルサイン及び心電図については記述統計を用いて要約した。すべての有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 14.0 を用いて読み替えた。
実施医療機関	単施設（米国）
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び被験者背景：

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。治験薬投与を完了しなかった 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。

コホート 1 では、10 例（50%）が男性、平均年齢は 37 歳（範囲：25～45 歳）であった。被験者の 17 例（85%）は白人で 3 例（15%）は黒人であり、全例がヒスパニック／ラテンアメリカ系であった。スクリーニング時の体重、身長及び BMI の平均値はそれぞれ 80.1 kg、170.5 cm 及び

27.5 kg/m^2 であった。ベースラインの Cockcroft-Gault 式による eGFR は 137.6 mL/min（範囲：102.5～170.0 mL/min）で、Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式による eGFR は 109.2 mL/min/1.73 m^2（範囲：79.6～146.0 mL/min/1.73 m^2）であった。

コホート 2 では、10 例（50%）が男性、平均年齢は 36 歳（範囲：26～45 歳）であった。被験者の 17 例（85%）は白人で 3 例（15%）は黒人であり、19 例（95%）がヒスパニック系／ラテンアメリカ系であった。スクリーニング時の体重、身長及び BMI の平均値はそれぞれ 71.1 kg、165.0 cm 及び 26.0 kg/m^2 であった。ベースラインの Cockcroft-Gault 式による eGFR は 120.9 mL/min（範囲：84.3～154.6 mL/min）で、MDRD 式による eGFR は 108.9 mL/min/1.73 m^2（範囲：71.3～169.2 mL/min/1.73 m^2）であった。

薬物動態の結果：

GS-7340、TFV、EVG、COBI 及び FTC の PK パラメータを次表に示す。曝露量パラメータの比較は、強力な抗ウイルス活性をもたらす目的曝露量が得られる{**20420**}、GS-7340 25 mg を含む投与について示した。

GS-7340 PK Parameter	Mean (%CV)		GLSM Ratio (%)	90% CI
	Test Treatment	Reference Treatment		
Cohort 1				
EVG/COBI/FTC/GS-7340 Formulation 1 (25 mg) (Test) vs. GS-7340 (25 mg) (Reference)	N=19	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				
EVG/COBI/FTC/GS-7340 Formulation 2 (25 mg) (Test) vs. GS-7340 (25 mg) (Reference)	N=18	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

Source: m5.3.3.4.14 CSR Study Synopsis

TFV PK Parameter	Mean (%CV)		GLSM Ratio (%)	90% CI
	Test Treatment	Reference Treatment		
Cohort 1				
TFV, EVG/COBI/FTC/GS-7340 Formulation 1 (25 mg) (Test) vs. EVG/COBI/FTC/TDF (Reference)	N=19	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
EVG/COBI/FTC/GS-7340 Formulation 1 (25 mg) (Test) vs. GS-7340 (25 mg) (Reference)	N=19	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				
TFV, EVG/COBI/FTC/GS-7340 Formulation 2 (25 mg) (Test) vs. EVG/COBI/FTC/TDF (Reference)	N=18	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
EVG/COBI/FTC/GS-7340 Formulation 2 (25 mg) (Test) vs. GS-7340 (25 mg) (Reference)	N=17	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

Source: m5.3.3.4.14 CSR Study Synopsis

EVG PK Parameter	Mean (%CV)		GLSM Ratio (%)	90% CI
	Test Treatment	Reference Treatment		
Cohort 1				
EVG/COBI/FTC/GS-7340 Formulation 1 (25 mg) (Test) vs. EVG/COBI/FTC/TDF (Reference)	N=19	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				
EVG/COBI/FTC/GS-7340 Formulation 2 (25 mg) (Test) vs. EVG/COBI/FTC/TDF (Reference)	N=18	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

Source: m5.3.3.4.14 CSR Study Synopsis

COBI PK Parameter	Mean (%CV)		GLSM Ratio (%)	90% CI
	Test Treatment	Reference Treatment		
Cohort 1				
EVG/COBI/FTC/GS-7340 Formulation 1 (25 mg) (Test) vs. EVG/COBI/FTC/TDF (Reference)	N=19	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				
EVG/COBI/FTC/GS-7340 Formulation 2 (25 mg) (Test) vs. EVG/COBI/FTC/TDF (Reference)	N=18	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

Source: m5.3.3.4.14 CSR Study Synopsis

FTC PK Parameter	Mean (%CV)		GLSM Ratio (%)	90% CI
	Test Treatment	Reference Treatment		
Cohort 1				
EVG/COBI/FTC/GS-7340 Formulation 1 (25 mg) (Test) vs. EVG/COBI/FTC/TDF (Reference)	N=19	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				
EVG/COBI/FTC/GS-7340 Formulation 2 (25 mg) (Test) vs. EVG/COBI/FTC/TDF (Reference)	N=18	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

CI, confidence interval; CV, coefficient of variation; GLSM, geometric least-squares mean
Source: m5.3.3.4.14 CSR Study Synopsis

EVG/COBI/FTC/GS-7340（25 mg）製剤 1 及び 2 の投与後、GS-7340 及び TFV の曝露量の幾何平均は、GS-7340 25-mg 錠の単剤投与後と比較して大幅に高かった。EVG/COBI/FTC/GS-7340（25 mg）製剤 1 及び 2 の両製剤とも、GS-7340 の AUC_{last} 及び C_{max} はそれぞれ約 2.2 倍及び 2.3 倍高く、TFV の AUC_{tau} 及び C_{max} はそれぞれ約 3.1 倍及び 3.7 倍高くなった。GS-US-311-0101 試験でも、GS-7340（8 mg）+ COBI（150 mg）の併用投与後、GS-7340（8 mg）単剤投与後と比較して、GS-7340 及び TFV の曝露量が同様に増加し、GS-7340 の AUC_{last} 及び C_{max} はそれぞれ約 2.7 倍及び 2.8 倍高くなり、TFV の AUC_{tau} 及び C_{max} はそれぞれ約 3.3 倍及び 3.3 倍高くなった。これらのデータから、相互作用が COBI を介するものであり、GS-7340 の P 糖蛋白を介する腸内への流出が阻害された結果である可能性が高いことが示唆される。EVG/COBI/FTC/GS-7340（40 mg）及び EVG/COBI/FTC/GS-7340（25 mg）の投与後の GS-7340 及び TFV の曝露量は概ね用量比例的であった。EVG/COBI/FTC/GS-7340 製剤 1 及び 2（25 及び 40 mg）投与後並びに GS-7340 単剤投与後の TFV の曝露量パラメータは、コホート 1 及び 2 の EVG/COBI/FTC/TDF 投与後と比べて低く、GS-7340 単剤投与後の TFV 曝露量（AUC_{tau} 及び C_{max}）の平均値は EVG/COBI/FTC/TDF 投与後と比較して約 90%低かった。

GS-7340 25 mg 及び 40 mg を含有した EVG/COBI/FTC/GS-7340 STR 製剤 1 及び 2 の投与後の EVG、COBI 及び FTC の AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} を EVG/COBI/FTC/TDF 投与後と比較した幾何平均比及び 90% CI は、治験実施計画書で相互作用なしを示す範囲と規定した 70%～143%の範囲内に含まれ、臨床的に重要な差はないことが示された。生物学的同等性の更に厳格な範囲基準である 80%～125%を適用した場合でも、EVG、COBI 及び FTC 曝露量の同等性が示された。EVG、COBI 及び FTC の曝露量はこれまでの試験の過去のデータと一致した。

安全性の結果：

本試験中に死亡や重篤な有害事象は認められなかった。1 例が非重篤な有害事象である Grade 3 のクレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加により試験を中止した。この事象は治験薬に関連ありと判定された。この事象は当初治験薬に関連ありの Grade 2 の横紋筋融解症と報告され、データベースにそのように記録された（データベースロック後に治験薬に関連ありの Grade 3 の CPK 増加へと修正された）。

試験治療下で発現した有害事象は、投与 A で 19 例中 5 例（26.3%）、投与 B で 19 例中 4 例（21.1%）、投与 C で 39 例中 12 例（30.8%）、投与 D で 37 例中 12 例（32.4%）、投与 E で 18 例中 7 例（38.9%）、投与 F で 18 例中 3 例（16.7%）に認められた。最も高頻度で報告された有害事象は便秘で、投与 D で 37 例中 3 例（8.1%）、投与 C で 39 例中 2 例（5.1%）、投与 F で 18 例中 2 例（11.1%）に認められた。1 件を除き、試験治療下で発現した有害事象はすべて軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）と評価され、Grade 3 の有害事象は、投与 D で投与終了後に発現し、治験薬と関連ありと判断され、試験中止に至った CPK 増加のみであった。本試験中に Grade 4 の有害事象は認められなかった。治験薬と関連ありと判断された有害事象は投与 A、E 及び F では各 1 例（それぞれ 5.3%、5.6%及び 5.6%）、投与 D では 37 例中 3 例（8.1%）で報告され、内訳は悪心、浮動性めまい及び頭痛（すべて投与 A 及び D）、CPK 増加（投与 D）、乳房圧痛（投与 E）及び丘疹性皮疹（投与 F）であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象の大半は軽度（Grade 1）であった。

試験治療下で発現した臨床検査値異常の発現率は投与群間で同等であった。臨床的に重要な臨床検査値異常は Grade 3 の治験薬と関連ありの CPK 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。試験治療下で発現した臨床検査値異常の大半は Grade 1 であった。最も高頻度に報告された臨床検査値異常は血尿で、各群の 5%以上で発現し、すべて女性被験者で報告された。Grade 3 の試験治療下で発現した臨床検査値異常が、投与 B、C 及び D では各 2 例、投与 A 及び F では各 1 例で報告された。試験治療下で発現した Grade 3 以上の臨床検査値異常のうち、群内の複数名に報告されたのは 1 事象のみであった。Grade 3 の血尿が投与 B の 2 例、投与 A、C、D 及び F の各 1 例で報告された。Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は投与 A 及び C の各 1 例、Grade 3 の CPK 増加は投与 D の 1 例で報告された。Grade 3 の試験治療下で発現した臨床検査値異常は、1 例で認められた CPK 増加を除き、いずれも臨床的に重要とは判断されなかった。治験薬投与終了から 2 週間後に Grade 4 の CPK 増加を発現した 1 例については、有害事象とは判断されなかった。この被験者の CPK レベルはその後正常化した。

本試験中にバイタルサイン、身体的検査所見及び心電図所見の臨床的に重要な変化は認められなかった。

結論

本試験の結論は以下のとおりである。

- EVG/COBI/FTC/GS-7340 STR 製剤 1 及び 2 の投与は、GS-7340 25-mg 単剤投与と比較して、GS-7340 及び TFV 曝露量の大幅な増加をもたらし、GS-7340 25-mg 単剤投与後の TFV 曝露量（AUC_{tau} 及び C_{max}）の平均値は EVG/COBI/FTC/TDF STR 投与後と比較して約 90%低かった。
- EVG/COBI/FTC/GS-7340 STR 製剤 1 及び 2（GS-7340 25 mg 及び 40 mg を含有）の投与後の EVG、COBI 及び FTC の曝露量は、EVG/COBI/FTC/TDF STR 投与後と同程度であった。
- EVG/COBI/FTC/GS-7340 STR 製剤 1 及び 2 並びに EVG/COBI/FTC/TDF STR 及び GS-7340 の健康被験者への単剤投与は概して安全で、忍容性は良好であった。

参考文献：

20420 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.

24　GS-US-311-1387 試験

（参考資料：第 5.3.3.4.15 項）

本試験は、健康成人被験者を対象としてカルバマゼピンがテノホビル アラフェナミド（TAF）及び GS-9883 の薬物動態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、固定順序試験であった。

試験の概要を表 2.7.6.24 - 1 に示す。

表 2.7.6.24 - 1　GS-US-311-1387 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-311-1387
試験の標題	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 の薬物動態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
開発の相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • パート A：定常状態のカルバマゼピン（CBZ）が、エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド（F/TAF）の配合錠（FDC）として投与されたときのテノホビル アラフェナミド（TAF）の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • パート A： — 定常状態の CBZ が、F/TAF 配合錠として投与されたときのテノホビル（TFV）の PK に及ぼす影響を評価する。 — F/TAF 配合錠の、単独投与時及び CBZ 併用投与時の安全性及び忍容性を評価する。 • パート B： — 定常状態の CBZ が、GS-9883/F/TAF 配合錠として投与されたときの GS-9883 及び TAF の PK に及ぼす影響を評価する。 — 定常状態の CBZ が、GS-9883/F/TAF 配合錠として投与されたときの TFV の PK に及ぼす影響を評価する。 — GS-9883/F/TAF 配合錠の、単独投与時及び CBZ 併用投与時の安全性及び忍容性を評価する。 • CBZ 及びその代謝物であるカルバマゼピン-10,11-エポキシド（CBZE）の定常状態における PK を、単独投与時又は F/TAF 配合錠（パート A）若しくは GS-9883/F/TAF 配合錠（パート B）投与下で評価する。 本報告書では、パート A のデータ及び解析のみを提示するとともに、パート A に関連する目的のみを取り扱う。また、パート A について、CBZ 及び CBZE の定常状態における PK を、単独投与時及び F/TAF 配合錠投与下で評価する副次目的は取り扱わないこととした。この副次目的は、F/TAF 配合錠と CBZ との併用投与は 1 回のみであり、結果として TAF の曝露が定常状態に達していなかったであろうことを考慮すれば、意義が弱いと考えられた。さらに、CBZ は主にシトクロム P450（CYP）3A によって代謝されるが、TAF は臨床的に CYP3A の阻害及び誘導を示さないため、CBZ の代謝に影響を及ぼすとは考えられない。
試験デザイン	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、アダプティブ、2 パート、3 期、固定順序、単施設試験である。パート A では、被験者に F/TAF 配合錠

<table>
<tr><td></td><td>
を単独で単回投与し、定常状態において CBZ を投与する。パート B はまだ実施されておらず､その実施はパート A で得られた PK データのレビュー結果に依存する。パート B が実施される場合には､被験者に GS-9883/F/TAF 配合錠を単回単独投与するとともに、定常状態の CBZ と単回併用投与する。
スクリーニング及び Day −1 の手順後、適格被験者を Day −1 に治験実施医療機関に入院させた。パート A では治験薬を下記のように投与した。

<table>
<tr><th colspan="2">Period 1</th><th colspan="3">Period 2</th><th colspan="2">Period 3</th></tr>
<tr><th>Day 1</th><th>Days 2–5</th><th>Days 6–8</th><th>Days 9–11</th><th>Days 12–25</th><th>Day 26</th><th>Days 27–32</th></tr>
<tr><td>F/TAF FDC 200/25 mg</td><td>–</td><td>CBZ 100 mg BID</td><td>CBZ 200 mg BID</td><td>CBZ 300 mg BID</td><td>CBZ 300 mg BID + F/TAF FDC 200/25 mg</td><td>–</td></tr>
</table>
Source: m5.3.3.4.15 CSR Study Synopsis

いずれの治験薬も治験実施医療機関で各日ほぼ同じ時刻（朝／晩）に 240 mL の水で標準食摂取後 5 分以内に投与した。PK 用検体の集中的採取日には食事及び水分摂取を制限した。
被験者は Day 32 の朝の評価の終了時まで治験実施医療機関へ入院させた。最終投与後 7（±2）日に電話によるフォローアップを実施し、有害事象及び併用薬に関する情報を収集した。
</td></tr>
<tr><td>診断及び主な選択基準</td><td>被験者の適格基準は、健康な男性又は妊娠及び授乳中ではない健康な女性で、18 歳以上 45 歳以下、体格指数（BMI）が 19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、12 誘導心電図が正常、重大な病歴がなく、腎機能が正常［Cockcroft-Gault 式による推算糸球体ろ過率（$eGFR_{CG}$）が 90 mL/min 以上］であることとした。</td></tr>
<tr><td>被験者数（計時及び解析時</td><td>計画時：各パート 26 例（各パートで評価可能例 22 例）
解析時：パート A：26 例（安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団）</td></tr>
<tr><td>被験薬、用量用法及びロット番号</td><td>パート A：
F/TAF（200/25 mg 配合錠 × 1）を、一晩の絶食後、朝食後（標準的な中脂肪食の摂取後 5 分以内）に CBZ 300 mg（100 mg 錠 × 3）1 日 2 回とともに経口併用投与（Day 26）
ロット番号：F/TAF 配合錠：[redacted]；CBZ：[redacted]</td></tr>
<tr><td>対照治療、用量、用法及びット番号</td><td>パート A：
F/TAF（200/25 mg 配合錠 × 1）を、一晩の絶食後、朝食後（標準的な中脂肪食の摂取後 5 分以内）に単回経口投与（Day 1）
CBZ 100 mg（100 mg 錠 × 1）1 日 2 回を標準食摂取後に 3 日間投与（Day 6～8）
CBZ 200 mg（100 mg 錠 × 2）1 日 2 回を標準食摂取後に 3 日間投与（Day 9～11）
CBZ 300 mg（100 mg 錠 × 3）1 日 2 回を標準食摂取後に 14 日間投与（Day 12～25）
ロット番号：F/TAF 配合錠：[redacted]；CBZ：[redacted]</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>投与期に各被験者に F/TAF 配合錠を 2 回（Day 1 及び 26）単回投与するとともに、CBZ を反復（Day 6～26）漸増投与した。各被験者の試験期間は、投与期及びフォローアップ（スクリーニングは除く）を含めて約 1 ヵ月であった。</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>有効性：本試験では、有効性の評価はしなかった。

薬物動態：治験薬の朝の投与後の以下の時点に PK 用連続血液検体を採取した。</td></tr>
</table>

	• Day 1：投与後 0（投与前）、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5、8、12、24、48、72、96、120、144 時間 • Day 25：投与後 0（投与前）、1、2、3、3.5、4、5、6、8、12 時間 • Day 26：投与後 0（投与前）、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、3.5、4、5、6、8、12、24、48、72、96、120、144 時間 CBZ のトラフ時（投与前）の血漿中 PK 測定用検体を、Day 9、12、20、23、26 の朝に採取した。 血漿検体中の TAF、TFV、CBZ、CBZE の濃度を十分にバリデートされた高速液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析（LC-MS/MS）による生物分析法を用いて測定した。 **安全性：**安全性は、有害事象の評価、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、症状に基づく身体診察及びコロンビア自殺評価スケール（Columbia Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）により評価した。
解析方法	**有効性：**本試験では、有効性の評価はしなかった。 **薬物動態：**血漿中濃度及び PK パラメータを一覧にし、記述統計量を用いて投与別に要約した。PK パラメータは標準的なノンコンパートメント法を用いて推定した。各分析対象物及び各 PK パラメータについて、治療を固定効果及び被験者を変量効果とするパラメトリック（正規理論）混合効果分散分析（ANOVA）モデルを、評価対象の PK パラメータ（TAF 及び TFV：AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}）の自然対数変換値に適用した。被験治療対対照治療の比及び 90%信頼区間（CI）を算出した。 **安全性：**安全性データを一覧にし、記述統計量を用いて要約した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.1 を用いて読み替えた。
実施医療機関	米国の単施設
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本報告書での最終被験者観察日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（主要評価項目に関する最終被験者観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び被験者背景：

計 26 例を本試験に組み入れた。このうち、4 例（15.4%）が第 2 期の CBZ 300 mg 1 日 2 回の投与期間中にいずれも有害事象により治験薬投与（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。

被験者の大半（84.6%、22 例）が男性であった。年齢の中央値は 32 歳（範囲：18～45 歳）であった。被験者の大半が白人（57.7%）又は黒人／アフリカ系アメリカ人（34.6%）であり、非ヒスパニック／ラテン系（73.1%）であった。ベースラインにおいて、BMI の中央値［第一四分位（Q1）、第三四分位（Q3）］は 25.8（23.5、28.0）kg/m^2、$eGFR_{CG}$ の中央値（Q1、Q3）は 115.1（106.2、123.7）mL/min であった。

有効性の結果：

本試験では、有効性解析は実施していない。

薬物動態の結果：

F/TAF 配合錠の単独投与後及び定常状態の CBZ との併用投与後の TAF の AUC_{last} の平均値［パーセント変動係数（%CV）］は、それぞれ 223.4（41.7）h*ng/mL 及び 110.4（61.2）h*ng/mL であり、TAF の C_{max} の平均値（%CV）は、それぞれ 219.6（37.3）ng/mL 及び 99.4（47.8）ng/mL であった。F/TAF 配合錠の単独投与後及び定常状態の CBZ との併用投与後の TFV の AUC_{inf} の平均値（%CV）

は、それぞれ 245.1（15.8）h*ng/mL 及び 186.3（15.5）h*ng/mL であり、TFV の C_{max} の平均値（%CV）は、それぞれ 7.3（19.4）ng/mL 及び 5.0（18.9）ng/mL であった。

F/TAF 配合錠の単回単独投与及び定常状態の CBZ との単回併用投与について、投与後の TAF 及び TFV の血漿中 PK パラメータの統計学的比較を下表に示す。

	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} (h*ng/mL)	92.08	204.61	45.00 (39.66, 51.06)
AUC_{inf} (h*ng/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} (h*ng/mL)	157.05	208.91[c]	75.18 (71.39, 79.17)
AUC_{inf} (h*ng/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.
Source: m5.3.3.4.15 CSR Study Synopsis

安全性の結果：

本試験に組み入れた 26 例のうち、73.1%（19 例）に少なくとも 1 件の有害事象が発現した（F/TAF 26.9%、7/26 例；CBZ 57.7%、15/26 例；CBZ + F/TAF 31.8%、7/22 例）。最も高頻度に報告された有害事象は以下のとおりであった：F/TAF 投与後の嘔吐（7.7%、2 例）；CBZ 投与後の傾眠（38.5%、10 例）、頭痛（30.8%、8 例）、浮動性めまい（15.4%、4 例）；CBZ + F/TAF 投与後の悪心及び頭痛（各 9.1%、2 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 69.2%（18 例）で報告され、治験薬と関連のある有害事象のすべてが CBZ（57.7%、15 例）又は CBZ + F/TAF（31.8%、7 例）の投与後に報告された。

有害事象の大半は Grade 1 であった。Grade 3 又は 4 の有害事象は 11.5%（3 例）（CBZ 7.7%、2 例；CBZ + F/TAF 4.5%、1 例）で報告され、それらのすべてが治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。このうち 1 例は、Grade 4 の血小板減少症（後述のように、重篤な有害事象としても報告された）が CBZ 投与後に発現して治験薬の中止に至り、1 例は、Grade 3 の筋炎が CBZ 投与後に発現して治験薬の中止に至り、1 例は、Grade 3 の血管浮腫に加えて、Grade 4 のスティーブンス・ジョンソン症候群（後述のように、重篤な有害事象としても報告された）がいずれも CBZ + F/TAF 投与後に発現した。

重篤な有害事象は 7.7%（2 例）（CBZ 3.8%、1 例；CBZ + F/TAF 4.5%、1 例）で報告された。これらの 2 件の重篤な有害事象（CBZ 投与後の血小板減少症と CBZ + F/TAF 投与後のスティーブンス・ジョンソン症候群）はいずれも治験担当医師により治験薬と関連ありと判断され、治験担当医師は両事象を F/TAF とは関連ないが CBZ と関連ありと判断した。血小板減少症とスティーブンス・ジョンソン症候群はともに CBZ の既知の副作用である。

治験薬中止に至った有害事象は被験者の 15.4%（4 例）で報告され、そのすべてが CBZ 投与後で

あった（1 例の血小板減少症及び頭痛、1 例の低ナトリウム血症、1 例の斑状丘疹状皮疹、1 例の筋炎）。これらはいずれも治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。治験薬の中止に至ったこれらのすべての有害事象は CBZ の既知の副作用である。

試験期間中、臨床検査値の中央値に臨床的に重要な変化は認められなかった。臨床検査値異常が認められた被験者の大半で、投与後の最大重症度は Grade 1 であった。1 例に Grade 4 の臨床検査値異常が発現した（血小板数低値；上述のとおり、血小板減少症の重篤な有害事象としても報告された）。2 例に Grade 3 の臨床検査値異常が発現した。これらはクレアチンキナーゼ上昇（CBZ 投与後）及び尿潜血（CBZ + F/TAF 投与後）であった。

バイタルサイン及びその他の安全性所見に、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。

結論

- F/TAF 配合錠（200/25 mg）を定常状態の CBZ と併用投与したとき、TAF の曝露量（AUC_{last}）は F/TAF 配合錠の単独投与時と比較して約 55%減少した。
- F/TAF 配合錠（200/25 mg）を定常状態の CBZ と併用投与したとき、TFV の曝露量（AUC_{inf}）は F/TAF 配合錠の単独投与時と比較して約 23%減少した。
- 食後に CBZ と併用投与したときの TAF の曝露量（平均 AUC_{last}：約 110 ng*h/mL）は、ヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）及び B 型肝炎ウイルス（HBV）に対する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 配合錠（200/25 mg）の単回投与は、単独投与時には概ね良好な忍容性を示し、定常状態の CBZ との併用投与時にも忍容性に問題となる差は認められなかった。

25　GS-US-120-0107 試験

（評価資料：第 5.3.4.1.1 項）

本試験は、健康被験者を対象に GS-7340 の QT/QTc 間隔に対する影響を評価する第 1 相部分盲検、ランダム化、プラセボ及び陽性対照試験であった。

試験の概要を表 2.7.6.25 - 1 に示す。

表 2.7.6.25 - 1　GS-US-120-0107 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-120-0107
試験の標題	健康被験者を対象に GS-7340 の QT/QTc 間隔に対する影響を評価する第 1 相部分盲検、ランダム化、プラセボ及び陽性対照試験
開発の相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • テノホビル アラフェナミド（TAF、旧名称 GS-7340）（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テノホビル（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。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • 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テノホビル（TFV）による、QTcB（Bazett 補正式を用いて算出した QT 間隔）及び QTcN（母集団値に基づき補正した QT 間隔）など他の手法を用いて補正された QT 間隔に対する影響を探索的に検討する。 • TAF 及びその代謝物 TFV の薬物動態を検討する。 • ΔΔQTc（時間を一致させ、ベースライン値で調節し、プラセボで補正した QTc）と TAF 及びその代謝物 TFV の血漿中濃度との関連性を探索的に検討する。 • 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テノホビル（TFV）による PR 間隔を含む他の心電図（ECG）パラメータに対する影響を探索的に検討する。 • 健康被験者における TAF の安全性及び忍容性を投与用量ごとに評価する。

試験デザイン	本試験は、健康被験者を対象に、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 及び QTcN に対する TAF の影響を評価するとともに、心電図パラメータに対する TAF の影響を探索的に検討する部分盲検、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った。本試験では、以下の治験薬を投与した。 投与期 A（治療用量）：TAF 25 mg（TAF 25 mg × 1 錠 + TAF に対応したプラセボ × 4 錠） 投与期 B（治療用量よりも高用量）：TAF 125 mg（TAF 25 mg × 5 錠） 投与期 C（プラセボ対照）：TAF に対応したプラセボ × 5 錠 投与期 D（陽性対照）：モキシフロキサシン 400 mg × 1 錠 投与期 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。投与期 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 Day 0 に治験実施医療機関へ来院し、Day 40 の朝まで入院した。被験者は 4 つの投与期を完了し、各期間には 4 つの治験薬のうち 1 つを投与する 1 日が含まれていた。持ち越し効果を回避するために、最初の 3 期間では投与後に 11 日間のウォッシュアウト期間を設けた。治験薬最終投与から 7 日後にフォローアップのために治験実施医療機関に来院した。
診断及び主な選択基準	被験者の適格基準は、男性及び妊婦又は授乳婦以外の女性で、体格指数（BMI）が 19～30 kg/m^2、12 誘導心電図が正常なこと、腎機能が正常なこと、重大な病歴がないこと及び治験担当医師の判断で全身状態が良好なことであった。これらは予定した初回投与（Day 1）前 28 日以内に実施したスクリーニング評価に基づき判断した。
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：48 例とし、評価可能被験者 40 例を確保 解析時： 安全性解析対象集団：全体で 59 例（投与期 A、B、C 及び D を受けた被験者がそれぞれ 58 例、58 例、59 例及び 58 例） 薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び PK/PD 解析対象集団：全体で 48 例（4 つの投与期 A、B、C 及び D をすべて受けた被験者 48 例）
被験薬、用量、用法及びロット番号	投与期 A（治療用量）：TAF 25 mg の単回経口投与［TAF 25 mg 実薬錠× 1 錠（ロット番号：[redacted]）+ TAF に対応したプラセボ × 4 錠（ロット番号：[redacted]）］ 投与期 B（治療用量よりも高用量）：TAF 125 mg の単回経口投与［TAF 25 mg 実薬錠× 5 錠（ロット番号：[redacted]）］ すべての被験薬は、治験実施医療機関で一晩絶食後（少なくとも 8 時間、水以外の飲食物を摂取しない）、標準的な朝食後 5 分以内のほぼ同じ時刻（朝 8 時）に 240 mL の水とともに経口投与した。
対照治療、用量、用法及びロット番号	投与期 C（プラセボ対照）：TAF プラセボの単回経口投与［TAF に対応したプラセボ × 5 錠（ロット番号：[redacted]）］ 投与期 D（陽性対照）：モキシフロキサシン 400 mg の単回経口投与［モキシフロキサシン 400 mg × 1 錠（ロット番号：[redacted]）］ 対照薬の投与は、被験薬と同様に実施した。
投与期間	37 日間（投与間に 11 日間のウォッシュアウト期間を設けて単回投与を 4 回実施）

評価基準	薬物動態：TAF 及び TFV について、以下の血漿中 PK パラメータを算出した。 C_{max}、C_{max_D}（用量補正 C_{max}）、C_{last}、T_{max}、T_{last}、AUC_{last}、AUC_{inf}、AUC_{inf_D}（用量補正 AUC_{inf}）、AUC_{exp}、CL/F、$T_{1/2}$、λ_Z 及び V_Z/F QTc／心電図（薬力学）パラメータ：心電図から得られた QT 間隔を補正した QTcF、QTcB、QTcN 及び QTcI（被験者ごとのデータに基づき補正した QT 間隔）の値を報告した。報告したすべての QTc 値は、事前に規定した各心電図データ収集時点に至る 5 分以内に 3 回反復測定した QTc の平均値とした。投与前ベースラインの QTc として、朝食及び治験薬服用の 1.5、1 及び 0.5 時間前に測定した QTc の平均値を使用した。QTc の投与前ベースラインからの変化量は、同じ治験薬を投与した後の QTc と投与前ベースラインの QTc の差とする。 本試験の主要評価項目は、QTcF の投与前ベースラインからの変化量とした。副次評価項目は、QTcB 及び QTcN の投与前ベースラインからの変化量とし、QTcI も同様に評価した。さらに、他の心電図パラメータ（心拍数、PR 及び RR 間隔、QRS 幅を含む）、形態学的所見並びに試験治療下で発現した T 波及び U 波の異常所見についても評価した。 薬物動態／薬力学：治験薬投与後の各時点で、QTc 間隔に対する TAF 及び TFV の影響を評価した。 安全性：安全性は、スクリーニング時、入院期間中の定期的な時点及びフォローアップ時に収集した、有害事象、身体検査、臨床検査、12 誘導心電図所見及びバイタルサインにより評価した。

解析方法	薬物動態：TAF 及び TFV の血漿中濃度及び PK パラメータは、記述統計量［被験者数、平均値、標準偏差（SD）、変動係数（%CV）、中央値、最小値、最大値、第一四分位（Q1）及び第三四分位（Q3）］を用いて投与期別に要約した。TAF 及び TFV の薬物動態の用量比例性についても探索的評価を実施した。 QTc／心電図（薬力学）評価：主要解析は、片側 95%信頼区間（CI、両側 90% CI 上限と同義）を用いた TAF 投与期（TAF 25 及び 125 mg）のプラセボ投与期との非劣性比較を行った。 QTcF の投与前ベースラインからの変化量に対して、クロスオーバーデザインに適した混合効果モデルを適用することにより CI を決定した。本モデルでは、投与順序（群）、時期、試験治療、測定時点、試験治療と測定時点の交互作用及び性別を固定効果とし、群内の被験者を変量効果、投与前ベースライン QTcF を連続共変量として含めた。 被験薬とプラセボの平均値の差の両側 90% CI 上限が投与後のすべての時点で 10 msec 未満の場合は、TAF 及びその代謝物 TFV に QTcF 延長をもたらす作用はないと結論付けた。副次及びその他の評価項目とした QTcB、QTcN 及び QTcI の投与前ベースラインからの変化量に対しても同様な解析を実施した。 分析感度を確立するためにも同様の解析を実施した。陽性対照とプラセボとの平均値の差の両側 90% CI 下限がモキシフロキサシン投与後の T_{max} 付近（1、1.5、2、3 又は 4 時間）の 1 回以上の時点で 5 msec を超える場合は、分析感度を有すると結論付けた。 QTc のカテゴリカル解析では、投与前ベースラインからの QTc 間隔の延長が 30 msec 及び 60 msec を超える投与期別の被験者数及び割合並びに投与前評価では認められず試験治療下で発現した QTc 間隔延長（絶対値）を 450、480 及び 500 msec 超に分類して被験者数及び割合を投与期別に評価した。 さらに、他の心電図パラメータ（心拍数、PR 及び QRS を含む）、形態学的カテゴリー（リズム評価、軸評価、伝導評価など）並びに試験治療下で発現した T 波及び U 波の異常所見についても要約した。 安全性：試験治療下で発現した有害事象及び Grade 1 以上の臨床検査値異常の発現率を投与期別に要約した。
実施医療機関	米国の単施設
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）

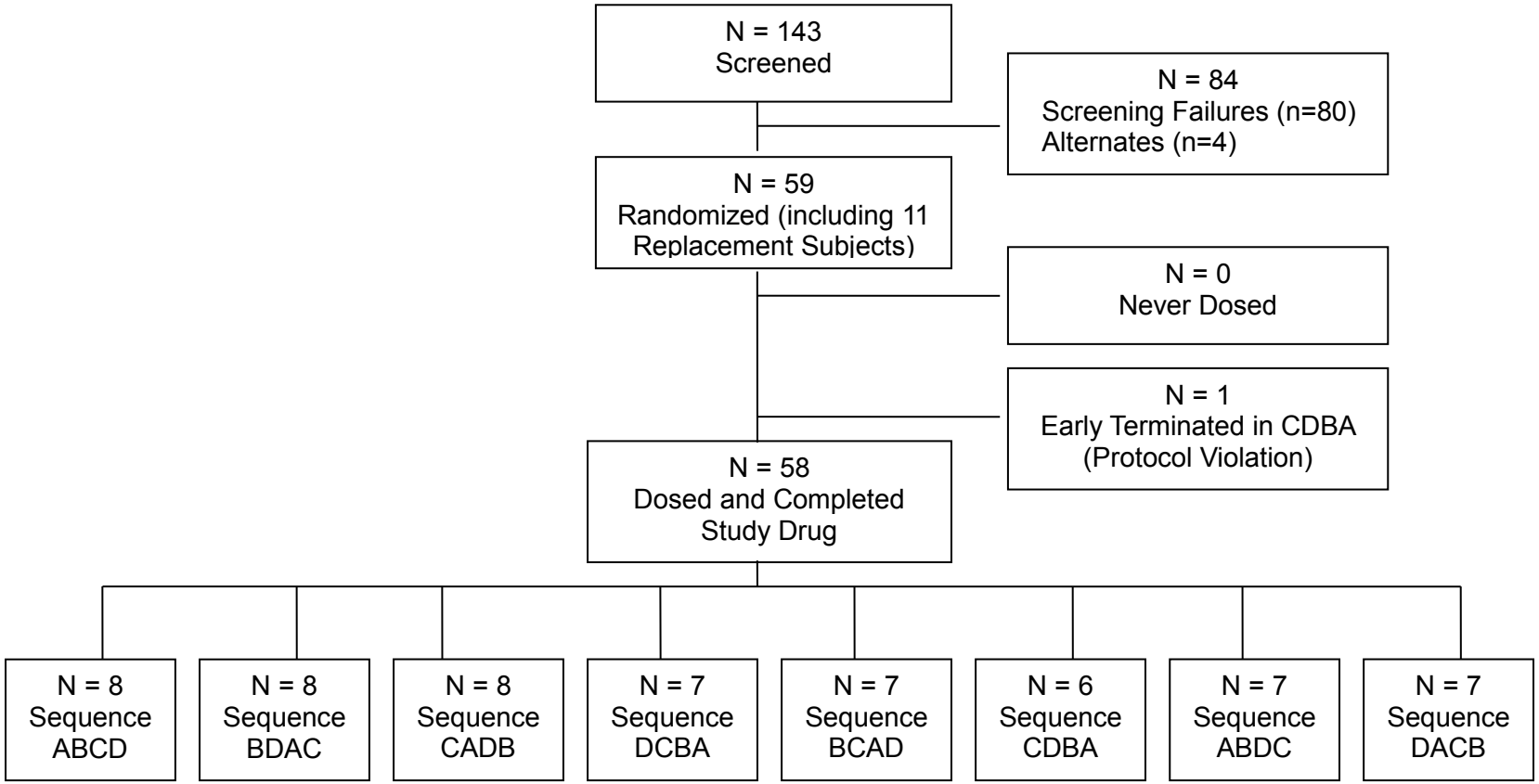
25.1 被験者の内訳及び被験者背景

被験者の内訳を図 2.7.6.25 - 1 に示す。

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。

PD 解析対象集団の被験者は、男性（66.7%）、白人（81.3%）、ヒスパニック系／ラテン系民族（93.8%）が多くを占め、平均年齢（範囲）は 35 歳（18～44 歳）であった。

図 2.7.6.25 - 1　GS-US-120-0107 試験：被験者の内訳



Treatment A = TAF 25 mg; Treatment B = TAF 125 mg; Treatment C = Placebo; Treatment D = Moxifloxacin 400 mg

Source: m5.3.4.1.1 CSR Figure 8-1

25.2 有効性の結果

本試験では有効性を評価していない。

25.3 薬物動態の結果

TAF 25 又は 125 mg の単回経口投与後の TAF 及び TFV の PK パラメータは、ほぼ用量比例性を示した（表 2.7.6.25 - 2）。

表 2.7.6.25 - 2　GS-US-120-0107 試験：用量比例性の統計解析

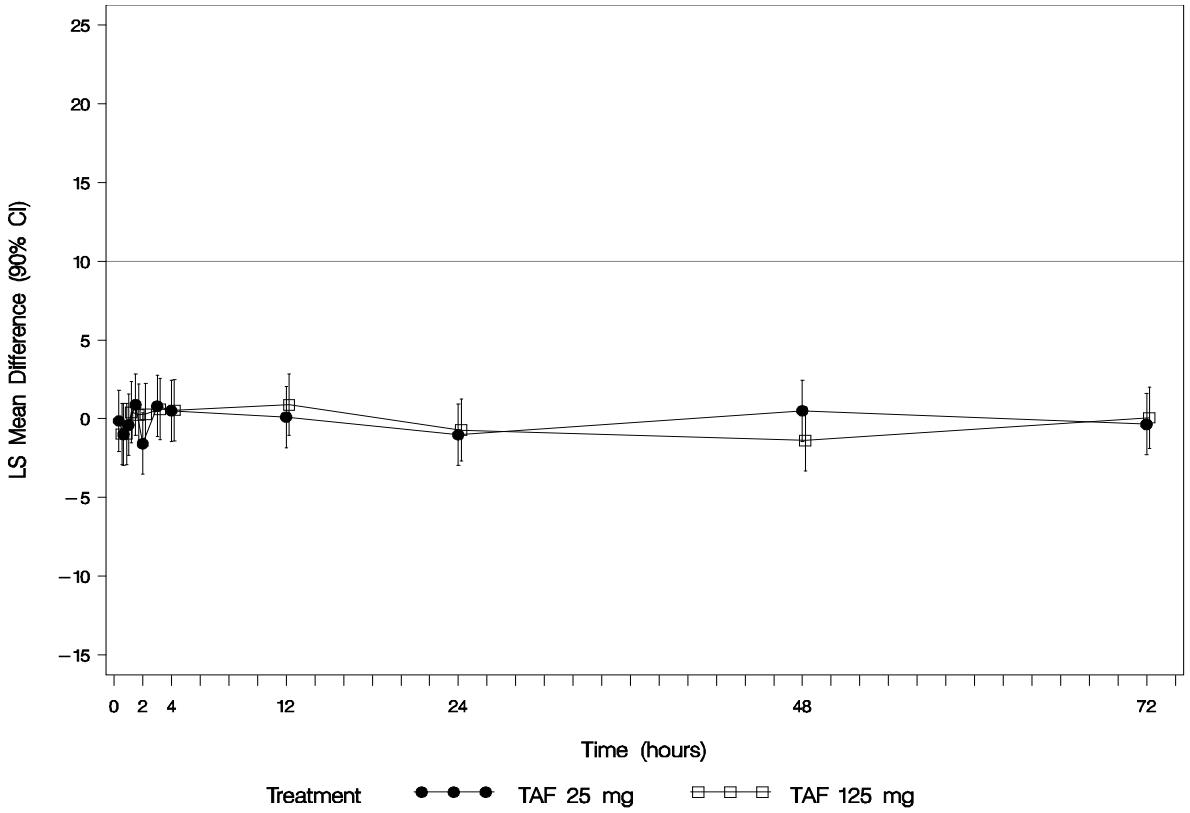
PK Parameter	Geometric Least Squares Means		Geometric Least Squares Mean Ratio (%)	90% Confidence Interval (%)
	TAF 125 mg (Test) (n = 48)	TAF 25 mg (Reference) (n = 48)		
Tenofovir Alafenamide				
AUC_{last} (ng·h/mL)	1149.38	208.28	551.85	(525.61, 579.40)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	1161.31[a]	214.25[a]	542.04	(517.16, 568.13)
C_{max} (ng/mL)	809.94	155.05	522.37	(475.94, 573.33)
Tenofovir				
AUC_{last} (ng·h/mL)	1121.29	190.91	587.35	(566.51, 608.96)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	1505.60	250.08	602.04	(578.15, 626.92)
C_{max} (ng/mL)	49.17	8.40	585.28	(556.34, 615.71)

a　n = 47
Source: m5.3.4.1.1 CSR Study Synopsis

25.4 薬力学の結果

1) 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% CI 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。
2) 非劣性解析：主要解析として TAF の QTcF 延長に対する影響が検討され、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 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 延長作用はないと結論付けた（図 2.7.6.25 - 2）。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ていた。

図 2.7.6.25 - 2　GS-US-120-0107 試験：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）



Source: m5.3.4.1.1 CSR Study Synopsis

3)　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表 2.7.6.25 - 3 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。

表 2.7.6.25 - 3　GS-US-120-0107 試験：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)

Source: m5.3.4.1.1 CSR Study Synopsis

25.5 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。

25.6 安全性の結果

25.6.1　有害事象

本試験中に死亡や妊娠の報告はなく、有害事象のために本試験を中止した被験者もいなかった。TAF 又はプラセボ投与期で重篤な有害事象はみられなかった。1 例でモキシフロキサシン投与期に複数の重篤な有害事象（胃炎、びらん性十二指腸炎、胃潰瘍及びヘリコバクター感染）が認められたが、すべて治験薬と関連なしと判定された。

試験治療下で発現した有害事象（TEAE）が 1 件以上報告された被験者の割合は、TAF 25 mg 投与期、TAF 125 mg 投与期、プラセボ投与期及びモキシフロキサシン 400 mg 投与期でそれぞれ 13.8%、17.2%、15.3%及び 17.2%であった（表 2.7.6.25 - 4）。

すべての TEAE 及び治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたすべての TEAE を、それぞれ表 2.7.6.25 - 6 及び表 2.7.6.25 - 7 に示す。

表 2.7.6.25 - 4　GS-US-120-0107 試験：TEAEの要約（安全性解析対象集団）

Adverse Event Category, n (%)	TAF 25 mg (N=58)	TAF 125 mg (N=58)	Placebo (N=59)	Moxifloxacin 400 mg (N=58)
Subjects Experiencing Any				
Treatment-Emergent Adverse Event	8 (13.8%)	10 (17.2%)	9 (15.3%)	10 (17.2%)
Grade 3 or 4 Treatment-Emergent Adverse Event	0	0	0	1 (　1.7%)
Treatment-Emergent Adverse Event Related to Study Drug	0	2 (　3.4%)	0	0
Treatment-Emergent Serious Adverse Event	0	0	0	1 (　1.7%)
Treatment-Emergent Serious Adverse Event Related to Study Drug	0	0	0	0
Treatment-Emergent Adverse Event Leading to Premature Study Drug Discontinuation	0	0	0	0

Grade 3 = Severe; Grade 4 = Potentially life threatening

Note: Related AEs are those for which "Yes" was marked for the question "Is this event related to the study drug?" in the eCRF.

Programming Details: .../version1/prog/t-teae.sas v9.2　Output file: t-aesum.out [redacted]20[redacted]:13:22

Source: m5.3.4.1.1 CSR Table 11-1

各試験治療で 2 例以上の被験者で報告された有害事象は、擦過傷［TAF 25 mg 投与期で 2 例（3.4%）］、口唇のひび割れ、頭痛及び悪心［TAF 125 mg 投与期でそれぞれ 2 例（3.4%）］、皮膚乾燥［プラセボ投与期で 2 例（3.4%）］及び便秘［モキシフロキサシン 400 mg 投与期で 3 例（5.2%）］であった（表 2.7.6.25 - 5）。

表 2.7.6.25 - 5　GS-US-120-0107 試験：2 例以上の被験者で報告されたTEAE（安全性解析対象集団）

AE Preferred Term		TAF 25 mg (N=58)	TAF 125 mg (N=58)	Placebo (N=59)	Moxifloxacin 400 mg (N=58)
Chapped Lips	口唇のひび割れ	0	2 (　3.4%)	0	1 (　1.7%)
Constipation	便秘	0	0	1 (　1.7%)	3 (　5.2%)
Dry Skin	皮膚乾燥	0	0	2 (　3.4%)	0
Excoriation	擦過傷	2 (　3.4%)	0	0	1 (　1.7%)
Headache	頭痛	1 (　1.7%)	2 (　3.4%)	0	0
Nausea	悪心	0	2 (　3.4%)	0	0

Note: Adverse events were mapped according to MedDRA 15.0.
Note: Multiple AEs were counted once only per subject in each treatment for each AE preferred term.
Programming Details: .../version1/prog/t-teae.sas v9.2 [redacted]20[redacted]:13:22
Source: m5.3.4.1.1 CSR Table 11-2

大多数の有害事象は重症度が Grade 1（軽度）と報告された。Grade 4 の事象は報告されなかった。1 例では、モキシフロキサシン投与期に Grade 3 の胃炎（重篤な有害事象）並びに Grade 2 の背部痛、第 7 脳神経麻痺及び胸膜炎がみられた。別の 1 例では、モキシフロキサシン投与期に Grade 2 のレンサ球菌性咽頭炎がみられた。

治験担当医師により治験薬との因果関係があるかもしれないと判断された有害事象は 2 例に発現し、いずれも TAF 125 mg 投与期で、1 例が食欲減退、別の 1 例が頭痛を報告した。

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 部分下降と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。

25.6.2　死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

1)　死亡

本試験中に死亡例は報告されなかった。

2)　その他の重篤な有害事象

TAF 及びプラセボ投与期間中に重篤な有害事象の発現はみられなかった。モキシフロキサシン投与期の 1 例（被験者番号 5634-1021）に複数の重篤な有害事象が発現した。内訳は胃炎が Grade 3、びらん性十二指腸炎、胃潰瘍及びヘリコバクター感染が Grade 1 であった。いずれの有害事象も治験薬との因果関係はないと判定された。重篤な有害事象発現例の叙述は 25.8.2 項に示す。

3)　その他の重要な有害事象

本試験中に有害事象による治験薬の投与中止は報告されなかった。

25.6.3 臨床検査値及びバイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

血液学的検査又は生化学検査のパラメータに臨床的に重要な変化はいずれの治験薬（TAF 25 及び 125 mg、プラセボ、モキシフロキサシン）投与期にもみられなかった。腎機能に特異的な指標として血清クレアチニン、推算糸球体ろ過率又はリン酸塩において臨床的に重要な変化はみられなかった。血清クレアチニン、リン酸塩又は尿糖に関して Grade 1 以上の異常は、いずれの治験薬投与期にも認められなかった。2 例では各 1 時点（TAF 125 mg 投与期及びプラセボ投与期の各 1 回）で Grade 1 の尿蛋白異常（1+）が認められた。

本試験では、いずれの治験薬（TAF 25 及び 125 mg、プラセボ、モキシフロキサシン）投与期でも、バイタルサイン又は心電図所見において臨床的に重要な変化はみられなかった。特に、第 3 投与期に心電図フラッシュカードが破損したために入れ替えられた 10 例でも心電図所見において臨床的に重要な変化はみられなかった。

25.7 結論

薬物動態：TAF 及び TFV の曝露量は、ほぼ用量比例性を示した。

薬力学 : モキシフロキサシン 400 mg 投与後に、予測された QTc の延長が認められたことより、分析感度が立証された。健康成人に対して TAF を 25 及び 125 mg の用量で投与した場合、QTc 間隔に変化はみられなかった。したがって、本試験は 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。

薬物動態／薬力学的相関 : 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。

安全性：健康被験者に対して 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。ほとんどの有害事象は軽度で、治験薬との因果関係はなしと判定された。

25.8 付録

25.8.1 TEAE

表 2.7.6.25 - 6 GS-US-120-0107 試験：すべてのTEAE（安全性解析対象集団）

		TAF 25 mg (N=58)	TAF 125 mg (N=58)	Placebo (N=59)	Moxifloxacin 400 mg (N=58)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event		8 (13.8%)	10 (17.2%)	9 (15.3%)	10 (17.2%)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event by System Organ Class And Preferred Term					
CARDIAC DISORDERS	心臓障害	1 (1.7%)	0	0	0
PALPITATIONS	動悸	1 (1.7%)	0	0	0
EYE DISORDERS	眼障害	0	0	0	1 (1.7%)
CONJUNCTIVITIS	結膜炎	0	0	0	1 (1.7%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	1 (1.7%)	5 (8.6%)	2 (3.4%)	4 (6.9%)
CONSTIPATION	便秘	0	0	1 (1.7%)	3 (5.2%)
CHAPPED LIPS	口唇のひび割れ	0	2 (3.4%)	0	1 (1.7%)
ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0
NAUSEA	悪心	0	2 (3.4%)	0	0
COLONIC POLYP	結腸ポリープ	1 (1.7%)	0	0	0
EROSIVE DUODENITIS	びらん性十二指腸炎	0	0	0	1 (1.7%)
GASTRIC ULCER	胃潰瘍	0	0	0	1 (1.7%)
GASTRITIS	胃炎	0	0	0	1 (1.7%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.7%)	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)
VESSEL PUNCTURE SITE PAIN	血管穿刺部位疼痛	1 (1.7%)	0	0	1 (1.7%)
APPLICATION SITE IRRITATION	適用部位刺激感	0	0	1 (1.7%)	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	0	0	2 (3.4%)	2 (3.4%)
BODY TINEA	体部白癬	0	0	1 (1.7%)	0
HELICOBACTER INFECTION	ヘリコバクター感染	0	0	0	1 (1.7%)
PHARYNGITIS STREPTOCOCCAL	レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	1 (1.7%)
URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	0	0	0	1 (1.7%)
VULVOVAGINAL CANDIDIASIS	外陰部腟カンジダ症	0	0	1 (1.7%)	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症	2 (3.4%)	0	0	1 (1.7%)
EXCORIATION	擦過傷	2 (3.4%)	0	0	1 (1.7%)
HEAD INJURY	頭部損傷	0	0	0	1 (1.7%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	0	1 (1.7%)	0	0

		TAF 25 mg (N=58)	TAF 125 mg (N=58)	Placebo (N=59)	Moxifloxacin 400 mg (N=58)
DECREASED APPETITE	食欲減退	0	1 (1.7%)	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	2 (3.4%)	0	0	1 (1.7%)
BACK PAIN	背部痛	1 (1.7%)	0	0	1 (1.7%)
ARTHRALGIA	関節痛	1 (1.7%)	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	1 (1.7%)	2 (3.4%)	0	2 (3.4%)
HEADACHE	頭痛	1 (1.7%)	2 (3.4%)	0	0
CARPAL TUNNEL SYNDROME	手根管症候群	0	0	0	1 (1.7%)
DIZZINESS	浮動性めまい	0	1 (1.7%)	0	0
NEUROPATHY PERIPHERAL	末梢性ニューロパチー	0	0	0	1 (1.7%)
PARAESTHESIA	錯感覚	0	0	0	1 (1.7%)
PRESYNCOPE	失神寸前の状態	0	0	0	1 (1.7%)
VIITH NERVE PARALYSIS	第７脳神経麻痺	0	0	0	1 (1.7%)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害	0	1 (1.7%)	0	0
METRORRHAGIA	不正子宮出血	0	1 (1.7%)	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.7%)	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)
EPISTAXIS	鼻出血	1 (1.7%)	0	1 (1.7%)	0
NASAL DRYNESS	鼻乾燥	1 (1.7%)	0	0	0
PLEURISY	胸膜炎	0	0	0	1 (1.7%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	1 (1.7%)	2 (3.4%)	5 (8.5%)	1 (1.7%)
DERMATITIS CONTACT	接触性皮膚炎	1 (1.7%)	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0
DRY SKIN	皮膚乾燥	0	0	2 (3.4%)	0
ACNE	ざ瘡	0	0	1 (1.7%)	0
PRURITUS GENERALISED	全身性そう痒症	0	0	1 (1.7%)	0
RASH PAPULAR	丘疹性皮疹	0	0	0	1 (1.7%)
SKIN IRRITATION	皮膚刺激	0	1 (1.7%)	0	0

Data Extracted: 18OCT2012
Source: /u/gs7340/adhoc/req7941/prog/r-req7804-t-teae-1200107.sas v9.2 Output file: t-teae-all-s1200107.out 24FEB2016:10:54

表 2.7.6.25 - 7　GS-US-120-0107 試験：治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたすべてのTEAE（安全性解析対象集団）

		TAF 25 mg (N=58)	TAF 125 mg (N=58)	Placebo (N=59)	Moxifloxacin 400 mg (N=58)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event Related to Study Drug		0	2 (3.4%)	0	0
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event Related to Study Drug by System Organ Class And Preferred Term					
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	0	1 (1.7%)	0	0
DECREASED APPETITE	食欲減退	0	1 (1.7%)	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	0	1 (1.7%)	0	0
HEADACHE	頭痛	0	1 (1.7%)	0	0

Data Extracted: 18OCT2012
Source: /u/gs7340/adhoc/req7941/prog/r-req7804-t-teae-1200107.sas v9.2 Output file: t-teae-rel-s1200107.out 24FEB2016:10:54

25.8.2　死亡及び重篤な有害事象発現例の叙述

症例報告番号：2012-0057518

被験者番号：[GS-US-120-0107] 5634 - 1021

慢性活動性胃炎（Chronic active gastritis）、胃潰瘍（Gastric ulcers）、十二指腸びらん（Duodenal erosion）、ヘリコバクター感染症（H. Pylori）

本被験者は 4[redacted]歳のヒスパニック系健康女性で、GS-US-120-0107「健康被験者を対象に GS-7340 の QT/QTc 間隔に対する影響を評価する第 1 相部分盲検、ランダム化、プラセボ及び陽性対照試験」に組み入れられた。被験者に対し、GS-7340 125 mg が 20[redacted]年 5 月 11 日に、プラセボが 同年* 5 月 23 日に、GS-7340 25 mg が 同年* 6 月 4 日に、それぞれ単回経口投与されたことが盲検解除後に判明した。

併用薬には Percocet が含まれた。既往歴はなく、既知の薬物アレルギーもなかった。

同年* 6 月 16 日、被験者は Moxifloxacin 400 mg を経口で服用した。

同年* 6 月 25 日、被験者は、しびれ感、腹痛及び背部痛のため ED（救急診療部）を受診した。被験者は、疼痛に対し必要に応じて 6 時間ごとに Percocet を服用していた。同日行なわれた胸部 CT（コンピュータ断層撮影）の検査結果は陰性であった。 同年* 6 月 29 日、被験者に嚥下障害が現れた。 同年* 7 月 01 日、被験者は、以前と同じ症状のしびれ感、腹痛及び背部痛を訴えて ED を再び受診した。また、被験者は、3 日間にわたる固形物への不耐性を訴えた。GI 専門医（消化器専門医）に紹介され、GI 専門医は 同年* 7 月 03 日に被験者を入院させた。口、舌、両手及び両足にもしびれ感がみられた。 同年* 7 月 04 日、内視鏡検査が実施され、胃潰瘍及び十二指腸びらんが見つかった。同年* 7 月 04 日、胃生検が実施され、慢性活動性胃炎及び H.（helicobacter）Pylori が検出された。 同年* 7 月 08 日、被験者は退院した。

入院後追跡調査のため被験者が来院（日付は未入手）。被験者はヘリコバクター感染症の治療中であった。

治験薬の投与に変更はなくそのまま維持された。 同年* 9 月 07 日、慢性活動性胃炎、胃潰瘍、十二指腸びらん及びヘリコバクター感染症はいずれも回復と判断された。

治験責任医師は、報告すべき臨床検査データを有していなかった。

治験責任医師は、（入院）のため事象を重篤と判断し、治験薬や試験手順との因果関係なしと報告した。

同年* 7 月 11 日に受領した追加情報：退院日及び更新された被験者の経過を受領した。この情報は既に報告書に反映済み。

同年* 7 月 18 日に受領した追加情報：新規の重篤な有害事象用語、「慢性活動性胃炎」、「胃潰瘍；十二指腸びらん」及び「ヘリコバクター感染症」を追加した。また、診断結果を受領した。この情報は既に報告書に反映済み。
同年* 10 月 03 日に受領した追加情報 : 3 事象（「慢性活動性胃炎」、「胃潰瘍、十二指腸びらん」及び「ヘリコバクター感染症」）の転帰及び消失日を受領した。この情報は既に報告書に反映済みである。

同年* 10 月 10 日及び 同年* 10 月 12 日に受領した追加情報：事象用語「嚥下障害」は取り消され、複合事象用語「胃潰瘍；十二指腸びらん」が別々の二つの事象用語に分割され、被験者の正しい生年月日が確認された。この情報は既に報告書に反映済みである。

同年* 10 月 18 日に盲検を解除した中間解析情報を受領し、これを叙述に反映させた。

26　GS-US-320-0101 試験

（評価資料：第 5.3.4.2.1 項）

本試験は、未治療の成人の B 型慢性肝炎患者を対象として GS-7340 の安全性、ウイルス動態及び抗 B 型肝炎ウイルス（HBV）活性を検討する第 1b 相、ランダム化、オープンラベル、実薬対照試験であった。

試験の概要を表 2.7.6.26 - 1 に示す。

表 2.7.6.26 - 1　GS-US-320-0101 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-320-0101
試験の標題	未治療の成人の B 型慢性肝炎患者を対象として GS-7340 の安全性、ウイルス動態及び抗 HBV 活性を検討する第 1b 相、ランダム化、オープンラベル、実薬対照試験
開発の相	第 1b 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • 血清中 HBV デオキシリボ核酸（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、テノホビル アラフェナミド（TAF、旧名称 GS-7340）（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。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • TAF の短期抗ウイルス活性をテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）300 mg と比較する。 • 28 日間の投与期間中の TAF の使用と関連する HBV DNA のウイルス動態を検討する。 • TAF を単回投与及び反復投与したときのテノホビル（TFV）及び TAF の血漿中薬物動態（PK）、並びに TDF を単回投与及び反復投与したときの TFV の PK を検討する。 • 28 日間の投与期間中の TAF の安全性を評価する。 本試験の探索的目的は以下のとおりであった。 • 28 日間の投与期間中の B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原量の変化を検討する。 • 28 日間の投与期間中のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値の変化を検討する。 • 経口抗 HBV 薬による治療の継続を選択しなかった被験者を対象として、追跡調査期間中のウイルス学的リバウンドに関する動態を検討する。 • 28 日間の投与期間中及び投与後における、骨関連バイオマーカー及び腎臓関連バイオマーカーに対する TAF 及び TDF の影響を検討する。

試験デザイン	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。 スクリーニングは治験薬の投与前 45 日以内に実施した。スクリーニング及びベースライン／Day 1 の評価後に、適格例 51 例を登録し、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。治験実施医療機関への来院は、ベースライン／Day 1、2、5、8、10、15、19、22、29／早期中止（ET）、追跡調査 Visit1（最終投与後 15 日目）及び追跡調査 Visit 2（最終投与後 30 日目）に行った。 HBV DNA 量の測定は、スクリーニング時以降すべての来院時に行い、Day 1 では治験薬の投与後 4 及び 8 時間時点に行った。試験期間を通じて、有害事象及び併用薬のモニタリングを継続した。臨床検査、身体検査（バイタルサイン測定を含む）及び心電図測定は、試験期間を通じて予め規定された間隔で実施した。 すべての被験者について、28 日間の治験薬投与終了後、30 日間の安全性追跡調査を実施した。 探索的なゲノム薬理学研究のために、試験期間中のいずれかの時点又は必要であれば試験完了後の別来院時に、血液検体を任意で採取した。ゲノム薬理学研究用の採血に別途文書で同意した被験者を対象とした。
診断及び主な選択基準	男性又は妊婦・授乳婦以外の女性で、少なくとも 6 ヵ月間慢性 B 型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、推算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。
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：50 例 解析時：51 例 TAF 8 mg：10 例 TAF 25 mg：10 例 TAF 40 mg：11 例 TAF 120 mg：10 例 TDF 300 mg：10 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	• TAF（8 mg）：TAF 8 mg（8 mg 錠×1 錠）を 1 日 1 回 28 日間経口投与 • TAF（25 mg）：TAF 25 mg（25 mg 錠×1 錠）を 1 日 1 回 28 日間経口投与 • TAF（40 mg）：TAF 40 mg（40 mg 錠×1 錠）を 1 日 1 回 28 日間経口投与 • TAF（120 mg）：TAF 120 mg（40 mg 錠×3 錠）を 1 日 1 回 28 日間経口投与 投与した TAF のロット番号は以下のとおりであった。 TAF 8 mg：[redacted] TAF 25 mg：[redacted] TAF 40 mg：[redacted]
対照治療、用量、用法及びロット番号	• TDF（300 mg）：TDF 300 mg（300 mg 錠×1 錠）を 1 日 1 回 28 日間経口投与 TDF 300 mg：[redacted]
投与期間	28 日間

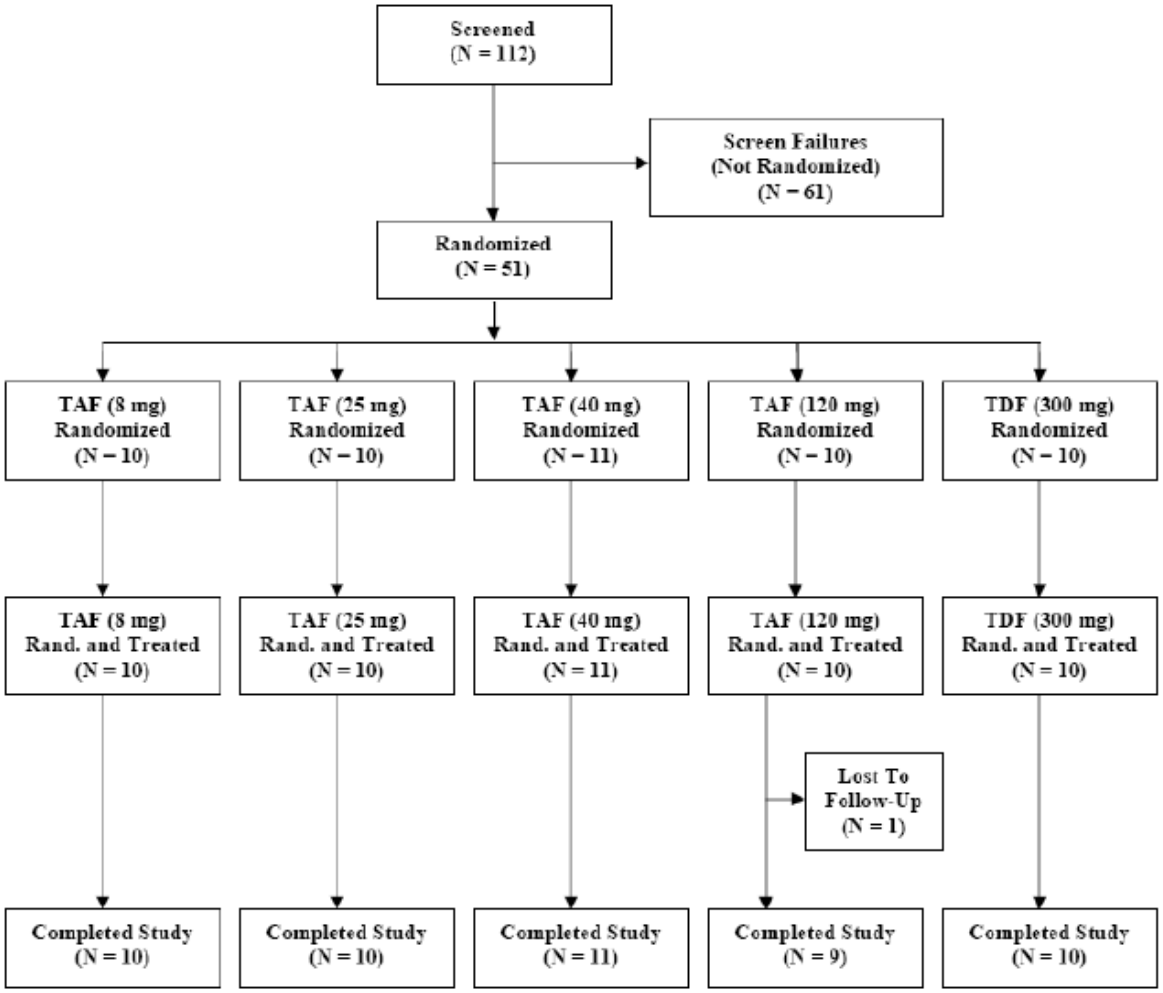
評価基準	有効性：治験実施計画書の 1 回目の改訂（Amendment 1：2012 年 6 月 6 日付）が行われる前に本試験に登録された被験者では、HBV DNA 測定用の血液検体を次の時点に採取した。スクリーニング時点、Day 1、2 及び 3 の投与前、投与後 4、8、12 時間、Day 5、8、10、15、19、22、29 の投与前、並びに追跡調査 Visit 1 及び 2。 治験実施計画書の 1 回目の改訂（Amendment 1）により、HBV DNA 測定用の血液検体の採取時点を次のとおり変更した。スクリーニング時点、Day 1 の投与前、投与後 4 及び 8 時間、Day 2、5、8、10、15、19、22 の投与前、Day 29、並びに追跡調査 Visit 1 及び 2。 薬物動態 : 治験実施計画書の 1 回目の改訂（Amendment 1 : 2012 年 6 月 6 日付）が行われる前に本試験に登録された被験者では、PK 解析用の血液検体を次の時点に採取した。スクリーニング時点、Day 1 の投与前、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12 時間、Day 2 及び 3 の投与前、投与後 4、8、12 時間、Day 5、8、10、15、19、22、29。 治験実施計画書の 1 回目の改訂（Amendment 1）により、PK 解析用の血液検体の採取時点を次のとおり変更した。Day 1 の投与前、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8 時間、Day 2、5、8、10、15、19、22 の投与前、Day 29。 安全性 : 安全性の評価として、試験期間を通じて事前に規定された間隔で、有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査、身体検査、12 誘導心電図測定、並びにバイタルサイン測定を実施した。
解析方法	有効性：TAF 投与群 4 群及び TDF 投与群 1 群の各群について、主要評価項目及び副次評価項目の両方の要約統計量のみを報告した。 薬物動態：TAF 及び TFV の血漿中 PK パラメータを記述統計量（平均値、幾何平均値、中央値、最小値、最大値、サンプル数）を用いて投与群別に要約した。また、TAF の用量比例性をパワーモデル及び線形固定効果モデルを用いて評価した。 安全性：試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event : TEAE）及び Grade 1 以上の臨床検査値異常の発現率を投与群別に要約した。腎臓関連バイオマーカー及び骨関連バイオマーカーの変化量を投与群別に要約した。
実施医療機関	計 12 施設：オーストラリア、カナダ及び英国の各 3 施設、米国 2 施設、ニュージーランド 1 施設
試験実施期間	2011 年 12 月 20 日（最初の被験者のスクリーニング日） 2013 年 4 月 30 日（最後の被験者の最終観察日）

26.1 被験者の内訳及び被験者背景

被験者の内訳を図 2.7.6.26 - 1 に示す。

スクリーニングされた被験者 112 例のうち、61 例がスクリーニング不適格となった。適格であった 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。

図 2.7.6.26 - 1　GS-US-320-0101 試験：被験者の内訳



Note: Rand. = Randomized
Source: m5.3.4.2.1 CSR Figure 8-1

概して、投与群間で十分な整合がみられ（表 2.7.6.26 - 2 及び表 2.7.6.26 - 3）、被験者は慢性 HBV 感染患者をよく代表する集団であった。被験者の大部分が男性（66.7%）及びアジア人（56.9%）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 B 型肝炎ウイルスエンベロープ（HBe）抗原陰性、24 例（47.1%）が HBe 抗原陽性であった。TAF 群における年齢の中央値は、8 mg 群及び 25 mg 群での 34.0 歳から 40 mg 群及び 120 mg 群でのそれぞれ 40.0 歳及び 41.5 歳であった。TDF 群における年齢の中央値は 33.5 歳であった。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%）］。HBV ジェノタイプの分布は、TAF 40 mg 群でジェノタイプ B の割合（5/11 例：45.5%）が高かったことを除き、投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.26 - 2　GS-US-320-0101 試験：被験者背景及びベースライン特性（最大の解析対象集団）

Characteristic	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)
Age at Baseline (years)					
n	10	10	11	10	10
Mean (SD)	34.2 (11.61)	32.8 (5.94)	38.7 (12.30)	41.0 (8.77)	34.9 (7.65)
Median	34.0	34.0	40.0	41.5	33.5
Q1, Q3	24.0, 40.0	28.0, 36.0	30.0, 47.0	34.0, 49.0	29.0, 41.0
Min, Max	19.0, 57.0	23.0, 42.0	19.0, 60.0	25.0, 51.0	25.0, 49.0
Sex					
Male	4 (40.0%)	8 (80.0%)	8 (72.7%)	8 (80.0%)	6 (60.0%)
Female	6 (60.0%)	2 (20.0%)	3 (27.3 %)	2 (20.0%)	4 (40.0%)
Race					
Asian	4 (40.0%)	7 (70.0%)	8 (72.7%)	5 (50.0%)	5 (50.0%)
Black or African American	4 (40.0%)	1 (10.0%)	3 (27.3%)	2 (20.0%)	5 (50.0%)
Native Hawaiian or Pacific Islander	0	1 (10.0%)	0	0	0
White	2 (20.0%)	1 (10.0%)	0	3 (30.0%)	0
Ethnicity					
Hispanic/Latino	0	0	0	1 (10.0%)	0
Non-Hispanic/Latino	10 (100.0%)	10 (100.0%)	11 (100.0%)	9 (90.0%)	10 (100.0%)
Weight (kg)					
n	10	10	11	10	10
Mean (SD)	71.0 (13.42)	81.7 (22.94)	69.8 (14.55)	76.5 (19.23)	73.1 (17.24)
Median	69.7	74.7	62.5	71.2	78.3
Q1, Q3	64.4, 80.5	64.0, 94.8	59.0, 76.8	61.0, 84.0	54.2, 84.0
Min, Max	49.9, 94.0	61.0, 134.4	56.0, 104.1	54.0, 110.0	47.2, 98.8
Weight (kg) -Male					
n	4	8	8	8	6
Mean (SD)	74.3 (8.03)	77.7 (14.16)	73.8 (15.31)	80.0 (19.58)	82.7 (9.17)
Median	75.4	74.7	75.9	76.1	81.3
Q1, Q3	67.9, 80.8	66.5, 88.9	60.8, 78.5	64.3, 95.5	75.6, 86.0
Min, Max	64.4, 82.0	61.1, 100.5	56.0, 104.1	58.5, 110.0	72.9, 98.8

Characteristic	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)
Weight (kg) - Female					
n	6	2	3	2	4
Mean (SD)	68.8 (16.46)	97.7 (51.90)	59.3 (2.93)	62.1 (11.46)	58.7 (17.12)
Median	67.2	97.7	60.3	62.1	51.8
Q1, Q3	54.0, 80.5	61.0, 134.4	56.0, 61.6	54.0, 70.2	48.3, 69.1
Min, Max	49.9, 94.0	61.0, 134.4	56.0, 61.6	54.0, 70.2	47.2, 84.0
Height (cm)					
n	10	10	11	10	10
Mean (SD)	166.7 (5.56)	172.3 (5.73)	168.0 (9.50)	171.8 (6.31)	168.8 (12.98)
Median	169.0	171.8	167.6	171.5	165.5
Q1, Q3	162.0, 170.2	168.0, 178.0	160.0, 176.5	170.0, 174.5	160.5, 174.0
Min, Max	156.0, 173.5	162.0, 181.5	152.4, 183.0	158.0, 180.0	154.9, 198.0
Height (cm) - Male					
n	4	8	8	8	6
Mean (SD)	170.4 (2.28)	173.8 (4.94)	171.6 (8.14)	173.2 (4.60)	175.8 (12.06)
Median	170.1	172.5	170.5	171.5	173.5
Q1, Q3	169.0, 171.9	169.8, 178.0	166.3, 178.8	170.0, 177.3	166.0, 179.0
Min, Max	168.0, 173.5	168.0, 181.5	159.0, 183.0	168.0, 180.0	165.0, 198.0
Height (cm) - Female					
n	6	2	3	2	4
Mean (SD)	164.3 (5.85)	166.5 (6.36)	158.5 (5.46)	166.0 (11.31)	158.2 (3.93)
Median	164.5	166.5	160.0	166.0	157.7
Q1, Q3	160.0, 170.0	162.0, 171.0	152.4, 163.0	158.0, 174.0	154.9, 161.6
Min, Max	156.0, 170.5	162.0, 171.0	152.4, 163.0	158.0, 174.0	154.9, 162.6
BMI (kg/m^2)					
n	10	10	11	10	10
Mean (SD)	25.5 (4.28)	27.5 (7.47)	24.6 (3.33)	25.7 (4.93)	25.4 (4.54)
Median	26.6	25.9	24.1	24.5	25.6
Q1, Q3	22.2, 28.2	23.1, 30.5	21.4, 26.0	21.6, 29.1	21.0, 29.6
Min, Max	17.9, 32.3	20.2, 46.0	21.0, 31.8	19.8, 34.0	19.6, 31.8

Characteristic	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)
BMI (kg/m^2) - Male					
n	4	8	8	8	6
Mean (SD)	25.6 (3.12)	25.7 (4.09)	24.9 (3.69)	26.5 (5.22)	26.9 (3.35)
Median	25.9	25.9	24.3	25.6	27.4
Q1, Q3	23.0, 28.3	22.4, 28.4	21.8, 27.1	22.4, 31.0	24.1, 29.6
Min, Max	22.2, 28.4	20.2, 32.0	21.0, 31.8	19.8, 34.0	21.9, 30.8
BMI (kg/m^2) - Female					
n	6	2	3	2	4
Mean (SD)	25.4(5.21)	34.6 (16.07)	23.7 (2.47)	22.4 (1.10)	23.3 (5.70)
Median	26.6	34.6	24.1	22.4	20.8
Q1, Q3	21.1, 27.9	23.2, 46.0	21.1, 26.0	21.6, 23.2	20.1, 26.4
Min, Max	17.9, 32.3	23.2, 46.0	21.1, 26.0	21.6, 23.2	19.6, 31.8

BMI = body mass index; SD = standard deviation; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile

Source: m5.3.4.2.1 CSR Table 8-3

表 2.7.6.26 - 3　GS-US-320-0101 試験：ベースライン疾患特性（最大の解析対象集団）

Disease Characteristic	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)
HBV Genotype					
A	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (9.1%)	1 (10.0%)	3 (30.0%)
B	1 (10.0%)	2 (20.0%)	5 (45.5%)	1 (10.0%)	1 (10.0%)
C	2 (20.0%)	4 (40.0%)	3 (27.3%)	3 (30.0%)	4 (40.0%)
D	3 (30.0%)	2 (20.0%)	1 (9.1%)	3 (30.0%)	0
E	3 (30.0%)	1 (10.0%)	1 (9.1%)	2 (20.0%)	2 (20.0%)
HBV DNA (log_{10} IU/mL)					
n	10	10	11	10	10
Mean (SD)	6.48 (1.975)	6.17 (1.893)	5.47 (2.026)	6.50 (2.488)	5.52 (1.781)
Median	6.26	6.35	5.37	5.98	4.78
Q1, Q3	5.01, 8.50	4.10, 7.68	3.42, 7.78	4.34, 8.83	4.11, 6.86
Min, Max	3.73, 8.98	3.56, 8.93	3.27, 8.57	3.71, 9.74	3.97, 8.85
Baseline HBeAg Status					
Negative	5 (50.0%)	4 (40.0%)	8 (72.7%)	5 (50.0%)	5 (50.0%)
Positive	5 (50.0%)	6 (60.0%)	3 (27.3%)	5 (50.0%)	5 (50.0%)
Quantitative HBsAg (log_{10} IU/mL)					
n	10	10	11	10	10
Mean (SD)	3.78 (1.062)	3.53 (0.851)	3.43 (1.028)	3.85 (0.852)	3.85 (0.463)
Median	4.10	3.59	3.64	3.84	3.93
Q1, Q3	2.98, 4.72	3.34, 3.97	2.44, 4.34	3.23, 4.72	3.58, 4.05
Min, Max	1.55, 4.72	1.47, 4.72	1.67, 4.72	2.64, 4.72	2.95, 4.72
Mode of HBV Infection					
IV Drug Use	0	0	0	1 (10.0%)	0
Blood Product Transfusion	0	0	0	0	0
Contact with Infected Person	0	1 (10.0%)	0	0	0
Vertical Transmission	6 (60.0%)	3 (30.0%)	5 (45.5%)	2 (20.0%)	0
Other	1 (10.0%)	0	0	1 (10.0%)	0
Unknown	3 (30.0%)	6 (60.0%)	6 (54.5%)	7 (70.0%)	10 (100%)

Disease Characteristic	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)
Baseline ALT (SGPT) (U/L)					
n	10	10	11	10	10
Mean (SD)	45.80 (22.340)	57.70 (21.833)	62.36 (49.524)	54.30 (29.605)	39.40 (29.398)
Median	41.00	52.50	50.00	43.00	27.50
Q1, Q3	25.00, 65.00	44.00, 62.00	24.00, 85.00	29.00, 78.00	20.00, 51.00
Min, Max	23.00, 83.00	33.00, 106.00	11.00, 169.00	26.00, 114.00	11.00, 107.00

SD = standard deviation; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile
Source: m5.3.4.2.1 CSR Table 8-4

26.2 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。TAF ヒト免疫不全ウイルス（HIV）開発プログラムの米国食品医薬品局（FDA）への第 2 相試験完了後（End of Phase 2：EOP2）申請の一部として実施された HBV DNA 量の予備的な追加解析（22 例）の結果、上記のように差が認められないことが明らかになり、TAF HBV 開発プログラムの FDA への第 3 相試験開始前（Pre-Phase 3）申請のために 2 回目の追加解析（28 日間の治験薬投与を終了した 51 例）が実施された。この知見を考慮し、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、並びに $DAVG_4$ 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。

26.2.1　有効性に関する評価項目

血清中 HBV DNA の投与群別のベースラインから Week 1（$DAVG_1$）、Week 2（$DAVG_2$）、Week 3（$DAVG_3$）及び Week 4（$DAVG_4$）までの時間加重平均変化量を表 2.7.6.26 - 4 に示す。

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 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。

表 2.7.6.26 - 4　GS-US-320-0101 試験：HBV DNA（log_{10} IU/mL）の投与群別のベースラインからの時間加重平均変化量（最大の解析対象集団）

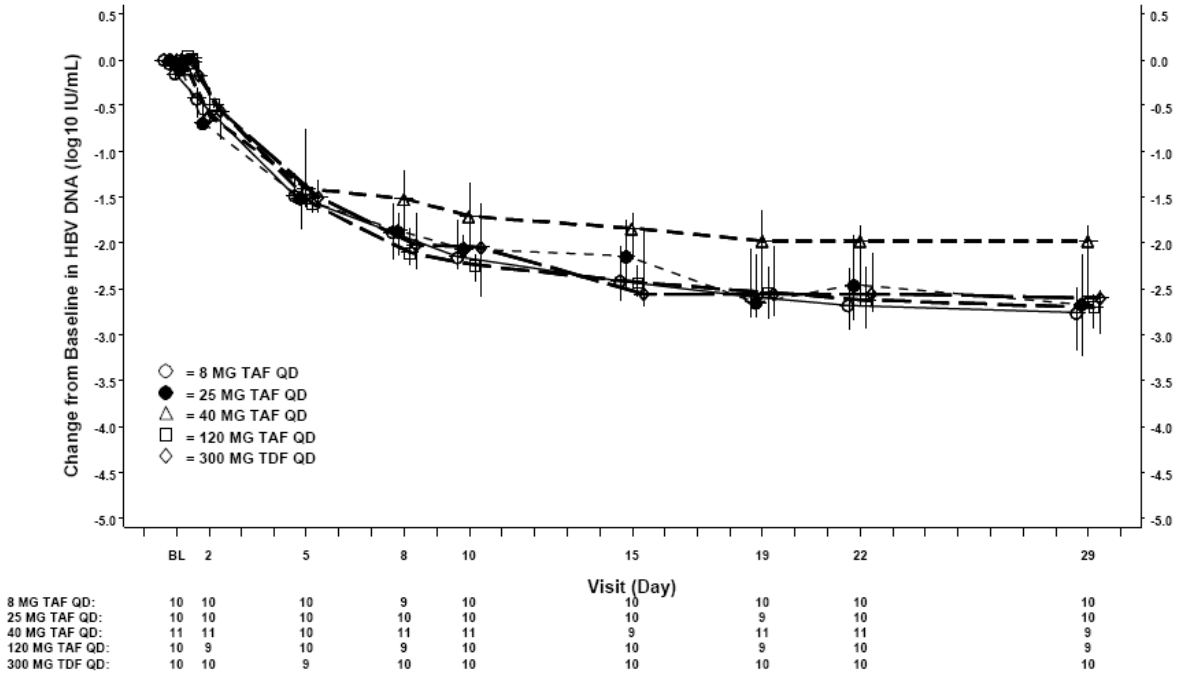
	TAF (8 mg) (n = 10)	TAF (25 mg) (n = 10)	TAF (40 mg) (n = 11)	TAF (120 mg) (n = 10)	TDF (300 mg) (n = 10)
Baseline HBV levels					
n	10	10	11	10	10
Mean (SD)	6.48 (1.975)	6.17 (1.893)	5.47 (2.026)	6.50 (2.488)	5.52 (1.781)
Median	6.26	6.35	5.37	5.98	4.78
Q1, Q3	5.01, 8.50	4.10, 7.68	3.42, 7.78	4.34, 8.83	4.11, 6.86
Min, Max	3.73, 8.98	3.56, 8.93	3.27, 8.57	3.71, 9.74	3.97, 8.85
$DAVG_1$					
n	10	10	11	10	10
Mean (SD)	−1.09 (0.266)	−1.25 (0.324)	−1.05 (0.352)	−1.29 (0.334)	−1.29 (0.280)
Median	−1.10	−1.28	−1.20	−1.25	−1.35
Q1, Q3	−1.31, −0.92	−1.40, −1.09	−1.32, −0.69	−1.49, −1.08	−1.48, −1.13
Min, Max	−1.46, −0.66	−1.77, −0.71	−1.52, −0.49	−1.94, −0.69	−1.68, −0.84
$DAVG_2$					
n	10	10	11	10	10
Mean (SD)	−1.66 (0.346)	−1.61 (0.384)	−1.38 (0.396)	−1.82 (0.299)	−1.75 (0.345)
Median	−1.75	−1.67	−1.44	−1.8	−1.79
Q1, Q3	−1.82, −1.38	−1.86, −1.47	−1.71, −1.05	−1.92, −1.70	−2.08, −1.47
Min, Max	−2.16, −0.94	−2.28, −0.94	−2.02, −0.75	−2.44, −1.41	−2.10, −1.24
$DAVG_3$					
n	10	10	11	10	10
Mean (SD)	−1.95 (0.394)	−1.91 (0.390)	−1.64 (0.425)	−2.06 (0.323)	−1.98 (0.353)
Median	−1.98	−1.99	−1.63	−2.05	−2.15
Q1, Q3	−2.14, −1.64	−2.12, −1.67	−2.02, −1.25	−2.13, −1.94	−2.25, −1.60
Min, Max	−2.51, −1.16	−2.53, −1.06	−2.29, −0.92	−2.60, −1.55	−2.40, −1.45
$DAVG_4$					
n	10	10	11	10	10
Mean (SD)	−2.14 (0.424)	−2.05 (0.418)	−1.75 (0.425)	−2.20 (0.349)	−2.14 (0.356)
Median	−2.18	−2.05	−1.69	−2.15	−2.31
Q1, Q3	−2.37, −1.87	−2.29, −1.99	−2.23, −1.43	−2.33, −2.06	−2.40, −1.71
Min, Max	−2.77, −1.32	−2.70, −1.11	−2.42, −1.12	−2.83, −1.66	−2.55, −1.59

SD = standard deviation; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile
Note: Baseline is defined as the last available measurement prior to the first dose of the study drug
Source: m5.3.4.2.1 CSR Table 9-1

28 日間（4 週間）の投与期間を通じて、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（図 2.7.6.26 - 2）。4 週間の投与期間を通じて、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（表

2.7.6.26 - 5)。TAF 40 mg 群における HBV DNA の減少量は一貫してより小さく、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、TAF 40 mg 群での 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。

図 2.7.6.26 - 2　GS-US-320-0101 試験：ベースラインからWeek 4 までの血清中HBV DNA（log_{10} IU/mL）の投与群別の変化量の中央値（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: m5.3.4.2.1 CSR Figure 9-1

表 2.7.6.26 - 5　GS-US-320-0101 試験：血清中HBV DNA（log_{10} IU/mL）の投与群別及び来院日別のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

	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)**
Baseline					
n	10	10	11	10	10
Mean (SD)	6.48 (1.975)	6.17 (1.893)	5.47 (2.026)	6.50 (2.488)	5.52 (1.781)
Median	6.26	6.35	5.37	5.98	4.78
Q1, Q3	5.01, 8.50	4.10, 7.68	3.42, 7.78	4.34, 8.83	4.11, 6.86
Min, Max	3.73, 8.98	3.56, 8.93	3.27, 8.57	3.71, 9.74	3.97, 8.85
Change at Day 1-4 hours postdose					
n	10	10	11	10	10
Mean (SD)	−0.06 (0.132)	−0.01 (0.103)	0.02 (0.086)	0.04 (0.099)	0.00 (0.098)
Median	−0.04	−0.03	0	0.04	−0.02
Q1, Q3	−0.10, −0.02	−0.09, 0.07	−0.03, 0.07	−0.03, 0.07	−0.03, 0.08
Min, Max	−0.38, 0.12	−0.13, 0.17	−0.08, 0.24	−0.12, 0.23	−0.22, 0.12
Change at Day 1−8 hours postdose					
n	10	9	11	10	10
Mean (SD)	−0.14 (0.121)	−0.08 (0.097)	−0.08 (0.064)	0.00 (0.165)	−0.13 (0.145)
Median	−0.15	−0.11	−0.1	0.02	−0.17
Q1, Q3	−0.21, −0.09	−0.14, 0.01	−0.13, −0.04	−0.02, 0.10	−0.22, −0.02
Min, Max	−0.32, 0.11	−0.20, 0.09	−0.17, 0.04	−0.34, 0.19	−0.38, 0.09
Change at Day 2					
n	10	10	11	9	10
Mean (SD)	−0.45 (0.218)	−0.62 (0.241)	−0.48 (0.272)	−0.48 (0.267)	−0.65 (0.238)
Median	−0.42	−0.69	−0.6	−0.48	−0.56
Q1, Q3	−0.62, −0.31	−0.73, −0.43	−0.68, −0.31	−0.51, −0.46	−0.87, −0.50
Min, Max	−0.83, −0.15	−1.04, −0.17	−0.83, 0.13	−1.00, 0.01	−1.03, −0.28
Change at Day 5					
n	10	10	10	10	9
Mean (SD)	−1.39 (0.279)	−1.53 (0.403)	−1.28 (0.467)	−1.64 (0.314)	−1.50 (0.308)
Median	−1.48	−1.51	−1.41	−1.57	−1.5
Q1, Q3	−1.54, −1.23	−1.84, −1.32	−1.60, −0.76	−1.66, −1.43	−1.67, −1.33
Min, Max	−1.70, −0.73	−2.12, −0.85	−1.89, −0.56	−2.30, −1.27	−1.89, −1.01

	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)
Change at Day 8					
n	9	10	11	9	10
Mean (SD)	−1.88 (0.412)	−1.80 (0.460)	−1.59 (0.479)	−2.11 (0.376)	−1.95 (0.444)
Median	−1.88	−1.87	−1.51	−2.1	−2.02
Q1, Q3	−2.17, −1.57	−2.12, −1.67	−1.93, −1.21	−2.23, −1.83	−2.29, −1.68
Min, Max	−2.37, −1.11	−2.51, −1.00	−2.28, −0.74	−2.92, −1.65	−2.52, −1.15
Change at Day 10					
n	10	10	11	10	10
Mean (SD)	−2.06 (0.463)	−1.98 (0.421)	−1.77 (0.471)	−2.26 (0.366)	−2.11 (0.465)
Median	−2.15	−2.06	−1.71	−2.24	−2.05
Q1, Q3	−2.29, −1.75	−2.19, −1.92	−2.08, −1.36	−2.42, −2.13	−2.59, −1.57
Min, Max	−2.81, −1.11	−2.67, −1.14	−2.53, −1.07	−2.92, −1.61	−2.66, −1.50
Change at Day 15					
n	10	10	9	10	10
Mean (SD)	−2.37 (0.470)	−2.15 (0.542)	−1.90 (0.515)	−2.43 (0.374)	−2.39 (0.435)
Median	−2.41	−2.14	−1.84	−2.43	−2.55
Q1, Q3	−2.63, −2.03	−2.48, −1.76	−2.18, −1.68	−2.58, −2.25	−2.69, −1.87
Min, Max	−3.03, −1.42	−3.07, −1.27	−2.81, −0.98	−3.03, −1.91	−2.99, −1.75
Change at Day 19					
n	10	9	11	9	10
Mean (SD)	−2.51 (0.514)	−2.82 (1.543)	−2.07 (0.487)	−2.56 (0.474)	−2.47 (0.415)
Median	−2.58	−2.65	−1.98	−2.54	−2.55
Q1, Q3	−2.81, −2.08	−2.81, −2.12	−2.62, −1.64	−2.83, −2.27	−2.78, −2.04
Min, Max	−3.20, −1.62	−6.70, −1.27	−2.81, −1.27	−3.41, −1.80	−2.99, −1.81
Change at Day 22					
n	10	10	11	10	10
Mean (SD)	−2.65 (0.555)	−2.32 (0.601)	−2.17 (0.501)	−2.63 (0.495)	−2.49 (0.452)
Median	−2.68	−2.46	−1.98	−2.62	−2.55
Q1, Q3	−2.93, −2.28	−2.83, −1.92	−2.66, −1.82	−2.92, −2.27	−2.74, −2.11
Min, Max	−3.49, −1.73	−3.07, −1.33	−2.89, −1.51	−3.58, −1.81	−3.26, −1.89

	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)
Change at Day 29					
n	10	10	9	9	10
Mean (SD)	−2.81 (0.533)	−2.55 (0.644)	−2.19 (0.522)	−2.76 (0.499)	−2.68 (0.471)
Median	−2.76	−2.67	−1.98	−2.70	−2.60
Q1, Q3	−3.17, −2.48	−3.23, −2.12	−2.65, −1.82	−2.92, −2.56	−2.99, −2.52
Min, Max	−3.57, −1.88	−3.32, −1.49	−3.11, −1.67	−3.88, −2.16	−3.44, −1.99
Change at Follow Up − Week 6					
n	10	10	11	10	9
Mean (SD)	−0.80 (0.605)	−1.02 (1.030)	−1.25 (0.714)	−2.40 (0.816)	−1.21 (1.117)
Median	−0.86	−0.72	−1.11	−2.32	−0.81
Q1, Q3	−1.15, −0.19	−1.60, −0.27	−1.84, −0.73	−2.92, −1.87	−1.56, −0.37
Min, Max	−2.00, 0.07	−3.50, −0.23	−2.66, −0.44	−4.12, −1.38	−3.25, −0.08
Change at Follow Up - Week 8					
n	10	10	10	9	10
Mean (SD)	−0.51 (0.552)	−0.53 (1.292)	−0.71 (0.490)	−1.36 (1.409)	−0.57 (0.870)
Median	−0.37	−0.02	−0.61	−0.9	−0.36
Q1, Q3	−0.67, −0.09	−0.76, 0.03	−0.93, −0.53	−2.05, −0.30	−0.99, 0.08
Min, Max	−1.60, 0.12	−3.65, 0.97	−1.65, −0.07	−4.25, −0.06	−2.58, 0.29

SD = standard deviation; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile
Note: HBV DNA analyzed using Roche TaqMan assay with limit of detection 29 IU/mL
Note: Baseline is defined as the last available measurement prior to the first dose of the study drug
Source: m5.3.4.2.1 CSR Table 9-2

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（表 2.7.6.26 - 6）。

表 2.7.6.26 - 6 GS-US-320-0101 試験：ベースラインからDay 29 までの血清中ウイルス減衰率（log_{10} IU/mL per Day）の要約（最大の解析対象集団）

Estimate	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)
n	10	10	11	10	10
Mean (SD)	−0.100 (0.0213)	−0.087 (0.0246)	−0.082 (0.0249)	−0.102 (0.0263)	−0.089 (0.0218)
Median	−0.101	−0.090	−0.071	−0.097	−0.087
Q1, Q3	−0.116, −0.090	−0.106, −0.069	−0.105, −0.058	−0.111, −0.091	−0.103, −0.075
Min, Max	−0.129, −0.066	−0.118, −0.038	−0.122, −0.054	−0.153, −0.064	−0.129, −0.060

SD = standard deviation; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile

Note: The viral decay slope parameter estimate is obtained for each subject from the linear regression model of the log_{10} HBV DNA viral load adjusted for the actual time (in days) of HBV DNA measurements from Day 1 to Day 29 as a continuous variable.
Source: m5.3.4.2.1 CSR Table 9-4

26.2.2 有効性に関するその他の解析

28 日間の投与期間を通じて、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じて変動し、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 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 0.00 log_{10} IU/mL、TAF 40 及び 120 mg 群−0.02 log_{10} IU/mL、TDF 300 mg 群 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。

26.3 薬物動態の結果

TAF 25 mg 投与時の TFV 曝露量（AUC_{inf}）の平均値は、TDF 300 mg 投与時と比較して 92%減少した（表 2.7.6.26 - 7）。HIV 開発プログラム（GS-US-120-0104 試験、GS-120-1101 試験）で認められた曝露量と一致し、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、TAF 25 mg 投与時と比較した TAF 8 mg 投与時の TFV 曝露量の減少はさらに 5%増加したのみであることから、TAF 8 mg が TAF 25 mg に対して重要な安全性の利点を示すとは予想されなかった。

表 2.7.6.26 - 7　GS-US-320-0101 試験：TAFを単回投与したときのTFVの血漿中PKパラメータの平均値[a]（%CV）（TFV PK解析対象集団）

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

a　All parameters are reported as mean (%CV) except t½ which is reported as median (Q1, Q3)

Source: m5.3.4.2.1 CSR Table 10-3

26.4 安全性の結果

26.4.1　曝露状況

ランダム割付けされた全 51 例が治験薬の投与を完了し、51 例中 50 例が本試験を完了した。TAF 120 mg 群の 1 例（被験者番号 2826-1039）は Day 29 に来院しなかったが、治験薬管理記録及び症例報告書の投与終了の頁に治験薬の投与を完了した旨が記載されていた。TAF 8、25、40 mg 及び TDF 300 mg 群の平均曝露期間は 28 日間であった。TAF 120 mg 群の平均曝露期間は、前述のとおり 1 例（被験者番号 2826-1039）が Day 29 に来院しなかったため、27.4 日間であった。

26.4.2　有害事象

TEAE の要約を表 2.7.6.26 - 8 に示す。

投与中に発現した有害事象の発現率は、TAF 8 mg［7/10 例（70.0%）］、TAF 25 mg［6/10 例（60.0%）］、TAF 40 mg［6/11 例（54.5%）］、TAF 120 mg［8/10 例（80.0%）］及び TDF 300 mg［5/10 例（50.0%）］で同程度であった。いずれの有害事象も Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 及び 4 の有害事象は報告されなかった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象も Grade 1 又は 2 であった。重篤な有害事象、死亡、妊娠、並びに治験薬の休薬又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

すべての TEAE 及び治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたすべての TEAE を、それぞれ表 2.7.6.26 - 14 及び表 2.7.6.26 - 15 に示す。

表 2.7.6.26 - 8　GS-US-320-0101 試験：TEAEの要約（安全性解析対象集団）

Subjects Experiencing any: n (%)	**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)**
AE	7 (70.0%)	6 (60.0%)	6 (54.5%)	8 (80.0%)	5 (50.0%)
Grade 3 or 4 AE	0	0	0	0	0
Grade 2, 3, or 4 AE	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	4 (40.0%)	2 (20.0%)
AE Related to Study Drug	2 (20.0%)	4 (40%)	3 (27.3%)	4 (40.0%)	5 (50.0%)
Grade 3 or 4 AE Related to Study Drug	0	0	0	0	0
Grade 2, 3, or 4 AE Related to Study Drug	0	0	0	3 (30.0%)	1 (10.0%)
SAE	0	0	0	0	0
SAE Related To Study Drug	0	0	0	0	0
AE Leading to Permanent Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	0

Note: AEs are mapped according to MedDRA 16
Source: m5.3.4.2.1 CSR Table 11-1

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した TEAE を表 2.7.6.26 - 9 に示す。

高頻度に認められた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に発現した有害事象）は、頭痛［TAF 8 mg 群 2 例（20.0%）、TAF 25 mg 群及び TAF 120 mg 群の各 3 例（30.0%）］、疲労［TAF 40 mg 群 2 例（18.2%）、TAF 8 mg 群及び TAF 120 mg 群の各 3 例（30.0%）］、悪心［TAF 8 mg 群 2 例（20.0%）］、便秘［TAF 8 mg 群 3 例（30.0%）］、咳嗽［TAF 40 mg 群 2 例（18.2%）］及び浮動性めまい［TDF 300 mg 群 2 例（20.0%）］であった。その他の有害事象はいずれかの投与群で 1 例に発現した。

表 2.7.6.26 - 9　GS-US-320-0101 試験：いずれかの投与群で 2 例以上に発現したTEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class and Preferred Term		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)
Subjects Experiencing at Least 1 Adverse Event		7 (70.0%)	6 (60.0%)	6 (54.5%)	8 (80.0%)	5 (50.0%)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	5 (50.0%)	4 (40.0%)	1 (9.1%)	3 (30.0%)	2 (20.0%)
Nausea	悪心	2 (20.0%)	1 (10.0%)	1 (9.1%)	0	1 (10.0%)
Constipation	便秘	3 (30.0%)	0	0	1 (10.0%)	0
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (30.0%)	2 (20.0%)	3 (27.3%)	3 (30.0%)	1 (10.0%)
Fatigue	疲労	3 (30.0%)	1 (10.0%)	2 (18.2%)	3 (30.0%)	1 (10.0%)
Nervous System Disorders	神経系障害	3 (30.0%)	4 (40.0%)	2 (18.2%)	4 (40.0%)	2 (20.0%)
Headache	頭痛	2 (20.0%)	3 (30.0%)	1 (9.1%)	3 (30.0%)	1 (10.0%)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)	2 (20.0%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0%)	3 (30.0%)	2 (18.2%)	0	2 (20.0%)
Cough	咳嗽	1 (10.0%)	1 (10.0%)	2 (18.2%)	0	0

Note: Adverse events were mapped according to MedDRA, version 16. Subjects were counted once for each system organ class and preferred term

Source: m5.3.4.2.1 CSR Table 11-2

51 例中 18 例において治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた。内訳は、TAF 8 mg 群 2/10 例（20.0%）、TAF 25 mg 群 4/10 例（40.0%）、TAF 40 mg 群 3/11 例（27.3%）、TAF 120 mg 群 4/10 例（40.0%）、TDF 300 mg 群 5/10 例（50.0%）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬と関連ありと治験責任医師に判断された TEAE を表 2.7.6.26 - 10 に示す。悪心（5 例：TAF 8 mg 群 2 例、TAF 25 mg 群、TAF 40 mg 群及び TDF 300 mg 群の各 1 例）及び疲労（3 例：TAF 40 mg 群、TAF 120 mg 群及び TDF 300 mg 群の各 1 例）が、高頻度に認められ、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象であった。各 1 例にのみ認められ、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は、便秘、関節痛及びリビド消失（TAF 8 mg）、四肢痛、腹部膨満及び便習慣変化（TAF 25 mg）、嗜眠及び傾眠（TAF 40 mg）、睡眠障害、筋肉痛及びインフルエンザ（TAF 120 mg）、並びに消化不良、味覚異常、中耳炎、多尿、食欲亢進及び口腔咽頭痛（TDF 300 mg）であった。

表 2.7.6.26 - 10　GS-US-320-0101 試験：いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬と関連ありと治験責任医師に判断されたTEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class and Preferred Term		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)
Subjects Experiencing at Least 1 Study Drug Related Adverse Event		2 (20.0%)	4 (40.0%)	3 (27.3%)	4 (40.0%)	5 (50.0%)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害					
Nausea	悪心	2 (20.0%)	1 (10.0%)	1 (9.1%)	0	1 (10.0%)
Flatulence	鼓腸	1 (10.0%)	0	0	1 (10.0%)	0
Vomiting	嘔吐	0	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)	0
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	0	0	1 (9.1%)	1 (10.0%)	1 (10.0%)
Nervous System Disorders	神経系障害					
Headache	頭痛	0	0	1 (9.1%)	0	1 (10.0%)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	2 (20.0%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害					
Rhinorrhoea	鼻漏	0	1 (10.0%)	0	0	1 (10.0%)

Note: Adverse events were mapped according to MedDRA, version 16. Subjects were counted once for each system organ class and preferred term

Source: m5.3.4.2.1 CSR Table 11-3

いずれの投与群においても大半の有害事象は Grade 1 であった。Grade 2 の有害事象は、TAF 8 mg 群 1/10 例（10.0%）［被験者番号 1069-1036（不安）］、TAF 25 mg 群 1/10 例（10.0%）［被験者番号 2108-1031（頭痛）］、TAF 120 mg 群 4/10 例（40.0%）［被験者番号 1069-1002（疲労）、被験者番号 2826-1047（高血圧）、被験者番号 3078-1034（嘔吐）、被験者番号 5968-1024（インフルエンザ）］、TDF 300 mg 群 2/10 例（20.0%）［被験者番号 2108-1035（悪心）、被験者番号 5968-1003（毛包炎）］に認められた。これらの Grade 2（中等度）の有害事象はいずれも非重篤と判断され、このうち、疲労、悪心、嘔吐及びインフルエンザは治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

26.4.3　死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

1)　死亡

本試験中に死亡例は報告されなかった。

2)　その他の重篤な有害事象

本試験中に重篤な有害事象は報告されなかった。

3)　その他の重要な有害事象

本試験中に治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

26.4.4　臨床検査値

試験治療下で発現した臨床検査値異常の大半は、最異常 Grade で Grade1 又は 2 と報告された。試験治療下で発現した Grade 3 の臨床検査値異常は、TAF 40 mg 群 11 例中 3 例（27.3%）［被験者番号 0529-1038 : Day 29 に Grade 3 のクレアチンキナーゼ増加（2472 U/L）、被験者番号 1507-1027 : Day 29 に Grade 3 の糖尿（+3）、被験者番号 6980-1050 : Day 30 に Grade 3 の血尿（+3）］及び TAF 120 mg 群 10 例中 2 例（20.0%）［被験者番号 1069-1002 : 投与期間終了後の追跡調査期間中、Day 43 に Grade 3 の ALT 増加（319 U/L）並びに Day 58 に Grade 3 の ALT 増加（394 U/L）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（190 U/L）、被験者番号 3078-1034 : Day 8（269 U/L）及び Day 15（224 U/L）に Grade 3 のアミラーゼ増加］に認められた。また、TDF 300 mg 群の 10 例中 1 例（10.0%）（被験者番号 4472-1017）が Day 8（266 U/L）及び Day 29（230 U/L）に Grade 3 のアミラーゼ増加を発現した。

本試験において、試験治療下での Grade 4 の臨床検査値異常は認められなかった。

計 7 例（TAF 8 mg 群 1 例、TAF 25 mg 群 2 例、TAF 40 mg 群 2 例、TAF 120 mg 群 1 例、TDF 300 mg 群 1 例）が Grade 1 の ALT 増加を発現し、計 2 例（TAF 40 mg 群及び TAF 120 mg 群の各 1 例）が Grade 2 の ALT 増加を発現した。また、TAF 120 mg 群の 1 例（被験者番号 1069-1002）が Grade 3 の ALT 増加を発現した。

TAF 8、25 又は 40 mg を 4 週間投与した被験者では低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール及びコレステロールの中央値がベースラインからわずかに上昇したが、TAF 120 mg 群及び TDF 300 mg 群では Day 29 にわずかに低下した。また、TAF 8、25 及び 40 mg 群では高比重リポ蛋白（HDL）コレステロールに対する小さいが変動性の効果が見られたが、TAF 120 mg 群及び TDF 300 mg 群では Day 29 に HDL コレステロールがわずかな低下がみられた。すべての投与群において、Day 29 のコレステロール／HDL コレステロール比はベースラインからの変化はほぼ不変であった。トリグリセリドのベースラインから Day 29 までの変化量の中央値は、TAF 40 mg 群を除くすべての投与群で低下した。これらの結果を考慮すると、TAF 及び TDF が治験薬投与 4 週間で血漿中脂質プロファイルに及ぼす影響は臨床的に重要ではないと考えられる。

Grade 2 の血清ブドウ糖増加を伴う尿糖が 2 例で報告された。TAF 8 mg 群の 1 例（被験者番号 4472-1005）が Day 29 に Grade 2 の尿糖（+2）を発現した。本被験者における Grade 2 の血清ブドウ糖増加（193 mg/dL）は、追跡調査 Week 6 来院時に回復が認められた。2 例目の被験者［被験者番号 1507-1027（TAF 40 mg 群）］も Day 29 に Grade 3 の尿糖（+3）を発現した。本被験者における Grade 2 の血清ブドウ糖増加（212 mg/dL）は、追跡調査 Week 6 来院時に回復が認められた。本被験者は糖尿病の病歴を有していた。

本試験を通じて、TAF 8、25、40 及び 120 mg 群における血清クレアチニン値のベースラインからの変化量の中央値は、TDF 300 mg 群より低い又は同程度であった。28 日間投与後、血清クレアチニン値のベースラインからの変化量の中央値（変化率）は、TAF 8、25、40 及び 120 mg 群ではそれぞれ 0.01 mg/dL（1.60%）、0.02 mg/dL（1.66%）、0.03 mg/dL（3.45%）及び 0.00 mg/dL（0.00%）であったのに対し、TDF 300 mg 群では 0.08 mg/dL（9.82%）であった（表 2.7.6.26 - 11）。また、TAF の低用量 2 群（TAF 8 及び 25 mg 群）と高用量群（TAF 120 mg 群）との間で、血清クレアチニン値のベースラインからの変化量に差は認められなかった。本試験中に試験治療下で発現した Grade 1 以上の血清クレアチニン異常はなかった。

表 2.7.6.26 - 11　GS-US-320-0101 試験：血清クレアチニン値のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

	TAF (8 mg)	TAF (25 mg)	TAF (40 mg)	TAF (120 mg)	TDF (300 mg)
Baseline					
n	10	10	11	10	10
Mean (SD)	0.86 (0.206)	0.93 (0.163)	0.82 (0.221)	0.94 (0.148)	0.82 (0.160)
95% CI	(0.72, 1.01)	(0.81, 1.05)	(0.67, 0.97)	(0.84, 1.05)	(0.71, 0.94)
Median	0.82	0.92	0.84	0.96	0.84
Q1, Q3	0.71, 0.97	0.86, 1.04	0.66, 1.02	0.89, 1.05	0.69, 0.92
Min, Max	0.58, 1.27	0.69, 1.21	0.49, 1.18	0.63, 1.12	0.57, 1.09
Change at Day 8					
n	10	9	11	9	10
Mean (SD)	0.00 (0.073)	0.02 (0.062)	0.05 (0.092)	0.01 (0.070)	0.08 (0.089)
95% CI	(−0.06, 0.05)	(−0.03, 0.07)	(−0.01, 0.12)	(−0.04, 0.07)	(0.01, 0.14)
Median	-0.01	0.04	0.08	0.02	0.1
Q1, Q3	−0.05, 0.06	−0.02, 0.06	−0.01, 0.11	−0.02, 0.03	0.01, 0.15
Min, Max	−0.12, 0.11	−0.07, 0.11	−0.15, 0.18	−0.12, 0.14	−0.06, 0.18
Change at Day 15					
n	10	10	9	10	10
Mean (SD)	−0.01 (0.088)	0.02 (0.079)	0.06 (0.032)	0.01 (0.046)	0.08 (0.083)
95% CI	(−0.07, 0.05)	(−0.04, 0.07)	(0.03, 0.08)	(−0.02, 0.05)	(0.02, 0.14)
Median	0.01	0	0.05	0.01	0.06
Q1, Q3	−0.08, 0.08	−0.02, 0.06	0.03, 0.08	−0.02, 0.05	0.00, 0.15
Min, Max	−0.17, 0.10	−0.09, 0.18	0.02, 0.11	−0.06, 0.08	−0.02, 0.22
Change at Day 29					
n	10	10	11	9	10
Mean (SD)	0.00 (0.083)	0.02 (0.070)	0.06 (0.079)	−0.02 (0.100)	0.06 (0.090)
95% CI	(−0.06, 0.06)	(−0.03, 0.07)	(0.01, 0.11)	(−0.1 , 0.06)	(0.00, 0.13)
Median	0.01	0.02	0.03	0.00	0.08
Q1, Q3	−0.01, 0.04	−0.04, 0.03	0.01, 0.14	−0.10, 0.06	−0.01, 0.14
Min, Max	−0.22, 0.08	−0.06, 0.18	−0.09, 0.16	−0.15, 0.11	−0.09, 0.17

	TAF (8 mg)	TAF (25 mg)	TAF (40 mg)	TAF (120 mg)	TDF (300 mg)
Change at Follow-up Week 6					
n	10	10	11	10	9
Mean (SD)	0.01 (0.083)	0.02 (0.051)	0.04 (0.096)	0.02 (0.052)	0.08 (0.090)
95% CI	(−0.05, 0.07)	(−0.02, 0.06)	(−0.02, 0.10)	(−0.02, 0.05)	(0.01, 0.15)
Median	0.02	0.03	0.08	0.03	0.06
Q1, Q3	−0.02, 0.05	0.02, 0.06	0.01, 0.10	−0.02, 0.04	0.03, 0.16
Min, Max	−0.13, 0.14	−0.10, 0.07	−0.17, 0.17	−0.07, 0.08	−0.07, 0.20
Change at Follow−up Week 8					
n	10	10	10	9	10
Mean (SD)	0.00 (0.079)	0.01 (0.059)	0.06 (0.110)	0.00 (0.084)	0.07 (0.087)
95% CI	(−0.06, 0.06)	(−0.04, 0.05)	(−0.02, 0.13)	(−0.06, 0.07)	(0.00, 0.13)
Median	−0.01	0.02	0.08	0.02	0.09
Q1, Q3	−0.06, 0.05	−0.02, 0.05	−0.01, 0.15	−0.07, 0.08	−0.01, 0.12
Min, Max	−0.10, 0.16	−0.10, 0.07	−0.15, 0.17	−0.15, 0.09	−0.08, 0.18

CI = confidence interval; SD = standard deviation; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile
Source: m5.3.4.2.1 CSR Table 11-5

CL_{cr} は、Cockcroft-Gault 式及び慢性腎臓病疫学共同研究（CKD-EPI）式の両方を用いて算出した。CKD-EPI 式で算出した CL_{cr} は Cockcroft-Gault 式で算出した CL_{cr} よりわずかに低かったが、全般的な傾向は両式で同様であった。4 週間投与後、TAF 群における CL_{cr} のベースラインから Day 29 までの変化量は、TDF 群における変化量より小さかった。また、TAF の低用量 2 群（TAF 8 及び 25 mg 群）と最高用量群（TAF 120 mg 群）との間で、CL_{cr} の変化量に顕著な差は認められなかった。TAF 40 mg 群において、TDF 群と同様に、投与初期に CL_{cr} の減少が見られた。しかし、Day 29 までに TAF 40 mg 群における CL_{cr} の変化量は他の TAF 群と同程度となった（表 2.7.6.26 - 12）。

表 2.7.6.26 - 12　GS-US-320-0101 試験：Cockcroft-Gault式及びCKD-EPI式で算出したCL_{cr}のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

	Cockcroft-Gault Method (mL/min)					CKD-EPI Method (mL/min/1.73m^2)				
	TAF (8 mg)	**TAF (25 mg)**	**TAF (40 mg)**	**TAF (120 mg)**	**TDF (300 mg)**	**TAF (8 mg)**	**TAF (25 mg)**	**TAF (40 mg)**	**TAF (120 mg)**	**TDF (300 mg)**
Baseline										
n	10	10	11	10	10	10	10	11	10	10
Mean (SD)	111.54 (21.811)	130.61 (45.661)	119.67 (29.001)	107.76 (19.255)	124.68 (34.646)	104.77 (13.032)	105.41 (15.164)	110.76 (14.683)	97.72 (13.147)	114.83 (16.588)
Median	107.12	121.69	117.94	105.92	127.08	104.41	109.89	112.19	98.08	115.22
Q1, Q3	91.86, 118.47	96.97, 152.61	88.42, 148.26	92.08, 120.75	106.64, 140.69	91.47, 115.12	100.36, 111.99	99.26, 118.04	86.54, 105.49	108.44, 132.24
Min, Max	88.78, 157.97	84.75, 239.15	75.64, 153.84	81.25, 143.46	64.19, 196.43	85.71, 124.16	78.19, 129.30	86.91, 138.05	76.72, 116.11	87.90, 135.17
Change at Day 8										
n	10	9	11	9	10	10	9	11	9	10
Mean (SD)	0.97 (8.590)	−4.70 (10.349)	−8.25 (14.212)	−0.57 (8.029)	−11.94 (15.129)	0.38 (6.473)	−2.91 (7.639)	−3.79 (9.100)	−1.18 (8.844)	−7.69 (10.135)
95% CI	−5.18, 7.11	−12.65, 3.26	−17.80, 1.30	−6.74, 5.61	−22.76, −1.12	−4.25, 5.01	−8.78, 2.97	−9.90, 2.33	−7.98, 5.62	−14.94, −0.44
Median	2.06	−4.88	−11.16	−1.86	−13.6	0.61	−2.39	−5.14	−1.16	−8.64
Q1, Q3	−6.25, 9.44	−7.24, 3.08	−17.29, 1.17	−3.54, 3.02	−17.05, −1.50	−5.71, 5.95	−8.60, 2.39	−8.64, 1.34	−3.08, 1.12	−16.04, −1.87
Min, Max	−13.32, 11.27	−24.85, 8.17	−28.33, 21.59	−13.56, 15.54	−43.65, 7.45	−8.20, 11.61	−13.02, 8.58	−15.25, 18.41	−17.31, 15.93	−21.54, 7.61

	Cockcroft-Gault Method (mL/min)					CKD-EPI Method (mL/min/1.73m^2)				
	TAF (8 mg)	**TAF (25 mg)**	**TAF (40 mg)**	**TAF (120 mg)**	**TDF (300 mg)**	**TAF (8 mg)**	**TAF (25 mg)**	**TAF (40 mg)**	**TAF (120 mg)**	**TDF (300 mg)**
Change at Day 15										
n	10	10	9	10	10	10	10	9	10	10
Mean (SD)	2.71 (11.411)	−1.30 (11.289)	−8.51 (7.403)	−1.82 (5.508)	−12.37 (16.080)	1.58 (9.613)	−2.24 (8.153)	−4.63 (2.872)	−1.02 (4.506)	−8.21 (7.673)
95% CI	−5.45, 10.88	−9.38, 6.78	−14.20, −2.82	−5.76, 2.12	−23.87, −0.86	−5.30, 8.46	−8.07, 3.59	−6.84, -2.42	−4.24, 2.21	−13.70, −2.73
Median	−1.18	0.00	−6.13	−0.93	−7.83	−0.63	0.00	−3.86	−0.94	−8.47
Q1, Q3	−6.60, 10.78	−6.10, 3.39	−9.58, −3.37	−8.29, 2.30	−20.69, 0.00	−4.26, 6.81	−7.87, 1.13	−6.75, −2.33	−3.59, 2.33	−15.32, 0.00
Min, Max	−10.03, 21.20	−25.92, 15.67	−22.90, −1.43	−9.21, 6.83	−50.84, 3.04	−9.28, 22.43	−20.38, 8.85	−10.52, −1.98	−9.82, 5.28	−20.16, 1.30
Change at Day 29										
n	10	10	11	9	10	10	10	11	9	10
Mean (SD)	−0.17 (9.841)	−2.21 (7.647)	−10.37 (14.583)	2.40 (11.971)	−10.08 (14.413)	−0.22 (9.802)	−1.70 (6.181)	−3.92 (6.895)	2.80 (10.156)	−6.45 (10.856)
95% CI	−7.21, 6.87	−7.68, 3.26	−20.17, −0.57	−6.80, 11.60	−20.39, 0.23	−7.24, 6.79	−6.12, 2.72	−8.55, 0.71	−5.01, 10.60	−14.22, 1.31
Median	−1.96	−1.99	−3.79	0.00	−10.35	−0.90	−1.12	−3.89	0.00	−8.11
Q1, Q3	−5.39, 0.24	−9.96, 3.65	−24.29, −1.15	−7.96, 9.87	−18.81, 0.94	−5.09, −0.19	−4.26, 2.30	−9.58, −0.96	−4.01, 10.49	−13.68, 1.44
Min, Max	−9.11, 26.21	−13.24, 9.61	−34.44, 13.73	−12.61, 18.67	−35.71, 13.01	−9.28, 25.34	−14.49, 7.50	−13.39, 11.65	−10.24, 16.29	−23.53, 13.38

	Cockcroft-Gault Method (mL/min)					CKD-EPI Method (mL/min/1.73m^2)				
	TAF (8 mg)	**TAF (25 mg)**	**TAF (40 mg)**	**TAF (120 mg)**	**TDF (300 mg)**	**TAF (8 mg)**	**TAF (25 mg)**	**TAF (40 mg)**	**TAF (120 mg)**	**TDF (300 mg)**
Change at Follow−up Week 6										
n	10	10	11	10	9	10	10	11	10	9
Mean (SD)	0.32 (12.575)	−3.74 (6.049)	−7.17 (16.169)	−1.61 (5.973)	−11.78 (16.993)	−0.84 (9.301)	−2.97 (5.931)	−2.50 (9.089)	−0.92 (5.514)	−6.72 (9.724)
95% CI	−8.68, 9.31	−8.07, 0.59	−18.03, 3.69	−5.89, 2.66	−24.85, 1.28	−7.50, 5.81	−7.21, 1.27	−8.61, 3.61	−4.87, 3.02	−14.20, 0.75
Median	−0.93	−3.97	−7.68	−2.62	−8.94	−1.11	−3.21	−6.26	−2.03	−10.21
Q1, Q3	−5.10, 2.73	−9.65, −2.12	−20.97, −1.15	−5.25, 2.20	−17.00, −2.27	−4.76, 2.77	−6.53, −1.02	−7.21, −1.28	−4.34, 1.69	−13.97, −3.21
Min, Max	−15.13, 27.01	−10.47, 7.63	−29.78, 24.95	−10.38, 8.53	−46.89, 13.07	−15.26, 16.15	−12.83, 8.59	−11.60, 21.33	−9.82, 8.69	−17.57, 12.50
Change at Follow−up Week 8										
n	10	10	10	9	10	10	10	10	9	10
Mean (SD)	1.73 (11.298)	−1.27 (7.745)	−9.08 (16.282)	−0.32 (9.630)	−10.73 (15.909)	−0.31 (7.654)	−1.39 (7.323)	−4.32 (12.019)	−0.42 (9.331)	−6.69 (10.840)
95% CI	−6.35, 9.81	−6.81, 4.27	−20.72, 2.57	−7.72, 7.08	−22.11, 0.65	−5.78, 5.17	−6.63, 3.85	−12.91, 4.28	−7.59, 6.75	−14.45, 1.06
Median	1.37	−3.87	−9.86	−1.86	−10.98	1.10	−1.17	−7.00	−2.05	−4.86
Q1, Q3	−5.86, 6.16	−7.05, 0.87	−18.59, 0.11	−8.29, 6.32	−17.62, 0.32	−5.99, 6.48	−9.13, 0.97	−10.26, 0.61	−9.11, 8.69	−14.58, −0.30
Min, Max	−13.59, 27.01	−8.08, 16.71	−34.44, 21.59	−9.12, 18.67	−45.04, 13.07	−12.05, 8.67	−9.64, 13.10	−23.74, 18.41	−11.70, 14.57	−21.93, 12.50

CI = confidence interval; SD = standard deviation; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile

Source: m5.3.4.2.1 CSR Table 11-6

26.4.5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

本試験中、バイタルサイン及び心電図所見に臨床的に重要な変化は認められなかった。10 例（TAF 8 mg 及び 120 mg 群の各 1 例、TAF 25 mg 及び 40 mg 群の各 2 例、TDF 300 mg 群 4 例）において、本試験中に有害事象として報告された身体所見異常が認められた。身体所見異常を示した 10 例のうち、9 例は Grade 1 の有害事象と判断され、1 例は Grade 2 の有害事象の毛包炎（被験者番号 5969-1003）であった。身体所見異常を示した 10 例のうち、5 例は治験薬と関連のある有害事象と判断された。

26.4.6　安全性に関するその他の解析

骨と関連する有害事象及び試験治療下で発現した骨関連臨床検査値異常は認められなかった。ベースライン時、骨型アルカリホスファターゼ（bsAP）及び血清中アルカリホスファターゼの中央値に群間差は認められなかった。28 日間投与後の bsAP のベースラインからの変化量の中央値は、TAF 8、25 及び 120 mg 群の間では同程度であったが、TAF 40 mg 群は TDF 300 mg 群と同程度であった。また、28 日間投与後の血清中アルカリホスファターゼは、TAF 25、40 及び 120 mg 群の間では同程度であったが、TAF 8 mg 群は TDF 300 mg 群と同程度であった（表 2.7.6.26 - 13）。

表 2.7.6.26 - 13　GS-US-320-0101 試験：bsAP及び血清中アルカリホスファターゼのベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

	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)**
Bone Specific Alkaline Phosphatase (µg/L)					
Baseline					
n	10	10	11	10	10
Mean (SD)	16.50 (9.474)	14.51 (3.629)	14.15 (5.061)	15.15 (3.980)	14.56 (3.509)
Median	13.98	14.13	13.64	14.99	14.94
Q1, Q3	10.77, 18.19	11.43, 18.04	9.92, 18.89	11.54, 18.10	11.31, 18.02
Min, Max	7.47, 40.39	10.25, 20.18	6.05, 23.57	9.04, 20.35	8.69, 18.58
Change From Baseline at Day 15					
n	10	10	9	10	10
Mean (SD)	−0.03 (1.951)	0.26 (1.712)	1.02 (1.889)	−0.24 (1.641)	1.21 (2.262)
Median	0.20	−0.53	0.50	−0.25	0.62
Q1, Q3	−1.14, 1.61	−0.64, 1.24	−0.21, 1.28	−1.57, 0.86	0.19, 1.57
Min, Max	−3.49, 2.44	−1.43, 4.45	−1.02, 5.05	−2.69, 2.44	−1.94, 5.90
Change From Baseline at Day 29					
n	10	10	11	9	10
Mean (SD)	−0.17 (2.437)	0.04 (1.349)	1.95 (3.165)	−0.52 (1.634)	0.68 (1.738)
Median	−0.38	−0.01	1.06	−1.17	0.99
Q1, Q3	−1.83, 1.62	−0.84, 0.74	−0.11, 4.43	−1.84, 0.51	−1.17, 2.18
Min, Max	−4.02, 4.21	−1.92, 2.28	−2.15, 8.65	−2.28, 2.17	−1.61, 3.16
Change From Baseline at Follow−up Week 8					
n	10	10	10	9	10
Mean (SD)	0.15 (1.872)	1.01 (1.706)	0.94 (2.422)	0.21 (1.846)	0.66 (1.678)
Median	0.20	0.79	0.17	0.15	0.80
Q1, Q3	−1.54, 0.87	0.12, 1.19	−1.16, 2.97	0.06, 1.02	−1.00, 1.79
Min, Max	−2.64, 3.42	−1.60, 4.58	−1.64, 5.42	−4.12, 2.62	−1.75, 3.66

	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)
Alkaline Phosphatase (U/L)					
Baseline					
n	10	10	11	10	10
Mean (SD)	65.60 (26.226)	66.80 (13.315)	67.45 (18.217)	69.60 (17.109)	66.30 (17.988)
Median	63.50	70.00	69.00	68.50	64.50
Q1, Q3	47.00, 73.00	59.00, 78.00	54.00, 79.00	56.00, 82.00	53.00, 74.00
Min, Max	41.00, 130.00	43.00, 83.00	33.00, 100.00	46.00, 100.00	46.00, 107.00
Change From Baseline at Day 15					
n	10	10	9	10	10
Mean (SD)	0.60 (4.061)	2.60 (3.718)	3.78 (6.200)	3.10 (4.977)	0.60 (4.949)
Median	−0.50	3.50	3.00	4.00	−0.50
Q1, Q3	−2.00, 2.00	−1.00, 5.00	−1.00, 8.00	0.00, 8.00	−2.00, 2.00
Min, Max	−4.00, 8.00	−2.00, 9.00	−4.00, 14.00	−6.00, 8.00	−7.00, 12.00
Change From Baseline at Day 29					
n	10	10	11	9	10
Mean (SD)	3.40 (4.142)	5.90 (5.626)	8.18 (10.391)	4.00 (12.369)	2.40 (8.859)
Median	3.00	6.50	7.00	5.00	2.50
Q1, Q3	2.00, 6.00	1.00, 11.00	−1.00, 14.00	−2.00, 11.00	−3.00, 5.00
Min, Max	−3.00, 11.00	−3.00, 14.00	−3.00, 31.00	−17.00, 27.00	−12.00, 20.00
Change From Baseline at Follow−up Week 8					
n	10	10	10	9	10
Mean (SD)	2.20 (4.417)	4.40 (6.240)	4.60 (9.180)	1.11 (5.110)	−1.10 (6.100)
Median	2.00	6.50	4.00	1.00	−1.50
Q1, Q3	−1.00, 6.00	−1.00, 10.00	0.00, 5.00	−2.00, 4.00	−5.00, 2.00
Min, Max	−5.00, 8.00	−6.00, 13.00	−9.00, 26.00	−7.00, 11.00	−13.00, 8.00

SD = standard deviation; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile
Source: m5.3.4.2.1 CSR Table 11-7

26.5 結論

B 型慢性肝炎患者を対象とした、TAF 単剤による、第 1b 相ランダム化オープンラベル実薬対照試験の結論は以下のとおりであった。

- TAF は安全で良好な忍容性を示した。TAF の安全性プロファイルは用量群間で差がなく、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 の用量範囲にわたり用量比例性で線形を示した。
- TAF 低用量（8 mg 及び 25 mg）投与時の TFV 曝露量は TDF 300 mg 投与時と比較して顕著に減少（92%以上減少）した。B 型慢性肝炎ウイルス感染症患者に TAF 25 mg を投与したときに見られた TFV の曝露量の減少は、HIV 感染症患者に TAF 25 mg を単剤投与したときに見られた減少と同程度であった。また、慢性 B 型肝炎ウイルス感染症患者に TAF 25 mg を投与したときに見られた TFV の曝露量の減少は、HIV 感染症患者を対象として現在評価中のエルビテグラビル／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）単一錠剤レジメン（STR）に含まれる TAF 10 mg で見られた減少とも治療学的に一致する。これは、STR に含まれる TAF とコビシスタットとの薬物相互作用（阻害）に起因する。

これらのデータは、B 型慢性肝炎ウイルス感染症患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結果であった。

26.6 付録

26.6.1　TEAE

表 2.7.6.26 - 14　GS-US-320-0101 試験：すべてのTEAE（安全性解析対象集団）

		8 MG TAF (N=10)	25 MG TAF QD (N=10)	40 MG TAF QD (N=11)	120 MG TAF QD (N=10)	300 MG TDF QD (N=10)
Number of Subjects Experiencing any Treatment-Emergent Adverse Event		7 (70.0%)	6 (60.0%)	6 (54.5%)	8 (80.0%)	5 (50.0%)
Number of Subjects Experiencing any Treatment-Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term						
EYE DISORDERS	眼障害	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0	0
CONJUNCTIVITIS	結膜炎	1 (10.0%)	0	0	0	0
EYE CONTUSION	眼挫傷	0	1 (10.0%)	0	0	0
OCULAR HYPERAEMIA	眼充血	0	1 (10.0%)	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	5 (50.0%)	4 (40.0%)	1 (　9.1%)	3 (30.0%)	2 (20.0%)
NAUSEA	悪心	2 (20.0%)	1 (10.0%)	1 (　9.1%)	0	1 (10.0%)
CONSTIPATION	便秘	3 (30.0%)	0	0	1 (10.0%)	0
FLATULENCE	鼓腸	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)	0
ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0	0
VOMITING	嘔吐	0	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)	0
CHANGE OF BOWEL HABIT	便習慣変化	0	1 (10.0%)	0	0	0
DIARRHOEA	下痢	0	1 (10.0%)	0	0	0
DRY MOUTH	口内乾燥	1 (10.0%)	0	0	0	0
DYSPEPSIA	消化不良	0	0	0	0	1 (10.0%)
EPIGASTRIC DISCOMFORT	心窩部不快感	0	1 (10.0%)	0	0	0
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	胃食道逆流性疾患	1 (10.0%)	0	0	0	0

		8 MG TAF (N=10)	25 MG TAF QD (N=10)	40 MG TAF QD (N=11)	120 MG TAF QD (N=10)	300 MG TDF QD (N=10)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (30.0%)	2 (20.0%)	3 (27.3%)	3 (30.0%)	1 (10.0%)
FATIGUE	疲労	3 (30.0%)	1 (10.0%)	2 (18.2%)	3 (30.0%)	1 (10.0%)
CHEST DISCOMFORT	胸部不快感	0	0	1 (9.1%)	0	0
INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (10.0%)	0
VESSEL PUNCTURE SITE PAIN	血管穿刺部位疼痛	0	1 (10.0%)	0	0	0
VESSEL PUNCTURE SITE SWELLING	血管穿刺部位腫脹	0	1 (10.0%)	0	0	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	2 (20.0%)	1 (10.0%)	1 (9.1%)	2 (20.0%)	1 (10.0%)
FOLLICULITIS	毛包炎	0	0	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)
ANAL ABSCESS	肛門膿瘍	1 (10.0%)	0	0	0	0
INFLUENZA	インフルエンザ	0	0	0	1 (10.0%)	0
NASOPHARYNGITIS	鼻咽頭炎	0	0	1 (9.1%)	0	0
OTITIS MEDIA	中耳炎	0	0	0	0	1 (10.0%)
VIRAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	ウイルス性上気道感染	0	1 (10.0%)	0	0	0
VULVOVAGINAL CANDIDIASIS	外陰部腟カンジダ症	1 (10.0%)	0	0	0	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (9.1%)	1 (10.0%)	0
CONTUSION	挫傷	0	0	0	1 (10.0%)	0
MUSCLE STRAIN	肉離れ	0	0	0	1 (10.0%)	0
PROCEDURAL DIZZINESS	処置によるめまい	0	0	1 (9.1%)	0	0
VESSEL PUNCTURE SITE BRUISE	血管穿刺部位内出血	0	0	1 (9.1%)	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (10.0%)
INCREASED APPETITE	食欲亢進	0	0	0	0	1 (10.0%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	3 (30.0%)	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)
ARTHRALGIA	関節痛	1 (10.0%)	0	0	0	1 (10.0%)

		8 MG TAF (N=10)	25 MG TAF QD (N=10)	40 MG TAF QD (N=11)	120 MG TAF QD (N=10)	300 MG TDF QD (N=10)
MYALGIA	筋肉痛	1 (10.0%)	0	0	1 (10.0%)	0
BACK PAIN	背部痛	0	1 (10.0%)	0	0	0
FLANK PAIN	側腹部痛	1 (10.0%)	0	0	0	0
MUSCULAR WEAKNESS	筋力低下	1 (10.0%)	0	0	0	0
MUSCULOSKELETAL PAIN	筋骨格痛	0	1 (10.0%)	0	0	0
PAIN IN EXTREMITY	四肢痛	0	1 (10.0%)	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	3 (30.0%)	4 (40.0%)	2 (18.2%)	4 (40.0%)	2 (20.0%)
HEADACHE	頭痛	2 (20.0%)	3 (30.0%)	1 (9.1%)	3 (30.0%)	1 (10.0%)
DIZZINESS	浮動性めまい	0	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)	2 (20.0%)
LETHARGY	嗜眠	0	1 (10.0%)	1 (9.1%)	0	0
DYSGEUSIA	味覚異常	0	0	0	0	1 (10.0%)
MEMORY IMPAIRMENT	記憶障害	0	0	0	1 (10.0%)	0
MIGRAINE	片頭痛	1 (10.0%)	0	0	0	0
PRESYNCOPE	失神寸前の状態	0	1 (10.0%)	0	0	0
SOMNOLENCE	傾眠	0	0	1 (9.1%)	0	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	4 (40.0%)	0	0	1 (10.0%)	0
ANXIETY	不安	1 (10.0%)	0	0	0	0
INSOMNIA	不眠症	1 (10.0%)	0	0	0	0
LOSS OF LIBIDO	リビド消失	1 (10.0%)	0	0	0	0
SLEEP DISORDER	睡眠障害	0	0	0	1 (10.0%)	0
TENSION	緊張	1 (10.0%)	0	0	0	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害	1 (10.0%)	0	0	0	1 (10.0%)
DYSURIA	排尿困難	1 (10.0%)	0	0	0	0
POLYURIA	多尿	0	0	0	0	1 (10.0%)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST	生殖系および乳房障害	0	0	1 (9.1%)	0	0

		8 MG TAF (N=10)	25 MG TAF QD (N=10)	40 MG TAF QD (N=11)	120 MG TAF QD (N=10)	300 MG TDF QD (N=10)
DISORDERS						
METRORRHAGIA	不正子宮出血	0	0	1 (9.1%)	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0%)	3 (30.0%)	2 (18.2%)	0	2 (20.0%)
COUGH	咳嗽	1 (10.0%)	1 (10.0%)	2 (18.2%)	0	0
OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛	1 (10.0%)	0	0	0	1 (10.0%)
RHINORRHOEA	鼻漏	0	1 (10.0%)	0	0	1 (10.0%)
DYSPNOEA	呼吸困難	0	1 (10.0%)	0	0	0
NASAL CONGESTION	鼻閉	0	0	1 (9.1%)	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	1 (10.0%)	0	0	1 (10.0%)	0
RASH	発疹	0	0	0	1 (10.0%)	0
SKIN FISSURES	皮膚亀裂	1 (10.0%)	0	0	0	0
VASCULAR DISORDERS	血管障害	1 (10.0%)	0	0	1 (10.0%)	0
HOT FLUSH	ほてり	1 (10.0%)	0	0	0	0
HYPERTENSION	高血圧	0	0	0	1 (10.0%)	0

Data Extracted: 21AUG2013
Source: /u/gs7340/adhoc/req7941/prog/r-req7941-t-teae-3200101.sas v9.2 Output file: t-teae-all-s3200101.out 24FEB2016:13:10

表 2.7.6.26 - 15　GS-US-320-0101 試験：治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたすべてのTEAE（安全性解析対象集団）

		8 MG TAF (N=10)	25 MG TAF QD (N=10)	40 MG TAF QD (N=11)	120 MG TAF QD (N=10)	300 MG TDF QD (N=10)
Number of Subjects Experiencing any Treatment-Emergent Treatment-Related Adverse Events		2 (20.0%)	4 (40.0%)	3 (27.3%)	4 (40.0%)	5 (50.0%)
Number of Subjects Experiencing any Treatment-Emergent Treatment-Related Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term						
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	2 (20.0%)	2 (20.0%)	1 (9.1%)	2 (20.0%)	2 (20.0%)
NAUSEA	悪心	2 (20.0%)	1 (10.0%)	1 (9.1%)	0	1 (10.0%)
FLATULENCE	鼓腸	1 (10.0%)	0	0	1 (10.0%)	0
VOMITING	嘔吐	0	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)	0
ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満	0	1 (10.0%)	0	0	0
CHANGE OF BOWEL HABIT	便習慣変化	0	1 (10.0%)	0	0	0
CONSTIPATION	便秘	1 (10.0%)	0	0	0	0
DYSPEPSIA	消化不良	0	0	0	0	1 (10.0%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (9.1%)	1 (10.0%)	1 (10.0%)
FATIGUE	疲労	0	0	1 (9.1%)	1 (10.0%)	1 (10.0%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)
INFLUENZA	インフルエンザ	0	0	0	1 (10.0%)	0
OTITIS MEDIA	中耳炎	0	0	0	0	1 (10.0%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (10.0%)
INCREASED APPETITE	食欲亢進	0	0	0	0	1 (10.0%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)	0
ARTHRALGIA	関節痛	1 (10.0%)	0	0	0	0
MYALGIA	筋肉痛	0	0	0	1 (10.0%)	0
PAIN IN EXTREMITY	四肢痛	0	1 (10.0%)	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	0	0	2 (18.2%)	0	2 (20.0%)
DIZZINESS	浮動性めまい	0	0	0	0	2 (20.0%)

		8 MG TAF (N=10)	25 MG TAF QD (N=10)	40 MG TAF QD (N=11)	120 MG TAF QD (N=10)	300 MG TDF QD (N=10)
HEADACHE	頭痛	0	0	1 (9.1%)	0	1 (10.0%)
DYSGEUSIA	味覚異常	0	0	0	0	1 (10.0%)
LETHARGY	嗜眠	0	0	1 (9.1%)	0	0
SOMNOLENCE	傾眠	0	0	1 (9.1%)	0	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	1 (10.0%)	0	0	1 (10.0%)	0
LOSS OF LIBIDO	リビド消失	1 (10.0%)	0	0	0	0
SLEEP DISORDER	睡眠障害	0	0	0	1 (10.0%)	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (10.0%)
POLYURIA	多尿	0	0	0	0	1 (10.0%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (10.0%)	0	0	2 (20.0%)
RHINORRHOEA	鼻漏	0	1 (10.0%)	0	0	1 (10.0%)
OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (10.0%)

Data Extracted: 21AUG2013
Source: /u/gs7340/adhoc/req7941/prog/r-req7941-t-teae-3200101.sas v9.2 Output file: t-teae-rel-s3200101.out 24FEB2016:13:10

26.6.2　死亡及び重篤な有害事象発現例の叙述

本試験中に死亡例及び重篤な有害事象は報告されなかった。

27　GS-US-120-0104 試験

（参考資料：第 5.3.4.2.2 項）

本試験は、HIV-1 感染患者を対象として、GS-7340 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であった。

試験の概要を表 2.7.6.27 - 1 に示す。

表 2.7.6.27 - 1　GS-US-120-0104 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-120-0104
試験の標題	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
開発の相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • GS-7340 の 8、25 及び 40 mg、並びに GS-7340 プラセボ又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（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、血漿中ヒト免疫不全ウイルス 1 型（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。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • GS-7340 の 8、25 又は 40 mg を投与したときの安全性を TDF 300 mg 及び GS-7340 プラセボの投与と比較する。 • GS-7340 及び TDF を単回及び反復投与したときの GS-7340 及び／又はテノホビル（TFV）の血漿中及び細胞内薬物動態（PK）を検討する。 • GS-7340 及び TDF を用いた場合の HIV-1 のウイルス動態を検討する。 • 末梢血単核球（PBMC）中の TFV の細胞内濃度と抗ウイルス効果との相関を検討する。 • 10 日間の単剤療法の投与中及び投与後の骨関連及び腎関連バイオマーカーに対する GS-7340 及び TDF の影響を検討する。
試験デザイン	HIV-1 感染患者を対象とした GS-7340 単剤療法の安全性、PK 及び抗ウイルス活性を評価するランダム化、部分盲検、実薬及びプラセボ対照試験であった。 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：GS-7340 8 mg 錠 投与群 2：GS-7340 25 mg 錠 投与群 3：GS-7340 40 mg 錠 投与群 4：TDF 300 mg 錠 投与群 5：GS-7340 プラセボ錠 投与群 1、2、3 及び 5（GS-7340 及び GS-7340 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。

診断及び主な選択基準	血漿中 HIV-1 RNA が 2000 copies/mL 以上、かつ cluster of differentiation 4（CD4）細胞数が 200 細胞/mm^3 以上で、スクリーニング前 90 日以内に承認済み又は治験段階の抗レトロウイルス（ARV）薬を使用していない慢性 HIV-1 感染患者。さらに、スクリーニング時に妊婦又は授乳婦以外で、腎機能が正常である者及び心電図（ECG）が正常である者。
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：36 例 解析時（治験薬を 1 回以上投与）：38 例 投与群 1（GS-7340 8 mg）：9 例 投与群 2（GS-7340 25 mg）：8 例 投与群 3（GS-7340 40 mg）：8 例 投与群 4（TDF 300 mg）：6 例 投与群 5（GS-7340 プラセボ）：7 例
被験薬、用量、用法及びロット番号	GS-7340 8 mg 錠：1 日 1 回経口投与、ロット番号：[redacted] GS-7340 25 mg 錠：1 日 1 回経口投与、ロット番号：[redacted] GS-7340 40 mg 錠：1 日 1 回経口投与、ロット番号：[redacted] 全ての被験薬は、朝の空腹時に 240 mL の水と一緒に服用することとした。 GS-7340 の用量は、一フマル酸塩の遊離塩基相当量である。
対照治療、用量、用法及びロット番号	オープンラベル TDF 300 mg 錠：1 日 1 回経口投与、ロット番号：[redacted] 及び [redacted] GS-7340 プラセボ錠：1 日 1 回経口投与、ロット番号：[redacted] 全ての対照薬は、朝の空腹時に服用することとした。 GS-7340 錠（8、25 及び 40 mg）と GS-7340 プラセボ錠は、大きさ、形状及び色調を同一とした。
投与期間	10 日間
評価基準	有効性： 主要評価項目：血漿中 HIV-1 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） 副次評価項目：初期ウイルス減少勾配 薬物動態：GS-7340 及び TFV の以下の血漿中 PK パラメータを算出した。 C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、C_{tau}（反復投与）、λ_Z、$t_{1/2}$、AUC_{tau}（反復投与）、$AUC_{0\text{-}last}$、AUC_{inf}（単回投与）、$\%AUC_{exp}$（単回投与）、V_Z/F（GS-7340 のみ）及び CL/F（GS-7340 のみ） PBMC 中のテノホビル二リン酸（TFV-DP）濃度を算出し、PK を探索的に検討した。 安全性：有害事象、バイタルサイン、臨床検査及び心電図所見

解析方法	有効性：主要及び副次有効性評価項目に関して、Wilcoxon 順位和検定により 3 つの GS-7340 群及び TDF 300 mg 群をそれぞれプラセボ群と比較した。 薬物動態：GS-7340 及び TFV の血漿中 PK パラメータは、記述統計量（平均値、幾何平均値、中央値、最小値、最大値、サンプル数を含む）を用いて投与群別に要約した。GS-7340 の血漿中トラフ濃度及び TFV-DP の PBMC 中濃度を経時的に要約した。GS-7340 の用量比例性についてパワーモデルを用いて探索的に検討した。 安全性：試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現率及び臨床検査値異常の Grade 判定を投与群別に要約した。
実施医療機関	10 施設（米国）
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）

結果の要約

被験者の内訳及び被験者背景：

スクリーニングされた被験者 79 例のうち、39 例がスクリーニング不適格となった。適格であった 40 例を本試験にランダム割付した。2 例（GS-7340 40 mg 群及び GS-7340 プラセボ群の各 1 例）は、ランダム割付されたが、治験薬は投与されなかった。盲検下で GS-7340 8 mg を 9 例、GS-7340 25 mg を 8 例、GS-7340 40 mg を 8 例、GS-7340 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。試験完了例は 37 例であった。1 例は追跡不能であった。

ランダム割付され治験薬を投与された被験者 38 例のうち、37 例（97.4%）が男性で、20 例（52.6%）が白人、14 例（36.8%）が黒人であった。平均年齢は 38 歳（範囲：20～57 歳）、体格指数（BMI）平均値は 26.8 kg/m^2（範囲：19.9～37.3 kg/m^2）、Cockcroft-Gault（C-G）式による推算糸球体ろ過率（$eGFR_{CG}$）平均値は 118.2 mL/min（範囲：64.2～173.9 mL/min）であった。ベースラインで核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI）又はプロテアーゼ阻害薬（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。

有効性の結果：

血漿中 HIV-1 RNA（log_{10} copies/mL）の $DAVG_{11}$ 中央値は、GS-7340 群及び TDF 300 mg 群が TAF プラセボ群に比較して有意に大きな減少を示した［GS-7340 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 GS-7340 群で p = 0.001、TDF 300 mg 群（−0.48 vs −0.01）、p = 0.038］。GS-7340 25 mg 及び 40 mg 群の $DAVG_{11}$ 中央値（log_{10} copies/mL）は、TDF 300 mg 群に比較して有意に大きな減少を示し（それぞれ、−0.94 及び−1.08 vs −0.48、p = 0.017 及び p = 0.006）、GS-7340 8 mg 群と 40 mg 群との間に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 値のベースラインから Day 11 までの減少は、TDF 300 mg 投与群に比較して GS-7340 25 mg 群（p = 0.024）及び GS-7340 40 mg 群（p = 0.003）が有意に大きかった。

血漿中 HIV-1 RNA のウイルス量に関する初期相での減衰の傾きは、GS-7340 25 mg 及び GS-7340 40 mg 群が TDF 300 mg 投与群よりも有意に大きかった（それぞれ p = 0.012 及び p = 0.006）。

CD4 細胞数のベースラインからの変化は、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。

本試験で GS-7340 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、そのうち標準的な遺伝子型解析の結果、NRTI 耐性（NRTI-R）変異、NNRTI 耐性（NNRTI-R）変異又は PI 耐性（PI-R）変異が出現した被験者はいなかった。

薬物動態/薬力学の結果：

GS-7340 8 mg、25 mg 又は 40 mg の投与後、GS-7340 は速やかに吸収され、初回の検体採取時点（0.25 時間後）で検出可能な濃度となり、T_{max} 中央値は約 0.50 時間であった。

GS-7340 の $t_{1/2}$ は約 0.40 時間で、血漿中濃度は投与後約 5 時間までに定量下限未満（BLQ）となった。単回及び反復投与後の GS-7340 の曝露パラメータは、GS-7340 の血漿中半減期が短いことから予想されたとおり、各投与群内で同程度であった。

	GS-7340 Multiple Dose PK Day 10		
GS-7340 PK Parameter	**GS-7340 8 mg (n = 9)**	**GS-7340 25 mg (n = 8)**	**GS-7340 40 mg (n = 8)**
AUC_{last} (ng•h/mL), Mean (%CV)	54.7 (92.6)	115.2 (33.4)	308.9 (33.6)
AUC_{last} (ng•h/mL), Median (Q1, Q3)	27.5 (20.3, 103.3)	109.1 (101.4, 132.9)	344.2 (213.4, 383.4)
C_{max} (ng/mL), Mean (%CV)	85.8 (116.3)	223.6 (58.8)	629.5 (57.0)
C_{max} (ng/mL), Median (Q1, Q3)	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 (0.50, 0.75)	0.50 (0.38, 0.50)
$t_{½}$ (h), Median (Q1, Q3)	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

Notes: AUC_{last} is presented for multiple dose PK because GS-7340 concentrations are below the limit of quantitation (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} are presented.

Source: m5.3.4.2.2 CSR Study Synopsis

GS-7340 8 mg、25 mg、40 mg 又は TDF 300 mg（TFV 換算でそれぞれ 4.8 mg、15.1 mg、24.1 mg 及び 135.6 mg）の投与後、TDF として投与した場合に最も高い血漿中 TFV 濃度が認められた。反復投与後、各投与群内の血漿中 TFV 濃度が単回投与時と比較して高く、蓄積を示している。概して、単回投与時の曝露量（AUC_{inf}）と定常状態の曝露量（AUC_{tau}）は同程度であった。TDF 300 mg 投与後の TFV 曝露量は過去のデータと一致しており、GS-7340 として投与した場合よりも大幅に高かった。GS-7340 の 8、25 又は 40 mg 反復投与時の定常状態では、TDF 300 mg 投与時に比較して、TFV の AUC_{tau} 平均値はそれぞれ 97%、86%及び 79%低く、TFV の C_{max} 平均値はそれぞれ 98%、94%及び 89%低かった。

TFV PK Parameter	TFV Single Dose PK[a] Day 1				TFV Multiple Dose PK Day 10			
	GS-7340 8 mg (n = 9)	GS-7340 25 mg (n = 8)	GS-7340 40 mg (n = 8)	TDF 300 mg (n = 6)	GS-7340 8 mg (n = 9)	GS-7340 25 mg (n = 8)	GS-7340 40 mg (n = 8)	TDF 300 mg (n = 6)
AUC_{inf} for single dose or AUC_{tau} for multiple dose (ng•h/mL), 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)	0.69 (19.8)	2.4 (23.5)	4.0 (27.2)	23.9 (57.5)	2.1 (33.8)	9.21 (26.1)	13.3 (16.0)[b]	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)
$t_{½}$ (h), Median (Q1, Q3)	23.85 (18.32, 37.17)[b]	29.83 (26.87, 44.00)[b]	24.55 (20.33, 28.25)	15.56 (14.17, 17.07)	30.77 (26.90, 55.61)[c]	40.19 (28.98, 44.84)	35.95 (26.38, 42.90)[b]	14.86 (12.18, 16.81)

%CV, percent of coefficient of variation; Q1, first quartile; Q3, third quartile

a AUC_{inf} and C_{24h} are presented for single dose PK

b n = 7

c n = 8

Source: m5.3.4.2.2 CSR Study Synopsis

GS-7340 8 mg 又は TDF 300 mg を投与した場合、PBMC 中における TFV-DP の AUC_{tau} は同程度であった。GS-7340 25 及び 40 mg の反復投与時の TFV-DP の AUC_{tau} 平均値は、TDF 300 mg に比較してそれぞれ約 7 倍及び約 25 倍高かった。

TFV-DP PK Parameter	TFV-DP Multiple Dose PK Day 10			
	GS-7340 8 mg (n = 6)	GS-7340 25 mg (n = 4)	GS-7340 40 mg (n = 7)	TDF 300 mg (n = 4)
AUC_{tau} (μM•h), Mean (%CV)	3.50 (77.6)	21.38 (76.8)	74.47 (92.7)	2.98 (118.4)
AUC_{tau} (μM•h), Median (Q1, Q3)	2.50 (1.60, 5.80)	15.80 (9.60, 33.15)	53.40 (28.30, 104.70)	1.60 (1.00, 4.95)

%CV, percent of coefficient of variation; Q1, first quartile; Q3, third quartile

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

Source: m5.3.4.2.2 CSR Study Synopsis

安全性の結果：

ランダム割付された 40 例中計 38 例が治験薬を投与され、37 例が本試験を完了した。2 例はランダム割付されたものの治験薬が投与されなかった（被験者番号 0407-4023 及び被験者番号 1603-4008）。GS-7340 プラセボ群の 1 例は本試験を完了しなかった（被験者番号 2728-4005 が追跡不能となった）。各群の TEAE の発現率は同程度であり、GS-7340 8 mg 群［6/9 例（66.7%）］、GS-7340 25 mg 群［3/8 例（37.5%）］、GS-7340 40 mg 群［5/8 例（62.5%）］、TDF 300 mg 群［2/6 例（33.3%）］及び GS-7340 プラセボ群［5/7 例（71.4%）］であった。

試験治療下で発現した重篤な有害事象は、GS-7340 25 mg 群の 1/8 例（12.5%）に報告された［被験者番号 0698-4043（胸痛）］。この重篤な有害事象は、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。GS-7340 プラセボ群で重篤な有害事象が 1 例報告されたが、治験薬が投与されておらず、安全性解析対象集団に含まれなかった［被験者番号 0407-4023（蜂巣炎）］。

本試験中に死亡や妊娠はみられなかった。

TEAE［基本語（PT）により表記］で、投与群を問わず高頻度に発現した事象（いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象）は、悪心及び疲労であった。GS-7340 40 mg 群の 2/8 例（25.0%）に悪心がみられ、GS-7340 8 mg 群の 2/9 例（22.2%）に疲労がみられた。その他の有害事象は、治験薬投与後に 1 例のみに認められたものである。

治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE は、GS-7340 8 mg 群の 1/9 例（11.1%）、GS-7340 25 mg 群の 2/8 例（25.0%）、GS-7340 40 mg 群の 2/8 例（25.0%）及び GS-7340 プラセボ投与群の 3/7 例（42.9%）に認められた。複数例に認められた治験薬に関連のある有害事象はなく、以下の通りであった：GS-7340 8 mg 群（口内乾燥、血尿及び蛋白尿）、GS-7340 25 mg 群（疲労及び頭痛）、GS-7340 40 mg 群（悪心、血中アミラーゼ増加、リパーゼ増加及び傾眠）及び GS-7340 プラセボ投与群（悪心、下痢、疲労、背部痛、頭痛及び異常な夢）。

TEAE で、治験薬の早期中止に至った事象はなかった。

本試験中に認められた TEAE の重症度は、ほとんどが Grade 1（軽度）であった。Grade 2（中等度）の TEAE は、GS-7340 8 mg 群の 1/9 例（11.1%）［被験者番号 0989-4025（背部痛）］、GS-7340 25 mg 投与群の 1/8 例（12.5%）［被験者番号 0698-4043（胸痛）］、GS-7340 40 mg 群の 2/8 例（25.0%）［被験者番号 0433-4026（口唇炎及び胃腸炎）及び被験者番号 0698-4013（血中アミラーゼ増加及びリパーゼ増加）］、TDF 300 mg 群の 1/6 例（16.7%）［被験者番号 0433-4036（肉離れ）］及び GS-7340 プラセボ投与群の 1/7 例（14.3%）［被験者番号 0989-4017（尿路感染）］に報告された。これらの Grade 2（中等度）の TEAE のうち、胸痛は重篤であると判定され、血中アミラーゼ増加及びリパーゼ増加は治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。

Grade 3（重度）の TEAE は、GS-7340 プラセボ投与群の 1/7 例（14.3%）［被験者番号 0989-4024（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）］に報告されたが、治験担当医師により、重篤ではなく治験薬と関連なしと判断された。本試験中に、Grade 4（生命を脅かす）の TEAE は認められなかった。

試験治療下で発現した臨床検査値異常の大半は、最悪重症度 Grade で Grade 1 又は Grade 2 と報告された。試験治療下で発現した Grade 3 の臨床検査値異常は、GS-7340 25 mg 群の 1/8 例（12.5%）［被験者番号 2154-4003 Grade 3 のアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）（SGPT）異常が Day 7（258 U/L）及び Day 14（227 U/L）に発現］、GS-7340 40 mg 群の 2/8 例（25.0%）［被験者番号 0698-4013 Grade 3 のリパーゼ異常（368 U/L）及び血清アミラーゼ異常（210 U/L）が Day 10 に発現；被験者番号 0433-4034 Grade 3 の尿中血陽性（+3）が Day 7 に発現］及び GS-7340 プラセボ投与群の 1/7 例（14.3%）［被験者番号 0989-4024 Grade 3 のクレアチンキナーゼ異常が Day 10（2456 U/L）及び Day 14（1993 U/L）に発現］に報告された。本試験中に試験治療下で発現した Grade 4 の臨床検査値異常はみられなかった。

腎機能検査パラメータ（血清クレアチニン、$eGFR_{CG}$ 又は血清リン酸塩）では、いずれの投与群もベースラインからの臨床的に重要な変化はみられなかった。血清クレアチニン、血清リン酸塩又は尿中ブドウ糖について、試験治療下で発現した Grade 1 以上の臨床検査値異常は報告されず、尿中蛋白について Grade 1 以上の臨床検査値異常が報告された頻度は、いずれの投与群も同程度であった。

骨関連又は腎関連の全てのバイオマーカーは、ベースラインから Day 10 までに臨床的に重要な変化はいずれの投与群でもみられなかった。

本試験中にバイタルサイン測定値又は心電図所見で臨床的に重要な変化は報告されず、有害事象として報告される身体所見異常もみられなかった。

結論

HIV-1 感染患者を対象とした GS-7340 単剤療法の第 1 相ランダム化、部分盲検、実薬及びプラセボ対照試験の結論は以下のとおりである。

- 有効性 : GS-7340 8 mg の抗ウイルス効果は TDF 300 mg と同程度であり、GS-7340 の増量とともに増加した。HIV-1 RNA 及び $DAVG_{11}$ のベースラインからの変化量により判定されたように、TDF 300 mg 群と比較して統計学的に大きな減少が GS-7340 25 mg 投与群（p = 0.017）及び GS-7340 40 mg 投与群（p = 0.006）で認められた。血漿中 HIV-1 RNA 値のベースラインから Day 11 までの減少は、TDF 300 mg 投与群と比較して GS-7340 25 mg 群（p = 0.024）及び GS-7340 40 mg 群（p = 0.003）で有意に大きかった。血漿中 HIV-1 RNA の初期減少の解析から、GS-7340 の 25 mg 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に、本試験中のいずれの来院時点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 GS-7340 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-R、NNRTI-R 又は PI-R 変異が発現した例はなかった。
- 薬物動態：本試験における GS-7340 の血漿中 PK データは、血漿中で検出不可能な TDF と比較して、GS-7340 のほうが血漿中でより安定しているという既存のエビデンスを裏付けている。GS-7340 は速やかに吸収され、投与後 0.25 時間までに検出可能な濃度に達して、$t_{1/2}$ は約 0.40 時間であった。TDF として投与した場合の血漿中 TFV 濃度は大幅に高かった。GS-7340 8、25 及び 40 mg の反復投与時の定常状態における TFV の AUC_{tau} 平均値は、TDF 300 mg として投与した場合に認められる TFV の AUC_{tau} 平均値と比較してそれぞれ 97%、86%及び 79%低かった。GS-7340 8 mg 群又は TDF 300 mg 群では、PBMC 中の TFV-DP の AUC_{tau} が同程度であったが、GS-7340 25 mg 群及び GS-7340 40 mg 群では、TFV-DP の AUC_{tau} 平均値は TDF 300 mg 投与群と比較してそれぞれ約 7 倍及び約 25 倍高かった。
- 安全性：本試験で HIV-1 感染患者を対象とした GS-7340 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 群と類似していた。

以上、GS-7340 では、TDF 300 mg と比較して低用量でより大きな抗ウイルス効果が得られ、循環血中の TFV に大幅な減少が認められたことから、GS-7340 の更なる臨床研究が支持される。

28　GS-US-292-0102 試験

（参考資料：第 5.3.4.2.3 項）

本試験は、抗レトロウイルス治療による治療歴のない成人ヒト免疫不全ウイルス 1 型感染被験者を対象に、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）の単一錠剤レジメン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 ジソプロキシルフマル酸塩（E/C/F/TDF）の単一錠剤レジメンの安全性及び有効性を比較する、第 2 相、ランダム化、二重盲検試験であった。

試験の概要を表 2.7.6.28 - 1 に示す。

表 2.7.6.28 - 1　GS-US-292-0102 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-292-0102
試験の標題	抗レトロウイルス治療による治療歴のない成人ヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）感染被験者を対象に、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）の単一錠剤レジメン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 ジソプロキシルフマル酸塩（E/C/F/TDF）の単一錠剤レジメンの安全性及び有効性を比較する第 2 相、ランダム化、二重盲検試験
開発の相	第 2 相
目的	本試験では、抗レトロウイルス治療（ART）による治療歴のない成人 HIV-1 感染被験者を対象に、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［EVG/COBI/FTC/TAF（E/C/F/TAF）］を配合錠として投与したときの安全性及び有効性を、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［EVG/COBI/FTC/TDF（Stribild®、STB）］を配合錠として投与したときと比較評価した。本試験には、ART 治療歴のない被験者並びに STB 又はコビシスタットでブーストしたダルナビル（DRV）を含むレジメン（DRV + COBI）から E/C/F/TAF に切り替えたウイルス抑制状態にある被験者を対象としたオープンラベル（OL）延長投与期も含まれる。 本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • ART 治療歴のない成人 HIV-1 感染被験者を対象として、E/C/F/TAF と STB の有効性を、Week 24 に HIV-1 リボ核酸（RNA）量 50 copies/mL 未満を達成した被験者の割合を指標として比較する。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • ART 治療歴のない成人 HIV-1 感染被験者を対象として、E/C/F/TAF と STB の有効性を、Week 48 に HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成した被験者の割合を指標として比較する。 • 48 週間の投与期間を通じて 2 つの投与レジメンの安全性及び忍容性を評価する。 • DRV + COBI を含むレジメンでウイルス抑制された被験者の E/C/F/TAF への切替えの安全性及び有効性を評価する。 今回の報告書では、二重盲検期に登録されたすべての被験者が 96 週間の治験薬投与を終了するか、Week 96 の来院前に治験薬投与を中止した時点に設定したデータカットオフまでの本試験の結果を記載している。

試験デザイン	本試験は、ランダム化、二重盲検、実薬対照期と OL 延長投与期の 2 期からなる多施設共同試験であった。被験者を以下の 2 つの投与群のいずれか 1 つに 2：1 の比率でランダム割付けした。 投与群 1 : EVG 150 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/TAF 10 mg 配合錠 + STB プラセボを 1 日 1 回投与（100 例） 投与群 2：EVG 150 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/TDF 300 mg 配合錠 + E/C/F/TAF のプラセボを 1 日 1 回投与（50 例） ランダム化にあたり、スクリーニング時の HIV-1 RNA 量（100,000 copies/mL 以下又は 100,000 copies/mL 超）で被験者を層別化した。 Week 48 以降も、被験者は盲検化された治験薬の投与を続け、治験薬割付けの盲検が解除されるまで 12 週ごとに来院した。被験者は、盲検解除時に OL 延長投与期で E/C/F/TAF の投与を受けるかどうかを選択した。本試験の OL 延長投与期は継続中である。 Gilead Sciences が治験依頼者として実施した GS-US-299-0102 試験に現時点で参加中の HIV 感染被験者も、本試験の OL 延長投与期に参加し、E/C/F/TAF 投与が可能とした。
診断及び主な選択基準	本試験の二重盲検投与期には、血漿中 HIV-1 RNA 量が 5000 copies/mL 以上で、過去に他の既承認又は治験中の抗 HIV 薬による治療歴がなく、スクリーニング時に Cockcroft-Gault（CG）式による推算糸球体ろ過率（eGFR）（$eGFR_{CG}$）が 70 mL/min 以上の成人 HIV 感染被験者を組み入れた。 OL 延長投与期に追加で組み入れた被験者は、GS-US-299-0102 試験で DRV + COBI を含むレジメンを受け、GS-US-299-0102 試験登録時には未治療で、少なくとも Week 48 の来院（治験実施計画書で規定した副次的評価項目の解析時点）までを完了し、ウイルス学的抑制（最終来院時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が得られている者とした。これらの被験者は、登録時の $eGFR_{CG}$ が 50 mL/min を超えていることとした。 すべての被験者は TDF 及び FTC に対する感受性が報告され、cluster of differentiation 4（CD4）細胞数が 50 cells/μL を超えていた。

<table>
<tr><td>被験者数（計画時及び解析時）</td><td>
計画時：二重盲検投与期は 150 例（E/C/F/TAF 群に 100 例、STB 群に 50 例）とした。
約 300 例（二重盲検投与期からの被験者を含む）が OL 延長投与期に参加可能とした。
二重盲検投与期の解析対象（解析対象集団別）：
<table>
<tr><th></th><th>E/C/F/TAF</th><th>STB</th><th>Total</th></tr>
<tr><td>Subjects Randomized</td><td>113</td><td>58</td><td>171</td></tr>
<tr><td>Subjects in Safety Analysis Set</td><td>112 (99.1%)</td><td>58 (100.0%)</td><td>170 (99.4%)</td></tr>
<tr><td>Subjects in Full Analysis Set</td><td>112 (99.1%)</td><td>58 (100.0%)</td><td>170 (99.4%)</td></tr>
<tr><td>Subjects in Week 24 PP Analysis Set</td><td>103 (91.2%)</td><td>55 (94.8%)</td><td>158 (92.4%)</td></tr>
<tr><td>Subjects in Week 48 PP Analysis Set</td><td>101 (89.4%)</td><td>54 (93.1%)</td><td>155 (90.6%)</td></tr>
<tr><td>Subjects in PK Analysis Set</td><td>111 (98.2%)</td><td>58 (100.0%)</td><td>169 (98.8%)</td></tr>
<tr><td>Subjects in PK Substudy Analysis Set</td><td>19 (16.8%)</td><td>7 (12.1%)</td><td>26 (15.2%)</td></tr>
<tr><td>Subjects in PBMC PK Substudy Analysis Set</td><td>10 (8.8%)</td><td>5 (8.6%)</td><td>15 (8.8%)</td></tr>
<tr><td>Subjects in Hip DXA Analysis Set</td><td>103 (91.2%)</td><td>57 (98.3%)</td><td>160 (93.6%)</td></tr>
<tr><td>Subjects in Spine DXA Analysis Set</td><td>106 (93.8%)</td><td>58 (100.0%)</td><td>164 (95.9%)</td></tr>
</table>
DXA = dual energy x ray absorptiometry; PBMC = peripheral blood mononuclear cell;
PK = pharmacokinetics; PP = per protocol
The denominator for percentages is based on the number of subjects in the randomized analysis set.
Source: m5.3.4.2.3 CSR Study Synopsis

E/C/F/TAF 群の全例の解析対象（解析対象集団別）：
<table>
<tr><th></th><th>All TDF to TAF</th><th>STB to E/C/F/TAF</th><th>DRV+COBI+TVD to E/C/F/TAF</th><th>D/C/F/TAF to E/C/F/TAF</th><th>E/C/F/TAF</th></tr>
<tr><td>Subjects in All E/C/F/TAF Analysis Set</td><td>91</td><td>53</td><td>38</td><td>70</td><td>112</td></tr>
<tr><td>Subjects in All E/C/F/TAF Hip DXA Analysis Set</td><td>87 (95.6%)</td><td>52 (98.1%)</td><td>35 (92.1%)</td><td>68 (97.1%)</td><td>103 (92.0%)</td></tr>
<tr><td>Subjects in All E/C/F/TAF Spine DXA Analysis Set</td><td>89 (97.8%)</td><td>53 (100.0%)</td><td>36 (94.7%)</td><td>69 (98.6%)</td><td>106 (94.6%)</td></tr>
</table>
DXA = dual energy x ray absorptiometr
The denominator for percentages is based on the number of subjects in the all E/C/F/TAF analysis set.
Source: m5.3.4.2.3 CSR Study Synopsis
</td></tr>
<tr><td>被験薬、用量、用法及びロット番号</td><td>
EVG 150 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/TAF 10 mg 配合錠 ＋STB に対応するプラセボを 1 日 1 回食後経口投与
ロット番号：E/C/F/TAF：[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]
STB 対応プラセボ：[redacted]、[redacted] 及び [redacted]
OL 延長投与期のロット番号：[redacted]、[redacted] 及び [redacted]
</td></tr>
<tr><td>対照治療、用量、用法及びロット番号</td><td>
EVG 150 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/TDF 300 mg 配合錠 ＋E/C/F/TAF に対応するプラセボを 1 日 1 回食後経口投与
ロット番号：STB：[redacted]、[redacted] 及び [redacted]
E/C/F/TAF 対応プラセボ：[redacted] 及び [redacted]
</td></tr>
</table>

投与期間	被験者は 48 週間のランダム化二重盲検期に投与を受けた。Week 48 以降、治験薬割付けの盲検が解除されるまで被験者は盲検化された治験薬の服用を継続した。盲検解除時、全被験者に対し OL 延長投与期で E/C/F/TAF の投与を受けるか否かを確認した。本試験の OL 延長投与期は継続中である。
評価基準	有効性：有効性の主要評価項目は、米国食品医薬品局（FDA）が定義した snapshot アルゴリズムを用いた評価で Week 24 に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に達した被験者の割合とした。 有効性の副次的評価項目には、HIV-1 RNA 量、CD4 細胞数及び耐性検査を含めた。 薬物動態：TAF、テノホビル（TFV）、EVG、COBI 及び FTC の薬物動態（PK）は、全被験者について集中的な PK サブスタディで評価した。集中的な PK サブスタディには二重盲検投与期にランダム割付けされ、盲検化された治験薬の 1 回以上の投与を受け、5 つの分析対象物の定常状態での PK パラメータが評価可能であるすべての被験者を含めた。さらに、末梢血単核球（PBMC）処理が可能なサブスタディ実施施設では、テノホビル二リン酸（TFV-DP）の PK を評価した。サブスタディで推定した PK パラメータには、C_{max}、T_{max}、C_{tau}、AUC_{tau} 及び $t_{1/2}$ を含めた。投与群を切り替えた被験者に対しては延長投与期の PK パラメータの評価は実施しなかった。 安全性：投与レジメンの安全性及び忍容性を評価するため、有害事象、二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）を用いた骨密度（BMD）、骨バイオマーカー［C 型コラーゲン配列（CTx）及び I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）等］、血清クレアチニン、3 つの式［$eGFR_{CG}$、慢性腎臓病疫学共同研究（CKD-EPI）式のクレアチニン（$eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ creatinine}$）及びシスタチン C（$eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ cysC}$）］による eGFR 及び腎バイオマーカー［尿中レチノール結合蛋白質（RBP）、β2 ミクログロブリン、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）等］検査を含む臨床検査を実施した。

解析方法	有効性：最大の解析対象集団（FAS）は有効性の主要な解析対象集団とし、本試験の二重盲検投与期にランダム割付けされ、盲検化された治験薬の 1 回以上の投与を受けた全被験者を含めた。被験者を割り付けられた投与群（E/C/F/TAF 又は STB）別に解析した。全 E/C/F/TAF 解析対象集団には、ランダム割付け期に二重盲検下で E/C/F/TAF の投与を 1 回以上受けた全被験者及び OL 延長投与期に OL で E/C/F/TAF の投与を受けた被験者を含め、これを E/C/F/TAF のすべての有効性評価の主要解析対象集団とした。 有効性の主要評価項目について、ベースライン時の HIV-1 RNA 量（100,000 copies/mL 以下又は 100,000 copies/mL 超）で重み付けした奏効率の差及びその 95%信頼区間（CI）を、層別因子を Mantel−Haenszel 法で調整した奏効率に基づき算出した。 有効性の主要評価項目の解析に適用した同じ統計手法を、二重盲検投与期の解析のみ、副次的評価項目である HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満となった被験者の割合の解析にも使用した。 二重盲検投与期の解析のみ、HIV-1 RNA 量の対数値及び CD4 細胞数のベースラインからの変化量の投与群間差及び関連する 95% CI を、ベースラインの HIV-1 RNA 量（100,000 copies/mL 以下又は 100,000 copies/mL 超）を含めた分散分析モデルを用いて算出した。 二重盲検投与期の Week 24 及び Week 48 時点のウイルス学的転帰を FDA が定義した snapshot アルゴリズムにより解析し、被験者背景及び疾患特性並びに服薬遵守状況別のサブグループでも解析した。 全 E/C/F/TAF 解析対象集団について、HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満となった被験者の数及び割合、CD4 細胞数の変化量を来院ごとに記述統計を用いて要約した。 薬物動態：PK パラメータは、標準的ノンコンパートメント解析法（WinNonlin®、version 6.3）を用いて非線形モデルを適用して推定し、記述統計量を用いて要約した。一部の PK パラメータ（C_{max}、C_{tau} 及び AUC_{tau}）のデータについては、幾何平均及び 95% CI 並びに自然対数変換値の平均と標準偏差（SD）も提示した。 安全性：安全性解析対象集団には、ランダム割付けされ、1 回以上の治験薬投与を受けた全被験者を含めた。全 E/C/F/TAF 解析対象集団には、二重盲検投与期に二重盲検下で E/C/F/TAF 投与を 1 回以上受けた全被験者及び OL 延長投与期に OL で E/C/F/TAF 投与を受けた被験者を含めた。 有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 17.0 を用いて読み替えた。安全性データは投与群別に要約した。 一部の安全性データ（例：骨及び腎パラメータ）については、適切な検定を用いて投与群間の比較を行った。
実施医療機関	米国の 36 施設及びプエルトリコの 1 施設の計 37 施設
試験実施期間	2011 年 12 月 28 日（最初の被験者のスクリーニング日） 2014 年 3 月 7 日［本報告での被験者の最終観察日（最後の被験者が Week 96 の来院を完了）］

結果の要約

被験者の内訳：

計 171 例がランダム割付けされ、うち 170 例が 1 回以上の治験薬（E/C/F/TAF 群 112 例、STB 群 58 例）投与を受けた。E/C/F/TAF 群にランダム割付けされた 1 例は治験薬投与を受けなかった。

二重盲検投与期に投与を受けた 170 例中 12 例（7.1%）［E/C/F/TAF 群 7 例（6.3%）、STB 群 5 例（8.6%）］が治験薬投与を中止し、10 例（5.9%）［E/C/F/TAF 群 5 例（4.5%）、STB 群 5 例（8.6%）］が試験を

中止した。二重盲検投与期の治験薬投与中止理由として最も多かったのは、有害事象［E/C/F/TAF 群 4 例（3.6%）、STB 群 0 例（0%）］、追跡不能［E/C/F/TAF 群 2 例（1.8%）、STB 群 2 例（3.4%）］及び被験者の服薬不遵守［E/C/F/TAF 群 1 例（0.9%）、STB 群 1 例（1.7%）］であった。

計 266 例が延長投与期へ移行し、E/C/F/TAF の投与を受けた。うち 158 例は、本試験で 48 週間の二重盲検投与期を完了した被験者で、108 例は GS-US-299-0102 試験から切り替えた被験者であった。

延長投与期に入った 266 例中 264 例が投与を継続中である。2 例（E/C/F/TAF 群 1 例及び D/C/F/TAF 群から E/C/F/TAF 群に切り替えた 1 例）が延長投与期中に治験薬投与を中止し、試験を中止（追跡不能による）した。

被験者背景及びベースラインの疾患特性：

ART 治療歴のない被験者

被験者背景及びベースラインの一般特性は二重盲検投与期の 2 群（安全性解析対象集団）間で同様であった。被験者の大半は男性（97.1%）であり、平均年齢は 36 歳（範囲 18～71 歳）、ほとんどが白人（67.1%）又は黒人（30.0%）であり、非ヒスパニック系／ラテンアメリカ系（78.8%）であった。ベースラインの体格指数の平均値（SD）は 25.8（4.34） kg/m^2 であった。

ベースライン疾患特性は二重盲検投与期の 2 群間で同様であった。HIV-1 RNA 量の平均（SD）は 4.65（0.572） log_{10} copies/mL、CD4 細胞数は 401（191.1） cells/μL であった。全体として、被験者の 79.4%がベースライン時の HIV-1 RNA 量が 100,000 copies/mL 以下、15.9%が 100,000 超～400,000 copies/mL 以下、4.7%が 400,000 copies/mL 超であった。HIV リスク因子分類で最も多かったのは、同性間性交渉（88.8%）であった。被験者の大半（88.8%）は無症候性 HIV 感染、8.2%は症候性 HIV 感染であり、2.9%が後天性免疫不全症候群と診断されていた。被験者の大半（91.8%）は尿検査で蛋白尿が認められなかった（ディップスティック検査 Grade 0）。平均 $eGFR_{CG}$ 値は 2 群間で同様であり、E/C/F/TAF 群 120.4 mL/min、STB 群 114.8 mL/min であった。被験者の 5%未満に糖尿病（3.5%）、心血管疾患（2.9%）の既往があり、11.8%の被験者に高血圧、12.4%の被験者に高脂血症の既往があった。

治療を切り替えたウイルス学的に抑制されている被験者

治療を切り替えた被験者の大多数においてベースライン時の HIV-1 RNA 量は 50 copies/mL 未満であった［TDF から TAF 全体（STB から E/C/F/TAF 及び DRV + COBI + FTC + TDF から E/C/F/TAF）：93.4%、D/C/F/TAF から E/C/F/TAF：97.1%］。

有効性の結果：

ART 治療歴のない被験者

有効性の主要評価項目は、二重盲検投与期の Week 24 に FDA が定義した snapshot アルゴリズムで算出した HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満となった被験者の割合であった。FAS を用いた主要評価項目解析について、Week 24 時点のウイルス学的転帰は 2 群間で同様であった。ウイルス学的成功率は以下のとおりであった。E/C/F/TAF 群 88.4%、STB 群 89.7%、群間差：−2.9%、95% CI：−13.5%～7.7%。

FAS を用いて、FDA が定義した snapshot アルゴリズムによる評価で Week 48 までのウイルス学的成功率は 2 群間で同様で、E/C/F/TAF 群 88.4%、STB 群 87.9%、群間差：−1.0%、95% CI：−12.1%～10.0%であった。

欠測値を無効とみなす解析（M = F 解析）及び欠測値を除外する解析（M = E 解析）で評価したウイルス学的抑制率については、Week 24 及び Week 48 ともに 2 群間で同様の高い抑制率が達成・維持された。Week 48 でのウイルス学的抑制率（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満）は、M = F 解析：E/C/F/TAF 群 90.2%、STB 群 89.7%（差：−1.2%、95% CI：−11.6%～9.2%）、M = E 解析：E/C/F/TAF 群 94.4%、STB 群 92.9%（差：−0.1%、95% CI：−9.0%～8.9%）であった。

高いウイルス学的抑制率（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満）が延長投与期の E/C/F/TAF 群で達成され、Week 96 まで維持した（Week 96 の M = F 解析：87.5%、Week 96 の M = E 解析：96.1%）。

CD4 細胞数のベースラインからの平均増加量（SD）は Week 48 まで各群で同様であり（観察デー

タ）、E/C/F/TAF 群が 177（144.1） cells/μL、STB 群が 204（120.4） cells/μL、最小二乗平均の差：−19 cells/μL、95% CI：−63～26 cells/μL であった。

延長投与期を通して、E/C/F/TAF 群の CD4 細胞数は継続的に増加した。ベースラインから Week 96 までの変化量の平均（SD）は 284（191.5） cells/μL であった。

Week 24 での、年齢、性別、人種、ベースラインの HIV-1 RNA 量、ベースラインの CD4 細胞数又は服薬遵守率によるサブグループ別の FDA が定義した snapshot アルゴリズム（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満）によるウイルス学的成功率は、E/C/F/TAF 群及び STB 群で同様であった。検討したすべてのサブグループについて、ウイルス学的成功率の投与群間差の 95% CI に 0 が含まれており、投与群間差はないことが示唆された。Week 48 のデータも Week 24 の結果と一致していた。

薬物耐性解析対象集団には、二重盲検投与期にウイルス学的リバウンドが確認された全 6 例［E/C/F/TAF 群の 112 例中 3 例（2.7%）、STB 群の 58 例中 3 例（5.2%）］を含めた。二重盲検投与期の Week 48 から延長投与期の Week 96 までにウイルス学的リバウンドが認められた被験者はいなかった。薬物耐性を解析した E/C/F/TAF 群の 3 例のいずれにおいても治験薬に対する耐性の発現はなく、E/C/F/TAF の継続投与により 3 例の被験者すべてにおいて HIV-1 RNA 量は 50 copies/mL 未満に抑制された。対照的に、薬物耐性解析を行った STB 群の 3 例中 2 例で治験薬への耐性が発現した。

治療を切り替えたウイルス学的に抑制されている被験者

延長投与期に E/C/F/TAF 投与に切り替えた被験者において、ウイルス学的抑制は維持され、CD4 細胞数は増加した。延長投与期の Week 24 では、TDF 群から TAF 群に切り替えた被験者全体のうち 98.9%で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満（M = E）が認められ、CD4 細胞数の OL 期ベースラインからの変化量の平均（SD）は 61（159.1） cells/μL であった。

薬物動態の結果：

集中的 PK サブスタディに参加した被験者（19 例）の E/C/F/TAF 投与後の定常状態の血漿中 PK パラメータを算出した。

TAF の血漿中半減期の中央値［第一四分位（Q1）、第三四分位（Q3）］は 0.47（0.37、0.87）時間であり、投与 8 時間後に薬物は全く検出されず、AUC_{last} の平均値（%CV）は 227.5（47.3）ng•h/mL であり、E/C/F/TAF 投与又は TAF 25 mg を単剤投与した被験者に関する過去のデータと一致した（GS-US-292-0103 試験）。

E/C/F/TAF 投与後の TFV の全身曝露量（AUC_{tau}）は 326.2（14.8） ng•h/mL で、STB 投与［3795.2（21.9） ng•h/mL］及びブーストしたプロテアーゼ阻害薬と TDF の併用と比較して 90%超低下した。

PBMC 中の TFV-DP の AUC_{tau}（E/C/F/TAF 群 10 例、STB 群 5 例）は E/C/F/TAF 群で STB 群より顕著に高かった。TFV-DP AUC_{tau} の幾何最小二乗平均比は 531.83%であり、TAF 25 mg 投与後に TDF 300 mg 投与後と比較して TFV-DP 曝露量の約 5～7 倍の増加がみられたことと一致した（GS-US-120-0104 試験）。

血漿中曝露量［全身 AUC_{tau} の平均値（%CV）］について、EVG［22,797.0（34.7） ng•h/mL］、COBI［9459.1（33.9） ng•h/mL］及び FTC［11,714.1（16.6） ng•h/mL］の値は各薬剤の過去のデータと一致した。

安全性の結果：

ART 治療歴のない被験者

E/C/F/TAF 及び STB は、本試験の二重盲検投与期において、盲検解除前の治験薬曝露期間の中央値である 61.1 週間を通じて良好な忍容性を示した。累積的に、E/C/F/TAF の忍容性は E/C/F/TAF 群の治験薬曝露期間の中央値である 105.3 週間を通じて良好であった。

<u>有害事象</u>

何らかの有害事象を発現した被験者の割合は各群で同様であった。二重盲検投与期の有害事象の全体的な要約を以下の表に示す。

	E/C/F/TAF (N=112)	STB (N=58)
Adverse Event	107 (95.5%)	57 (98.3%)
Grade 2, 3, or 4 Adverse Event	72 (64.3%)	29 (50.0%)
Grade 3 or 4 Adverse Event	13 (11.6%)	3 (5.2%)
Study-Drug-Related Adverse Event	43 (38.4%)	19 (32.8%)
Grade 2, 3, or 4 Study-Drug-Related Adverse Event	9 (8.0%)	1 (1.7%)
Grade 3 or 4 Study-Drug-Related Adverse Event	1 (0.9%)	0
Serious Adverse Event	12 (10.7%)	3 (5.2%)
Adverse Event Leading to Premature Study Drug Discontinuation	4 (3.6%)	0

Source: m5.3.4.2.3 CSR Study Synopsis

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。E/C/F/TAF 群の 4 例（3.6%）が有害事象により治験薬の早期中止に至った。E/C/F/TAF 群の 1 例が 2 件の有害事象（潮紅及び光線過敏性反応）により治験薬中止に至り、これらの事象は治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。死亡した被験者はいなかった。各群 1 例で妊娠が確認され、そのうち 1 例が重篤な有害事象として報告された（E/C/F/TAF 群）。基本語（PT）別で 10%以上の被験者で報告された有害事象を投与群別に以下に提示する。

- E/C/F/TAF 群—悪心（22.3%、25 例）、下痢（17.0%、19 例）、上気道感染及び疲労（いずれも 16.1%、18 例）並びにうつ病（10.7%、12 例）
- STB 群—上気道感染（20.7%、12 例）、下痢（15.5%、9 例）、背部痛及び頭痛（いずれも 13.8%、8 例）、悪心（12.1%、7 例）並びに咳嗽（10.3%、6 例）

悪心は、E/C/F/TAF 群で STB 群より高頻度で報告され［E/C/F/TAF 群 22.3%（25 例）、STB 群 12.1%（7 例）］、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された最も多い有害事象であった［E/C/F/TAF 群 12.5%（14 例）、STB 群 8.6%（5 例）］。治験薬と関連ありと判断された悪心は概して投与開始から数日で発現し、1～2 日持続した。治験薬と関連ありと判断された有害事象の悪心はすべて Grade 1 であり、大半が治療することなく消失した。いずれの群でも悪心により治験薬を中止した被験者はいなかった。

E/C/F/TAF 群について、曝露期間の中央値 105.3 週間を通じた有害事象の全体的なプロファイルは二重盲検投与期のデータと一致した。

<u>骨関連の安全性</u>

骨折事象の発現率は低かった（E/C/F/TAF 群 1 例、STB 群 2 例）。骨折の有害事象はすべて外傷によるもので、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中止に至らなかった。

寛骨及び脊椎の BMD のベースラインからの減少は E/C/F/TAF 群が STB 群より少なかった（Week 24 及び Week 48 時点の寛骨又は脊椎 BMD のベースラインからの平均変化率の群間差の p 値 < 0.001）。

寛骨 BMD のベースラインからの減少率の平均値（SD）は以下のとおりであった。

- Week 24：E/C/F/TAF 群 0.42%（1.678）、STB 群 2.02%（2.664）
- Week 48：E/C/F/TAF 群 0.67%（2.180）、STB 群 3.12%（3.367）

脊椎 BMD のベースラインからの減少率の平均値（SD）は以下のとおりであった。

- Week 24：E/C/F/TAF 群 0.93%（2.965）、STB 群 2.55%（2.507）
- Week 48：E/C/F/TAF 群 1.02%（3.447）、STB 群 3.24%（3.219）

E/C/F/TAF 群の Week 96 時点の寛骨又は脊椎 BMD のベースラインからの減少率の平均（SD）は Week 48 時点の結果と一致した。

骨バイオマーカーの CTx 及び P1NP のベースラインからの増加は E/C/F/TAF 群が STB 群より少なかった（Week 24 及び Week 48 時点のベースラインからの変化率の中央値について、群間差の p

値＜0.001）。
ベースラインからの CTx の変化率の中央値は以下のとおりであった。
Week 24：E/C/F/TAF 群 22.08%、STB 群 62.19%
Week 48：E/C/F/TAF 群 19.29%、STB 群 78.25%
ベースラインからの P1NP の変化率の中央値は以下のとおりであった。
Week 24：E/C/F/TAF 群 3.66%、STB 群 45.12%
Week 48：E/C/F/TAF 群 8.77%、STB 群 69.39%
E/C/F/TAF 群の Week 96 時点の P1NP 及び CTx のベースラインからの変化率の中央値は Week 48 時点の結果と一致した。

腎関連の安全性

いずれの投与群でも近位尿細管症の報告はなく、腎関連有害事象により治験薬投与を中止した被験者はいなかった。E/C/F/TAF 群の 2 例が治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された腎不全を発現した。いずれの事象も治験薬投与中止には至らなかった。STB 群の被験者で腎不全は報告されなかった。
血清クレアチニンのベースラインからの増加の平均値は、E/C/F/TAF 群が STB 群より少なかった。各投与群で Week 2 に増加が認められ、Week 48 まで安定を持続した。Week 48 のベースラインからの増加の平均値（SD）は、E/C/F/TAF 群が 0.08（0.112） mg/dL、STB 群が 0.12（0.144） mg/dL（p = 0.011）であった。E/C/F/TAF 群の Week 96 時点の血清クレアチニンのベースラインからの増加の平均値は Week 48 時点の結果と一致した。
$eGFR_{CG}$ の中央値のベースラインからの減少は、E/C/F/TAF 群が STB 群より少なかった。各投与群で Week 2 に減少が認められ、Week 48 まで安定を持続した。Week 48 時点のベースラインからの減少の中央値は、E/C/F/TAF 群が 5.5 mL/min、STB 群が 10.1 mL/min（p = 0.041）であった。E/C/F/TAF 群の Week 96 時点の $eGFR_{CG}$ のベースラインからの変化量は Week 48 時点の結果と一致した。
蛋白尿が各投与群で報告された（E/C/F/TAF 群 26.1%、STB 群 34.5%）。蛋白尿のほとんどはディップスティック検査で Grade 1 であった（E/C/F/TAF 群 23 例、STB 群 19 例）。
UPCR 又は UACR のベースラインからの変化率の中央値について、2 投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（Week 48 時点の UPCR のベースラインからの変化率の中央値：E/C/F/TAF 群−7.2%、STB 群 13.5%、p = 0.092、UACR：E/C/F/TAF 群−6.9%、STB 群 8.1%、p = 0.089）。E/C/F/TAF 群の Week 96 時点の UPCR 及び UACR のベースラインからの変化率の中央値は Week 48 時点の結果と一致した。
Week 48 時点の RBP／クレアチニン比について、E/C/F/TAF 群ではベースラインからの変化はなかったが、STB 群ではベースラインからの増加が認められた（E/C/F/TAF 群−0.1%、STB 群 36.2%、群間差の p 値 = 0.002）。Week 48 の尿中 β2 ミクログロブリン／クレアチニン比のベースラインからの変化率の中央値は、E/C/F/TAF 群では減少したのに対し、STB 群では Week 48 まで変化しなかった（Week 48 時点のベースラインからの変化率：E/C/F/TAF 群−40%、STB 群：−1%、群間差の p 値 = 0.007）。Week 96 に E/C/F/TAF 群で RPB／クレアチニン比の中央値の一過性の増加が認められた（Week 96 時点のベースラインからの変化率は 20.6%）。Week 96 時点の 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減少率の中央値は Week 48 時点の結果と一致した。

眼関連の安全性

「眼障害」の器官別大分類（SOC）に分類される有害事象が E/C/F/TAF 群の被験者の 7.1%で報告された。STB 群では「眼障害」SOC の有害事象は報告されなかった。E/C/F/TAF 群で報告された重篤ではない羞明の有害事象 1 件（「光に対する断続的な過敏症」と報告された）は、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。その他のすべての眼障害は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。「眼障害」に分類された基本語に該当した事象は治療することなく消失し、いずれも治験薬投与の中止に至らなかった。前部又は後部ブドウ膜炎の報告はなかった。「感染症および寄生虫症」の SOC では、結膜炎が E/C/F/TAF 群の 8.0%で報告されたが、STB 群では報告はなかった。結膜炎の有害事象はすべて Grade 1 又は Grade 2 であり、重篤ではなく、治験薬投与の中断又は中止なく消失した。結膜炎の有害事象のうち治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。

臨床検査値の異常

被験者の大半に、本試験の二重盲検投与期に 1 件以上の臨床検査値異常が認められた（E/C/F/TAF 群 95.5%、106 例；STB 群 94.8%、55 例）。

報告された異常の大半は Grade 1 又は 2 であった。E/C/F/TAF 群では STB 群と比較してより多くの被験者に Grade 3 又は 4 の異常がみられた（E/C/F/TAF 群 27.9%、31 例；STB 群 19.0%、11 例）。最も多く報告された Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は空腹時低比重リポタンパク（LDL）であった（E/C/F/TAF 群 9.1%、10 例；STB 群 5.2%、3 例）。

代謝関連の臨床検査項目

空腹時総コレステロール、空腹時直接 LDL コレステロール及び空腹時高比重リポタンパク（HDL）コレステロールのベースラインからの増加が、Week 24 及び Week 48 に各投与群で認められた。ベースラインからの増加の中央値は、Week 24、Week 48 ともに E/C/F/TAF 群が STB 群と比較して大きかった。2 群間に統計学的な有意差が Week 24 では 3 つの脂質パラメータすべてについて、Week 48 では空腹時総コレステロール及び空腹時 HDL コレステロールについて、ベースラインからの変化量に認められた。

空腹時総コレステロールのベースラインからの増加の中央値は以下のとおりであった。

- Week 24：E/C/F/TAF 群 30 mg/dL、STB 群 13 mg/dL、$p < 0.001$
- Week 48：E/C/F/TAF 群 30 mg/dL、STB 群 17 mg/dL、$p = 0.007$

空腹時直接 LDL コレステロールのベースラインからの増加の中央値は以下のとおりであった。

- Week 24：E/C/F/TAF 群 16 mg/dL、STB 群 3 mg/dL、$p < 0.001$
- Week 48：E/C/F/TAF 群 17 mg/dL、STB 群 11 mg/dL、$p = 0.11$

空腹時 HDL コレステロールのベースラインからの増加の中央値は以下のとおりであった。

- Week 24：E/C/F/TAF 群 6 mg/dL、STB 群 2 mg/dL、$p = 0.010$
- Week 48：E/C/F/TAF 群 7 mg/dL、STB 群 3 mg/dL、$p = 0.023$

空腹時総コレステロール／HDL 比、空腹時トリグリセリド又は空腹時ブドウ糖の中央値のベースラインからの変化量ついて、投与群間に統計学的な有意差は認められなかった。

Grade 1 以上の空腹時高コレステロール血症は、E/C/F/TAF 群において STB 群よりも高頻度で報告された（E/C/F/TAF 群 56.4%、62 例、STB 群 29.3%、17 例）。高コレステロール血症の大半は Grade 1 であった（E/C/F/TAF 群 44 例、STB 群 8 例）。STB 群と比較して E/C/F/TAF 群で Grade 1 以上の空腹時 LDL がより高頻度で報告された（E/C/F/TAF 群 50.9%、56 例、STB 群 36.2%、21 例）。これらの異常の大半は Grade 1 であった（E/C/F/TAF 群 32 例、STB 群 10 例）。Grade 2 の空腹時 LDL は E/C/F/TAF 群の 12.7%（14 例）、STB 群の 13.8%（2 例）で報告された。Grade 3 の空腹時 LDL は E/C/F/TAF 群の 9.1%（10 例）、STB 群の 5.2%（3 例）で報告された。Grade 4 の空腹時 LDL はいずれの群でも報告されていない。

治療を切り替えたウイルス学的に抑制されている被験者

延長投与期の間、曝露期間の中央値は TDF から TAF へ切り替えた被験者全体では 36.0 週間（24.1～42.4 週間）、D/C/F/TAF から E/C/F/TAF へ切り替えた被験者では 24.1 週間（23.7～24.3 週間）であり、E/C/F/TAF の忍容性は概して良好であり、このことは有害事象及び治験薬に関連する重篤な有害事象による中止がないことにより示された。

治療を切り替えた被験者の有害事象発現率は、TDF から TAF に切り替えた被験者全体では 69.2%（63/91 例）、D/C/F/TAF から E/C/F/TAF に切り替えた被験者では 52.9%（37/70 例）であった。

延長投与期の Week 24 に、TDF から TAF へ切り替えた被験者全体の BMD にベースラインからの増加（ベースラインからの平均変化率：寛骨 0.58%、脊椎 1.18%）が認められた。D/C/F/TAF から E/C/F/TAF へ切り替えた被験者では、延長投与期の Week 24 における BMD のベースラインからの平均変化率は寛骨が 0.22%、脊椎が 0.71%であった。

TDF 群から TAF 群へ切り替えた被験者全体で、延長投与期早期の Week 2 に血清クレアチニンの平均値のベースラインからの減少（−0.06 mg/dL）が認められ、Week 24（−0.04 mg/dL）まで持続した。この群では、これに対応して $eGFR_{CG}$ の中央値のベースラインからの増加（5.8 mL/min）が延長投与期早期の Week 2 に認められ、Week 24（5.5 mL/min）まで持続した。

D/C/F/TAF から E/C/F/TAF へ切り替えた被験者では、延長投与期の Week 24 に血清クレアチニンのベースラインからの減少（−0.03 mg/dL）並びにこれに対応する $eGFR_{CG}$ の中央値のベースラインからの増加（3.8 mL/min）が認められた。

延長投与期中、治療を切り替えた被験者にみられた Grade 1 以上の臨床検査値異常の発現率は、TDF から TAF に切り替えた被験者全体では 84.6%（77 例）、D/C/F/TAF から E/C/F/TAF に切り替えた被験者では 77.1%（55 例）であった。投与群を切り替えた被験者にみられた Grade 1 以上の臨床検査値異常の種類は、ART 未治療群とおおむね一致した。

TDF から TAF へ切り替えた被験者全体では、延長投与期の Week 24 に、空腹時の総コレステロール（24 mg/dL）、直接法による LDL コレステロール（16 mg/dL）、HDL コレステロール（5 mg/dL）及びトリグリセリド（10 mg/dL）についてベースラインからの増加が認められた。D/C/F/TAF から E/C/F/TAF へ切り替えた被験者では、Week 24 に空腹時直接 LDL コレステロール（−10 mg/dL）及び空腹時トリグリセリド（−12 mg/dL）のベースラインからの減少が認められた。

結論

本試験の全般的な結論は以下のとおりである。

- E/C/F/TAF 又は STB を投与した ART 治療歴のない HIV 感染被験者は、FDA が定義した snapshot アルゴリズム解析（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL をカットオフ値とする）によるウイルス学的成功を達成し、24 週又は 48 週の投与期間中維持した（Week 24：E/C/F/TAF 群 88.4%、STB 群 89.7%、Week 48：E/C/F/TAF 群 88.4%、STB 群 87.9%）。両群ともに CD4 細胞数の平均値にベースラインからの増加がみられた（Week 24：E/C/F/TAF 群 169 cells/μL、STB 群 179 cells/μL、Week 48：E/C/F/TAF 群 177 cells/μL、STB 群 204 cells/μL）。
- 96 週間 E/C/F/TAF を投与した被験者ではウイルス学的抑制が持続し、CD4 細胞数は増加した。
- 治験薬に対するウイルス学的耐性は、E/C/F/TAF 群 3 例中 0 例、STB 群 3 例中 2 例で認められた。
- HIV に感染し、既にウイルス学的抑制が得られている被験者で、STB 又は DRV + COBI を含むレジメンから E/C/F/TAF に切り替えた被験者は、高いウイルス学的抑制率を維持し、切替え後 24 週の投与期間を通じて、CD4 細胞数は増加した。
- E/C/F/TAF の投与を受けた被験者は、STB の投与を受けた被験者と比較して細胞内 TFV-DP 濃度が 5.3 倍高かった。反対に、E/C/F/TAF の投与を受けた被験者は STB の投与を受けた被験者よりも血漿中 TFV 量が 91%低かった。
- E/C/F/TAF 及び STB はいずれも忍容性は良好であり、重篤な有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象の発現率は両群で同様に低かった。以下の各パラメータが有意に低かったことに示されるように、E/C/F/TAF は STB 投与を受けた被験者と比較してより優れた腎及び骨関連の安全性プロファイルを示した。
  - 血清クレアチニンの増加量
  - eGFR の減少量
  - 尿細管性蛋白尿の発現率
  - 寛骨及び脊椎 BMD の減少量
  - 骨代謝マーカーの変化量
- E/C/F/TAF 群では、空腹時総コレステロール、空腹時 LDL コレステロール及び空腹時 HDL コレステロールのベースラインからのわずかであるが有意な増加が認められた。TDF から TAF へ切り替えた被験者全体でも同様の増加が認められた。
- HIV に感染し、既にウイルス学的抑制が得られている被験者で、STB 又は DRV + COBI を含むレジメンから E/C/F/TAF に切り替えた被験者において、E/C/F/TAF の忍容性は良好であり、重篤な有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象の発現率は低かった。
- TDF を含むレジメンから E/C/F/TAF に切り替えた HIV 感染被験者は、切替え後 24 週間の投与期間を通じて骨及び腎関連の安全性パラメータが改善した兆候を示した。

29　GS-US-320-0108 試験

（評価資料：第 5.3.5.1.1 項）

本試験は、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、二重盲検試験であった。

試験の概要を表 2.7.6.29 - 1 に示す。

表 2.7.6.29 - 1　GS-US-320-0108 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-320-0108
試験の標題	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
開発の相	第 3 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • 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 B 型肝炎ウイルス（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。 本試験の安全性に関する重要な副次目的は以下のとおりであった。 • TAF 25 mg 1 日 1 回投与と TDF 300 mg 1 日 1 回投与の安全性を Week 48 での寛骨及び脊椎の骨密度（BMD）のベースラインからの変化率により比較する。 • TAF 25 mg 1 日 1 回投与と TDF 300 mg 1 日 1 回投与の安全性を Week 48 での血清クレアチニンのベースラインからの変化量により比較する。 • TAF 25 mg 1 日 1 回投与と TDF 300 mg 1 日 1 回投与の安全性を Week 48 までに試験治療下で発現した蛋白尿を指標として比較する。 本試験のその他の副次目的は以下のとおりであった。 • HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎の治療としての TAF 25 mg 1 日 1 回投与と TDF 300 mg 1 日 1 回投与の有効性を、Week 96 時点の血漿中 HBV-DNA 量が 29 IU/mL 未満の被験者の割合を指標に比較する。 • HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎の治療としての TAF 25 mg 1 日 1 回投与と TDF 300 mg 1 日 1 回投与の有効性を、Week 48 及び 96 時点の血漿中 HBV-DNA 量が 29 IU/mL 未満（検出せず）の被験者の割合により比較する。 • HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎の治療としての TAF 25 mg 1 日 1 回投与と TDF 300 mg 1 日 1 回投与の Week 48 及び 96 時点の生化学的反応［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）正常化］を比較する。

	• HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎の治療としての TAF 25 mg 1 日 1 回投与と TDF 300 mg 1 日 1 回投与を、Week 48 及び 96 時点の血清学的反応［B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原の消失及び HBs 抗原に対する抗体（HBs 抗体：anti-HBs）へのセロコンバージョン］で比較する。 • HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎の治療としての TAF 25 mg 1 日 1 回投与の Week 48 及び 96 時点の FibroTest®で評価した線維化の変化を TDF 300 mg 1 日 1 回投与と比較する。 • TAF 25 mg 1 日 1 回投与の Week 48、96 及び 144 時点の薬剤耐性変異出現率を TDF 300 mg 1 日 1 回投与と比較する。 • TAF 25 mg 1 日 1 回投与後の眼底検査による眼科学的所見のベースラインからの変化を、被験者の部分集団を対象に Week 24、48、72、96 及び 144 時点で TDF 300 mg 1 日 1 回投与と比較する。 • TAF 投与又は TDF 投与を受けた被験者を対象とし、TAF 及びテノホビル（TFV）の薬物動態（PK）を明らかにするとともに、末梢血単核球（PBMC）におけるテノホビル二リン酸（TFV-DP）の細胞内濃度を測定する。 • Week 96 から Week 144 までの TAF 25 mg 1 日 1 回投与のオープンラベルでの有効性及び安全性を、試験開始当初に TAF 25 mg 1 日 1 回投与にランダム割付けされた被験者及び TDF 300 mg 1 日 1 回投与を 96 週間投与し、その後 TAF のオープンラベル投与に切り替えた被験者を対象として比較評価する。
試験デザイン	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。 本中間報告書では、ランダム化された全例が Week 48 の来院を完了又は Week 48 の来院前に治験薬を中止した時点の試験結果を記述する。
診断及び主な選択基準	被験者の適格基準は、18 歳以上の男性及び女性（妊婦及び授乳婦は除く）の B 型慢性肝炎感染被験者（6 ヵ月を超えて HBs 抗原が陽性）で、スクリーニング時に、HBe 抗原陰性かつ HBe 抗体（anti-HBe）陽性で、HBV DNA 量が 2×10^4 IU/mL 以上、血清 ALT が 60 U/L 超（男性）又は 38 U/L 超（女性）かつ中央検査機関の基準による基準値上限（ULN）の 10 倍以下であることが確認され、未治療又は治療歴があり、心電図（ECG）が正常（又は治験担当医師により臨床的に重大でないと判断された異常）、Cockcroft-Gault 式による推算糸球体ろ過率（$eGFR_{CG}$）が 50 mL/min 以上であることとした。
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：390 例（TAF 群 260 例及び TDF 群 130 例） 解析時（解析対象集団別）：

		TAF 25 mg	TDF 300 mg	Total
	Subjects in Randomized Analysis Set	285	141	426
	Subjects in Safety Analysis Set	285 (100.0%)	140 (99.3%)	425 (99.8%)
	Subjects in Full Analysis Set (FAS)	285 (100.0%)	140 (99.3%)	425 (99.8%)
	Subjects in Week 48 Per Protocol (PP) Analysis Set	272 (95.4%)	128 (90.8%)	400 (93.9%)
	Subjects in Serologically Evaluable Full Analysis Set for HBsAg Loss/Seroconversion	281 (98.6%)	138 (97.9%)	419 (98.4%)
	Subjects in Hip DXA Analysis Set	283 (99.3%)	140 (99.3%)	423 (99.3%)
	Subjects in Spine DXA Analysis Set	284 (99.6%)	140 (99.3%)	424 (99.5%)
	Subjects in Ophthalmologic Substudy Analysis Set	6 (2.1%)	1 (0.7%)	7 (1.6%)
	Subjects in PK Substudy Analysis Set	1 (0.4%)	2 (1.4%)	3 (0.7%)
	Subjects in PBMC PK Substudy Analysis Set	1 (0.4%)	2 (1.4%)	3 (0.7%)
	DXA = dual-energy x-ray absorptiometry; HBsAg = hepatitis B surface antigen; PBMC = peripheral blood mononuclear cell The denominator for percentages was based on the number of subjects in the Randomized Analysis Set. Exclusion criteria from PP Analysis Sets were only applicable to the FAS subjects. A subject may have fit more than 1 exclusion criterion from the PP Analysis Sets. Source: m5.3.5.1.1 CSR Study Synopsis			
被験薬、用量、用法及びロット番号	TAF 25 mg 錠 1 日 1 回と TDF 300 mg 錠のプラセボ 1 日 1 回をそれぞれ経口投与した。 ロット番号：TAF：[redacted] 及び [redacted]、TDF のプラセボ：[redacted] 及び [redacted]			
対照治療、用量、用法及びロット番号	TDF 300 mg 錠 1 日 1 回と TAF 25 mg 錠のプラセボ 1 日 1 回をそれぞれ経口投与した。 ロット番号：TDF：[redacted] 及び [redacted]、TAF のプラセボ：[redacted]			
投与期間	投与期間は、ランダム化二重盲検投与の 96 週間と、その後のオープンラベル継続投与の 48 週間（すなわち、合計 144 週間）である。 HBs 抗原の消失及び HBs 抗体へのセロコンバージョンが確認された被験者は、HBs 抗体へのセロコンバージョンの確認後 3～6 ヵ月以内又はセロコンバージョンが Week 48 の来院以前に認められた場合は当該来院以後に治験薬を中止することとした。			
評価基準	**有効性：** 有効性の主要評価項目は、Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合とした。 Week 48 時点の解析で評価する有効性の副次評価項目には、HBs 抗原の消失及び HBs 抗体へのセロコンバージョン、血漿中 HBV-DNA 量 29 IU/mL 未満（目的物質不検出）、ALT 正常化、線維化のベースラインからの変化及び薬剤耐性変異の出現が認められた被験者の割合を含めた。薬剤耐性変異の出現率は、別			

	途ウイルス学的報告書中に報告した。 **薬物動態：** TAF 及び TFV の母集団 PK 解析のため、Week 4～48 の各来院時に全被験者について PK 用血液検体を 1 回採取した。母集団 PK 解析は、別途、統合 TAF 母集団 PK 報告書に要約する。 多数回採血に基づく PK プロファイリングのために特定の治験実施医療機関の一部の被験者を対象として Week 4、8 又は 12 に任意の多数回採血による PK サブスタディを実施した。さらに、PBMC 処理が可能なサブスタディ実施医療機関において、治験薬投与前に採取した投与前検体から PBMC 中の TFV-DP 濃度を測定した。 **安全性：** ベースライン時及びベースライン後の安全性評価には、試験治療下で発現した有害事象、二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）を用いた寛骨及び脊椎の BMD、併用薬、ECG、身体的検査、バイタルサイン及び臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査及び妊娠検査）を含めた。 臨床検査には、以下の空腹時血清中の骨関連パラメータも含めた。 • 骨吸収マーカーである C 型コラーゲン配列（CTX） • 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） • 骨代謝マーカーである副甲状腺ホルモン（PTH） 骨折確率のベースラインからの変化は FRAX®アルゴリズムを使って評価した。 以下の腎関連パラメータを評価した。 • 血清クレアチニン • 2 つの式による eGFR［$eGFR_{CG}$ 及び慢性腎臓病疫学共同研究（CKD-EPI）クレアチニン式による eGFR（$eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ creatinine}$）］ • 尿検査（ディップスティック法）及び以下の定量的評価に基づく、試験治療下で発現した蛋白尿： — 尿中蛋白／クレアチニン比（UPCR） — 尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR） — 尿中レチノール結合蛋白（RBP）／クレアチニン比 — 尿中 β2 ミクログロブリン／クレアチニン比 • 糸球体ろ過率（GFR）で補正した尿細管リン再吸収閾値（TmP/GFR）、尿中リン排泄分画（$FEPO_4$）、尿中尿酸排泄分画（FEUA）も評価した。 同意が得られた被験者を対象とした眼科学的サブスタディでは、Week 24、48、72、96 及び 144 に眼底検査を実施しベースラインからの変化を評価した。
解析方法	**有効性：** 有効性の主要解析は、ランダム化した最後の被験者が Week 48 に達したか又は治験薬を早期に中止した後に実施した。欠測値を「不成功」とみなす解析（M＝F 解析）を実施した。有効性の主要解析では、本試験にランダム割付けされ、治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者からなる最大の解析対象集団（FAS）を使用した。 有効性主要評価項目の解析の目的は、TAF 治療の TDF 治療に対する非劣性を評価することであった。非劣性の評価は、95%信頼区間（CI）に基づき、非劣性マージンを 10%として実施した。主要評価項目を達成した被験者の割合について、ベースラインでの層別に重み付けした群間差とその 95% CI を、層別

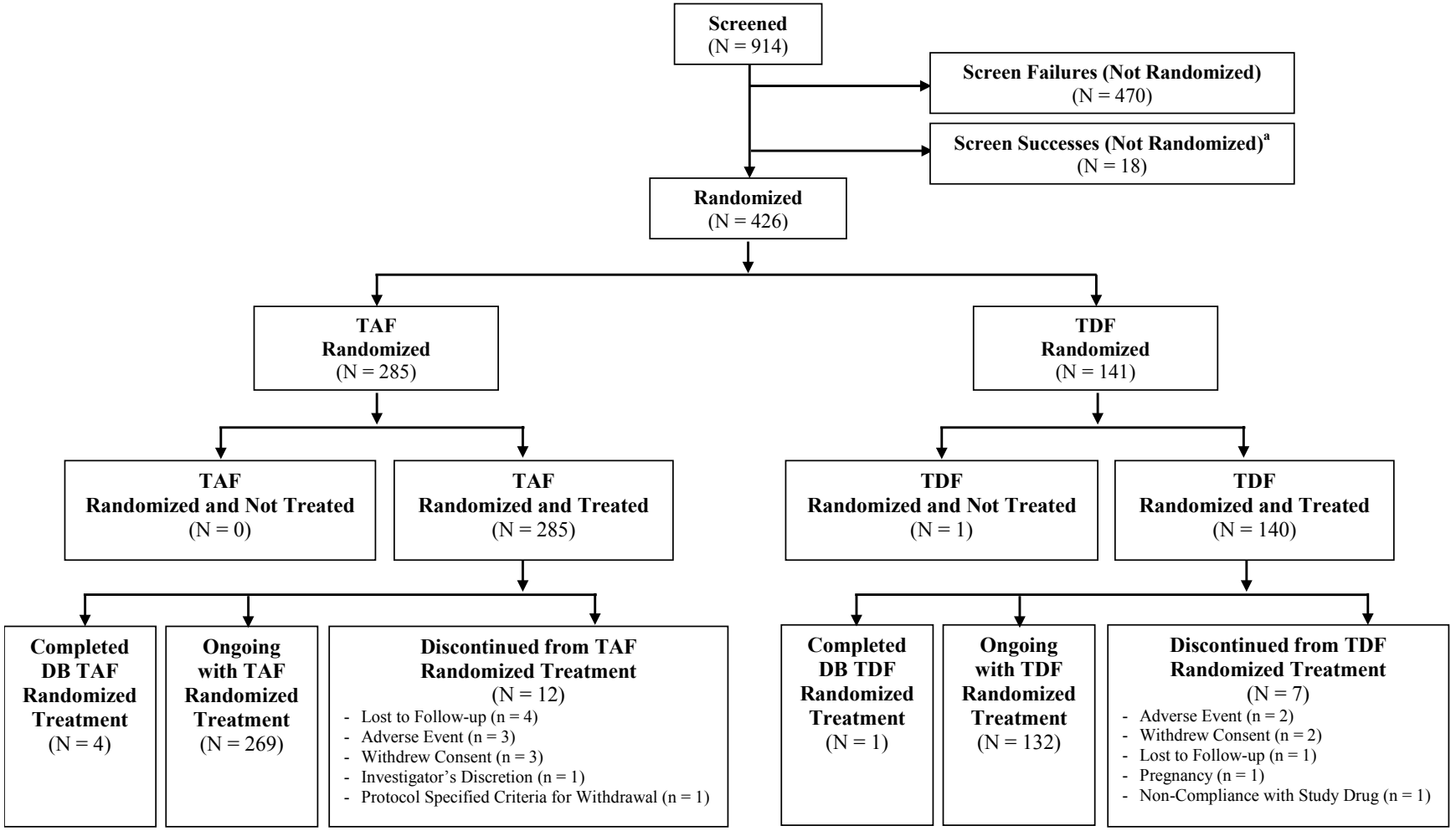
	因子であるベースライン時の HBV-DNA 量（7 log_{10} IU/mL 未満、7 log_{10} IU/mL 以上 8 log_{10} IU/mL 未満、8 log_{10} IU/mL 以上）及び OAV による治療歴（未治療 vs 既治療）に基づく層別 Mantel-Haenszel（MH）検定で算出した。Week 48 時点の HBV-DNA 量が 29 IU/mL 未満を達成した被験者の割合の差（TAF 群 − TDF 群）の両側 95% CI の下限値が−10%より大きい場合に、TAF は TDF に対して非劣性であると結論付けた。 TAF の TDF に対する非劣性が確立された場合は、同じ 95% CI の下限値を 0 と比較し、95% CI 下限値が 0 より大きい場合に、TAF の TDF に対する優越性が確立された、とした。また優越性の副次解析として、ベースライン時の 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 OAV による治療歴（未治療 vs 既治療）の層別因子に基づく層別両側 Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定による優越性の評価も実施した。 **薬物動態：** 血漿中及び PBMC 中濃度データについて、記述統計量［サンプル数、平均値、標準偏差（SD）、変動係数（%CV）、最小値、中央値、最大値、第一四分位（Q1）、第三四分位（Q3）、幾何平均値及びその 95% CI］を示した。2 投与群間の統計学的比較は、分散分析を用いて実施した。TAF 及び TFV の分析対象物について PK パラメータ（C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、C_{tau}、AUC_{tau}、AUC_{last}、CL/F、V/F、λ_z 及び $t_{1/2}$）を算出した。 **安全性：** 有害事象、臨床検査値、寛骨及び脊椎 BMD、体重、前治療薬及び併用薬、眼科学的評価及び心電図データは記述統計を用いて要約した。バイタルサインデータは一覧表で示した。 有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 18 を用いて読み替えた。安全性データは、ランダム化され、治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者からなる安全性解析対象集団を用いて投与群ごとに要約した。 一部の安全性データ（骨関連及び腎関連パラメータ）については、適切な統計学的検定を用いて群間比較を実施した。 有効性の主要評価項目及び安全性に関する 4 つの重要な副次評価項目の評価における第一種の過誤を制御するため、仮説検定は逐次的に実施した。TAF の TDF に対する主要仮説である Week 48 での HBV-DNA 量が 29 IU/mL 未満を達成した被験者の割合を最初に検定した。この非劣性検定は、有意水準 α を 0.025 とする片側検定として実施した。非劣性が確立された場合は、下記の事前に定めた両側有意水準により fallback 法を用いて、逐次的に多重性の調整を行った。 a) 寛骨の BMD（重み ＝0.4、α＝0.02） b) 脊椎の BMD（重み ＝0.2、α＝0.01） c) 血清クレアチニン（重み ＝0.4、α＝0.02） d) 試験治療下で発現した蛋白尿（重み ＝0、α＝0）
実施医療機関	105 施設（オーストラリア 5 施設、カナダ 11 施設、フランス 2 施設、香港 4 施設、インド 10 施設、イタリア 4 施設、日本 11 施設、ニュージーランド 1 施設、ポーランド 4 施設、ルーマニア 5 施設、ロシア 10 施設、スペイン 1 施設、韓国 10 施設、台湾 5 施設、トルコ 5 施設、英国 3 施設、米国 14 施設）
試験実施期間	2013 年 9 月 12 日（最初の被験者のスクリーニング日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本報告書での最終被験者観察日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（主要評価項目に関する最終被験者観察日）

29.1 被験者の内訳及び被験者背景

計 914 例が本試験のスクリーニングを受け、426 例がランダム化され、425 例が治験薬を少なくとも 1 回投与された（TAF 群：285 例、TDF 群：140 例）。TDF 群にランダム化された 1 例は治験薬投与を受けなかった。

被験者の内訳を図 2.7.6.29 - 1 に示す。Week 48 のデータカットオフ日時点で、計 401 例（TAF 群 94.4%、269 例 ; TDF 群 94.3%、132 例）が二重盲検下で治験薬投与を継続中であり、5 例（TAF 群 1.4%、4 例 ; TDF 群 0.7%、1 例）がオープンラベル期間に移行していた。ランダム化され、治験薬を投与された 425 例中、19 例（4.5%）が治験薬を中止し（TAF 群 4.2%、12 例 ; TDF 群 5.0%、7 例）、19 例が Week 48 のデータカットオフ日以前に試験を中止した。中止理由は 2 投与群間で類似していた。治験薬の早期中止の理由として最も多かったのは、有害事象（TAF 群 1.1%、3 例 ; TDF 群 1.4%、2 例）、同意の撤回（TAF 群 1.1%、3 例 ; TDF 群 1.4%、2 例）及び追跡不能（TAF 群 1.4%、4 例 ; TDF 群 0.7%、1 例）であった。

図 2.7.6.29 - 1　GS-US-320-0108 試験：被験者の内訳



DB = double blind
a　For screen successes but not randomized, 14 were due to withdrawal of consent and 4 were due to outside of visit window.
Data cutoff date was [redacted]20[redacted].
Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure 8-1

被験者背景及びその他のベースライン特性を表 2.7.6.29 - 2 に示す。

被験者背景及びベースライン特性は、TAF 群の被験者の方が TDF 群の被験者よりも若年であったことを除き、2 投与群間で類似していた。年齢の中央値は、TAF 群が 46 歳（範囲：19～80 歳）及び TDF 群が 50 歳（25～72 歳）であった（p = 0.011）。全体として、被験者の大半は男性（60.9%）、アジア人（72.0%）及び非ヒスパニック／ラテン系（98.6%）であった。ベースライン時の BMI の全体の中央値（Q1、Q3）は、24.3（21.8、27.3）kg/m^2 であった。

表 2.7.6.29 - 2 GS-US-320-0108 試験：被験者背景及びベースライン特性

	TAF 25 mg (N = 285)	TDF 300 mg (N = 140)	Total (N = 425)	TAF 25 mg vs TDF 300 mg P-Value[a]
Age (years)				
N	285	140	425	0.011
Mean (SD)	45 (11.6)	48 (10.4)	46 (11.3)	
Median	46	50	47	
Q1, Q3	37, 54	40, 56	37, 55	
Min, Max	19, 80	25, 72	19, 80	
Age Group (years)				
< 50	176 (61.8%)	69 (49.3%)	245 (57.6%)	0.015
≥ 50	109 (38.2%)	71 (50.7%)	180 (42.4%)	
Sex				
Male	173 (60.7%)	86 (61.4%)	259 (60.9%)	0.89
Female	112 (39.3%)	54 (38.6%)	166 (39.1%)	
Race				
Asian	205 (71.9%)	101 (72.1%)	306 (72.0%)	0.90
Black or African American	5 (1.8%)	3 (2.1%)	8 (1.9%)	
Native Hawaiian or Pacific Islander	2 (0.7%)	0	2 (0.5%)	
White	71 (24.9%)	35 (25.0%)	106 (24.9%)	
Other	2 (0.7%)	1 (0.7%)	3 (0.7%)	
Ethnicity				
Hispanic or Latino	2 (0.7%)	0	2 (0.5%)	0.23
Not Hispanic or Latino	279 (97.9%)	140 (100.0%)	419 (98.6%)	
Not Permitted	4 (1.4%)	0	4 (0.9%)	
Body Mass Index (kg/m^2)[b]				
N	285	140	425	0.45
Mean (SD)	24.6 (4.04)	24.9 (3.81)	24.7 (3.97)	
Median	24.3	24.4	24.3	
Q1, Q3	21.7, 27.0	22.1, 27.4	21.8, 27.3	
Min, Max	15.2, 39.3	16.6, 36.9	15.2, 39.3	

The denominator for percentages was based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.

a P-value was from the Cochran-Mantel-Haenszel test and the 2-sided Wilcoxon rank sum test for categorical data and continuous data, respectively.

b Body Mass Index (BMI) = [Weight (kg) / Height $(m)^2$].

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 8-4

ベースラインの疾患特性の要約を表 2.7.6.29 - 3 に示す。

ベースラインの疾患特性は 2 投与群間で類似していた。ベースラインの HBV DNA 量の中央値（Q1、Q3）は、5.7（4.9、6.7）log_{10} IU/mL であった。ベースラインの ALT 値が中央検査機関の基準範囲の上限を超えていた被験者の割合は各投与群で同程度であった（TAF 群 82.8% ; TDF 群 86.4%）。

ベースラインの $eGFR_{CG}$ の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群が 99.6（86.4、120.6）mL/min、TDF 群が 98.4（83.2、112.2）mL/min であった。

ベースライン時に、TAF 群の 11.0%及び TDF 群の 12.4%の被験者で肝硬変の病歴が報告され、TAF 群の 11.1%及び TDF 群の 14.4%の被験者が FibroTest で肝硬変に相当する 0.75 以上のスコア（Metavir スコア F4 に相当）を示した。

計 48 例（11.3%）にインターフェロンの投与歴があった（TAF 群 10.2%、29 例 ; TDF 群 13.6%、19 例）。TAF 群では 21.1%（60 例）に OAV 投与歴があったのに対し、TDF 群では 22.1%（31 例）に OAV 投与歴があり、OAV のうち最も多く用いられていたのは、エンテカビル（TAF 群 11.2%、32 例 ; TDF 群 6.4%、9 例）、ラミブジン（TAF 群 9.5%、27 例 ; TDF 群 10.7%、15 例）及び TDF（TAF 群 4.9%、14 例 ; TDF 群 5.0%、7 例）であった。

HBV ジェノタイプ別の被験者の割合は、投与群間で類似していた。両投与群でベースライン時に最も多かった HBV ジェノタイプは、ジェノタイプ C（38.1%）、ジェノタイプ D（31.1%）及びジェノタイプ B（23.5%）であり、4.9%がジェノタイプ A であった。ベースライン時に HBV ジェノタイプが E、H 又は不明であった被験者はごく少数（どちらの投与群でも 2%未満）であった。

表 2.7.6.29 - 3　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）

	TAF 25 mg (N = 285)	TDF 300 mg (N = 140)	Total (N = 425)	TAF 25 mg vs TDF 300 mg P-Value[a]
HBV DNA (log_{10} IU/mL)				
N	285	140	425	0.63
Mean (SD)	5.7 (1.34)	5.8 (1.32)	5.8 (1.33)	
Median	5.6	5.7	5.7	
Q1, Q3	4.8, 6.7	5.0, 6.6	4.9, 6.7	
Min, Max	1.8, 9.9	1.4, 8.2	1.4, 9.9	
HBV DNA Categories				
< 7 log_{10} IU/mL	230 (80.7%)	116 (82.9%)	346 (81.4%)	0.69
≥ 7 log_{10} IU/mL - < 8 log_{10} IU/mL	42 (14.7%)	20 (14.3%)	62 (14.6%)	
≥ 8 log_{10} IU/mL	13 (4.6%)	4 (2.9%)	17 (4.0%)	
ALT (U/L)				
N	285	140	425	0.74
Mean (SD)	94 (88.3)	94 (80.8)	94 (85.8)	
Median	67	67	67	
Q1, Q3	44, 102	47, 102	45, 102	
Min, Max	17, 720	9, 491	9, 720	
ALT Level[b]				
≤ ULN	49 (17.2%)	19 (13.6%)	68 (16.0%)	0.77
> ULN - 5 × ULN	209 (73.3%)	109 (77.9%)	318 (74.8%)	
> 5 × ULN – 10 × ULN	22 (7.7%)	10 (7.1%)	32 (7.5%)	
> 10 × ULN	5 (1.8%)	2 (1.4%)	7 (1.6%)	
HBeAg Status[c]				
Positive	2 (0.7%)	2 (1.4%)	4 (0.9%)	0.47
Negative	283 (99.3%)	138 (98.6%)	421 (99.1%)	
HBV Genotype Group				
A	15 (5.3%)	6 (4.3%)	21 (4.9%)	0.13
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 25 mg (N = 285)	TDF 300 mg (N = 140)	Total (N = 425)	TAF 25 mg vs TDF 300 mg P-Value[a]
Years Positive for HBV				
N	285	140	425	0.31
Mean (SD)	8.5 (7.85)	9.3 (8.72)	8.8 (8.14)	
Median	6.0	6.5	6.0	
Q1, Q3	2.0, 12.0	3.5, 11.0	3.0, 12.0	
Min, Max	1.0, 39.0	1.0, 49.0	1.0, 49.0	
Previous Oral Nucleoside/Nucleotide Treatment[d]				
Yes	60 (21.1%)	31 (22.1%)	91 (21.4%)	0.80
No	225 (78.9%)	109 (77.9%)	334 (78.6%)	
Cirrhosis History				
Yes	24 (11.0%)	14 (12.4%)	38 (11.4%)	0.70
No	195 (89.0%)	99 (87.6%)	294 (88.6%)	
Indeterminate/Unknown	66	27	93	
FibroTest Score				
N	280	139	419	0.60
Mean (SD)	0.43 (0.223)	0.45 (0.229)	0.44 (0.225)	
Median	0.41	0.42	0.42	
Q1, Q3	0.26, 0.58	0.27, 0.62	0.27, 0.59	
Min, Max	0.05, 0.97	0.04, 0.97	0.04, 0.97	
eGFR by CG (mL/min)				
N	285	140	425	0.13
Mean (SD)	104.7 (27.83)	100.3 (24.23)	103.2 (26.74)	
Median	99.6	98.4	98.5	
Q1, Q3	86.4, 120.6	83.2, 112.2	85.2, 117.6	
Min, Max	39.0, 214.2	59.4, 187.8	39.0, 214.2	
eGFR by CKD-EPI Creatinine (mL/min/1.73 m^2)				
N	285	140	425	0.040
Mean (SD)	99.8 (14.97)	96.7 (13.48)	98.8 (14.55)	
Median	100.9	97.1	99.4	
Q1, Q3	90.0, 109.6	87.5, 106.8	88.9, 108.7	
Min, Max	46.4, 132.9	53.5, 122.3	46.4, 132.9	

	TAF 25 mg (N = 285)	TDF 300 mg (N = 140)	Total (N = 425)	TAF 25 mg vs TDF 300 mg P-Value[a]
eGFR by CKD-EPI Cystatin C (mL/min/1.73 m^2)[e]				
N	162	86	248	0.19
Mean (SD)	116.6 (13.00)	116.5 (25.45)	116.6 (18.25)	
Median	118.0	114.3	116.7	
Q1, Q3	109.1, 124.9	107.7, 124.8	108.2, 124.8	
Min, Max	64.8, 145.0	63.8, 308.6	63.8, 308.6	
Proteinuria by Urinalysis (Dipstick)				
Grade 0	270 (94.7%)	135 (96.4%)	405 (95.3%)	0.54
Grade 1	13 (4.6%)	5 (3.6%)	18 (4.2%)	
Grade 2	2 (0.7%)	0	2 (0.5%)	
Grade 3	0	0	0	
Diabetes Mellitus[f]				
Yes	26 (9.1%)	13 (9.3%)	39 (9.2%)	0.96
No	259 (90.9%)	127 (90.7%)	386 (90.8%)	
Cardiovascular Disease[f]				
Yes	11 (3.9%)	5 (3.6%)	16 (3.8%)	0.88
No	274 (96.1%)	135 (96.4%)	409 (96.2%)	
Hypertension[f]				
Yes	47 (16.5%)	33 (23.6%)	80 (18.8%)	0.080
No	238 (83.5%)	107 (76.4%)	345 (81.2%)	
Hyperlipidemia[f]				
Yes	33 (11.6%)	16 (11.4%)	49 (11.5%)	0.96
No	252 (88.4%)	124 (88.6%)	376 (88.5%)	

a P-value was from the Cochran-Mantel-Haenszel test and the 2-sided Wilcoxon rank sum test for categorical data and continuous data, respectively.
b ULN based on central laboratory normal range.
c Four subjects changed HBeAg status from negative to positive at baseline from screening.
d Previous oral nucleoside/nucleotide treatment status was categorized by “Yes” or “No” irrespective of treatment duration.
e Cystatin C was not required for subjects enrolled prior to Amendment 2.
f Diabetes mellitus, hypertension, cardiovascular disease, and hyperlipidemia were determined by medical history and/or concomitant medication.
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 8-5

29.2 有効性の結果

29.2.1　有効性の主要評価項目

TAF は、主要評価項目である Week 48 時点の血漿中 HBV-DNA 量が 29 IU/mL 未満の被験者の割合において、TDF に対する非劣性を示した（表 2.7.6.29 - 4）。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 94.0%、TDF 群 92.9%；割合の差（ベースラインの層別因子により調整済み）：1.8%、95% CI：−3.6%～7.2%

割合の差（TAF − TDF）の両側 95% CI の下限値が事前に定めた非劣性マージン（−10%）より大きかったため、TAF は TDF に対して非劣性であると結論された。

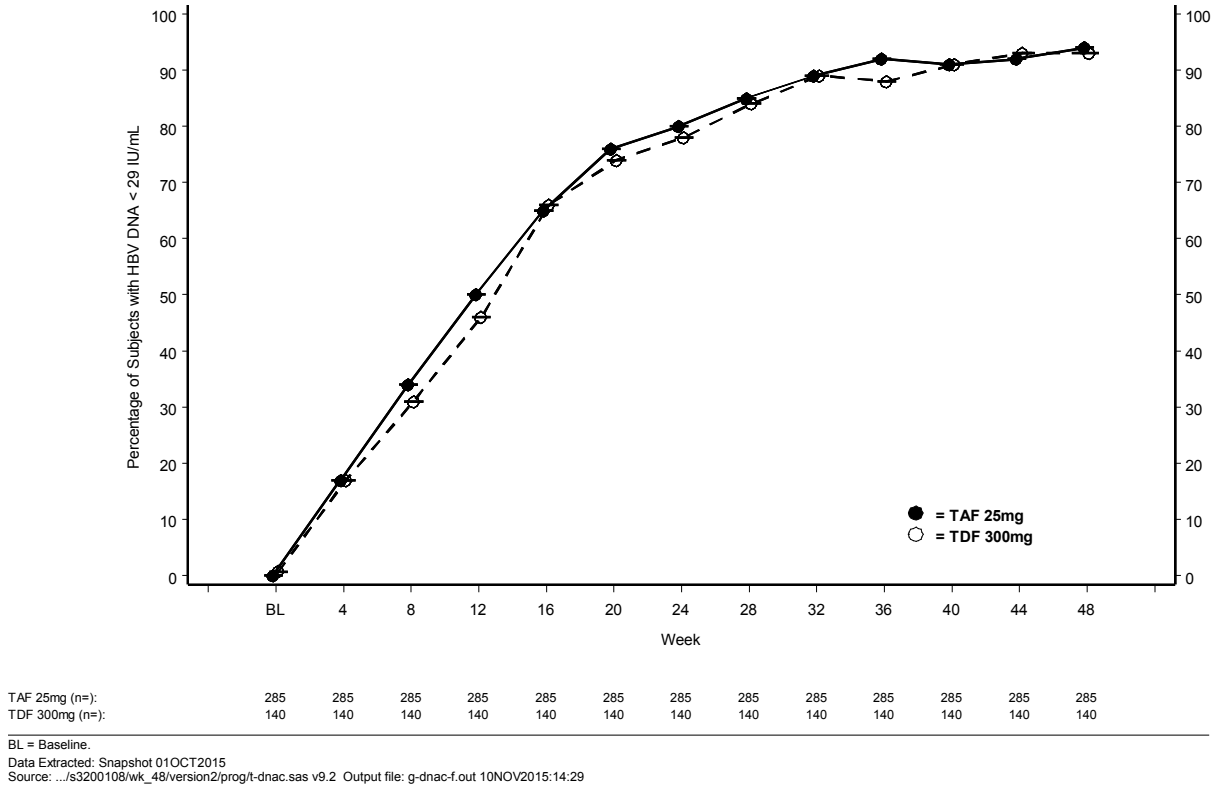
表 2.7.6.29 - 4　GS-US-320-0108 試験：HBV DNA濃度 29 IU/mL未満を基準としたWeek 48 での HBV DNA量に関する結果、M = F解析（最大の解析対象集団）

	TAF 25 mg (N = 285)	TDF 300 mg (N = 140)	TAF 25 mg vs TDF 300 mg	
			P-Value[a]	Prop Diff (95% CI)[b]
Success				
HBV DNA < 29 IU/mL	268 (94.0%)	130 (92.9%)	0.47	1.8% (−3.6% to 7.2%)
Failure				
HBV DNA ≥ 29 IU/mL	7 (2.5%)	4 (2.9%)		
Discontinued Study Drugs Due to Lack of Efficacy	0	0		
Discontinued Study Drugs Due to AE/Death	3 (1.1%)	1 (0.7%)		
Discontinued Study Drugs Due to Other Reasons[c]	6 (2.1%)	4 (2.9%)		
Missing Data During Window but on Study Drugs	1 (0.4%)	1 (0.7%)		

Prop Diff = difference in proportions
The Week 48 window was between Days 322 and 363 (inclusive).
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 oral antiviral 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 oral antiviral 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, pregnancy, and study termination by sponsor.
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 9-1

48 週間で HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者の割合で評価した HBV DNA の抑制の動態は投与群間で類似していた（図 2.7.6.29 - 2）。

図 2.7.6.29 - 2　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解析（最大の解析対象集団）



Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure 9-1

29.2.2　副次有効性評価項目

ALT 正常化

Week 48 時点で ALT 正常化が認められた被験者の割合を表 2.7.6.29 - 5 に示す。中央検査機関の基準範囲及び米国肝臓病学会（AASLD）の基準による ALT 正常化が認められた被験者の割合をそれぞれ図 2.7.6.29 - 3 及び図 2.7.6.29 - 4 に示す。

中央検査機関の基準で ALT が正常化した被験者の割合は、TAF 群が 48 週にわたり一貫して TDF 群より高かった（Week 48 時点で TAF 群 83.1%、TDF 群 75.2%；p = 0.076）。AASLD の基準を用いて評価した場合、Week 48 に ALT 正常化が認められた被験者の割合は、TAF 群（49.6%）の方が TDF 群（31.9%）より有意に高かった（p < 0.001）。

表 2.7.6.29 - 5　GS-US-320-0108 試験 : Week 48 にALT正常化が認められた被験者の割合、M = F 解析（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）

	TAF 25 mg	TDF 300 mg	TAF 25 mg vs TDF 300 mg	
			P-Value[a]	Prop Diff (95% CI)[b]
Normalized ALT (Central Laboratory)				
Week 48	196/236 (83.1%)	91/121 (75.2%)	0.076	8.0% (−1.3% to 17.2%)
Normalized ALT (AASLD)				
Week 48	137/276 (49.6%)	44/138 (31.9%)	< 0.001	17.9% (8.0% to 27.7%)

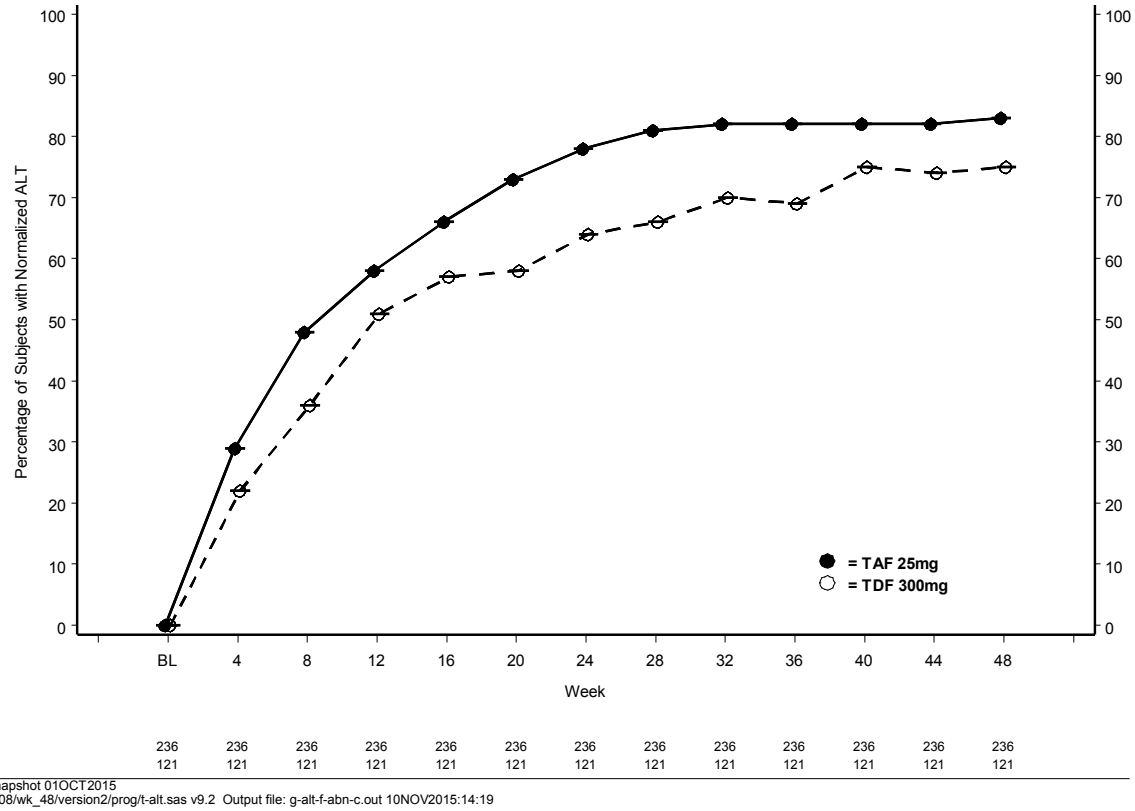
AASLD = American Association for the Study of Liver Disease; Prop Diff = difference in proportions

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

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 9-4

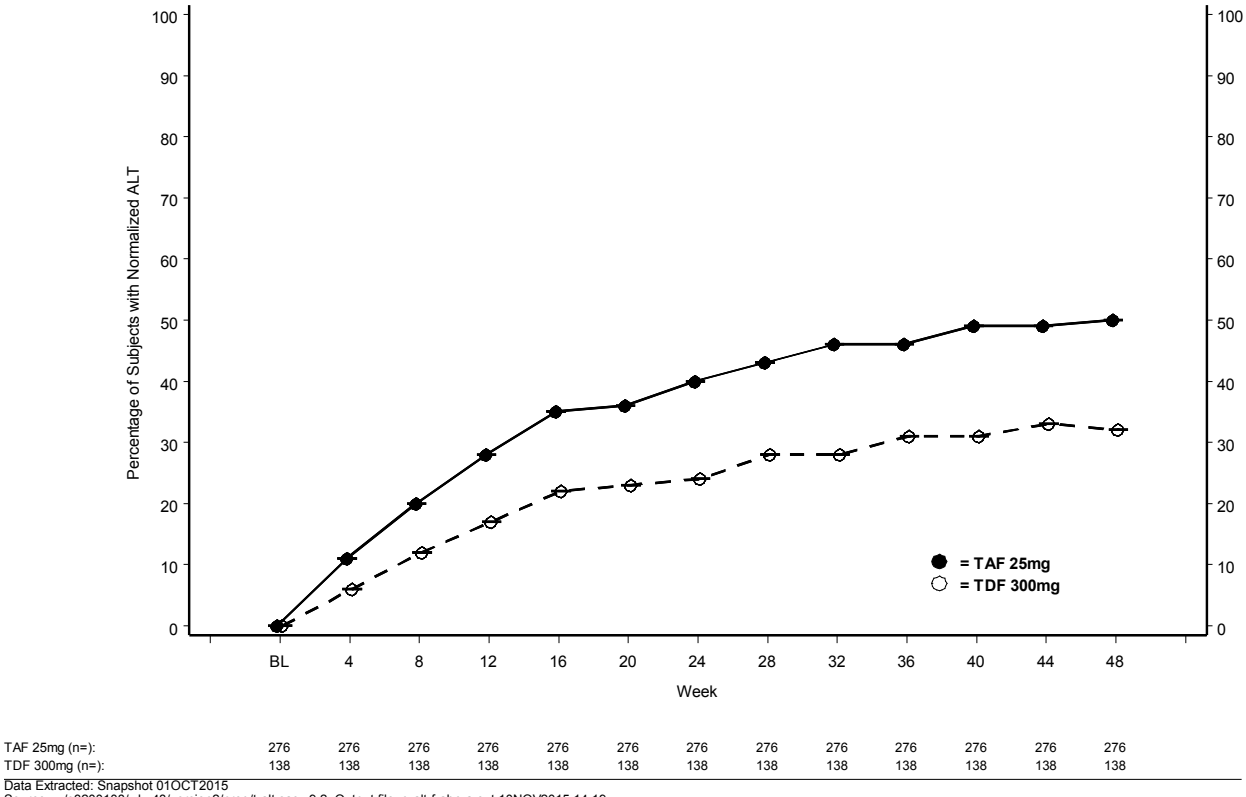
図 2.7.6.29 - 3　GS-US-320-0108 試験 : 各来院時にALT正常化が認められた被験者の割合、M = F 解析（中央検査機関の基準）（最大の解析対象集団）



BL = baseline

Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure 9-3

図 2.7.6.29 - 4　GS-US-320-0108 試験 : 各来院時にALT正常化が認められた被験者の割合、M = F 解析（AASLDの基準）（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

BL = baseline
Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure 9-4

血清学的解析

Week 48 までに HBs 抗原が消失した被験者はいずれの投与群にもいなかった。血清中 HBs 抗原量のベースラインからのわずかな変化が、いずれの投与群においても 48 週間を通じてみられた。

線維化の解析

FAS における FibroTest スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.29 - 6 に示す。

FibroTest スコアの平均値（SD）のわずかな減少が Week 48 に両投与群で認められた［TAF 群−0.05（0.108）；TDF 群−0.03（0.131）；p = 0.028］。

表 2.7.6.29 - 6　GS-US-320-0108 試験：各来院時の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）

	TAF 25 mg (N = 285)	TDF 300 mg (N = 140)	TAF 25 mg vs TDF 300 mg	
			P-Value	Diff in LSMs (95% CI)
Baseline				
N	280	139	0.53	−0.01 (−0.06 to 0.03)
Mean (SD)	0.43 (0.223)	0.45 (0.229)		
95% CI	(0.41 , 0.46)	(0.41 , 0.49)		
Median	0.41	0.42		
Q1, Q3	0.26, 0.58	0.27, 0.62		
Min, Max	0.05, 0.97	0.04, 0.97		
At Week 48				
N	275	135		
Mean (SD)	0.38 (0.213)	0.42 (0.212)		
95% CI	(0.35 , 0.40)	(0.39 , 0.46)		
Median	0.35	0.38		
Q1, Q3	0.20, 0.51	0.25, 0.60		
Min, Max	0.00, 0.97	0.05, 0.89		
Change at Week 48				
N	271	134	0.028	−0.03 (−0.05 to 0.00)
Mean (SD)	−0.05 (0.108)	−0.03 (0.131)		
95% CI	(−0.07 , −0.04)	(−0.05 , 0.00)		
Median	−0.04	−0.01		
Q1, Q3	−0.12, 0.01	−0.09, 0.05		
Min, Max	−0.40, 0.23	−0.61, 0.26		

Diff = difference; LSM = least-squares mean
P-value, difference in least-squares means, and its 95% CI were from ANOVA model with baseline HBV DNA categories, oral antiviral treatment status, and treatment group as fixed effects in the model.
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 9-5

29.2.3　有効性のサブグループ解析

Week 48 時点の血漿中 HBV-DNA 量が 29 IU/mL 未満の被験者の割合をサブグループ別に表 2.7.6.29 - 7 及び図 2.7.6.29 - 5 に示す。

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おいて、評価したすべての主要なサブグループについて、TAF と TDF との間に統計学的な差は認められなかった（サブグループ間の治療効果に関する均一性検定）。評価した主要なサブグループには、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（7 $\log_{10}$ IU/mL

未満 vs 7 log_{10} IU/mL 以上）、治療歴（既治療 vs 未治療）、地域（東アジア、欧州、北米、その他）、HBV ジェノタイプ及びベースラインの ALT 値（中央検査機関の基準範囲上限以下 vs 上限超）が含まれた。

ベースラインの HBV-DNA 量が 7 log_{10} IU/mL 以上であった被験者では、Week 48 に HBV-DNA 量 29 IU/mL 未満を達成した被験者の割合は TDF 群の方が TAF 群より数値的に高かった。しかし、ベースラインの HBV-DNA 量（7 log_{10} IU/mL 未満、7 log_{10} IU/mL 以上及び 8 log_{10} IU/mL 以上；M = F 解析）ごとに追加解析を実施した結果、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では、HBV 抑制効果に有意差は認められなかった。全体として、ベースラインの HBV-DNA 量に関わらず、投与群間の差は Week 48 まで統計学的に有意ではなかった（$p > 0.05$）。以上まとめると、これらの解析では、TAF の TDF との効力の差は示唆されていない。

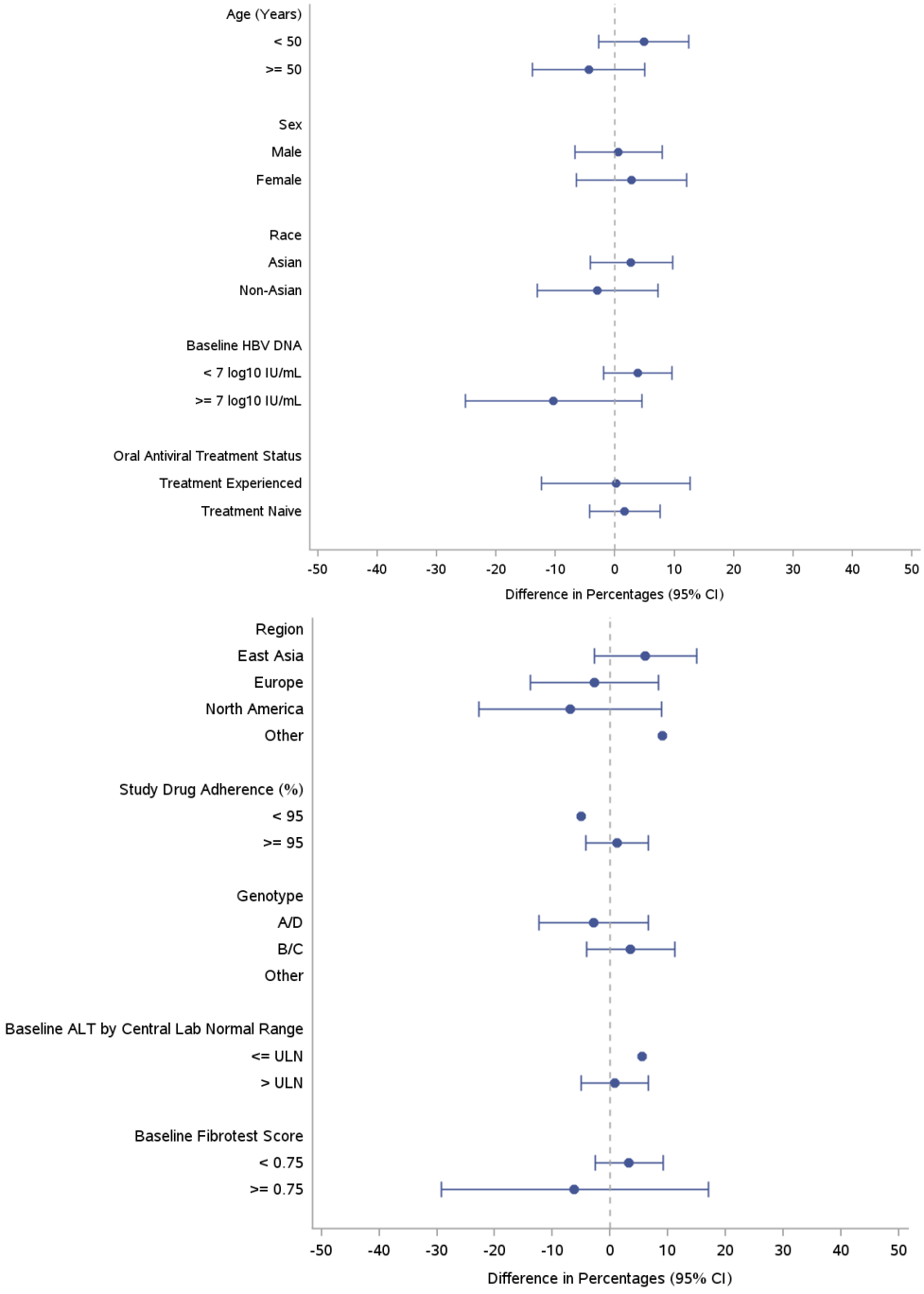
表 2.7.6.29 - 7　GS-US-320-0108 試験：サブグループ別のWeek 48 時点の血漿中HBV-DNA量が 29 IU/mL未満の被験者の割合、M = F解析（最大の解析対象集団）

	TAF 25 mg (N = 285)	TDF 300 mg (N = 140)	TAF 25 mg vs TDF 300 mg Prop Diff (95% CI)[a]
Age (years)			
< 50	171/176 (97.2%)	64/69 (92.8%)	4.9% (−2.7% to 12.4%)
≥ 50	97/109 (89.0%)	66/71 (93.0%)	−4.4% (−13.9% to 5.0%)
Sex			
Male	162/173 (93.6%)	80/86 (93.0%)	0.6% (−6.7% to 7.9%)
Female	106/112 (94.6%)	50/54 (92.6%)	2.8% (−6.5% to 12.0%)
Race			
Asian	192/205 (93.7%)	92/101 (91.1%)	2.7% (−4.2% to 9.7%)
Non-Asian	76/80 (95.0%)	38/39 (97.4%)	−3.0% (−13.1% to 7.2%)
Baseline HBV DNA[b]			
< 7 $\log_{10}$ IU/mL	221/230 (96.1%)	107/116 (92.2%)	3.8% (−1.9% to 9.6%)
≥ 7 $\log_{10}$ IU/mL	47/55 (85.5%)	23/24 (95.8%)	−10.4% (−25.2% to 4.5%)
Oral Antiviral Treatment Status			
Treatment Experienced	56/60 (93.3%)	28/30 (93.3%)	0.2% (−12.4% to 12.7%)
Treatment Naive	212/225 (94.2%)	102/110 (92.7%)	1.6% (−4.3% to 7.6%)
Region			
East Asia	110/114 (96.5%)	58/64 (90.6%)	6.1% (−2.8% to 15.0%)
Europe	69/73 (94.5%)	35/36 (97.2%)	−2.7% (−13.8% to 8.4%)
North America	46/53 (86.8%)	28/30 (93.3%)	−6.9% (−22.8% to 8.9%)
Other	43/45 (95.6%)	9/10 (90.0%)	9.0% (NC)
Study Drug Adherence (%)[c]			
< 95	3/4 (75.0%)	5/6 (83.3%)	−5.0% (NC)
≥ 95	265/281 (94.3%)	125/134 (93.3%)	1.2% (−4.2% to 6.6%)
Genotype			
A/D	98/105 (93.3%)	46/48 (95.8%)	−2.9% (−12.3% to 6.6%)
B/C	165/175 (94.3%)	79/87 (90.8%)	3.5% (−4.1% to 11.2%)
Other	5/5 (100.0%)	5/5 (100.0%)	NC (NC)
Baseline ALT by Central Lab Normal Range			
≤ ULN	46/49 (93.9%)	17/19 (89.5%)	5.5% (NC)
> ULN	222/236 (94.1%)	113/121 (93.4%)	0.8% (−5.0% to 6.6%)

	TAF 25 mg (N = 285)	TDF 300 mg (N = 140)	TAF 25 mg vs TDF 300 mg Prop Diff (95% CI)[a]
Baseline FibroTest Score			
< 0.75	237/249 (95.2%)	110/119 (92.4%)	3.2% (−2.6% to 9.1%)
≥ 0.75	27/31 (87.1%)	19/20 (95.0%)	−6.2% (−29.3% to 17.0%)

NC = not calculable; Prop Diff = difference in proportions
The Week 48 window was between Days 322 and 363 (inclusive).
Refer to Section 15.1, Table 1 for region categorization information.
a 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 strata (if not the subgroup factor).
b For this subgroup analysis, 2-level baseline HBV DNA categories (< 7 $\log_{10}$ IU/mL and ≥ 7 $\log_{10}$ IU/mL) were used.
c Study drug adherence subgroups analysis was based on the adherence up to Week 48 visit for active study drug.
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 9-7

図 2.7.6.29 - 5　GS-US-320-0108 試験：HBV-DNA量が 29 IU/mL未満の被験者の割合の治療間差のフォレストプロット（最大の解析対象集団）



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 strata (if not the subgroup factor).
The 95% CIs of the difference in response rates were not provided for some subgroups since they were not calculable.
For this subgroup analysis, 2-level baseline HBV DNA categories (< 7 $\log_{10}$ IU/mL and ≥ 7 $\log_{10}$ IU/mL) were used.
Relative to the vertical line at 0, differences on the right favor the TAF group and differences on the left favor the TDF group.
Data Extracted: Snapshot 01OCT2015
Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure 9-5

29.3 薬物動態の結果

PK サブスタディで TAF 25 mg を投与した 1 例及び TDF 300 mg を投与した 2 例について、各被験者の定常状態における TAF 及び TFV の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の範囲内であった。

PK の評価が可能であった TAF 25 mg 投与例 1 例の全身循環中 TFV 曝露量（AUC_{tau}）の平均値は、PK が評価可能であった TDF 300 mg 投与例 2 例より 86.64%低かった。PK サブスタディの被験者数が少なかったためにデータは限定的であるが、結果は TAF の proof-of-concept 試験（GS-US-320-0101 試験）と一致した。

29.4 安全性の結果

29.4.1　曝露状況

試験治療に対する曝露期間の中央値は、両投与群とも 56.1 週であった。

29.4.2　有害事象

有害事象の全体的な要約を投与群別に表 2.7.6.29 - 8 に示す。

各投与群で同様の割合の被験者に有害事象が発現した（TAF 群 73.7%、210 例；TDF 群 70.7%、99 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、TAF 群の 13.7%（39 例）及び TDF 群の 18.6%（26 例）に発現した。

投与期間中に死亡した被験者はいなかった。肝細胞癌（HCC）による死亡が、TDF 群の 1 例に治験薬中止 9 日後の Day 392 に発現した。

各投与群で重篤な有害事象が発現した被験者の割合は同様であった（TAF 群 4.9%、14 例；TDF 群 6.4%、9 例）が、それらの重篤な有害事象のうち、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。各投与群で同様の割合の被験者に Grade 3 の有害事象が発現した（TAF 4.2%、12 例；TDF 4.3%、6 例）が、Grade 4 の有害事象が発現した被験者はいなかった。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された Grade 3 の有害事象は、TAF 群の 1.1%（3 例）及び TDF 群の 0.7%（1 例）に発現した。

すべての試験治療下で発現した有害事象（TEAE）及び治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたすべての TEAE を、それぞれ表 2.7.6.29 - 17 及び表 2.7.6.29 - 18 に示す。

表 2.7.6.29 - 8　GS-US-320-0108 試験：試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の要約（安全性解析対象集団）

	TAF 25 mg (N = 285)	TDF 300 mg (N = 140)
Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event	210 (73.7%)	99 (70.7%)
Subjects Experiencing Any Grade 2, 3, or 4 Treatment-Emergent Adverse Event	75 (26.3%)	41 (29.3%)
Subjects Experiencing Any Grade 3 or 4 Treatment-Emergent Adverse Event	12 (4.2%)	6 (4.3%)
Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Study-Drug-Related Adverse Event	39 (13.7%)	26 (18.6%)
Subjects Experiencing Any Grade 2, 3, or 4 Treatment-Emergent Study-Drug-Related Adverse Event	14 (4.9%)	9 (6.4%)
Subjects Experiencing Any Grade 3 or 4 Treatment-Emergent Study-Drug-Related Adverse Event	3 (1.1%)	1 (0.7%)
Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Serious Adverse Event	14 (4.9%)	9 (6.4%)
Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Study Drug-Related Serious Adverse Event	0	0
Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event Leading to Premature Study Drugs Discontinuation	3 (1.1%)	2 (1.4%)
Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event Leading to Dose Modification or Study Drug Interruption	4 (1.4%)	2 (1.4%)
Subjects who had Treatment-Emergent Death	0	0

Adverse events were mapped according to MedDRA Version 18.
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 11-2

比較的よくみられた有害事象

いずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.29 - 9 に示す。

各投与群で最も高頻度に報告された有害事象は以下のとおりであった。

- TAF 群－頭痛（14.0%、40 例）、上気道感染（12.3%、35 例）及び鼻咽頭炎（10.5%、30 例）
- TDF 群－鼻咽頭炎（10.7%、15 例）、頭痛（10.0%、14 例）、関節痛及び上気道感染（各 7.1%、10 例）

有害事象の発現率及び種類は 2 投与群で類似していた。

表 2.7.6.29 - 9　GS-US-320-0108 試験：いずれかの投与群で被験者の 5%以上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 = 285)	TDF 300 mg (N = 140)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event		210 (73.7%)	99 (70.7%)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	68 (23.9%)	27 (19.3%)
Nausea	悪心	15 (5.3%)	9 (6.4%)
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	45 (15.8%)	18 (12.9%)
Fatigue	疲労	16 (5.6%)	9 (6.4%)
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	99 (34.7%)	45 (32.1%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	30 (10.5%)	15 (10.7%)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	35 (12.3%)	10 (7.1%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	55 (19.3%)	30 (21.4%)
Arthralgia	関節痛	11 (3.9%)	10 (7.1%)
Back Pain	背部痛	14 (4.9%)	7 (5.0%)
Nervous System Disorders	神経系障害	60 (21.1%)	23 (16.4%)
Headache	頭痛	40 (14.0%)	14 (10.0%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 (12.6%)	12 (8.6%)
Cough	咳嗽	18 (6.3%)	8 (5.7%)

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: m5.3.5.1.1 CSR Table 11-3

治験薬と関連ありと判断された有害事象

いずれかの投与群で被験者の 1%以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象の要約を表 2.7.6.29 - 10 に示す。

各投与群で最も高頻度に報告された治験薬と関連ありの有害事象は以下のとおりであった。

- TAF 群－腹部膨満及び頭痛（各 1.8%、5 例）並びに疲労及び悪心（各 1.4%、4 例）
- TDF 群－悪心（5.0%、7 例）及び疲労（2.9%、4 例）並びに関節痛、食欲減退及び頭痛（各 2.1%、3 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のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。治験薬と関連ありと判断された Grade 3 の有害事象を発現した被験者はごくわずかで（TAF 群 1.1%、3 例; TDF 群 0.7%、1 例）、Grade 4 の有害事象を発現した被験者はいなかった。

表 2.7.6.29 - 10　GS-US-320-0108 試験 : いずれかの投与群で被験者の 1%以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象（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 = 285)	TDF 300 mg (N = 140)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Study-Drug-Related Adverse Event		39 (13.7%)	26 (18.6%)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	17 (6.0%)	10 (7.1%)
Nausea	悪心	4 (1.4%)	7 (5.0%)
Abdominal Distension	腹部膨満	5 (1.8%)	0
Dyspepsia	消化不良	2 (0.7%)	2 (1.4%)
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (2.1%)	6 (4.3%)
Fatigue	疲労	4 (1.4%)	4 (2.9%)
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	0	3 (2.1%)
Decreased Appetite	食欲減退	0	3 (2.1%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	13 (4.6%)	6 (4.3%)
Arthralgia	関節痛	3 (1.1%)	3 (2.1%)
Osteopenia	骨減少症	1 (0.4%)	2 (1.4%)
Nervous System Disorders	神経系障害	9 (3.2%)	6 (4.3%)
Headache	頭痛	5 (1.8%)	3 (2.1%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.4%)	2 (1.4%)
Psychiatric Disorders	精神障害	3 (1.1%)	2 (1.4%)
Insomnia	不眠症	3 (1.1%)	2 (1.4%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (2.8%)	1 (0.7%)
Pruritus	そう痒症	3 (1.1%)	1 (0.7%)

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: m5.3.5.1.1 CSR Table 11-4

骨に関する安全性

骨折イベントはまれで、TAF 群の 3 例（1.1%）に発現し、TDF 群の被験者には認められなかった。すべての骨折が治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され、治験薬の中止に至ったものはなかった。報告された骨折のうち 2 件は既知の外傷に関連したものであり、残りの 1 件は、47 歳のアジア人男性で報告された、コンピュータ断層撮影（CT）スキャンで偶然特定された脊椎圧迫骨折であった。骨関連イベント全体の発現率は、投与群間で同程度であった（TAF 群 6.0%、17 例；TDF 群 4.3%、6 例）。

TAF の TDF に対する非劣性が確立されたため、安全性に関する重要な副次評価項目について多重性の調整を実施した。寛骨の BMD 及び脊椎の BMD のベースラインからの変化率はそれぞれ、α を制御した第一及び第二の重要な安全性評価項目であった。寛骨及び脊椎の BMD のベースラインからの変化率を表 2.7.6.29 - 11、図 2.7.6.29 - 6 及び図 2.7.6.29 - 7 に示す。Fallback 法を用いた統計解析法により、調整済み α（先行する検定結果に依存）を用いて有意性を確認した。α を制御して検定した第一及び第二の重要な安全性評価項目である寛骨及び脊椎の BMD のベースラインからの平均低下率は、TAF 群の方が TDF 群より小さかった（Week 24 及び 48 での 2 群間の差：$p < 0.001$）。Week 48 時点の BMD のベースラインからの平均（SD）低下率は以下のとおりであった。

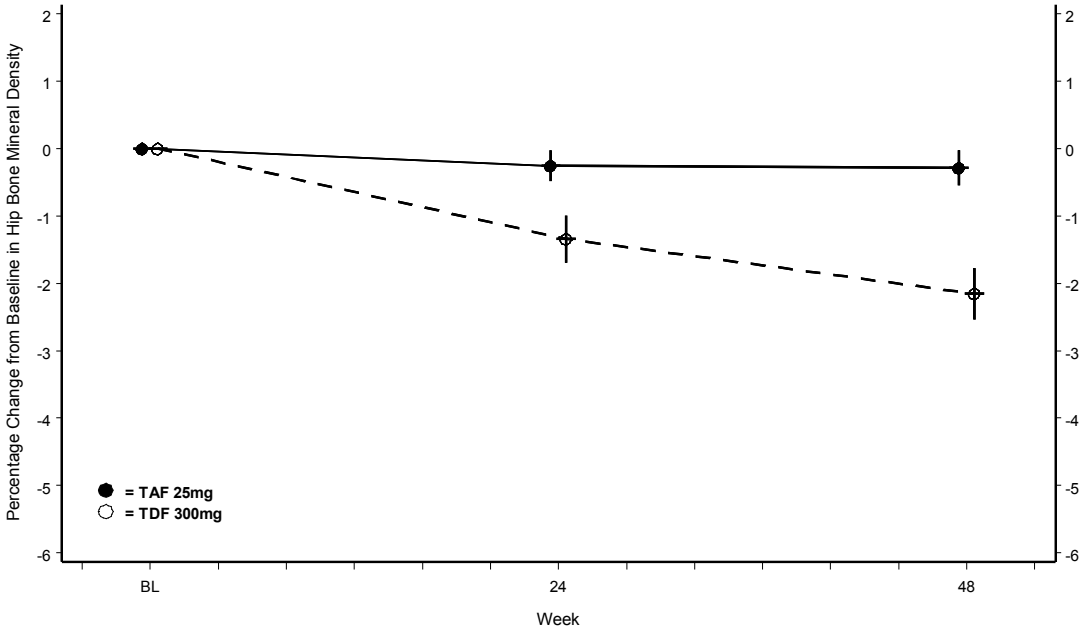
- 寛骨：TAF 群−0.288%（2.1448%）；TDF 群−2.156%（2.1672%）
- 脊椎：TAF 群−0.876%（2.8558%）；TDF 群−2.514%（3.3558%）

表 2.7.6.29 - 11 GS-US-320-0108 試験：Week 24 及び 48 時点の寛骨及び脊椎のBMDのベースラインからの変化率（観測値）（寛骨及び脊椎DXA解析対象集団）

	TAF 25 mg	TDF 300 mg	TAF 25 mg vs TDF 300 mg[a]	
			P-Value	Diff in LSM (95% CI)
Hip BMD[b]	**(N = 283)**	**(N = 140)**		
Baseline (g/cm^2)				
N	283	140	0.34	0.015 (−0.016 to 0.046)
Mean (SD)	0.953 (0.1555)	0.938 (0.1438)		
% Change at Week 24				
N	277	132	< 0.001	1.086 (0.687 to 1.486)
Mean (SD)	−0.257 (1.8861)	−1.344 (1.9945)		
% Change at Week 48				
N	270	133	< 0.001	1.868 (1.420 to 2.317)
Mean (SD)	−0.288 (2.1448)	−2.156 (2.1672)		
Spine BMD[c]	**(N = 284)**	**(N = 140)**		
Baseline (g/cm^2)				
N	284	140	0.38	0.017 (−0.021 to 0.055)
Mean (SD)	1.050 (0.1897)	1.033 (0.1840)		
% Change at Week 24				
N	279	134	< 0.001	1.154 (0.594 to 1.713)
Mean (SD)	−1.113 (2.5845)	−2.267 (2.9502)		
% Change at Week 48				
N	271	133	< 0.001	1.638 (1.007 to 2.268)
Mean (SD)	−0.876 (2.8558)	−2.514 (3.3558)		

Diff = difference; LSM = least-squares mean
% Change = Change from baseline at a postbaseline visit/baseline × 100%.
a P-values, difference in least squares means, 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: m5.3.5.1.1 CSR Table 11-5

図 2.7.6.29 - 6　GS-US-320-0108 試験：各来院時の寛骨BMDのベースラインからの平均変化率（95% CI）（観測値）（寛骨DXA解析対象集団）



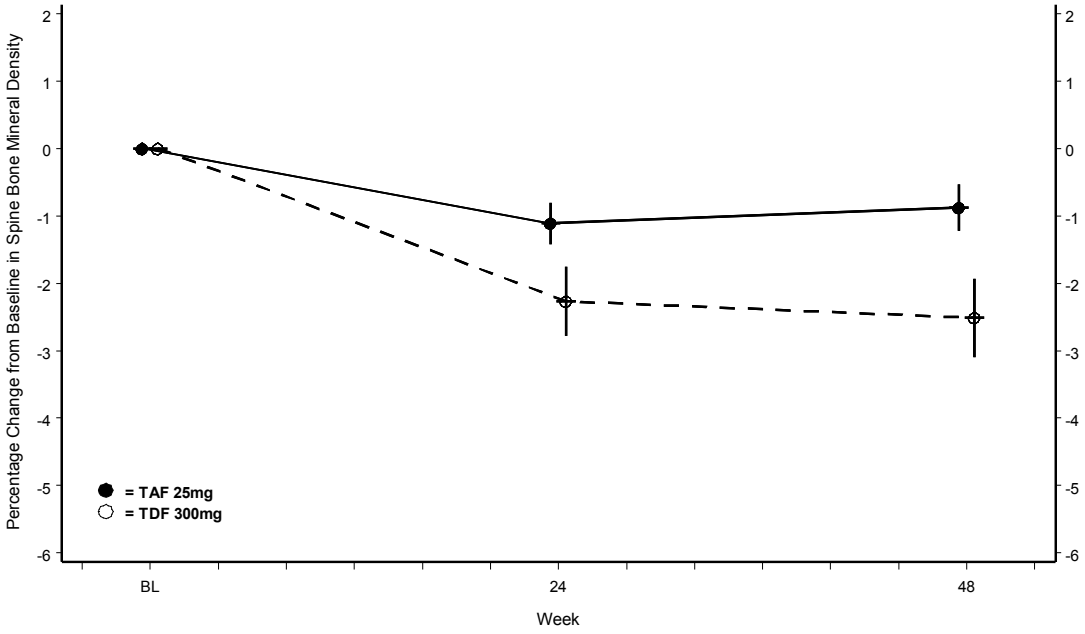
TAF 25mg (n=):	283	277	270
TDF 300mg (n=):	140	132	133

BL = Baseline.
Only subjects with nonmissing hip BMD for the baseline visit were included in hip DXA analysis set.

Data Extracted: Snapshot 01OCT2015
Source: .../s3200108/wk_48/version2/prog/t-dexa.sas v9.2 Output file: g-dexa-pchgbl-hip-bmd-mn.out 10NOV2015:14:26

Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure 11-1

図 2.7.6.29 - 7　GS-US-320-0108 試験：各来院時の脊椎BMDのベースラインからの平均変化率（95% CI）（観測値）（脊椎DXA解析対象集団）



TAF 25mg (n=):	284	279	271
TDF 300mg (n=):	140	134	133

BL = Baseline.
Only subjects with nonmissing spine BMD for the baseline visit were included in spine DXA analysis set.

Data Extracted: Snapshot 01OCT2015
Source: .../s3200108/wk_48/version2/prog/t-dexa.sas v9.2 Output file: g-dexa-pchgbl-spine-bmd-mn.out 10NOV2015:14:26

Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure 11-2

寛骨及び脊椎の BMD の変化率の分布を表 2.7.6.29 - 12 に示す。寛骨及び脊椎の BMD のベースラインからの変化率の分布における投与群間差もまた統計学的に有意であった（Week 24 及び 48：$p < 0.001$）。Week 48 では、寛骨の BMD のベースラインからの低下率が 7%超であった被験者の割合（TAF 群 0.4%；TDF 群 1.5%）及び脊椎の BMD のベースラインからの低下率が 5%超であった被験者の割合（TAF 群 8.5%；TDF 群 22.6%）は、いずれも TAF 群の方が TDF 群より低かった。Week 48 で BMD の低下が認められなかった被験者の割合は、寛骨（TAF 群 44.4%；TDF 群 16.5%）についても及び脊椎（TAF 群 34.3%；TDF 群 20.4%）についても TAF 群の方が TDF 群より高かった。

表 2.7.6.29 - 12 GS-US-320-0108 試験：Week 48 時点の寛骨及び脊椎のBMDの変化率（寛骨及び脊椎DXA解析対象集団）

	TAF 25 mg	TDF 300 mg	TAF 25 mg vs TDF 300 mg P-Value[a]
Hip BMD[b]	**(N = 283)**	**(N = 140)**	
Percentage Change (%) at Week 48			< 0.001
> 7% Decrease	1/270 (0.4%)	2/133 (1.5%)	
> 5% to ≤ 7% Decrease	2/270 (0.7%)	7/133 (5.3%)	
> 3% to ≤ 5% Decrease	24/270 (8.9%)	35/133 (26.3%)	
> 1% to ≤ 3% Decrease	67/270 (24.8%)	45/133 (33.8%)	
> 0 to ≤ 1% Decrease	56/270 (20.7%)	22/133 (16.5%)	
0 to ≤ 1% Increase	50/270 (18.5%)	14/133 (10.5%)	
> 1% to ≤ 3% Increase	54/270 (20.0%)	8/133 (6.0%)	
> 3% to ≤ 5% Increase	14/270 (5.2%)	0/133	
> 5% to ≤ 7% Increase	2/270 (0.7%)	0/133	
> 7% Increase	0/270	0/133	
Spine BMD[c]	**(N = 284)**	**(N = 140)**	
Percentage Change (%) at Week 48			< 0.001
> 7% Decrease	2/271 (0.7%)	17/133 (12.8%)	
> 5% to ≤ 7% Decrease	21/271 (7.7%)	13/133 (9.8%)	
> 3% to ≤ 5% Decrease	37/271 (13.7%)	22/133 (16.5%)	
> 1% to ≤ 3% Decrease	67/271 (24.7%)	36/133 (27.1%)	
> 0 to ≤ 1% Decrease	51/271 (18.8%)	18/133 (13.5%)	
0 to ≤ 1% Increase	33/271 (12.2%)	9/133 (6.8%)	
> 1% to ≤ 3% Increase	37/271 (13.7%)	13/133 (9.8%)	
> 3% to ≤ 5% Increase	16/271 (5.9%)	5/133 (3.8%)	
> 5% to ≤ 7% Increase	5/271 (1.8%)	0/133	
> 7% Increase	2/271 (0.7%)	0/133	

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: m5.3.5.1.1 CSR Table 11-6

TAF 群では TDF 群と比較して骨代謝マーカーの変化の程度が小さく、48 週間の投与期間を通じて TAF 群でみられた BMD の低下が TDF 群より少なかったことと一致した。

骨関連の臨床検査パラメータのベースラインからの変化量を表 2.7.6.29 - 13 に示す。TAF 群では、骨吸収バイオマーカーである CTX 及び骨形成バイオマーカーである P1NP 及び bsAP のベースラインからの低下率（中央値）が小さかったことに示されるように、骨代謝への影響は限定的であり、骨形成バイオマーカーである OC についてはベースラインからの著しい変化は認められなかった。一方、TDF 群では、4 つのパラメータのすべてでベースラインからの変化率（中央値）で上昇が認められた。4 つのパラメータのすべてについて、ベースラインからの変化率（中央値）は TAF 群が TDF 群と比較して少なかった（Week 24 及び 48 での 2 群間の差：$p < 0.001$）。2 投与群間で PTH のベースラインからの上昇率（中央値）に差は認められなかった。5 つのパラメータすべてについて、ベースライン値（中央値）は両投与群で同程度であった。Week 48 時点での骨関連の臨床検査パラメータのベースラインからの変化率の中央値（Q1、Q3）は以下のとおりであった。

- CTX: TAF −4.8% (−23.7%, 13.2%), TDF 32.1% (1.7%, 78.3%)
- P1NP: TAF −6.35% (−20.66%, 12.49%), TDF 19.52% (1.10%, 59.34%)
- bsAP: TAF −10.65% (−21.33%, 1.04%), TDF 13.41% (−6.30%, 31.97%)
- OC: TAF 0.03% (−11.90%, 12.94%), TDF 20.84% (2.46%, 49.76%)
- PTH: TAF 13.0% (−7.9%, 53.3%), TDF 23.9% (−3.9%, 64.3%)

表 2.7.6.29 - 13 GS-US-320-0108 試験 : Week 24 及び 48 時点の骨に関する臨床検査のパラメータ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 = 285)				TDF 300 mg (N = 140)				
	N	Mean (SD)	Median	Q1, Q3	N	Mean (SD)	Median	Q1, Q3	P-Value[a]
CTX (ng/mL)[b]									
Baseline	283	0.4 (0.22)	0.4	0.3, 0.5	140	0.4 (0.20)	0.4	0.3, 0.5	0.35
% Change at Week 24	277	5.0 (40.71)	−3.4	−18.8, 20.0	133	44.0 (55.07)	35.9	7.0, 60.6	< 0.001
% Change at Week 48	273	1.8 (43.20)	−4.8	−23.7, 13.2	135	46.8 (68.22)	32.1	1.7, 78.3	< 0.001
P1NP (ng/mL)									
Baseline	285	55.85 (24.934)	50.93	39.94, 66.43	140	56.15 (24.693)	50.49	40.02, 67.29	0.83
% Change at Week 24	280	0.97 (29.942)	−3.53	−17.36, 13.90	133	33.06 (42.333)	23.13	2.48, 54.07	< 0.001
% Change at Week 48	275	−3.41 (25.910)	−6.35	−20.66, 12.49	135	28.96 (41.347)	19.52	1.10, 59.34	< 0.001
bsAP (μg/L)									
Baseline	285	16.66 (6.624)	15.18	12.38, 19.50	140	16.95 (7.097)	15.66	12.45, 19.39	0.74
% Change at Week 24	280	−1.88 (30.668)	−5.02	−14.77, 7.17	132	21.47 (26.542)	18.95	6.44, 35.87	< 0.001
% Change at Week 48	275	−8.57 (25.810)	−10.65	−21.33, 1.04	135	13.83 (28.573)	13.41	−6.30, 31.97	< 0.001
OC (ng/mL)									
Baseline	284	19.80 (7.960)	18.26	14.47, 23.33	140	20.01 (6.960)	18.65	15.06, 23.55	0.48
% Change at Week 24	279	2.46 (20.756)	2.26	−10.85, 12.38	132	21.20 (32.480)	15.86	3.09, 35.38	< 0.001
% Change at Week 48	264	0.91 (21.894)	0.03	−11.90, 12.94	132	25.82 (35.693)	20.84	2.46, 49.76	< 0.001
PTH (pg/mL)									
Baseline	283	42.6 (20.70)	39.2	28.8, 50.4	140	44.1 (18.98)	40.2	30.6, 55.8	0.30
% Change at Week 24	278	26.0 (54.24)	16.1	−4.0, 44.9	133	30.5 (48.88)	26.0	−3.8, 56.5	0.24
% Change at Week 48	273	27.3 (57.03)	13.0	−7.9, 53.3	134	35.0 (60.16)	23.9	−3.9, 64.3	0.12

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.

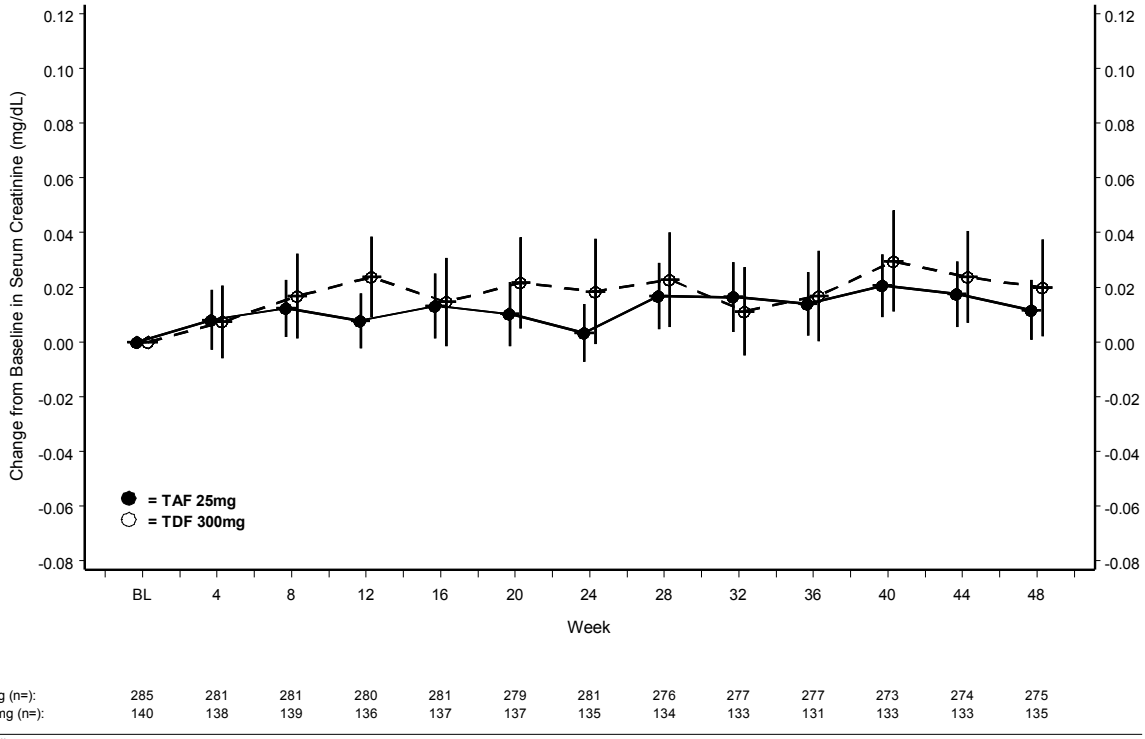
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 11-7

腎に関する安全性

腎関連の重篤な有害事象又は治験薬の中止に至る有害事象が発現した被験者はいなかった。ファンコニー症候群をはじめとする近位腎尿細管機能障害の有害事象が発現した被験者はなく、腎不全又は急性腎不全が発現した被験者もいなかった。

Week 48 時点の血清クレアチニンのベースラインからの変化量は、本試験の α を制御した第三の重要な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平均増加量は少なく、投与群間で有意差は認められなかった（図 2.7.6.29 - 8）。Week 48 時点のベースラインからの平均（SD）変化量は、TAF 群が 0.012（0.0913）mg/dL、TDF 群が 0.020（0.1030）mg/dL であった（p = 0.32）。

図 2.7.6.29 - 8　GS-US-320-0108 試験：各来院時の血清クレアチニン（mg/dL）のベースラインからの平均変化量（95% CI）（観測値）（安全性解析対象集団）



	BL	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
TAF 25mg (n=):	285	281	281	280	281	279	281	276	277	277	273	274	275
TDF 300mg (n=):	140	138	139	136	137	137	135	134	133	131	133	133	135

BL = Baseline.
Data Extracted: Snapshot 01OCT2015
Source: .../s3200108/wk_48/version2/prog/t-lb-creat.sas v9.2 Output file: g-lb-creat-mn.out 24NOV2015:13:15

Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure 11-3

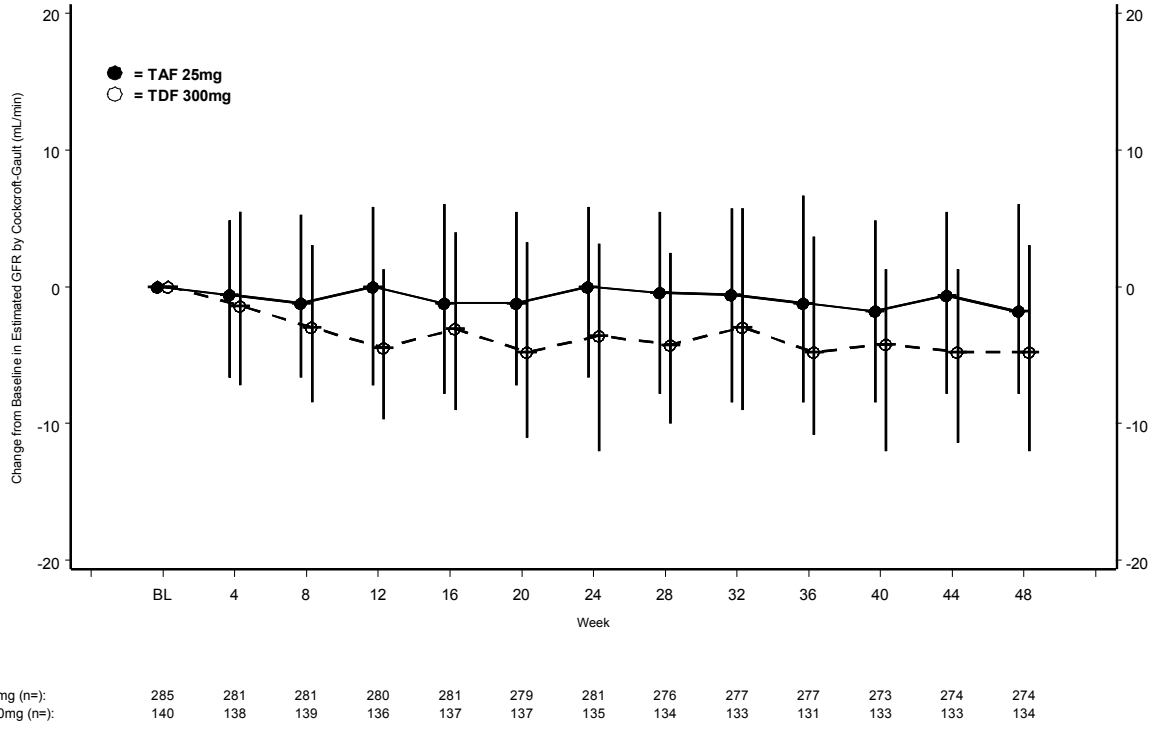
$eGFR_{CG}$ のベースラインからの変化量を表 2.7.6.29 - 14 及び図 2.7.6.29 - 9 に示す。$eGFR_{CG}$ のベースラインからの低下量（中央値）は、TAF 群の方が TDF 群より少なかった。Week 48 時点のベースラインからの変化量の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群が−1.8（−7.8、6.0）mL/min、TDF 群が−4.8（−12.0、3.0）mL/min であった（p = 0.004）。

表 2.7.6.29 - 14　GS-US-320-0108 試験：Week 48 時点の$eGFR_{CG}$（mL/min）のベースラインからの変化量の中央値（Q1、Q3）（安全性解析対象集団）

	TAF 25 mg (N = 285)			TDF 300 mg (N = 140)			
	N	Median	Q1, Q3	N	Median	Q1, Q3	P-Value[a]
$eGFR_{CG}$ (mL/min)							
Baseline	285	99.6	86.4, 120.6	140	98.4	83.2, 112.2	0.13
Change at Week 24	281	0.0	−6.6, 5.8	135	−3.6	−12.0, 3.1	0.004
Change at Week 48	274	−1.8	−7.8, 6.0	134	−4.8	−12.0, 3.0	0.004
$eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ creatinine}$ (mL/min/1.73 m^2)							
Baseline	285	100.9	90.5, 109.6	140	97.2	88.0, 106.8	0.041
Change at Week 24	281	−0.7	−4.6, 3.4	135	−1.7	−7.0, 2.2	0.080
Change at Week 48	275	−1.5	−5.6, 3.1	135	−2.1	−6.1, 2.6	0.50

Change = Change from baseline.
a　P-values were from the 2-sided Wilcoxon rank sum test to compare the 2 treatment groups.
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 11-8

図 2.7.6.29 - 9　GS-US-320-0108 試験：各来院時の$eGFR_{CG}$（mL/min）のベースラインからの変化量の中央値（Q1、Q3）（安全性解析対象集団）



Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure 11-4

本試験では、二重盲検期間の Week 48 のデータカットオフ日までの試験治療下で発現した尿検査（ディップスティック法）による蛋白尿は、α を制御した第四の重要な安全性評価項目であった。Week 48 時点の血清クレアチニンのベースラインからの変化量に有意差が認められなかったため（α を調整した第三の重要な安全性評価項目）、試験治療下で発現した蛋白尿について正式な統計学的検定は実施しなかった。試験期間中にディップスティック法による Grade 1 以上の蛋白尿が少なくとも 1 回記録された被験者の割合は各群で同程度で［TAF 群 19.1%（54/282 例）; TDF 群 18.6%（26/140 例）］、事象の大半は Grade 1 であった（TAF 群 51/54 例 ; TDF 群 23/26 例）。

腎機能バイオマーカーのベースラインからの変化率を表 2.7.6.29 - 15 に示す。

Week 48 時点の蛋白尿の 2 種類の定量的マーカーである UPCR 及び UACR のベースラインからの変化率（中央値）について、2 投与群間に有意差は認められなかった。

近位尿細管機能障害のマーカーである尿中 RBP／クレアチニン比及び尿中 β2 ミクログロブリン／クレアチニン比のベースラインからの上昇率（中央値）が、TAF 群では TDF 群と比較して低かったことから（Week 24 及び 48 時点の 2 群間の差 : $p < 0.001$）、TAF が近位腎尿細管機能に及ぼす影響は TDF と比較して少ないと考えられた。Week 48 時点で、近位腎尿細管機能に関する別の腎バイオマーカーである FEUA 及び腎のリン処理能の指標（TmP/GFR 及び $FEPO_4$）のベースラインからの変化量について群間差は認められなかった。

表 2.7.6.29 - 15　GS-US-320-0108 試験：Week 48 時点の腎機能バイオマーカー／尿中クレアチニン比（安全性解析対象集団）

Parameter	Median Percentage Change (%) (Q1, Q3)		P-Value[a]
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	
UPCR (mg/g)	5.5 (−30.8, 48.3)	21.3 (−19.5, 79.3)	0.062
UACR (mg/g)	0.5 (−27.9, 37.5)	7.0 (−25.9, 39.1)	0.42
Urine RBP to Creatinine Ratio (µg/g)	0.5 (−21.7, 30.2)	26.3 (−9.6, 87.8)	< 0.001
Urine Beta-2-microglobulin to Creatinine Ratio (µg/g)	1.1 (−32.2, 35.6)	35.9 (−3.7, 206.0)	< 0.001

Change = Change from baseline; % 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: m5.3.5.1.1 CSR Table 11-9

眼に関する安全性

眼科学的サブスタディの被験者で、中央検査機関による眼底写真の評価の結果、ぶどう膜炎と一致する眼底検査所見が認められた被験者はいなかった。

眼障害の有害事象の発現率は両投与群で同程度であった（TAF 群 4.6%、13 例 ; TDF 群 5.7%、8 例）。TAF 群の 1 例に、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された眼障害の有害事象（霧

視）が発現した。眼障害の器官別大分類（SOC）に分類されたすべての有害事象は非重篤であり、治験薬の中止に至ったものはなかった。

ぶどう膜炎の可能性が示唆される基本語を特定した事象一覧に含まれる有害事象は、TAF 群の 5 例（1.8%）及び TDF 群の 2 例（1.4%）に発現した。最も多くみられたぶどう膜炎の可能性がある有害事象は霧視であった（TAF 群 1.4%、4 例；TDF 群 0 例）。Grade 2 と判定された TDF 群の 1 件の視力低下を除き、ぶどう膜炎の可能性があるすべての有害事象は Grade 1 であった。ぶどう膜炎の可能性のあるすべての有害事象は非重篤であり、治験薬の中止に至ったものはなかった。臨床的に、これらの有害事象のいずれも実際にはぶどう膜炎の臨床例ではないと考えられた。

29.4.3　死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

1)　死亡

本試験中に発現した 1 件の死亡に関する叙述を 29.6.2 項に示す。

治験薬投与中に死亡は発現しなかった。TDF 群の 1 例が治験薬投与中止 9 日後の Day 392 に肝細胞癌により死亡した。当該被験者はベースライン時に初めて代償性肝硬変と診断された。肝細胞癌は Grade 3 の重篤な有害事象として報告され、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

2)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を発現した被験者の割合は各群間で類似していた（TAF 群 4.9%、14 例；TDF 群 6.4%、9 例）。重篤な有害事象のうち治験担当医師により治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。

2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象は肝細胞癌（TAF 群 0.4%、1 例；TDF 群 2.1%、3 例）、尿管結石（TAF 群 0.7%、2 例；TDF 群 0 例）及び蜂巣炎（TAF 群 0 例；TDF 群 1.4%、2 例）のみであった。

重篤な有害事象を発現した被験者に関する叙述は 29.6.2 項に示す。

3)　その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.6.29 - 16 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各群で同様であった（TAF 群 1.1%、3 例；TDF 群 1.4%、2 例）。TDF 群の 1 例は肝細胞癌のため Day 383 に治験薬の投与を中止し、9 日後に死亡した。治験薬の投与を中止した TDF 群の別の 1 例及び TAF 群の 3 例について以下に記述する。

- 被験者番号　063*　（TAF 群）は、6[redacted]歳のアジア人男性で、ベースライン時のスクリーニングで Grade 3 のアミラーゼを認めたが、投与中にアミラーゼが上昇し（Grade 4）、Grade 3 の非重篤の有害事象として報告され Day 295 に治験薬の投与を中止した。本事象は治験薬の投与中止 14 日後に回復した。
- 被験者番号　064*　（TAF 群）は 4[redacted]歳のアジア人女性で、Grade 2 のそう痒症及び Grade 1 の斑状丘疹状皮疹（maculopapular rash）の非重篤な有害事象のため Day 11 に治験薬の投

与を中止した。本被験者にはセフロキシム アキセチルが投与された。両事象とも、治験薬投与中止 46 日後に回復した。

- 被験者番号 013* （TAF 群）は 5[redacted] 歳のアジア人男性で、Grade 1 の肝細胞癌の重篤な有害事象のため Day 268 に治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止後、本被験者は肝切除術を受けた。本事象は回復したと判断された（治験薬の投与中止 20 日後）。
- 被験者番号 021* （TDF 群）は 5[redacted] 歳のアジア人女性で、Grade 2 の肝細胞癌の重篤な有害事象のため Day 167 に治験薬の投与を中止した。本被験者はソラフェニブの投与を受けた。本事象は継続中であった。

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の割合は、各群で同様であった（TAF 群 1.4%、4 例；TDF 群 1.4%、2 例）。

表 2.7.6.29 - 16 GS-US-320-0108 試験：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）

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term[a,b,c]		**TAF 25 mg (N = 285)**	**TDF 300 mg (N = 140)**
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event Leading to Premature Study Drug Discontinuation		3 (1.1%)	2 (1.4%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (0.7%)
Anaemia	貧血	0	1 (0.7%)
Leukocytosis	白血球増加症	0	1 (0.7%)
Investigations	臨床検査	1 (0.4%)	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (0.4%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including 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）	1 (0.4%)	2 (1.4%)
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	1 (0.4%)	2 (1.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.7%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	1 (0.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.4%)	0
Pruritus	そう痒症	1 (0.4%)	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (0.4%)	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: m5.3.5.1.1 CSR Table 11-11

29.4.4　臨床検査値

臨床検査

血液学的及び血液生化学的パラメータについて、投与群内に臨床的に問題となるベースラインからの変化又は投与群間に臨床的に重要な中央値の差は認められず、また中央値は基準範囲内であった。

Grade 1 以上の臨床検査値異常

被験者の大半に少なくとも 1 つの臨床検査値異常が認められた（TAF 群 92.6%、261 例；TDF 群 87.1%、122 例）。臨床検査値異常の大半は Grade 1 又は 2 であった。

各群で同程度の割合の被験者に Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常が発現した（TAF 群 29.1%、82 例；TDF 群 21.4%、30 例）。Grade 3 又は 4 のアミラーゼ値上昇が報告された被験者の割合は、TAF 群の方が TDF 群より高かった（TAF 群 5.0%、14 例；TDF 群 2.1%、3 例）。TAF 群の 14 例中 3 例には、症候性の有害事象を伴う Grade 3 のアミラーゼ増加が発現した。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、すべての事象が回復し、治験薬の中止には至らなかった。

肝機能関連の臨床検査パラメータ

Grade 1 以上の肝機能関連の臨床検査値異常として、ALT 増加（TAF 群 13.5%、38 例；TDF 群 15.7%、22 例）、総ビリルビン増加（TAF 群 13.1%、37 例；TDF 群 6.4%、9 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（TAF 群 13.5%、38 例；TDF 群 15.0%、21 例）、アルカリホスファターゼ増加（TAF 群 2.1%、6 例；TDF 群 7.9%、11 例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加（TAF 群 5.3%、15 例；TDF 群 8.6%、12 例）及びアルブミン減少（TAF 群 0.7%、2 例；TDF 群 1.4%、2 例）が報告された。

肝機能関連の臨床検査値異常の大半は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の ALT 値異常及び Grade 3 又は 4 の AST 値異常が報告された被験者の割合は、両投与群で同程度であった（いずれのパラメータも TAF 群 2.8%、8 例；TDF 群 2.9%、4 例）。

Week 48 までを通じて、ALT 値上昇（血清 ALT 値がベースライン値の 2 倍超及び ULN の 10 倍超）が TAF 群の 5 例（1.8%）に認められた。うち 2 例では、ALT 値上昇は有害事象としても報告された。TDF 群の 1 例は ALT 増加の有害事象を発現したが、ALT 値上昇はベースラインの 2 倍超及び ULN の 10 倍超ではなかった。ALT フレア（ALT 値上昇がベースライン後の連続した 2 回の来院で確認され、随伴症状の有無は問わない）はまれであり、投与初期に TAF 群の 2 例（0.7%）から報告された。この 2 例の ALT フレアはともに有害事象としても報告された。

代謝関連の臨床検査パラメータ

Week 48 において、総コレステロール、直接 LDL、HDL、トリグリセリド及びブドウ糖についてベースラインからの変化率の中央値に統計学的に有意な群間差がみられた（$p < 0.001$）。Week 48 時点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 群が 0.2（0.0、0.06）及び TDF 群が 0.1（−0.2、0.4）であった（投与群間の差：$p = 0.016$）。

TAF 群の 3 例（1.1%）に Grade 3 の空腹時コレステロール値上昇が発現し、TDF 群では Grade 3 の空腹時コレステロール値上昇が発現した被験者はいなかった。TAF 群の 14 例（5.1%）に Grade 3 の空腹時 LDL 値上昇が発現し、TDF 群の 1 例（0.7%）に Grade 3 の空腹時 LDL 値上昇が発現した。

TAF 群の 4 例（1.4%）に Grade 3 の空腹時高血糖が発現し、TDF 群では Grade 3 の空腹時高血糖が発現した被験者はいなかった。

29.4.5 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

Week 48 時点の体重のベースラインからの変化量の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群が 0.7 (−0.9、2.1) kg 及び TDF 群が−1.0 (−3.0、0.5) kg であった。

TDF 群の 1 例は本試験中に妊娠した。被験者番号　073*　は治験薬の投与及び試験を中止し、その後治療的流産を実施した。

心電図に臨床的に問題となる変化はみられず、有害事象としての心電図異常は報告されなかった。

29.5 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% 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、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。
- 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。
- 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。
- 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 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：
  - ― 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 P1NP、bsAP 及び OC 並びに骨吸収マーカーである 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。
  - ― $eGFR_{CG}$ 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（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、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 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。

29.6 付録

29.6.1 TEAE

表 2.7.6.29 - 17 GS-US-320-0108 試験：すべてのTEAE（安全性解析対象集団）

		TAF 25 mg (N=285)	TDF 300 mg (N=140)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event		210 (73.7%)	99 (70.7%)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event by System Organ Class, High Level Term And Preferred Term			
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (1.1%)	4 (2.9%)
Anaemia deficiencies	欠乏性貧血	1 (0.4%)	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (0.4%)	0
Anaemias NEC	貧血 NEC	0	1 (0.7%)
Anaemia	貧血	0	1 (0.7%)
Bleeding tendencies	出血傾向	1 (0.4%)	0
Spontaneous haematoma	特発性血腫	1 (0.4%)	0
Leukocytoses NEC	白血球増加症 NEC	0	1 (0.7%)
Leukocytosis	白血球増加症	0	1 (0.7%)
Lymphatic system disorders NEC	リンパ系障害 NEC	0	1 (0.7%)
Lymphadenitis	リンパ節炎	0	1 (0.7%)
Neutropenias	好中球減少症	1 (0.4%)	0
Neutropenia	好中球減少症	1 (0.4%)	0
Spleen disorders	脾障害	0	1 (0.7%)
Splenomegaly	脾腫	0	1 (0.7%)
Thrombocytopenias	血小板減少症	0	1 (0.7%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	1 (0.7%)
Cardiac disorders	心臓障害	5 (1.8%)	5 (3.6%)
Cardiac signs and symptoms NEC	心徴候および症状 NEC	4 (1.4%)	1 (0.7%)
Palpitations	動悸	4 (1.4%)	1 (0.7%)
Ischaemic coronary artery disorders	虚血性冠動脈障害	0	2 (1.4%)
Angina pectoris	狭心症	0	1 (0.7%)
Angina unstable	不安定狭心症	0	1 (0.7%)
Myocardial disorders NEC	心筋障害 NEC	0	1 (0.7%)
Cardiomegaly	心拡大	0	1 (0.7%)
Pericardial disorders NEC	心膜障害 NEC	1 (0.4%)	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (0.4%)	0
Supraventricular arrhythmias	上室性不整脈	0	1 (0.7%)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	1 (0.7%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (0.7%)	2 (1.4%)
Ear disorders NEC	耳部障害 NEC	2 (0.7%)	0
Ear pain	耳痛	1 (0.4%)	0
Otorrhoea	耳漏	1 (0.4%)	0

		TAF 25 mg (N=285)	TDF 300 mg (N=140)
Hearing losses	難聴	0	1 (0.7%)
Deafness unilateral	片耳難聴	0	1 (0.7%)
Inner ear signs and symptoms	内耳徴候および症状	0	1 (0.7%)
Tinnitus	耳鳴	0	1 (0.7%)
Eye disorders	眼障害	13 (4.6%)	8 (5.7%)
Choroid and vitreous structural change, deposit and degeneration	脈絡膜および硝子体構造変化、沈着および変性	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Vitreous detachment	硝子体剥離	1 (0.4%)	0
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0	1 (0.7%)
Conjunctival infections, irritations and inflammations	結膜感染、刺激症状および炎症	0	1 (0.7%)
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	0	1 (0.7%)
Corneal infections, oedemas and inflammations	角膜感染、浮腫および炎症	0	1 (0.7%)
Punctate keratitis	点状角膜炎	0	1 (0.7%)
Corneal structural change, deposit and degeneration	角膜構造変化、沈着および変性	0	1 (0.7%)
Corneal opacity	角膜混濁	0	1 (0.7%)
Eyelid movement disorders	眼瞼運動障害	2 (0.7%)	0
Eyelid function disorder	眼瞼機能障害	1 (0.4%)	0
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	1 (0.4%)	0
Lacrimation disorders	流涙障害	3 (1.1%)	0
Dry eye	眼乾燥	2 (0.7%)	0
Lacrimation increased	流涙増加	1 (0.4%)	0
Lid, lash and lacrimal infections, irritations and inflammations	眼瞼、睫毛および涙腺感染、刺激症状および炎症	0	1 (0.7%)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0	1 (0.7%)
Lid, lash and lacrimal structural disorders	眼瞼、睫毛および涙腺構造異常	1 (0.4%)	0
Eyelid dermatochalasis	眼瞼皮膚のたるみ	1 (0.4%)	0
Ocular disorders NEC	眼障害 NEC	2 (0.7%)	1 (0.7%)
Eye pain	眼痛	2 (0.7%)	0
Eye swelling	眼部腫脹	0	1 (0.7%)
Ocular infections, inflammations and associated manifestations	眼部感染、炎症およびその関連症状	0	4 (2.9%)
Eye allergy	眼のアレルギー	0	1 (0.7%)
Eye irritation	眼刺激	0	1 (0.7%)
Eye pruritus	眼そう痒症	0	1 (0.7%)
Ocular hyperaemia	眼充血	0	1 (0.7%)
Ocular sensation disorders	眼球感覚障害	1 (0.4%)	0
Photophobia	羞明	1 (0.4%)	0
Partial vision loss	部分視覚喪失	0	1 (0.7%)
Visual acuity reduced	視力低下	0	1 (0.7%)

		TAF 25 mg (N=285)	TDF 300 mg (N=140)
Retinal structural change, deposit and degeneration	網膜構造変化、沈着および変性	1 (0.4%)	0
Retinal degeneration	網膜変性	1 (0.4%)	0
Scleral infections, irritations and inflammations	強膜感染、刺激症状および炎症	0	1 (0.7%)
Episcleritis	上強膜炎	0	1 (0.7%)
Visual disorders NEC	視覚障害 NEC	4 (1.4%)	0
Vision blurred	霧視	4 (1.4%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	68 (23.9%)	27 (19.3%)
Acute and chronic pancreatitis	急性および慢性膵炎	2 (0.7%)	0
Pancreatitis	膵炎	2 (0.7%)	0
Anal and rectal pains	肛門および直腸痛	1 (0.4%)	0
Proctalgia	肛門周囲痛	1 (0.4%)	0
Benign neoplasms gastrointestinal (excl oral cavity)	良性消化管新生物（口腔内新生物を除く）	0	1 (0.7%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	1 (0.7%)
Dental and periodontal infections and inflammations	歯牙および歯周の感染および炎症	2 (0.7%)	0
Dental caries	齲歯	2 (0.7%)	0
Dental pain and sensation disorders	歯痛および歯の感覚障害	6 (2.1%)	2 (1.4%)
Toothache	歯痛	6 (2.1%)	2 (1.4%)
Diarrhoea (excl infective)	下痢（感染性を除く）	8 (2.8%)	2 (1.4%)
Diarrhoea	下痢	8 (2.8%)	2 (1.4%)
Diverticula	憩室症	1 (0.4%)	0
Diverticulum	憩室	1 (0.4%)	0
Dyspeptic signs and symptoms	消化不良徴候および症状	7 (2.5%)	7 (5.0%)
Dyspepsia	消化不良	7 (2.5%)	6 (4.3%)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	1 (0.7%)
Faecal abnormalities NEC	便異常 NEC	1 (0.4%)	0
Faeces discoloured	変色便	1 (0.4%)	0
Flatulence, bloating and distension	放屁、鼓腸および腹部膨満	9 (3.2%)	2 (1.4%)
Abdominal distension	腹部膨満	7 (2.5%)	2 (1.4%)
Flatulence	放屁	3 (1.1%)	0
Gastric and oesophageal haemorrhages	胃および食道出血	1 (0.4%)	0
Portal hypertensive gastropathy	門脈圧亢進性胃障害	1 (0.4%)	0
Gastric ulcers and perforation	胃潰瘍と穿孔	1 (0.4%)	0
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1 (0.4%)	0
Gastritis (excl infective)	胃炎（感染性を除く）	1 (0.4%)	0
Gastritis haemorrhagic	出血性胃炎	1 (0.4%)	0
Gastrointestinal and abdominal pains (excl oral and throat)	消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）	23 (8.1%)	7 (5.0%)
Abdominal pain	腹痛	12 (4.2%)	3 (2.1%)

		TAF 25 mg (N=285)	TDF 300 mg (N=140)
Abdominal pain upper	上腹部痛	9 (3.2%)	4 (2.9%)
Abdominal tenderness	腹部圧痛	3 (1.1%)	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.4%)	0
Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC	消化管アトニーおよび運動低下障害 NEC	9 (3.2%)	6 (4.3%)
Constipation	便秘	8 (2.8%)	4 (2.9%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.4%)	2 (1.4%)
Gastrointestinal disorders NEC	消化管障害 NEC	1 (0.4%)	0
Functional gastrointestinal disorder	機能性胃腸障害	1 (0.4%)	0
Gastrointestinal dyskinetic disorders	消化管ジスキネジア	1 (0.4%)	0
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	1 (0.4%)	0
Gastrointestinal mucosal dystrophies and secretion disorders	消化管粘膜ジストロフィーおよび分泌障害	1 (0.4%)	0
Hyperchlorhydria	胃酸過多	1 (0.4%)	0
Gastrointestinal signs and symptoms NEC	消化管徴候および症状 NEC	1 (0.4%)	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (0.4%)	0
Gastrointestinal spastic and hypermotility disorders	消化管痙攣および運動性亢進症	1 (0.4%)	0
Defaecation urgency	便意切迫	1 (0.4%)	0
Gingival disorders NEC	歯肉障害 NEC	0	1 (0.7%)
Gingival hyperplasia	歯肉増殖	0	1 (0.7%)
Haemorrhoids and gastrointestinal varices (excl oesophageal)	痔核および消化管静脈瘤（食道静脈瘤を除く）	6 (2.1%)	3 (2.1%)
Haemorrhoids	痔核	4 (1.4%)	2 (1.4%)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	2 (0.7%)	1 (0.7%)
Inguinal hernias	鼠径ヘルニア	0	1 (0.7%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	1 (0.7%)
Intestinal haemorrhages	腸出血	2 (0.7%)	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	2 (0.7%)	0
Nausea and vomiting symptoms	悪心および嘔吐症状	19 (6.7%)	9 (6.4%)
Nausea	悪心	15 (5.3%)	9 (6.4%)
Vomiting	嘔吐	8 (2.8%)	2 (1.4%)
Regurgitation	吐き戻し	0	1 (0.7%)
Non-site specific gastrointestinal haemorrhages	部位不明の消化管出血	0	1 (0.7%)
Melaena	メレナ	0	1 (0.7%)
Oesophageal varices	食道静脈瘤	1 (0.4%)	0
Varices oesophageal	食道静脈瘤	1 (0.4%)	0
Oesophagitis (excl infective)	食道炎（感染性を除く）	1 (0.4%)	0
Oesophagitis	食道炎	1 (0.4%)	0
Oral dryness and saliva altered	口腔乾燥および唾液分泌異常	1 (0.4%)	0
Dry mouth	口内乾燥	1 (0.4%)	0

		TAF 25 mg (N=285)	TDF 300 mg (N=140)
Oral soft tissue disorders NEC	口腔内軟部組織障害 NEC	2 (0.7%)	0
Cheilitis	口唇炎	1 (0.4%)	0
Lip blister	口唇水疱	1 (0.4%)	0
Stomatitis and ulceration	口内炎および口腔内潰瘍形成	2 (0.7%)	1 (0.7%)
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1 (0.4%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	45 (15.8%)	18 (12.9%)
Asthenic conditions	無力症	22 (7.7%)	13 (9.3%)
Fatigue	疲労	16 (5.6%)	9 (6.4%)
Asthenia	無力症	4 (1.4%)	3 (2.1%)
Malaise	倦怠感	3 (1.1%)	1 (0.7%)
Febrile disorders	発熱異常	12 (4.2%)	2 (1.4%)
Pyrexia	発熱	12 (4.2%)	2 (1.4%)
Feelings and sensations NEC	感覚 NEC	3 (1.1%)	1 (0.7%)
Chills	悪寒	1 (0.4%)	0
Feeling abnormal	異常感	1 (0.4%)	0
Feeling hot	熱感	0	1 (0.7%)
Thirst	口渇	1 (0.4%)	0
General signs and symptoms NEC	全身徴候および症状 NEC	9 (3.2%)	4 (2.9%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	7 (2.5%)	3 (2.1%)
Exercise tolerance decreased	運動耐性低下	1 (0.4%)	0
Local swelling	局所腫脹	1 (0.4%)	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	1 (0.7%)
Oedema NEC	浮腫 NEC	1 (0.4%)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.4%)	0
Pain and discomfort NEC	疼痛および不快感 NEC	6 (2.1%)	1 (0.7%)
Pain	疼痛	3 (1.1%)	1 (0.7%)
Chest pain	胸痛	3 (1.1%)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	7 (2.5%)	5 (3.6%)
Cholecystitis and cholelithiasis	胆嚢炎および胆石症	2 (0.7%)	0
Cholelithiasis	胆石症	2 (0.7%)	0
Gallbladder disorders NEC	胆嚢障害 NEC	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Gallbladder disorder	胆嚢障害	1 (0.4%)	0
Hyperplastic cholecystopathy	過形成性胆嚢症	0	1 (0.7%)
Hepatic and hepatobiliary disorders NEC	肝および肝胆道系障害 NEC	0	2 (1.4%)
Hepatic cyst	肝嚢胞	0	2 (1.4%)
Hepatic fibrosis and cirrhosis	肝線維症および肝硬変	0	1 (0.7%)
Hepatic fibrosis	肝線維症	0	1 (0.7%)
Hepatobiliary signs and symptoms	肝胆道系徴候および症状	1 (0.4%)	1 (0.7%)

		TAF 25 mg (N=285)	TDF 300 mg (N=140)
Hepatic pain	肝臓痛	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Hepatocellular damage and hepatitis NEC	肝細胞障害および肝炎 NEC	4 (1.4%)	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	4 (1.4%)	0
Immune system disorders	免疫系障害	4 (1.4%)	0
Atopic disorders	アトピー障害	4 (1.4%)	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	4 (1.4%)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	99 (34.7%)	45 (32.1%)
Abdominal and gastrointestinal infections	腹部および消化管感染	6 (2.1%)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	5 (1.8%)	0
Diarrhoea infectious	感染性下痢	1 (0.4%)	0
Atypical mycobacterial infections	非定型マイコバクテリア感染	1 (0.4%)	0
Mycobacterial infection	マイコバクテリア感染	1 (0.4%)	0
Bacterial infections NEC	細菌感染 NEC	1 (0.4%)	2 (1.4%)
Cellulitis	蜂巣炎	0	2 (1.4%)
Folliculitis	毛包炎	1 (0.4%)	0
Dental and oral soft tissue infections	歯牙および口腔内軟部組織感染	4 (1.4%)	3 (2.1%)
Periodontitis	歯周炎	2 (0.7%)	1 (0.7%)
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (0.4%)	2 (1.4%)
Tooth infection	歯感染	1 (0.4%)	0
Ear infections	耳部感染	2 (0.7%)	1 (0.7%)
Otitis externa	外耳炎	1 (0.4%)	0
Otitis media	中耳炎	1 (0.4%)	0
Otitis media acute	急性中耳炎	0	1 (0.7%)
Escherichia infections	大腸菌感染	1 (0.4%)	0
Escherichia bacteraemia	大腸菌性菌血症	1 (0.4%)	0
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	1 (0.4%)	0
Eye and eyelid infections	眼部および眼瞼感染	4 (1.4%)	1 (0.7%)
Conjunctivitis	結膜炎	2 (0.7%)	1 (0.7%)
Eye infection	眼感染	1 (0.4%)	0
Hordeolum	麦粒腫	1 (0.4%)	0
Female reproductive tract infections	女性生殖器系感染	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Cervicitis	子宮頚管炎	1 (0.4%)	0
Salpingo-oophoritis	卵管卵巣炎	1 (0.4%)	0
Vulval abscess	外陰部膿瘍	0	1 (0.7%)
Fungal infections NEC	真菌感染 NEC	2 (0.7%)	0
Fungal infection	真菌感染	1 (0.4%)	0
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	1 (0.4%)	0
Helicobacter infections	ヘリコバクター感染	0	1 (0.7%)
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	1 (0.7%)
Helminthic infections NEC	蠕虫感染 NEC	1 (0.4%)	0

		TAF 25 mg (N=285)	TDF 300 mg (N=140)
Helminthic infection	蠕虫感染	1 (0.4%)	0
Herpes viral infections	ヘルペスウイルス感染	2 (0.7%)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	2 (0.7%)	0
Infections NEC	感染 NEC	1 (0.4%)	0
Respiratory tract infection	気道感染	1 (0.4%)	0
Influenza viral infections	インフルエンザウイルス感染	8 (2.8%)	5 (3.6%)
Influenza	インフルエンザ	8 (2.8%)	5 (3.6%)
Lower respiratory tract and lung infections	下気道および肺感染	5 (1.8%)	1 (0.7%)
Bronchitis	気管支炎	4 (1.4%)	0
Pneumonia	肺炎	2 (0.7%)	0
Lobar pneumonia	大葉性肺炎	1 (0.4%)	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	1 (0.7%)
Plasmodia infections	マラリア原虫感染	1 (0.4%)	0
Malaria	マラリア	1 (0.4%)	0
Skin structures and soft tissue infections	皮膚組織および軟部組織感染	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Paronychia	爪囲炎	0	1 (0.7%)
Skin infection	皮膚感染	1 (0.4%)	0
Staphylococcal infections	ブドウ球菌感染	1 (0.4%)	0
Furuncle	せつ	1 (0.4%)	0
Streptococcal infections	レンサ球菌感染	2 (0.7%)	0
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	2 (0.7%)	0
Tinea infections	白癬感染	1 (0.4%)	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (0.4%)	0
Upper respiratory tract infections	上気道感染	72 (25.3%)	28 (20.0%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	30 (10.5%)	15 (10.7%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	35 (12.3%)	10 (7.1%)
Pharyngitis	咽頭炎	4 (1.4%)	2 (1.4%)
Rhinitis	鼻炎	5 (1.8%)	1 (0.7%)
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (0.7%)	0
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	0	1 (0.7%)
Urinary tract infections	尿路感染	8 (2.8%)	6 (4.3%)
Urinary tract infection	尿路感染	7 (2.5%)	5 (3.6%)
Cystitis	膀胱炎	1 (0.4%)	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	1 (0.7%)
Viral infections NEC	ウイルス感染 NEC	3 (1.1%)	1 (0.7%)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	2 (0.7%)	0
Laryngitis viral	ウイルス性喉頭炎	1 (0.4%)	0
Viral infection	ウイルス感染	0	1 (0.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	14 (4.9%)	5 (3.6%)

		TAF 25 mg (N=285)	TDF 300 mg (N=140)
Bone and joint injuries NEC	骨および関節損傷 NEC	3 (1.1%)	0
Meniscus injury	半月板損傷	2 (0.7%)	0
Joint injury	関節損傷	1 (0.4%)	0
Eye injuries NEC	眼部損傷 NEC	0	1 (0.7%)
Eye burns	眼の熱傷	0	1 (0.7%)
Limb fractures and dislocations	四肢骨折および脱臼	2 (0.7%)	0
Hand fracture	手骨折	1 (0.4%)	0
Tibia fracture	脛骨骨折	1 (0.4%)	0
Muscle, tendon and ligament injuries	筋、腱および靭帯損傷	5 (1.8%)	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	4 (1.4%)	0
Epicondylitis	上顆炎	2 (0.7%)	0
Ligament rupture	靭帯断裂	1 (0.4%)	0
Non-site specific injuries NEC	部位不明の損傷 NEC	3 (1.1%)	2 (1.4%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	1 (0.7%)
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (0.4%)	0
Fall	転倒	0	1 (0.7%)
Road traffic accident	交通事故	1 (0.4%)	0
Wound	創傷	1 (0.4%)	0
Non-site specific procedural complications	部位不明の処置合併症	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Post procedural complication	処置後合併症	0	1 (0.7%)
Procedural pain	処置による疼痛	1 (0.4%)	0
Site specific injuries NEC	部位特定損傷 NEC	0	1 (0.7%)
Head injury	頭部損傷	0	1 (0.7%)
Skin injuries NEC	皮膚損傷 NEC	3 (1.1%)	1 (0.7%)
Contusion	挫傷	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	2 (0.7%)	0
Spinal fractures and dislocations	椎体骨折および脱臼	1 (0.4%)	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1 (0.4%)	0
Investigations	臨床検査	13 (4.6%)	7 (5.0%)
Bone marrow and immune tissue imaging procedures	骨髄および免疫組織画像検査	0	1 (0.7%)
Lymph nodes scan abnormal	リンパ節スキャン異常	0	1 (0.7%)
Cardiac auscultatory investigations	心聴診	1 (0.4%)	0
Cardiac murmur	心雑音	1 (0.4%)	0
Digestive enzymes	消化酵素	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Hepatobiliary imaging procedures	肝胆道系画像検査	2 (0.7%)	0
Ultrasound liver abnormal	肝超音波検査異常	2 (0.7%)	0
Liver function analyses	肝機能検査	4 (1.4%)	1 (0.7%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.4%)	1 (0.7%)

		TAF 25 mg (N=285)	TDF 300 mg (N=140)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)	0
Musculoskeletal and soft tissue imaging procedures	筋骨格系および軟部組織画像検査	1 (0.4%)	0
Bone density decreased	骨密度減少	1 (0.4%)	0
Parathyroid analyses	副甲状腺検査	1 (0.4%)	0
Blood parathyroid hormone increased	血中副甲状腺ホルモン増加	1 (0.4%)	0
Physical examination procedures and organ system status	身体的診察法および器官系の状態	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Weight decreased	体重減少	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Skeletal and cardiac muscle analyses	骨格筋および心筋検査	1 (0.4%)	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4%)	0
Urinalysis NEC	検尿 NEC	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Albumin urine present	尿中アルブミン陽性	0	1 (0.7%)
Blood urine present	尿中血陽性	1 (0.4%)	0
Urinary tract imaging procedures	尿路画像検査	0	1 (0.7%)
Ultrasound kidney abnormal	腎超音波検査異常	0	1 (0.7%)
Vitamin analyses	ビタミン検査	0	1 (0.7%)
Vitamin D decreased	ビタミン D 減少	0	1 (0.7%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	11 (3.9%)	12 (8.6%)
Appetite disorders	食欲障害	2 (0.7%)	5 (3.6%)
Decreased appetite	食欲減退	1 (0.4%)	5 (3.6%)
Increased appetite	食欲亢進	1 (0.4%)	0
Diabetes mellitus (incl subtypes)	真性糖尿病（亜型を含む）	3 (1.1%)	2 (1.4%)
Diabetes mellitus	糖尿病	2 (0.7%)	1 (0.7%)
Type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Disorders of purine metabolism	プリン代謝障害	0	1 (0.7%)
Gout	痛風	0	1 (0.7%)
Elevated cholesterol	コレステロール上昇	1 (0.4%)	0
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	1 (0.4%)	0
Fat soluble vitamin deficiencies and disorders	脂溶性ビタミン欠乏および障害	1 (0.4%)	0
Vitamin D deficiency	ビタミン D 欠乏	1 (0.4%)	0
General nutritional disorders NEC	全般的栄養障害 NEC	0	2 (1.4%)
Obesity	肥満	0	1 (0.7%)
Overweight	過体重	0	1 (0.7%)
Hyperglycaemic conditions NEC	高血糖 NEC	2 (0.7%)	1 (0.7%)
Hyperglycaemia	高血糖	2 (0.7%)	0
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	0	1 (0.7%)
Hyperlipidaemias NEC	高脂血症 NEC	0	2 (1.4%)
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	2 (1.4%)

		TAF 25 mg (N=285)	TDF 300 mg (N=140)
Hypoglycaemic conditions NEC	低血糖状態 NEC	1 (0.4%)	0
Hypoglycaemia	低血糖症	1 (0.4%)	0
Potassium imbalance	カリウムバランス障害	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	55 (19.3%)	30 (21.4%)
Arthropathies NEC	関節症 NEC	1 (0.4%)	0
Sympathetic posterior cervical syndrome	交感神経性後頚部症候群	1 (0.4%)	0
Bone related signs and symptoms	骨関連徴候および症状	3 (1.1%)	1 (0.7%)
Bone pain	骨痛	2 (0.7%)	0
Pain in jaw	顎痛	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Joint related disorders NEC	関節関連障害 NEC	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Periarthritis	関節周囲炎	1 (0.4%)	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.7%)
Joint related signs and symptoms	関節関連徴候および症状	12 (4.2%)	10 (7.1%)
Arthralgia	関節痛	11 (3.9%)	10 (7.1%)
Joint effusion	関節滲出液	1 (0.4%)	0
Metabolic bone disorders	代謝性骨障害	9 (3.2%)	4 (2.9%)
Osteopenia	骨減少症	5 (1.8%)	2 (1.4%)
Osteoporosis	骨粗鬆症	4 (1.4%)	2 (1.4%)
Muscle pains	筋肉痛	6 (2.1%)	4 (2.9%)
Myalgia	筋肉痛	6 (2.1%)	4 (2.9%)
Muscle related signs and symptoms NEC	筋関連徴候および症状 NEC	4 (1.4%)	0
Muscle spasms	筋痙縮	4 (1.4%)	0
Muscle weakness conditions	筋力低下状態	2 (0.7%)	3 (2.1%)
Muscular weakness	筋力低下	2 (0.7%)	3 (2.1%)
Musculoskeletal and connective tissue pain and discomfort	筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	28 (9.8%)	13 (9.3%)
Back pain	背部痛	14 (4.9%)	7 (5.0%)
Pain in extremity	四肢痛	8 (2.8%)	6 (4.3%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	5 (1.8%)	3 (2.1%)
Neck pain	頚部痛	2 (0.7%)	2 (1.4%)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	3 (1.1%)	0
Musculoskeletal and connective tissue signs and symptoms NEC	筋骨格系および結合組織徴候および症状 NEC	2 (0.7%)	1 (0.7%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	2 (0.7%)	1 (0.7%)
Synovial disorders	滑膜障害	1 (0.4%)	0
Tenosynovitis stenosans	狭窄性腱鞘炎	1 (0.4%)	0
Tendon disorders	腱障害	1 (0.4%)	0
Tendonitis	腱炎	1 (0.4%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢	6 (2.1%)	6 (4.3%)

		TAF 25 mg (N=285)	TDF 300 mg (N=140)
(incl cysts and polyps)	胞およびポリープを含む）		
Breast and nipple neoplasms malignant	悪性乳房および乳頭新生物	2 (0.7%)	0
Breast cancer in situ	乳房の上皮内癌	1 (0.4%)	0
Breast cancer stage I	乳癌第 1 期	1 (0.4%)	0
Cardiovascular neoplasms benign	良性心血管新生物	0	1 (0.7%)
Haemangioma	血管腫	0	1 (0.7%)
Colorectal neoplasms malignant	悪性結腸直腸新生物	1 (0.4%)	0
Adenocarcinoma of colon	結腸腺癌	1 (0.4%)	0
Hepatic neoplasms malignant	悪性肝新生物	1 (0.4%)	3 (2.1%)
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	1 (0.4%)	3 (2.1%)
Neoplasms benign site unspecified NEC	良性新生物 NEC、部位不明	1 (0.4%)	0
Adenoma benign	良性腺腫	1 (0.4%)	0
Skin neoplasms benign	良性皮膚新生物	0	2 (1.4%)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	2 (1.4%)
Thyroid neoplasms benign	良性甲状腺新生物	1 (0.4%)	0
Benign neoplasm of thyroid gland	甲状腺の良性新生物	1 (0.4%)	0
Upper gastrointestinal neoplasms benign	良性上部消化管新生物	1 (0.4%)	0
Benign gastric neoplasm	胃の良性新生物	1 (0.4%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	60 (21.1%)	23 (16.4%)
Cervical spinal cord and nerve root disorders	頚髄および神経根障害	2 (0.7%)	0
Cervical radiculopathy	頚髄神経根障害	1 (0.4%)	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	1 (0.4%)	0
Disturbances in consciousness NEC	意識障害 NEC	1 (0.4%)	0
Somnolence	傾眠	1 (0.4%)	0
Dyskinesias and movement disorders NEC	ジスキネジアおよび運動異常症 NEC	1 (0.4%)	0
Hypokinesia	運動低下	1 (0.4%)	0
Headaches NEC	頭痛 NEC	40 (14.0%)	14 (10.0%)
Headache	頭痛	40 (14.0%)	14 (10.0%)
Memory loss (excl dementia)	記憶喪失（認知症を除く）	1 (0.4%)	0
Memory impairment	記憶障害	1 (0.4%)	0
Mental impairment (excl dementia and memory loss)	精神的機能障害（認知症および記憶喪失を除く）	1 (0.4%)	0
Disturbance in attention	注意力障害	1 (0.4%)	0
Migraine headaches	片頭痛	2 (0.7%)	0
Migraine	片頭痛	2 (0.7%)	0
Neurological signs and symptoms NEC	神経学的徴候および症状 NEC	8 (2.8%)	7 (5.0%)
Dizziness	浮動性めまい	4 (1.4%)	6 (4.3%)
Dizziness postural	体位性めまい	2 (0.7%)	0
Cerebrospinal fluid leakage	脳脊髄液漏	0	1 (0.7%)
Head discomfort	頭部不快感	1 (0.4%)	0

		TAF 25 mg (N=285)	TDF 300 mg (N=140)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (0.4%)	0
Paraesthesias and dysaesthesias	錯感覚および異常感覚	7 (2.5%)	3 (2.1%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	5 (1.8%)	2 (1.4%)
Paraesthesia	錯感覚	2 (0.7%)	0
Burning sensation	灼熱感	0	1 (0.7%)
Peripheral neuropathies NEC	末梢性ニューロパチーNEC	0	1 (0.7%)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (0.7%)
Sensory abnormalities NEC	感覚異常 NEC	2 (0.7%)	1 (0.7%)
Dysgeusia	味覚異常	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (0.4%)	0
Tremor (excl congenital)	振戦（先天性振戦を除く）	1 (0.4%)	0
Tremor	振戦	1 (0.4%)	0
Psychiatric disorders	精神障害	13 (4.6%)	5 (3.6%)
Anxiety symptoms	不安症状	2 (0.7%)	0
Anxiety	不安	1 (0.4%)	0
Nervousness	神経過敏	1 (0.4%)	0
Depressive disorders	うつ病性障害	1 (0.4%)	0
Depression	うつ病	1 (0.4%)	0
Disturbances in initiating and maintaining sleep	入眠および睡眠維持障害	9 (3.2%)	4 (2.9%)
Insomnia	不眠症	9 (3.2%)	4 (2.9%)
Emotional and mood disturbances NEC	感情および気分障害 NEC	1 (0.4%)	0
Irritability	易刺激性	1 (0.4%)	0
Sleep disorders NEC	睡眠障害 NEC	1 (0.4%)	0
Sleep disorder	睡眠障害	1 (0.4%)	0
Tic disorders	チック	0	1 (0.7%)
Tic	チック	0	1 (0.7%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	14 (4.9%)	6 (4.3%)
Bladder and urethral symptoms	膀胱および尿道症状	4 (1.4%)	1 (0.7%)
Dysuria	排尿困難	3 (1.1%)	1 (0.7%)
Urinary incontinence	尿失禁	2 (0.7%)	0
Renal failure and impairment	腎不全および腎機能障害	1 (0.4%)	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (0.4%)	0
Renal lithiasis	腎結石症	4 (1.4%)	1 (0.7%)
Nephrolithiasis	腎結石症	4 (1.4%)	1 (0.7%)
Renal neoplasms	腎臓新生物	3 (1.1%)	0
Renal cyst	腎嚢胞	3 (1.1%)	0
Renal obstructive disorders	腎臓閉塞性疾患	0	1 (0.7%)
Hydronephrosis	水腎症	0	1 (0.7%)
Urinary abnormalities	尿異常	1 (0.4%)	2 (1.4%)

		TAF 25 mg (N=285)	TDF 300 mg (N=140)
Haematuria	血尿	1 (0.4%)	2 (1.4%)
Urinary tract lithiasis (excl renal)	尿路結石（腎結石を除く）	2 (0.7%)	1 (0.7%)
Calculus ureteric	尿管結石	2 (0.7%)	0
Calculus urinary	尿路結石	0	1 (0.7%)
Urinary tract signs and symptoms NEC	尿路系徴候および症状 NEC	2 (0.7%)	1 (0.7%)
Nocturia	夜間頻尿	1 (0.4%)	0
Renal colic	腎仙痛	0	1 (0.7%)
Renal pain	腎臓痛	1 (0.4%)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	8 (2.8%)	3 (2.1%)
Breast disorders NEC	乳房障害 NEC	1 (0.4%)	0
Breast disorder	乳房障害	1 (0.4%)	0
Breast signs and symptoms	乳房徴候および症状	1 (0.4%)	0
Breast discharge	乳房分泌	1 (0.4%)	0
Erection and ejaculation conditions and disorders	勃起および射精の状態および障害	0	1 (0.7%)
Erectile dysfunction	勃起不全	0	1 (0.7%)
Menopausal effects on the genitourinary tract	泌尿生殖器系に対する閉経の影響	0	1 (0.7%)
Atrophic vulvovaginitis	萎縮性外陰腟炎	0	1 (0.7%)
Menstruation and uterine bleeding NEC	月経および子宮出血 NEC	2 (0.7%)	1 (0.7%)
Menstruation irregular	不規則月経	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	1 (0.4%)	0
Menstruation with increased bleeding	月経時出血増加	3 (1.1%)	0
Menorrhagia	月経過多	2 (0.7%)	0
Polymenorrhoea	頻発月経	1 (0.4%)	0
Sexual function and fertility disorders NEC	性機能および生殖能障害 NEC	1 (0.4%)	0
Dyspareunia	性交困難	1 (0.4%)	0
Vulvovaginal signs and symptoms	外陰腟徴候および症状	1 (0.4%)	0
Vaginal discharge	腟分泌物	1 (0.4%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 (12.6%)	12 (8.6%)
Breathing abnormalities	呼吸異常	2 (0.7%)	0
Dyspnoea	呼吸困難	2 (0.7%)	0
Coughing and associated symptoms	咳嗽および関連症状	21 (7.4%)	8 (5.7%)
Cough	咳嗽	18 (6.3%)	8 (5.7%)
Productive cough	湿性咳嗽	2 (0.7%)	1 (0.7%)
Sputum discoloured	変色痰	1 (0.4%)	0
Lower respiratory tract signs and symptoms	下気道徴候および症状	1 (0.4%)	0
Pleuritic pain	胸膜痛	1 (0.4%)	0
Nasal congestion and inflammations	鼻閉および炎症	4 (1.4%)	1 (0.7%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	2 (0.7%)	1 (0.7%)
Nasal congestion	鼻閉	2 (0.7%)	0

		TAF 25 mg (N=285)	TDF 300 mg (N=140)
Nasal disorders NEC	鼻部障害 NEC	4 (1.4%)	1 (0.7%)
Epistaxis	鼻出血	3 (1.1%)	1 (0.7%)
Nasal septum deviation	鼻中隔弯曲	1 (0.4%)	0
Paranasal sinus disorders (excl infections and neoplasms)	副鼻腔障害（感染および新生物を除く）	1 (0.4%)	0
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	1 (0.4%)	0
Pulmonary thrombotic and embolic conditions	肺血栓および塞栓症	0	1 (0.7%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	1 (0.7%)
Upper respiratory tract signs and symptoms	上気道徴候および症状	15 (5.3%)	1 (0.7%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	9 (3.2%)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	3 (1.1%)	1 (0.7%)
Dry throat	咽喉乾燥	2 (0.7%)	0
Increased upper airway secretion	上気道分泌増加	1 (0.4%)	0
Nasal obstruction	鼻閉塞	1 (0.4%)	0
Sneezing	くしゃみ	1 (0.4%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	26 (9.1%)	6 (4.3%)
Alopecias	脱毛症	1 (0.4%)	0
Alopecia	脱毛症	1 (0.4%)	0
Apocrine and eccrine gland disorders	アポクリン腺およびエクリン腺障害	2 (0.7%)	0
Night sweats	寝汗	2 (0.7%)	0
Dermal and epidermal conditions NEC	皮膚および表皮の状態 NEC	5 (1.8%)	0
Dry skin	皮膚乾燥	3 (1.1%)	0
Skin discolouration	皮膚変色	1 (0.4%)	0
Skin lesion	皮膚病変	1 (0.4%)	0
Dermatitis and eczema	皮膚炎および湿疹	4 (1.4%)	1 (0.7%)
Eczema	湿疹	2 (0.7%)	1 (0.7%)
Dermatitis	皮膚炎	1 (0.4%)	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.4%)	0
Erythemas	紅斑	3 (1.1%)	1 (0.7%)
Erythema	紅斑	3 (1.1%)	1 (0.7%)
Hyperkeratoses	過角化症	0	1 (0.7%)
Hyperkeratosis	過角化	0	1 (0.7%)
Nail and nail bed conditions (excl infections and infestations)	爪および爪床の状態（感染および外寄生を除く）	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Ingrowing nail	嵌入爪	1 (0.4%)	0
Nail dystrophy	爪ジストロフィー	0	1 (0.7%)
Pigmentation changes NEC	色素沈着変化 NEC	1 (0.4%)	0
Pigmentation disorder	色素沈着障害	1 (0.4%)	0
Pruritus NEC	そう痒症 NEC	9 (3.2%)	4 (2.9%)
Pruritus	そう痒症	6 (2.1%)	4 (2.9%)

		TAF 25 mg (N=285)	TDF 300 mg (N=140)
Pruritus allergic	アレルギー性そう痒症	2 (0.7%)	0
Pruritus generalised	全身性そう痒症	1 (0.4%)	0
Rashes, eruptions and exanthems NEC	発疹および皮疹 NEC	6 (2.1%)	0
Rash	発疹	3 (1.1%)	0
Rash generalised	全身性皮疹	1 (0.4%)	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (0.4%)	0
Rash papular	丘疹性皮疹	1 (0.4%)	0
Urticarias	蕁麻疹	2 (0.7%)	0
Urticaria	蕁麻疹	2 (0.7%)	0
Social circumstances	社会環境	1 (0.4%)	0
Family and partner issues	家族およびパートナーに関する問題	1 (0.4%)	0
Family stress	家庭内ストレス	1 (0.4%)	0
Vascular disorders	血管障害	8 (2.8%)	3 (2.1%)
Haemorrhages NEC	出血 NEC	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Haematoma	血腫	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Peripheral vascular disorders NEC	末梢血管障害 NEC	1 (0.4%)	0
Hot flush	ほてり	1 (0.4%)	0
Vascular hypertensive disorders NEC	血管性高血圧障害 NEC	6 (2.1%)	2 (1.4%)
Hypertension	高血圧	6 (2.1%)	2 (1.4%)

Data Extracted: 01OCT2015
Source: /u/gs7340/adhoc/req7941/prog/r-req7804-t-teae.sas v9.2 Output file: t-teae-all-s3200108.out 24FEB2016:16:21

表 2.7.6.29 - 18 GS-US-320-0108 試験：治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたすべてのTEAE（安全性解析対象集団）

		TAF 25 mg (N=285)	TDF 300 mg (N=140)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Study Drug-Related Adverse Event		39 (13.7%)	26 (18.6%)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Study Drug-Related Adverse Event by System Organ Class, High Level Term And Preferred Term			
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (0.7%)
Cardiac signs and symptoms NEC	心徴候および症状 NEC	0	1 (0.7%)
Palpitations	動悸	0	1 (0.7%)
Eye disorders	眼障害	1 (0.4%)	0
Visual disorders NEC	視覚障害 NEC	1 (0.4%)	0
Vision blurred	霧視	1 (0.4%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	17 (6.0%)	10 (7.1%)
Diarrhoea (excl infective)	下痢（感染性を除く）	0	1 (0.7%)
Diarrhoea	下痢	0	1 (0.7%)
Dyspeptic signs and symptoms	消化不良徴候および症状	2 (0.7%)	2 (1.4%)
Dyspepsia	消化不良	2 (0.7%)	2 (1.4%)
Flatulence, bloating and distension	放屁、鼓腸および腹部膨満	6 (2.1%)	0
Abdominal distension	腹部膨満	5 (1.8%)	0
Flatulence	放屁	2 (0.7%)	0
Gastrointestinal and abdominal pains (excl oral and throat)	消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）	5 (1.8%)	1 (0.7%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (0.7%)	1 (0.7%)
Abdominal pain	腹痛	2 (0.7%)	0
Abdominal tenderness	腹部圧痛	1 (0.4%)	0
Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC	消化管アトニーおよび運動低下障害 NEC	2 (0.7%)	1 (0.7%)
Constipation	便秘	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.4%)	0
Nausea and vomiting symptoms	悪心および嘔吐症状	4 (1.4%)	7 (5.0%)
Nausea	悪心	4 (1.4%)	7 (5.0%)
Regurgitation	吐き戻し	0	1 (0.7%)
Vomiting	嘔吐	0	1 (0.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (2.1%)	6 (4.3%)
Asthenic conditions	無力症	5 (1.8%)	6 (4.3%)
Fatigue	疲労	4 (1.4%)	4 (2.9%)
Malaise	倦怠感	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Asthenia	無力症	0	1 (0.7%)
Feelings and sensations NEC	感覚 NEC	1 (0.4%)	0
Feeling abnormal	異常感	1 (0.4%)	0

		TAF 25 mg (N=285)	TDF 300 mg (N=140)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (1.1%)	0
Abdominal and gastrointestinal infections	腹部および消化管感染	1 (0.4%)	0
Diarrhoea infectious	感染性下痢	1 (0.4%)	0
Upper respiratory tract infections	上気道感染	2 (0.7%)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (0.7%)	0
Investigations	臨床検査	3 (1.1%)	4 (2.9%)
Digestive enzymes	消化酵素	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Liver function analyses	肝機能検査	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)	1 (0.7%)
Musculoskeletal and soft tissue imaging procedures	筋骨格系および軟部組織画像検査	1 (0.4%)	0
Bone density decreased	骨密度減少	1 (0.4%)	0
Physical examination procedures and organ system status	身体的診察法および器官系の状態	0	1 (0.7%)
Weight decreased	体重減少	0	1 (0.7%)
Urinalysis NEC	検尿 NEC	0	1 (0.7%)
Albumin urine present	尿中アルブミン陽性	0	1 (0.7%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	3 (2.1%)
Appetite disorders	食欲障害	0	3 (2.1%)
Decreased appetite	食欲減退	0	3 (2.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	13 (4.6%)	6 (4.3%)
Arthropathies NEC	関節症 NEC	1 (0.4%)	0
Sympathetic posterior cervical syndrome	交感神経性後頚部症候群	1 (0.4%)	0
Bone related signs and symptoms	骨関連徴候および症状	1 (0.4%)	0
Bone pain	骨痛	1 (0.4%)	0
Joint related signs and symptoms	関節関連徴候および症状	3 (1.1%)	3 (2.1%)
Arthralgia	関節痛	3 (1.1%)	3 (2.1%)
Metabolic bone disorders	代謝性骨障害	3 (1.1%)	2 (1.4%)
Osteopenia	骨減少症	1 (0.4%)	2 (1.4%)
Osteoporosis	骨粗鬆症	2 (0.7%)	0
Muscle pains	筋肉痛	0	1 (0.7%)
Myalgia	筋肉痛	0	1 (0.7%)
Muscle related signs and symptoms NEC	筋関連徴候および症状 NEC	1 (0.4%)	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.4%)	0
Musculoskeletal and connective tissue pain and discomfort	筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	4 (1.4%)	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (0.7%)	0
Back pain	背部痛	1 (0.4%)	0

		TAF 25 mg (N=285)	TDF 300 mg (N=140)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (0.4%)	0
Tendon disorders	腱障害	1 (0.4%)	0
Tendonitis	腱炎	1 (0.4%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	9 (3.2%)	6 (4.3%)
Disturbances in consciousness NEC	意識障害 NEC	1 (0.4%)	0
Somnolence	傾眠	1 (0.4%)	0
Headaches NEC	頭痛 NEC	5 (1.8%)	3 (2.1%)
Headache	頭痛	5 (1.8%)	3 (2.1%)
Neurological signs and symptoms NEC	神経学的徴候および症状 NEC	2 (0.7%)	2 (1.4%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.4%)	2 (1.4%)
Head discomfort	頭部不快感	1 (0.4%)	0
Paraesthesias and dysaesthesias	錯感覚および異常感覚	0	1 (0.7%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (0.7%)
Sensory abnormalities NEC	感覚異常 NEC	1 (0.4%)	0
Dysgeusia	味覚異常	1 (0.4%)	0
Psychiatric disorders	精神障害	3 (1.1%)	2 (1.4%)
Disturbances in initiating and maintaining sleep	入眠および睡眠維持障害	3 (1.1%)	2 (1.4%)
Insomnia	不眠症	3 (1.1%)	2 (1.4%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.4%)	0
Bladder and urethral symptoms	膀胱および尿道症状	1 (0.4%)	0
Dysuria	排尿困難	1 (0.4%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (2.8%)	1 (0.7%)
Dermal and epidermal conditions NEC	皮膚および表皮の状態 NEC	2 (0.7%)	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.4%)	0
Skin discolouration	皮膚変色	1 (0.4%)	0
Dermatitis and eczema	皮膚炎および湿疹	2 (0.7%)	0
Dermatitis	皮膚炎	1 (0.4%)	0
Eczema	湿疹	1 (0.4%)	0
Pruritus NEC	そう痒症 NEC	3 (1.1%)	1 (0.7%)
Pruritus	そう痒症	3 (1.1%)	1 (0.7%)
Rashes, eruptions and exanthems NEC	発疹および皮疹 NEC	3 (1.1%)	0
Rash	発疹	1 (0.4%)	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (0.4%)	0
Rash papular	丘疹性皮疹	1 (0.4%)	0
Vascular disorders	血管障害	1 (0.4%)	0
Vascular hypertensive disorders NEC	血管性高血圧障害 NEC	1 (0.4%)	0
Hypertension	高血圧	1 (0.4%)	0

Data Extracted: 01OCT2015
Source: /u/gs7340/adhoc/req7941/prog/r-req7804-t-teae.sas v9.2 Output file: t-teae-rel-s3200108.out 24FEB2016:16:21

29.6.2　死亡及び重篤な有害事象発現例の叙述

実施医療機関－被験者番号：　002*
症例報告番号：2015-0145960（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0108
医師記載用語：右 C7 神経根障害（RIGHT C7 RADICULOPATHY）

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0145960）は、GS-US-320-0108 試験「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」で報告された 3[redacted]歳のアジア系男性患者に関する叙述である。治験担当医師は本症例について事象「頸部痛」を報告した。

病歴：現病歴：B 型慢性肝炎、肝障害
既往歴：肝嚢胞、倦怠感

2014 年 4 月 28 日、B 型慢性肝炎の治療を目的とし、二重盲検治験薬一剤形の連日経口投与が開始された。

併用薬には Diclofenac Sodium、Pantoprazole Sodium Sesquihydrate、Pregabalin、Panadol、Etoricoxib、Simegel、Anusol、Voltaren、Pepcidine、Gabapentin、Tramadol が含まれた。

2015 年 3 月 15 日、患者は頸部痛のため入院した。患者は、頸部痛、右 UL 疼痛及びしびれ感のため緊急入院した。患者には 2 ヵ月間にわたり進行性の頸部痛及び右肩痛がみられた。外傷又は損傷の病歴はなかった。疼痛は、右 I/F 及び M/F のしびれ感を伴い、頭を右に向けるとひどくなった。ここ数週間は、字を書くことや箸を持つことが困難であった。患者は同じ問題で繰り返しクリニックを受診していた。前日の 2015 年 3 月 14 日、鍼灸師を受診し、頸部に灸治療を受けた。2015 年 2 月 24 日、頸椎の磁気共鳴画像（MRI）検査を行ない、広範な椎間板突出による両側性の C5/6 と C6/7 の椎間孔狭窄が検出された。頸椎 X 線検査の結果、脊柱後弯症に特徴的な曲がり、C5/6 椎間板腔の狭窄した椎弓根及び無傷の終板が認められた。右肩の X 線検査では脱臼は認められなかった。理学的検査によると、血圧は安定し熱はなかったが、頸部に、傍脊柱筋の圧痛と緊張がみられた。また、灸による傷跡がみられた。正中線に圧痛はみられなかった。所見は次のとおり：右 C7 神経根障害：頸椎斜位像の X 線。

Voltaren SR 100 mg 1 日 1 回経口投与、Pepcidine 40 mg 1 日 2 回経口投与、Gabapentin 300 mg 1 日 2 回経口投与及び頸部理学療法が行なわれた。その後、疼痛管理の診察を受けた。Gabapentin が 300 mg 1 日 3 回に増量された。頸部痛は改善、バイタルサインも安定し、2015 年 3 月 23 日に退院・帰宅した。

　* 新薬承認情報提供時に置換え

関連のある臨床検査／診断検査の結果を以下に示す：

2015 年 2 月 24 日 : 頸椎の MRI : 広範な椎間板突出による両側性の C5/6 と C6/7 の椎間孔狭窄。

2015 年 3 月 15 日、補正カルシウム：2.33 mmol/l
正常範囲下限：2.15
正常範囲上限：2.55 mmol/l
評価：正常

2015 年 3 月 15 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ：27 IU/l
正常範囲下限：
正常範囲上限：<67 IU/l
評価：正常

2015 年 3 月 15 日、好塩基球数：1%,
正常範囲下限：0
正常範囲上限：1%
評価：正常

2015 年 3 月 15 日、血中アルブミン：44 g/l
正常範囲下限：35,
正常範囲上限：52 g/l
評価：正常

2015 年 3 月 15 日、血中アルカリホスファターゼ：66 IU/l
正常範囲下限：43
正常範囲上限：105 IU/l
評価：正常

2015 年 3 月 15 日、血中ビリルビン：0.006 mmol/l
正常範囲下限：<0.019,
正常範囲上限：<0.019 mmol/l
評価：正常

2015 年 3 月 15 日、血中カルシウム：2.39 mmol/l
正常範囲下限：2.15
正常範囲上限：2.55 mmol/l

評価：正常

2015 年 3 月 15 日、血中クレアチニン：0.095 mmol/l
正常範囲下限：0.065
正常範囲上限：0.109 mmol/l
評価：正常

2015 年 3 月 15 日、血中リン：0.94 mmol/l
正常範囲下限：0.72,
正常範囲上限：1.39 mmol/l
評価：正常

2015 年 3 月 15 日、血中カリウム：4.1 mmol/l
正常範囲下限：3.5
正常範囲上限：5.0 mmol/l
評価：正常

2015 年 3 月 15 日、血中ナトリウム：141 mmol/l
正常範囲下限：137
正常範囲上限：144 mmol/l
評価：正常

2015 年 3 月 15 日、血中尿素：4.3 mmol/l
正常範囲下限：3.1
正常範囲上限：7.8 mmol/l
評価：正常

2015 年 3 月 15 日、C 反応性タンパク：0.9 mg/l
正常範囲下限：
正常範囲上限：<9.9MG/L mg/l
評価：正常

2015 年 3 月 15 日、好酸球数：2%,
正常範囲下限：1
正常範囲上限：9%
評価：正常

2015 年 3 月 15 日、ヘマトクリット：

正常範囲下限：0.40 L/L
正常範囲上限：0.50 L/L
評価：正常

2015 年 3 月 15 日、ヘモグロビン：14.2 g/dL
正常範囲下限：13.2
正常範囲上限：17.2 g/dL
評価：正常

2015 年 3 月 15 日、リンパ球数：51%,
正常範囲下限：15
正常範囲上限：44%
評価：正常範囲上限より高値

2015 年 3 月 15 日、平均赤血球ヘモグロビン：31.9 pg,
正常範囲下限：28.0
正常範囲上限：34.0 pg
評価：正常

2015 年 3 月 15 日、平均赤血球ヘモグロビン濃度：35.5 g/dL
正常範囲下限：32.9
正常範囲上限：35.3 g/dL
評価：正常範囲上限より高値

2015 年 3 月 15 日、平均赤血球容積：90.0 fl
正常範囲下限：83.0
正常範囲上限：98.0 fl
評価：正常

2015 年 3 月 15 日、平均血小板容積：9.0 fl
正常範囲下限：7.3
正常範囲上限：10.5 fl
評価：正常

2015 年 3 月 15 日、単球数：6%,
正常範囲下限：4
正常範囲上限：11%
評価：正常

2015 年 3 月 15 日、好中球数：41%,
正常範囲下限：41
正常範囲上限：73%
評価：正常

盲検治験薬に対し特に措置は講じられなかった。

治験担当医師は、頸部痛について重篤（入院が必要）、転帰は症状を残して回復、消失日は 2015 年 3 月 23 日と判断した。

治験担当医師は、頸部痛と盲検治験薬とは関連なしと判断した。
治験担当医師の意見によると、他の原因として、併用薬［Voltaren SR 100 mg 1 日 1 回経口投与、Pepcidine 40 mg 1 日 2 回経口投与、Gabapentin（Teva）300 mg 1 日 2 回経口投与、Tramadol 100 mg 8 時間ごと経口投与］が考えられた。

この初回報告は 2015 年 3 月 30 日に受領した。

追跡調査情報を 2015 年 4 月 23 日に受領した。事象「頸部痛」は「頸部痛」（右上部四肢痛及びしびれ感に伴う）に更新された。事象は、2015 年 3 月 23 日に症状を残して回復した。治験担当医師は事象と二重盲検治験薬との関連なしと判断した。他の原因としては試験対象疾患関連その他：右 C 7 神経根障害があげられた。

追跡調査情報を 2015 年 5 月 20 日、2015 年 5 月 25 日及び 2015 年 5 月 26 日に受領した：右肩疼痛、間欠的な肛門痛及び直腸周囲出血の既往歴が追加された。本事象用語は右 C7 神経根障害（以前は頸部痛）に更新され、その開始日は 2015 年 5 月 15 日とされた。2015 年 3 月 23 日、右 C7 神経根障害は症状を残して回復した。右 C7 神経根障害については重篤（入院）、盲検治験薬投与との関連なしと判断された。他の原因についての情報は得られなかった。報告によると、患者が最初に頸部及び腕の疼痛を訴えたとき、因果関係ありの可能性は排除できなかった。報告には、症状と治験薬とに関連の可能性ありと記されている。C7 神経根障害と診断された後、治験担当医師は、もはや関連性はないと確信した。本情報は既に報告書に反映済みである。

追跡調査情報を 2015 年 5 月 28 日に受領した。事象「右 C7 神経根障害」の他の原因として（その他：椎間板の変性による右 C7 神経根障害）があげられた。

2015 年 10 月 11 日に気付いた症例の修正。e2b エラーを起こす空欄の臨床検査値をデータベースから削除した。これは重要度の低い症例修正であった。初回受領日に以前の報告から変更なし。

実施医療機関－被験者番号：　004*
症例報告番号：2015-0136365（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0108
医師記載用語：低血糖症

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0136365）は、GS-US-320-0108 試験「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」で報告された 5[redacted]歳のアジア系男性患者に関する叙述である。治験担当医師は本症例について事象「低血糖症」を報告した。

病歴：現病歴：B 型慢性肝炎、黄斑症、網膜症、難聴、便秘、足部白癬、閉塞隅角緑内障、無言症、糖尿病、糖尿病性ニューロパチー、感覚鈍麻、多発性単ニューロパチー、眼乾燥
既往歴：虹彩切開、右腱鞘切開、左腱鞘切開

2014 年 10 月 16 日、B 型慢性肝炎の治療を目的とし、二重盲検治験薬一剤形の 1 日 1 回経口投与が開始された。

併用薬には METFORMIN HCL、ISOPHANE HUMAN INSULIN、SENNA、BENZOIC ACID CO、TIMOLOL MALEATE、TIOCONAZOLE が含まれた。

2015 年 2 月 01 日、患者は、低血糖症を呈し入院した。H. STIX（ブドウ糖）は 1.5 mmol/L であった。入院後、H. Stix は安定していた。（正常範囲上限～正常範囲下限は受領していない）。2015 年 2 月 03 日、患者は退院した。退院時の血糖値は 6.2 mmol/L であった（正常範囲下限／正常範囲上限は受領していない）。Metformin は 1 g 1 日 2 回投与に戻され、Protaphane は朝 28 単位及び夜 10 単位に減量された。盲検治験薬は継続された。

治験担当医師は、低血糖症について、入院を要し重篤、転帰は回復、消失日は 2015 年 2 月 03 日と判断した。

治験担当医師は、事象「低血糖症」と盲検治験薬又は試験手順との関連なしと判断した。治験担当医師の意見によると、病因としての可能性がある他の要素には、併用薬（PROTAPHANE HM INJECTION 100U/ML AND METFORMIN）が含まれた。

この初回症例は 2015 年 2 月 05 日に受領した。

* 新薬承認情報提供時に置換え

2015 年 2 月 11 日にコーディングの修正を実施。重要度の低い、既往歴に関するコーディングの修正を行なった。本症例に対する新規情報の追加はなかった。受領日に関して、以前の報告からの変更なし。

実施医療機関－被験者番号：　004*
症例報告番号：2015-0171830（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0108
医師記載用語：低血糖発作（HYPOGLYCEMIC ATTACK）

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0171830）は、GS-US-320-0108 試験「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」で報告された 5[redacted]歳のアジア系男性患者に関する叙述である。治験担当医師は本症例について事象「低血糖発作」を報告した。

現病歴を含む病歴：現病歴：B 型慢性肝炎、黄斑症、難聴、便秘、足部白癬、閉塞隅角緑内障、会話障害、糖尿病、感覚鈍麻、糖尿病性ニューロパチー、多発性単ニューロパチー
既往歴：虹彩切開、左弾発指解離術施行、右弾発指解離術施行
薬剤服用歴：報告なし

2014 年 10 月 16 日、B 型慢性肝炎の治療を目的とし盲検治験薬一剤形の 1 日 1 回経口投与が開始された。

併用薬には PROTAPHANE HM、METFORMIN HCL、SENNA、BENZOIC ACID CO、TIMOLOL MALEATE、TIOCONAZOLE が含まれた。

2015 年 9 月 06 日、患者に咳嗽、下痢及び浮動性めまいが発現した。救急車が呼ばれた。H'Stix による血糖値は 2.3 であった。dextrose の点滴が行なわれ、患者は改善した。病院に搬送され、事故・救急部門を受診した。2015 年 6 月 07 日、患者は内科病棟に入院した。関連のある臨床検査／診断検査の結果を以下に示す：
2015 年 9 月 06 日、血中ブドウ糖、15.2 mmol/l（正常値は受領していない）
2015 年 9 月 07 日、血中ブドウ糖、19.7 mmol/l
2015 年 9 月 08 日、血中ブドウ糖、20.1 mmol/l
2015 年 9 月 09 日、血中ブドウ糖、13.1 mmol/l

事象の転帰は、継続中であった（未回復／未消失）。

二重盲検治験薬に対し特に措置は講じられなかった。

治験担当医師は、事象と二重盲検治験薬は関連なしと判断した。他の原因として併用薬（Protaphane HM Injection 100U/ML 及び Metformin）があげられた。

この初回症例は 2015 年 9 月 10 日に受領した。

追跡調査情報を 2015 年 9 月 15 日に受領した。患者は、insulin を減量した。患者は 2015 年 11 月 09 日に退院した。事象は 2015 年 11 月 09 日に回復と判断された。

2015 年 10 月 11 日、照会への回答として施設から追跡調査情報を受領した。血糖値の正常範囲が提供された。2015 年 9 月 06 日、血中ブドウ糖、15.2 mmol/l ;（正常範囲下限 : 4、正常範囲上限 : 7 mmol/L）。評価 : 正常範囲上限より高値。2015 年 9 月 07 日、血中ブドウ糖、19.7 mmol/l、評価 : 正常範囲上限より高値 ; 2015 年 9 月 08 日、血中ブドウ糖、20.1 mmol/l、評価 : 正常範囲上限より高値 ; 2015 年 9 月 09 日、血中ブドウ糖は 13.1 mmol/l、評価 : 正常範囲上限より高値。治験担当医師は、Metformin 自体は低血糖症を起こさない、原因は insulin である、と述べた。治験担当医師の因果関係に関する陳述に基づき PROTAPHANE HM も被疑薬の一つとされた（以前の報告では、PROTAMHANE HM は併用薬とされていた）。

実施医療機関－被験者番号：　015*
症例報告番号：2015-0149358（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0108
医師記載用語：左鼠径ヘルニア（LEFT INGUINAL INGUINAL HERNIA）

叙述：
本報告（製造者管理番号2015-0149358）は、GS-US-320-0108試験「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」で報告された5[redacted]歳のアジア系男性患者に関する叙述である。別の医療従事者は本症例について事象「左鼠径ヘルニア」を報告した。

病歴：報告なし

現病歴：B型慢性肝炎、肝線維症、アレルギー性鼻炎、肝嚢胞、無気肺、変形性脊椎症、薬物過敏症、疲労、異栄養性石灰化、腸憩室、鼠径ヘルニア、腹痛

既往歴：ヘルニア（右）、脂肪腫、脂肪肝

薬剤服用歴：報告なし

2014年7月30日、B型慢性肝炎の治療を目的とし、盲検治験薬一剤形の1日1回経口投与が開始された。

併用薬の報告はなかった。

2015年4月09日、患者に事象「左鼠径ヘルニア」が発現した。患者によると、2000年に右鼠径ヘルニアと診断され、その時点で手術が施行された。2014年9月から臍周囲痛を覚え、また、4ヵ月間にわたって左鼡径部腫瘤を自覚していた。2015年4月09日、患者は一般外科を受診し、左鼠径ヘルニアと診断され、医師に手術を勧められた。2015年4月15日、小腸切除を伴わない手術のため入院した。患者は2015年4月16日に安定した状態で退院した。報告時点で事象は回復中であった（消失日2015年4月16日との情報を受領、確認の予定）

盲検治験薬に対してとられた措置は、変更なしの投与継続であった。

治験担当医師は、事象について重篤（入院）、盲検治験薬又は試験手順との関連なしと判断した。報告によると、他の原因は、併発疾患とされた。

治療薬にはACETAMINOPHENが含まれた。

関連のある臨床検査／診断検査の結果：報告なし

初回報告を 2015 年 4 月 16 日に受領した。

追加情報を 2015 年 5 月 13 日に受領した。事象の転帰が回復に更新され、事象の回復日は 2015 年 4 月 16 日であった。

追跡調査情報を 2015 年 6 月 11 日に受領した。新規情報には、aluminum hydroxide / magnesium hydroxide / simethicone の術後使用が含まれた。本情報は既に報告書に反映済みである。

実施医療機関－被験者番号：　005*
症例報告番号：2015-0161173（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0108
医師記載用語：左側しびれ感（LEFT SIDE NUMBNESS）｛しびれ感左側｝

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0161173）は、GS-US-320-0108 試験「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」で報告された 4[redacted]歳のアジア系男性患者に関する叙述である。治験担当医師は本症例について事象「左側しびれ感」を報告した。

病歴：

現病歴：腎結石症、脂肪肝、胆嚢ポリープ、腎嚢胞、高血圧、肝線維症、感覚鈍麻

既往歴：水腎症、水尿管症

薬剤服用歴：報告なし

2014 年 11 月 07 日、B 型慢性肝炎感染の治療を目的とし盲検治験薬一剤形の 1 日 1 回経口投与が開始された。

併用薬には sodium chloride 及び aspirin が含まれた。

2015 年 6 月 28 日、患者に左側しびれ感が発現した。その他の随伴症状としては血圧上昇があった。これらの問題のため、患者は緊急治療室を受診した。ある日（日付不明）、脳 CT 検査では頭蓋内病変の明確なエビデンスは特に検出されなかった。

2015 年 6 月 29 日、急性脳梗塞の疑いと事象「左側しびれ感」の重篤化の所見により、患者は入院した。

関連のある臨床検査／診断検査の結果：

2015 年 6 月 29 日、血中ブドウ糖：87 mg/dL
正常範囲下限：74
正常範囲上限：118 mg/dL
評価：正常

2015 年 6 月 29 日、コンピュータ断層撮影検査、頭蓋内病変の明確なエビデンスなし。
基準範囲は未入手

2015 年 6 月 29 日、ヘモグロビン：15.5 g/dL
正常範囲下限：13.4
正常範囲上限：17.2 g/dL
評価：正常

2015 年 6 月 29 日、国際標準比：1
正常範囲下限：0.85
正常範囲上限：1.15
評価：正常

2015 年 6 月 29 日、血小板数：231 x10 ^{3}/uL
正常範囲下限：160
正常範囲上限：370 x10 ^{3}/uL
評価：正常

2015 年 6 月 29 日、プロトロンビン時間：10 秒
正常範囲下限：8
正常範囲上限：12 秒
評価：正常

2015 年 6 月 29 日、白血球数：8.62 x10 ^{3}/uL
正常範囲下限：4.14
正常範囲上限：10.52 x10 ^{3}/uL
評価：正常

2015 年 6 月 30 日、血中ブドウ糖：99 mg/dL
正常範囲下限：74
正常範囲上限：118 mg/dL
評価：正常

治験薬による治療に変更はなかった。

左側しびれ感は重篤（入院を要した）と判断され、本報告時点では継続中であった。左側しびれ感は盲検治験薬投与との関連なしと判断された。他の原因として併発疾患が報告された。

初回報告を 2015 年 6 月 30 日に受領した。

追跡調査情報を 2015 年 7 月 17 日及び 2015 年 7 月 20 日に受領した。患者によると、2015 年 6 月 28 日から左側しびれ感に悩まされており、その他の随伴症状として血圧上昇がみられた。この報告された問題のため、患者は緊急治療室を受診した。

ある日（日付不明）、脳 CT からは、頭蓋内病変の明確なエビデンスは得られなかった。その後、急性脳梗塞（疑い）所見により患者は 2015 年 6 月 29 日に入院した。頸動脈デュプレックス、脳 MRI 及び一般検査が手配された。脳 MRI からは、頭蓋内病変の明確なエビデンスは得られなかった。降圧剤が処方された。時間の経過と共に症状と徴候は改善した。

Sodium chloride 及び chlorzoxazone は治療薬と訂正された（以前は併用薬とされていた）。

その他の治療薬には chlorzoxazone 及び acetaminophen が含まれた。

その他の臨床検査／関連検査を以下に示す。

2015 年 6 月 29 日、ALT：37 IU/l
正常範囲下限：10
正常範囲上限：40
評価：正常

2015 年 6 月 29 日、PTT：26.6 IU/l
正常範囲下限：24
正常範囲上限：36.8
評価：正常

2015 年 6 月 30 日、コレステロール：177 mg/dL
正常範囲下限：140
正常範囲上限：200
評価：正常

2015 年 6 月 30 日、トリグリセリド：78 mg/dL
正常範囲下限：35
正常範囲上限：160
評価：正常

2015 年 6 月 30 日、LDL-C：118.8 mg/dL

正常範囲下限：0
正常範囲上限：130
評価：正常

2015 年 6 月 30 日、ブドウ糖：99 mg/dL
正常範囲下限：74
正常範囲上限：118
評価：正常

2015 年 6 月 30 日、磁気共鳴画像法：頭蓋内病変の明確なエビデンスなし。

2015 年 7 月 01 日、外来部門によるフォローアップの手配を受け、患者は退院した。

2015 年 7 月 08 日、左側しびれ感は回復した。本情報は既に報告書に反映済みである。

実施医療機関－被験者番号：　006*
症例報告番号：2015-0145036（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0108
医師記載用語：上行結腸の腺癌（ADENOCARCINOMA OF ASCENDING COLON）

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0145036）は、GS-US-320-0108 試験「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」で報告された 6[redacted]歳のアジア系男性患者に関する叙述である。医師は本症例について事象「上行結腸の腺癌」を報告した。

病歴：報告なし

現病歴：B 型慢性肝炎、高血圧、勃起不全、高脂血症、季節性アレルギー、憩室（左側憩室）、前立腺肥大、直腸出血

既往歴：報告なし

薬剤服用歴：報告なし

2014 年 5 月 14 日から 2015 年 3 月 16 日まで、患者は B 型慢性肝炎の治療を目的とし、盲検下での治験薬一剤形の 1 日 1 回経口投与を受けた。投与は短期間中断され（理由は未入手）、2015 年 3 月 18 日、一剤形の 1 日 1 回経口投与が再開された。

併用薬には CARVEDILOL、BYSTOLIC、SIMVASTATIN が含まれた。

患者に薬物アレルギーはなく、Gilead 社の試験への参加歴もなかった。2009 年、患者は大腸内視鏡検査を受け、憩室が判明したが、それ以外は正常であった。2015 年 3 月 18 日、直腸出血の訴えの後、大腸内視鏡検査が行なわれた。大腸内視鏡検査から、上行結腸近位部及び中部の一部を閉塞する腫瘍が示された。2015 年 3 月 24 日、病理報告書によると腺癌であった。1 週間後に術前診断が予定された。報告によると、他に検査は行なわれなかった。事象の転帰は未回復であった。盲検治験薬に対し取られた措置は、変更なく継続であった。

治験担当医師は、事象について重篤（入院のため）、盲検治験薬又は試験手順との関連なしと判断した。その他の因果関係に関する情報は得られていない。

初回報告を 2015 年 3 月 25 日に入手した。

追加情報を 2015 年 4 月 18 日に入手した。照会への回答として、以下が報告された：大腸内視鏡検査のため服薬中断の指示があったことから、2015 年 3 月 16 日に治験薬が短期中断され、2015 年 3 月 18 日に再開された（本事象により中止されることはなかった）。本報告時点で、患者の手術は 2 週間以内に行なわれる予定であった。この転帰については手術後に更新される予定であった。患者に潰瘍性大腸炎又はクローン病の既往歴はなかった。しかし、スクリーニング時の主既往歴（PMH）には、散在性の左側憩室が 2009 年から現在も継続中との記載があった。患者によると、遺伝性障害の家族歴はなく（患者の知る限り）、結腸癌、潰瘍性大腸炎又はクローン病の既往歴もなかった。糖尿病又はインスリン非依存性糖尿病（NIDDM）の既往歴もなかった。飲酒歴もなかった。体格指数（BMI）は 24.0 であった（スクリーニング時の身長及び Week 48 の来院時に測定した直近の体重による）。治験担当医師の報告によると、患者の結腸癌は通常の大腸内視鏡検査で特定されたもので、また、患者はアルコール依存症ではなかった。腫瘍専門医による手術が当月のうちに予定されていた。治験薬の投与は中断されなかった。

追加情報を 2015 年 5 月 09 日に入手した：2015 年 4 月 27 日、患者は予定された手術のため入院した。右半結腸切除術が施行された。病理検査の結果、中等度に分化した腺癌が示された。組織学所見では、回腸終末部に重大な病理組織学的異常なし、虫垂に重大な病理組織学的異常なしと診断された。腫瘍侵襲が確認された部位は他になく、肉眼では腫瘍穿孔は確認されなかった。組織学的グレードは低グレード（高～中分化型）であった。患者は 2015 年 5 月 01 日に自宅に退院した。2015 年 5 月 09 日、患者の様子を確認するため治験コーディネーターが患者と話をした。患者は在宅していなかった。患者の配偶者によると、患者の状態は良好で、特に問題なく動き回っており、2015 年 5 月 15 日に外科医の追跡調査が予定されていた。

追加情報を 2015 年 5 月 14 日に入手した：事象「上行結腸の腺癌」は回復した（回復日不明）。治験担当医師は、この事象も「その他の医学的に重要な状態」の重篤性基準に該当すると判断した。2015 年 4 月 27 日、用手補助下腹腔鏡下右半結腸切除術が施行された。2015 年 5 月 01 日、患者は退院・帰宅し、2015 年 5 月 15 日に腫瘍医による経過観察が予定されていた。病理報告書を受領し、これにより、次の情報が追加された：腺癌（高～中分化型）、最大腫瘍径 4.5 cm、腫瘍は臓側腹膜（漿膜）表面まで貫通、辺縁に浸潤癌はみられず、所属リンパ節（pN）: PN2a（4～6 個の所属リンパ節転移）リンパ節 4 個を検査、転移リンパ節の数 4、遠隔転移 : N/A、ステージ : TNM 分類：該当なし、原発腫瘍（pT）: PT 4a：臓側腹膜を貫通する腫瘍。Simvastatin と carvedilol が併用薬から削除された。治療薬として acetaminophen/oxycodone、Docusate 及び senna が報告された。2015 年 4 月 27 日、季節性アレルギーに対し cetrizine が開始された。

追加情報を 2015 年 5 月 18 日に受領した：新規情報なし

追加情報を 2015 年 6 月 04 日に入手した：照会への回答として、治験実施医療機関から以下が報告された：事象は 2015 年 4 月 27 日（手術日）に回復し、別の重篤性の基準「入院を必要とする」に該当した。Simvastatin 及び carvedilol は併用薬に含まれないことが確認された。

追加情報を 2015 年 6 月 09 日に入手した：治験実施医療機関は、入院日が 2015 年 4 月 27 日、退院日が 2015 年 5 月 01 日、事象回復日が 2015 年 4 月 27 日であることを確認した。治験実施医療機関から、Simvastatin と carvedilol は併用薬であるとの通知があった。Simvastatin の中止日 2015 年 3 月 30 日を入手した。

追加情報を 2015 年 6 月 18 日に入手した:治験実施医療機関は事象の転帰を未回復に訂正した。以前報告のあった併用薬 Carvedilol は 2015 年 3 月 18 日に中止された。

追加情報を 2015 年 6 月 25 日に入手した：治験実施医療機関の報告によると、右半結腸切除術が 2015 年 4 月 27 日に施行された。病理検査の結果、臓側腹膜表面を貫通する T4a の腫瘍を伴う低グレードの腺癌が示された。リンパ管浸潤がみられた。Tumor deposit は 11 個あり、リンパ節 20 個のうち 4 個は陽性であった。患者は、2015 年 6 月 29 日の週に化学療法を開始する予定であった。Versed 及び fentanyl が追加併用薬として報告された。治験薬の最終投与は 2015 年 6 月 24 日であったが、治験薬に対する処置は、「用量変更なし」であった（確認のための照会を実施済み）。

追加情報を 2015 年 7 月 09 日に入手した：照会への回答として以下の情報が報告された。2015 年 6 月 24 日、化学療法施行中のため治験薬が中止された。事象による治験薬の中止ではなく、化学療法施行中であることによる中止であった。患者は、本事象ではなく、併用禁止薬である化学療法の使用（治験実施計画書に定める中止基準）により脱落した。患者は化学療法を継続中であったため、最終の転帰はまだ入手されていない。

追加情報を 2015 年 7 月 22 日に入手した：照会への回答として、治験実施医療機関から、化学療法が 2015 年 6 月 30 日に開始され、治療期間は 6 ヵ月の予定と報告があった。転帰に関する更新情報はなかった。

治験実施医療機関からの追加情報を 2015 年 9 月 09 日に入手した：照会への回答として、治験実施医療機関は上行結腸の腺腫は重篤な有害事象であると確認されたと報告した。別の所見として、下行結腸の管状腺腫が認められ、有害事象と判断された。大腸内視鏡検査中に切除されたため、本事象は回復した。また、早期中止（ET）来院が 2015 年 6 月 24 日に実施された。

治験実施医療機関からの追加情報を 2015 年 9 月 10 日に入手した：治験実施医療機関の報告によると、患者は Viread（市販薬）を 2015 年 6 月 25 日に開始し、化学療法（詳細不明）を 2015 年 6 月 30 日に開始した。

実施医療機関－被験者番号：　007*
症例報告番号：2015-0150364（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0108
医師記載用語：右大葉性肺炎（RIGHT LOBAR PNEUMONIA）

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0150364）は、GS-US-320-0108 試験「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」で報告された白人女性患者（年齢不明）に関する叙述である。治験担当医師は本症例について事象「右大葉性肺炎」を報告した。

現病歴：B 型慢性肝炎（診断日不明）、歯膿瘍及び「cervicytes」（子宮頸管炎）
既往歴：気道感染
薬剤服用歴：報告なし

2014 年 10 月 03 日、B 型慢性肝炎の治療を目的とし、盲検治験薬一剤形の 1 日 1 回経口投与が開始された。

併用薬には、歯膿瘍に対する ampicillin（2015 年 2 月 18 日～投与中）、気道感染に対する amoxicillin（2015 年 4 月 05 日～2015 年 4 月 12 日）、右肺炎に伴う発熱に対する acetaminophen（2015 年 4 月 18 日～投与中）が含まれた。

2015 年 4 月 18 日、39～40℃の発熱が生じ、acetaminophen 3「TB」が投与された。発熱は継続し、「感染症専門医が要請された。婦人科診察が必要」。婦人科検査の結果、「cervicytes」（子宮頸管炎）と判明し、局所療法（詳細不明）が適用された。

2015 年 4 月 19 日に右大葉性肺炎が発現した。

2015 年 4 月 21 日、発熱は継続中で、胸部 X 線により右肺炎（右大葉性肺炎）と判明し、患者は 2015 年 4 月 21 日に感染症専門病院に紹介された。病院での経過と治療の詳細に関する記述はなかった。

関連のある臨床検査／診断検査の結果を以下に示す。

2015 年 4 月 18 日：体温 – 39～40℃
2015 年 4 月（日付不明）：体温 － 発熱継続（値は不明）
2015 年 4 月（日付不明）：婦人科検査 － 診断は「cervicytes」
2015 年 4 月 21 日：体温 － 発熱継続中

2015 年 4 月 21 日：胸部 X 線 － 右肺炎

治験薬は変更なく継続された。

報告時点で、右大葉性肺炎の転帰は不明であった。

治験担当医師は、右大葉性肺炎について、重篤（入院）、治験薬又は試験手順との関連なしと判断した。他の原因についての報告はなかった。

初回受領日は 2015 年 4 月 22 日である。

追跡調査情報を 2015 年 4 月 30 日に受領した。新規情報は次のとおり：右大葉性肺炎は回復中、患者は、「新しい治療を開始し、10 日後に診察」とされて、2015 年 4 月 27 日に退院した。報告によると、他の原因として、試験対象疾患との関連があげられた。本情報は既に報告書に反映済みである。

追跡調査情報を 2015 年 5 月 19 日に受領した。新規情報には、病歴の追加（左子宮付属器炎）、重篤な有害事象発現日の修正（2015 年 4 月 21 日；以前の報告では 2015 年 4 月 19 日）、胸部 X 線の結果（以前の報告では右肺炎；右大葉性肺炎に修正）、acetaminophen の終了日と投与の詳細、併用薬（Cervugid［コード化不能］）及び治療薬（ceftazidim）が入力されたことが含まれ、他の原因が併発疾患に修正された。本情報は既に報告書に反映済みである。

2015 年 5 月 31 日に行なわれた症例の修正は、重篤な有害事象消失日の空欄から 2015 年 4 月 27 日への修正及び Gilead 社の規定に従った回復中から不明への転帰の修正であった。この修正は報告を目的とする重要度の低いものと判断された。従来の受領日に変更なし。

追跡調査情報を 2015 年 6 月 02 日に受領した。新規情報は以下のとおり。

臨床検査結果の追加：
2015 年 4 月 21 日：アラニンアミノトランスフェラーゼ－181 IU/l
正常範囲下限：5
正常範囲上限：31 IU/l
評価：正常範囲上限より高値

2015 年 4 月 21 日：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ－163 IU/l
正常範囲下限：5,
正常範囲上限：31 IU/l
評価：正常範囲上限より高値

報告によると、有害反応「右大葉性肺炎」の終了日は 2015 年 4 月 27 日、転帰は回復／症状を残して回復であった。

本情報は既に報告書に反映済みである。

実施医療機関－被験者番号：　008*

症例報告番号：2015-0171084（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0108

医師記載用語：E COLI 尿路感染（E COLI URINARY TRACT INFECTION）{大腸菌性尿路感染}、E COLI 菌血症（E COLI BACTEREMIA）{大腸菌性菌血症}

叙述：

本報告（製造者管理番号 2015-0171084）は、GS-US-320-0108 試験「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」で報告された 5[redacted]歳アジア系女性患者に関する叙述である。別の医療従事者は、本症例について事象「尿路感染による E COLI 菌血症」を報告した。

病歴：

現病歴：B 型慢性肝炎、間欠性腰痛、遠視、両側性瞼裂斑及び間欠性腹部不快感

既往歴：結核、胆嚢摘出術、卵管結紮術及び間欠性の軽度頭痛

薬剤服用歴：報告なし

2014 年 6 月 13 日、B 型慢性肝炎の治療を目的とし、盲検治験薬一剤形の 1 日 1 回経口投与が開始された。

併用薬には VITAMIN D、VITAMIN B COMPLEX 及び CALCIUM が含まれた。

2015 年 8 月 21 日、患者は、尿路感染による大腸菌性（E. coli）菌血症のため入院した。抗生物質（詳細不明）が投与された。2015 年 8 月 26 日、患者は退院し、報告によると事象は回復した。

関連のある臨床検査／診断検査の結果：何も受領していない。

盲検治験薬についてとられた措置：治験薬投与中止

別の医療従事者の評価：

尿路感染による E COLI 菌血症について重篤、転帰は回復、消失日は 2015 年 8 月 26 日とされ、盲検治験薬又は試験手順との関連なしと報告された。他の原因は併発疾患とされた。

初回報告を 2015 年 9 月 04 日に受領した。

追跡調査情報を 2015 年 9 月 18 日に受領した：本事象用語は、「尿路感染による E. COLI 菌血症」から「尿路感染」に修正された。その他の事象の詳細はいずれも以前の報告のままであった。本情報は既に報告書に反映済みである。

治験実施医療機関から追跡調査情報を 2015 年 9 月 23 日に受領した：本事象用語は、尿路感染から E. coli 尿路感染と E. coli 菌血症に修正された。本情報は既に報告書に反映済みである。

重篤な有害事象「骨折」: GS-US-320-0108 試験
被験者番号：　009*
投与群：TAF 25 mg
報告用語 – 左第 5 中手骨頚部骨折（Left Fifth Metacarpal Neck Fracture）
基本語－手骨折

被験者番号　009*　は、GS-US-320-0108 試験に組み入れられた、HBV 療法歴がなく肝硬変を有さない、HBeAg 陰性慢性 B 型肝炎ウイルス感染症（ジェノタイプ B）に罹患した 6[redacted]歳のアジア系（香港）女性である。

被験者の既往歴にはうつ病及び右眼白内障があり、いずれもベースライン時には継続中であった。既往歴には左第 4 中足骨の不全骨折もあったが、こちらはベースライン時に継続中ではなかった。

ベースライン時に投与中と報告された併用薬には、fluoxetine 及び hydroxyzine があった。

2014 年 9 月 04 日、TAF 25 mg 1 日 1 回の二重盲検療法が開始された。

Day 1 のベースライン HBV DNA は 1,000,000 IU/mL であった。HBV DNA は Week 20 時点で抑制（< 29 IU/mL）されており（28 IU/mL）、この抑制は、本解析用データカットオフ時点で利用可能であった最終来院（Week 48、2015 年 8 月 05 日、Day 336）の Week 48 まで継続した。

2015 年 8 月 19 日、被験者が転倒し、Grade 3（重度）の手骨折が生じた。X 線検査の結果、屈曲角約 15 度の左第 5 中手骨頚部骨折と判明した。事象は重篤な有害事象（SAE）（重篤基準：医学的に重要）と報告された。治験担当医師は重篤な有害事象と治験薬との関連なしと判断した。治験薬に対し特に措置は講じられなかった。

治療には、よく合った副木が含まれた。2015 年 8 月 31 日、被験者は整形外科の診察を受け、X 線による追跡調査から、骨の良好な配置が確認された。2014 年 9 月 14 日に行なわれた追跡調査整形外科来院時に最小限の回旋変形が観察された。同日行なわれた X 線検査で骨の良好な配置が確認された。

被験者の寛骨 BMD T-スコアは、ベースライン（- 2.61）及び Week 48（-2.67）共に骨粗鬆症に相当した。Week 24 の寛骨 BMD T-スコアは低骨量状態（-2.39）に相当した。脊椎 BMD T-スコアは、ベースライン（-3.78）及び Week 24 と Week 48 の来院時（-3.88）共に骨粗鬆症に相当した。FRAX の評価によると、ベースライン時における寛骨部骨折のリスク（10 年間の発生確率）は 6.08%で、骨粗鬆症性大骨折のリスク（10 年間の発生確率）は 15.6%であった。

他に有害事象の報告はなかった。

本解析用データカット時点では、有害事象「手骨折」は回復していなかった。

本解析用データカットの後、重篤な有害事象追跡調査を通じて報告された追加情報によると、2015 年 10 月 12 日に追跡調査整形外科来院が行なわれ、そのときの被験者の報告によると、中手指節関節を超えて完全に曲げ伸ばしができ、また、X 線検査によると、骨折は、治癒し、屈曲角は 45 度であった（添付の重篤な有害事象追跡調査報告を参照のこと）。

事象「骨折」は、2015 年 10 月 12 日に回復と判断された。

治験実施医療機関は、X 線報告書及び整形外科診察報告書が原資料として利用可能であることを確認した。

実施医療機関－被験者番号：　016*
症例報告番号：2014-0125818（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0108
医師記載用語：尿路感染

叙述：
B 型慢性肝炎を有するこの 6[redacted]歳アジア系女性患者は、GS-US-320-0108 試験「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」に組み入れられ、2014 年 9 月 11 日、盲検治験薬一剤形の 1 日 1 回経口投与が開始された。

併用薬の報告はなかった。既往歴には虫垂切除、右腎結石、頸椎症、両眼の霧視、乾性咳嗽、脊椎骨粗鬆症、寛骨骨減少症が含まれた。ベースライン臨床検査値の報告はなかった。

2014 年 11 月 27 日、患者は発熱、咳嗽、頻回の下痢、及び排尿困難のため入院した。また、患者は腰腹痛も訴えた。胸部 X 線、KUB（腎臓、尿管、膀胱）X 線及び USG が実施されたが臨床的意義のある所見はみられなかった。ある日（日付不明）、抗生物質（詳細不明）の開始により、熱が下がり、疼痛も治まった。2014 年 12 月 02 日、患者は退院し、事象「腰腹痛」は回復した。

事象に呼応して治験薬の投与は変更されなかった。

報告者は、事象について（入院）のため重篤と判断し、因果関係について治験薬又は試験手順との関連なしと報告した。報告によると、他の原因は、その他「感染」であった。

初回報告を 2014 年 12 月 03 日に受領した。

追跡調査情報を 2014 年 12 月 29 日に受領した：新規情報には、腰腹痛から尿路感染への事象用語訂正が含まれた。事象発現日は 2014 年 11 月 27 日、消失日は 2014 年 12 月 02 日であった。事象は、治験薬又は試験手順との関連なしとされた。報告によると、他の原因は、その他「感染」とされた。11 月 28 日の検査結果は、Escherichia coli > 10 X E5 CFU/ml、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌 > 10 × E5 CFU/ml であった（いずれの検査結果についても正常範囲の提供なし）。

実施医療機関－被験者番号：　018*
症例報告番号：2015-0170107（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0108
医師記載用語：肝細胞癌

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0170107）は、GS-US-320-0108 試験「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」で報告された 4[redacted]歳のアジア系男性患者に関する報告である。治験担当医師は本症例について事象「肝細胞癌」を報告した。

病歴：
現病歴：B 型慢性肝炎、薬物過敏症、高血圧、高脂血症、痛風、低カリウム血症、腎結石症及び歯肉増生
既往歴：報告なし
薬剤服用歴：報告なし

2014 年 5 月 29 日、B 型慢性肝炎の治療を目的とし、二重盲検下で治験薬一剤形の 1 日 1 回経口投与を開始した。

併用薬には hydralazine 及び atenolol が含まれた。

治験担当医師の報告によると、2015 年 8 月 26 日に CT 検査が行なわれ、肝細胞癌が強く疑われる病変が示された。2015 年 8 月 31 日、肝細胞癌のため患者は入院した。

肝細胞癌の事象に対する治験担当医師の評価は、入院のため重篤とされ、本報告時点では、本事象の転帰は未回復であった。

盲検治験薬に対し特に処置はとられなかった。

治験担当医師は、肝細胞癌の事象と盲検治験薬及び試験手順との因果関係について、関連なしと判断した。治験担当医師は、試験対象疾患に関連する別の原因を述べた。

初回報告を 2015 年 8 月 31 日に入手した。

2015 年 10 月 16 日、治験担当医師からの追加情報を入手した：

追加の併用薬には Lisinopril 及び Prednisolone が含まれた。

2015 年 8 月 31 日、肝細胞癌の精密検査、並びに更なる臨床検査と治療のため、患者は入院した。

2015 年 10 月 07 日、肝細胞癌切除を目的とする腹腔鏡下右肝切除術のため、患者は入院した。

2015 年 10 月 12 日、患者は退院した。治験担当医師の報告によると、退院時の患者の全身状態は良好であった。肝細胞癌の事象は本報告時点で継続中であった。

実施医療機関－被験者番号：　010*
症例報告番号：2015-0172975（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0108
医師記載用語：胆管膵炎（Biliary pancreatitis）｛胆管閉塞による膵炎｝

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0172975）は、GS-US-320-0108 試験「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」で報告された 4[redacted]歳のアジア系男性患者に関する叙述である。治験担当医師は本症例について事象「胆管膵炎」を報告した。

病歴：
現病歴：B 型慢性肝炎（診断日不明）
既往歴：報告なし
薬剤服用歴：報告なし

2015 年 1 月 21 日、B 型慢性肝炎の治療を目的とし、治験薬一用量の 1 日 1 回経口投与が開始された。

併用薬：報告なし

2015 年 9 月 16 日の夜、腹部不快感のため、患者は事故・救急部門に入院した。血液検査（詳細不明）の結果、ビリルビン及びアミラーゼが極めて高値を示した。2015 年 9 月 17 日午後、緊急実施された内視鏡的逆行性膵胆管造影（ERCP）の結果から、胆管膵炎と確認された。また、バルーンによる結石摘出とステント挿入も行なわれた。

関連のある臨床検査／診断検査の結果を以下に示す：

2015 年 9 月：血液検査－ビリルビン増加、極めて高値

2015 年 9 月：血液検査－アミラーゼ増加、極めて高値

2015 年 9 月 17 日：内視鏡的逆行性膵胆管造影－胆管膵炎と確認

治験薬は変更なく継続された。

胆管膵炎に対する治験担当医師の評価は重篤（入院）で、転帰は継続であった。

事象「胆管膵炎」について治験担当医師は治験薬との関連なしと判断した。

治験担当医師の意見によると、病因の可能性がある他の要素は、その他「基礎疾患」であった。

初回受領日は 2015 年 9 月 17 日であった。

2015 年 9 月 21 日に追跡調査を受領した。新規情報には、肝酵素及びアミラーゼは低下傾向で、状態も安定し、famotidine 17 日分と Augmentin（amoxicillin sodium、clavulanate potassium）5 日分を処方され、患者が 2015 年 9 月 21 日に退院したことが含まれた。事象は退院日に回復したと判断された。

2015 年 10 月 13 日に追跡調査を受領した。新規情報には、臨床検査成績と 2015 年 9 月 21 日に患者が退院したことの確認が含まれた。

関連のある臨床検査／診断検査の結果：

2015 年 9 月 16 日：アミラーゼ－1733 U/L
正常範囲下限：25
正常範囲上限：124 U/L
評価：正常範囲上限より高値

2015 年 9 月 21 日：アミラーゼ－111 U/L
正常範囲下限：25
正常範囲上限：124 U/L
評価：正常範囲上限より高値

本情報は既に報告書に反映済みである。

実施医療機関－被験者番号：　019*
症例報告番号：2014-0111226（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0108
医師記載用語：脳脊髄液漏出（CEREBROSPINAL FLUID LEAK）

叙述：
B 型慢性肝炎を有するこの 3[redacted]歳アジア系男性患者は、GS-US-320-0108 試験「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」に組み入れられ、2014 年 7 月 07 日、盲検治験薬一剤形の 1 日 1 回経口投与が開始された。

併用薬の報告はなかった。既往歴には腰椎椎間板ヘルニアが含まれた。ベースラインにおいて、臨床検査値の報告はなかった。

ある日（日付不明）、患者は起立性頭痛の症状を呈した。

2014 年 7 月 29 日、患者は頭痛を呈し、脳脊髄液漏出がみられ、その後入院した。報告によると、脊髄液漏出の明確な病因は不明であった。運動中に背中を過度にストレッチしたことが可能性のある原因と報告された。

2014 年 8 月 01 日、脊髄 CT（コンピュータ断層撮影）検査の結果、CSF 漏出による脳圧低下の自然発症と判明した。CSF 漏出と診断され、硬膜外血液パッチが 2 回、2014 年 8 月 01 日及び 2014 年 8 月 04 日に施行された。

2014 年 8 月 04 日、Week 4 来院が予定されていたが、患者は治験実施医療機関に来院しなかった。その日、治験実施医療機関は患者に連絡をとり、本報告事象を確認した。

2014 年 8 月 05 日、患者は退院した。

2014 年 8 月 06 日、患者は、定期試験来院のため治験実施医療機関を訪れた。

2014 年 8 月 07 日、患者は再発性頭痛（CSF 漏出）のため再入院した。

2014 年 8 月 08 日、硬膜外血液パッチが追加施行された。

2014 年 8 月 11 日、患者は退院し、脳脊髄液漏出は回復し、症状は改善した。本報告時点で、病因は不明であったが、被験者は椎間板ヘルニアのため腰椎注射を受けており、また、最近、過度のストレッチを行なっていた。

入院に関する退院時の要約は、本報告時点では用意されていなかった。

事象に呼応して治験薬の投与は変更されなかった。

報告者は、事象について（入院）のため重篤、治験薬との関連なしと判断した。事象「脳脊髄液漏出」に関する因果関係は、試験手順との関連なしと判断された。事象「再発性頭痛（CSF 漏出）」については、試験手順との因果関係の報告はなかった。報告によると、事象「脳脊髄液漏出」に関する他の原因は併発疾患であった。

初回報告を 2014 年 8 月 05 日に受領した。

追跡調査情報を 2014 年 8 月 11 日に受領した：関連のある検査、患者識別子、事象用語、事象発現、事象転帰、退院日、薬剤の用法・用量及び事象の経過が更新された。本情報は既に報告書に反映済みである。

追跡調査情報を 2014 年 9 月 05 日に受領した：既往歴、事象消失日、事象の経過及び新規事象用語が追加された。本情報は既に報告書に反映済みである。

追跡調査情報を 2014 年 9 月 05 日に受領した：事象用語「再発頭痛（recurrence headache）」は「再発性頭痛（recurrent headache）（CSF 漏出）」に更新された。本情報は既に報告書に反映済みである。

追跡調査情報を 2014 年 9 月 11 日に受領した：照会に対する回答を受領した；報告によると、被験者から退院時の要約が提供されておらず、これを受領次第、転送される予定。病因が更新された。本情報は既に報告書に反映済みである。

症例の修正が 2014 年 9 月 16 日に行なわれた：用語「脳脊髄液漏出を呈した」は「脳脊髄液漏出がみられた」に更新された。本情報は既に報告書に反映済みである。

追跡調査情報を 2014 年 9 月 16 日に受領した：症状「起立性頭痛」が追加された。本情報は既に報告書に反映済みである。

追跡調査情報を 2014 年 10 月 02 日に受領した：事象転帰、退院日、事象の経過及び治療が更新された。本情報は既に報告書に反映済みである。

文書を 2015 年 1 月 09 日に受領した：新規情報なし。

追跡調査情報を 2015 年 1 月 19 日に受領した：治験実施医療機関から、事象「再発性頭痛（CSF 漏出）」が有害事象と判断されなかったことを確認した後、本用語を削除した。本情報は既に報告書に反映済みである。

実施医療機関－被験者番号：　019*
症例報告番号：2014-0113105（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0108
医師記載用語：脳脊髄液漏

叙述：
B 型慢性肝炎を有するこの 3[redacted]歳アジア系男性患者は、GS-US-320-0108 試験「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」に組み入れられ、2014 年 7 月 07 日、盲検治験薬一剤形の 1 日 1 回経口投与が開始された。

併用薬には naproxen、afloqualone、revamipide、Amitriptyline and ergotamine + caffeine が含まれた。既往歴には、腰椎椎間板ヘルニア（2012 年～、継続中）、椎間板ヘルニアに対する腰椎穿刺による薬剤注入（2013 年）、頭痛及び脳脊髄液漏出（MCN 2014-0111226 に捕捉）が含まれた。ベースラインにおいて、臨床検査値の報告はなかった。

2014 年 8 月 16 日、脳脊髄液漏のため患者は別の病院に再入院した。施設からの報告によると、硬膜外血液パッチが 1 回、2014 年 8 月 22 日に施行された。患者は 2014 年 8 月 26 日に退院した。

2014 年 9 月 03 日、追跡調査のため（外科的処置は実施せず）患者は再入院した。治験薬の最終投与は 2014 年 9 月 02 日に行なわれた。9 月 03 日、患者は自らの判断で治験薬を中止した。患者は 2014 年 9 月 05 日に退院した。

2014 年 9 月 18 日、患者は再入院し、血液パッチが 1 回、2014 年 9 月 19 日に施行された。また、コンピュータ断層撮影（CT）検査も行なわれ（頸椎・胸椎・腰椎二重造影検査）、T4～8 前方部分の硬膜外にわずかな造影剤が、また L2～3 後部の硬膜外に造影剤が検出され、恐らくは注入手技、C6～7 椎間板突出及び L4～5 椎間板膨隆に起因するものと思われた。

2014 年 9 月 21 日、患者は事象から回復したと判断され、退院した。

2014 年 10 月 01 日、患者が治験実施医療機関に来院した。同日、治験担当医師の判断により、脱落来院が実施された。患者の併発疾患が試験の評価に影響を及ぼすというのが治験担当医師の意見であり、これが脱落の理由である。患者は、試験で行なう追跡調査来院は拒否したが、定期的なフォローアップのため治験実施医療機関を受診することになった。保険の補償基準を満たしたら抗ウイルス療法が開始される予定であった。

報告者は、事象について（入院）のため重篤と判断し、因果関係について治験薬又は試験手順との関連なしと報告した。報告によると、他の原因は併発疾患であった。事象の正確な原因は不明であった。

初回報告を 2014 年 8 月 22 日に受領した。

本症例は Gilead MCN 2014-0111226 とリンクしている。

追加情報を 2014 年 9 月 05 日に受領した：事象の更なる詳細が提供された。本情報は既に報告書に反映済みである。

追加情報を 2014 年 9 月 17 日に受領した：更なる事象の詳細と説明が提供された。本情報は既に報告書に反映済みである。

追加情報を 2014 年 10 月 02 日に受領した：追加入院の日付が提供された、事象転帰更新、事象消失日及び治験薬中止日が提供された。本情報は既に報告書に反映済みである。

治験実施医療機関から追跡調査情報を 2014 年 11 月 21 日に受領した：診断 CT 検査に関する情報が提供された。本情報は既に報告書に反映済みである。

実施医療機関－被験者番号：　020*
症例報告番号：2014-0128066（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0108
医師記載用語：蜂巣炎

叙述：
本報告（製造者管理番号 2014-0128066）は、GS-US-320-0108 試験「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」で報告された 4[redacted]歳アジア系女性患者に関する叙述である。治験担当医師は本症例について事象「蜂巣炎」を報告した。

治験担当医師から併用薬の報告はなかった。既往歴：現病歴：骨粗鬆症
既往歴：肋骨骨折。薬剤服用歴：報告なし

2014 年 9 月 05 日、B 型慢性肝炎の治療を目的とし盲検治験薬の投与が開始された。2014 年 12 月 16 日、蜂巣炎が発現し、同日、患者は入院した。関連のある臨床検査／診断検査の報告はなかった。治験薬の投与は継続された。本報告時点では蜂巣炎は継続していた。

事象「蜂巣炎」について、重篤（入院を要した／入院期間の延長）、盲検治験薬投与との関連なしと判断された。治験担当医師の意見によると、病因の可能性がある他の要素には併発疾患が含まれた。

初回報告を 2014 年 12 月 17 日に受領した。

追跡調査情報を 2014 年 12 月 24 日に受領した：2014 年 12 月 23 日、蜂巣炎は回復し、患者は退院した。入院中は、静注用抗生物質（詳細不明）が投与されていた。本情報は既に報告書に反映済みである。

追跡調査情報を 2014 年 12 月 25 日に受領した。報告によると、特に外傷はなかったが、右脚に腫脹と発赤がみられ、その後、蜂巣炎と診断され、入院した。抗生物質の静注と抗真菌剤の塗布（詳細不明）により症状は改善した。ある日（日付不明）、蜂巣炎は回復した。治験担当医師は、事象について治験薬との関連なしと判断した。事象「蜂巣炎」のリスクファクターには足部白癬が含まれた。本情報は既に報告書に反映済みである。

治験薬の中止に至った重篤な有害事象：GS-US-320-0108 試験
被験者番号：　021*
投与群：TDF 300 mg
医師報告用語 － 肝細胞癌
基本語 － 肝細胞癌

被験者番号　021*　は、、HBV 治療歴がなく肝硬変を有さない、HBeAg 陰性の慢性 B 型肝炎ウイルス感染症（ジェノタイプ D）を有する 5[redacted]歳のアジア系（インド人）女性で、GS-US-320-0108 試験に組み入れられた。

被験者の既往歴には子宮摘出術が含まれた。

ベースライン時に投与中と報告された併用薬はなかった。

2014 年 10 月 01 日、被験者は TDF 300 mg 1 日 1 回の二重盲検投与を開始した。

Day 1 のベースライン HBV DNA 量は 381,000 IU/mL であった。HBV DNA は、試験期間中のいずれの時点においても 29 IU/mL を上回った。治験薬投与中の最終来院日である 2015 年 2 月 20 日（Week 20、Day 143）において、HBV DNA レベルは 245 IU/mL であった。ベースライン時の α-フェトプロテインは、5.3 ng/mL であった。

2015 年 1 月 13 日から 2015 年 1 月 16 日（Study Day108）まで Grade 1（軽度）の腹痛が続いた。フォローアップとして実施した超音波検査で、多数の高エコー性小結節が示され、コンピュータ断層撮影（CT）検査及び磁気共鳴画像（MRI）検査により、肝細胞癌に一致する複数の病変の存在が確認された。2015 年 1 月 13 日（Day 105）、肝細胞癌は Grade 2 の重篤な有害事象（重篤性の基準：医学的に重要）として報告された。治験担当医師は、この重篤な有害事象について治験薬との関連なしと判断した。

2015 年 1 月 13 日（Study Day 105）、治験薬の投与が中止された。試験中止後の 2015 年 3 月 18 日、化学療法施行のため患者は腫瘍専門医に紹介され、施設の標準療法に則して Tenofovir disoproxil fumarate（TDF）の投与が開始された（社内資料）。

重篤な有害事象「肝細胞癌」発現時に継続していたその他の有害事象には、Grade 1 の腎結石症（2015 年 1 月 19 日～継続中）があったが、この事象について治験担当医師は治験薬との関連なしと判断した。

本解析用のデータカット時点において、有害事象「肝細胞癌」は継続していた。

実施医療機関－被験者番号：　011*
症例報告番号：2015-0147018（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0108
医師記載用語：左膝半月板断裂（LEFT KNEE MENISCAL TEAR）

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0147018）は、GS-US-320-0108 試験「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」で報告された 4[redacted]歳アジア系女性患者に関する叙述である。別の医療従事者は本症例について事象「左膝半月板断裂」を報告した。

病歴：報告なし

現病歴：B 型慢性肝炎、大腸ポリープ、食道炎、慢性胃炎、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー、過敏性腸症候群、不眠症、便秘、子宮平滑筋腫、鼻咽頭炎、関節周囲炎、関節痛

既往歴：靭帯断裂、半月板損傷、過形成、靭帯損傷、半月板損傷、肩回旋筋腱板症候群

薬剤服用歴：報告なし

2014 年 5 月 28 日、B 型慢性肝炎の治療を目的とし、盲検治験薬一剤形の 1 日 1 回経口投与が開始された。

併用薬には、ETIZOLAM、MAGNESIUM OXIDE、ZOLPIDEM TARTRATE、CEPIE AZ NODO COOL、LOXOPROFEN SODIUM、LEVOFLOXACIN HYDRATE、BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE、LIDOCAINE、SENNOSIDE A+B CALCIUM、FLUNITRAZEPAM、TOUKAKUJOUKITOU、DIMETHICONE、SODIUM HYALURONATE、PA TABLETS が含まれた。

2014 年 4 月 17 日、同意文書に署名が得られ、2014 年 5 月 28 日、治験薬の投与が開始された。
2014 年 11 月 28 日、左膝痛が発現した。患者は地域の整形外科クリニックを受診し、関節内注射が開始された（これ以上の詳細不明）。
2015 年 3 月 11 日、患者は病院の整形外科部門を受診し、左膝半月板断裂と診断された。
2015 年 4 月 02 日、手術のため、患者は病院の整形外科部門に入院した。本報告時点で、事象は未回復であった。

盲検治験薬に対してとられた措置は、変更することなく投与継続であった。

治験担当医師は、事象を重篤（入院）、盲検治験薬又は試験手順との関連なしと判断した。報告によると、他の原因には、以前から存在した基礎疾患・合併症が挙げられた。

関連のある臨床検査／診断検査の結果：報告なし

初回報告を 2015 年 4 月 01 日に受領した。

追加情報を 2015 年 4 月 14 日に受領した：報告によると、2015 年 4 月 03 日、関節鏡下で左膝半月板切除術が施行された。この時点で、左膝十字靭帯前部に部分断裂が観察された。治験実施医療機関の報告によると、左膝十字靭帯前部の部分断裂は、治験実施計画書に記された重篤な有害事象の定義を満たさなかったことから、新規有害事象として報告された（説明を求めた）。事象「左膝半月板断裂」は 2015 年 4 月 15 日に回復し、同日、患者は退院・帰宅した。

追加情報を 2015 年 4 月 29 日に受領した：新規情報なし

追加情報を 2015 年 5 月 18 日に受領した：報告によると、loxoprofen sodium hydrate、levofloxacin hydrate 及び PA tablets は併用薬ではなく、感冒も既往歴ではなかった。併用薬として Ketoprofen が追加された。事象発現日が 2015 年 4 月 02 日に訂正された。説明によると、左膝十字靭帯前部の部分断裂は重篤な有害事象の定義を満たさず、そのため有害事象と判断された。治験薬投与に中断があり、治験薬の投与日は次のとおり：2014 年 5 月 28 日～2014 年 6 月 12 日、2014 年 6 月 14 日～2014 年 10 月 10 日、2014 年 10 月 13 日～2014 年 12 月 30 日、2015 年 1 月 02 日～2015 年 2 月 27 日、2015 年 3 月 02 日～継続中。中断理由の報告はなかった。

追加情報を 2015 年 6 月 08 日に受領した：以前報告のあった併用薬、loxoprofen sodium hydrate、levofloxacin hydrate 及び PA tablets は併用薬ではないとの報告が確認された。治験薬の投与中断理由は次のとおり：食道胃十二指腸内視鏡検査及び結腸ファイバースコープのため 2014 年 6 月 13 日に中断、患者が誤って治験薬の服用を忘れたため 2014 年 10 月 11 日、2014 年 10 月 12 日、2014 年 12 月 31 日、2015 年 1 月 01 日、2015 年 2 月 28 日及び 2015 年 3 月 01 日に中断。

実施医療機関－被験者番号：　012*
症例報告番号：2015-0170933（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0108
医師記載用語：右尿管結石（RIGHT URETERAL STONE）

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0170933）は、GS-US-320-0108 試験「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」で報告された 2[redacted]歳のアジア系女性患者に関する叙述である。治験担当医師は本症例について事象「右尿管結石」を報告した。

病歴：現病歴：B 型慢性肝炎、脂肪肝、卵巣 腫瘤、脂質増加。2014 年 8 月 08 日、左腎結石と診断され、6 ヵ月ごとの泌尿器科医定期受診が開始された。

既往歴：報告なし

薬剤服用歴：報告なし

2014 年 7 月 12 日、B 型慢性肝炎の治療を目的とし、二重盲検治験薬（用法・用量の提供なし）の経口投与が開始された。

併用薬の報告はなかった。

2015 年 9 月 01 日、右腰痛が発現した。疼痛が継続したため、2015 年 9 月 03 日、患者は緊急治療室を受診した。右尿管結石と診断され、直ちに入院した。報告によると、事象の転帰は継続中であった（未回復／未消失）。

二重盲検治験薬に対し特に措置は講じられなかった。

治験担当医師は事象について入院を必要としたため重篤、二重盲検治験薬との関連なしと判断した。他の原因には、以前から存在した基礎疾患・合併症が挙げられた。

この初回症例は 2015 年 9 月 03 日に受領した。

追跡調査情報を 2015 年 9 月 08 日に受領した。2014 年 5 月 20 日、試験への同意が得られた。治験薬の投与が 2014 年 6 月 12 日から開始された。2014 年 8 月 08 日、腎結石と診断され、泌尿器科医の定期受診（6 ヵ月ごと）が開始された。2015 年 9 月 01 日、腹痛が発現し、尿中に血液がみられた。2015 年 9 月 02 日 19:00 頃、右腰痛が発現した。2015 年 9 月 03 日、患者は入院した。

同日、腹部コンピュータ断層撮影（CT）検査が実施され、右尿管膀胱移行部に小さな結石が見つかった。入院中に小さな腎臓結石と診断された。結石は小さく、自然に流出する可能性があると担当医は判断した。経口薬の投与が開始された（これ以上の詳細不明）。2015 年 9 月 07 日、疼痛症状は軽減し、患者は退院した。事象の転帰は、継続中であった。二重盲検治験薬に対し特に措置は講じられなかった。

照会への回答として追跡調査情報を 2015 年 9 月 14 日及び 2015 年 9 月 15 日に受領した。患者のリスクファクターには、水の摂取不足及び食習慣が含まれた。この時点で、泌尿器科医は結石を取り除けなかったため、結石の成分は不明であった。治験薬の投与開始以前に事象が存在したか否かは不明であるが、この患者は本疾患に罹りやすかったと治験担当医師は確信していた。また、報告によると、2015 年 9 月 14 日、患者は泌尿器科外来を受診したが、疼痛の訴えはなかった。医師は、結石が自然に体外に流出したと判断し、患者は回復した。事象「右尿管結石」は 2015 年 9 月 14 日に回復した。

治験薬の中止に至った重篤な有害事象：GS-US-320-0108 試験
被験者番号：　013*
投与群：TAF 25 mg
医師報告用語 － 肝細胞癌（Hepatocellular Cancer）
基本語 － 肝細胞癌

被験者番号　013*　は、5[redacted]歳のアジア系（日本人）男性で、HBe 抗原陰性の慢性 B 型肝炎ウイルス感染症（ジェノタイプ C）を有し、治療歴がなく、GS-US-320-0108 試験に組み入れられた。試験組入れ時の肝硬変の状態は不明であった。試験ベースライン時の Fibrotest スコアは 0.59 であった。重篤な有害事象（SAE）の追跡調査を通じて得られた追加情報によると、被験者は肝硬変ではなかった（添付の重篤な有害事象追跡調査報告を参照のこと）。

被験者の病歴には虫垂炎、気胸及び肝嚢胞が含まれた。ベースライン時、肝嚢胞は継続していた。

ベースライン時に投与中と報告された併用薬はなかった。

2014 年 6 月 30 日、被験者は TAF 25 mg 1 日 1 回の二重盲検投与を開始した。

Day 1 のベースライン HBV DNA 量は 8,670,000 IU/mL であった。HBV DNA 量は Week 8 まで 29 IU/mL を上回ったが、その後抑制され（< 29 IU/mL）、以後の残りの試験来院ではこの抑制状態が継続した（最終来院は追跡調査 4 週目の 2015 年 3 月 25 日）。試験ベースライン時の α-フェトプロテインは 5.6 ng/mL であった。

2015 年 2 月 23 日に実施した肝生検の結果を基に、被験者は Grade 1 の肝細胞癌と診断された。肝生検が行なわれた理由は、2014 年 12 月 15 日にコンピュータ断層撮影（CT）検査で肝細胞癌を示唆する病変が認められ、磁気共鳴画像（MRI）検査（2015 年 1 月 14 日に実施）及び腹部造影超音波検査（2015 年 1 月 19 日に実施）で確認されたためであった。2015 年 3 月 09 日（Day 253）、肝細胞癌は重篤な有害事象として報告された（重篤性の基準：医学的に重要）。治験担当医師は、この重篤な有害事象について治験薬との関連はなしと判断した。

2015 年 3 月 24 日（Study Day 268）、治験薬の投与が中止された。2015 年 3 月 27 日、肝細胞癌治療のため、肝切除術が施行された。治験薬の投与中止及び試験中止の後、被験者は 2015 年 4 月 02 日、市販薬による HBV 治療を開始した。

肝細胞癌の事象と同時に次の事象が発現した（2015 年 3 月 09 日～2015 年 4 月 13 日）：脂肪肝、胆石症、脱水、頻脈、発熱、酸素飽和度低下、血圧低下、胸水、便秘、門脈血栓症及び無気肺。

これらの有害事象の重症度はいずれも Grade 1 であり、治験担当医師は、いずれの事象についても治験薬との関連なしと判断した。

肝細胞癌の有害事象は、治験薬最終投与から 20 日後の 2015 年 4 月 13 日（Day 288）に回復と判断された。

有害事象による中止：GS-US-320-0108 試験
被験者番号：　022*
投与群：TDF 300 mg
医師報告用語－肝細胞癌、肺塞栓症、貧血、白血球増加症、脚の蜂巣炎（Cellulitis of the Leg）、高カリウム血症
基本語－肝細胞癌、肺塞栓症、貧血、白血球増加症、蜂巣炎、高カリウム血症

被験者番号　022*　は、GS-US-320-0108 試験に組み入れられた、HBV 療法歴がなく肝硬変を有する、HBe 抗原陰性慢性 B 型肝炎ウイルス感染症（ジェノタイプ C）に罹患した 5[redacted]歳のアジア系（韓国）男性である。

被験者の病歴には、ベースライン時に継続中と報告された、腓骨骨折を伴う脛骨下端の骨折が含まれた。ベースライン時に投与中と報告された併用薬はなかった。

被験者は 2014 年 7 月 10 日、TDF 300 mg 1 日 1 回の二重盲検投与を開始した。

Day 1 のベースライン HBV DNA 量は 1,180,000 IU/mL であった。HBV DNA 量は、Week 8 まで 29 IU/mL を上回り、その後抑制され（< 29 IU/mL）、Week 40 まで安定していた（28 IU/mL［Week 24（29 IU/mL）及び Week 36（30 IU/mL）を除く］。Week 44 及び Week 48 時点において、HBV DNA 量はそれぞれ 98 IU/mL 及び 213 IU/mL に上昇した。なお両来院は、本解析用データカットオフ時点での最終来院であった［2015 年 5 月 14 日（Day 309）及び 2015 年 6 月 08 日（Day 334）］。試験ベースライン時の α-フェトプロテイン値は 14.7 ng/mL であった。

定期モニタリング時の追跡調査として、2015 年 7 月 22 日に実施した腹部コンピュータ断層撮影（CT）検査で、びまん性肝細胞癌が示された。肝細胞癌は 2015 年 7 月 22 日（Day 378）、Grade 3（重度）の重篤な有害事象（SAE）（重篤性の基準：入院）として報告された。治験担当医師は本事象と治験薬との関連はなしと判断した。

次に示す重篤な有害事象が肝細胞癌発現時に継続中であった（開始日／消失日）：肺塞栓症（2015 年 7 月 22 日～継続中、2015 年 7 月 27 日、被験者は腹水及び呼吸障害のため入院した）；貧血（2015 年 7 月 27 日～継続中）；白血球増多（2015 年 7 月 27 日～継続中）；蜂巣炎（2014 年 7 月 18 日～2015 年 9 月 15 日）；及び高カリウム血症（2015 年 8 月 04 日～継続中）。Grade 2（中等度）とされた蜂巣炎を除き、これらの重篤な有害事象はいずれも Grade 3（重度）であった（重篤性の基準：入院）。治験担当医師は、これらの重篤な有害事象について治験薬との関連なしと判断した。

肝細胞癌（及び関連症状）に対し hepasol、sodium chloride、tramadol hydrochloride、diosmectite、cimetropium bromide、ornithine aspartate、esomeprazole magnesium、dexamethasone sodium、pethidine hydrochloride、propacetamol 及び tramadol hydrochloride；肺塞栓症に対し heparin；貧血に対し ferrous

sulfate; 白血球増加症に対し ciprofloxacin 及び cefotaxime; 蜂巣炎に対し paracetamol、cefazolin sodium、ciprofloxacin、ranitidine、mosapride citrate、levocetirizine dihydrochloride、chlorphenamine maleate、cefroxadine、levofloxacin、rino ebastel 及び mupirocin ; 高カリウム血症に対し calcium gluconate が、それぞれ投与された。

2015 年 7 月 27 日（Day 383）、肝細胞癌、肺塞栓症、貧血及び白血球増加症のため、治験薬の投与が中止された。2015 年 8 月 05 日（治験薬の最終投与から 9 日後）、被験者が死亡した。2014 年 9 月 15 日（Day 68）に回復した蜂巣炎を除き、いずれの有害事象も死亡時に継続中であった。

実施医療機関－被験者番号：　014*
症例報告番号：2015-0134969（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0108
医師記載用語：右乳腺の上皮内癌（CARCINOMA IN SITU OF RIGHT MAMMARY GLAND）

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0134969）は、GS-US-320-0108 試験「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」で報告された 6[redacted]歳白人女性患者に関する叙述である。治験担当医師は本症例について事象「右乳腺の上皮内癌」を報告した。

病歴：
現病歴：B 型慢性肝炎、多結節性甲状腺腫
既往歴：子宮摘出術、胆嚢摘出術
薬剤服用歴：報告なし

B 型慢性肝炎の治療を目的とし、盲検治験薬一剤形の 1 日 1 回経口投与が、2014 年 5 月 19 日から 2014 年 10 月 27 日まで行なわれた。投与が短期間中断され（理由は入手していない）、2014 年 10 月 29 日、一剤形で 1 日 1 回経口投与が再開され、2014 年 12 月 23 日まで継続された。

併用薬の報告はなかった。

2014 年 10 月 16 日、定期的マンモグラム検査が行なわれ、右乳腺の形成異常と判明した。2014 年 10 月 26 日、患者は入院した。2014 年 10 月 29 日、右乳腺の異常部位が摘出された。検体が採取され、組織検査に回された。組織検査の結果、右乳腺の上皮内癌と診断された。2014 年 11 月 14 日、患者は退院した。

関連のある臨床検査／診断検査の結果：
2014 年 10 月 16 日、マンモグラム、右乳腺の形成異常
2014 年 10 月 29 日、組織検査、右乳腺の上皮内癌

盲検治験薬に対する措置の報告はなかった。

右乳腺の上皮内癌（重篤－入院）（転帰は回復、消失日は 2014 年 11 月 14 日）に関する報告者の評価を以下に示す：
報告者は、事象「右乳腺の上皮内癌」について盲検治験薬又は試験手順との関連なしと判断した。
企業は、事象「右乳腺の上皮内癌」について盲検治験薬又は試験手順との関連なしと判断した。

報告者の意見によると、病因の可能性がある他の要素として併発疾患があげられた。

初回報告を 2015 年 1 月 28 日に受領した。

治験実施医療機関から追跡調査情報を 2015 年 2 月 09 日に受領した：追加情報によると、2014 年 12 月 01 日から 12 月 29 日まで予防的な放射線療法が施行された。また、Tamoxifen（20mg、連日）が 2014 年 12 月 30 日から投与された。入院目的は診断に限られ、報告された事象は入院期間の延長にはつながらなかった。事象消失日は 2014 年 10 月 29 日に修正された。本情報は既に報告書に反映済みである。

治験実施医療機関から 2015 年 2 月 12 日に文書を受領した：新規情報なし。

2015 年 3 月 06 日、データ照合の照会を介して症例報告の修正が行なわれた。追跡調査情報の受領はなかった。事象のコーディングが修正された。元の受領日に変更なし。

実施医療機関－被験者番号：　023*
症例報告番号：2015-0156859（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0108
医師記載用語：不安定狭心症（UNSTABLE ANGINA）

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0156859）は、GS-US-320-0108 試験「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」で報告された 7[redacted]歳白人男性患者に関する叙述である。治験担当医師は本症例について事象「虚血性心疾患（ischemic heard [heart] disease）」を報告した。

病歴：
現病歴：B 型慢性肝炎（診断日不明）、左腎嚢胞（2013 年から）、虚血性心疾患（2013 年 10 月 07 日から）、尿路結石症（2013 年から）及び前立腺肥大症 II（2013 年から）
既往歴：報告なし
薬剤服用歴：報告なし

2014 年 7 月 09 日、B 型慢性肝炎の治療を目的とし、盲検治験薬一剤形の 1 日 1 回経口投与が開始された。

併用薬：報告なし

患者は 2015 年 5 月 30 日に入院し、2015 年 6 月 03 日、虚血性心疾患（ischemic heard disease）と診断された。入院経過と治療の詳細に関する報告はなかった。

関連のある臨床検査／診断検査：報告なし

盲検治験薬は特に変更なく継続された。

治験担当医師の評価：
虚血性心疾患（ischemic heard [heart] disease）は重篤で、転帰は継続中とされた。
事象「虚血性心疾患（ischemic heard [heart] disease）」については盲検治験薬との関連なしと判断された。報告によると、他の原因として併発疾患があげられた。

初回受領日は 2015 年 6 月 03 日である。

追跡調査情報を 2015 年 6 月 15 日に受領した。新規情報を以下に示す：

2015 年 5 月 30 日、患者に不安定狭心症が発現し（以前の報告では虚血性心疾患［ischemic heard [heart] disease］）、入院した。

関連のある臨床検査／診断検査の結果を以下に示す：

2015 年 5 月 30 日：アラニンアミノトランスフェラーゼ － 21.3 IU/l
正常範囲下限：6
正常範囲上限：35 IU/l
評価：正常

2015 年 5 月 30 日：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ － 21.8 IU/l
正常範囲下限：11
正常範囲上限：36 IU/l
評価：正常

2015 年 5 月 30 日：抱合ビリルビン － 3.4 umol/l
正常範囲下限：2.2
正常範囲上限：5.1 umol/l
評価：正常

2015 年 5 月 30 日：血中ビリルビン － 13.7 umol/l
正常範囲下限：8.5
正常範囲上限：20.5 umol/l
評価：正常

2015 年 5 月 30 日：血中コレステロール － 4.36 mmol/l
正常範囲下限：3.4
正常範囲上限：5.2 mmol/l
評価：正常

2015 年 5 月 30 日：血中クレアチニン － 75 umol/l
正常範囲下限：62
正常範囲上限：115 umol/l
評価：正常

30 MAY 2015：血中カリウム － 4.9 mmol/l
正常範囲下限：3.6
正常範囲上限：5.3 mmol/l

評価：正常

30 MAY 2015：血中ナトリウム　－　147.3 mmol/l
正常範囲下限：135
正常範囲上限：145 mmol/l
評価：正常範囲上限より高値

30 MAY 2015：トロポニン I　－　0 ng/mL
正常範囲下限：0
正常範囲上限：1 ng/mL
評価：正常

2015 年 6 月 09 日：心電図－洞調律－55/分；左室外側壁下部に改善がみられた。

2015 年 6 月 09 日、不安定狭心症は回復し、同日、患者は退院した。

治験担当医師の評価：不安定狭心症について、重篤（入院）、転帰は回復、消失日は 2015 年 6 月 09 日であった。事象「不安定狭心症」について、盲検治験薬との関連なしと判断された。報告によると、他の原因として併発疾患があげられた。

本情報は、報告書に反映済みである。

追跡調査情報を 2015 年 6 月 16 日に受領した：併用薬として ciprofloxacin が追加された。報告によると治療薬には次が含まれた：Acidum acetylsalicylicum、clopidogrel、atorvastatin、metoprolol 及び amlodipine。本情報は既に報告書に反映済みである。

実施医療機関－被験者番号：　023*
症例報告番号：2015-0159411（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0108
医師記載用語：尿路結石症増悪（EXACERBATION OF UROLITHIASIS）

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0159411）は、GS-US-320-0108 試験「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」で報告された 7[redacted]歳白人男性患者に関する叙述である。別の医療従事者は本症例について事象「尿路結石症」を報告した。

病歴：
現病歴：B 型慢性肝炎、腎嚢胞、心筋虚血、尿路結石、前立腺肥大及び不安定狭心症
既往歴：報告なし
薬剤服用歴：報告なし

2014 年 7 月 09 日、B 型慢性肝炎の治療を目的とし、盲検治験薬一剤形の 1 日 1 回経口投与が開始された。

併用薬には ACIDUM ACETYLSALICYLICUM、CLOPIDOGREL、ATORVASTATIN、METOPROLOL、AMLODIPINE 及び CIPROFLOXACINE が含まれた。

2015 年 6 月 14 日、患者に腎仙痛が発現し、尿路結石症で入院した。

関連のある臨床検査／診断検査の結果：報告なし

盲検治験薬は継続された。

別の医療従事者の評価：
重篤で、転帰が継続中の尿路結石症について以下に示す：
別の医療従事者は、事象「尿路結石症」について盲検治験薬又は試験手順との関連なしと判断した。
別の医療従事者の意見によると、病因の可能性がある他の要素として併発疾患があげられた。

初回報告を 2015 年 6 月 16 日に受領した。

追跡調査情報を 2015 年 7 月 22 日に受領した：本事象用語について、以前報告された尿路結石症から尿路結石症増悪に更新された。2015 年 6 月 24 日、左腎瘻造設が行なわれた。2015 年 7 月 01 日、患者は退院し、事象は回復した。本情報は既に報告書に反映済みである。

治験実施医療機関から追跡調査情報を 2015 年 10 月 01 日に受領した：報告された情報による、関連のある検査結果及び診断検査結果を以下に示す：

2015 年 6 月 30 日、血中ビリルビン、28.5

2015 年 6 月 30 日、血中クレアチニン、116

2015 年 6 月 30 日、血中ブドウ糖、6.5

2015 年 6 月 30 日、血中尿素、6.7 mmol/l

2015 年 6 月 30 日、ヘモグロビン、143 g/l

2015 年 6 月 30 日、総タンパク、77 g/l

2015 年 6 月 30 日、尿中タンパク、陰性、単位不明

2015 年 6 月 30 日、赤血球数、4.47×10^{12}/L

2015 年 6 月 30 日、血沈検査、36 mm/h

2015 年 6 月、腎超音波検査、左腎結石 0.6 CM；左尿管の結石 0.5 CM

2015 年 6 月 30 日、白血球数、7.83×10^{9}/L

2015 年 6 月 30 日、尿中白血球、1～2 不明

本情報は既に報告書に反映済みである。

実施医療機関－被験者番号：　003*
症例報告番号：2015-0174117（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0108
医師記載用語：高血圧

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0174117）は、GS-US-320-0108 試験「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」の臨床試験報告である。これは 6[redacted]歳女性患者に関する叙述である。本症例について事象「高血圧」が報告された。

患者の既往歴には高血圧、胆石、軽度脂肪肝、左遠位橈骨骨折及び尺骨茎状突起骨折が含まれた。

併用薬には nifedipine、propranolol 及び hydrochlorothiazide が含まれた。

2014 年 8 月 29 日、B 型慢性肝炎の治療を目的とし、盲検治験薬一剤形の連日経口投与が開始された。

2015 年 9 月 14 日、高血圧により患者は入院した。心筋トロポニンの測定結果は 14 ng/L 未満であった（基準範囲：<14）。Nifedipine が増量され、血圧は改善した。

2015 年 9 月 16 日、事象は改善と判断され、患者は退院した。

事象により治験薬投与に対する措置は講じられなかった。

事象の転帰は改善と報告された。

治験担当医師は、事象について重篤（入院）、治験薬投与又は試験手順との関連なしと判断した。他の原因が次のとおり提供された：以前から存在した基礎疾患・合併症。

これ以上の情報提供はなかった。
初回報告を 2015 年 9 月 23 日に受領した。

治験実施医療機関から追跡調査情報を 2015 年 10 月 19 日に受領した：治験担当医師の説明によると、事象は元から存在した高血圧の悪化（ベースライン値は 167/97）であった。患者は降圧治療を遵守したにも関わらず、コントロールされていない血圧が発現し、提供されたデータ出力の

うち最も高かったのは 220/108 であった（基準範囲及び単位未入手）。本情報は既に報告書に反映済みである。

実施医療機関－被験者番号：　017*
症例報告番号：2015-0173988（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0108
医師記載用語：肝線維症の増悪（WORSENING OF LIVER FIBROSIS）{Liver fibrosis}

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0173988）は、GS-US-320-0108 試験「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」で報告された 3[redacted]歳のアジア系男性患者に関する叙述である。治験担当医師は本症例について事象「肝線維症の増悪」を報告した。

病歴：
現病歴：痔核、B 型慢性肝炎
既往歴：裂傷、歯周炎、歯の障害、アレルギー性鼻炎及び耳鳴
薬剤服用歴：報告なし

2014 年 10 月 22 日、B 型慢性肝炎感染の治療を目的とし、盲検治験薬一剤形の連日経口投与が開始された。

併用薬の報告はなかった。

2015 年 9 月 09 日、患者に肝線維症の増悪が発現した。同日、肝機能検査の fibrotest は 0.65 であった（単位及び基準範囲の提供はなかった）。2015 年 9 月 23 日、肝線維症の増悪による肝生検手順のため患者は入院した。肝生検の結果はまだ判明していなかった。これ以上の詳細の提供はなかった。事象は継続しており、患者は入院中であった。

盲検治験薬は変更されることなく、継続された。

治験担当医師は事象について、入院のため重篤、盲検治験薬又は試験手順との関連なしと判断した。治験担当医師の意見によると、病因の可能性がある他の要素として併発疾患があげられた。

初回報告を 2015 年 9 月 23 日に受領した。

追跡調査情報を 2015 年 9 月 30 日に受領した：2015 年 9 月 23 日、比較的安定した病状において合併症なく肝生検が行なわれた。肝生検の報告によると、顕微鏡下で、門脈炎症を伴う軽度慢性活動性肝炎、肝実質境界部の炎症を伴う限局性の断片的壊死、軽度小葉性肝炎及び薄い不完全架橋線維症（Metavir スコア：2）が検出された。2015 年 9 月 24 日、患者は退院し、追跡調査は患者を担当する地域の診療所で行なわれることになった。本情報は既に報告書に反映済みである。

実施医療機関－被験者番号：　023*
症例報告番号：2015-0174824（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0108
医師記載用語：尿路結石症増悪（EXACERBATION OF UROLITHIASIS）

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0174824）は、GS-US-320-0108 試験「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」で報告された 7[redacted]歳白人男性患者に関する叙述である。治験担当医師は本症例について事象「腎盂腎炎」及び「尿路結石症増悪」を報告した。

病歴：
現病歴：B 型慢性肝炎、腎嚢胞、心筋虚血、尿路結石及び前立腺肥大
既往歴：報告なし
薬剤服用歴：報告なし

2014 年 7 月 09 日､B 型慢性肝炎の治療を目的とし､盲検下で Tenofovir Alafenamide 又は Tenofovir Disoproxil Fumarate の一剤形 1 日 1 回経口投与が開始された。

併用薬には Acidum acetylsalicylicum 及び Fruazidin が含まれた。

2015 年 8 月のある日（日付不明）､前行性腎盂造影検査の結果､左尿管の上部 1/3 に角状変形（くの字形）及び左尿管中部 1/3 に結石、並びに左水腎症が検出された。

2015 年 8 月 05 日、患者は、尿路結石症増悪のため入院した。患者には左腎瘻造設及び慢性尿閉が認められた。入院中に続発性腎盂腎炎の活動形及び左水腎症が見つかった。

2015 年 8 月 21 日、左尿管中部 1/3 にある結石の砕石と套管針による膀胱瘻増設が行なわれた。

2015 年 9 月 01 日、尿路結石症増悪の転帰は回復とされ、患者は退院・帰宅、外来で治療継続となった。炎症及び疼痛症候群は減弱した。本報告時点では、腎盂腎炎の転帰は継続中であった。

盲検治験薬に対し特に措置は講じられなかった。

治験担当医師は、事象「腎盂腎炎」及び「尿路結石症増悪」について重篤（入院のため）、盲検治験薬との関連なしと判断した。尿路結石症増悪について、他の原因として「併発疾患」があげられた。腎盂腎炎について、他の原因として「試験対象疾患関連」があげられた。

初回報告を 2015 年 9 月 29 日に受領した。

治験担当医師から追跡調査を 2015 年 10 月 01 日に受領した：事象用語「腎盂腎炎」が削除された。治験担当医師は事象用語「尿路結石症増悪」のみを報告している。追加情報の報告はなかった。

実施医療機関－被験者番号：　023*
症例報告番号：2015-0175157（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0108
医師記載用語：腎盂腎炎

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0175157）は、GS-US-320-0108 試験「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」で報告された 7[redacted]歳白人男性患者に関する叙述である。治験担当医師は本症例について事象「腎盂腎炎」を報告した。

病歴：
現病歴：B 型慢性肝炎、腎嚢胞、心筋虚血、尿路結石及び前立腺肥大
既往歴：報告なし
薬剤服用歴：報告なし

2014 年 7 月 09 日､B 型慢性肝炎の治療を目的とし､盲検下で Tenofovir Alafenamide 又は Tenofovir Disoproxil Fumarate の一剤形 1 日 1 回経口投与が開始された。

併用薬には Acidum acetylsalicylicum 及び Furazidin が含まれた。

2015 年 8 月 05 日、患者に腎盂腎炎が発現し、2015 年 9 月 29 日、入院した。関連のある診断検査又は臨床検査結果の報告はなかった。治療の詳細の報告はなかった。本報告時点では、事象「腎盂腎炎」の転帰は未回復であった。

盲検治験薬に対し特に措置は講じられなかった。

治験担当医師は、事象「腎盂腎炎」について重篤（入院のため)、盲検治験薬との関連なしと判断した。他の原因として「試験対象疾患関連」があげられた。

初回報告を 2015 年 10 月 01 日に受領した。

2015 年 10 月 02 日、治験担当医師から追跡調査を受領した：事象発現日が 2015 年 8 月 05 日から 2015 年 9 月 29 日に修正された。追加の既往歴には不安定狭心症が含まれた。患者に治療薬 Ofloxacinum が投与された。他の原因として「併用薬」があげられた。

2015 年 10 月 20 日、治験担当医師から追跡調査を受領した：患者の報告によると、患者は 2015 年 10 月 16 日に退院した（腎盂腎炎について)。

2015 年 10 月 29 日､治験担当医師から追跡調査を受領した:2015 年 9 月 28 日､治療薬 Ofloxacinum の投与が終了した。事象「腎盂腎炎」に対する追加の治療薬には次が含まれた：Ceftazidime、ciprofloxacin、Cefbactam 及び Ceftriaxone。

2015 年 11 月 03 日、治験担当医師から追跡調査を受領した：治験担当医師の報告によると 「膀胱瘻増設を削除し、腎瘻造設に変更」。

30　GS-US-320-0110 試験

（評価資料：第 5.3.5.1.2 項）

本試験は、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、二重盲検試験であった。

試験の概要を表 2.7.6.30 - 1 に示す。

表 2.7.6.30 - 1　GS-US-320-0110 試験：試験の概要

試験番号	GS-US-320-0110
試験の標題	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
開発の相	第 3 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • 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 B 型肝炎ウイルス（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。 本試験の安全性に関する重要な副次目的は以下のとおりであった。 • TAF 25 mg 1 日 1 回と TDF 300 mg 1 日 1 回の安全性を Week 48 での寛骨及び脊椎の骨密度（BMD）のベースラインからの変化率により比較する。 • TAF 25 mg 1 日 1 回と TDF 300 mg 1 日 1 回の安全性を Week 48 での血清クレアチニンのベースラインからの変化量により比較する。 • TAF 25 mg 1 日 1 回と TDF 300 mg 1 日 1 回の安全性を Week 48 までに試験治療下で発現した蛋白尿を指標として比較する。 本試験の有効性に関する重要な副次目的は以下のとおりであった。 • HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎の治療としての TAF 25 mg 1 日 1 回投与と TDF 300 mg 1 日 1 回投与の有効性を、Week 48 での血清学的反応［HBe 抗原消失かつ HBe 抗原に対する抗体（HBe 抗体：anti-HBe）へのセロコンバージョン］を指標として比較する。 本試験のその他の副次目的は以下のとおりであった。 • HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎の治療としての TAF 25 mg 1 日 1 回投与と TDF 300 mg 1 日 1 回投与の有効性を、Week 96 での血漿中 HBV-DNA 量が 29 IU/mL 未満の被験者の割合により比較する。 • HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎の治療としての TAF 25 mg 1 日 1 回投与と TDF 300 mg 1 日 1 回投与の有効性を、Week 48 及び 96 時点の血漿中 HBV-DNA 量が 29 IU/mL 未満（検出せず）の被験者の割合により比較する。

	• HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎の治療としての TAF 25 mg 1 日 1 回投与と TDF 300 mg 1 日 1 回投与の Week 48 及び 96 時点の生化学的反応［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）正常化］を比較する。 • HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎の治療としての TAF 25 mg 1 日 1 回投与と TDF 300 mg 1 日 1 回投与の Week 96 での血清学的有効性（HBe 抗原消失かつ HBe 抗体へのセロコンバージョン）を比較する。 • HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎の治療としての TAF 25 mg 1 日 1 回投与と TDF 300 mg 1 日 1 回投与を、Week 48 及び 96 時点の血清学的反応［B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBs 抗原）消失かつ B 型肝炎ウイルス表面抗体（HBs 抗体：anti-HBs）へのセロコンバージョン］で比較する。 • HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎の治療としての TAF 25 mg 1 日 1 回投与の Week 48 及び 96 時点の FibroTest®で評価した線維化の変化を TDF 300 mg 1 日 1 回投与と比較する。 • TAF 25 mg 1 日 1 回投与の Week 48、96 及び 144 時点の薬剤耐性変異出現率を TDF 300 mg 1 日 1 回投与と比較する。 • TAF 25 mg 1 日 1 回投与後の眼底検査による眼科学的所見のベースラインからの変化を、被験者の部分集団を対象に Week 24、48、72 及び 96 時点で TDF 300 mg 1 日 1 回と比較する。 • TAF 投与又は TDF 投与を受けた被験者を対象とし、TAF 及びテノホビル（TFV）の薬物動態（PK）を明らかにするとともに、末梢血単核球（PBMC）におけるテノホビル二リン酸（TFV-DP）の細胞内濃度を測定する。 • Week 96 から Week 144 までの TAF 25 mg 1 日 1 回投与のオープンラベルでの有効性及び安全性を、試験開始当初に TAF 群にランダム割付けされた被験者及び TDF 300 mg 1 日 1 回の 96 週間投与後にオープンラベルの TAF へ切り替えた被験者を対象として比較評価する。
試験デザイン	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 • **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（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。 本中間報告書では、ランダム化された全例が Week 48 の来院を完了又は Week 48 の来院前に治験薬を中止した時点の試験結果を記述する。
診断及び主な選択基準	被験者の適格基準は、18 歳以上の男性及び女性（妊婦及び授乳婦は除く）の B 型慢性肝炎感染被験者（6 ヵ月を超えて HBs 抗原が陽性）で、スクリーニング時に HBe 抗原陽性で、HBV DNA が 2×10^4 IU/mL 以上、血清 ALT が 60 U/L 超（男性）又は 38 U/L 超（女性）かつ基準値上限（ULN）の 10 倍以下で、未治療又は治療歴があり、心電図（ECG）が正常（又は治験担当医師により臨床的に重大でないと判断された異常）、Cockcroft-Gault 式による推算糸球体ろ過

<table>
<tr><td></td><td>率（$eGFR_{CG}$）が 50 mL/min 以上であることとした。</td></tr>
<tr><td>被験者数（計画時及び解析時）</td><td>計画時：864 例（TAF 群 576 例及び TDF 群 288 例）
解析時（解析対象集団別）：
<table>
<tr><th></th><th>TAF 25 mg</th><th>TDF 300 mg</th><th>Total</th></tr>
<tr><td>Subjects in Randomized Analysis Set</td><td>582</td><td>293</td><td>875</td></tr>
<tr><td>Subjects in Safety Analysis Set</td><td>581 (99.8%)</td><td>292 (99.7%)</td><td>873 (99.8%)</td></tr>
<tr><td>Subjects in Full Analysis Set (FAS)</td><td>581 (99.8%)</td><td>292 (99.7%)</td><td>873 (99.8%)</td></tr>
<tr><td>Subjects in Week 48 Per Protocol (PP) Analysis Set</td><td>544 (93.5%)</td><td>274 (93.5%)</td><td>818 (93.5%)</td></tr>
<tr><td>Subjects in Serologically Evaluable FAS for HBeAg Loss/Seroconversion</td><td>565 (97.1%)</td><td>285 (97.3%)</td><td>850 (97.1%)</td></tr>
<tr><td>Subjects in Serologically Evaluable FAS for HBsAg Loss/Seroconversion</td><td>576 (99.0%)</td><td>288 (98.3%)</td><td>864 (98.7%)</td></tr>
<tr><td>Subjects in Hip DXA Analysis Set</td><td>568 (97.6%)</td><td>286 (97.6%)</td><td>854 (97.6%)</td></tr>
<tr><td>Subjects in Spine DXA Analysis Set</td><td>572 (98.3%)</td><td>286 (97.6%)</td><td>858 (98.1%)</td></tr>
<tr><td>Subjects in Ophthalmologic Substudy Analysis Set</td><td>14 (2.4%)</td><td>9 (3.1%)</td><td>23 (2.6%)</td></tr>
<tr><td>Subjects in PK Substudy Analysis Set</td><td>7 (1.2%)</td><td>6 (2.0%)</td><td>13 (1.5%)</td></tr>
<tr><td>Subjects in PBMC PK Substudy Analysis Set</td><td>4 (0.7%)</td><td>3 (1.0%)</td><td>7 (0.8%)</td></tr>
</table>
DXA = dual-energy x-ray absorptiometry; HBeAg = hepatitis B e antigen; HBsAg = hepatitis B surface antigen; PBMC = peripheral blood mononuclear cell; PK = pharmacokinetic(s)
The denominator for percentages was based on the number of subjects in the Randomized Analysis Set.
Exclusion criteria from PP Analysis Sets were only applicable to the FAS subjects. A subject may fit more than 1 exclusion criterion from the PP Analysis Sets.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Study Synopsis</td></tr>
<tr><td>被験薬、用量、用法及びロット番号</td><td>TAF 25 mg 錠 1 日 1 回と TDF 300 mg 錠のプラセボ 1 日 1 回をそれぞれ経口投与した。
ロット番号：TAF：[redacted] 及び [redacted]、TDF のプラセボ：[redacted] 及び [redacted]</td></tr>
<tr><td>対照治療、用量、用法及びロット番号</td><td>TDF 300 mg 錠 1 日 1 回と TAF 25 mg 錠のプラセボ 1 日 1 回をそれぞれ経口投与した。
ロット番号：TDF：[redacted] 及び [redacted]、TAF のプラセボ：[redacted]</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>投与期間は、ランダム化二重盲検投与の 96 週間と、その後のオープンラベル継続投与の 48 週間（すなわち、合計 144 週間）である。
HBs 抗原の消失及び HBs 抗体へのセロコンバージョンが確認された被験者は、HBs 抗体へのセロコンバージョンの確認後 3～6 ヵ月以内又はセロコンバージョンが Week 48 の来院以前に認められた場合は当該来院以後に治験薬を中止することとした。</td></tr>
</table>

評価基準	**有効性：** 有効性の主要評価項目は、Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満であった被験者の割合とした。 Week 48 時点の解析で評価する有効性の副次評価項目には、HBe 抗原の消失及び HBe 抗体へのセロコンバージョン、血漿中 HBV-DNA 量 29 IU/mL 未満（目的物質不検出）、ALT 正常化、HBs 抗原の消失及び HBs 抗体へのセロコンバージョン、線維化のベースラインからの変化並びに薬剤耐性変異の出現が認められた被験者の割合を含めた。 **薬物動態：** TAF 及び TFV の母集団 PK 解析のため、Week 4～48 の各来院時に全被験者について PK 用血液検体を 1 回採取した。 多数回採血に基づく PK プロファイリングのために特定の治験実施医療機関の一部の被験者を対象として Week 4、8 又は 12 に任意の多数回採血による PK サブスタディを実施した。さらに、PBMC 処理が可能なサブスタディ実施医療機関において、治験薬投与前に採取した投与前検体から PBMC 中の TFV-DP 濃度を測定した。 **安全性：** ベースライン時及びベースライン後の安全性評価には、試験治療下で発現した有害事象、二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）を用いた寛骨及び脊椎の BMD、併用薬、ECG、身体的検査、バイタルサイン及び臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査及び妊娠検査）を含めた。 臨床検査には、以下の空腹時血清中の骨関連パラメータも含めた。 • 骨吸収マーカーである C 型コラーゲン配列（CTX） • 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） • 骨代謝マーカーである副甲状腺ホルモン（PTH） 骨折確率のベースラインからの変化は FRAX®アルゴリズムを使って評価した。 以下の腎関連パラメータを評価した。 • 血清クレアチニン • 2 つの式による eGFR［$eGFR_{CG}$ 及び慢性腎臓病疫学共同研究（CKD-EPI）クレアチニン式による eGFR（$eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ creatinine}$）］ • 尿検査（ディップスティック法）及び以下の定量的評価に基づく、試験治療下で発現した蛋白尿： — 尿中蛋白／クレアチニン比（UPCR） — 尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR） — 尿中レチノール結合蛋白（RBP）／クレアチニン比 — 尿中 β2 ミクログロブリン／クレアチニン比 • 糸球体ろ過率（GFR）で補正した尿細管リン再吸収閾値（TmP/GFR）、尿中リン排泄分画（$FEPO_4$）、尿中尿酸排泄分画（FEUA）も評価した。 同意が得られた被験者を対象とした眼科学的サブスタディでは、Week 24、48、72、96 及び 144 に眼底検査を実施しベースラインからの変化を評価した。
解析方法	**有効性：** 有効性の主要解析は、ランダム化した最後の被験者が Week 48 に達したか又は治験薬を早期に中止した後に実施した。欠測値を「不成功」とみなす解析（M = F 解析）を実施した。有効性の主要解析では、本試験にランダム化され、治験薬

	を少なくとも 1 回投与された全被験者からなる最大の解析対象集団（FAS）を使用した。 有効性主要評価項目の解析の目的は、TAF 治療の TDF 治療に対する非劣性を評価することであった。非劣性の評価は、95%信頼区間（CI）に基づき、非劣性マージンを 10%として実施した。主要評価項目を達成した被験者の割合について、ベースラインでの層別に重み付けした群間差とその 95% CI を、層別因子であるベースライン時の HBV-DNA 量及び OAV による治療歴に基づく層別 Mantel-Haenszel（MH）検定で算出した。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の差（TAF 群 －TDF 群）の両側 95% CI 下限値が−10%より大きい場合に、TAF は TDF に対して非劣性であると結論付けた。 TAF の TDF に対する非劣性が確立された場合は、同じ 95% CI 下限値を 0 と比較し、その 95% CI 下限値が 0 より大きかった場合に、TAF の TDF に対する優越性が確立された、とした。また二次評価として、ベースライン時の HBV-DNA 量（8 $\log_{10}$ IU/mL 未満 vs 8 $\log_{10}$ IU/mL 以上）及び OAV による治療歴（未治療 vs 既治療）を層別因子に基づく層別両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定による優越性の評価も実施した。 **薬物動態：** 血漿中及び PBMC 中濃度データについて記述統計量［サンプル数、平均値、標準偏差（SD）、%変動係数、最小値、中央値、最大値、第一四分位（Q1）、第三四分位（Q3）、幾何平均値及びその 95% CI］を示した。2 投与群間の統計学的比較は、分散分析を用いて実施した。TAF 及び TFV の分析対象物について PK パラメータ（C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、C_{tau}、AUC_{tau}、AUC_{last}、CL/F、V/F、λ_z 及び $t_{1/2}$）を算出した。 **安全性：** 有害事象、臨床検査値、寛骨及び脊椎 BMD、体重、前治療薬及び併用薬、眼科学的評価及び ECG データは記述統計を用いて要約した。バイタルサインデータは一覧表で示した。 有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 18 を用いて読み替えた。安全性データは、ランダム化され、治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者からなる安全性解析対象集団を用いて投与群ごとに要約した。 一部の安全性データ（骨関連及び腎関連パラメータ）については、適切な統計学的検定を用いて群間比較を実施した。 有効性の主要評価項目並びに安全性及び有効性に関する 5 つの重要な副次評価項目の評価における第一種の過誤を制御するため、仮説検定は逐次的に実施した。最初に、Week 48 時点の HBV-DNA 量 29 IU/mL 未満の被験者の割合に関して TAF が TDF に対して非劣性であるという主要仮説を検定した。この非劣性検定は、有意水準 α を 0.025 とする片側検定で実施した。非劣性が確立された場合は、下記の事前に定めた両側有意水準 α より fallback 法を用いて、逐次的に多重性の調整を行った。 a) 寛骨の BMD（重み ＝0.4、α＝0.02） b) 脊椎の BMD（重み ＝0.2、α＝0.01） c) 血清クレアチニン（重み ＝0.4、α＝0.02） d) 試験治療下で発現した蛋白尿（重み ＝0、α＝0） e) HBe 抗原消失かつセロコンバージョン（重み ＝0、α＝0）

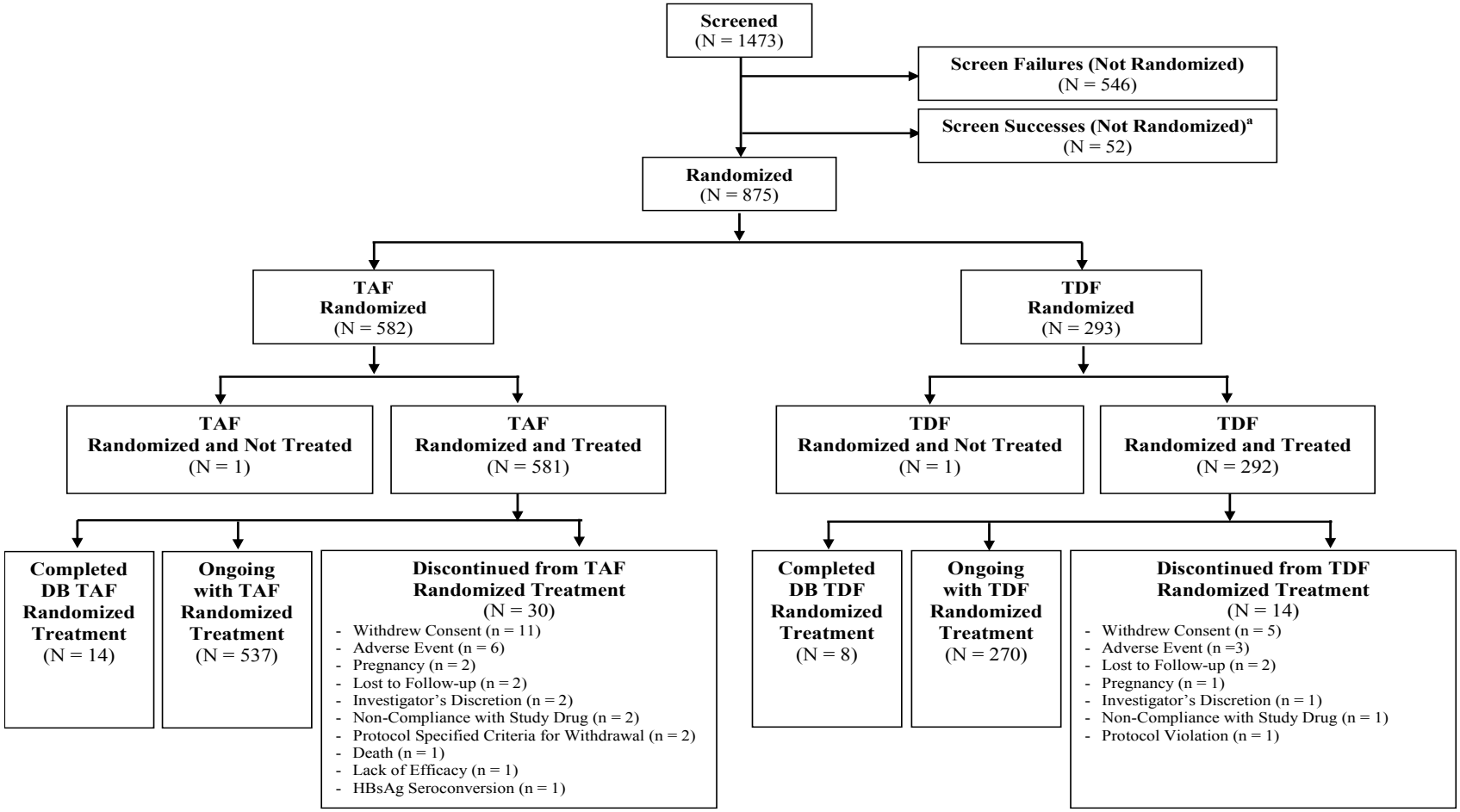
実施医療機関	計 161 施設（オーストラリア 11 施設、ブルガリア 4 施設、カナダ 12 施設、フランス 4 施設、香港 5 施設、インド 18 施設、イタリア 7 施設、日本 16 施設、ニュージーランド 2 施設、ポーランド 5 施設、ルーマニア 6 施設、ロシア 12 施設、シンガポール 3 施設、スペイン 2 施設、韓国 22 施設、台湾 8 施設、トルコ 5 施設、英国 4 施設、米国 15 施設）
試験実施期間	2013 年 9 月 11 日（最初の被験者のスクリーニング日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本報告書での最終被験者観察日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（主要評価項目に関する最終被験者観察日）

30.1 被験者の内訳及び被験者背景

計 1473 例が本試験のスクリーニングを受け、875 例がランダム化され、873 例が治験薬を少なくとも 1 回投与された（TAF 群：581 例、TDF 群：292 例）。各群にランダム化された 1 例は、治験薬投与を受けなかった。

被験者の内訳を図 2.7.6.30 - 1 に示す。Week 48 のデータカットオフ日時点で、計 807 例（TAF 群 92.4%、537 例；TDF 群 92.5%、270 例）が二重盲検下で治験薬投与を継続中であり、22 例（TAF 群 2.4%、14 例；TDF 群 2.7%、8 例）は二重盲検下の治験薬投与を完了してオープンラベル期間に移行している。ランダム化され、治験薬を投与された 873 例中、44 例（5.0%）は盲検化された治験薬投与を中止し（TAF 群 5.2%、30 例；TDF 群 4.8%、14 例）、42 例（4.8%）は Week 48 のデータカットオフ日前に試験を中止した（TAF 群 4.8%、28 例；TDF 群 4.8%、14 例）。治験薬の早期中止の理由は、2 群間で類似していた。盲検化された治験薬の早期中止理由として最も多かったのは、同意撤回（TAF 群 1.9%、11 例；TDF 群 1.7%、5 例）、有害事象（TAF 群 1.0%、6 例；TDF 群 1.0%、3 例）及び追跡不能（TAF 群 0.3%、2 例；TDF 群 0.7%、2 例）であった。治験の早期中止理由として最も多くみられたのは、同意撤回（TAF 群 2.2%、13 例；TDF 群 2.4%、7 例）、治験担当医師の判断（TAF 群 0.9%、5 例；TDF 群 0 例）及び追跡不能（TAF 群 0.5%、3 例；TDF 群 0.7%、2 例）であった。

図 2.7.6.30 - 1　GS-US-320-0110 試験：被験者の内訳



DB = double blind

a　For screen successes but 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 adverse event, 2 were due to other reasons, and 1 was due to lost to follow up.

No deaths occurred in any subject on treatment. Subject 049* discontinued study drugs and died 3 days after the last dose (Appendix 16.2, Listing 22).

Data cutoff date was [redacted]20[redacted]. Source: m5.3.5.1.2 CSR Figure 8-1

* 新薬承認情報提供時に置換え

被験者背景及びその他のベースライン特性を表 2.7.6.30 - 2 に示す。

被験者背景及び全般的なベースライン特性は 2 群間で類似していた。全体として、被験者の大半は男性（64.1%）、アジア人（81.8%）、非ヒスパニック／ラテン系（98.7%）であった。TAF 群の年齢の中央値は 37 歳（18～69 歳）で、TDF 群では 36 歳（18～68 歳）であった。ベースラインの BMI の全体の中央値（Q1、Q3）は 23.6（21.0、26.2）kg/m^2 であった。

表 2.7.6.30 - 2　GS-US-320-0110 試験：被験者背景及びベースライン特性

	TAF 25 mg (N = 581)	TDF 300 mg (N = 292)	Total (N = 873)	TAF 25 mg vs TDF 300 mg P-Value[a]
Age (Years)				
N	581	292	873	0.74
Mean (SD)	38 (11.0)	38 (11.7)	38 (11.3)	
Median	37	36	36	
Q1, Q3	29, 45	30, 47	29, 46	
Min, Max	18, 69	18, 68	18, 69	
Age Group (Years)				
< 50	493 (84.9%)	234 (80.1%)	727 (83.3%)	0.078
≥ 50	88 (15.1%)	58 (19.9%)	146 (16.7%)	
Sex				
Male	371 (63.9%)	189 (64.7%)	560 (64.1%)	0.80
Female	210 (36.1%)	103 (35.3%)	313 (35.9%)	
Race				
Asian	482 (83.0%)	232 (79.5%)	714 (81.8%)	0.12
Black or African American	2 (0.3%)	3 (1.0%)	5 (0.6%)	
Native Hawaiian or Pacific Islander	1 (0.2%)	3 (1.0%)	4 (0.5%)	
White	96 (16.5%)	53 (18.2%)	149 (17.1%)	
Other	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)	
Ethnicity				
Hispanic or Latino	4 (0.7%)	2 (0.7%)	6 (0.7%)	0.82
Not Hispanic or Latino	573 (98.6%)	289 (99.0%)	862 (98.7%)	
Not Permitted	4 (0.7%)	1 (0.3%)	5 (0.6%)	
Body Mass Index (kg/m^2)[b]				
N	581	292	873	0.16
Mean (SD)	23.8 (4.14)	24.1 (4.00)	23.9 (4.10)	
Median	23.5	23.8	23.6	
Q1, Q3	20.8, 26.1	21.5, 26.3	21.0, 26.2	
Min, Max	14.4, 44.5	16.7, 38.4	14.4, 44.5	

a　P-value was from the CMH test and the 2-sided Wilcoxon rank sum test for categorical data and continuous data, respectively.
b　Body Mass Index (BMI) = [Weight (kg) / Height (m^2)].
The denominator for percentages was based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 8-4

ベースラインの疾患特性の要約を表 2.7.6.30 - 3 に示す。

ベースラインの疾患特性は 2 群間で類似していた。ベースラインの HBV DNA 量の中央値（Q1、Q3）は全体で 7.9（6.9、8.6）log_{10} IU/mL であった。ベースラインの ALT 値が中央検査機関の基準範囲の上限を超えていた被験者の割合は、各群で同程度であった（TAF 群 92.4%、TDF 群 91.8%）。

ベースライン時の $eGFR_{CG}$ の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群で 108.6（94.9、128.4）mL/min、TDF 群で 109.2（93.0、128.7）mL/min であった。

ベースライン時に、TAF 群の 9.8%及び TDF 群の 11.3%の被験者で肝硬変の病歴が報告され、TAF 群の 8.0%及び TDF 群の 7.8%の被験者が FibroTest で肝硬変に相当する 0.75 以上（Metavir スコア F4 に相当）のスコアを示した。

計 106 例（12.1%）にインターフェロンの投与歴があった（TAF 群 13.4%、78 例 ; TDF 群 9.6%、28 例）。TAF 群では 26.0%（151 例）に OAV 投与歴があったのに対し、TDF 群では 26.4%（77 例）に OAV 投与歴があり、そのうち最も多かったのはエンテカビル（TAF 群 13.3%、77 例 ; TDF 群 13.7%、40 例）、ラミブジン（TAF 群 10.2%、59 例 ; TDF 群 8.6%、25 例）、TDF（TAF 群 7.4%、43 例 ; TDF 群 9.2%、27 例）であった。

HBV ジェノタイプ別の被験者の割合は、投与群間で類似していた。両投与群でベースライン時に最も多かった HBV ジェノタイプは、ジェノタイプ C（52.1%）、ジェノタイプ D（22.6%）、ジェノタイプ B（17.0%）であり、ジェノタイプ A は 7.3%であった。ベースライン時に HBV ジェノタイプが E、F 又は不明であった被験者はごく少数（どちらの群でも 1%未満）であった。

表 2.7.6.30 - 3 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）

	TAF 25 mg (N = 581)	TDF 300 mg (N = 292)	Total (N = 873)	TAF 25 mg vs. TDF 300 mg P-Value[a]
HBV DNA (log_{10} IU/mL)				
N	581	292	873	0.51
Mean (SD)	7.6 (1.34)	7.6 (1.41)	7.6 (1.36)	
Median	7.9	8.0	7.9	
Q1, Q3	6.9, 8.5	6.8, 8.6	6.9, 8.6	
Min, Max	2.5, 9.9	2.6, 9.9	2.5, 9.9	
HBV DNA Categories				
< 8 log_{10} IU/mL	309 (53.2%)	150 (51.4%)	459 (52.6%)	0.61
≥ 8 log_{10} IU/mL	272 (46.8%)	142 (48.6%)	414 (47.4%)	
ALT (U/L)				
N	581	292	873	0.64
Mean (SD)	117 (105.1)	125 (128.2)	120 (113.4)	
Median	85	86	85	
Q1, Q3	61, 139	57, 137	60, 138	
Min, Max	13, 1160	21, 872	13, 1160	
ALT Level[b]				
≤ ULN	44 (7.6%)	24 (8.2%)	68 (7.8%)	0.16
> ULN – 5 × ULN	470 (80.9%)	225 (77.1%)	695 (79.6%)	
> 5 × ULN - 10 × ULN	56 (9.6%)	30 (10.3%)	86 (9.9%)	
> 10 × ULN	11 (1.9%)	13 (4.5%)	24 (2.7%)	
HBeAg Status[c]				
Positive	567 (97.6%)	288 (98.6%)	855 (97.9%)	0.31
Negative	14 (2.4%)	4 (1.4%)	18 (2.1%)	
HBV Genotype Group				
A	39 (6.7%)	25 (8.6%)	64 (7.3%)	0.78
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 25 mg (N = 581)	TDF 300 mg (N = 292)	Total (N = 873)	TAF 25 mg vs. TDF 300 mg P-Value[a]
Years Positive for HBV				
N	579	290	869	0.80
Mean (SD)	6.3 (6.24)	6.3 (6.33)	6.3 (6.27)	
Median	4.0	4.0	4.0	
Q1, Q3	2.0, 8.0	2.0, 8.0	2.0, 8.0	
Min, Max	1.0, 43.0	0.0, 36.0	0.0, 43.0	
Previous Oral Nucleoside/Nucleotide Treatment[d]				
Yes	151 (26.0%)	77 (26.4%)	228 (26.1%)	0.90
No	430 (74.0%)	215 (73.6%)	645 (73.9%)	
Cirrhosis History				
Yes	41 (9.8%)	24 (11.3%)	65 (10.3%)	0.58
No	376 (90.2%)	189 (88.7%)	565 (89.7%)	
Indeterminate/Unknown	164	79	243	
FibroTest Score				
N	566	282	848	0.20
Mean (SD)	0.34 (0.227)	0.32 (0.225)	0.34 (0.227)	
Median	0.29	0.25	0.27	
Q1, Q3	0.16, 0.48	0.14, 0.47	0.15, 0.48	
Min, Max	0.04, 0.98	0.03, 0.99	0.03, 0.99	
eGFR by CG (mL/min)				
N	581	292	873	0.53
Mean (SD)	113.7 (27.78)	112.5 (29.33)	113.3 (28.29)	
Median	108.6	109.2	109.2	
Q1, Q3	94.9, 128.4	93.0, 128.7	94.4, 128.4	
Min, Max	54.6, 235.8	39.6, 227.4	39.6, 235.8	
eGFR by CKD-EPI Creatinine ($mL/min/1.73m^2$)				
N	581	292	873	0.25
Mean (SD)	107.8 (14.57)	106.4 (15.10)	107.3 (14.76)	
Median	109.0	108.6	109.0	
Q1, Q3	99.3, 118.0	97.0, 117.0	98.5, 117.7	
Min, Max	45.4, 140.9	38.0, 136.8	38.0, 140.9	

	TAF 25 mg (N = 581)	TDF 300 mg (N = 292)	Total (N = 873)	TAF 25 mg vs. TDF 300 mg P-Value[a]
eGFR by CKD-EPI Cystatin C (mL/min/1.73 m^2)[e]				
N	327	162	489	0.69
Mean (SD)	121.4 (12.82)	120.5 (14.90)	121.1 (13.54)	
Median	121.4	121.9	121.8	
Q1, Q3	114.3, 129.9	112.9, 130.0	113.7, 129.9	
Min, Max	64.1, 158.4	45.2, 162.7	45.2, 162.7	
Proteinuria by Urinalysis (Dipstick)				
Grade 0	538 (92.6%)	259 (88.7%)	797 (91.3%)	0.15
Grade 1	40 (6.9%)	31 (10.6%)	71 (8.1%)	
Grade 2	3 (0.5%)	2 (0.7%)	5 (0.6%)	
Grade 3	0	0	0	
Diabetes Mellitus[f]				
Yes	30 (5.2%)	16 (5.5%)	46 (5.3%)	0.84
No	551 (94.8%)	276 (94.5%)	827 (94.7%)	
Cardiovascular Disease[f]				
Yes	17 (2.9%)	9 (3.1%)	26 (3.0%)	0.90
No	564 (97.1%)	283 (96.9%)	847 (97.0%)	
Hypertension[f]				
Yes	51 (8.8%)	29 (9.9%)	80 (9.2%)	0.58
No	530 (91.2%)	263 (90.1%)	793 (90.8%)	
Hyperlipidemia[f]				
Yes	42 (7.2%)	25 (8.6%)	67 (7.7%)	0.49
No	539 (92.8%)	267 (91.4%)	806 (92.3%)	

a P-value was from the Cochran-Mantel-Haenszel test and the 2-sided Wilcoxon rank sum test for categorical data and continuous data, respectively.
b ULN based on central laboratory normal range.
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 Cystatin C was not required for subjects enrolled prior to Amendment 2.
f Diabetes mellitus, hypertension, cardiovascular disease, and hyperlipidemia were determined by medical history and/or concomitant medication.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 8-5

30.2 有効性の結果

30.2.1　主要有効性評価項目

TAF は、主要評価項目とした Week 48 での血漿中 HBV-DNA 量が 29 IU/mL 未満の被験者の割合において、TDF に対する非劣性を示した（表 2.7.6.30 - 4）。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 63.9%、TDF 群 66.8%；割合の差（ベースラインの層別因子により調整済み）：−3.6%、95% CI：　−9.8%～2.6%

割合の差（TAF − TDF）の両側 95% CI の下限値が事前に定めた非劣性マージン（−10%）より大きかったため、TAF は TDF に対して非劣性であると結論された。

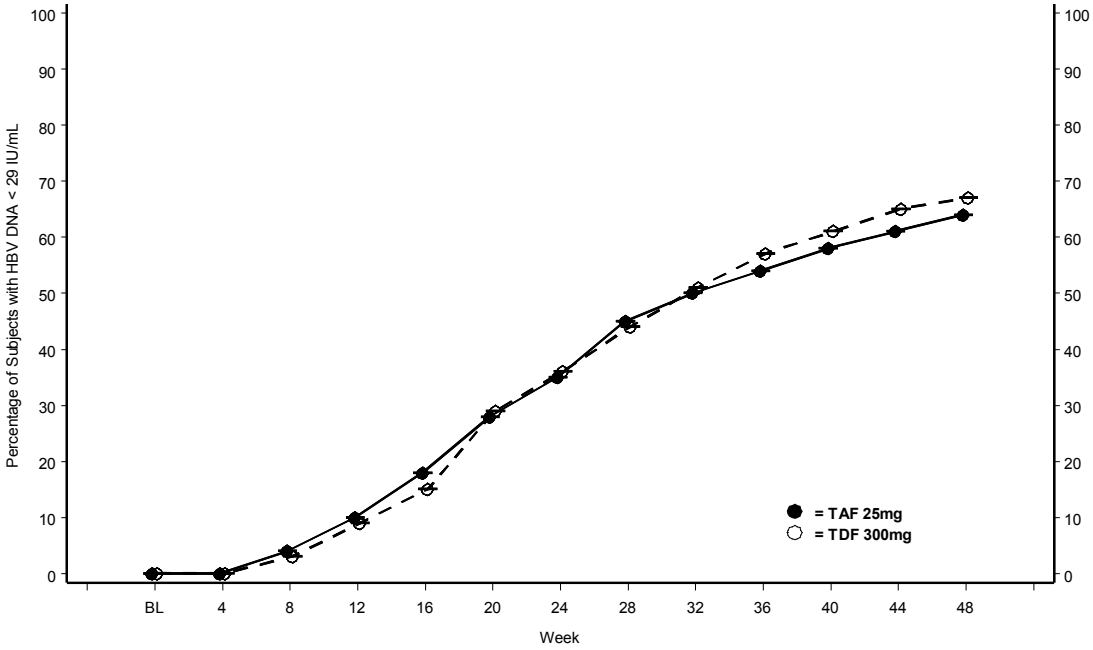
表 2.7.6.30 - 4　GS-US-320-0110 試験：HBV DNA濃度 29 IU/mL未満を基準としたWeek 48 での HBV DNA量に関する結果、M = F解析（最大の解析対象集団）

	TAF 25 mg (N = 581)	TDF 300 mg (N = 292)	TAF 25 mg vs TDF 300 mg	
			P-Value[a]	Prop Diff (95% CI)[b]
Success				
HBV DNA < 29 IU/mL	371 (63.9%)	195 (66.8%)	0.25	−3.6% (−9.8% to 2.6%)
Failure				
HBV DNA ≥ 29 IU/mL	183 (31.5%)	88 (30.1%)		
Discontinued Study Drug Due to Lack of Efficacy	1 (0.2%)	0		
Discontinued Study Drug Due to AE/Death[c]	6 (1.0%)	3 (1.0%)		
Discontinued Study Drug Due to Other Reasons[d]	19 (3.3%)	6 (2.1%)		
Missing Data During Window but on Study Drug	1 (0.2%)	0		

Prop Diff = difference in proportions
The Week 48 window was between Day 322 and 363 (inclusive).
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 oral antiviral 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 oral antiviral treatment status strata.
c　No deaths occurred in any subject on treatment. Subject　049*　discontinued study drugs and died 3 days after the last dose (Appendix 16.2, Listing 22). After the database was closed, the investigator clarified that the subject discontinued due to coma.
d　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 CSR Table 9-2

48 週間で HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者の割合で評価した HBV DNA の抑制の動態は投与群間で類似していた（図 2.7.6.30 - 2）。

図 2.7.6.30 - 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解析（最大の解析対象集団）



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: m5.3.5.1.2 CSR Figure 9-1

30.2.2　副次有効性評価項目

ALT 正常化

Week 48 時点で ALT 正常化が認められた被験者の割合を表 2.7.6.30 - 5 に示す。中央検査機関の基準範囲及び米国肝臓病学会（AASLD）の基準による ALT 正常化が認められた被験者の割合をそれぞれ図 2.7.6.30 - 3 及び図 2.7.6.30 - 4 に示す。

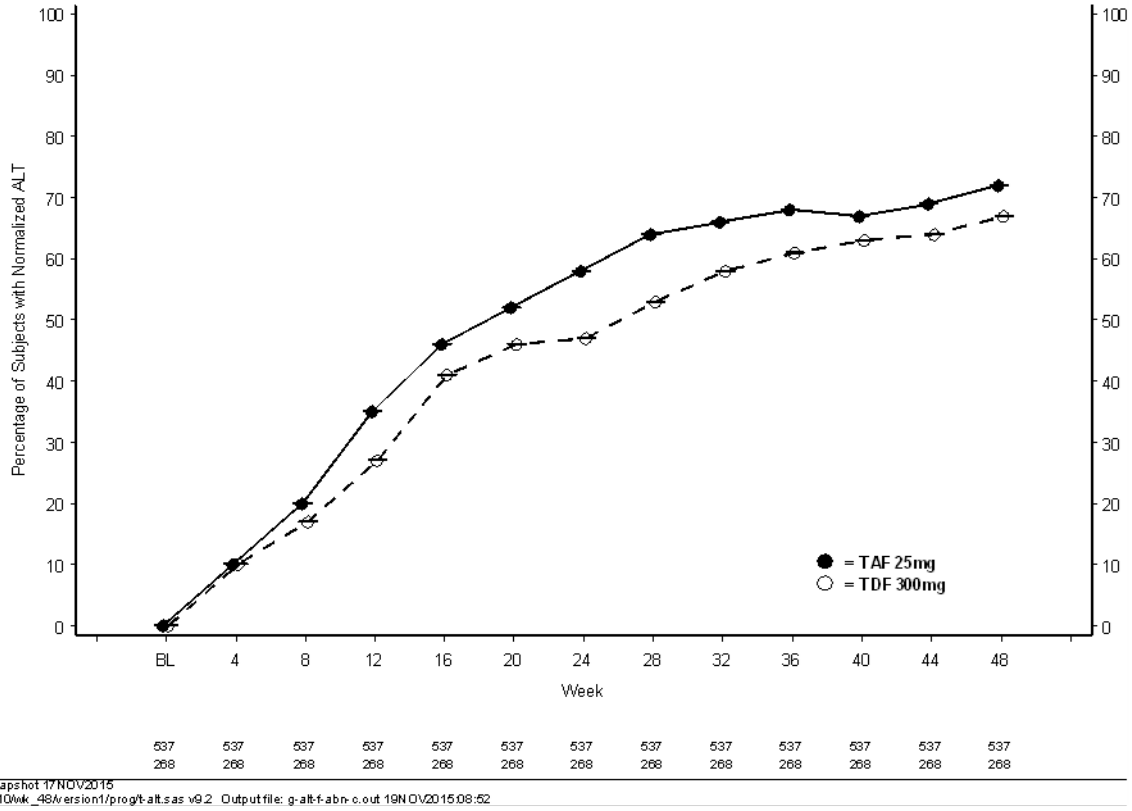
中央検査機関の基準で ALT 正常化を達成した被験者の割合は、Week 8 から 48 にわたり一貫して TAF 群の方が TDF 群より高かった（Week 48 時点で、TAF 群 71.5%、TDF 群 66.8% ; p = 0.18）。AASLD の基準を用いて評価した場合、ALT 正常化を達成した被験者の割合は、Week 8 から 48 を通じて TAF 群の方が TDF 群と比較して統計学的に有意に高かった（Week 48 時点で、TAF 群 44.9%、TDF 群 36.2% ; p = 0.014）。

表 2.7.6.30 - 5　GS-US-320-0110 試験 : Week 48 にALT正常化が認められた被験者の割合、M = F 解析（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）

	TAF 25 mg	TDF 300 mg	TAF 25 mg vs TDF 300 mg	
			P-Value[a]	Prop Diff (95% CI)[b]
Normalized ALT (Central Laboratory)				
Week 48	384/537 (71.5%)	179/268 (66.8%)	0.18	4.6% (−2.3% to 11.4%)
Normalized ALT (AASLD)				
Week 48	257/572 (44.9%)	105/290 (36.2%)	0.014	8.7% (1.8% to 15.6%)

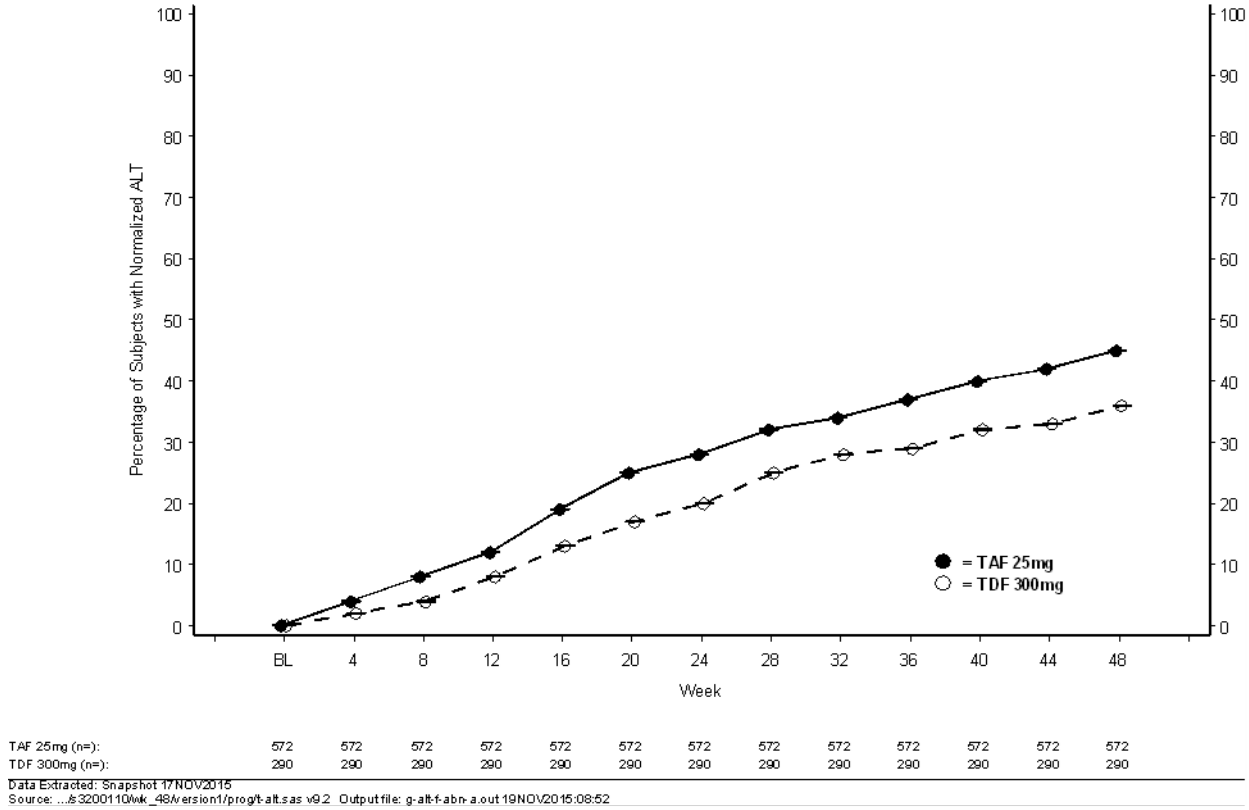
AASLD = American Association for the Study of Liver Disease; Prop Diff = difference in proportions
a　P-value was from the Cochran-Mantel-Haenszel tests stratified by baseline HBV DNA categories and oral antiviral treatment status strata.
b　Difference in the proportion between treatment groups and its 95% CI were calculated based on the Mantel-Haenszel proportions adjusted by baseline HBV DNA categories and oral antiviral treatment status strata.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 9-4

図 2.7.6.30 - 3　GS-US-320-0110 試験 : 各来院時にALT正常化が認められた被験者の割合、M = F 解析（中央検査機関の基準）（最大の解析対象集団）



BL = baseline
Source: m5.3.5.1.2 CSR Figure 9-3

図 2.7.6.30 - 4　GS-US-320-0110 試験：各来院時にALT正常化が認められた被験者の割合、M = F 解析（AASLDの基準）（最大の解析対象集団）



BL = baseline
Source: m5.3.5.1.2 CSR Figure 9-4

血清学的解析

Week 48 時点で、TAF 群の計 4 例（0.7%）及び TDF 群の 1 例（0.3%）の被験者に HBs 抗原消失が認められた。この TAF 群の 4 例のうち 3 例、TDF 群の 0 例には HBs 抗原のセロコンバージョンも認められた。HBe 抗体陽性へのセロコンバージョンを伴う HBe 抗原の消失は、本試験の第五の重要な副次評価項目であった。αを制御した第四の重要な副次評価項目［尿検査（ディップスティック法）による蛋白尿］で、Week 48 時点に有意差が認められなかったことから、HBe 抗原消失とセロコンバージョンに関する正式な統計学的検定は実施しなかった。Week 48 時点で HBe 抗原消失が認められた被験者は、TAF 群が計 78 例（13.8%）、TDF 群が計 34 例（11.9%）であった（表 2.7.6.30 - 6）。Week 48 時点にセロコンバージョンを伴う HBe 抗原消失が認められた被験者は、TAF 群が計 58 例（10.3%）、TDF 群が計 23 例（8.1%）であった。

表 2.7.6.30 - 6　GS-US-320-0110 試験：Week 48 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解析（血清学的評価可能解析対象集団）

	TAF 25 mg	TDF 300 mg	TAF 25 mg vs TDF 300 mg	
			P-Value[a]	Prop Diff (95% CI)[b]
HBeAg Loss				
Week 48	78/565 (13.8%)	34/285 (11.9%)	0.47	1.8% (−3.0% to 6.5%)
HBeAg Seroconversion				
Week 48	58/565 (10.3%)	23/285 (8.1%)	0.32	2.1% (−2.0% to 6.3%)

Prop Diff = difference in proportions
a　P-value was from the Cochran-Mantel-Haenszel tests stratified by baseline HBV DNA categories and oral antiviral 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 oral antiviral treatment status strata.
Serologically Evaluable Full Analysis Set for HBeAg loss/seroconversion includes subjects with 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 with baseline HBeAb negative/missing.
HBeAg seroconversion was defined as HBeAg loss and HBeAb changes from negative/missing at baseline to positive at a postbaseline visit.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 9-5

線維化の解析

FAS における FibroTest スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.30 - 7 に示す。

FibroTest スコア平均値（SD）のベースラインからのわずかな低下が Week 48 に両群で認められた［TAF 群−0.07（0.127）；TDF 群−0.04（0.121）；P = 0.007）］。Week 48 でのカテゴリー変化は、TAF 群と TDF 群で類似していた（表 2.7.6.30 - 8）。Week 48 に認められたこの FibroTest スコアの変化の臨床的意義は不明である。

表 2.7.6.30 - 7 GS-US-320-0110 試験：各来院時の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）

	TAF 25 mg (N = 581)	TDF 300 mg (N = 292)	TAF 25 mg vs TDF 300 mg	
			P-Value	Diff in LSM (95% CI)
Baseline				
N	566	282	0.31	0.02 (−0.02, 0.05)
Mean (SD)	0.34 (0.227)	0.32 (0.225)		
95% CI	(0.32 , 0.36)	(0.30 , 0.35)		
Median	0.29	0.25		
Q1, Q3	0.16, 0.48	0.14, 0.47		
Min, Max	0.04, 0.98	0.03, 0.99		
At Week 48				
N	552	282		
Mean (SD)	0.27 (0.200)	0.28 (0.218)		
95% CI	(0.25 , 0.29)	(0.26 , 0.31)		
Median	0.21	0.21		
Q1, Q3	0.12, 0.37	0.11, 0.40		
Min, Max	0.00, 0.91	0.00, 0.93		
Change at Week 48				
N	537	274	0.007	−0.03 (−0.04, −0.01)
Mean (SD)	−0.07 (0.127)	−0.04 (0.121)		
95% CI	(−0.08 , −0.06)	(−0.06 , −0.03)		
Median	−0.05	−0.04		
Q1, Q3	−0.12, 0.01	−0.10, 0.02		
Min, Max	−0.69, 0.27	−0.65, 0.46		

Diff = difference; LSM = least-squares mean
P-value, difference in least-squares means, and its 95% CI were from ANOVA model with baseline HBV DNA categories, oral antiviral treatment status, and treatment group as fixed effects in the model.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 9-6

表 2.7.6.30 - 8　GS-US-320-0110 試験：Week 48 での線維化の程度のシフトテーブル（最大の解析対象集団）

	TAF 25 mg (N = 581) Baseline				TDF 300 mg (N = 292) Baseline			
	0.00−0.48 (N = 432)	0.49−0.74 (N = 89)	0.75−1.00 (N = 45)	Missing (N = 15)	0.00−0.48 (N = 213)	0.49−0.74 (N = 47)	0.75−1.00 (N = 22)	Missing (N = 10)
At Week 48								
0.00−0.48	401 (96.9%)	51 (60.0%)	5 (13.2%)	12	200 (96.6%)	23 (50.0%)	1 (4.8%)	8
0.49−0.74	13 (3.1%)	29 (34.1%)	16 (42.1%)	3	6 (2.9%)	20 (43.5%)	10 (47.6%)	0
0.75−1.00	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: m5.3.5.1.2 CSR Table 9-7

30.2.3　有効性のサブグループ解析

Week 48 時点の血漿中 HBV-DNA 量が 29 IU/mL 未満の被験者の割合をサブグループ別に表 2.7.6.30 - 9 及び図 2.7.6.30 - 5 に示す。

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は、評価したすべての主要なサブグループについて、TAF と TDF との間に統計学的な差は認められなかった（サブグループ間の治療効果に関する均一性検定）。評価した主要なサブグループには、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）、ベースラインでの HBV DNA 量（8 $\log_{10}$ IU/mL 未満 vs 8 $\log_{10}$ IU/mL 以上）、治療歴（既治療 vs 未治療）、地域（東アジア、欧州、北米、その他）、HBV ジェノタイプ及びベースラインでの ALT 値（中央検査機関の基準範囲上限以下 vs 上限超）が含まれた。

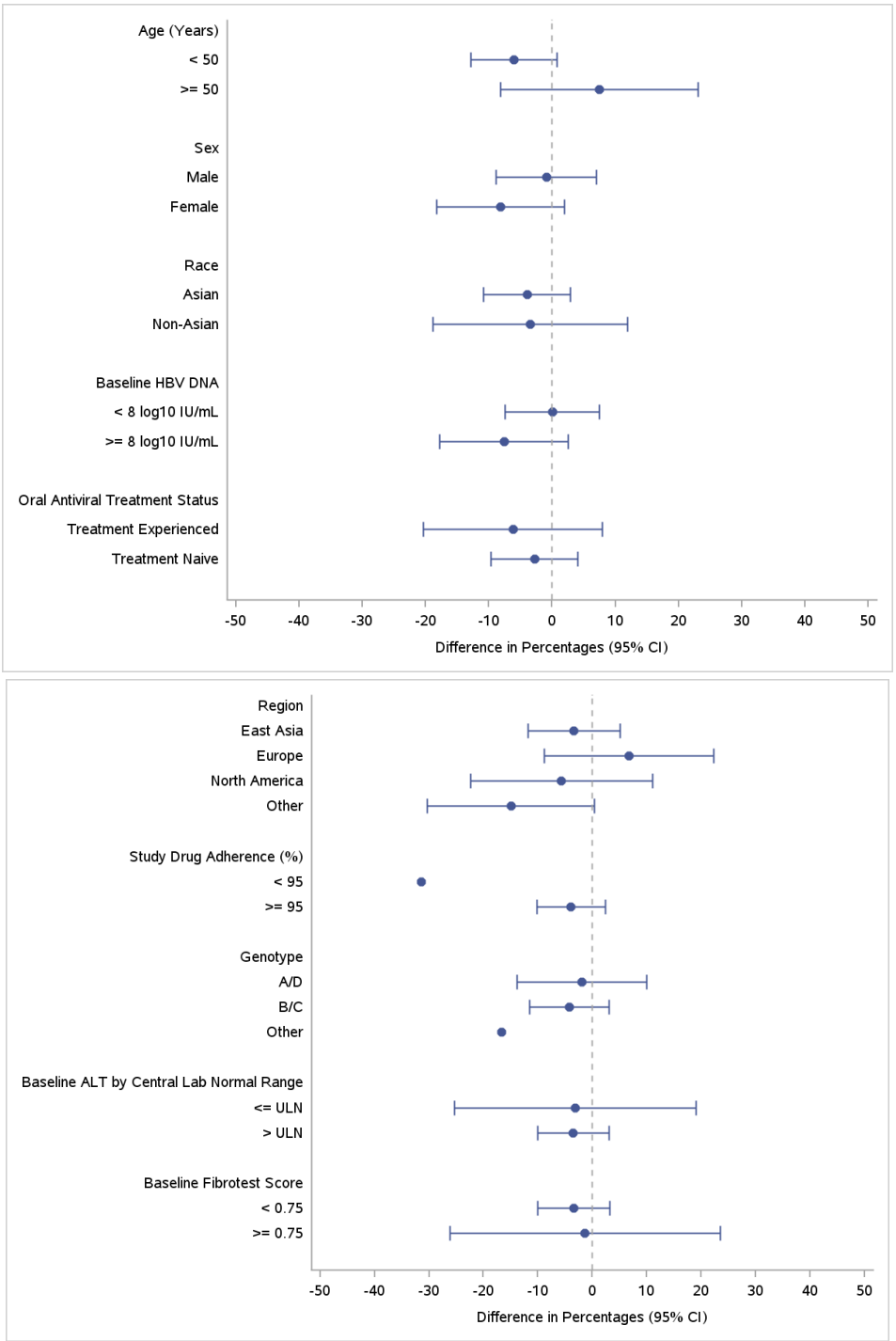
表 2.7.6.30 - 9　GS-US-320-0110 試験：サブグループ別のWeek 48 時点の血漿中HBV-DNA量が 29 IU/mL未満の被験者の割合、M = F解析（最大の解析対象集団）

	TAF 25 mg (N = 581)	TDF 300 mg (N = 292)	TAF 25 mg vs TDF 300 mg
			Prop Diff (95% CI)[a]
Age (Years)			
< 50	313/493 (63.5%)	161/234 (68.8%)	−6.0% (−12.8% to 0.8%)
≥ 50	58/88 (65.9%)	34/58 (58.6%)	7.5% (−8.1% to 23.1%)
Sex			
Male	228/371 (61.5%)	120/189 (63.5%)	−0.9% (−8.9% to 7.0%)
Female	143/210 (68.1%)	75/103 (72.8%)	−8.2% (−18.3% to 2.0%)
Race			
Asian	321/482 (66.6%)	162/232 (69.8%)	−3.9% (−10.8% to 2.9%)
Non-Asian	50/99 (50.5%)	33/60 (55.0%)	−3.5% (−18.8% to 11.9%)
Baseline HBV DNA			
< 8 $\log_{10}$ IU/mL	254/309 (82.2%)	123/150 (82.0%)	0.1% (−7.4% to 7.5%)
≥ 8 $\log_{10}$ IU/mL	117/272 (43.0%)	72/142 (50.7%)	−7.6% (−17.8% to 2.5%)
Oral Antiviral Treatment Status			
Treatment Experienced	69/137 (50.4%)	39/69 (56.5%)	−6.2% (−20.4% to 7.9%)
Treatment Naive	302/444 (68.0%)	156/223 (70.0%)	−2.8% (−9.7% to 4.1%)
Region			
East Asia	208/287 (72.5%)	110/145 (75.9%)	−3.4% (−11.8% to 5.1%)
Europe	54/104 (51.9%)	24/53 (45.3%)	6.7% (−8.9% to 22.3%)
North America	51/88 (58.0%)	30/49 (61.2%)	−5.7% (−22.3% to 11.0%)
Other	58/102 (56.9%)	31/45 (68.9%)	−14.9% (−30.3% to 0.4%)
Study Drug Adherence (%)[b]			
< 95	10/16 (62.5%)	6/9 (66.7%)	−31.4%[c] (NC)
≥ 95	361/565 (63.9%)	189/280 (67.5%)	−3.9% (−10.2% to 2.4%)

	TAF 25 mg (N = 581)	TDF 300 mg (N = 292)	TAF 25 mg vs TDF 300 mg
			Prop Diff (95% CI)[a]
Genotype			
A/D	87/173 (50.3%)	46/88 (52.3%)	−1.9% (−13.8% to 10.0%)
B/C	281/403 (69.7%)	147/200 (73.5%)	−4.3% (−11.6% to 3.0%)
Other	3/5 (60.0%)	2/4 (50.0%)	−16.7%[c] (NC)
Baseline ALT by Central Lab Normal Range			
≤ ULN	26/44 (59.1%)	17/24 (70.8%)	−3.2% (−25.4% to 19.0%)
> ULN	345/537 (64.2%)	178/268 (66.4%)	−3.5% (−10.0% to 3.1%)
Baseline FibroTest Score			
< 0.75	332/521 (63.7%)	172/260 (66.2%)	−3.4% (−10.0% to 3.2%)
≥ 0.75	31/45 (68.9%)	17/22 (77.3%)	−1.4% (−26.2% to 23.5%)

NC = not calculable; Prop Diff = difference in proportions
Week 48 window was between Day 322 and 363 (inclusive).
Refer to Section 15.1, Table 1 for region categorization information.
a 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 strata (if not the subgroup factor).
b Study drug adherence subgroups analysis are based on the adherence up to Week 48 visit for active study drug.
c Due to small sample sizes, the point estimate is not reliably calculated.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 9-8

図 2.7.6.30 - 5　GS-US-320-0110 試験：HBV-DNA量が 29 IU/mL未満の被験者の割合の治療間差のフォレストプロット（最大の解析対象集団）



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 strata (if not the subgroup factor).
The 95% CIs of the difference in response rates were not provided for some subgroups since they were not calculable.
Relative to the vertical line at 0, differences on the right favor the TAF group and differences on the left favor the TDF group.
Data Extracted: Snapshot 17NOV2015
Source: m5.3.5.1.2 CSR Figure 9-5

30.3 薬物動態の結果

PK サブスタディで TAF 25 mg を投与した 7 例及び TDF 300 mg を投与した 6 例では、各被験者の定常状態における TAF と TFV の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の範囲内であった。

TAF 25 mg を投与した被験者では、全身循環中 TFV 曝露量（AUC_{tau}）の平均値は、TDF 300 mg を投与した被験者に比べて 88.56%低かった。TAF 25 mg を投与した被験者はまた、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。これらの結果は、TAF 25 mg と TDF 300 mg を比較した TAF の proof-of-concept 試験（GS-US-320-0101 試験）、TAF 25 mg と TDF 300 mg を比較した第 3 相試験（GS-US-320-0108 試験）、HIV 感染被験者を対象に TAF 25 mg と TDF 300 mg を比較した第 3 相試験（GS-US-120-0104 試験）及び E/C/F/TAF と E/C/F/TDF を比較した試験（GS-US-292-0102 試験、GS-US-292-0104 試験、GS-US-292-0111 試験）の結果と一致していた。

30.4 安全性の結果

30.4.1　曝露状況

試験治療に対する曝露期間の中央値は TAF 群で 56.6 週間、TDF 群で 56.5 週間であった。

30.4.2　有害事象

投与群別の全有害事象の要約を表 2.7.6.30 - 10 に示す。

各投与群で同様の割合の被験者に有害事象が発現した（TAF 群 68.5%、398 例；TDF 群 65.8%、192 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が、TAF 群の 14.5%（84 例）及び TDF 群の 14.4%（42 例）に発現した。

投与期間中に死亡した被験者はいなかった。TAF 群の 1 例が、治験薬最終投与 3 日後に H1N1 インフルエンザの合併症により死亡した。

各投与群で重篤な有害事象が発現した被験者の割合は同様であった（TAF 群 3.8%、22 例；TDF 群 4.1%、12 例）。すべての重篤な有害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。各投与群で同様の割合の被験者に Grade 3 の有害事象が発現した（TAF 群 4.6%、27 例；TDF 群 3.8%、11 例）。Grade 4 の有害事象が発現した被験者はいなかった。治験薬と関連ありと判断された Grade 3 の有害事象が認められた被験者はわずかであった（TAF 群 0.5%、3 例；TDF 群 0.3%、1 例）。

治験薬中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は各投与群で同じであった（TAF 群 1.0%、6 例；TDF 群 1.0%、3 例）。

すべての試験治療下で発現した有害事象（TEAE）及び治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたすべての TEAE を、それぞれ表 2.7.6.30 - 19 及び表 2.7.6.30 - 20 に示す。

表 2.7.6.30 - 10　GS-US-320-0110 試験：試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の要約（安全性解析対象集団）

	TAF 25 mg (N = 581)	TDF 300 mg (N = 292)
Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event	398 (68.5%)	192 (65.8%)
Subjects Experiencing Any Grade 2, 3, or 4 Treatment-Emergent Adverse Event	146 (25.1%)	79 (27.1%)
Subjects Experiencing Any Grade 3 or 4 Treatment-Emergent Adverse Event	27 (4.6%)	11 (3.8%)
Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Study-Drug-Related Adverse Event	84 (14.5%)	42 (14.4%)
Subjects Experiencing Any Grade 2, 3, or 4 Treatment-Emergent Study-Drug-Related Adverse Event	19 (3.3%)	12 (4.1%)
Subjects Experiencing Any Grade 3 or 4 Treatment-Emergent Study-Drug-Related Adverse Event	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Serious Adverse Event	22 (3.8%)	12 (4.1%)
Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Study Drug-Related Serious Adverse Event	0	0
Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event Leading to Premature Study Drugs Discontinuation	6 (1.0%)	3 (1.0%)
Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event Leading to Dose Modification or Study Drug Interruption	13 (2.2%)	5 (1.7%)
Subjects who had Treatment-Emergent Death	0	0

Adverse events are mapped according to MedDRA 18.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 11-2

比較的よくみられた有害事象

いずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.30 - 11 に示す。

投与群別で高頻度に報告された有害事象は、以下のとおりであった：

- TAF 群－鼻咽頭炎（9.6%、56 例）、上気道感染（8.8%、51 例）及び頭痛（7.2%、42 例）
- TDF 群－頭痛及び上気道感染（各 7.5%、22 例）及び咳嗽（6.5%、19 例）

有害事象の発現率及び種類は 2 群間で類似していた。

表 2.7.6.30 - 11　GS-US-320-0110 試験：いずれかの投与群で被験者の 5%以上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 = 581)**	**TDF 300 mg (N = 292)**
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event		398 (68.5%)	192 (65.8%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	159 (27.4%)	81 (27.7%)
Diarrhoea	下痢	27 (4.6%)	15 (5.1%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	19 (3.3%)	15 (5.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	80 (13.8%)	44 (15.1%)
Fatigue	疲労	33 (5.7%)	14 (4.8%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	160 (27.5%)	76 (26.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	51 (8.8%)	22 (7.5%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	56 (9.6%)	16 (5.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	89 (15.3%)	37 (12.7%)
Headache	頭痛	42 (7.2%)	22 (7.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	70 (12.0%)	32 (11.0%)
Cough	咳嗽	37 (6.4%)	19 (6.5%)

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: m5.3.5.1.2 CSR Table 11-3

治験薬と関連ありと判断された有害事象

いずれかの投与群で被験者の 1%以上に発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象の要約を表 2.7.6.30 - 12 に示す。

- TAF 群－悪心（2.2%、13 例）、疲労（1.4%、8 例）及び頭痛（1.2%、7 例）
- TDF 群－悪心（3.1%、9 例）、消化不良（2.1%、6 例）並びに疲労及び頭痛（それぞれ 1.7%、5 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のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。治験薬と関連ありと判断された Grade 3 の有害事象を発現した被験者はわずかで（TAF 群 0.5%、3 例；TDF 群 0.3%、1 例）、Grade 4 の有害事象を発現した被験者はいなかった。

表 2.7.6.30 - 12　GS-US-320-0110 試験 : いずれかの投与群で被験者の 1%以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象（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 = 581)	TDF 300 mg (N = 292)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Study Drug-Related Adverse Event		84 (14.5%)	42 (14.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	44 (7.6%)	24 (8.2%)
Nausea	悪心	13 (2.2%)	9 (3.1%)
Dyspepsia	消化不良	6 (1.0%)	6 (2.1%)
Diarrhoea	下痢	4 (0.7%)	4 (1.4%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	9 (1.5%)	7 (2.4%)
Fatigue	疲労	8 (1.4%)	5 (1.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	8 (1.4%)	6 (2.1%)
Back pain	背部痛	1 (0.2%)	3 (1.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	15 (2.6%)	11 (3.8%)
Headache	頭痛	7 (1.2%)	5 (1.7%)

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: m5.3.5.1.2 CSR Table 11-4

骨に関する安全性

骨折イベントはまれで、TAF 群の 3 例（0.5%）と TDF の 1 例（0.3%）に骨折が認められた。すべての骨折が治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。すべての骨折は既知の外傷に関連したものであった。骨関連イベント全体の発現率は投与群間で同程度であった（TAF 群 2.6%、15 例；TDF 群 3.8%、11 例）。

TAF の TDF に対する非劣性が確立されたため、安全性に関する重要な副次評価項目について多重性の調整を実施した。寛骨の BMD 及び脊椎の BMD のベースラインからの変化率は、それぞれ α を制御した第一及び第二の重要な安全性評価項目であった。寛骨及び脊椎の BMD のベースラインからの変化率を表 2.7.6.30 - 13、図 2.7.6.30 - 6 及び図 2.7.6.30 - 7 に示す。Fallback 法を用いた統計解析法により、調整済み α（先行する検定結果に依存）を用いて有意性を確認した。α を制御して検定した第一及び第二の重要な安全性評価項目である寛骨及び脊椎の BMD のベースラインからの平均低下率は、TAF 群の方が TDF 群より小さかった（Week 24 及び 48 での 2 群間の差：

p < 0.001）。Week 48 時点の BMD のベースラインからの平均（SD）低下率は以下のとおりであった。

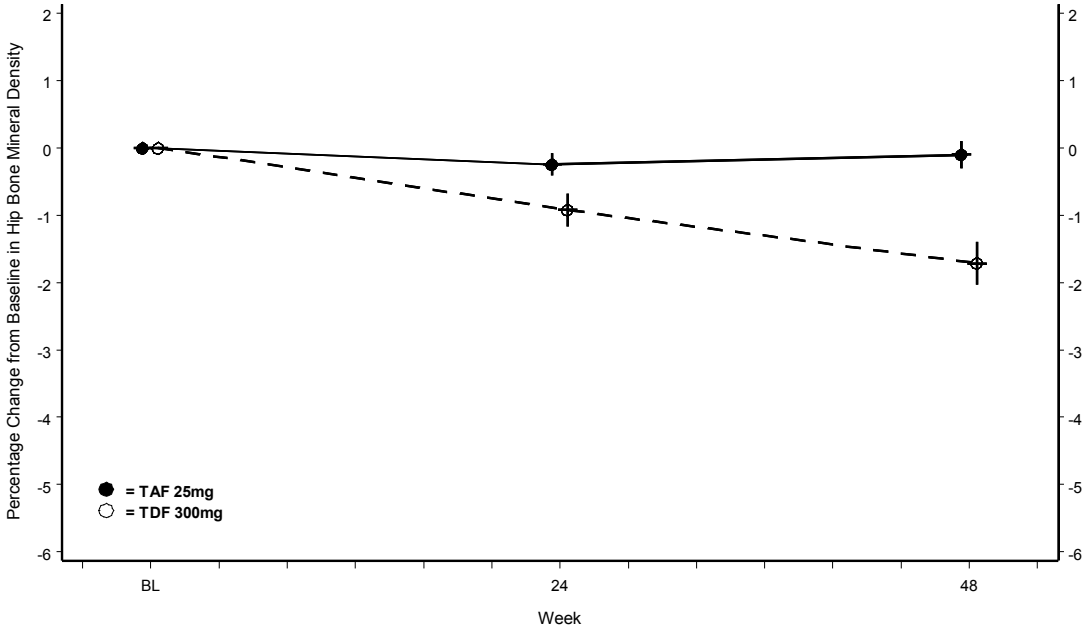
- 寛骨：TAF 群−0.100%（2.2912%）；TDF 群−1.715%（2.5723%）
- 脊椎：TAF 群−0.417%（2.9343%）；TDF 群−2.294%（3.1331%）

表 2.7.6.30 - 13　GS-US-320-0110 試験：Week 24 及び 48 時点の寛骨及び脊椎のBMDのベースラインからの変化率（観測値）（寛骨及び脊椎DXA解析対象集団）

	TAF 25 mg	TDF 300 mg	TAF 25 mg vs TDF 300 mg[a]	
			P-Value	Diff in LSM (95% CI)
Hip BMD[b]	**(N = 568)**	**(N = 286)**		
Baseline (g/cm^2)				
N	568	286	0.83	−0.002 (−0.023, 0.018)
Mean (SD)	0.957 (0.1448)	0.960 (0.1402)		
% Change at Week 24				
N	545	273	<0.001	0.681 (0.401, 0.960)
Mean (SD)	−0.244 (1.8651)	−0.924 (2.0293)		
% Change at Week 48				
N	537	271	<0.001	1.615 (1.265, 1.964)
Mean (SD)	−0.100 (2.2912)	−1.715 (2.5723)		
Spine BMD[c]	**(N = 572)**	**(N = 286)**		
Baseline (g/cm^2)				
N	572	286	0.89	−0.002 (−0.025, 0.022)
Mean (SD)	1.059 (0.1631)	1.061 (0.1636)		
% Change at Week 24				
N	551	276	<0.001	1.712 (1.335, 2.090)
Mean (SD)	−0.622 (2.6522)	−2.334 (2.5153)		
% Change at Week 48				
N	543	274	<0.001	1.877 (1.440, 2.313)
Mean (SD)	−0.417 (2.9343)	−2.294 (3.1331)		

Diff = difference; LSM = least-squares mean
% Change = Change from baseline at a postbaseline visit/baseline × 100%.
a　P-values, difference in least squares means, 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: m5.3.5.1.2 CSR Table 11-5

図 2.7.6.30 - 6　GS-US-320-0110 試験：各来院時の寛骨BMDのベースラインからの平均変化率（95% CI）（観測値）（寛骨DXA解析対象集団）



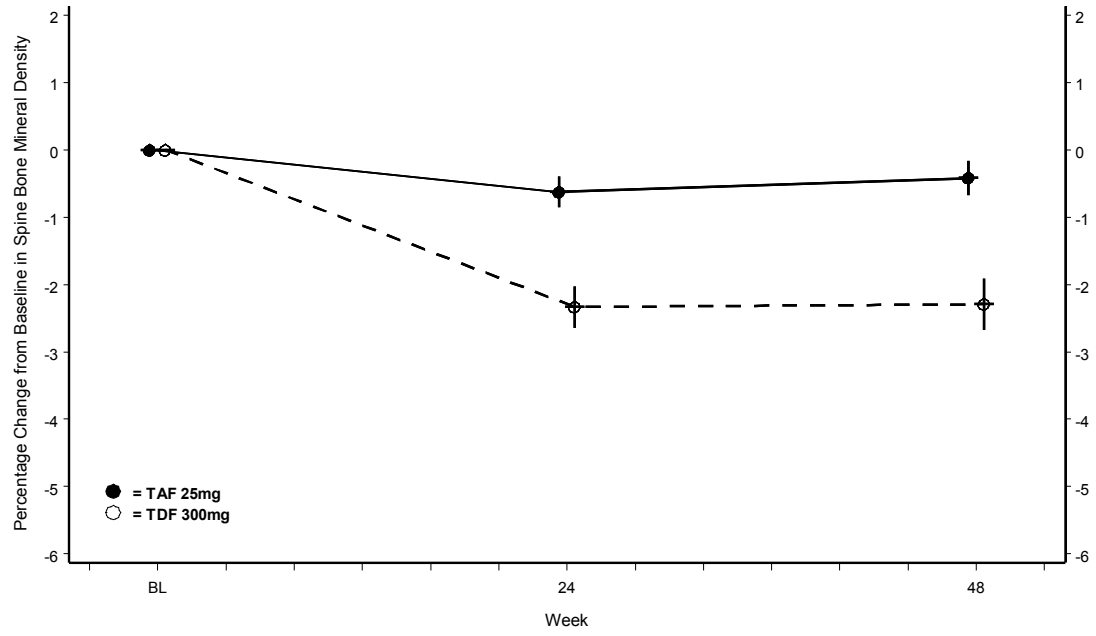
TAF 25mg (n=):	568	545	537
TDF 300mg (n=):	286	273	271

BL = Baseline.
Only subjects with nonmissing hip BMD for the baseline visit were included in hip DXA analysis set.

Data Extracted: Snapshot 17NOV2015
Source: .../s3200110/wk_48/version1/prog/t-dexa.sas v9.2 Output file: g-dexa-pchgbl-hip-bmd-mn.out 19NOV2015:08:56

Source: m5.3.5.1.2 CSR Figure 11-1

図 2.7.6.30 - 7　GS-US-320-0110 試験：各来院時の脊椎BMDのベースラインからの平均変化率（95% CI）（観測値）（脊椎DXA解析対象集団）



TAF 25mg (n=):	572	551	543
TDF 300mg (n=):	286	276	274

BL = Baseline.
Only subjects with nonmissing spine BMD for the baseline visit were included in spine DXA analysis set.

Data Extracted: Snapshot 17NOV2015
Source: .../s3200110/wk_48/version1/prog/t-dexa.sas v9.2 Output file: g-dexa-pchgbl-spine-bmd-mn.out 19NOV2015:08:56

Source: m5.3.5.1.2 CSR Figure 11-2

寛骨及び脊椎の BMD の変化率の分布を表 2.7.6.30 - 14 に示す。寛骨及び脊椎の BMD のベースラインからの変化率の分布における投与群間差もまた統計学的に有意であった（Week 24 及び 48：P < 0.001）。Week 48 では、寛骨の BMD のベースラインからの低下率が 3%超であった被験者の割合（TAF 群 7.6%；TDF 群 23.6%）及び脊椎の BMD のベースラインからの低下率が 3%超であった被験者の割合（TAF 群 18.2%；TDF 群 37.6%）は、いずれも TAF 群が TDF 群より低かった。さらに、Week 48 での寛骨の BMD のベースラインからの低下率が 7%超であった被験者の割合（TAF 群 0.4%；TDF 群 2.2%）及び脊椎の BMD のベースラインからの低下率が 5%超であった被験者の割合（TAF 群 5.2%；TDF 群 19.3%）は、TAF 群が TDF 群より低かった。Week 48 時点で寛骨及び脊椎の BMD に低下が認められなかった被験者の割合（寛骨：TAF 群 49.0%；TDF 群 22.5%、脊椎：TAF 群 43.8%；TDF 群 22.6%）は TAF 群が TDF 群に比べて高かった。

表 2.7.6.30 - 14　GS-US-320-0110 試験：Week 48 時点の寛骨及び脊椎のBMDの変化率（寛骨及び脊椎DXA解析対象集団）

	TAF 25 mg	TDF 300 mg	TAF 25 mg vs TDF 300 mg[a]
			P-Value
Hip BMD[b]	**(N = 568)**	**(N = 286)**	
Percentage Change (%) at Week 48			
> 7% Decrease	2/537 (0.4%)	6/271 (2.2%)	<0.001
> 5% to ≤ 7% Decrease	5/537 (0.9%)	14/271 (5.2%)	
> 3% to ≤ 5% Decrease	34/537 (6.3%)	44/271 (16.2%)	
> 1% to ≤ 3% Decrease	141/537 (26.3%)	101/271 (37.3%)	
> 0 to ≤ 1% Decrease	92/537 (17.1%)	45/271 (16.6%)	
0 to ≤ 1% Increase	115/537 (21.4%)	30/271 (11.1%)	
> 1% to ≤ 3% Increase	109/537 (20.3%)	23/271 (8.5%)	
> 3% to ≤ 5% Increase	30/537 (5.6%)	7/271 (2.6%)	
> 5% to ≤ 7% Increase	8/537 (1.5%)	1/271 (0.4%)	
> 7% Increase	1/537 (0.2%)	0/271	
Spine BMD[c]	**(N = 572)**	**(N = 286)**	
Percentage Change (%) at Week 48			
> 7% Decrease	4/543 (0.7%)	16/274 (5.8%)	<0.001
> 5% to ≤ 7% Decrease	24/543 (4.4%)	37/274 (13.5%)	
> 3% to ≤ 5% Decrease	71/543 (13.1%)	50/274 (18.2%)	
> 1% to ≤ 3% Decrease	126/543 (23.2%)	78/274 (28.5%)	
> 0 to ≤ 1% Decrease	80/543 (14.7%)	31/274 (11.3%)	
0 to ≤ 1% Increase	81/543 (14.9%)	28/274 (10.2%)	
> 1% to ≤ 3% Increase	91/543 (16.8%)	28/274 (10.2%)	
> 3% to ≤ 5% Increase	43/543 (7.9%)	3/274 (1.1%)	
> 5% to ≤ 7% Increase	17/543 (3.1%)	1/274 (0.4%)	
> 7% Increase	6/543 (1.1%)	2/274 (0.7%)	

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: m5.3.5.1.2 CSR Table 11-6

TAF 群では TDF 群と比較して骨代謝マーカーの変化の程度が小さく、48 週間の投与期間を通じて TAF 群でみられた BMD の低下が TDF 群より少なかったことと一致した。

骨関連の臨床検査パラメータのベースラインからの変化量を表 2.7.6.30 - 15 に示す。

TAF 群では、骨吸収バイオマーカーである CTX 及び骨形成バイオマーカーである P1NP 及び bsAP のベースラインからの低下率（中央値）が小さく、骨形成バイオマーカーである OC の増加率（中央値）が小さかったことに示されるように、骨代謝への影響は限定的であった。一方、TDF 群では、4 つのパラメータのすべてでベースラインからの変化率（中央値）で上昇が認められた。概して、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（4 つすべてのパラメータの Week 24 及び Week 48 での 2 群間の差：$P < 0.001$）。

PTH のベースラインからの増加率（中央値）は、TAF 群が TDF 群に比べて低かった（2 群間の差：Week 24 で $p = 0.003$、Week 48 で $p = 0.045$）。Week 48 時点での骨関連の臨床検査パラメータのベースラインからの変化率の中央値（Q1、Q3）は以下のとおりであった。

- CTX: TAF −4.1% (−24.0%, 21.1%), TDF 28.2% (2.5%, 61.5%)
- P1NP: TAF −10.10% (−28.30%, 9.57%), TDF 13.19 (−6.15%, 38.32%)
- bsAP: TAF −13.24% (−25.40%, 0.86%), TDF 6.99% (−10.49%, 23.62%)
- OC: TAF 1.39% (−12.21%, 14.67%), TDF 18.98% (2.12%, 46.15%)
- PTH: TAF 12.9% (−10.3%, 50.3%), TDF 23.5% (−4.4%, 57.9%)

表 2.7.6.30 - 15 GS-US-320-0110 試験 : Week 24 及び 48 時点の骨に関する臨床検査のパラメータ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 = 581)				TDF 300 mg (N = 292)				
	N	Mean (SD)	Median	Q1, Q3	N	Mean (SD)	Median	Q1, Q3	P-Value[a]
CTX (ng/mL)[b]									
Baseline	572	0.5 (0.26)	0.4	0.3, 0.6	289	0.5 (0.21)	0.4	0.3, 0.6	0.43
% Change at Week 24	553	2.7 (42.85)	−5.3	−21.2, 15.8	273	38.1 (57.57)	25.0	3.3, 58.5	<0.001
% Change at Week 48	546	4.2 (47.58)	−4.1	−24.0, 21.1	280	39.0 (65.32)	28.2	2.5, 61.5	<0.001
P1NP (ng/mL)									
Baseline	581	66.57 (39.503)	57.72	44.83, 77.69	290	65.64 (27.880)	60.71	46.34, 79.92	0.27
% Change at Week 24	561	−3.35 (29.861)	−6.77	−22.37, 10.43	282	22.45 (43.460)	16.93	−4.64, 40.22	<0.001
% Change at Week 48	555	−6.04 (32.039)	−10.10	−28.30, 9.57	281	19.30 (40.594)	13.19	−6.15, 38.32	<0.001
bsAP (µg/L)									
Baseline	576	17.53 (8.927)	15.55	12.76, 20.55	290	17.41 (6.574)	15.87	13.11, 20.29	0.56
% Change at Week 24	556	−3.98 (43.637)	−7.62	−19.59, 5.02	281	13.17 (36.294)	11.59	−4.81, 24.67	<0.001
% Change at Week 48	550	−9.22 (39.609)	−13.24	−25.40, 0.86	281	8.73 (34.065)	6.99	−10.49, 23.62	<0.001
OC (ng/mL)									
Baseline	574	20.87 (10.014)	18.99	14.68, 24.41	288	20.59 (8.211)	19.47	14.90, 24.89	0.59
% Change at Week 24	553	3.82 (24.947)	0.49	−10.97, 14.27	279	19.28 (32.101)	14.23	0.33, 33.19	<0.001
% Change at Week 48	545	4.76 (27.488)	1.39	−12.21, 14.67	279	28.53 (39.521)	18.98	2.12, 46.15	<0.001
PTH (pg/mL)									
Baseline	577	43.6 (24.52)	39.4	28.9, 52.5	289	43.3 (22.26)	38.7	27.7, 52.7	0.85
% Change at Week 24	557	23.4 (55.93)	13.0	−11.3, 43.6	279	30.9 (51.82)	20.1	−3.8, 59.4	0.003
% Change at Week 48	549	25.6 (52.37)	12.9	−10.3, 50.3	280	32.6 (55.84)	23.5	−4.4, 57.9	0.045

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.

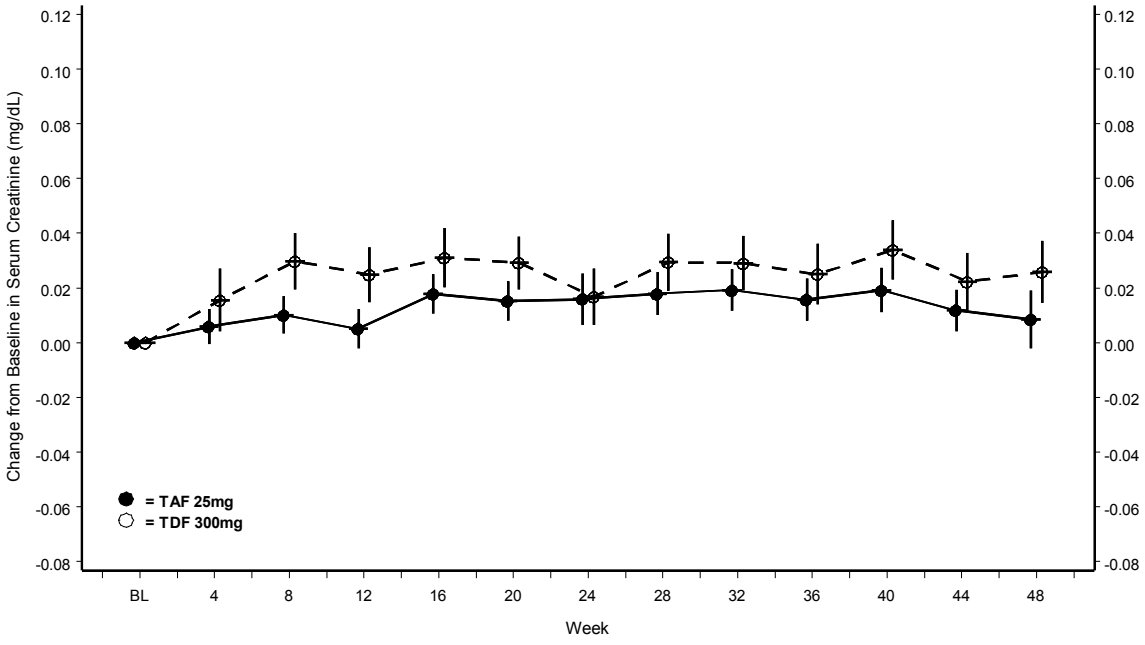
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 11-7

腎に関する安全性

治験薬投与中の腎関連の重篤な有害事象又は治験薬の中止に至る腎関連の有害事象が発現した被験者はいなかった。TAF 群の 1 例で、治験薬中止 2 日後に H1N1 インフルエンザの合併症による急性腎不全の重篤な有害事象が認められた。近位尿細管機能障害（ファンコニー症候群を含む）の有害事象又は腎不全の有害事象が発現した被験者はいなかった。

Week 48 時点の血清クレアチニンのベースラインからの変化量は、本試験の、α を制御した第三の重要な安全性評価項目であった。血清クレアチニンのベースラインからの平均増加量は、TAF 群が TDF 群に比べて少なかった（図 2.7.6.30 - 8）。Week 48 時点のベースラインからの平均（SD）変化量は、TAF 群が 0.009（0.1238）mg/dL、TDF 群が 0.026（0.0948）mg/dL であった（p = 0.020）。

図 2.7.6.30 - 8　GS-US-320-0110 試験：各来院時の血清クレアチニン（mg/dL）のベースラインからの平均変化量（95% CI）（観測値）（安全性解析対象集団）



	BL	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
TAF 25mg (n=):	581	573	569	567	568	566	563	564	559	557	554	548	553
TDF 300mg (n=):	292	287	285	284	282	282	283	282	279	278	282	281	283

BL = Baseline.
Data Extracted: Snapshot 17NOV2015
Source: .../s3200110/wk_48/version1/prog/t-lb-creat.sas v9.2 Output file: g-lb-creat-mn.out 24NOV2015:15:10
Source: m5.3.5.1.2 CSR Figure 11-3

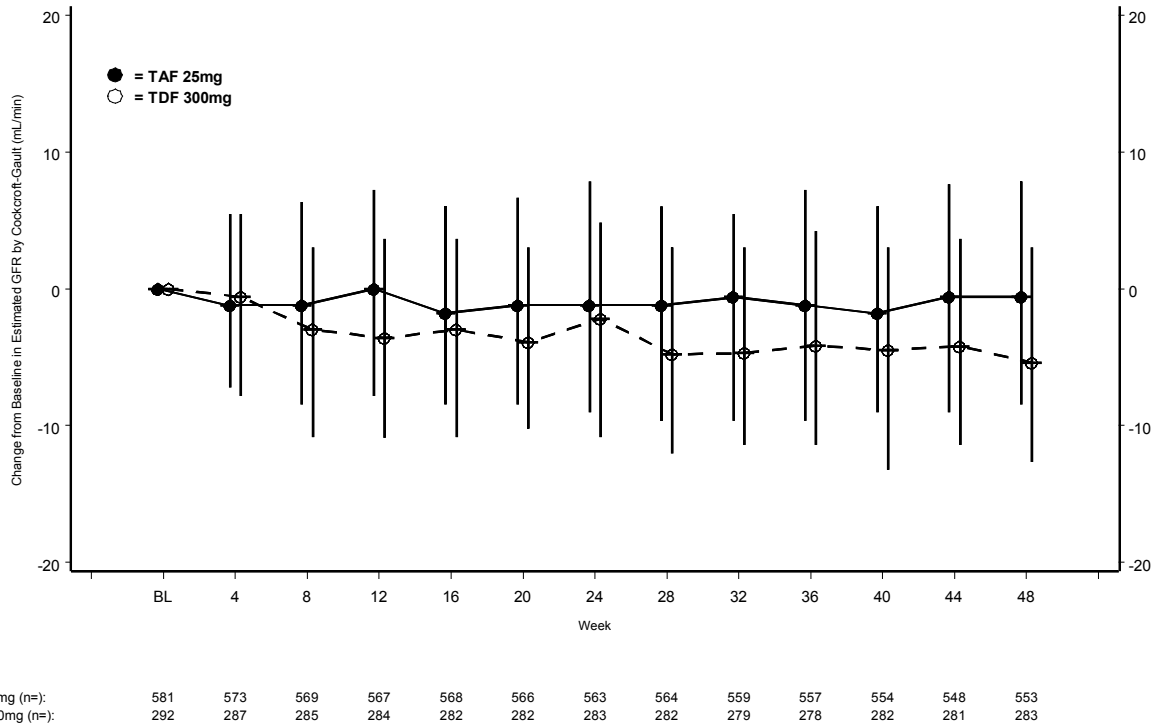
$eGFR_{CG}$ のベースラインからの変化量を表 2.7.6.30 - 16 及び図 2.7.6.30 - 9 に示す。$eGFR_{CG}$ のベースラインからの低下量（中央値）は、TAF 群の方が TDF 群より少なかった。Week 48 時点のベースラインからの変化量の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群が−0.6（−8.4、7.8）mL/min、TDF 群が−5.4（−12.6、3.0）mL/min であった（p < 0.001）。

表 2.7.6.30 - 16 GS-US-320-0110 試験：Week 48 時点の$eGFR_{CG}$（mL/min）のベースラインからの変化量の中央値（Q1、Q3）（安全性解析対象集団）

	TAF 25 mg (N = 581)			TDF 300 mg (N = 292)			
	N	Median	Q1, Q3	N	Median	Q1, Q3	P-Value[a]
$eGFR_{CG}$ (mL/min)							
Baseline	581	108.6	94.9, 128.4	292	109.2	93.0, 128.7	0.53
Change at Week 24	563	−1.2	−9.0, 7.8	283	−2.2	−10.8, 4.8	0.050
Change at Week 48	553	−0.6	−8.4, 7.8	283	−5.4	−12.6, 3.0	<0.001
$eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ creatinine}$ (mL/min/1.73 m^2)							
Baseline	581	109.0	99.4, 118.1	292	108.6	97.0, 117.2	0.29
Change at Week 24	563	−0.9	−5.8, 2.9	283	−1.4	−5.4, 2.9	0.85
Change at Week 48	553	−0.8	−5.5, 3.4	283	−2.2	−7.3, 1.9	0.005

Change = Change from baseline.
a P-values were from the 2-sided Wilcoxon rank sum test to compare the 2 treatment groups.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 11-8

図 2.7.6.30 - 9 GS-US-320-0110 試験：各来院時のeGFRCG（mL/min）のベースラインからの変化量の中央値（Q1、Q3）（安全性解析対象集団）



Source: m5.3.5.1.2 CSR Figure 11-4

本試験では、Week 48 のデータカットオフ日までの試験治療下で発現した尿検査（ディップスティック法）による蛋白尿は、α を制御した第四の重要な安全性評価項目であった。試験期間中にディップスティック法による Grade 1 以上の蛋白尿が記録された被験者の割合は、TAF 群が 27.4%（577 例中 158 例）、TDF 群が 22.7%（286 例中 65 例）であった（p = 0.21）。その大半は Grade 1 であった（TAF 群 87.3%、138/158 例；TDF 群 78.5%、51/65 例）。

腎機能バイオマーカーのベースラインからの変化率を表 2.7.6.30 - 17 に示す。Week 48 時点の蛋白尿に関する 2 種類の定量的マーカーである UPCR 又は UACR のベースラインからの変化率（中央値）について、2 投与群間に有意差は認められなかった。近位尿細管機能障害のマーカーである尿中 RBP／クレアチニン比及び尿中 β-2-ミクログロブリン／クレアチニン比のベースラインからの変化率（中央値）は、TAF 群では TDF 群と比較して小さかったことから（Week 24 及び 48 時点の 2 群間の差：p < 0.001）、TAF が近位尿細管機能に及ぼす影響は TDF より小さいと考えられた。

Week 48 時点で、近位腎尿細管機能に関する別の腎バイオマーカーである FEUA のベースラインからの変化で、TAF 群ではわずかに減少がみられたが、TDF 群では増加が認められた（2 群間の差：p < 0.003）。Week 48 時点で、腎臓におけるリンの処理能の指標である TmP/GFR 及び $FEPO_4$ のベースラインからの変化量について群間差は認められなかった。

表 2.7.6.30 - 17　GS-US-320-0110 試験：Week 48 時点の腎機能バイオマーカー／尿中クレアチニン比（安全性解析対象集団）

Parameter	TAF (N = 581)			TDF (N = 292)			P-Value[a]
	N	Median change (%)	Q1, Q3	N	Median change (%)	Q1, Q3	
UPCR (mg/g)	553	6.2	−31.5, 62.4	281	15.3	−22.3, 71.9	0.064
UACR (mg/g)	554	10.7	−23.4, 49.7	282	16.3	−18.1, 75.4	0.087
Urine RBP to Creatinine Ratio (µg/g)	552	−0.6	−24.4, 33.5	281	24.9	−5.0, 68.4	<0.001
Urine Beta-2-microglobulin to Creatinine Ratio (µg/g)	550	−5.5	-34.9, 28.8	279	40.0	−5.1, 129.1	<0.001

Change = Change from baseline; % 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: m5.3.5.1.2 CSR Table 11-9

眼に関する安全性

眼科学的サブスタディの被験者で、中央検査機関による眼底写真の評価の結果、ぶどう膜炎と一致する眼底検査所見が認められた被験者はいなかった。

眼障害の有害事象の発現率は両投与群で同程度であった（TAF 群 3.3%、19 例；TDF 群 2.7%、8 例）。TAF 群の 1 例に、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された眼障害の有害事象（屈

折障害）が発現した。また TAF 群の別の 1 例に、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された眼障害の重篤な有害事象（網膜剥離）が発現した。眼障害の器官別大分類に分類された有害事象で、治験薬の中止に至ったものはなかった。ぶどう膜炎の可能性が示唆される基本語を特定した事象一覧に含まれる有害事象は、各群の被験者に同程度の割合で報告された（TAF 群 1.0%、6 例；TDF 群 1.0%、3 例）。ぶどう膜炎の有害事象が認められた被験者はいなかった。最も多くみられたぶどう膜炎の可能性がある有害事象は霧視であった（TAF 群 0.5%、3 例；TDF 群 0.3%、1 例）。TAF 群の 1 例で認められた Grade 2 の視力低下を除き、ぶどう膜炎の可能性がある有害事象はすべて Grade 1 であった。ぶどう膜炎の可能性のあるすべての有害事象が非重篤であり、治験薬の中止に至ったものはなかった。臨床的に、これらの有害事象のいずれも実際にはぶどう膜炎の臨床例ではないと考えられた。

30.4.3　死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

1)　死亡

本試験中の死亡例は 1 例に認められた。死亡例の叙述は 30.6.2 項に示す。

治験薬投与中に死亡は報告されなかった。TAF 群の 1 例は、B 型慢性肝炎、両側の肺臓炎、敗血症、急性腎不全、肝性脳症、両側の誤嚥性肺臓炎、呼吸不全及び H1N1 インフルエンザの合併症による心肺停止により死亡した。データベースロック後、本被験者は昏睡により治験薬の投与を中止し、治験薬最終投与の 3 日後に心肺停止で死亡したと治験担当医師により明らかにされた。すべての事象は Grade 4 の重篤な有害事象として報告され、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

2)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を発現した被験者の割合は各群間で類似していた（TAF 群 3.8%、22 例；TDF 群 4.1%、12 例）。重篤な有害事象のうち治験担当医師により治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象は肝細胞癌（TAF 群 0 例；TDF 群 0.7%、2 例）及び浮動性めまい（TAF 群 0.3%、2 例；TDF 群 0 例）のみであった。重篤な有害事象を発現した被験者の叙述は 30.6.2 項に示す。

3)　その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.6.30 - 18 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各群で同程度であった（TAF 群 1.0%、6 例；TDF 群 1.0%、3 例）。TAF 群の 1 例は重篤な有害事象（脳底動脈閉塞）のため治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止に至ったその他の TEAE はすべて非重篤であった。

治験薬の休薬に至った有害事象は各群の被験者に同程度の割合で発現した（TAF 群 2.2%、13 例；TDF 群 1.7%、5 例）。治験薬の用量調整に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6.30 - 18　GS-US-320-0110 試験：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）

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term[a,b,c]		TAF 25 mg (N = 581)	TDF 300 mg (N = 292)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event Leading to Premature Study Drug Discontinuation		6 (1.0%)	3 (1.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (0.5%)	2 (0.7%)
Dyspepsia	消化不良	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Nausea	悪心	2 (0.3%)	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (0.3%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (0.3%)
Diarrhoea	下痢	1 (0.2%)	0
Vomiting	嘔吐	1 (0.2%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.3%)
Fatigue	疲労	0	1 (0.3%)
Investigations	臨床検査	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (0.2%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2%)	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (0.2%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	3 (0.5%)	0
Basilar artery occlusion	脳底動脈閉塞	1 (0.2%)	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.2%)	0
Dizziness postural	体位性めまい	1 (0.2%)	0
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Anxiety	不安	0	1 (0.3%)
Depressed mood	抑うつ気分	1 (0.2%)	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: m5.3.5.1.2 CSR Table 11-11

30.4.4　臨床検査値

臨床検査

血液学的及び血液生化学的パラメータについて、投与群内に臨床的に問題となるベースラインからの変化又は投与群間に臨床的に重要な中央値の差は認められず、また中央値は正常範囲内であった。

Grade 1 以上の臨床検査値異常

被験者の大半に少なくとも 1 つの臨床検査値異常が認められた（TAF 群 95.8%、553 例；TDF 群 93.1%、268 例）。臨床検査値異常の大半は Grade 1 又は 2 であった。各群の同程度の割合の被験者に Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常が発現した（TAF 群 32.4%、187 例；TDF 群 33.3%、96 例）。

肝機能関連の臨床検査パラメータ

Grade 1 以上の肝機能関連の臨床検査値異常として、ALT（TAF 群 27.4%、158 例；TDF 群 37.5%、108 例）、総ビリルビン（TAF 群 12.5%、72 例；TDF 群 11.8%、34 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（TAF 群 26.5%、153 例；TDF 群 30.2%、87 例）、アルカリホスファターゼ（TAF 群 2.3%、13 例；TDF 群 4.2%、12 例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（TAF 群 8.5%、49 例；TDF 群 10.8%、31 例）及びアルブミン（TAF 群 1.0%、6 例；TDF 群 2.1%、6 例）が報告された。

肝機能関連の臨床検査値異常の大半は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の ALT 及び AST 異常が認められた被験者は、TAF 群が TDF 群に比べて少なかった（ALT：TAF 群 10.7%、62 例、TDF 群 12.5%、36 例；AST：TAF 群 3.5%、20 例、TDF 群 6.6%、19 例）。

TAF 群の 3 例及び TDF 群の 4 例で、治験実施計画書に定義した ALT フレアの基準（ベースラインの 2 倍超、かつ ULN の 10 倍超の血清 ALT がベースライン後の連続した 2 回の来院で確認され、随伴症状の有無を問わない）に該当する、試験治療下で発現した ALT 上昇が認められた。これらの事象はすべて本試験の最初の 12 週間に認められた。さらに、無治療の追跡期間中に ALT 上昇が認められた TAF 群の 1 例も、治験薬中止後 66 日目に ALT フレアの定義に該当した。試験治療下で発現した ALT 上昇が Week 48 までに TAF 群の 11 例（1.9%）及び TDF 群の 9 例（3.1%）に認められた。これには治験実施計画書による ALT フレアの定義を満たした被験者も含まれた。単回で発現した ALT 値の上昇の大半は、本試験の最初の 8 週間に認められた。TAF 群の 1 例と TDF 群の 2 例の被験者において、ALT フレアが有害事象としても報告された。TAF 群のこの 1 例は、ALT 増加の有害事象のために治験薬投与も中止した。さらに、ALT 増加は TDF 群の別の 3 例で有害事象として報告された。

代謝関連の臨床検査パラメータ

Week 48 において、総コレステロール、直接低比重リポ蛋白質（LDL）、高比重リポ蛋白質（HDL）及びトリグリセリドのベースラインからの変化率の中央値に統計学的に有意な群間差がみられた

（p < 0.001）。Week 48 時点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 群が 0.1（−0.2、0.5）及び TDF 群が 0.2（−0.2、0.5）であった（投与群間の差：p = 0.94）。

TAF 群では 5 例（0.9%）に Grade 3 の空腹時コレステロール増加が認められ、Grade 4 の増加は認められなかった。TDF 群では Grade 3 又は 4 の空腹時コレステロール増加は認められなかった。TAF 群では 23 例（4.1%）に Grade 3 の空腹時 LDL 増加が認められ、Grade 4 の増加は認められなかった。TDF 群では Grade 3 又は 4 の空腹時 LDL コレステロール増加は認められなかった。

Week 48 時点のブドウ糖のベースラインからの増加率の中央値は各群で同様であった。TAF 群では 5 例（0.9%）に Grade 3 の空腹時高血糖が認められ、Grade 4 の高血糖は認められなかった。TDF 群では Grade 3 又は 4 の空腹時高血糖は認められなかった。

30.4.5 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

Week 48 時点の体重のベースラインからの変化量の中央値（Q1、Q3）は、TAF 群が 0.9（−0.9、2.6) kg、TDF 群が−0.5（−2.2、1.0) kg であった。

TAF 群の 2 例及び TDF 群の 1 例が本試験中に妊娠した。3 例すべてが妊娠のため治験薬の投与を中止した。

各群のそれぞれ 1 例に臨床的に問題となる心電図異常が認められた。

30.5 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。
- 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。本試験で認められた HBe 抗原消失及び HBe 抗体へのセロコンバージョンが確認された被験者の割合は、未治療及び既治療の B 型慢性肝炎被験者に TDF を投与した先行試験（GS US-174-0103 試験及び GS-US-174-0121 試験）とおおむね一致していた。
- 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 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。

30.6 付録

30.6.1 TEAE

表 2.7.6.30 - 19 GS-US-320-0110 試験：すべてのTEAE（安全性解析対象集団）

		TAF 25 mg (N=581)	TDF 300 mg (N=292)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event		398 (68.5%)	192 (65.8%)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event by System Organ Class, High Level Term And Preferred Term			
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	21 (3.6%)	13 (4.5%)
Anaemia deficiencies	欠乏性貧血	4 (0.7%)	6 (2.1%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	4 (0.7%)	6 (2.1%)
Anaemias NEC	貧血 NEC	6 (1.0%)	4 (1.4%)
Anaemia	貧血	6 (1.0%)	4 (1.4%)
Bleeding tendencies	出血傾向	1 (0.2%)	0
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	1 (0.2%)	0
Leukopenias NEC	白血球減少症 NEC	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Leukopenia	白血球減少症	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Lymphatic system disorders NEC	リンパ系障害 NEC	2 (0.3%)	2 (0.7%)
Lymphadenopathy	リンパ節症	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Lymphadenitis	リンパ節炎	0	1 (0.3%)
Neutropenias	好中球減少症	5 (0.9%)	0
Neutropenia	好中球減少症	5 (0.9%)	0
Spleen disorders	脾障害	0	1 (0.3%)
Splenic granuloma	脾肉芽腫	0	1 (0.3%)
Splenomegaly	脾腫	0	1 (0.3%)
Thrombocytopenias	血小板減少症	3 (0.5%)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	3 (0.5%)	0
Thrombocytoses	血小板増加症	1 (0.2%)	0
Thrombocytosis	血小板増加症	1 (0.2%)	0
Cardiac disorders	心臓障害	8 (1.4%)	3 (1.0%)
Cardiac signs and symptoms NEC	心徴候および症状 NEC	3 (0.5%)	2 (0.7%)
Palpitations	動悸	3 (0.5%)	2 (0.7%)
Ischaemic coronary artery disorders	虚血性冠動脈障害	2 (0.3%)	0
Angina pectoris	狭心症	2 (0.3%)	0
Rate and rhythm disorders NEC	心拍障害 NEC	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Arrhythmia	不整脈	2 (0.3%)	0
Tachycardia	頻脈	0	1 (0.3%)
Ventricular arrhythmias and cardiac arrest	心室性不整脈および心停止	1 (0.2%)	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1 (0.2%)	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	4 (0.7%)	0

		TAF 25 mg (N=581)	TDF 300 mg (N=292)
Cardiac septal defects congenital	先天性心中隔欠損	1 (0.2%)	0
Hypertrophic cardiomyopathy	肥大型心筋症	1 (0.2%)	0
Male reproductive tract disorders congenital	先天性男性生殖器系障害	1 (0.2%)	0
Hydrocele	陰嚢水瘤	1 (0.2%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders congenital NEC	先天性皮膚および皮下組織障害 NEC	1 (0.2%)	0
Steatocystoma multiplex	多発性脂腺嚢腫	1 (0.2%)	0
Tongue disorders congenital	先天性舌障害	1 (0.2%)	0
Macroglossia	巨舌症	1 (0.2%)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	11 (1.9%)	7 (2.4%)
Ear disorders NEC	耳部障害 NEC	4 (0.7%)	1 (0.3%)
Ear pain	耳痛	4 (0.7%)	1 (0.3%)
Otorrhoea	耳漏	1 (0.2%)	0
Hearing losses	難聴	4 (0.7%)	1 (0.3%)
Hypoacusis	聴力低下	3 (0.5%)	0
Deafness neurosensory	感音性難聴	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Inner ear signs and symptoms	内耳徴候および症状	5 (0.9%)	6 (2.1%)
Vertigo	回転性めまい	2 (0.3%)	5 (1.7%)
Tinnitus	耳鳴	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Endocrine disorders	内分泌障害	7 (1.2%)	3 (1.0%)
Endocrine abnormalities of gonadal function NEC	性腺機能の内分泌異常 NEC	1 (0.2%)	0
Primary hypogonadism	原発性性腺機能低下	1 (0.2%)	0
Hyperparathyroid disorders	副甲状腺機能亢進症	3 (0.5%)	2 (0.7%)
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	3 (0.5%)	2 (0.7%)
Thyroid disorders NEC	甲状腺障害 NEC	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Goitre	甲状腺腫	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Thyroid hyperfunction disorders	甲状腺機能亢進症	1 (0.2%)	0
Basedow's disease	バセドウ病	1 (0.2%)	0
Thyroid hypofunction disorders	甲状腺機能低下症	1 (0.2%)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (0.2%)	0
Thyroid neoplasms	甲状腺新生物	2 (0.3%)	0
Thyroid cyst	甲状腺嚢腫	2 (0.3%)	0
Eye disorders	眼障害	19 (3.3%)	8 (2.7%)
Cataract conditions	白内障状態	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Cataract	白内障	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Choroid and vitreous structural change, deposit and degeneration	脈絡膜および硝子体構造変化、沈着および変性	1 (0.2%)	2 (0.7%)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0	2 (0.7%)
Vitreous opacities	硝子体混濁	1 (0.2%)	0
Conjunctival infections, irritations and	結膜感染、刺激症状および炎症	1 (0.2%)	0

		TAF 25 mg (N=581)	TDF 300 mg (N=292)
inflammations			
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (0.2%)	0
Corneal infections, oedemas and inflammations	角膜感染、浮腫および炎症	1 (0.2%)	0
Ulcerative keratitis	潰瘍性角膜炎	1 (0.2%)	0
Glaucomas (excl congenital)	緑内障（先天性を除く）	1 (0.2%)	0
Glaucoma	緑内障	1 (0.2%)	0
Lacrimation disorders	流涙障害	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Dry eye	眼乾燥	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Lacrimation increased	流涙増加	1 (0.2%)	0
Lid, lash and lacrimal structural disorders	眼瞼、睫毛および涙腺構造異常	1 (0.2%)	0
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄	1 (0.2%)	0
Ocular disorders NEC	眼障害 NEC	4 (0.7%)	1 (0.3%)
Eye pain	眼痛	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Ocular icterus	黄疸眼	1 (0.2%)	0
Ocular infections, inflammations and associated manifestations	眼部感染、炎症およびその関連症状	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Eye irritation	眼刺激	1 (0.2%)	0
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (0.2%)	0
Ocular sensation disorders	眼球感覚障害	2 (0.3%)	0
Asthenopia	眼精疲労	2 (0.3%)	0
Partial vision loss	部分視覚喪失	2 (0.3%)	0
Visual acuity reduced	視力低下	2 (0.3%)	0
Refractive and accommodative disorders	瞳孔反射および調節機能障害	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Accommodation disorder	調節障害	0	1 (0.3%)
Myopia	近視	0	1 (0.3%)
Refraction disorder	屈折障害	1 (0.2%)	0
Retinal structural change, deposit and degeneration	網膜構造変化、沈着および変性	1 (0.2%)	0
Retinal detachment	網膜剥離	1 (0.2%)	0
Retinopathies NEC	網膜症 NEC	0	1 (0.3%)
Retinopathy	網膜症	0	1 (0.3%)
Visual disorders NEC	視覚障害 NEC	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Vision blurred	霧視	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	159 (27.4%)	81 (27.7%)
Abdominal hernias NEC	腹部ヘルニア NEC	1 (0.2%)	0
Abdominal hernia	腹部ヘルニア	1 (0.2%)	0
Acute and chronic pancreatitis	急性および慢性膵炎	1 (0.2%)	0
Pancreatitis	膵炎	1 (0.2%)	0
Anal and rectal disorders NEC	肛門および直腸障害 NEC	1 (0.2%)	1 (0.3%)

		TAF 25 mg (N=581)	TDF 300 mg (N=292)
Anal fissure	裂肛	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Anal and rectal pains	肛門および直腸痛	1 (0.2%)	0
Proctalgia	肛門周囲痛	1 (0.2%)	0
Benign neoplasms gastrointestinal (excl oral cavity)	良性消化管新生物（口腔内新生物を除く）	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Gastrointestinal polyp haemorrhage	胃腸ポリープ出血	0	1 (0.3%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1 (0.2%)	0
Colitis (excl infective)	結腸炎（感染性を除く）	2 (0.3%)	0
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	1 (0.2%)	0
Colitis ulcerative	潰瘍性大腸炎	1 (0.2%)	0
Dental and periodontal infections and inflammations	歯牙および歯周の感染および炎症	3 (0.5%)	0
Dental caries	齲歯	3 (0.5%)	0
Dental developmental disorders and anomalies	歯牙発育障害および奇形	1 (0.2%)	0
Tooth development disorder	歯の発育障害	1 (0.2%)	0
Dental pain and sensation disorders	歯痛および歯の感覚障害	8 (1.4%)	2 (0.7%)
Toothache	歯痛	8 (1.4%)	2 (0.7%)
Dental surface disorders	歯牙表面障害	0	1 (0.3%)
Tooth discolouration	変色歯	0	1 (0.3%)
Diaphragmatic hernias	横隔膜ヘルニア	1 (0.2%)	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	1 (0.2%)	0
Diarrhoea (excl infective)	下痢（感染性を除く）	27 (4.6%)	15 (5.1%)
Diarrhoea	下痢	27 (4.6%)	15 (5.1%)
Duodenal ulcers and perforation	十二指腸潰瘍および穿孔	1 (0.2%)	0
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	1 (0.2%)	0
Dyspeptic signs and symptoms	消化不良徴候および症状	25 (4.3%)	16 (5.5%)
Dyspepsia	消化不良	23 (4.0%)	14 (4.8%)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	2 (0.3%)	2 (0.7%)
Eructation	おくび	1 (0.2%)	0
Faecal abnormalities NEC	便異常 NEC	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Faeces hard	硬便	2 (0.3%)	0
Abnormal faeces	異常便	1 (0.2%)	0
Faeces discoloured	変色便	0	1 (0.3%)
Flatulence, bloating and distension	放屁、鼓腸および腹部膨満	17 (2.9%)	5 (1.7%)
Abdominal distension	腹部膨満	12 (2.1%)	3 (1.0%)
Flatulence	放屁	6 (1.0%)	3 (1.0%)
Gastric ulcers and perforation	胃潰瘍と穿孔	0	3 (1.0%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	2 (0.7%)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	0	1 (0.3%)
Gastritis (excl infective)	胃炎（感染性を除く）	14 (2.4%)	5 (1.7%)

		TAF 25 mg (N=581)	TDF 300 mg (N=292)
Gastritis	胃炎	11 (1.9%)	4 (1.4%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Gastroduodenitis	胃十二指腸炎	1 (0.2%)	0
Gastrointestinal and abdominal pains (excl oral and throat)	消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）	40 (6.9%)	20 (6.8%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	19 (3.3%)	15 (5.1%)
Abdominal pain	腹痛	17 (2.9%)	5 (1.7%)
Abdominal pain lower	下腹部痛	3 (0.5%)	0
Abdominal tenderness	腹部圧痛	0	1 (0.3%)
Gastrointestinal pain	消化器痛	1 (0.2%)	0
Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC	消化管アトニーおよび運動低下障害 NEC	26 (4.5%)	8 (2.7%)
Constipation	便秘	14 (2.4%)	3 (1.0%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	12 (2.1%)	5 (1.7%)
Gastrointestinal disorders NEC	消化管障害 NEC	1 (0.2%)	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1 (0.2%)	0
Gastrointestinal inflammatory disorders NEC	消化管炎症性障害 NEC	3 (0.5%)	0
Enteritis	小腸炎	2 (0.3%)	0
Duodenitis	十二指腸炎	1 (0.2%)	0
Gastrointestinal mucosal dystrophies and secretion disorders	消化管粘膜ジストロフィーおよび分泌障害	0	2 (0.7%)
Acid peptic disease	酸消化性障害	0	1 (0.3%)
Hyperchlorhydria	胃酸過多	0	1 (0.3%)
Gastrointestinal signs and symptoms NEC	消化管徴候および症状 NEC	13 (2.2%)	3 (1.0%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	11 (1.9%)	3 (1.0%)
Dysphagia	嚥下障害	2 (0.3%)	0
Gastrointestinal spastic and hypermotility disorders	消化管痙攣および運動性亢進症	2 (0.3%)	3 (1.0%)
Frequent bowel movements	排便回数増加	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0	2 (0.7%)
Defaecation urgency	便意切迫	1 (0.2%)	0
Haemorrhoids and gastrointestinal varices (excl oesophageal)	痔核および消化管静脈瘤（食道静脈瘤を除く）	4 (0.7%)	1 (0.3%)
Haemorrhoids	痔核	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	1 (0.2%)	0
Intestinal haemorrhages	腸出血	3 (0.5%)	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	3 (0.5%)	0
Nausea and vomiting symptoms	悪心および嘔吐症状	39 (6.7%)	16 (5.5%)
Nausea	悪心	28 (4.8%)	13 (4.5%)
Vomiting	嘔吐	15 (2.6%)	4 (1.4%)
Non-site specific gastrointestinal haemorrhages	部位不明の消化管出血	1 (0.2%)	2 (0.7%)

		TAF 25 mg (N=581)	TDF 300 mg (N=292)
Haematochezia	血便排泄	1 (0.2%)	2 (0.7%)
Oesophageal varices	食道静脈瘤	1 (0.2%)	0
Varices oesophageal	食道静脈瘤	1 (0.2%)	0
Oesophagitis (excl infective)	食道炎（感染性を除く）	2 (0.3%)	0
Oesophagitis	食道炎	2 (0.3%)	0
Oral dryness and saliva altered	口腔乾燥および唾液分泌異常	0	3 (1.0%)
Dry mouth	口内乾燥	0	2 (0.7%)
Lip dry	口唇乾燥	0	1 (0.3%)
Oral soft tissue signs and symptoms	口腔内軟部組織徴候および症状	1 (0.2%)	0
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (0.2%)	0
Oral soft tissue swelling and oedema	口腔内軟部組織腫脹および浮腫	0	1 (0.3%)
Lip swelling	口唇腫脹	0	1 (0.3%)
Peptic ulcers and perforation	消化性潰瘍および穿孔	1 (0.2%)	2 (0.7%)
Peptic ulcer	消化性潰瘍	1 (0.2%)	2 (0.7%)
Stomatitis and ulceration	口内炎および口腔内潰瘍形成	5 (0.9%)	3 (1.0%)
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Stomatitis	口内炎	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Tongue disorders	舌障害	1 (0.2%)	0
Tongue haemorrhage	舌出血	1 (0.2%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	80 (13.8%)	44 (15.1%)
Administration site reactions NEC	投与部位反応 NEC	0	1 (0.3%)
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	0	1 (0.3%)
Asthenic conditions	無力症	54 (9.3%)	24 (8.2%)
Fatigue	疲労	33 (5.7%)	14 (4.8%)
Asthenia	無力症	18 (3.1%)	6 (2.1%)
Malaise	倦怠感	5 (0.9%)	6 (2.1%)
Body temperature altered	体温変動	0	1 (0.3%)
Hyperthermia	高熱	0	1 (0.3%)
Febrile disorders	発熱異常	22 (3.8%)	10 (3.4%)
Pyrexia	発熱	22 (3.8%)	10 (3.4%)
Feelings and sensations NEC	感覚 NEC	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Chills	悪寒	1 (0.2%)	0
Feeling abnormal	異常感	0	1 (0.3%)
Sensation of foreign body	異物感	1 (0.2%)	0
General signs and symptoms NEC	全身徴候および症状 NEC	6 (1.0%)	5 (1.7%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	4 (0.7%)	5 (1.7%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	2 (0.3%)	0
Inflammations	炎症	0	1 (0.3%)

		TAF 25 mg (N=581)	TDF 300 mg (N=292)
Inflammation	炎症	0	1 (0.3%)
Mass conditions NEC	腫瘤の状態 NEC	1 (0.2%)	0
Cyst	嚢胞	1 (0.2%)	0
Oedema NEC	浮腫 NEC	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Pain and discomfort NEC	疼痛および不快感 NEC	9 (1.5%)	5 (1.7%)
Pain	疼痛	8 (1.4%)	1 (0.3%)
Chest pain	胸痛	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Suprapubic pain	恥骨上痛	0	2 (0.7%)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	1 (0.3%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	12 (2.1%)	6 (2.1%)
Cholecystitis and cholelithiasis	胆嚢炎および胆石症	6 (1.0%)	3 (1.0%)
Cholelithiasis	胆石症	6 (1.0%)	2 (0.7%)
Cholecystitis	胆嚢炎	0	1 (0.3%)
Cholestasis and jaundice	胆汁うっ滞および黄疸	1 (0.2%)	0
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (0.2%)	0
Gallbladder disorders NEC	胆嚢障害 NEC	3 (0.5%)	0
Gallbladder polyp	胆嚢ポリープ	3 (0.5%)	0
Hepatic and hepatobiliary disorders NEC	肝および肝胆道系障害 NEC	0	1 (0.3%)
Hepatic cyst	肝嚢胞	0	1 (0.3%)
Hepatic fibrosis and cirrhosis	肝線維症および肝硬変	0	2 (0.7%)
Hepatic cirrhosis	肝硬変	0	2 (0.7%)
Hepatocellular damage and hepatitis NEC	肝細胞障害および肝炎 NEC	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Hepatitis alcoholic	アルコール性肝炎	1 (0.2%)	0
Immune system disorders	免疫系障害	3 (0.5%)	6 (2.1%)
Allergic conditions NEC	アレルギー性疾患 NEC	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Hypersensitivity	過敏症	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Allergies to foods, food additives, drugs and other chemicals	食物、食品添加物、薬剤およびその他の化学物質に対するアレルギー	1 (0.2%)	0
Food allergy	食物アレルギー	1 (0.2%)	0
Atopic disorders	アトピー障害	1 (0.2%)	5 (1.7%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (0.2%)	5 (1.7%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	160 (27.5%)	76 (26.0%)
Abdominal and gastrointestinal infections	腹部および消化管感染	10 (1.7%)	6 (2.1%)
Gastroenteritis	胃腸炎	7 (1.2%)	4 (1.4%)
Enteritis infectious	感染性腸炎	0	2 (0.7%)
Anal abscess	肛門膿瘍	1 (0.2%)	0
Appendicitis	虫垂炎	1 (0.2%)	0
Diarrhoea infectious	感染性下痢	1 (0.2%)	0

		TAF 25 mg (N=581)	TDF 300 mg (N=292)
Bacterial infections NEC	細菌感染 NEC	0	1 (0.3%)
Cellulitis	蜂巣炎	0	1 (0.3%)
Breast infections	乳房感染	0	1 (0.3%)
Breast abscess	乳房膿瘍	0	1 (0.3%)
Dental and oral soft tissue infections	歯牙および口腔内軟部組織感染	7 (1.2%)	4 (1.4%)
Periodontitis	歯周炎	2 (0.3%)	2 (0.7%)
Tooth abscess	歯膿瘍	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Gingivitis	歯肉炎	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Pulpitis dental	歯髄炎	1 (0.2%)	0
Sialoadenitis	唾液腺炎	1 (0.2%)	0
Ear infections	耳部感染	2 (0.3%)	4 (1.4%)
Ear infection	耳感染	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Otitis externa	外耳炎	0	2 (0.7%)
Mastoiditis	乳様突起炎	0	1 (0.3%)
Otitis media	中耳炎	1 (0.2%)	0
Otitis media acute	急性中耳炎	1 (0.2%)	0
Eye and eyelid infections	眼部および眼瞼感染	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Hordeolum	麦粒腫	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Female reproductive tract infections	女性生殖器系感染	5 (0.9%)	4 (1.4%)
Vaginal infection	膣感染	4 (0.7%)	4 (1.4%)
Vulvovaginitis	外陰部膣炎	1 (0.2%)	0
Flaviviral infections	フラビウイルス感染	0	2 (0.7%)
Dengue fever	デング熱	0	2 (0.7%)
Fungal infections NEC	真菌感染 NEC	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Onychomycosis	爪真菌症	2 (0.3%)	0
Vulvovaginal mycotic infection	外陰膣真菌感染	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Helicobacter infections	ヘリコバクター感染	0	1 (0.3%)
Helicobacter gastritis	ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.3%)
Hepatitis viral infections	肝炎ウイルス感染	1 (0.2%)	0
Hepatitis E	E型肝炎	1 (0.2%)	0
Herpes viral infections	ヘルペスウイルス感染	5 (0.9%)	4 (1.4%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Herpes zoster	帯状疱疹	2 (0.3%)	0
Ophthalmic herpes simplex	眼部単純ヘルペス	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Herpes virus infection	ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.3%)
Varicella	水痘	0	1 (0.3%)
Infections NEC	感染 NEC	0	2 (0.7%)
Respiratory tract infection	気道感染	0	2 (0.7%)
Influenza viral infections	インフルエンザウイルス感染	9 (1.5%)	4 (1.4%)
Influenza	インフルエンザ	9 (1.5%)	4 (1.4%)

		TAF 25 mg (N=581)	TDF 300 mg (N=292)
Lower respiratory tract and lung infections	下気道および肺感染	8 (1.4%)	6 (2.1%)
Bronchitis	気管支炎	6 (1.0%)	3 (1.0%)
Pneumonia	肺炎	1 (0.2%)	3 (1.0%)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (0.2%)	0
Plasmodia infections	マラリア原虫感染	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Malaria	マラリア	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Skin structures and soft tissue infections	皮膚組織および軟部組織感染	0	1 (0.3%)
Paronychia	爪囲炎	0	1 (0.3%)
Staphylococcal infections	ブドウ球菌感染	0	1 (0.3%)
Furuncle	せつ	0	1 (0.3%)
Streptococcal infections	レンサ球菌感染	2 (0.3%)	0
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	2 (0.3%)	0
Tinea infections	白癬感染	2 (0.3%)	0
Tinea cruris	股部白癬	1 (0.2%)	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (0.2%)	0
Tuberculous infections	結核感染	1 (0.2%)	0
Tuberculosis	結核	1 (0.2%)	0
Typhus infections	チフス感染	1 (0.2%)	0
Scrub typhus	ツツガ虫病	1 (0.2%)	0
Upper respiratory tract infections	上気道感染	121 (20.8%)	46 (15.8%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	51 (8.8%)	22 (7.5%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	56 (9.6%)	16 (5.5%)
Pharyngitis	咽頭炎	8 (1.4%)	4 (1.4%)
Rhinitis	鼻炎	4 (0.7%)	4 (1.4%)
Sinusitis	副鼻腔炎	3 (0.5%)	2 (0.7%)
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	2 (0.3%)	2 (0.7%)
Laryngitis	喉頭炎	2 (0.3%)	0
Tonsillitis	扁桃炎	2 (0.3%)	0
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1 (0.2%)	0
Urinary tract infections	尿路感染	14 (2.4%)	10 (3.4%)
Urinary tract infection	尿路感染	9 (1.5%)	10 (3.4%)
Cystitis	膀胱炎	4 (0.7%)	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1 (0.2%)	0
Viral infections NEC	ウイルス感染 NEC	0	1 (0.3%)
Viral infection	ウイルス感染	0	1 (0.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	33 (5.7%)	11 (3.8%)
Bone and joint injuries NEC	骨および関節損傷 NEC	2 (0.3%)	0
Joint injury	関節損傷	2 (0.3%)	0
Chest and lung injuries NEC	胸部および肺損傷 NEC	1 (0.2%)	0
Sternal injury	胸骨損傷	1 (0.2%)	0

		TAF 25 mg (N=581)	TDF 300 mg (N=292)
Eye injuries NEC	眼部損傷 NEC	0	1 (0.3%)
Foreign body in eye	眼内異物	0	1 (0.3%)
Heat injuries (excl thermal burns)	熱損傷（熱傷を除く）	1 (0.2%)	0
Heat illness	熱中症	1 (0.2%)	0
Limb fractures and dislocations	四肢骨折および脱臼	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Hand fracture	手骨折	2 (0.3%)	0
Lower limb fracture	下肢骨折	0	1 (0.3%)
Muscle, tendon and ligament injuries	筋、腱および靭帯損傷	8 (1.4%)	3 (1.0%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Ligament injury	靭帯損傷	2 (0.3%)	0
Ligament rupture	靭帯断裂	2 (0.3%)	0
Epicondylitis	上顆炎	0	1 (0.3%)
Muscle strain	肉離れ	0	1 (0.3%)
Post-traumatic neck syndrome	外傷後頚部症候群	1 (0.2%)	0
Non-site specific injuries NEC	部位不明の損傷 NEC	6 (1.0%)	2 (0.7%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (0.2%)	0
Fall	転倒	1 (0.2%)	0
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	1 (0.2%)	0
Road traffic accident	交通事故	1 (0.2%)	0
Sports injury	スポーツ損傷	1 (0.2%)	0
Wound	創傷	1 (0.2%)	0
Wound complication	創合併症	0	1 (0.3%)
Wound secretion	創部分泌	0	1 (0.3%)
Non-site specific procedural complications	部位不明の処置合併症	0	2 (0.7%)
Incision site erythema	切開部位紅斑	0	1 (0.3%)
Incision site pain	切開部位痛	0	1 (0.3%)
Site specific injuries NEC	部位特定損傷 NEC	4 (0.7%)	2 (0.7%)
Limb crushing injury	四肢圧挫損傷	2 (0.3%)	0
Limb injury	四肢損傷	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Back injury	背部損傷	1 (0.2%)	0
Tooth fracture	歯牙破折	0	1 (0.3%)
Skin injuries NEC	皮膚損傷 NEC	9 (1.5%)	1 (0.3%)
Laceration	裂傷	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	3 (0.5%)	0
Contusion	挫傷	1 (0.2%)	0
Excoriation	擦過傷	1 (0.2%)	0
Nail injury	爪損傷	1 (0.2%)	0
Spinal fractures and dislocations	椎体骨折および脱臼	1 (0.2%)	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1 (0.2%)	0
Thermal burns	熱傷	1 (0.2%)	0

		TAF 25 mg (N=581)	TDF 300 mg (N=292)
Thermal burn	熱傷	1 (0.2%)	0
Investigations	臨床検査	19 (3.3%)	18 (6.2%)
Carbohydrate tolerance analyses (incl diabetes)	炭水化物耐性検査（糖尿病を含む）	1 (0.2%)	0
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (0.2%)	0
Digestive enzymes	消化酵素	1 (0.2%)	0
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (0.2%)	0
Hepatobiliary imaging procedures	肝胆道系画像検査	1 (0.2%)	0
Ultrasound liver abnormal	肝超音波検査異常	1 (0.2%)	0
Liver function analyses	肝機能検査	8 (1.4%)	11 (3.8%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.0%)	7 (2.4%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.0%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (0.2%)	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	1 (0.3%)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.3%)
Musculoskeletal and soft tissue imaging procedures	筋骨格系および軟部組織画像検査	0	1 (0.3%)
Bone density decreased	骨密度減少	0	1 (0.3%)
Parathyroid analyses	副甲状腺検査	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Blood parathyroid hormone increased	血中副甲状腺ホルモン増加	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Physical examination procedures and organ system status	身体的診察法および器官系の状態	4 (0.7%)	1 (0.3%)
Body temperature increased	体温上昇	2 (0.3%)	0
Lymph node palpable	リンパ節触知	2 (0.3%)	0
Weight increased	体重増加	0	1 (0.3%)
Red blood cell analyses	赤血球検査	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Skeletal and cardiac muscle analyses	骨格筋および心筋検査	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Urinalysis NEC	検尿 NEC	0	2 (0.7%)
White blood cells urine positive	尿中白血球陽性	0	2 (0.7%)
Urine analysis abnormal	尿検査異常	0	1 (0.3%)
Vascular tests NEC (incl blood pressure)	血管検査 NEC（血圧測定を含む）	0	2 (0.7%)
Blood pressure decreased	血圧低下	0	1 (0.3%)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (0.3%)
Vitamin analyses	ビタミン検査	1 (0.2%)	0
Vitamin D decreased	ビタミン D 減少	1 (0.2%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	40 (6.9%)	14 (4.8%)

		TAF 25 mg (N=581)	TDF 300 mg (N=292)
Appetite disorders	食欲障害	12 (2.1%)	6 (2.1%)
Decreased appetite	食欲減退	12 (2.1%)	6 (2.1%)
Calcium metabolism disorders	カルシウム代謝障害	1 (0.2%)	0
Calcium metabolism disorder	カルシウム代謝障害	1 (0.2%)	0
Diabetes mellitus (incl subtypes)	真性糖尿病（亜型を含む）	6 (1.0%)	2 (0.7%)
Diabetes mellitus	糖尿病	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	1 (0.2%)	0
Disorders of purine metabolism	プリン代謝障害	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Gout	痛風	1 (0.2%)	0
Elevated cholesterol	コレステロール上昇	3 (0.5%)	0
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	3 (0.5%)	0
Elevated triglycerides	トリグリセリド上昇	1 (0.2%)	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1 (0.2%)	0
Fat soluble vitamin deficiencies and disorders	脂溶性ビタミン欠乏および障害	8 (1.4%)	1 (0.3%)
Vitamin D deficiency	ビタミン D 欠乏	8 (1.4%)	1 (0.3%)
Hyperglycaemic conditions NEC	高血糖 NEC	3 (0.5%)	0
Hyperglycaemia	高血糖	2 (0.3%)	0
Impaired fasting glucose	空腹時血中ブドウ糖不良	1 (0.2%)	0
Hyperlipidaemias NEC	高脂血症 NEC	0	1 (0.3%)
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	1 (0.3%)
Hypoglycaemic conditions NEC	低血糖状態 NEC	2 (0.3%)	0
Hypoglycaemia	低血糖症	2 (0.3%)	0
Iron deficiencies	鉄欠乏	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Iron deficiency	鉄欠乏	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Lipid metabolism and deposit disorders NEC	脂質代謝障害および脂質沈着症 NEC	1 (0.2%)	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (0.2%)	0
Metabolic disorders NEC	代謝障害 NEC	1 (0.2%)	0
Macroamylasaemia	マクロアミラーゼ血症	1 (0.2%)	0
Potassium imbalance	カリウムバランス障害	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Sugar intolerance (excl glucose intolerance)	糖質不耐性（グルコース不耐性を除く）	0	1 (0.3%)
Lactose intolerance	ラクトース不耐性	0	1 (0.3%)
Vitamin deficiencies NEC	ビタミン欠乏 NEC	2 (0.3%)	2 (0.7%)
Hypovitaminosis	ビタミン欠乏症	2 (0.3%)	2 (0.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	95 (16.4%)	49 (16.8%)
Arthropathies NEC	関節症 NEC	1 (0.2%)	0

		TAF 25 mg (N=581)	TDF 300 mg (N=292)
Arthritis	関節炎	1 (0.2%)	0
Bone disorders NEC	骨障害 NEC	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Exostosis	外骨腫	1 (0.2%)	0
Osteosclerosis	骨硬化症	1 (0.2%)	0
Periostitis	骨膜炎	0	1 (0.3%)
Bone related signs and symptoms	骨関連徴候および症状	3 (0.5%)	3 (1.0%)
Bone pain	骨痛	3 (0.5%)	2 (0.7%)
Metatarsalgia	中足骨痛	0	1 (0.3%)
Cartilage disorders	軟骨障害	2 (0.3%)	0
Chondritis	軟骨炎	1 (0.2%)	0
Costochondritis	肋軟骨炎	1 (0.2%)	0
Crystal arthropathic disorders	結晶性関節障害	0	1 (0.3%)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	1 (0.3%)
Extremity deformities	四肢変形	1 (0.2%)	0
Foot deformity	足変形	1 (0.2%)	0
Intervertebral disc disorders NEC	椎間板障害 NEC	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Intervertebral disc degeneration	椎間板変性症	1 (0.2%)	0
Joint related signs and symptoms	関節関連徴候および症状	19 (3.3%)	12 (4.1%)
Arthralgia	関節痛	19 (3.3%)	11 (3.8%)
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	0	1 (0.3%)
Joint swelling	関節腫脹	1 (0.2%)	0
Metabolic bone disorders	代謝性骨障害	2 (0.3%)	4 (1.4%)
Osteopenia	骨減少症	1 (0.2%)	2 (0.7%)
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (0.2%)	2 (0.7%)
Muscle pains	筋肉痛	19 (3.3%)	3 (1.0%)
Myalgia	筋肉痛	19 (3.3%)	3 (1.0%)
Muscle related signs and symptoms NEC	筋関連徴候および症状 NEC	4 (0.7%)	3 (1.0%)
Muscle spasms	筋痙縮	3 (0.5%)	2 (0.7%)
Muscle fatigue	筋肉疲労	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Muscle weakness conditions	筋力低下状態	2 (0.3%)	0
Muscular weakness	筋力低下	2 (0.3%)	0
Musculoskeletal and connective tissue pain and discomfort	筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	57 (9.8%)	24 (8.2%)
Back pain	背部痛	28 (4.8%)	12 (4.1%)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	11 (1.9%)	6 (2.1%)
Pain in extremity	四肢痛	14 (2.4%)	3 (1.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	6 (1.0%)	5 (1.7%)
Neck pain	頚部痛	5 (0.9%)	1 (0.3%)
Flank pain	側腹部痛	1 (0.2%)	0

		TAF 25 mg (N=581)	TDF 300 mg (N=292)
Limb discomfort	四肢不快感	1 (0.2%)	0
Musculoskeletal and connective tissue signs and symptoms NEC	筋骨格系および結合組織徴候および症状 NEC	3 (0.5%)	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	3 (0.5%)	0
Osteoarthropathies	骨関節症	4 (0.7%)	4 (1.4%)
Osteoarthritis	変形性関節症	4 (0.7%)	1 (0.3%)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	2 (0.7%)
Vertebral osteophyte	脊椎骨棘	0	1 (0.3%)
Rheumatoid arthropathies	リウマチ性関節症	0	1 (0.3%)
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	0	1 (0.3%)
Soft tissue disorders NEC	軟部組織障害 NEC	1 (0.2%)	0
Groin pain	鼠径部痛	1 (0.2%)	0
Spine and neck deformities	脊椎および頚部変形	0	1 (0.3%)
Spondylolisthesis	脊椎すべり症	0	1 (0.3%)
Tendon disorders	腱障害	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Tendonitis	腱炎	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Tenosynovitis	腱鞘炎	1 (0.2%)	0
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）	7 (1.2%)	7 (2.4%)
Breast and nipple neoplasms benign	良性乳房および乳頭新生物	1 (0.2%)	0
Benign breast neoplasm	乳房の良性新生物	1 (0.2%)	0
Breast neoplasms unspecified malignancy	乳房新生物、悪性度不明	0	1 (0.3%)
Breast neoplasm	乳房新生物	0	1 (0.3%)
Endocrine neoplasms malignant and unspecified NEC	悪性および詳細不明の内分泌腺新生物 NEC	0	1 (0.3%)
Thyroid neoplasm	甲状腺新生物	0	1 (0.3%)
Gastrointestinal neoplasms malignancy unspecified NEC	消化管新生物 NEC、悪性度不明	1 (0.2%)	0
Gastrointestinal submucosal tumour	消化管粘膜下腫瘍	1 (0.2%)	0
Hepatic neoplasms malignant	悪性肝新生物	0	2 (0.7%)
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0	2 (0.7%)
Hepatobiliary neoplasms benign	良性肝胆道系新生物	0	1 (0.3%)
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	0	1 (0.3%)
Hepatobiliary neoplasms malignancy unspecified	肝胆道系新生物、悪性度不明	1 (0.2%)	0
Hepatic neoplasm	肝新生物	1 (0.2%)	0
Mediastinal neoplasms malignancy unspecified NEC	縦隔新生物 NEC、悪性度不明	0	1 (0.3%)
Thymoma	胸腺腫	0	1 (0.3%)
Skin neoplasms benign	良性皮膚新生物	1 (0.2%)	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	1 (0.2%)	0
Soft tissue neoplasms benign NEC	良性軟部組織新生物 NEC	2 (0.3%)	0

		TAF 25 mg (N=581)	TDF 300 mg (N=292)
Lipoma	脂肪腫	2 (0.3%)	0
Urinary tract neoplasms malignant NEC	悪性尿路新生物 NEC	0	1 (0.3%)
Transitional cell carcinoma	移行上皮癌	0	1 (0.3%)
Uterine neoplasms benign	良性子宮新生物	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	89 (15.3%)	37 (12.7%)
Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents	中枢神経系出血および脳血管性損傷	1 (0.2%)	0
Basilar artery occlusion	脳底動脈閉塞	1 (0.2%)	0
Disturbances in consciousness NEC	意識障害 NEC	6 (1.0%)	3 (1.0%)
Somnolence	傾眠	4 (0.7%)	3 (1.0%)
Syncope	失神	2 (0.3%)	0
Facial cranial nerve disorders	顔面神経障害	2 (0.3%)	0
VIIth nerve paralysis	第 7 脳神経麻痺	2 (0.3%)	0
Headaches NEC	頭痛 NEC	42 (7.2%)	22 (7.5%)
Headache	頭痛	42 (7.2%)	22 (7.5%)
Occipital neuralgia	後頭神経痛	0	1 (0.3%)
Lumbar spinal cord and nerve root disorders	腰髄および神経根障害	1 (0.2%)	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (0.2%)	0
Memory loss (excl dementia)	記憶喪失（認知症を除く）	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Memory impairment	記憶障害	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Amnesia	健忘	1 (0.2%)	0
Migraine headaches	片頭痛	1 (0.2%)	0
Migraine	片頭痛	1 (0.2%)	0
Mononeuropathies	単ニューロパチー	1 (0.2%)	0
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	1 (0.2%)	0
Narcolepsy and hypersomnia	ナルコレプシーおよび過眠症	1 (0.2%)	0
Hypersomnia	過眠症	1 (0.2%)	0
Neurological signs and symptoms NEC	神経学的徴候および症状 NEC	24 (4.1%)	9 (3.1%)
Dizziness	浮動性めまい	18 (3.1%)	5 (1.7%)
Dizziness postural	体位性めまい	5 (0.9%)	4 (1.4%)
Head discomfort	頭部不快感	1 (0.2%)	0
Olfactory nerve disorders	嗅覚神経障害	1 (0.2%)	0
Anosmia	無嗅覚	1 (0.2%)	0
Optic nerve disorders NEC	視神経障害 NEC	0	1 (0.3%)
Optic neuritis	視神経炎	0	1 (0.3%)
Paraesthesias and dysaesthesias	錯感覚および異常感覚	8 (1.4%)	3 (1.0%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	4 (0.7%)	1 (0.3%)
Paraesthesia	錯感覚	3 (0.5%)	2 (0.7%)
Burning sensation	灼熱感	1 (0.2%)	0

		TAF 25 mg (N=581)	TDF 300 mg (N=292)
Peripheral neuropathies NEC	末梢性ニューロパチーNEC	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Seizures and seizure disorders NEC	発作およびてんかん発作 NEC	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Epilepsy	てんかん	0	1 (0.3%)
Seizure	痙攣発作	1 (0.2%)	0
Sensory abnormalities NEC	感覚異常 NEC	2 (0.3%)	2 (0.7%)
Dysgeusia	味覚異常	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Neuralgia	神経痛	0	1 (0.3%)
Sensory disturbance	感覚障害	1 (0.2%)	0
Sleep disturbances NEC	睡眠障害 NEC	0	1 (0.3%)
Poor quality sleep	睡眠の質低下	0	1 (0.3%)
Tremor (excl congenital)	振戦（先天性振戦を除く）	0	1 (0.3%)
Tremor	振戦	0	1 (0.3%)
Psychiatric disorders	精神障害	20 (3.4%)	12 (4.1%)
Anxiety symptoms	不安症状	6 (1.0%)	2 (0.7%)
Anxiety	不安	6 (1.0%)	2 (0.7%)
Agitation	激越	1 (0.2%)	0
Depressive disorders	うつ病性障害	7 (1.2%)	3 (1.0%)
Depression	うつ病	6 (1.0%)	2 (0.7%)
Dysthymic disorder	気分変調性障害	1 (0.2%)	0
Major depression	大うつ病	0	1 (0.3%)
Disturbances in initiating and maintaining sleep	入眠および睡眠維持障害	6 (1.0%)	6 (2.1%)
Insomnia	不眠症	5 (0.9%)	6 (2.1%)
Initial insomnia	初期不眠症	1 (0.2%)	0
Emotional and mood disturbances NEC	感情および気分障害 NEC	3 (0.5%)	0
Mood altered	気分変化	2 (0.3%)	0
Irritability	易刺激性	1 (0.2%)	0
Fear symptoms and phobic disorders (incl social phobia)	恐怖症状および恐怖症性障害（社交恐怖症を含む）	1 (0.2%)	0
Phobia	恐怖症	1 (0.2%)	0
Mood alterations with depressive symptoms	抑うつ症状に伴う気分変動	1 (0.2%)	0
Depressed mood	抑うつ気分	1 (0.2%)	0
Sleep disorders NEC	睡眠障害 NEC	1 (0.2%)	3 (1.0%)
Sleep disorder	睡眠障害	1 (0.2%)	3 (1.0%)
Somatoform disorders	身体表現性障害	1 (0.2%)	0
Hypochondriasis	心気症	1 (0.2%)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	24 (4.1%)	7 (2.4%)
Bladder and urethral symptoms	膀胱および尿道症状	10 (1.7%)	2 (0.7%)
Dysuria	排尿困難	9 (1.5%)	2 (0.7%)
Pollakiuria	頻尿	1 (0.2%)	0

		TAF 25 mg (N=581)	TDF 300 mg (N=292)
Urinary straining	腹圧性排尿	1 (0.2%)	0
Myoneurogenic bladder disorders	筋神経原性膀胱障害	1 (0.2%)	0
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	1 (0.2%)	0
Renal lithiasis	腎結石症	4 (0.7%)	2 (0.7%)
Nephrolithiasis	腎結石症	4 (0.7%)	2 (0.7%)
Renal neoplasms	腎臓新生物	2 (0.3%)	0
Renal cyst	腎嚢胞	2 (0.3%)	0
Renal obstructive disorders	腎臓閉塞性疾患	1 (0.2%)	0
Hydronephrosis	水腎症	1 (0.2%)	0
Ureteric disorders NEC	尿管障害 NEC	1 (0.2%)	0
Hydroureter	水尿管症	1 (0.2%)	0
Urinary abnormalities	尿異常	7 (1.2%)	3 (1.0%)
Proteinuria	蛋白尿	5 (0.9%)	3 (1.0%)
Glycosuria	糖尿	2 (0.3%)	0
Haematuria	血尿	2 (0.3%)	0
Urinary tract lithiasis (excl renal)	尿路結石（腎結石を除く）	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Calculus ureteric	尿管結石	2 (0.3%)	0
Calculus urinary	尿路結石	0	1 (0.3%)
Urinary tract signs and symptoms NEC	尿路系徴候および症状 NEC	2 (0.3%)	0
Renal colic	腎仙痛	1 (0.2%)	0
Urinary tract pain	尿路痛	1 (0.2%)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	16 (2.8%)	17 (5.8%)
Benign and malignant breast neoplasms	良性および悪性乳房新生物	1 (0.2%)	0
Fibrocystic breast disease	線維嚢胞性乳腺疾患	1 (0.2%)	0
Breast disorders NEC	乳房障害 NEC	0	1 (0.3%)
Breast mass	乳房腫瘤	0	1 (0.3%)
Breast signs and symptoms	乳房徴候および症状	0	1 (0.3%)
Breast pain	乳房痛	0	1 (0.3%)
Erection and ejaculation conditions and disorders	勃起および射精の状態および障害	1 (0.2%)	0
Erectile dysfunction	勃起不全	1 (0.2%)	0
Menopausal effects NEC	閉経影響 NEC	1 (0.2%)	0
Premature menopause	早発閉経	1 (0.2%)	0
Menstruation and uterine bleeding NEC	月経および子宮出血 NEC	6 (1.0%)	6 (2.1%)
Menstruation irregular	不規則月経	4 (0.7%)	3 (1.0%)
Dysmenorrhoea	月経困難症	2 (0.3%)	3 (1.0%)
Menstruation with decreased bleeding	月経時出血減少	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Amenorrhoea	無月経	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Menstruation with increased bleeding	月経時出血増加	1 (0.2%)	2 (0.7%)
Menorrhagia	月経過多	1 (0.2%)	1 (0.3%)

		TAF 25 mg (N=581)	TDF 300 mg (N=292)
Polymenorrhoea	頻発月経	0	1 (0.3%)
Ovarian and fallopian tube cysts and neoplasms	卵巣および卵管嚢胞および新生物	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	0	1 (0.3%)
Polycystic ovaries	多嚢胞性卵巣	1 (0.2%)	0
Pelvis and broad ligament disorders NEC	骨盤および広間膜障害 NEC	0	2 (0.7%)
Adnexa uteri mass	子宮付属器腫瘤	0	1 (0.3%)
Pelvic cyst	骨盤内嚢胞	0	1 (0.3%)
Prostate and seminal vesicles infections and inflammations	前立腺および精嚢感染および炎症	1 (0.2%)	2 (0.7%)
Prostatitis	前立腺炎	1 (0.2%)	2 (0.7%)
Reproductive tract signs and symptoms NEC	生殖器系徴候および症状 NEC	0	1 (0.3%)
Pelvic pain	骨盤痛	0	1 (0.3%)
Scrotal disorders NEC	陰嚢障害 NEC	2 (0.3%)	0
Scrotal pain	陰嚢痛	2 (0.3%)	0
Uterine disorders NEC	子宮障害 NEC	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Adenomyosis	腺筋症	0	1 (0.3%)
Endometrial hypertrophy	子宮内膜肥厚	1 (0.2%)	0
Uterine neoplasms	子宮新生物	0	1 (0.3%)
Uterine polyp	子宮ポリープ	0	1 (0.3%)
Vulvovaginal signs and symptoms	外陰腟徴候および症状	1 (0.2%)	0
Vaginal discharge	腟分泌物	1 (0.2%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	70 (12.0%)	32 (11.0%)
Breathing abnormalities	呼吸異常	3 (0.5%)	0
Dyspnoea	呼吸困難	3 (0.5%)	0
Bronchospasm and obstruction	気管支痙攣および閉塞	3 (0.5%)	0
Asthma	喘息	1 (0.2%)	0
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	1 (0.2%)	0
Wheezing	喘鳴	1 (0.2%)	0
Coughing and associated symptoms	咳嗽および関連症状	39 (6.7%)	20 (6.8%)
Cough	咳嗽	37 (6.4%)	19 (6.5%)
Productive cough	湿性咳嗽	2 (0.3%)	2 (0.7%)
Sputum discoloured	変色痰	3 (0.5%)	0
Allergic cough	アレルギー性咳嗽	1 (0.2%)	0
Haemoptysis	喀血	1 (0.2%)	0
Nasal congestion and inflammations	鼻閉および炎症	6 (1.0%)	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	3 (0.5%)	0
Nasal congestion	鼻閉	2 (0.3%)	0
Nasal inflammation	鼻の炎症	1 (0.2%)	0
Nasal disorders NEC	鼻部障害 NEC	5 (0.9%)	4 (1.4%)
Epistaxis	鼻出血	4 (0.7%)	3 (1.0%)

		TAF 25 mg (N=581)	TDF 300 mg (N=292)
Nasal septum deviation	鼻中隔弯曲	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Nasal septum disorder	鼻中隔障害	1 (0.2%)	0
Paranasal sinus disorders (excl infections and neoplasms)	副鼻腔障害（感染および新生物を除く）	2 (0.3%)	0
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	2 (0.3%)	0
Parenchymal lung disorders NEC	肺実質障害 NEC	1 (0.2%)	0
Acute interstitial pneumonitis	急性間質性肺臓炎	1 (0.2%)	0
Pneumothorax and pleural effusions NEC	気胸および胸水 NEC	1 (0.2%)	0
Pleural effusion	胸水	1 (0.2%)	0
Respiratory tract disorders NEC	気道障害 NEC	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Respiratory disorder	呼吸障害	0	1 (0.3%)
Respiratory tract congestion	気道うっ血	1 (0.2%)	0
Upper respiratory tract signs and symptoms	上気道徴候および症状	25 (4.3%)	10 (3.4%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	12 (2.1%)	6 (2.1%)
Rhinorrhoea	鼻漏	8 (1.4%)	2 (0.7%)
Dysphonia	発声障害	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	3 (0.5%)	0
Sneezing	くしゃみ	2 (0.3%)	0
Throat irritation	咽喉刺激感	2 (0.3%)	0
Nasal obstruction	鼻閉塞	1 (0.2%)	0
Upper respiratory tract congestion	上気道うっ血	1 (0.2%)	0
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	0	1 (0.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	49 (8.4%)	24 (8.2%)
Acnes	ざ瘡	2 (0.3%)	2 (0.7%)
Acne	ざ瘡	2 (0.3%)	2 (0.7%)
Alopecias	脱毛症	8 (1.4%)	0
Alopecia	脱毛症	6 (1.0%)	0
Alopecia areata	円形脱毛症	1 (0.2%)	0
Alopecia scarring	瘢痕性脱毛症	1 (0.2%)	0
Apocrine and eccrine gland disorders	アポクリン腺およびエクリン腺障害	3 (0.5%)	0
Hyperhidrosis	多汗症	2 (0.3%)	0
Night sweats	寝汗	1 (0.2%)	0
Bullous conditions	水疱形成	1 (0.2%)	0
Erythema multiforme	多形紅斑	1 (0.2%)	0
Dermal and epidermal conditions NEC	皮膚および表皮の状態 NEC	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Dry skin	皮膚乾燥	2 (0.3%)	0
Pain of skin	皮膚疼痛	1 (0.2%)	0
Skin discolouration	皮膚変色	0	1 (0.3%)
Dermatitis and eczema	皮膚炎および湿疹	8 (1.4%)	8 (2.7%)
Eczema	湿疹	3 (0.5%)	2 (0.7%)

		TAF 25 mg (N=581)	TDF 300 mg (N=292)
Dermatitis	皮膚炎	1 (0.2%)	3 (1.0%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1 (0.2%)	2 (0.7%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.3%)
Hand dermatitis	手皮膚炎	1 (0.2%)	0
Neurodermatitis	神経皮膚炎	1 (0.2%)	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	0	1 (0.3%)
Erythemas	紅斑	2 (0.3%)	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	2 (0.3%)	0
Hyperpigmentation disorders	色素過剰症	1 (0.2%)	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	1 (0.2%)	0
Papulosquamous conditions	丘疹鱗屑状態	1 (0.2%)	0
Pityriasis rosea	ばら色粃糠疹	1 (0.2%)	0
Pruritus NEC	そう痒症 NEC	13 (2.2%)	4 (1.4%)
Pruritus	そう痒症	12 (2.1%)	3 (1.0%)
Pruritus allergic	アレルギー性そう痒症	0	1 (0.3%)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	1 (0.2%)	0
Psoriatic conditions	乾癬状態	1 (0.2%)	2 (0.7%)
Psoriasis	乾癬	1 (0.2%)	2 (0.7%)
Purpura and related conditions	紫斑およびその関連症状	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Ecchymosis	斑状出血	0	1 (0.3%)
Purpura	紫斑	1 (0.2%)	0
Rashes, eruptions and exanthems NEC	発疹および皮疹 NEC	11 (1.9%)	7 (2.4%)
Rash	発疹	9 (1.5%)	6 (2.1%)
Rash papular	丘疹性皮疹	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Scaly conditions	鱗屑状態	1 (0.2%)	0
Dandruff	頭部粃糠疹	1 (0.2%)	0
Skin and subcutaneous conditions NEC	皮膚および皮下組織状態 NEC	0	1 (0.3%)
Skin mass	皮膚腫瘤	0	1 (0.3%)
Skin cysts and polyps	皮膚嚢胞およびポリープ	0	1 (0.3%)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	1 (0.3%)
Urticarias	蕁麻疹	2 (0.3%)	2 (0.7%)
Urticaria	蕁麻疹	2 (0.3%)	2 (0.7%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Dental and gingival therapeutic procedures	歯牙および歯肉治療手技	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Tooth extraction	抜歯	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Vascular disorders	血管障害	7 (1.2%)	2 (0.7%)
Varicose veins non-site specific	部位不明の静脈瘤	1 (0.2%)	0
Varicose vein	静脈瘤	1 (0.2%)	0
Vascular hypertensive disorders NEC	血管性高血圧障害 NEC	5 (0.9%)	2 (0.7%)

		TAF 25 mg (N=581)	TDF 300 mg (N=292)
Hypertension	高血圧	5 (0.9%)	2 (0.7%)
Vascular hypotensive disorders	低血圧性障害	1 (0.2%)	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (0.2%)	0
NOT CODED	コードせず（以下 MedDRA 日本語ではない）	1 (0.2%)	1 (0.3%)
NOT CODED	コードせず	1 (0.2%)	1 (0.3%)
LEUKOURIA	白帯下	1 (0.2%)	0
WORSENING BACK PAIN DUE TO MOTOR VEHICLE ACCIDENT	交通事故による背部痛の悪化	0	1 (0.3%)
WORSENING NECK PAIN DUE TO MOTOR VEHICLE ACCIDENT	交通事故による頚部痛の悪化	0	1 (0.3%)

Data Extracted: 17NOV2015
Source: /u/gs7340/adhoc/req7941/prog/r-req7804-t-teae.sas v9.2 Output file: t-teae-all-s3200110.out 24FEB2016:16:21

表 2.7.6.30 - 20 GS-US-320-0110 試験：治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたすべてのTEAE（安全性解析対象集団）

		TAF 25 mg (N=581)	TDF 300 mg (N=292)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Study Drug-Related Adverse Event		84 (14.5%)	42 (14.4%)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Study Drug-Related Adverse Event by System Organ Class, High Level Term And Preferred Term			
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	2 (0.7%)
Anaemias NEC	貧血 NEC	0	2 (0.7%)
Anaemia	貧血	0	2 (0.7%)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (0.3%)	0
Cardiac signs and symptoms NEC	心徴候および症状 NEC	1 (0.2%)	0
Palpitations	動悸	1 (0.2%)	0
Ventricular arrhythmias and cardiac arrest	心室性不整脈および心停止	1 (0.2%)	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1 (0.2%)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (0.3%)
Inner ear signs and symptoms	内耳徴候および症状	0	1 (0.3%)
Vertigo	回転性めまい	0	1 (0.3%)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (0.2%)	2 (0.7%)
Hyperparathyroid disorders	副甲状腺機能亢進症	1 (0.2%)	2 (0.7%)
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	1 (0.2%)	2 (0.7%)
Eye disorders	眼障害	1 (0.2%)	0
Refractive and accommodative disorders	瞳孔反射および調節機能障害	1 (0.2%)	0
Refraction disorder	屈折障害	1 (0.2%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	44 (7.6%)	24 (8.2%)
Diarrhoea (excl infective)	下痢（感染性を除く）	4 (0.7%)	4 (1.4%)
Diarrhoea	下痢	4 (0.7%)	4 (1.4%)
Dyspeptic signs and symptoms	消化不良徴候および症状	7 (1.2%)	6 (2.1%)
Dyspepsia	消化不良	6 (1.0%)	6 (2.1%)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	1 (0.2%)	0
Flatulence, bloating and distension	放屁、鼓腸および腹部膨満	7 (1.2%)	4 (1.4%)
Abdominal distension	腹部膨満	4 (0.7%)	2 (0.7%)
Flatulence	放屁	3 (0.5%)	2 (0.7%)
Gastritis (excl infective)	胃炎（感染性を除く）	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (0.2%)	0
Gastritis	胃炎	0	1 (0.3%)
Gastrointestinal and abdominal pains (excl oral and throat)	消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）	5 (0.9%)	2 (0.7%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (0.5%)	2 (0.7%)
Abdominal pain	腹痛	1 (0.2%)	0
Gastrointestinal pain	消化器痛	1 (0.2%)	0
Gastrointestinal atonic and hypomotility	消化管アトニーおよび運動低下	6 (1.0%)	0

		TAF 25 mg (N=581)	TDF 300 mg (N=292)
disorders NEC	障害 NEC		
Constipation	便秘	4 (0.7%)	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	2 (0.3%)	0
Gastrointestinal signs and symptoms NEC	消化管徴候および症状 NEC	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Gastrointestinal spastic and hypermotility disorders	消化管痙攣および運動性亢進症	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Defaecation urgency	便意切迫	1 (0.2%)	0
Frequent bowel movements	排便回数増加	0	1 (0.3%)
Nausea and vomiting symptoms	悪心および嘔吐症状	14 (2.4%)	9 (3.1%)
Nausea	悪心	13 (2.2%)	9 (3.1%)
Vomiting	嘔吐	2 (0.3%)	0
Oral dryness and saliva altered	口腔乾燥および唾液分泌異常	0	1 (0.3%)
Dry mouth	口内乾燥	0	1 (0.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	9 (1.5%)	7 (2.4%)
Asthenic conditions	無力症	9 (1.5%)	6 (2.1%)
Fatigue	疲労	8 (1.4%)	5 (1.7%)
Malaise	倦怠感	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Asthenia	無力症	1 (0.2%)	0
Febrile disorders	発熱異常	0	1 (0.3%)
Pyrexia	発熱	0	1 (0.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Herpes viral infections	ヘルペスウイルス感染	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Upper respiratory tract infections	上気道感染	2 (0.3%)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (0.2%)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.2%)	0
Investigations	臨床検査	7 (1.2%)	2 (0.7%)
Digestive enzymes	消化酵素	1 (0.2%)	0
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (0.2%)	0
Liver function analyses	肝機能検査	5 (0.9%)	1 (0.3%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.5%)	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (0.2%)	0
Musculoskeletal and soft tissue imaging procedures	筋骨格系および軟部組織画像検査	0	1 (0.3%)
Bone density decreased	骨密度減少	0	1 (0.3%)
Parathyroid analyses	副甲状腺検査	0	1 (0.3%)
Blood parathyroid hormone increased	血中副甲状腺ホルモン増加	0	1 (0.3%)

		TAF 25 mg (N=581)	TDF 300 mg (N=292)
Skeletal and cardiac muscle analyses	骨格筋および心筋検査	1 (0.2%)	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.2%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6 (1.0%)	3 (1.0%)
Appetite disorders	食欲障害	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Decreased appetite	食欲減退	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Diabetes mellitus (incl subtypes)	真性糖尿病（亜型を含む）	1 (0.2%)	0
Type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病	1 (0.2%)	0
Fat soluble vitamin deficiencies and disorders	脂溶性ビタミン欠乏および障害	1 (0.2%)	0
Vitamin D deficiency	ビタミン D 欠乏	1 (0.2%)	0
Potassium imbalance	カリウムバランス障害	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Sugar intolerance (excl glucose intolerance)	糖質不耐性（グルコース不耐性を除く）	0	1 (0.3%)
Lactose intolerance	ラクトース不耐性	0	1 (0.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	8 (1.4%)	6 (2.1%)
Bone disorders NEC	骨障害 NEC	1 (0.2%)	0
Osteosclerosis	骨硬化症	1 (0.2%)	0
Bone related signs and symptoms	骨関連徴候および症状	1 (0.2%)	2 (0.7%)
Bone pain	骨痛	1 (0.2%)	2 (0.7%)
Joint related signs and symptoms	関節関連徴候および症状	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Arthralgia	関節痛	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Metabolic bone disorders	代謝性骨障害	0	1 (0.3%)
Osteopenia	骨減少症	0	1 (0.3%)
Muscle pains	筋肉痛	3 (0.5%)	0
Myalgia	筋肉痛	3 (0.5%)	0
Muscle related signs and symptoms NEC	筋関連徴候および症状 NEC	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Muscle fatigue	筋肉疲労	0	1 (0.3%)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.2%)	0
Musculoskeletal and connective tissue pain and discomfort	筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	1 (0.2%)	3 (1.0%)
Back pain	背部痛	1 (0.2%)	3 (1.0%)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	1 (0.3%)
Neck pain	頚部痛	0	1 (0.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	15 (2.6%)	11 (3.8%)
Disturbances in consciousness NEC	意識障害 NEC	2 (0.3%)	2 (0.7%)
Somnolence	傾眠	2 (0.3%)	2 (0.7%)
Facial cranial nerve disorders	顔面神経障害	1 (0.2%)	0
VIIth nerve paralysis	第 7 脳神経麻痺	1 (0.2%)	0
Headaches NEC	頭痛 NEC	7 (1.2%)	5 (1.7%)

		TAF 25 mg (N=581)	TDF 300 mg (N=292)
Headache	頭痛	7 (1.2%)	5 (1.7%)
Neurological signs and symptoms NEC	神経学的徴候および症状 NEC	5 (0.9%)	4 (1.4%)
Dizziness	浮動性めまい	3 (0.5%)	2 (0.7%)
Dizziness postural	体位性めまい	2 (0.3%)	2 (0.7%)
Paraesthesias and dysaesthesias	錯感覚および異常感覚	0	1 (0.3%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (0.3%)
Sensory abnormalities NEC	感覚異常 NEC	0	1 (0.3%)
Dysgeusia	味覚異常	0	1 (0.3%)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (0.3%)	2 (0.7%)
Anxiety symptoms	不安症状	1 (0.2%)	0
Agitation	激越	1 (0.2%)	0
Depressive disorders	うつ病性障害	0	1 (0.3%)
Depression	うつ病	0	1 (0.3%)
Disturbances in initiating and maintaining sleep	入眠および睡眠維持障害	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Insomnia	不眠症	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (0.3%)	0
Urinary abnormalities	尿異常	2 (0.3%)	0
Proteinuria	蛋白尿	2 (0.3%)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Menstruation and uterine bleeding NEC	月経および子宮出血 NEC	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Menstruation irregular	不規則月経	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Menstruation with decreased bleeding	月経時出血減少	1 (0.2%)	0
Amenorrhoea	無月経	1 (0.2%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (1.4%)	2 (0.7%)
Alopecias	脱毛症	4 (0.7%)	0
Alopecia	脱毛症	3 (0.5%)	0
Alopecia areata	円形脱毛症	1 (0.2%)	0
Dermal and epidermal conditions NEC	皮膚および表皮の状態 NEC	2 (0.3%)	0
Dry skin	皮膚乾燥	2 (0.3%)	0
Dermatitis and eczema	皮膚炎および湿疹	0	1 (0.3%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.3%)
Pruritus NEC	そう痒症 NEC	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Pruritus	そう痒症	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Rashes, eruptions and exanthems NEC	発疹および皮疹 NEC	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Rash	発疹	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Rash papular	丘疹性皮疹	1 (0.2%)	0

Data Extracted: 17NOV2015
Source: /u/gs7340/adhoc/req7941/prog/r-req7804-t-teae.sas v9.2 Output file: t-teae-rel-s3200110.out 24FEB2016:16:21

30.6.2　死亡及び重篤な有害事象発現例の叙述

実施医療機関－被験者番号：　024*
症例報告番号：2015-0155929（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：右眼網膜剥離（RIGHT EYE RETINAL DETACHMENT）

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0155929）は、GS-US-320-0110 試験「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」で報告された 4[redacted]歳のアジア系男性患者に関する叙述である。治験担当医師は本症例について事象「右眼網膜剥離」を報告した。

病歴：

現病歴：B 型慢性肝炎

既往歴：報告なし

薬剤服用歴：報告なし

2014 年 11 月 16 日、HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎の治療を目的とし、盲検治験薬一剤形の経口連日投与が開始された。

治験担当医師からは併用薬の報告はなかった。

2015 年 5 月 18 日、患者の右眼に急性視力障害が生じた。患者は病院を受診し、網膜剥離と診断された。同日、外科的修復術が行なわれ、患者は退院した。患者は一晩入院したわけではない。点眼薬の Prednisone 及び本報告時点でも患者により使用中の Chloramphenicol が処方された。
2015 年 5 月 29 日、患者は Week 28 の来院をし、本事象について治験実施医療機関のスタッフに伝えた。眼科的フォローアップが 2015 年 6 月 03 日に予定されていた。

2015 年 5 月 18 日、患者に右眼網膜剥離が発現した。

治療薬には Prednisolone acetate 及び Chloramphenicol が含まれた。

報告によると盲検治験薬の投与は継続中とのこと。

報告によると、報告事象「右眼網膜剥離」の転帰は回復中であった。

事象について盲検治験薬とも試験手順とも関連なしと報告された。別の原因として試験対象疾患との関連が報告された。

初回報告を 2015 年 5 月 28 日に受領した。

2015 年 7 月 03 日、治験実施医療機関から追加情報を入手した：新規情報には、別の原因として試験対象疾患との関連から既往疾患に更新されたことが含まれた。本情報は既に報告書に反映済みである。

2015 年 7 月 12 日、文書を受領した：新規情報なし

2015 年 7 月 19 日及び 2015 年 7 月 20 日に治験実施医療機関から追加情報を入手した：新規情報にはその他の原因「加齢による後部硝子体剥離」が含まれた。患者の健康状態は極めて良好で、眼／顔面の外傷又は損傷、糖尿病、網膜剥離又は眼の手術、炎症性眼障害の既往又は網膜剥離の家族歴なしと報告された。右眼網膜剥離が始まったのは 2015 年 3 月 01 日（有害事象の報告は 2015 年 4 月 08 日）であったが、その発現前に左眼の視力低下が報告されていた（有害事象「視力低下」は左眼であることに留意）。本事象は 2015 年 4 月 25 日に回復し、患者の報告によると、視力は正常時／試験前の状態に戻った。併用薬の使用はなかった。事象発現時から Prednisolone acetate 点眼薬及び chloramphenicol 点眼薬が処方されていた。この年の 5 月、患者は右眼の網膜剥離手術を受け、その後ずっと右眼の変視症を訴えていた。2015 年 7 月 6 日の右視力は 6/60、左視力は 6/24 であった。穴開き眼鏡の使用により、右視力 6/30 positive 1、左視力 6/9 positive 2 まで回復した。前眼部の検査では、眼瞼、睫毛、及び涙小管は両眼とも正常範囲内であった。結膜は両眼とも白色、角膜は両眼とも透明、前房は両眼とも深く清明、虹彩は両眼とも茶色及び平坦、水晶体は両眼とも透明、前部硝子体は正常範囲内であった。散瞳眼底検査により、右眼の 10 時の部位に脈絡網膜瘢痕領域検出。また、下部及び上部に周辺部格子状変性あり。網膜は再付着し、中心窩は両眼とも平坦のもよう。左眼にも下部及び上部に格子状変性なし。光干渉断層撮影（OCT）法で両眼の黄斑の検査を行なった。OCT によると左網膜は正常に見えた。右眼の検査で、右黄斑にわずかな不規則性を伴う極めて軽度の嚢胞性変化を認めたが、それ以外には網膜は正常であった。検査結果を話し合う前に患者はクリニックを去った；1～2 ヵ月後にフォローアップを行なう予定である。所見には、右眼の毛様体扁平部硝子体切除、硝子体内ガス注入及び凍結療法を伴う網膜剥離修復術後状態の診断に続発した右眼変視症並びに両眼の格子状変性が含まれた。患者は地域の診療所でフォローアップ中である。本情報は既に報告書に反映済みである。

2015 年 9 月 01 日、追加情報を入手した：原資料を更にレビューした結果、左眼の上部及び下部にも格子状変性ありとの記載がみられた（以前はなしと記述されていた）。Prednisolone は 2015 年 6 月 18 日に中止されており、chloramphenicol は 2015 年 6 月 01 日に中止されていた。本報告時、

患者は、眼の全体的な健康のため Visionex 眼用サプリメントを服用していた。視力はまだ正常に回復していなかったが（左眼と右眼で画像イメージの大きさが違う）、患者の状態は良好であった。近いうちに、患者はフォローアップのため地域の診療所を受診する予定であった。

2015 年 10 月 04 日、治験実施医療機関から追加情報を受領した：照会への回答として、以前報告された有害事象「左眼の視力低下」は非重篤な有害事象であり、程度は「軽度」であるとの報告があった。また、治験実施医療機関からは、日付について、事象は被験者が試験に組み入れられている間に発現との説明の報告があった。

実施医療機関－被験者番号：　051*
症例報告番号：2015-0177030（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：心窩部痛（EPIGASTRIC PAIN）

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0177030）は、GS-US-320-0110 試験：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、二重盲検試験で報告された 3[redacted] 歳アジア系男性患者に関する叙述である。治験担当医師は本症例について事象「心窩部痛」を報告した。

病歴：
現病歴：B 型慢性肝炎、脂肪肝、脂質異常症、高血圧
既往歴：胃食道逆流性疾患、脂肪腫
薬剤服用歴：報告なし

2014 年 5 月 26 日、B 型慢性肝炎の治療を目的とし、盲検化された Tenofovir Alafenamide 又は Tenofovir Disoproxil Fumarate 一剤形の 1 日 1 回経口投与が開始された。

併用薬には Amlodipine besylate が含まれた。

2015 年 8 月 25 日、心窩部痛のため患者は入院した。白血球数が $12.1 \times 10^3/\mu L$ であったことを除き血液検査は正常であった。腹部 CT 検査の結果、胆石、虫垂炎、又はその他の急性腹症はみられなかった。消化性潰瘍疾患の可能性を排除するため 2015 年 10 月 30 日に OGD（食道十二指腸内視鏡検査）が施行される予定。

2015 年 8 月 28 日、事象「心窩部痛」は回復し、患者は退院した。

盲検治験薬に対し特に処置は取られなかった。

治験担当医師は事象「心窩部痛」について重篤（入院のため）、盲検治験薬又は試験手順との関連なしと判断した。他の原因として「その他：心窩部痛」があげられた。

2015 年 10 月 12 日に初回報告を受領した。

実施医療機関－被験者番号：　052*
症例報告番号：2015-0172288（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：左卵巣嚢胞（LEFT OVARIAN CYST）

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0172288）は、GS-US-320-0110 試験「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」で報告された 4[redacted]歳のアジア系女性患者に関する叙述である。他の医療従事者は本症例について事象「左卵巣嚢胞」を報告した。

病歴：
現病歴：B 型慢性肝炎、脂肪肝
既往歴：虫垂炎、虫垂切除術、子宮摘出術、子宮平滑筋腫、月経過多、鉄欠乏性貧血、子宮平滑筋腫、上腹部痛、及び下痢
薬剤服用歴：報告なし

2014 年 10 月 03 日、B 型慢性肝炎の治療を目的とし、盲検治験薬一剤形の経口 1 日 1 回投与が開始された。

併用薬の報告はなかった。

2015 年 8 月 10 日、患者は超音波検査を受け、偶然、左卵巣に隔壁で仕切られた嚢胞が見つかった。2015 年 9 月 09 日、患者は左卵巣嚢胞により入院し、同日、腹腔鏡下で両側卵巣摘出術が施行された。入院中の経過は良好であった。2015 年 9 月 11 日、患者は退院し、事象は回復と報告された。

関連のある臨床検査／診断検査：
2015 年 8 月 10 日、超音波検査、左卵巣に隔壁で仕切られた嚢胞
2015 年 9 月 09 日、両側卵巣摘出術、卵巣嚢胞切除術
2015 年 9 月 09 日、病理検査、左卵管は卵管水腫に一致。右卵巣には悪性腫瘍のエビデンスなし。

盲検治験薬は変更なく継続された。

他の医療従事者の評価：
左卵巣嚢胞は、重篤で転帰は回復、消失日は 2015 年 9 月 11 日であり、これについて以下に示す：

他の医療従事者は、事象「左卵巣嚢胞」について、盲検治験薬又は試験手順との関連なしと評価した。他の原因としてその他「腹腔鏡下での両側卵巣摘出術による卵巣嚢胞切除」が挙げられた。

2015 年 9 月 14 日に初回報告を受領した。

実施医療機関－被験者番号：　053*
症例報告番号：2015-0156960（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：胸腺腫

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0156960）は、GS-US-320-0110 試験である 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、二重盲検試験で報告された 6[redacted]歳のアジア系女性患者に関する叙述である。治験担当医師は本症例について事象「胸腺腫」を報告した。

病歴を次に示す：現病歴：B 型慢性肝炎、肝線維症、胆嚢炎、2 型糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症、大腸ポリープ、糖尿病性網膜症、腎症、高血圧。既往歴：白内障

薬剤服用歴：報告なし

2014 年 8 月 26 日、B 型慢性肝炎の治療を目的とし、二重盲検治験薬一剤型の経口連日投与が開始された。

併用薬には PROLIA、ROSUVASTATIN、GLICLAZIDE、METFORMIN、RAMIPRIL が含まれた。

2015 年 4 月 17 日、患者に胸腺腫が発現した。胸腺腫について、2015 年 6 月 11 日に専門医を受診する予定である。詳細は専門医に受診次第、提供される予定。

事象の転帰は、持続中、未回復／未消失であった。

二重盲検治験薬に対し特に処置は取られなかった。

事象「胸腺腫」は重篤（医学的に重要）と判断された。

治験担当医師は事象について二重盲検治験薬と関連なしと判断した。他の原因として併発疾患が挙げられた。

2015 年 6 月 04 日に初回報告を受領、2015 年 6 月 04 日及び 2015 年 6 月 05 日に追加調査を受領し、併せて処理された。

2015 年 6 月 16 日、治験実施医療機関から追加情報を受領した。2015 年 6 月 16 日、患者から電話があった。患者は、翌日の 2015 年 6 月 17 日に胸腺腫の外科的切除を受ける予定で、3 日間の入院が見込まれる。退院次第、更に更新情報が提供される予定。

2015 年 7 月 30 日、追加情報を受領、同日、追加情報を受領し、併せて処理された。カルテを受領した。2015 年 6 月 17 日、患者は入院した。入院時診断名は、前縦隔腫瘤であった。前縦隔腫瘤もまた偶然見つかった。コンピュータ断層撮影（CT）検査が行なわれ、前縦隔に孤立性の腫瘤が確認された。これは胸腺腫を示しているかもしれないと思われ、そのため胸骨正中切開術、胸腺全摘除術、及び前縦隔腫瘤切除術が 2015 年 6 月 17 日に施行された。特に問題なく患者は手術に耐えた。手術中、患者の状態は安定しており、輸血や強心薬は不要であった。2015 年 6 月 17 日、ポータブル胸部 X 線検査が行なわれ、左肺門の腫瘍切除のチップ間隔の確認が行われた。縦隔ドレーンが設置された。肺血管構造の隆起増大及び軽度の実質性陰影を伴う軽度の術後肺静脈性うっ血が認められた。左下肺に不透明化及び軽度の容積減少が認められた。顕著な気縦隔症なし。気胸なし。術後 1 日目、患者の状態は良好で、胸部のチューブはまもなく取り除かれた。術後 2 日目、ヘモグロビンが減少し始め、その後 2～3 日間、減少が続いた。6 月 21 日、ヘモグロビンは 68 に減少した。下痢も発現し、そのため Clostridium difficile 用の検体が送付され、FLAGYL の投与が開始されたが、C. difficile 検査は陰性であり、FLAGLE の投与は中止された。2015 年 6 月 21 日、後方、前方及び側方の X 線画像を撮影し、2015 年 6 月 20 日の X 線画像と比較された。両側底部の胸水及び無気肺に検査間で顕著な変化はみられなかった。検査間で変化なし。2015 年 6 月 22 日、ヘモグロビンが上昇し始め 75 まで上昇した。CT 検査が行なわれ、両側胸水及び縦隔血腫が示された。肺底部の不透明化及び容積減少は持続していた。胸水に変化はみられなかった。肺に極めて軽度の静脈性うっ血がみられた。新規の限局性の実質病変なし。気胸なし。ヘモグロビンが安定し疼痛も良好に管理された後、2015 年 6 月 23 日、患者は自宅に退院した。退院時の薬剤には、hydromorphone、Tylenol extra strength 及び Colace が含まれた。

2015 年 8 月 04 日、治験実施医療機関から追加情報を受領した。治験実施医療機関により事象「胸腺腫の切除」が事象として追加された。事象の発現日は 2015 年 6 月 17 日であった。事象は 2015 年 6 月 17 日に回復した。事象について治験薬と関連なしと判断された。治験担当医師は、併発疾患を他の原因として報告した。治験薬の投与は、中止された（中止日不明、以前の報告では投与中であった）。

2015 年 9 月 14 日、照会への回答として治験担当医師から追加情報を受領した。事象「胸腺腫の切除」が本報告書の事象から削除された。治験薬についてとられた措置が不変に更新された（以前の報告では投与中止であった）。

2015 年 11 月 09 日、本報告書の照合中に気付いた報告書の修正。患者の生年月日が、1952 年 2 月（日付不明）に訂正された（以前の報告では 1952 年 6 月 15 日であった）。これは重要な症例報告書の修正ではない。以前の報告から受領日に変更はない。

実施医療機関－被験者番号：　054*
症例報告番号：2014-0122807（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：デング熱

叙述：
B 型慢性肝炎を有する 5[redacted] 歳のアジア系女性患者が GS-US-320-0110 試験「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」に組み入れられ、2014 年 7 月 30 日、盲検治験薬一剤型の連日経口投与が開始された。

併用薬の報告はなかった。

病歴：左乳房表皮嚢胞、胆嚢摘出術後の胆嚢ポリープ、食道逆流、間欠性疲労、骨減少症、肝臓 線維症、子宮筋腫、過敏性腸症候群、右乳房表皮嚢胞、腎嚢胞、腰椎側弯症、脂肪肝、虫垂炎、虫垂切除術、胸腰椎の脊椎症。ベースラインの臨床検査結果は提供されなかった。

患者によると、2014 年 11 月 08 日から発熱し、関連する徴候及び症状として全身筋肉痛、関節痛、後眼窩痛、悪心、嘔吐、食欲不振、下痢がみられた。患者は救急処置室を受診し、臨床検査データからは、デング熱の疑いの所見下で白血球減少症及び血小板減少症が示され、本症例は疾病管理センター（CDC）に報告された。当日の臨床検査結果は次のとおり：白血球数 3×10^3/uL（4.4～11.3）、血小板数 69×10^3/uL（172～450）、血尿検査+2（正常範囲：0）、尿検査赤血球 6～10/HPF（0～2）。患者の症状に改善はみられなかった。

2014 年 11 月 11 日、デング熱との診断が確定し、患者は精密検査と疾患コントロールのため入院した。同日の臨床検査値は以下のとおり：白血球数 1.15×10^3/uL（4.4～11.3）、血小板数 42×10^3/uL。入院後に行なわれた治療には食欲不振に対する補液が含まれた。蚊帳が使用され、デング熱に対し定期的に全血球計算（CBC）が行なわれた。報告によると、肝機能異常のため、デング熱「出血熱は腹水貯留を引き起こす」ことから、腹部超音波検査が手配された（結果の提供なし）。下痢及び皮膚そう痒軽減のため薬剤（詳細不明）が使用された。歯肉出血に気付き便潜血は+3 であった。その結果、transamin 及び Ranitidine が追加された。

2014 年 11 月 13 日の臨床検査値は次のとおり：白血球数 0.94×10^3/uL、血小板数 38×10^3/uL、便潜血+3。

2014 年 11 月 14 日の臨床検査値は次のとおり：白血球数 1.38×10^3/uL、血小板数 31×10^3/uL。

2014 年 11 月 15 日の臨床検査値は次のとおり：白血球数 2.06×10^3/uL、血小板数 26×10^3/uL。

2014 年 11 月 17 日の臨床検査値は次のとおり：白血球数 2.75 × 10 ^{3}/uL、血小板数 59 × 10 ^{3}/uL。

全身状態が安定し症状が改善した後、患者は退院し、フォローアップが手配された。2014 年 11 月 17 日、患者は退院した。Week 16 のフォローアップ来院時（日付不明）、血小板数が 118 gi/l を示したことから、事象「デング熱」は回復とされた。2014 年 11 月 19 日、事象は回復した。

盲検治験薬の投与は変更されることなく継続された。

治験担当医師は事象について重篤（入院を要する）、盲検治験薬又は試験手順と関連なしと判断した。他の原因として試験対象疾患関連の併発疾患が挙げられた。

2014 年 11 月 13 日に初回報告を受領した。

2014 年 11 月 25 日、追加情報を受領した：事象の転帰が更新され、消失日が報告され、追加臨床検査結果が提供された。本情報は既に報告書に反映済みである。

2014 年 12 月 21 日、追加情報を受領した：事象発現時、CD4 数やウイルス量は測定されなかったとのこと。本情報は既に報告書に反映済みである。

2015 年 2 月 11 日、追加情報を受領した：追加既往歴には僧帽弁障害が含まれた。追加併用薬には bisoprolol fumarate が含まれた。事象の他の原因が試験対象疾患関連併発疾患から併発疾患に修正された。

2015 年 2 月 15 日付けの症例の修正：臨床検査入力値のコード、コーディングレビューの求めに従い更新。従来の受領日に変更なし。

実施医療機関－被験者番号：　055*
症例報告番号：2015-0143951（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：尿路上皮癌（Carcinoma Urotheliale）

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0143951）は、GS-US-320-0110 試験「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」の臨床試験報告である。本報告は白人男性患者（19[redacted] 年生まれ）に関する叙述である。本症例について事象「尿路上皮癌 G1」が報告された。

既往歴には糖尿病が含まれた。

併用薬には norfloxacin が含まれた。

2014 年 11 月 18 日、B 型慢性肝炎の治療を目的とし、盲検治験薬一剤形の 1 日 1 回経口投与が開始された。

2015 年 2 月 05 日、患者に血尿が発現したが他に症状はみられなかった。

2015 年 2 月 16 日、患者は入院し、入院時に膀胱鏡検査が行なわれた。膀胱鏡検査の結果、腫瘍性病巣が 3 個見つかった。病巣は取り除かれ、病理組織検査が行なわれ、その結果、尿路上皮癌 G1 と判明した。事象は、同日に回復と判断された。

事象による盲検治験薬に対する措置は取られなかった。

事象の転帰は回復と報告された。

治験担当医師は事象について重篤（入院を要する）、治験薬と関連ありと判断した。

これ以上の情報は提供されなかった。

2015 年 3 月 19 日に初回報告を受領した。

2015 年 3 月 31 日、文書を受領した：新規情報なし。

2015 年 4 月 01 日、治験実施医療機関から文書を受領した：追加の既往歴として以下が報告された：動脈性高血圧、腎結石症、及び慢性胃十二指腸炎。重要な新規情報なし。

2015 年 5 月 12 日、CRO から文書を受領した：新規情報なし。

2015 年 6 月 12 日、治験担当医師から追加情報を受領した：治験担当医師は事象「尿路上皮癌」について盲検治験薬との関連なしと再判定したため、本症例の Grade は下げられた。事象「尿路上皮癌 G1」は「尿路上皮癌」に変更された。他の原因について、併発疾患（詳細不明）と報告された。病理組織検査が実施され、結果は尿路上皮癌に更新されている。本情報は既に報告書に反映済みである。

実施医療機関－被験者番号：　056*
症例報告番号：2015-0148313（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：視神経炎（OPTICAL NEURITIS）

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0148313）は、GS-US-320-0110 試験「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」で報告された成人白人女性患者に関する叙述である。治験担当医師は本症例について事象「頭痛」を報告した。

病歴：
現病歴：B 型慢性肝炎、頭痛、消化不良、胃食道逆流性疾患、及び過敏性腸症候群
既往歴：報告なし
薬剤服用歴：報告なし

2014 年 6 月 02 日、B 型慢性肝炎の治療を目的とし、盲検治験薬一剤形の経口 1 日 1 回投与が開始された。

併用薬には ESOMEPRAZOL、LINEX FORTE、KETONAL、PANADOL EXTRA、IBUPROFEN、ACETAZOLAMIDA 及び BETASERC が含まれた。

2015 年 1 月のある日（日付不明）、頭痛のエピソードが発現し、非ステロイド性抗炎症薬が投与された。また、神経科、眼科、及び耳鼻咽喉科による診察も行なわれたが、「視神経炎の疑い」以外の結論は得られなかった。2015 年 3 月初めのある日（日付不明）、回転性めまい及び頭痛を伴う視覚障害が発現し、次第に重症度が増した。2015 年 4 月 09 日、精密検査を受けるため、患者は感染症部門に入院した。

関連のある臨床検査／診断検査：

治験薬は変更されることなく継続された。

治験担当医師の評価：
頭痛は、重篤、転帰／消失日は継続中であり、その詳細は次のとおり：
治験担当医師は事象「頭痛」について、治験薬又は試験手順と関連なしと判断した。治験担当医師の意見によると、他に可能性のある発現要因として併発疾患があげられた。

2015 年 4 月 09 日に初回報告を受領した。

2015 年 5 月 15 日、追加情報を受領した：2015 年 3 月のある日（日付不明）、2 回の磁気共鳴画像（MRI）検査結果は正常であった。ある日（日付不明）、脳波は正常で、視覚誘発電位については P100 潜時に変化がみられた。2015 年の 3 月と 4 月に（日付不明）、網膜の検査が 3 回行なわれたが、乳頭浮腫の徴候はみられなかった。2015 年 4 月 15 日、神経科医の診察により、病因不明の混合型頭痛及び両側性進行性視神経炎と判明した。腰椎穿刺時、脳脊髄液（CSF）の分析と磁気共鳴画像（MRI）検査が勧められた。Solumedrol、topiramate、及び Milgamma N の投与が開始された。Solumedrol 投与後、視力障害に望ましい軽度の進展がみられたが、頭痛は持続していた。2015 年 4 月 17 日、MRI の結果、椎間板突出を伴う頸髄の退行変化、椎間板－神経根に大きなコンフリクトのない軽度の正中背側ヘルニア C6～C7 が検出された。所見を受けて、神経外科による診察スケジュールが組まれた。検査の結果は、脳脊髄液がオリゴクローナルバンド陰性、生化学検査及び細胞検査は正常であった；抗核抗体（ANA）1.12（陽性：1.09 超）、並びにボレリア免疫グロブリン G（IgG）及び免疫グロブリン M（IgM）陰性。2015 年 4 月 09 日、2015 年 4 月 22 日、及び 2015 年 4 月 30 日の C 反応性タンパク（CRP）は正常であった。2015 年 4 月 22 日の ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）値は 89IU/mL であった。2015 年 4 月 23 日、患者の治療レジメンに dexamethasone 及び不安障害の心理カウンセリングが追加された。2015 年 4 月 24 日、神経科の診察では、視覚障害に臨床的改善がみられたが、起立性の頭痛を伴う重度の頭痛は持続中であった。2015 年 4 月 27 日、ALT 値は 66IU/mL であった。2015 年 4 月 28 日、甲状腺パネル（TSH、FT3、及び FT4）の検査結果は正常であった。2015 年 5 月 01 日、心臓科の診察では、動脈性低血圧、起立性頻脈、心臓超音波検査正常、ホルター心電図正常、及びホルター動脈内血圧正常であった。Topiramate（継続中）、Milgamma（継続中）、diazepam、vitamins B1、B6、B12、ketorol、及び carbamazepine が追加された。2015 年 5 月 01 日、患者の臨床状態に改善がみられ（2015 年 4 月 24 日から）、頭痛エピソードは軽度、右眼の視覚障害は改善、左眼の視覚障害は消失した。回転性めまい、無力症、及び起立性の動悸は持続中であった。Dexamethasone は徐々に減量された。脳神経外科的評価の結果は正常であった。精神鑑定の結果、大うつ病性障害と判明した。理学療法は継続中で、運動療法レジメンが追加された。2015 年 5 月 05 日／Week 48、治験実施計画書に従って試験来院が実施された。治験薬の投与が中止された。骨減少症の評価と治療のため、内分泌科の診察が提案された。2015 年 5 月 07 日、dexamethasone の投与が中止された。2015 年 5 月 08 日、持続中の回転性めまい、起立に伴う無力症、及び歩行努力にわずかな改善がみられた。この時点で患者は退院し、退院時の推奨治療は、1 ヵ月後の神経科の診察（視覚誘発電位と共に）、1 ヵ月後の自己免疫疾患の可能性に関する免疫学的再評価、及び精神療法の継続であった。退院時の ALT 値は 54IU/mL であった。退院時の治療薬は以下のとおり：ketoral、quarelin、sertraline、alprazolam、sermion、cinnarizine、pantoprazole、motilium、osteocare 及び vigantoletten。2015 年 5 月 08 日（退院日）、事象「頭痛」は回復した。本情報は既に報告書に反映済みである。

2015 年 8 月 19 日、追加情報を受領した：報告された情報によると、事象「頭痛」の消失日について 2015 年 5 月 08 日に回復と記録され、それは、2015 年 5 月 09 日以降に頭痛がベースライン時の程度に回復したためであった。併用薬として Ranitidin が追加された。

関連のある臨床検査値の追加報告は以下のとおり：
2015 年 3 月 24 日、核磁気共鳴画像検査、視神経炎。
2015 年 4 月 22 日、核磁気共鳴画像検査、頸椎症。
2015 年 4 月 28 日、トリヨードサイロニン、0.62 nmol/L。
正常範囲下限：0.92。
正常範囲上限：2.33 nmol/L。
評価：正常範囲下限より低値。
2015 年 4 月 08 日、視覚誘発電位、視神経炎。本情報は既に報告書に反映済みである。

2015 年 8 月 22 日、追加情報を受領した：事象「頭痛」の転帰が、「2015 年 5 月 08 日に後遺症を残して回復」に改訂された；（事象の他の情報はいずれも変更なし）。頭痛は、2015 年 5 月 09 日以降、単純な有害事象として持続。盲検治験薬に対し取られた措置は、不変に改訂され、回復後の治療中止日 2015 年 8 月 17 日が提供された。本情報は既に報告書に反映済みである。

2015 年 9 月 25 日、追加情報を受領した：事象名が頭痛から視神経炎に更新された。事象の他の詳細にはいずれも以前の報告から変更なし。また、自己免疫検査の結果は正常範囲内であった。本情報は既に報告書に反映済みである。

症例の修正が 2015 年 10 月 29 日に特定され、2015 年 11 月 02 日に実施された。追加情報の受領なし。誕生月が 6 月から 9 月に修正された。既存の受領日に変更なし。

2015 年 11 月 02 日及び 2015 年 11 月 03 日、追加情報を受領した：2015 年 3 月 09 日（以前の記載は 2015 年 3 月）の MRI 結果が以下の結論と共に提供された：側脳室後角がわずかに非対称、おそらく先天性と思われる；右乳様突起の反応液貯留は最小限でテント下又はテント上に脱髄疾患を示唆する集束した突起又は急性血管腫瘍様外観の腫瘤なし。患者の入院日及び視神経炎の事象発現日が、以前に報告された日付 2015 年 4 月 09 日から 2015 年 4 月 08 日に改訂された。本情報は既に報告書に反映済みである。

2015 年 11 月 04 日、追加情報を受領した。臨床的に問題となる新規情報なし。本症例に変更はなかった。

2015 年 11 月 10 日、追加情報を受領した。臨床的に問題となる新規情報なし。本症例に変更はなかった。

2015 年 11 月 15 日及び 2015 年 11 月 04 日にそれぞれ文書を受領した。臨床的に重要な新規情報なし。本症例に変更はなかった。

実施医療機関－被験者番号：　027*
症例報告番号：2014-0129593（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：浮動性めまい

叙述：
本報告（製造者管理番号 2014-0129593）は、GS-US-320-0110 試験「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」で報告された 5[redacted] 歳のアジア系男性患者に関する叙述である。治験担当医師は本症例について事象「浮動性めまい」を報告した。

病歴：
現病歴：糖尿病、高血圧、脂肪肝、変形性脊椎症、B 型慢性肝炎
既往歴：報告なし
薬剤服用歴：報告なし

2014 年 10 月 08 日、B 型慢性肝炎の治療を目的とし、盲検治験薬一剤形の 1 日 1 回経口投与が開始された。

併用薬には metformin、glimepiride、及び linagliptin が含まれた。
治療薬には prochlorperazine maleate が含まれた。

関連のある臨床検査／診断検査結果：
2014 年 12 月 15 日：頭部コンピュータ断層撮影、中脳中心部に 4 mm の低吸収病変。

2014 年 12 月 15 日、浮動性めまい及び左耳鳴のため患者は入院した。二晩入院後、患者の症状は改善した。報告によると患者に低血糖症はなかった。

盲検治験薬の投与は変更されることなく継続された。2014 年 12 月 17 日、事象の転帰は回復中であった。

治験担当医師は事象について重篤（入院のため）、盲検治験薬と関連なしと判断した。治験担当医師の意見によると、可能性のある他の病因として良性発作性頭位性回転性めまいがあげられた。

更なる情報の記載なし。

2014 年 12 月 29 日に初回報告を受領した。

2015 年 2 月 01 日、文書を受領した：新規情報なし。

2015 年 6 月 02 日、治験実施医療機関から追加情報を受領した：事象の転帰は、2014 年 12 月 17 日に回復と提供され、同日、患者は退院した。MRI（磁気共鳴画像法）検査による追跡調査が 2015 年 7 月に予定されていた。本情報が症例に追加された。

2015 年 6 月 02 日、文書を受領した：新規情報なし。

実施医療機関－被験者番号：　028*
症例報告番号：2015-0137822（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：鼻中隔彎曲（DEVIATED NASAL SEPTUM）

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0137822）は、GS-US-320-0110 試験「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」で報告された 4[redacted]歳アジア系男性患者に関する叙述である。治験担当医師は本症例について事象「鼻中隔彎曲」を報告した。

既往歴には次の現病歴が含まれた：B 型慢性肝炎、鼻中隔彎曲（2002 年に診断）、高コレステロール血症、肝臓右葉の実質石灰化（VII 区域）、及び既往歴：結核、肝臓の VI、VIII 区域の非腫瘍性 AP シャントは排除、鼻中隔手術、脂肪肝

2014 年 10 月 28 日、B 型慢性肝炎の治療を目的とし、盲検治験薬一剤型の連日経口投与が開始された。

治験担当医師からは併用薬の報告はなかった。

2015 年 1 月 30 日、鼻中隔彎曲再発（2002 年に初めて診断）の再手術のため患者は入院した。2015 年 3 月 31 日、患者は退院した。

関連のある臨床検査／診断検査の結果は提供されなかった。

盲検治験薬に対し特に措置は講じられなかった。

治験担当医師は、鼻中隔彎曲について重篤（入院が必要）と判断し、転帰は回復／消失、消失日は 2015 年 1 月 31 日であった。

治験担当医師は鼻中隔彎曲について盲検治験薬と関連なしと判断した。治験担当医師の意見によると、他の原因には以前から存在した基礎疾患・合併症が含まれた。

2015 年 2 月 16 日、本初回症例を受領した。

実施医療機関－被験者番号：　029*
症例報告番号：2015-0140660（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：虫垂炎

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0140660）は、GS-US-320-0110 試験「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」で報告された 4[redacted]歳アジア系女性患者に関する叙述である。本症例について事象「虫垂炎」が報告された。

既往歴には膀胱炎、胃炎、及びヘリコバクター感染症が含まれた。

併用薬の情報は提供されなかった。

2014 年 11 月 05 日、患者が試験に組み入れられた。

2014 年 12 月 11 日、B 型肝炎の治療を目的とし、盲検治験薬一剤形の投与が開始された。

2015 年 2 月 27 日、患者に突然腹痛が発現した。

2015 年 2 月 28 日、患者は病院を受診し、虫垂炎と診断され、その後、虫垂切除術が施行された。

2015 年 3 月 01 日、事象は回復と判断され、患者は退院した。モニタリングは外来で継続されている。治験薬の投与は入院期間を通じて継続された。

事象により治験薬に対し措置は講じられなかった。

報告によると事象の転帰は回復であった。

治験担当医師は事象について重篤（入院）、治験薬又は試験手順と関連なしと判断した。他の原因として併発疾患があげられた。

これ以上の情報提供はなかった。

2015 年 3 月 01 日に初回報告を受領した。

実施医療機関－被験者番号：　030*
症例報告番号：2015-0135493（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：歯周炎

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0135493）は、GS-US-320-0110 試験「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」で報告された 3[redacted] 歳アジア系男性患者に関する叙述である。治験担当医師は本症例について事象「歯周炎」を報告した。

既往歴には次の現病歴が含まれた：B 型慢性肝炎、脂肪肝、直腸ポリープ、及び歯の障害（歯科インプラント［右下］）、及び既往歴：心臓弁の手術、胃食道逆流性疾患、喘息、白内障、鼻炎

2014 年 9 月 18 日、B 型慢性肝炎の治療を目的とし、盲検治験薬一剤型の連日経口投与が開始された。

治験担当医師からは併用薬の報告はなかった。

2015 年 2 月 01 日、患者に炎症がみられ、歯周炎が発現した。2015 年 2 月 02 日、炎症が悪化し、歯周炎により患者は入院した。患者から、Week 20 の来院が遅れる見込みとの連絡があった。盲検治験薬に対し特に措置は講じられなかった。

関連のある臨床検査／診断検査の結果は提供されなかった。

治験担当医師は事象「歯周炎」について、入院を要し重篤と判断、転帰は未回復／持続中であった。

治験担当医師は事象「歯周炎」について盲検治験薬又は試験手順と関連なしと判断した。治験担当医師の意見によると、他の原因としてその他のインプラントがあげられた。

2015 年 2 月 03 日、本初回症例を受領した。

2015 年 2 月 07 日、追加情報を受領した。膿瘍が切除され、患者は抗生物質（詳細不明）を服用していた。患者の状態は改善した。事象は未回復のままであった。

2015 年 3 月 06 日、追加情報を受領した。2015 年 2 月 02 日、白血球数は 11.2 x 10^3/uL 高値（正常範囲下限：4、正常範囲上限：10）、同日、顔面コンピュータ断層撮影（CT）検査が右下頬に施

行され、より糸状の浸潤を伴う腫脹、大部分は、表層病変（皮下層）、蜂巣炎の疑い鑑別を要す。患者は抗生物質（詳細不明）を服用し、状態は改善した。2015 年 2 月 05 日、患者は退院した。患者は 2015 年 2 月 11 日まで抗生物質を服用した。事象「歯周炎」は 2015 年 2 月 11 日に回復した。

実施医療機関－被験者番号：　031*

症例報告番号：2014-0113335（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110

医師記載用語：近位指骨開放骨折を伴う右母指の圧挫損傷（RIGHT THUMB CURSHING INJURY WITH PROXIMAL PHALANX OPEN FRACTURE）、伸筋腱断裂（EXTENSOR TENDON RUPTURE）；爪床断裂（IF NAIL BED RUPTURE）

叙述：

HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎を有する 4[redacted]歳アジア系男性患者が GS-US-320-0110 試験「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」に組み入れられ、盲検治験薬一剤形の 1 日 1 回経口投与が 2014 年 4 月 16 日から 2014 年 5 月 11 日まで行なわれ、再び、盲検治験薬の投与が 2014 年 5 月 13 日に開始された。

併用薬の情報及びベースラインの臨床検査結果については提供されなかった。既往歴は、HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎、不眠症、胃十二指腸潰瘍、不安、うつ病、心因性消化不良、心気症、強迫性障害、消化性潰瘍、胃腸炎、神経症性障害、腹痛、前立腺炎、胃食道逆流性疾患、尿路結石、良性 前立腺 肥大、男性生殖器の炎症性疾患、放屁、慢性十二指腸炎、消化不良、慢性気管支炎、アレルギー性鼻炎、胆嚢結石、痔核、肝嚢胞、大腸炎、脂肪肝、胆石症、血管腫の疑い、中等度の線維症、裂孔ヘルニア、左慢性中耳炎、真珠腫、慢性副鼻腔炎及び鼻咽頭炎が重要であった。

2014 年 8 月 20 日、盲検治験薬の投与開始後、患者が「機械による右手圧挫損傷」により救急処置室を受診した。理学的検査の結果、近位指骨骨折と伸筋腱断裂を伴う母指背側の剥離、ひとさし指の爪床断裂と判明した。患者は、観血的整復術と内固定術（ORIF）、腱修復術を施行するよう勧められ、更なる管理のため入院した。胸部 X 線の結果は、心拡大なし、明らかな活動性肺病変なし、左下肺に亜区域性無気肺検出であった。

入院中、緊急観血的整復固定術、ひき抜き縫合再建術、ひとさし指爪床破裂と爪床の再建術が施行された。右母指及びひとさし指の術後創傷ケアが行なわれた。創傷部の血液循環の観察が行なわれた。Cefazolin sodium、acetaminophen、spersin、gentamicin sulfate、及び tetanus toxoid が投与された。

2014 年 8 月 22 日、右母指及びひとさし指の腫脹が引いた後、患者は退院し、外来でフォローアップが行なわれた。

報告によると、事象の転帰は回復中であったが、提供された消失日も同じく 2014 年 9 月 02 日であった。そのため転帰は不明に変更された。

盲検治験薬の投与に対し特に措置は講じられなかった。

治験担当医師は事象について重篤（入院のため)、盲検治験薬と関連なし、試験手順とも関連なしと判断した。その他の原因として「その他－仕事中の事故」があげられた。

2014 年 8 月 26 日に初回報告を受領した。

2014 年 9 月 05 日、追加情報を受領した：臨床検査値、治療薬、及び事象の転帰に関する情報が提供された。本情報は症例に反映された。

症例の修正 : 2015 年 3 月 03 日 : 照合に基づき、報告用語が更新された。両データベース（CDB 及び SDB）が揃うようコーディングの修正が行なわれた。

2015 年 11 月 11 日及び 2015 年 11 月 12 日、追加情報を受領した : 事象について外傷関連と確認された。2015 年 8 月 20 日、右手の X 線検査を行い、第一指の基節骨、末節骨及び第二指末節骨の骨折と判明した。報告から、第一指近位指骨に内固定術が施行されたことが確認された。患者には、事象のリスクファクターが認められなかった。本情報は既に報告書に反映済みである。

実施医療機関－被験者番号：　057*
症例報告番号：2014-0114205（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：右ふぐらはぎの蜂巣炎（Cellulitis at right calf）

叙述：
B 型慢性肝炎を有する 5[redacted]歳アジア系女性患者が GS-US-320-0110 試験「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」に組み入れられ、2014 年 4 月 16 日、盲検治験薬一剤型の連日経口投与が開始された。

併用薬には elomet cream、alinamin-F、stazyme 及び topsym cream が含まれた。既往歴には発疹、湿疹、消化不良、胆嚢結石、胆嚢炎、脂肪肝、子宮頚管炎、網脈絡膜症、左頬骨弓及び上顎骨の閉鎖骨折、左第 4 中手骨底の閉鎖骨折、左頬骨弓及び上顎骨の閉鎖骨折の観血的整復術と内固定術、左第 4 中手骨底閉鎖骨折の徒手整復と外固定、霧視、V 型高脂血症、放屁、胃炎、胆石症、左眼窩底の閉鎖骨折、左眼窩周囲及び右手背部の裂傷、左眼角瘢痕の修正、左眼角の z-形成術、遠視、胆管結石、筋肉痛、筋炎、血管腫の疑い、中等度の線維症、睡眠障害、不安、高血糖、高尿酸血症、顎関節痛及び消化性潰瘍が含まれた。

2014 年 7 月 30 日から 2014 年 8 月 01 日まで盲検治験薬の投与が中断された。

2014 年 8 月 01 日、患者に蜂巣炎が発現した。治療には、baktar、spersin、及び acetaminophen が含まれた。2014 年 8 月 20 日、右ふくらはぎの蜂巣炎が重篤化した。治療には、ciprofloxacin、serratiopeptidase、及び neomycin が含まれた。2014 年 8 月 26 日、患者は入院した。2014 年 8 月 27 日、胸部 X 線が施行されたが、明確な活動性肺病変はみられなかった。心臓の大きさ及び外形は正常であった。同日の臨床検査結果は、ヘモグロビン A1c が 8.2%（4～6）、尿酸が 8.6 mg/dl（2.3～7）であった。創傷治癒不良、並びに痛風性関節炎及び II 型糖尿病合併のため、高度治療を目的として、2014 年 9 月 01 日に局所皮弁再建術の予定が組まれた。これ以上の詳細については提供されなかった。盲検治験薬は 2014 年 7 月 30 日から 2014 年 8 月 01 日まで中断された。報告によると、事象は 2014 年 9 月 11 日に消失したが、転帰は不明との情報が提供された。患者は入院継続中であった。

治験担当医師は事象について、入院のため重篤、盲検治験薬又は手順と関連なしと判断した。他の原因として試験対象疾患との関連があげられた。

2014 年 9 月 01 日に初回報告を受領した。

2014 年 9 月 11 日、治験担当医師から追加情報を受領した：臨床検査及び診断に関する情報、事象消失日、事象の転帰、盲検治験薬が 2014 年 7 月 30 日から 2014 年 8 月 01 日まで中断されたこと、及び他の原因が提供された。本情報は既に報告書に反映済みである。

2014 年 9 月 18 日付けのデータ修正：叙述及び報告者のコメント中の用語「病因 (etiology)」は「原因 (causality)」に変更された。これは修正報告である。

2014 年 10 月 17 日、治験担当医師から追加情報を受領した：照会への回答として、事象用語が蜂巣炎から右ふくらはぎの蜂巣炎に改訂された。以前報告された既往歴の用語「骨減少症」は削除された。さらに、以前報告された併用薬 alinamin-F の適応症に関する情報及び治療薬中止日の情報が提供された。本情報は既に報告書に反映済みである。

2014 年 12 月 17 日、治験実施医療機関から追加情報を受領した：照会への回答として、事象の要約、新規診断、退院日、事象消失日、及び事象の転帰に関する情報が提供された。

患者の蜂巣炎（2014 年 8 月 01 日から発現）は 2014 年 8 月 20 日までコントロール下にあったが、同日、状態が悪化し、治験担当医師は患者に入院治療を提案した。2014 年 8 月 20 日、病床に空きがなかったため、患者は帰宅し、2014 年 8 月 26 日（入院日）まで自宅療養した。

2014 年 8 月 20 日、患者は痛風性関節炎と診断された。2014 年 8 月 27 日、患者は II 型糖尿病と診断された。

2014 年 9 月 06 日、患者は退院した。退院時、患者は回復中であった。
2014 年 9 月 18 日、単一事象「右ふくらはぎの蜂巣炎」は回復と判断された。

2014 年 12 月 18 日、治験担当医師から文書を受領した：以前に提供された事象消失日と転帰と共に追跡調査 eSAE 報告が提供された。重要な新規情報なし。

実施医療機関－被験者番号：　032*
症例報告番号：2015-0161833（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：結腸粘膜下腫瘍（COLON SUBMUCOSAL TUMOR）｛消化管粘膜下腫瘍｝

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0161833）は GS-US-320-0110 試験「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」で報告された 4[redacted]歳アジア系男性患者に関する叙述である。他の医療従事者は本症例について事象「結腸粘膜下腫瘍」を報告した。

病歴：報告なし。

現病歴 : B 型慢性肝炎、消化性潰瘍、慢性気管支炎、、関節痛、腱鞘炎、胸痛、細菌性気管支炎、脳挫傷、不安、脂肪肝、胆石症、神経症、不眠症、放屁回転性めまい、鼻炎、鼻咽頭炎、胸痛、痔核。

既往歴：腹痛、便秘、過敏性腸症候群、痔核、うつ病、ビタミン欠乏症、咳嗽、腱炎。

薬剤服用歴：特に報告なし。

2014 年 10 月 07 日、B 型慢性肝炎の治療を目的とし、Tenofovir Alafenamide 又は Tenofovir Disoproxil Fumarate 一剤形の 1 日 1 回投与が開始された。報告によると、患者は治験薬を 2014 年 10 月 07 日から 2015 年 6 月 06 日まで服用し、その後 2015 年 6 月 08 日から服用している（中断理由を照会)。

併用薬には PAROXETINE、ALPRAZOLAM、SULPIRIDE、PROCANPEN、AGOMELATINE、POSULINE、PROCTOSEDYL、BISACODYL、FLEET PHOSPHO-SODA が含まれた。

2015 年 7 月 01 日、患者に事象「結腸粘膜下腫瘍」が発現した。2015 年 6 月 30 日、患者は結腸直腸外来部門（OPD）を受診した。2015 年 7 月 01 日、結腸ファイバースコープ検査が行なわれた。診断は結腸粘膜下腫瘍であった。医師は、入院を提案し、内視鏡下での粘膜切除が 2015 年 7 月 02 日に予定された。入院後、結腸の準備が行なわれ、術前ケアのため麻酔科医による診察も行なわれた。内視鏡下での粘膜切除は 2015 年 7 月 02 日に遅滞なく行なわれ、術後の腹部は柔らかく、血便はみられなかった。食事療法が段階的かつ円滑に試みられ、ある日（日付不明)、安定した状態で患者は退院した。病理報告はまだ得られていない。本報告時、事象は未回復であった。

治験薬は継続された。

治験担当医師は、事象「結腸粘膜下腫瘍」について、重篤（入院のため）、盲検治験薬と関連なし、試験手順とも関連なしと判断した。他の原因として併発疾患があげられた。

2015 年 7 月 01 日に初回報告を受領した。

2015 年 7 月 07 日及び 2015 年 7 月 09 日、追加情報を受領した：2015 年 7 月 03 日、患者は退院した。2015 年 7 月 05 日、事象「結腸粘膜下腫瘍」の転帰が回復中に更新された。2015 年 7 月 01 日、報告された検査結果は次のとおり：CA-199（炭水化物抗原 19-9）8.6 IU/ml（0～37）及び癌胎児抗原（CEA）0.7 ng/mL（0～3）であった。2015 年 7 月 06 日、病理報告（2015 年 7 月 02 日に送付された）から粘膜下脂肪腫と判明。

2015 年 7 月 29 日、追加情報を受領した：照会への回答として、次の情報の報告があった：2015 年 6 月 07 日の治験薬中断理由は、患者が薬剤の服用を忘れたためで、本中断については医療上の理由と関係がなかった。消化管腫瘍又はポリープのリスクファクターに関する照会への回答として、患者に痔核と大腸炎があり、2010 年 5 月 06 日から結腸ポリープの既往ありとの報告があった。

実施医療機関－被験者番号：　058*

症例報告番号：2014-0123254（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110

医師記載用語：脛骨及び腓骨の不明部位の外傷性骨折、閉鎖性（TRAUMATIC FRACTURE OF UNSPECIFIED PART OF TIBIA AND FIBULA.CLOSED）

叙述：

B 型慢性肝炎を有する 4[redacted]歳のアジア系男性患者が GS-US-320-0110 試験「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」に組み入れられ、2014 年 5 月 19 日、盲検治験薬一剤型の連日経口投与が開始された。

併用薬には Exforge（amlodipine besilate、valsartan）が含まれた。既往歴には高血圧、脂肪肝、及び肝嚢胞が含まれた。現病歴には脂肪肝が含まれた。ベースラインの臨床検査値については報告がなかった。

2014 年 11 月 14 日、事象「脛骨及び腓骨の不明部位の骨折（閉鎖性)」のため患者は入院した。2014 年 11 月 14 日 20：00、患者はオートバイを運転していて車に衝突し、事象「脛骨及び腓骨の不明部位の骨折（閉鎖性)」が生じた。同日のヘモグロビン（HB）は 14.1 g/dl（13～17)、白血球数（WBC）は 5.58×10^{3}/uL（3.80～10.40）であった。入院後、手術前調査が実施され、手術が翌日に予定された。2014 年 11 月 15 日、観血的整復固定術（ORIF）が施行され、AO 式ロッキング圧迫プレート（LCP）とねじ 6 本が埋入されたた。手術は成功し、更なるフォローアップのため患者の観察が行なわれ、2 日後にリハビリテーションが開始された。患者には、少なくとも 2 ヵ月間は左足を使用しないよう注意が与えられた。創傷は乾燥して創なし、排膿もなく良好に治癒した。2014 年 11 月 20 日に退院が予定された。2014 年 12 月 11 日、事象は回復した。盲検治験薬は変更なく継続された。

治験担当医師は事象について入院のため重篤、盲検治験薬又は試験手順と関連なしと判断した。他の原因について情報提供はなかった。

2014 年 11 月 17 日に初回報告を受領した。

2014 年 12 月 03 日、追加情報を受領した：更に事象の詳細が提供された。本情報は既に報告書に反映済みである。

2014 年 12 月 30 日、追加情報を受領した。新規情報には次の事項が含まれた：臨床検査結果、既往歴、及び退院日。本情報は既に報告書に反映済みである。

2014 年 12 月 30 日、追加情報を受領した。事象「脛骨及び腓骨の不明部位の骨折（閉鎖性）」の消失日は症例から削除された。事象の転帰（未回復／持続中）は以前の報告と同じであった。治験担当医師は既往歴から交通事故を削除した。治験担当医師は、交通事故がその他の原因であると判断した。本情報は既に報告書に反映済みである。

2015 年 2 月 25 日、追加情報を受領した。事象「脛骨及び腓骨の不明部位の骨折、閉鎖性」は 2014 年 12 月 11 日に回復した。これ以上の情報は提供されなかった。

2015 年 8 月 14 日、追加情報を受領した。重篤な有害事象名「脛骨及び腓骨の不明部位の骨折（閉鎖性）」は「脛骨及び腓骨の不明部位の外傷性骨折（閉鎖性）」に変更された。事象について治験薬と関連なしと判断された。他の原因には交通事故が含まれた。

2015 年 9 月 10 日、症例の修正が行なわれた：事象名として下肢骨折が記録されたためコード化された用語「外傷性骨折」は削除された。これは症例の修正であり、本症例の既報の日付に変更はなかった。これは重要ではない修正である。

2015 年 11 月 15 日、照会への回答として治験担当医師から追加情報を受領した。治験担当医師の報告によると、患者は、2014 年 11 月 14 日 20：00、オートバイ運転中に車と衝突した。患者は救急部門に搬送され、左脛骨及び腓骨の閉鎖骨折と診断され、その後入院した。入院後、手術前調査が実施され、手術がその翌日に予定された。観血的整復固定術（ORIF）が行なわれ、ねじとプレートが埋入された。手術は成功し、2 日後にリハビリテーションが開始された。患者には、少なくとも 2 ヵ月間は左足を使用しないよう指示が与えられた。創傷はきれいで、排膿もなく良好に治癒した。2014 年 11 月 20 日、患者は退院した。患者は、2014 年 11 月から 2015 年 1 月まで整形外科外来部門（OPD）でフォローアップを受けた。創傷の治癒状況は良好であった。患者はリハビリテーションを継続し、後遺症はみられなかった。報告によると、本交通事故に関し、患者自身に危険要因はなかった。治験担当医師は、事象は実際に、交通事故関連の外傷であると報告した。

2014 年 11 月 15 日、下肢－左膝（前後方向）前後像の X 線検査が行なわれ、以下が示された：左膝は、左脛骨近位部の骨折に対する ORIF 後の状態、左腓骨近位に軽度の転移骨折。左膝に軟部組織腫脹あり、臨床症状との関連が示唆され、臨床的に必要と判断された場合はフォローアップを要する。

2014 年 12 月 11 日の臨床評価： Ponstan 500 mg の投薬（投与頻度の記載なし）が含まれ、膝支持用装具による保護に移行する計画で、可動域は 0～60 度であった。フォローアップのため X 線検査が計画された。

2014 年 12 月 11 日 : 整形外科外来で下肢－左膝前後像のフォローアップの X 線検査が行なわれた。左膝は、左脛骨近位部の骨折に対する ORIF 後の状態、左腓骨近位部に軽度の転移骨折。臨床症状との関連が示唆され、臨床的に必要と判断された場合はフォローアップを要する。

2015 年 1 月 08 日の臨床評価では、位置は良好であった。計画は、可動域 0～120 度であった。

2015 年 1 月 08 日 : 下肢－左膝に対する X 線前後像及び側面像では、左脛骨近位部の骨折及び腓骨骨幹端に左脛骨近位部の内固定後の状態が示された。

2015 年 3 月 05 日の評価では、位置は良好であり、X 線検査の結果は極めて良好であった。患者は松葉杖を使用しており、可動域の回復状況は極めて良好であった。

2015 年 3 月 27 日の評価では、位置は良好であった。患者に両膝痛及び腓骨部位の圧痛がみられた。これ以上の情報は提供されなかった。

2015 年 11 月 18 日、追加情報を受領した。文書の翻訳を受領した。本症例に新規情報の追加はなかった。情報は、以前、2015 年 11 月 15 日の追跡調査で報告されたものであった。

実施医療機関－被験者番号：　033*
症例報告番号：2014-0112172（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：浮動性めまい及びめまい感（GIDDINESS）

叙述：
HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎を有する 4[redacted]歳アジア系男性患者が GS-US-320-0110 試験「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」に組み入れられ、2014 年 6 月 18 日、盲検治験薬一剤形の 1 日 1 回経口投与が開始された。

患者の併用薬使用の有無は不明であった。患者の重要な病歴としては、HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎及び頸部痛があった。

2014 年 7 月 05 日、盲検治験薬の投与開始後、浮動性めまいが発現し、患者は救急救命病棟に入院した。報告によると、患者には何年もの間、頸部痛があり、最新のエピソードは頚部捻挫によるものであった。入院中、鎮痛薬と抗悪心薬が投与された。患者の症状は回復した。

2014 年 7 月 06 日、患者は回復し、退院した。

盲検治験薬に対し特に措置は講じられなかった。

治験担当医師は事象について、重篤（入院のため）、盲検治験薬と関連なし、試験手順とも関連なしと判断した。他の原因として「既存の頸部痛」が挙げられた。

2014 年 8 月 14 日に初回報告を受領した。

実施医療機関－被験者番号：　033*
症例報告番号：2014-0112227（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：背部痛（BACKACHE）

叙述：
B 型慢性肝炎を有する 4[redacted]歳アジア系男性患者が GS-US-320-0110 試験「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」に組み入れられ、2014 年 6 月 18 日、盲検治験薬一剤形の経口 1 日 1 回投与が開始された。

併用薬、既往歴、及びベースラインの臨床検査値に関する報告はなかった。

2014 年 7 月 24 日、盲検治験薬の投与開始後、患者に背部痛が発現し、その後入院した。

頸椎 X 線検査及び MRI 検査の結果、頸椎症と確認された。鎮痛薬が投与された。

2014 年 7 月 26 日、患者の疼痛は改善し、患者は退院した；当日、背部痛は回復した。

報告によると、医療管理は鎮痛薬及び理学療法による保存的療法が行われる予定。

事象への対応として治験薬投与に変更は行なわれなかった。

報告者は、事象について（入院のため）重篤、治験薬又は試験手順と関連なしと判断した。他の原因として以前から存在した基礎疾患が報告された。

2014 年 8 月 14 日に初回報告を受領した。

実施医療機関－被験者番号：　033*

症例報告番号：2014-0125537（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110

医師記載用語：頸部 C3/4 椎間板の重度変性（SEVERE DEGENERATION OF CERVICAL C3/4 INTERVERTEBRAL DISC）

叙述：

B 型慢性肝炎を有する 4[redacted]歳アジア系男性患者が GS-US-320-0110 試験「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」に組み入れられ、2014 年 6 月 18 日、盲検治験薬一剤形の 1 日 1 回経口投与が開始された。年月日不詳にて、盲検治験薬の投与が中止された。

併用薬及びベースラインの臨床検査結果の記載はなかった。病歴には高脂血症及び頸部痛（長年）が含まれた。

2014 年 11 月 16 日、MRI（磁気共鳴画像）検査が行なわれ、頸部 C3/C4 椎間板の重度変性と判明、同日、患者は入院した。

2014 年 11 月 17 日、C3/C4 頸部脊椎前方固定術が行なわれた。また、鎮痛薬（詳細不明）も投与された。

2014 年 11 月 18 日、報告によると、頸部 c3/4 椎間板重度変性の転帰は回復と判断され、患者は退院した。盲検治験薬に対する処置は、「該当せず」であった。

治験担当医師は事象について重篤（入院のため）、盲検治験薬の投与と関連なしと判断した。他の原因として、基礎疾患（頸部痛）があげられた。

これ以上の情報提供はなかった。

2014 年 12 月 03 日に初回報告を受領した。

実施医療機関－被験者番号：　059*
症例報告番号：2014-0125080（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：肝細胞癌

叙述：
HBeAg 陽性 B 型慢性肝炎を有する 5[redacted]歳のアジア人男性患者は、GS-US-320-0110 試験「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」に組み入れられた。患者は 2014 年 6 月 11 日に盲検治験薬の 1 日 1 回経口投与を開始した。

併用薬には minoxidil が含まれた。現病歴は脱毛症、びらん性胃十二指腸炎（erosive gastroduodenitis）、初期食道静脈瘤（early esophageal varix）の鑑別疾患、肝硬変（liver cirrhosis）及び境界悪性脾腫（borderline splenomegaly）であった。ベースライン時の臨床検査結果は報告されなかった。

2014 年 10 月 29 日、α フェトプロテイン（AFP）は 6.8 ng/mL（0.55～7.75）と報告された。
日付は特定されていないが、定期的な経過観察のための超音波検査において小結節が認められた。

2014 年 11 月 19 日、肝 CT 検査によるフォローアップが行われ、その結果は「肝右葉 S8 に排出の遅延を伴う造影剤で増強効果を受ける約 1.5 cm の被膜下病変を認め、肝細胞癌（HCC）が示唆される」であった。

2014 年 11 月 26 日、精密検査のため肝核磁気共鳴画像（MRI）検査を受けたところ、肝区域 S8 の被膜下に 1.5 cm の病変が示され、肝細胞癌の画像所見に合致すると判断された。

2014 年 12 月 1 日、患者は肝細胞癌を発現した。

治験責任医師は肝細胞癌と診断し、外科手術の適応を確認するため、被験者を外科に紹介した。

本事象の転帰は継続中と報告された。盲検治験薬に対して取られた処置はなく、治療は継続中と報告された。

治験責任医師は、本事象は重篤（医学的に重要）であり、治験薬又は治験手順と関連なしと評価した。試験対象疾患関連の別の因果関係が報告された。

2014 年 11 月 30 日に初回報告を入手した。

2014 年 12 月 22 日に施設から以下の追加情報を入手した：手術は 2014 年 12 月 5 日の予定であったが、患者は拒否し、他の病院又は医師の意見を求めた。報告日である 2014 年 12 月 22 日、患者は電話で施設チームに連絡し、肝細胞癌摘出手術のため昨日他の病院に入院し、本日手術が行われると報告した。患者は、状態変化はないと報告し、同日、110 試験参加の同意を撤回した。患者は早期中止来院を実施せず、安全性情報は提供しないと通知した。「施設チームは救急部（ED）の受診と安全性情報の提供を促すために全力を尽くしたが、被験者は強く拒否した」と報告された。これ以上の安全性情報は提供されないため、本報告をこの重篤な有害事象（SAE）の最終報告とする。この情報は本症例報告に追加された。

2015 年 9 月 11 日に追加情報を入手した：盲検治験薬の最終投与は 2014 年 12 月 22 日と報告された。また、これ以上の情報は提供されないため、重篤な有害事象の状況は現在のところ不明であり、そのように変更されると報告された。

2015 年 9 月 16 日に施設から文書を受領した：新たな情報なし。

2015 年 11 月 2 日に追加情報を入手した：治験薬の投与は 2014 年 12 月 22 日に中止されたことが確認された。

実施医療機関－被験者番号：　060*
症例報告番号：2015-0181398（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：てんかん

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0181398）は、GS-US-320-0110 試験である 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、二重盲検試験で報告されたアジア人男性患者に関する叙述である。治験担当医師は本症例について事象「無意識下の痙攣発作」［痙攣発作］を報告した。

病歴：
現病歴：慢性胃炎、肝障害
既往歴：交通事故、てんかん
薬剤服用歴：報告なし

2014 年 7 月 21 日、B 型慢性肝炎の治療のため、患者は盲検下のテノホビル アラフェナミド又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の 1 製剤の 1 日 1 回経口投与を開始した。

治験担当医師による併用薬の報告はなかった。

矯正治療：levetiracetam、topiramide

2015 年 8 月、無意識下の痙攣発作［痙攣発作］が発現した。報告によると、2015 年 8 月から間欠性の無意識下の痙攣発作の事象が発現しており（頻度及び間隔は不明）、重症度は軽度である。患者は 2010 年に交通事故に遭い、6 ヵ月後（2011 年）に無意識下の痙攣発作の事象が 1 回発現したが、精密検査は行われなかった。最近の痙攣発作のため神経科を受診し、精密検査（疾患評価）のための入院が予定された。患者は報告日（2015 年 11 月 5 日）に入院し、連続ビデオ脳波検査を開始した。2015 年 11 月 6 日の報告によると、脳 MRI が行われ、連続ビデオ脳波検査を完了したが、結果は得られていない。抗痙攣剤（levetiracem、topiramide）が開始された。2015 年 11 月 10 日の報告によると、患者は同日退院し、入院中に痙攣発作の事象及び症状の変化はなかった。

関連する臨床検査／診断検査：
2015 年 11 月 5 日：連続ビデオ脳波検査：結果は未入手
2015 年 11 月 6 日：脳 MRI：結果は未入手
2015 年 11 月 7 日：動静脈奇形（AV malformation）の有無を問わない多発性海綿状奇形（multiple cavernous malformation）の可能性が示唆された。
2015 年 11 月 9 日：血管 4 本（4 vessel）の血管造影：特記すべき所見なし

2015 年 11 月 8 日：脳脊髄液（CSF 分析）：炎症の所見なし

報告によると、この時点では、他の診断は行われていなかった。しかし、神経科の医師により、多発性海綿状奇形（multiple cavernous malformation）の可能性が検討されている。患者は神経科外来を受診する予定である。

治験薬（盲検下のテノホビル アラフェナミド又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩）は継続された。

無意識下の痙攣発作［痙攣発作］の事象は重篤（入院）と判断され、転帰は継続中であった。（転帰記載欄から得られたこの情報は、入院中に痙攣発作の事象は発現しなかったとした退院報告と矛盾する。）

無意識下の痙攣発作［痙攣発作］の事象は、他の医療従事者によりテノホビル アラフェナミド又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩と関連なしと評価された。

2015 年 11 月 4 日に最初の情報が得られた。

2015 年 11 月 11 日に追加報告が得られた：

追加された事象名はてんかんであった。

既往歴：膝窩嚢胞（popliteal cyst）、虫垂炎

この情報は本症例に追加された。

2015 年 11 月 17 日に追加報告が記載された：症例が更新され、無意識下の痙攣発作［痙攣発作］の事象は削除された。本報告は訂正報告である。

実施医療機関－被験者番号：　061*
症例報告番号：2014-0123455（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：肝細胞癌

B 型慢性肝炎を有する 6[redacted]歳のアジア人男性患者は、GS-US-320-0110 試験「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」に組み入れられた。2014 年 5 月 21 日、患者は 1 剤形の 1 日 1 回経口投与による盲検下の治験薬投与を開始した。

併用薬の情報は提供されなかった。病歴は右腎嚢胞（Bosniak 分類 II）、肝嚢胞（S8）、肝硬変、慢性肝疾患（CLD）、軽度の脂肪肝（fatty liver）及び脾腫であった。ベースライン時の臨床検査結果は報告されなかった。

2014 年 10 月 29 日、患者は腹部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンを受けたところ、境界悪性脾腫（borderline splenomegaly）を伴う肝硬変（liver cirrhosis）が認められた。S3 に 2 cm 大の肝細胞癌が認められた。

2014 年 11 月 16 日、患者は肝細胞癌除去のためのラジオ波焼灼術を受けるため入院した。

2014 年 11 月 17 日、ラジオ波焼灼術が行われた。術後の状態は良好であったが、発熱が認められ、抗生物質による処置が実施された。また、患者は心窩部痛（epigastric soreness）に対して詳細不明の治療を受けた。採取した臨床検査検体がから以下の結果が得られた：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）52 U/L（基準範囲の記載なし）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）46 U/L（基準範囲の記載なし）。

2014 年 11 月 24 日、患者は良好な状態で退院した。

本事象によって治験薬に対して処置は取られなかった。本事象の転帰は回復中と報告された。

治験担当医師は、本事象は重篤（入院を要する）であり、治験治療又は治験手順と関連なしと評価した。他の因果関係の記載はなかった。

それ以上の情報は提供されなかった。

2014 年 11 月 18 日に初回報告を入手した。

2014 年 11 月 25 日に追加情報を入手した：入院及びラジオ波焼灼術に関する追加の詳細が提供された。この情報は本症例報告に追加された。

2015 年 1 月 22 日に追加情報を入手した：2014 年 12 月 2 日の AST 値は 48 U/L、ALT は 52 U/L と記録された。α1 フェトプロテインは 13.5 ng/mL（基準範囲：0～7）であった。この情報は本症例報告に追加された。

2015 年 7 月 28 日に施設から追加情報を入手した：2015 年 6 月 19 日、フォローアップとして CT スキャンが行われ、残存腫瘍の徴候は認められなかった。この情報は本症例報告に追加された。

実施医療機関－被験者番号：　062*
症例報告番号：2015-0166646（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：腰椎すべり症（LUMBAR SPONDYLOLISTHESIS）

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0166646）は、GS-US-320-0110 試験「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」の 6[redacted]歳アジア人女性患者に関する叙述である。医療関係者（HCP）は本症例について事象「腰椎すべり症（lumbar spondylolisthesis）」を報告した。

病歴：報告なし

現病歴：B 型慢性肝炎、肝障害、脂肪肝、血管奇形

既往歴：報告なし

薬剤服用歴：報告なし

2014 年 12 月 9 日、B 型慢性肝炎感染の治療のため、患者は盲検治験薬の 1 剤形の 1 日 1 回経口投与を受けた。

併用薬の報告はなかった。

報告によると、患者は 2014 年 12 月 12 日にランダム化された（確認依頼済み）。2015 年 7 月 27 日、患者は腰椎すべり症（lumbar spondylolisthesis）の手術のため入院した。報告の時点で、患者の状態は良好であった。本事象は継続していた。

盲検治験薬に対して取られた処置は、「変更なく継続」であった。

関連する臨床検査／診断検査：報告なし

治験担当医師は、腰椎すべり症（lumbar spondylolisthesis）の事象は入院となったことから重篤であり、盲検治験薬又は治験手順と関連なしと評価した。他の因果関係として、基礎疾患が記載された。

2015 年 8 月 4 日に初回報告が得られた。

2015 年 8 月 19 日に追加報告が得られた:患者は 2015 年 8 月 15 日に退院し、治療薬は tetracosactrin であった。

2015 年 8 月 25 日及び 2015 年 8 月 26 日に追加報告が得られた：施設からの報告によると、患者には、1998 年に発症し 1998 年 12 月まで継続したの右大腿部後外側痛（腰椎第 4～5 経椎間孔腰椎椎体間固定術）の既往歴があったと報告した。本事象の発現日は 2015 年（日付未記載）と訂正され、患者は 2015 年 8 月 15 日に退院した。最新情報では tetracosactrin は治療薬に含まれていなかった（確認予定）。

2015 年 9 月 9 日に追加報告が得られた：2015 年 6 月 18 日、関連する診断法は以下のとおり：電気診断検査の結果、両側脛骨神経中体性感覚誘発電位（SEP）系に中枢伝導の遅延を示唆する電気生理学的所見はなかった［電気生理学的所見は右腰仙（L4～5）神経根障害に一致］。治験実施施設の報告によると、患者に右下肢の感覚変化及び脱力感が 2014 年（日付不明）に発現し、当該症状は継続したと。この後、患者は来院し、手術のため入院した。

2015 年 10 月 22 日に施設から追加報告が得られた：照会に対して以下の情報が提供された：患者は 2015 年 7 月 28 日に腰椎すべり症（lumbar spondylolisthesis）と診断され、同日が外科手術日であった（事象発現日確認依頼済み）。右下肢の感覚変化及び脱力感が 2014 年から認められていたことから、腰椎すべり症（lumbar spondylolisthesis）は患者が本試験でランダム化される前から存在していた。事象の詳細は以下のとおり：右大腿部後外側痛（SD L5）（1998 年）、L4～5 で後方進入椎体間固定術（TLIF）実施－「良好」（1998 年）、滑落による L1 圧迫骨折（2013 年 5 月）、L1 椎体形成術（2013 年 5 月）、右下肢の感覚変化（sensory change）及び脱力感（weakness）、疼痛悪化（2015 年）、第 4～5 腰椎スクリュー除去、両側 TLIF 及び 2015 年 7 月 28 日の第 3～4 腰椎/CLNK スクリューによる脊椎後方固定術。治験薬投与中に腰椎すべり症（lumbar spondylolisthesis）が悪化し、患者は 2015 年 7 月 27 日から 2015 年 8 月 15 日まで入院した。患者の外科手術は予定された手術ではなかった。患者は 2014 年 12 月 9 日にランダム化されたことが確認された。tetracosactrin が投与されたことが確認された。

2015 年 11 月 3 日に施設から追加報告が得られた：追加報告された病歴には、2014 年に発現した右下肢の感覚変化（sensory change）及び脱力感（weakness）が含まれた。治験実施施設は、腰椎すべり症（lumbar spondylolisthesis）の事象の他の原因として基礎疾患を報告した。しかし、治験担当医師によると、2014 年に発現した右下肢の感覚変化（sensory change）及び脱力感（weakness）が腰椎すべり症（lumbar spondylolisthesis）に起因するかは不明であった［依然、腰椎すべり症（lumbar spondylolisthesis）が患者の病歴に含まれていたか否かの説明を得ようと試みている］。腰椎すべり症（lumbar spondylolisthesis）の事象発現日は、外科手術当日の 2015 年 7 月 28 日と報告された。追加報告された治療薬は以下のとおり：fentanyl、mupirocin、ofloxacin、rantidine、vitamin K1、potassium chloride、hemocoagulase、famotidine、isotonic sodium、midazolam、dexamethasone、morphine sulfate、ramosetron hcl、normal saline、sodium lactate、tramadol、ceftezole sodium。

2015 年 11 月 6 日に施設から追加報告が得られた：本事象以前に患者に腰椎すべり症（lumbar spondylolisthesis）が認められていたか否かに関する照会に関して、以下の回答が得られた：被験者は 2015 年 1 月 8 日に近医を受診し、2014 年から継続中の右下肢の感覚変化（sensory change）及び脱力感（weakness）の悪化を訴えた。被験者はそれ以前に当該症状で同病院を受診したことはなかった。2014 年に発現した右下肢の感覚変化（sensory change）及び脱力感（weakness）の悪化が腰椎すべり症（lumbar spondylolisthesis）に起因するものであったか否かは依然不明である［依然、腰椎すべり症（lumbar spondylolisthesis）が患者の既往歴に含まれていたか否かの説明を得ようと試みている］。

実施医療機関－被験者番号：　034*
症例報告番号：2014-0114769（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：ツツガ虫病感染による急性熱性疾患（ACUTE FEBRILE ILLNESS）

叙述：
B 型肝炎ウイルスエンベロープ（HBe）抗原陽性 B 型慢性肝炎を有する 4[redacted]歳のアジア人男性患者が、GS-US-320-0110 試験「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」に組み入れられ、2014 年 8 月 20 日に 1 製剤の 1 日 1 回経口投与により盲検治験薬投与を開始した。患者は 2014 年 7 月 22 日にスクリーニングを受け、2014 年 8 月 20 日にランダム化された。

併用薬は、Shelcal（calcium carbonate、colecalciferol）、Calciferol Vitamin D-lumia 及び Normaxin（chlordiazepoxide、clidinium bromide、dicycloverine hydrochloride）であった。患者の重要な病歴として、B 型肝炎ウイルスエンベロープ（HBe）抗原陽性 B 型慢性肝炎、全身脱力感及び便量増加があった。スクリーニング時及びベースラインの臨床検査結果は提供されていない。

2014 年 9 月 2 日、盲検治験薬による治療開始後、患者は高熱（high fever）及び咳嗽を発現し、入院した。

2014 年 9 月 3 日、ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）は 65 IU/L（17～63）、AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）は 62 IU/L（15～41）、アルブミンは 2.3 g/dL（3.5～5.0）、アルカリホスファターゼは 274 IU/L（32～91）、総ビリルビンは 3.9 mg/dL（0.3～1.2）、クロールは 93.5 mmol/L（101～111）、ナトリウムは 130 mmol/L（136～144）、γ－グルタミルトランスフェラーゼは 151 IU/L（7～50）、グロブリンは 3.6 g/dL（2.3～3.5）、ヘモグロビンは 11.5 g/dL（13～17）、リンパ球は 9%（20～40）、好中球は 81%（40～80）、血球容積は 33.8%（40～50）、総蛋白は 5.9 g/dL（6.5～8.1）、赤血球数は 3.71 x 10 12/L（4.5～5.5）、赤血球分布幅は 15%（11.5～14.5）であった。胸部 X 線で、左下肺野に曇りを伴う気管支血管の痕跡が顕著に認められ、肺臓炎と考えられた。左肋骨横隔膜角は鈍化していた。臨床的相関が示唆された。

2014 年 9 月 4 日、クロールは 98.7 mmol/L（101～111）、クレアチニンホスホキナーゼは 17 IU/L（49～397）、ナトリウムは 134 mmol/L（136～144）及び 129 mmol/L、ヘモグロビンは 12.1 g/dL（13～17）、リンパ球は 10.6%（20～40）、平均血球容積は 67.6 fl（83～101）、好中球は 80.7%（40～80）、赤血球数は 5.53 x 10^{12}/L（4.5～5.5）、総肺気量は 10.4 x 10^{9}/L（4～10）であった。胸部 X 線検査で、右側の軽度胸水部の右下野に斑状の浸潤影を伴う両肺の網状結節影が認められ、無効と考えられた。患者の肝機能検査の結果は肝機能障害で、D ダイマー（定量）は陽性で、右腕（腕の内側面）に焼痂病変が認められた。

2014 年 9 月 5 日、患者は発熱（fever）、息切れ（shortness of breath）、足浮腫（pedal edema）のため他院の救急部に運ばれた。患者は意識があり、見当識が保たれ、脱水、浮腫及び眼周辺の顔面腫脹（facial puffiness）が認められた。施設は、入院について親族から連絡を受けた。臨床検査の結果、直接ビリルビン 3.5 mg/dL（0.1～0.5）、アルカリホスファターゼ 346 IU/L（32～91）、総ビリルビン 4.9 mg/dL（0.3～1.2）、ナトリウム 132 mmol/L（136～144）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ 154 IU/L（7～50）、ヘモグロビン 11 g/dL（13～17）、リンパ球 47.2%（20～40）であった。コンピュータ断層撮影（CT）肺血管造影で、うっ血性肺水腫（congestive pulmonary edema）の徴候のある肺血管造影の正常像が示された。

2014 年 9 月 6 日、患者に呼吸窮迫が引き続き認められたが、無熱であった。報告によると、呼吸窮迫は胸水を伴う両側性肺炎（bilateral pneumonia）によるものであった。ヘモグロビンは 10.7 g/dL（13～17）であった。患者は ceftriaxone 及び doxycycline による治療を受けた。

2014 年 9 月 7 日、Grade 2 の呼吸窮迫及び足浮腫（pedal edema）が引き続き認められた。実施されていた ceftriaxone 及び doxycycline による治療に imipenem が追加された。

2014 年 9 月 8 日、患者は無熱であった。心電図で頻脈及び頻呼吸が認められた。患者の状態は回復傾向にあった。呼吸器科に紹介され、呼吸器科医は切迫した呼吸不全ではないと考えた。患者は抗生物質の静脈内投与及び酸素吸入を継続した。

2014 年 9 月 9 日、被験者は呼吸窮迫（Grade 1）、毛細血管漏出から回復し始め、足浮腫（pedal edema）は認められなかった。

2014 年 9 月 10 日、リケッチア症検査でツツガ虫病陽性と報告された。皮膚科医は新規病変の発現を観察すべきと考えた。患者は Cilanem、Monocef、doxycycline、albumin、ranitidine 及び蒸気吸入による治療を継続した。

2014 年 9 月 11 日、患者は意識清明、見当識は良好であった。抗生物質の静脈内投与及び酸素吸入を受けていた。酸素飽和度は室内気下で 90%超を維持した。患者は回復傾向にあった。

2014 年 9 月 12 日、患者は血行動態的に安定し、無熱で呼吸不全は認められなかった。集中治療室（ICU）から病棟に移され、治療が継続された。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 76 IU/L（10～50）、ナトリウムは 132 meq（130～149）、ヘモグロビンは 11 g/dL（13～17）、血小板数は 383 U/L（150～400）であった。

2014 年 9 月 13 日、患者は回復した。意識清明、見当識良好で、無熱であった。患者は安定した状態で退院し、肝臓外来で経過観察を受け、Week 4 の来院を実施するよう助言された。患者は

治験薬投与を再開するよう助言された。退院時の治療薬は Taxim、doxycycline、Zevit 及び ranitidine であった。

盲検治験薬は 2014 年 9 月 6 日に中止され、2014 年 9 月 15 日に再開された。

治験担当医師は、本事象は重篤（入院による）と評価し、盲検治験薬と関連なしと評価し、また、治験手順と関連なしと評価した。他の因果関係として、「試験対象疾患関連」が記載された。

2014 年 9 月 6 日に初回報告が得られた。

2014 年 10 月 14 日に追加報告が得られた：事象の転帰、消失日及び追加の臨床検査情報が提供された。この情報は症例に追加された。

2014 年 10 月 16 日に追加報告が得られた：診断が高熱（high fever）からツツガ虫病感染による急性熱性疾患（acute febrile illness）に更新された。入院経過（退院要約）及び治療薬が記載された。この情報は症例に追加された。

実施医療機関－被験者番号：　035*
症例報告番号：2014-0121221（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：急性熱性疾患（acute febrile illness）

叙述：
B 型慢性肝炎を有する 1[redacted]歳のアジア人女性。GS-US-320-0110 試験、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」に組み入れられた。2014 年 9 月 1 日、患者は 25 mg の 1 日 1 回経口投与により盲検下の治験治療を開始した。

併用薬は、Autrin、folic acid 及び Neogadine（magnesium chloride、manganese sulfate、nicotinamide、peptone iodinated、pyridoxine hydrochloride sodium metavanadate、vitamin B12 NOS、zinc sulfate）であった。病歴は黄疸、鉄欠乏及びビタミン B 欠乏（vitamin b deficiency）であった。ベースライン時の臨床検査結果は提供されなかった。

年月日不詳にて、Week 4 のフォローアップ来院時に、患者は発熱（fever）が 2 日間あったと報告した（患者による体温の記録なし）。患者は 2 日間 nimesulide 及び combiflam により自己治療を行い、発熱は消失し、その後は発現しなかった。

年月日不詳にて、Week 8 のフォローアップ来院時に、患者は再び約 3 日間続いた乾性咳嗽と鼻炎に関連した発熱（fever）が 2 日間あったと報告した。来院時のバイタルサインは以下のとおり：体温 98°F（基準範囲の記載なし）、血圧 120/70 mm Hg（基準範囲の記載なし）、心拍数 84 回/分（基準範囲の記載なし）及び呼吸数 14 回/分（基準範囲の記載なし）。

2014 年 10 月 30 日、悪心、発熱（fever）及び反復性嘔吐（当日朝 4～5 回嘔吐）を訴えて施設に再来院した。患者によると、症状発現の 2 日前に外で買った食べ物を摂取したとのことであった。診察時、患者は脱水状態にあり、血圧 80/50 mm Hg、心拍数 108 回／分、体温 97°F、呼吸数 20 回/分であった。その時点で患者は入院した。

入院時、患者の全身状態は良好で、意識清明、見当識は良好と記録された。血圧は 82/50 mm Hg、心拍数は 120 回/分、呼吸数は 20 回/分であった。身体的診察では、腹部軟で、肋骨縁下に 2 cm の脾触知があった。再びバイタルサインが測定され、以下の結果が得られた：心拍数 124 回/分、血圧 94/60 mm Hg。患者は静脈内輸液（dextrose、normal saline 及び ringer lactate）、Ciplox（ciprofloxacin）、Metrogyl（metronidazole）、Monocef（ceftriaxone）、Zosyn（piperacillin 及び tazobactam）及び Pantocid（pantoprazole）を投与された。2014 年 10 月 30 日の総輸液量は 3050 mL で、尿排出なしと記録された。

同日、臨床検査検体が採取され、以下の結果が得られた：尿素 51 mg/dL（基準範囲の記載なし）、クレアチニン 1.5 mg/dL（基準範囲の記載なし）、ナトリウム 137 meq/L（基準範囲の記載なし）、カリウム 4.5 meq/L（基準範囲の記載なし）、総ビリルビン 5.2 mg/dL（基準範囲の記載なし）、ヘモグロビン 9.4 g/dL（基準範囲の記載なし）及び血小板数 98000（基準範囲及び単位の記載なし）。

2014 年 10 月 31 日、患者に前日から嘔吐の発現はないと報告された。前日の臨床検査の結果から、腎前性で反復性嘔吐に続発したと考えられる高窒素血症が認められた。その時点で患者は経口摂取を許可された。バイタルサインが測定され、以下の結果が得られた：心拍数 112 回/分、血圧 80/50 mm Hg、呼吸数 20 回／分。診察時、蒼白、黄疸及び脱水を呈しており、腹部は軟で脾腫が認められた。臨床検査検体が採取され、以下の結果が得られた：スポット尿中アルブミン 13 mg/dL、スポット尿中クレアチニン 125 mg/dL、尿中蛋白（1+）、尿中赤血球数 10～12（基準範囲及び単位の記載なし）、尿中白血球数（WBC）2～3（基準範囲及び単位の記載なし）、上皮細胞 1～3（基準範囲及び単位の記載なし）、胆汁色素が認められた。患者は Metrogyl 及び Monocef による治療を継続し、Lasix、Emset（ondansetron）及び静脈内輸液（normal saline）も投与された。

2014 年 11 月 1 日、身体的診察時、蒼白及び黄疸を呈していた。患者の腹部は軟で、軽度の脾腫があり、肝腫大はなかった。バイタルサインは以下のとおりであった：心拍数 110 回／分、血圧 96/60 mm Hg。尿の顕微鏡検査で赤血球数が少なく白血球数が 2～3（膿球）であることがわかった。咽頭痛及び嚥下痛の訴えがあったため、耳鼻咽喉科医の診察が依頼された。耳鼻咽喉科医は胃誘発性咽頭炎（gastric induced pharyngitis）と診断し、TAB、PAN、betadine gargles、Augmentin（amoxicillin clavulanate）及び Bevon（multivitamin）による治療を提案した。

同日臨床検査検体が採取され、以下の結果が得られた：総ビリルビン 5.73 mg/dL、直接ビリルビン 4.33 mg/dL、総蛋白 5.1 g/dL、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST/SGOT）56 U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT/SGPT）43 U/L、アルカリホスファターゼ 121 U/L。血液及び尿の培養と、マラリアの血清検査、ウィダールテスト及びデング熱（dengue）の血清検査が指示された。Monocef、Metrogyl、Emset、Zosyn 及び静脈内輸液による治療が継続された。また、患者は生理食塩液でのうがいを継続した。2014 年 11 月 1 日の総水分摂取量は 2300 mL で、4 回排尿した。

2014 年 11 月 2 日、総水分摂取量は 1500 mL で、患者は 6 回排尿した。既に報告された治療がマルチビタミン注入と共に継続された。

2014 年 11 月 3 日、頻脈は回復傾向にあり、入院してから発熱（fever）又は嘔吐は発現していなかった。バイタルサインは以下のとおり報告された：心拍数 88 回/分、血圧 96/60 mm Hg、呼吸数 20 回/分。総水分摂取量は 1750 mL と報告され、4 回排尿した。既に報告された治療が継続された。

同日、臨床検査検体が採取され、以下の結果が得られた：ヘモグロビン 8.4 g/dL、白血球数 6800（基準範囲及び単位の記載なし）、血小板数 35000、総ビリルビン 5.0 mg/dL、直接ビリルビン 3.4、

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 56 I/U、アラニンアミノトランスフェラーゼ 28 I/U、アルカリホスファターゼ 243 I/U、総蛋白 5.5、血清アルブミン 2.6（基準範囲及び単位の記載なし）、プロトロンビン時間 11.8/19.1（基準範囲及び単位の記載なし）、尿素 99 mg/dL、クレアチニン 1.5 mg/dL。ウィダールテストは陰性で、胸部 X 線で異常は認められなかった。本報告の時点では血液培養及びデング熱の血清検査は結果待ちであった。

2014 年 11 月 10 日、患者は本事象から回復したと判断された。

この発熱の事象によって治験治療に対して処置は取られなかった。急性熱性疾患（acute febrile illness）の事象は消失したと報告された。

治験担当医師は、本事象は重篤（入院）であり、治験治療又は治験手順と関連なしと評価した。他の因果関係は以下のとおりと記載された：併発性疾患

2014 年 10 月 31 日に初回報告が得られた。

2014 年 11 月 19 日及び 23 日に施設から追加報告が得られた:入院に関する詳細が記載された。この情報は本症例に追加された。

2014 年 11 月 25 日に施設から文書が得られた：新たな情報なし。

2014 年 2 月 10 日に施設から追加報告が得られた：退院日が記載された。2014 年 11 月 6 日にデング熱（dengue）の血清検査は陰性であることがわかった。この情報は本症例に追加された。

実施医療機関－被験者番号：　036*
症例報告番号：2015-0142867（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：左腎結石（LEFT RENAL CALCULUS）の悪化

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0142867）は、GS-US-320-0110 試験「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」に参加した 3[redacted] 歳のアジア人男性患者に関する報告である。患者は 2014 年 10 月 8 日に上記の試験のためスクリーニングを受けた。報告者は本症例について事象「左腎結石（LEFT RENAL CALCULUS）の悪化」を報告した。

病歴：
現病歴：B 型肝炎（2012 年）、無症候性左腎結石（asymptomatic left renal calculus）（2013 年 5 月 18 日から）及びビタミン D 欠乏
既往歴：抜歯
薬剤服用歴：報告なし

2014 年 11 月 14 日、患者はランダム化され、B 型慢性肝炎の治療のため、1 剤形（1 DF）の 1 日 1 回経口投与により盲検下の治験治療を受けた。

併用薬は TAYO 及び STONEX であった。

2015 年 3 月 7 日、軽度の左腰部痛（lumbar region pain）及び悪心が発現した。2015 年 1 月 24 日、前述の症状のため受診し、超音波スキャンを受けるよう助言され、その結果、左腎に中等度の水腎症と水尿管症が認められた。2015 年 2 月 12 日、矯正治療として Stonex が開始された。2015 年 1 月 31 日、腹痛及び悪心は消失していた。2015 年 3 月 10 日、患者は重度の腹痛、発熱（fever）及び悪心により入院した。静脈内（IV）輸液及び複数の詳細不明の注射による治療を受けた。2015 年 3 月 11 日、CT スキャンが行われた。2015 年 3 月 12 日、軽度の腹痛及び悪心は持続しているが発熱は認められない状態で退院した。2015 年 3 月 13 日、患者はフォローアップのため来院し、医師による CT スキャン所見を検討した結果外科手術が提案され、再入院した。2015 年 3 月 14 日、衝撃破砕された結石を除去するための外科手術が行われた。患者は外科手術によく耐え、腹痛は認められないが悪心及び嘔吐は持続している状態で 2015 年 3 月 15 日に退院した。

関連する臨床検査／診断検査：
2015 年 3 月 10 日、体温、発熱（fever）（値は未記載）、

2015 年 3 月 11 日、腹部及び骨盤の CT（コンピュータ断層撮影）スキャンー結石は左尿管膀胱移行部で衝撃破砕された。水腎症及び水尿管症左腎で次第に濃くなるネフログラムあり、脂肪肝（fatty liver）、小裂孔ヘルニア（small hiatal hernia）。
2015 年 1 月 24 日、超音波スキャン、左腎に中等度の水腎症と水尿管症、

治験薬に対して取られた処置：治験薬は患者により 2015 年 3 月 13 日に中止。

治験担当医師の評価：
転帰が回復、消失日が 2015 年 3 月 15 日であった左腎結石（LEFT RENAL CALCULUS）の悪化（重篤ー入院）は以下のとおり：
左腎結石（LEFT RENAL CALCULUS）の悪化の事象は、治験担当医師により盲検下の治験治療又は治験手順と関連なしと評価された。
左腎結石（LEFT RENAL CALCULUS）の悪化の事象は、当社により盲検下の治験治療又は治験手順と関連なしと評価された。
治験担当医師の見解では、他の考えられる要因として既往症が挙げられた。

2015 年 3 月 14 日に初回報告が得られた。

2015 年 4 月 6 日に追加報告が得られた：2 回目の入院に関する診療記録が試験スタッフに提供された。2015 年 3 月 14 日、ダブル（D）-J ステント留置を伴う尿管鏡下砕石術を受けた。脊髄麻酔下で、結石はレーザーで破砕され、除去された。その後患者は 2015 年 3 月 15 日に退院し、D-J ステント除去のため、3 週間後にフォローアップを受けるよう助言された。2015 年 3 月 18 日、患者は治験治療を再開した。2015 年 3 月 19 日、嘔吐を訴えて治験実施施設に再来院した。治験担当医師は評価のための血液検査を助言し、患者は同日から嘔吐が消失し、体調は良好と報告した。2015 年 4 月 1 日、泌尿器科医の助言どおり、D-J ステント除去のため 1 日間再入院した。同日、ステントは静脈内（IV）麻酔下で除去された。2015 年 4 月 2 日、cefixime 及び potrate syrup を投与されている状態で退院した。関連する臨床検査値は以下のとおり：
2015 年 3 月 12 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ、98.7 U/L、
正常低値 記載なし、
正常高値 40 U/L
評価：正常超
2015 年 3 月 14 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ、112 U/L、
正常低値 記載なし、
正常高値 40 U/L
評価：正常超
2015 年 3 月 14 日、抱合ビリルビン、1.76 mg/dL、
正常低値 0.1、
正常高値 0.4 mg/dL

評価：正常超
2015 年 3 月 14 日、血中ビリルビン、3.84 mg/dL、
正常低値 0.1、
正常高値 1.2 mg/dL
評価：正常超
2015 年 3 月 14 日、血中非抱合ビリルビン、2.08 mg/dL、
正常低値 0.1、
正常高値 0.7 mg/dL
評価：正常超
2015 年 3 月 10 日、血中クレアチニン、0.8 mg/dL、
正常低値 0.8、
正常高値 1.5 mg/dL
評価：正常
2015 年 3 月 10 日、血中ブドウ糖、77.8 mmol/L、
正常低値 記載なし、
正常高値 140 mmol/L 未満
評価：正常
2015 年 3 月 14 日、血液型検査、O+、
2015 年 3 月 10 日、血中尿酸、5.0 mg/dL、
正常低値 3.4、
正常高値 7.0 mg/dL
評価：正常
2015 年 3 月 10 日、好酸球数、5%、
正常低値 1、
正常高値 6%
評価：正常
2015 年 3 月 12 日、好酸球数、1%、
正常低値 1、
正常高値 6%
評価：正常
2015 年 3 月 10 日、全血球数、8900、
正常低値 4500、
正常高値 11000
評価：正常
2015 年 3 月 12 日、全血球数、3800、
正常低値 4500、
正常高値 11000
評価：正常未満

2015 年 3 月 10 日、ヘモグロビン、13.9 g/dL、
正常低値 13、
正常高値 18 g/dL
評価：正常
2015 年 3 月 12 日、ヘモグロビン、13.8 g/dL、
正常低値 13、
正常高値 18 g/dL
評価：正常
2015 年 3 月 14 日、B 型肝炎表面抗原、陽性、
2015 年 3 月 14 日、HIV 検査、陰性、
2015 年 3 月 10 日、リンパ球数、31%、
正常低値 20、
正常高値 45%
評価：正常
2015 年 3 月 12 日、リンパ球数、13%、
正常低値 20、
正常高値 45%
評価：正常未満
2015 年 3 月 12 日、マラリア抗体検査、検出せず、
2015 年 3 月 10 日、単球数、1%、
正常低値 0、
正常高値 1%
評価：正常
2015 年 3 月 12 日、単球数、1%、
正常低値 0、
正常高値 1%
評価：正常
2015 年 3 月 10 日、好中球数、63%、
正常低値 40、
正常高値 70%
評価：正常
この情報は本症例に追加された。

2015 年 4 月 14 日に追加報告が得られた：2015 年 3 月 19 日、以下の臨床検査値が得られた：好中球 70%、リンパ球 20%、単球 3%、好酸球 2%、好塩基球 0%、クレアチニン 0.78 mg/dL、ナトリウム 135 mmol/L、カリウム 4.2 mmol/L、クロール 95 mmol/L、総蛋白 8.31 g/dL、アルブミン 4.22 g/dL、グロブリン 4.09 g/dL、総ビリルビン 1.32 mg/dL、直接ビリルビン 0.45 mg/dL、間接ビリルビン 0.87 mg/dL、SGOT 29 U/L、SGPT 36 U/L、アルカリホスファターゼ 79 U/L、定期尿中赤血球

30～40、定期尿中膿球 4～5、定期尿中上皮細胞 1～2。治験治療は 2015 年 3 月 18 日に中断され、2015 年 3 月 20 日に再開された。以下の追加の治療薬が報告された：Meftal Spas、diclofenac 及び静脈内輸液。この情報は本症例に追加された。

実施医療機関－被験者番号：　037*
症例報告番号：2015-0163654（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-011
医師記載用語：ヘモグロビン減少（貧血）｛貧血｝

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0163654）は、GS-US-320-0110 試験「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」に参加した 4[redacted]歳のアジア人女性患者に関する報告である。医療関係者は本症例について事象「ヘモグロビン減少」を報告した。

病歴：報告なし

現病歴：B 型慢性肝炎

既往歴：報告なし

薬剤服用歴：報告なし

2014 年 11 月 8 日、B 型慢性肝炎感染の治療のため、患者は盲検治験薬の 1 剤形の 1 日 1 回経口投与を受けた。

併用薬には Folvite が含まれた。

2015 年 2 月 27 日、患者にヘモグロビン減少の事象が認められた（確認依頼中）。2015 年 4 月 23 日、患者は Week 24 の来院時に受診した。採血及びすべての手順を完了してから、治験薬が患者に支給された。当該来院に関する報告入手時点で、ヘモグロビン濃度は 6（基準範囲の記載なし）と極めて低かった。患者は 2015 年 6 月 16 日に輸血のため入院し、2015 年 6 月 17 日に退院した。合計 2 単位の輸血が行われた。

本報告時点で本事象は回復傾向にあった。

盲検治験薬は変更なく継続された。

治療薬には赤血球が含まれた。

治験担当医師は、ヘモグロビン減少の事象は入院を要したことから重篤であり、盲検治験薬又は治験手順と関連なしと評価した。他の因果関係として、併用薬の Folvite が報告された（説明を依頼済み）。

2015 年 7 月 15 日に初回報告が得られた。

2015 年 7 月 17 日に追加報告が得られた：新たな情報なし。

2015 年 8 月 13 日に追加報告が得られた：ヘモグロビン減少の事象（2015 年 2 月 27 日発現）は、ヘモグロビン減少（貧血）と訂正され、入院期間は 2015 年 6 月 16 日から 2015 年 6 月 17 日までであった。本事象は回復傾向にあり、盲検治験薬又は治験手順との関連はなかった。他の因果関係として、併用薬の Folvite が報告された。ヘモグロビン減少（貧血）の別の事象（2015 年 6 月 16 日発現）が報告され、入院期間は 2015 年 6 月 16 日から 2015 年 6 月 17 日までであった。本事象は未回復、盲検治験薬又は治験手順との関連はなかった。他の因果関係として、併用薬の Folvite（folic acid）が報告された。報告によると、Week 32 の臨床検査結果でヘモグロビン濃度が低かったことから、患者は輸血のため入院した（日付不明）。輸血後のヘモグロビン濃度は 9.5 g/dL であった。2015 年 7 月 18 日、Week 36 の来院後、ヘモグロビンは 7.8 g/dL と低値であった。施設は、「門脈圧亢進症を伴う慢性肝疾患（chronic liver disease）の症例である」と報告した。また、施設は、門脈圧亢進症自体が貧血を引き起こす可能性があることから、貧血は疾患経過のみに関連すると報告した。

2015 年 8 月 29 日に追加報告が得られた：照会に応じて、施設は以下の情報を提供した。貧血の事象が 1 件あったと報告されていたが、同日のその後、ヘモグロビン減少の事象は 2 件であったと訂正された。前述の門脈圧亢進症は本試験への組み入れ前に診断されていなかった。しかし、病歴として脾腫が記載された。患者が本試験を開始する前に貧血は認められていなかった。貧血の原因は、現在の病態である門脈圧亢進症を伴う B 型慢性肝炎（CHB）であった（脾腫は既往歴として記載）。Folvite（folic acid tablets）は誤って貧血の原因と報告されていた。Folic acid tablets は貧血に対して処方されていた。また、患者は 2015 年 6 月 16 日に全血 2 単位の輸血を受けた。輸血後、Week 32 時点では 9.5 g/dL であったことから、輸血後に貧血は改善した。ヘモグロビン値は以下のとおりであった（基準範囲の記載なし）：

2014 年 10 月 16 日：10.6 g/dL スクリーニング
2014 年 11 月 8 日：10.3 g/dL ベースライン
2015 年 4 月 23 日：9.3 g/dL Week 24
2015 年 5 月 21 日：6.7 g/dL Week 28
2015 年 6 月 5 日：6.1 g/dL 予定外来院
2015 年 6 月 18 日：9.5 g/dL Week 32
2015 年 7 月 16 日：7.8 g/dL Week 36

2015 年 9 月 3 日及び 2015 年 9 月 6 日に追加報告が得られた：施設は、ヘモグロビン減少は単独の重篤な有害事象であると説明した。しかし、確認のため、患者が輸血を受ける前に血液検査が 2 週間に 2 回行われた。そのため、2 件のヘモグロビン減少の事象が施設から報告された。本事象の発現日は 2015 年 6 月 16 日で、本事象は「最終来院まで継続」していた。

2015 年 9 月 28 日に施設から追加報告が得られた：ヘモグロビン減少（貧血）の事象の転帰は未回復と訂正された。盲検治験薬の最終投与日は 2015 年 8 月 17 日（事象発現後）と報告された。

2015 年 10 月 30 日に施設から追加報告が得られた：照会に応じて、Folvite は貧血の原因ではなく、盲検治験薬の最終投与日は 2015 年 8 月 17 日であったことが再度確認された。重要ではない追加報告と判断。

2015 年 11 月 3 日に施設から追加報告が得られた：Folvite（folic acid）はヘモグロビン減少（貧血）の事象の治療のために使用されたもので、2015 年 3 月 17 日に開始され、継続中であった。重要ではない追加報告と判断。

実施医療機関－被験者番号：　038*

症例報告番号：2015-0135628（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110

医師記載用語：急性感染性下痢症（Acute infectious diarrhoea）（水様のゆるい便［Watery loose motions］）

叙述：

本報告（製造者管理番号 2015-0135628）は、GS-US-320-0110 試験「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」に参加した 3[redacted] 歳のアジア人男性患者に関する報告である。報告者は本症例について事象「水様のゆるい便（watery loose motions）」を報告した。

病歴：

現病歴：B 型慢性肝炎、機能性消化不良

既往歴：報告なし

薬剤服用歴：報告なし

2014 年 2 月 24 日、患者は B 型慢性肝炎の治療のため、盲検下で治験薬 1 剤形の 1 日 1 回経口投与を受けた。患者は 2014 年 1 月 24 日に GS-US-320-0108 試験の治験実施計画書に従ってスクリーニングされ、B 型肝炎 e 抗原（HBeAg）の状態により本試験に切り替えられた。

併用薬には NEXPRO が含まれた。

2015 年 2 月 2 日の早朝 3:00 時頃、患者に水様便が発現した。同日の午前 10 時 30 分頃、患者は治験担当医師に電話をし、重度の腹痛を伴う水様便の現状を報告した。治験担当医師は患者に、Ridol 錠（loperamide 2 mg）、O2 カプセル（Ofloxacine 500 mg + Ornidazole 200 mg）、Nexpro 錠（esomeprazole 40 mg）を電解質サプリメントと共に摂取するよう助言した。2～3 時間後に治験実施施設から患者に連絡したところ、患者は症状が改善していないと報告した。午後 5 時 45 分、治験担当医師は患者に、再度 Ridol を服用し、状態が悪化するようであれば近くの病院を受診して治験実施施設に知らせるよう助言した。2015 年 2 月 3 日、患者は治験実施施設に電話をし、前日の夜に入院したと告げた。治験実施施設は患者の担当医に連絡し、輸液療法及び抗生剤、制酸剤、鎮痙剤投与などの治療について情報を得た。

投与薬剤は以下のとおり：CIPROFLOXACIN、METROGYL、DICYCLOMINE、RANITIDINE、NORMAL SALINE、RINGER LACTATE、DEXTROSE SALINE、RIDOL、OFLOXACIN＋ORNIDAZOLE。

関連する臨床検査／診断検査：報告なし

治験薬の投与は継続された。

転帰は持続中とされた水様のゆるい便（重篤―入院を要し、医学的に重要）に関する報告者の評価は以下のとおり：

報告者は、水様のゆるい便の事象は治験薬及び／又は治験手順と関連なしと評価した。

当社は、水様のゆるい便の事象は治験薬及び／又は治験手順と関連なしと評価した。報告者の意見では、他の要因として合併症が考えられた。

2015 年 2 月 3 日に初回報告が得られた。

削除の理由:2015-0135756 は､過去に登録された症例 2015-0135628 に不注意により登録された。重複症例である 2015-0135756 は削除する。（叙述及び配布コメントに記載）

2015 年 2 月 9 日から 2015 年 2 月 11 日にかけて、患者の主治医から追加報告が得られた：患者は地元の一次医療センターに 5 日間入院したが、改善が認められなかったため、治験担当医師は総合病院への転院を勧めた。2015 年 2 月 7 日、患者は総合病院に転院した。転院時、患者の全身状態は中等度、無熱でバイタルサインは脈拍 86 回／分、血圧 110/70 mmHg であった。身体所見は、急迫症状なし、腹部軟、肝臓／脾臓は触知せず、黄疸なし、蒼白なし、足に浮腫なし。患者は依然として日に 30～40 回の腹痛を伴う水様のゆるい便が 6 日間持続していた。2015 年 2 月 2 日以降の排尿頻度の低下及び体重減少、食欲減退が認められていたが、排尿痛や嘔吐は認められなかった。以下の検査を実施した：血液像：ヘモグロビン 13.9 gm/dL、血球容積（PCV）39.3%、赤血球 4,410,000/cumm、平均血球容積（MCV）89 fL、平均血球ヘモグロビン（MCH）31.5 pg、平均血球ヘモグロビン濃度（MCHC）35.4 gm/dL、血小板 1.66 lakhs/cumm、赤血球分布幅（RDW）15.6%、好中球 63%、リンパ球 30%、血中尿素 15.70 mg/dL、血清クレアチニン 0.8 mg/dL、血清ナトリウム 143 mmol/lit、血清カリウム 4 mmol/lit、血清総ビリルビン 1.3 mg/dL、血清直接ビリルビン 0.8 mg/dL、血清間接ビリルビン 0.5 mg/dL、血清 GOT 67 U/L、血清 GPT 97 U/L、アルカリホスファターゼ 90 U/L、血清総蛋白 7 gm/dL、血清アルブミン 3.9 gm/dL、血清グロブリン 3.1 gm/dL、プロトロンビン時間（PT）15.3 秒、国際標準比（INR）1.09（正常範囲の記載なし）。Pantocid、Ridol、Monocef、Metrogyl、DNS、Lactated Ringer による矯正療法を実施した。2015 年 2 月 8 日、患者の全身状態は中等度であった。患者は無熱で、血圧は 110/70 mmHg、脈拍 86／分であった。検査時、腹部は軟で急迫症状は認められなかった。Monocef、Metrogyl、Pantocid、Ridol を再投与した。2015 年 2 月 9 日の検査結果では、全身状態は中等度、無熱、血圧 110/80、脈拍 80／分、急迫症状は認められず、便の状態は柔らかい固形便であった。Monocef、Metrogyl、Pantocid による矯正療法を再実施した。2015 年 2 月 10 日、患者は良好な全身状態で退院した。体温は平熱で蒼白なし、黄疸なし、脈拍 80/分、血圧 120/80 mmHg、急迫症状なし、肝臓・脾臓は触知せず、血行動態的に安定し、便は正常であった。Monocef、Metrogyl、Pantocid による矯正療法を実施した。退院時、O2、Pantocid、Morease、Econorm が追加で処方された。退院時の最終診断は感染性下痢症で、回復日は 2015 年 2 月 10 日であった。この情報は症例に組み込まれた。

2015 年 2 月 11 日に主治医から追加報告が得られた：2014 年 2 月 4 日から 2015 年 2 月 10 日まで、患者は自己判断で治験薬の投与を中止した。治験担当医師は、2015 年 2 月 11 日から治験薬の投与を再開するよう患者に助言した。この情報は症例に組み込まれた。

2015 年 2 月 24 日に追加報告が得られた：基本的な血液検査（全血算、肝機能検査）を実施したところ、結果は正常範囲内であった。検査値はすでに報告されている。患者にはすでに抗生剤が投与されていたため、便培養は提出されなかった。報告者によると、感染性下痢症は発現した国内においてごく一般的であるため、多くの場合、培養報告は入手されない。この情報は症例に組み込まれた。

実施医療機関－被験者番号：　039*
症例報告番号：2015-0177193（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：肛門周囲膿瘍

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0177193）は、GS-US-320-0110 試験「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」に参加した 5[redacted]歳のアジア人男性患者に関する報告である。治験担当医師は本症例について事象「肛門周囲膿瘍」を報告した。

病歴：現病歴：B 型慢性肝炎、胆石、2 型糖尿病、心臓動脈疾患、高血圧、脂肪肝、肝病変、大腸ポリープ。

既往歴：ヘリコバクター性胃炎、食道カンジダ症、肛門膿瘍

薬剤服用歴：報告なし

2014 年 11 月 12 日、患者は B 型慢性肝炎感染の治療のため、二重盲検下で 1 剤形の 1 日 1 回経口投与による治験治療を受けた。

併用薬は LISINOPRIL、GLICLAZIDE、ASPIRIN、GLYCERYL TRINITRATE、BETALOC、PANTOLOC、METFORMIN、SIMVASTATIN であった。

2015 年 10 月 12 日、患者は 2 日間にわたる肛門周囲の腫脹及び疼痛を伴う膿瘍がにより入院した。本事象は継続中／未回復と報告された。

関連する臨床検査／診断検査結果は提供されなかった。

二重盲検治験薬に対して処置は取られなかった。

治験担当医師は、本事象は入院を要したことから重篤とし、二重盲検治験薬と関連なしと評価した。他の因果関係は不明であり、「後日報告する」と報告された。

2015 年 10 月 13 日に初回報告が得られた。

2015 年 11 月 4 日に治験実施施設から追加報告が得られ、さらに別の追加報告が同日得られたため、一緒に処理された。治験担当医師によって併用薬に augmentin が追加された。2015 年 10 月

14 日、切開術及びドレナージを実施した。2015 年 10 月 15 日、患者は退院した。肛門周囲膿瘍の事象は 2015 年 10 月 15 日に回復した。

実施医療機関－被験者番号：　040*
症例報告番号：2015-0154105（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：慢性気管支炎の悪化（Chronic bronchitis worsening）

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0154105）は、GS-US-320-0110 試験「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」に参加した 5[redacted]歳の男性患者に関する臨床試験報告である。本症例について事象「慢性気管支炎の悪化（Chronic bronchitis worsening）」が報告された。

病歴：肺炎、刺青、ヘルニア根治術、裂肛の手術、木からの転落による外傷、慢性気管支炎。

併用薬の記載はなかった。

2014 年 10 月 31 日、B 型肝炎の治療のため、患者は 1 剤形の 1 日 1 回経口投与により盲検下の治験治療を開始した。

2015 年 4 月 27 日、患者は喀血し始めた。

2015 年 4 月 28 日、患者は入院した。入院時に気管支鏡検査、食道胃内視鏡検査、X 線を実施したが、出血部位は確認できなかった。

2015 年 4 月 30 日、慢性気管支炎の悪化（Chronic bronchitis worsening）と診断され、患者は退院した。

本事象による治験薬投与に対する処置は取られなかった。

本事象の転帰は回復と報告された。

医師は、本事象は重篤（入院を要する）であり、治験薬投与又は治験手順と関連なしと評価した。

それ以上の情報は提供されなかった。

2015 年 5 月 18 日に初回報告が得られた。

実施医療機関－被験者番号：　041*
症例報告番号：2015-0154575（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：肺炎

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0154575）は、GS-US-320-0110 試験「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」（進行中）に参加した 6[redacted] 歳のアジア人女性患者に関する報告である。治験担当医師は本症例について事象「肺炎」を報告した。

病歴：
現病歴：B 型慢性肝炎、高血圧、慢性気管支炎、脳動脈硬化症、関節リウマチ、骨粗鬆症、タバコ使用者。
既往歴：報告なし
薬剤服用歴：報告なし

2014 年 4 月 17 日、B 型慢性肝炎感染の治療のため、患者は盲検下で治験薬の 1 剤形の 1 日 1 回経口投与を受けた。

併用薬は torvacard、phyiotens、isoptin retard、noliprel、calcemin advance であった。

2015 年 5 月 11 日、患者は咳嗽のため 2015 年 5 月 20 日に治験施設に来院できないと治験分担医師に伝えた。2015 年 5 月 19 日に肺炎が発現し、患者は同日入院した。それ以上の詳細情報は提供されなかった。本事象は持続中であり、患者は依然として入院中であった。

盲検治験薬は変更なく、継続された。

治験担当医師は、入院を要したことから本事象は重篤であり、盲検治験薬又は手順と関連なしと評価した。治験担当医師の意見では、他の考えられる要因として合併症が挙げられた。

2015 年 5 月 20 日に初回報告が得られた。

2015 年 6 月 16 日に治験担当医師から追加報告が得られた：臨床検査値及び診断結果、事象終了日、事象の転帰、退院日、退院時の診断に関連する情報が提供された。

2015 年 5 月 19 日に実施した検査の結果、白血球数は 14.7×10^{9}/L、好中球絶対数は 12.495×10^{9}/L であった。2015 年 5 月 25 日、胸腔の多旋コンピュータ断層撮影（CT）を実施したところ、左肺

の下葉肺底区に炎症性変化が認められた。両側胸水症。心膜水腫。慢性閉塞性肺疾患（COPD）。大動脈及び冠動脈のアテローム性動脈硬化。治療後、患者の状態は改善した。2015 年 6 月 5 日に実施したフォローアップ検査の結果、白血球は 6.2×10^{9}/L、分葉核好中球は 52.5%であった。

2015 年 6 月 8 日、肺炎の事象は回復したと判断された。翌日の 2015 年 6 月 9 日、患者は退院した。退院時の診断は、左肺下葉の市中肺炎及び慢性閉塞性肺疾患の再燃であった。

実施医療機関－被験者番号：　041*
症例報告番号：2015-0166000（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：失神

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0166000）は、GS-US-320-0110 試験「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」に参加した 6[redacted] 歳のアジア人女性患者に関する報告である。治験担当医師は本症例について事象「失神」を報告した。

病歴：報告なし

現病歴：B 型慢性肝炎、動脈性高血圧、慢性気管支炎、脳動脈硬化症、関節リウマチ、骨粗鬆症、タバコ使用者、肺炎、動脈硬化症、呼吸困難。

既往歴：報告なし

薬剤服用歴：報告なし

2014 年 4 月 17 日、B 型慢性肝炎感染の治療のため、患者は盲検下で治験薬の 1 剤形の 1 日 1 回経口投与を受けた。

併用薬は KETOROL、TORVACARD、MEXIDOL、BERODUAL, LASOLVAN、AMBROBENE、ENTEROL、PHYSIOTENS、ISOPTIN PRESS、NOLIPREL、ALPHA D3、CALCEMIN ADVANCE、CEFTRIAXONE、TAVANIC、HEPARIN であった。

2015 年 6 月 16 日、失神の事象が発現した。患者は、プライマリ・ヘルスケア施設で失神を発現した。患者は救急車で病院に搬送され、集中治療室に入室した。入手可能な記録によると、プライマリ・ヘルスケア施設での一次診断時、患者の血圧は 90/60 mmHg であった。患者はこの検査値を否定し、収縮期血圧は 50、拡張期血圧は不明であったと主張した。入院時、不安定狭心症を裏付けるデータはなかった。心電図（ECG）は正常で、結果は以下のとおりであった：洞調律は 75 回/分、電気軸は左軸に偏位。クレアチニンホスホキナーゼ（CPK）及びトロポニンは正常であった。治療薬には aspirin 100 mg/日が含まれた。Simvastatin の投与は継続された（過去に開始された薬剤）。治験薬は変更なく継続された。患者は 2015 年 6 月 17 日に退院し、本事象は同日回復した。

関連する臨床検査値／診断検査（基準範囲の記載なし）：

2015 年 6 月 16 日、血中クレアチンホスホキナーゼ、45 IU/L
2015 年 6 月 16 日、血中クレアチンホスホキナーゼ MB、15.0 IU/L
2015 年 6 月 16 日、血中クレアチニン、97 μmol/L
2015 年 6 月 16 日、血中ブドウ糖、5.55 mmol/L
2015 年 6 月 16 日、血中尿素、6.5 mmol/L
2015 年 6 月 16 日、ヘモグロビン、147 g/L
2015 年 6 月 16 日、血小板、233×10^{9}/L
2015 年 6 月 16 日、赤血球数、4.19×10^{12}/L
2015 年 6 月 16 日、トロポニン I、0 IU/L
2015 年 6 月 16 日、白血球数、10.5×10^{9}/L
2015 年 6 月 17 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ、30 IU/L
2015 年 6 月 17 日、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、34 IU/L
2015 年 6 月 17 日、血中コレステロール、4.63 mmol/L
2015 年 6 月 17 日、血中クレアチンホスホキナーゼ、18 IU/L
2015 年 6 月 17 日、血中クレアチンホスホキナーゼ MB、0.8 IU/L
2015 年 6 月 17 日、血中乳酸脱水素酵素、270.8 IU/L
2015 年 6 月 17 日、ヘモグロビン、138 g/L
2015 年 6 月 17 日、赤血球数、4.19×10^{12}/L
2015 年 6 月 17 日、トロポニン I、0 IU/L

治験担当医師は、入院を要したことから本事象は重篤であり、盲検治験薬又は治験手順と関連なしと評価した。他の因果関係として、併発症が報告された。

2015 年 7 月 31 日に初回報告が得られた。

2015 年 8 月 17 日に追加報告が得られた：照会に対して、患者に頸部脊椎症や心不整脈に関する病歴はなく、過去に失神が発現したこともなかったことが報告された。患者には既往疾患として（既に報告されているとおり）動脈性高血圧があったが、高血圧治療に報告すべき追加調整はなかった。治験実施施設から、脳動脈硬化症の既往及び血圧の記録に関する詳細の要求があった。

2015 年 9 月 19 日に追加報告が得られた：照会に対して、投与が実際に継続されたのは既に開始されていた Torvacard（atorvastatin）であり、Simvastatin は併用薬ではないという情報が提供された。

実施医療機関－被験者番号：　042*
症例報告番号：2014-0122610（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：脳底動脈閉塞

叙述：
B 型肝炎ウイルスエンベロープ抗原（HBeAg）陽性 B 型慢性肝炎を有する 3[redacted] 歳のアジア人男性は、GS-US-320-0110 試験「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」に組み入れられ、2014 年 4 月 17 日に 1 剤形の 1 日 1 回経口投与により盲検下の治験治療を開始した。

併用薬は lafutidine、ECABET sodium 1 g/1.5 g、Amoxicillin Hydrate、lansoprazole、clarithromycin、garlic oil、biphenyl-dimethyl dicarboxylate、Ursodeoxycholic acid、teprenone であった。

患者の重大な病歴には以下が含まれた：B 型肝炎ウイルスエンベロープ抗原（HBeAg）陽性の B 型慢性肝炎、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、逆流性食道炎、慢性萎縮性胃炎、純粋な脂質異常症、右足首果部骨折、右脛骨遠位端からのネジ抜去、ヘリコバクター・ピロリ陽性、門脈線維症、B 型ウイルス肝炎。

2014 年 11 月 9 日、患者は過剰なアルコールを摂取した。

2014 年 11 月 10 日、患者は通常どおりの生活に戻った。

2014 年 11 月 11 日、患者は突然四肢の脱力を感じた（「高齢者並みの四肢の力」）。患者は保護者の助けを借りて救急処置室に来院し、入院した。入院時、血圧は 140/80 mmHg、心拍数は 77 回/分、呼吸数は 20 回/分、体温は 36.7℃であった。脳梗塞と診断され、CT 血管造影では脳底動脈の閉塞が認められた。血栓除去術が施行され、aspirin、atorvastatin calcium、citicoline、teprenone が投与された。

2014 年 11 月 12 日、経過観察として脳のコンピュータ断層撮影を実施したところ、新規の梗塞は認められなかった。心エコー検査では同心性左室肥大が確認され、報告によると心尖部肥大型心筋症の疑いが示唆された。24 時間ホルター心電図ではまれな心房性期外収縮（APC）が認められた。患者は bisoprolol hemifumarate による治療を受けた。

2014 年 11 月 17 日、clopidogrel bisulfate がレジメンに追加された。

2014 年 11 月 18 日、経食道心エコー検査の結果、卵円孔開存は陰性であった。

2014 年 11 月 20 日、患者は退院した。

退院時、脳梗塞の事象は軽快と報告された。

盲検治験薬投与は 2014 年 11 月 9 日に中止された。

治験担当医師は、（入院を要したことから）本事象は重篤であり、盲検治験薬又は治験手順と関連なしと評価した。他の因果関係として、「その他：過度の飲酒」が報告された。

2014 年 11 月 12 日に初回報告が得られた。

2014 年 12 月 1 日に追加報告が得られた：本事象の臨床経過、追加の臨床検査結果、並びに入院中の治療及び退院情報が提供された。この情報は症例に追加された。

2015 年 2 月 25 日に追加報告が得られた：盲検治験薬投与は 2014 年 11 月 11 日に中止された。本事象名は脳底動脈閉塞（前報では脳梗塞）に変更された。他の因果関係として、「その他：過度の飲酒」が報告された。この情報は症例に組み込まれた。

2015 年 4 月 10 日に文書が得られた：新たな情報なし。

2015 年 4 月 13 日に追加報告が得られた：

2014 年 11 月 13 日、患者は治験薬の最終投与を受けた。

その他の併用薬には、Lidocaine、Cefazoline sodium、Aspirin、atorvastatin calcium、bisoprolol hemifumarate、clopidogrel bisulfate があった。

関連する臨床検査値／検査結果：
2014 年 11 月 11 日、アルコール（エタノール）、7.9 mg/dL
基準範囲：0～5 mg/dL
2014 年 11 月 11 日、血圧、140/80 mmHg
基準範囲の記載なし
2014 年 11 月 11 日、体温、36.7℃
基準範囲の記載なし
2014 年 11 月 11 日、高感度 CRP、2.7 mg/L
基準範囲：0～1 mg/L
2014 年 11 月 11 日、心拍数、77 回/分。
基準範囲の記載なし

2014 年 11 月 11 日、呼吸数、20 回/分。
基準範囲の記載なし
2014 年 11 月 12 日、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）、302 IU/L
基準範囲：0～190 IU/L
2014 年 11 月 12 日、高感度 CRP、3.18 mg/L
基準範囲：0～1 mg/L

その他の治療薬には、Lorazepam、Ateplase、Pethidine HCl、Tramadol、Thiamin HCl、Nicardipine HCl、Dexmedetomidine hydrochloride、Heparin sodium、Magnesium Sulfate が含まれた。

患者は神経学的に安定した状態であったと報告された。

他の因果関係は「その他：過度の飲酒及びストレスの多い労働環境」に変更された。

この情報は症例に組み込まれた。

2015 年 4 月 22 日、本症例に訂正がなされた：併用薬「Cefazoline Sodium」は「Cefazolin Sodium」に再コード化された。製品の適応症及びヘリコバクター・ピロリ陽性の合併症は「ヘリコバクター・ピロリ陽性」の LLT に再コード化された（前報では「ヘリコバクター・ピロリ感染」）。「右脛骨遠位端からのネジ抜去」の既往は「骨手術」の LLT に再コード化された（前報では「治療手技」）。アルコール（エタノール）の検査値は「エタノール」の LLT に再コード化された（前報では「血中アルコール増加」の LLT）。既存の受信日付には変更なし。症例の修正は報告に際して重要ではなかった。

2015 年 10 月 11 日に PRA から追加報告が得られた：被験者は今年に治験薬の服用を中止し、治験を早期中止したことが確認された。本症例に関してこれ以上の情報は得られないと報告された。この情報は症例に組み込まれた。

実施医療機関－被験者番号：　043*
症例報告番号：2015-0163025（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：回転性めまい

叙述：
2015 年 7 月 1 日 13:00 頃、被験者は日向で作業をしていた。暑い天気のため、被験者は頭から冷水を浴びて作業を続けたところ、15 分後にめまいがし始めた。その日は自宅で安静にしていたが、めまいが持続したため、別の日（2015 年 7 月 2 日）に神経科クリニックを受診した。「回転性めまい」の診断で医師は被験者を入院させ、BETASERC 及び DRAMAMIN を処方した。被験者は 2015 年 7 月 8 日に退院した。めまいが持続していたため、神経科医は処方薬をさらに 2 週間継続するよう指示した。この期間中も治験薬は継続された。

2015 年 7 月 9 日に初回報告が得られた。

2015 年 7 月 15 日に症例は修正された。叙述はギリアド社の薬剤安全性フォーマットに変更された。既存の受信日付には変更なし。症例の修正は報告に際して重要であった。

治験の標題: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

本報告（製造者管理番号 2015-0163025）は、7340 試験に参加した 6[redacted] 歳の白人男性患者に関する報告である。治験担当医師は本症例について次の事象「回転性めまい」と報告した。

病歴：
現病歴：浮動性めまい

2014 年 8 月 6 日、適応症不明の薬剤使用による治療のため、患者は TAF 25 mg 又はプラセボ 1 錠の 1 日 1 回経口投与を受けた。

併用薬は Betaserc 及び Dramamin であった。

2015 年 7 月 1 日 13:00 頃、被験者は日向で作業をしていた。暑い天気のため、被験者は頭から冷水を浴びて作業を続けた。15 分後、被験者はめまいを感じ始めた。その日は自宅で安静にしたが、めまいは持続した。翌日、被験者は神経科クリニックを受診した。回転性めまいの診断で医師は被験者を入院させ、Betaserc 及び Dramamin を処方した。被験者は 2015 年 7 月 8 日に退院した。めまいが持続していたため、神経科医は上記薬剤をさらに 2 週間分処方した。

回転性めまいのために治験薬に対して取られた処置はなかった。

治験担当医師は、TAF／プラセボと回転性めまいの因果関係は関連なしと評価した。

2015 年 7 月 9 日に初回報告が得られた。

2015 年 10 月 19 日に治験実施施設から追加報告が得られた：2015 年 8 月 27 日、回転性めまいの転帰は回復に修正された。

本症例は、GS-US-320-0110 試験「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」からの報告である。現病歴には B 型慢性肝炎感染も含まれており、B 型慢性肝炎感染の治療のため、患者は盲検下で治験薬の投与を受けた。治験担当医師は、入院を要したことから本事象は重篤であり、盲検治験薬又は治験手順と関連なしと評価した。他の因果関係として、併発症及び併用薬の Betaserc 及び Dramamin が報告された（説明を依頼済み）。

2015 年 11 月 17 日に治験実施施設から追加報告が得られた：新たな情報なし。

2015 年 11 月 18 日に治験実施施設から追加報告が得られた：治験実施施設は、本事象の他の原因は併発症であり、併用薬の Betaserc 及び Dramamin とは関連がないことを明確にした。Betaserc 及び Dramamin は本事象の治療のため投与されたことが明らかになった。上記薬剤は 2 週間投与され、両薬剤とも最終投与日は 2015 年 7 月 16 日であった。本事象の発現日は 2015 年 7 月 1 日で、患者の入院日は 2015 年 7 月 2 日であったことが報告された。

実施医療機関－被験者番号：　044*
症例報告番号：2014-0120809（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：狭心症

叙述：
B 型慢性肝炎を有する 5[redacted] 歳のアジア人男性が、GS-US-320-0110 試験「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」に組み入れられ、2014 年 10 月 14 日に 1 剤形の 1 日 1 回経口投与により盲検下の治験治療を開始した。

併用薬は nitroglycerin（2014 年 10 月 17 日に開始）であった。既往歴は以下のとおり：B 型慢性肝炎及び狭心症。2014 年 10 月 11 日測定のベースラインの臨床検査値は以下のとおり：コレステロール 4.74 mmol/L（基準範囲：4.40～7.53）、HDL コレステロール 1.51 mmol/L（基準範囲：0.72～1.84）、LDL 3.21 mmol/L（基準範囲：2.28～5.25）、トリグリセリド 1.00 mmol/L（基準範囲：0.65～3.61）。

2014 年 10 月 24 日、治験薬の投与中に狭心症が発現した。Nicorandil 及び aspirin による治療を開始した。

2014 年 10 月 29 日、患者は入院した。同日、冠動脈血管造影及び左室造影（LV）を実施したところ、冠動脈バイパス術（CABG）が推奨された。患者は同日退院した。

2014 年 11 月 9 日、患者は精密検査のため入院した。

2014 年 11 月 12 日、患者は退院した。

報告によると、患者は 2014 年 11 月 16 日に入院し、CABG を受ける予定であった。

盲検治験薬による治療に変更はなかった。狭心症の転帰は継続中と報告された。

治験担当医師は、（入院を要したことから）本事象は重篤であり、治験薬と関連なしと評価した。他の因果関係として、既往症が提供された。

それ以上の情報は提供されなかった。

2014 年 10 月 29 日に初回報告が得られた。

2014 年 11 月 14 日に追加報告が得られた：ベースラインの臨床検査結果及び入院日が提供された。この情報は症例に追加された。

2015 年 2 月 26 日に治験担当医師から追加報告が得られた：照会に対して、スクリーニング心電図（EKG）、事象の概要、心臓専門医による診察、他院への転院、手術、事象の終了日及び転帰、退院日に関する情報が提供された。

スクリーニング時の EKG 評価で、狭心症が認められた。

2014 年 10 月 29 日、患者は冠動脈血管造影（CAG）のため入院したが、心臓専門医は CAG の実施は不可能であると判断し、代わりに冠動脈バイパス術（CABG）を推奨した。本人の希望により、患者は 2014 年 11 月 9 日から 2014 年 11 月 12 日までの期間、精密検査のため他院に転院した。患者は 2014 年 11 月 16 日に再入院し、翌日の 2014 年 11 月 17 日に CABG を受けた。2014 年 11 月 25 日、狭心症の事象は回復したと判断された。2014 年 12 月 3 日、患者は退院した。

実施医療機関－被験者番号：　045*
症例報告番号：2015-0167408（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：右手第 5 中手骨骨折（外傷性）（Right 5th metacarpal bone fracture［traumatic］）

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0167408）は、GS-US-320-0110 試験「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」に参加した 3[redacted] 歳の男性患者に関する臨床試験報告である。本症例について事象「右手第 5 中手骨骨折（Right 5th metacarpal bone fracture）」が報告された。

病歴には脂肪肝が含まれた。

併用薬の記載はなかった。

2014 年 5 月 20 日、B 型慢性肝炎の治療のため、患者は 1 剤形の 1 日 1 回経口投与により盲検下の治験治療を開始した。

2015 年 7 月 17 日、患者は転倒し、第 5 中手骨を骨折し、3 週間のギプス処置が必要となった。

2015 年 8 月 7 日、骨折の悪化のため、外科手術を受けた。

本事象により治験薬投与に対する処置は取られなかった。

本事象の転帰は不明であった。

医師は、本事象は重篤（入院を要するもの）であり、治験薬投与又は治験手順と関連なしと評価した。他の因果関係として、「その他：事故」が報告された。

それ以上の情報は提供されなかった。

2015 年 8 月 10 日に初回報告が得られた。

2015 年 8 月 18 日に追加報告が得られた:本事象は 2015 年 8 月 8 日に回復し、患者は退院した。この情報は症例に組み込まれた。

2015 年 8 月 21 日に追加報告が得られた:事象名は右手第 5 中手骨骨折（Right 5th metacarpal bone fracture）に変更された。この情報は症例に組み込まれた。

2015 年 9 月 8 日に追加報告が得られた：右手第 5 中手骨の骨折は、駐車場で転倒した際に生じた。患者の X 線画像に関する情報は入手次第提供される。この情報は症例に組み込まれた。

2015 年 9 月 16 日に治験実施施設から追加報告が得られた：報告時、併用薬はなかった。新たな症状や新たに診断された疾患（内分泌系、甲状腺、副甲状腺、クッシング病、ビタミン D 欠乏など）はなかった。本事象の発現時、内分泌機能検査は実施されなかった。現在、患者の飲酒量は 1 日 3 単位未満、喫煙量は 1 日 1/3 箱ほどである。この情報は症例に組み込まれた。

2015 年 10 月 5 日に治験実施施設から追加報告が得られた：2015 年 7 月 21 日に X 線検査を実施したところ、右手第 5 中手骨骨折が認められた。2015 年 8 月 7 日に X 線検査を再実施したところ、前回と比較して変化は見られなかった。2015 年 9 月 7 日、抜釘手術を行った。手術は成功し、術後経過は良好であった。本事象は治験薬投与と関連なしと確認された。本事象の転帰は軽快であった。この情報は症例に組み込まれた。

2015 年 10 月 7 日に治験実施施設から文書を受領した：新たな情報なし。

2015 年 10 月 29 日に追加報告が得られた：事象名は右手第 5 中手骨骨折（外傷性）（Right 5th metacarpal bone fracture［traumatic］）に変更された。報告により、2015 年 8 月 7 日に X 線検査を実施し、前回と比較して変化がみられなかったため、骨折修復術のために患者は同日入院したことが確認された。2015 年 8 月 8 日、患者は退院した。既報のとおり、2015 年 9 月 7 日に抜釘手術を実施した。同日、本事象は回復したと判断された。本事象は重篤（入院を要するもの）であり、治験薬投与と関連なしと評価された。この情報は症例に組み込まれた。

2015 年 11 月 11 日、2015 年 11 月 12 日、2015 年 11 月 13 日に文書を受領した：報告により、本事象は 2015 年 7 月 17 日に患者が駐車場で転倒した後に発現したことが確認された。また、報告により、2015 年 8 月 6 日（2015 年 8 月 7 日から修正）に X 線追跡検査を実施したところ「前回と比較して右手第 5 中手骨骨折に特に変化がみられなかった」ことも確認された。新たな情報なし。

実施医療機関－被験者番号：　046*
症例報告番号：2015-0178855（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：（外傷による）頚椎圧迫骨折（C spine compression fracture［from Trauma］）

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0178855）は、GS-US-320-0110 試験「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」に参加した 7[redacted]歳のアジア人男性患者に関する報告である。治験担当医師は本症例について事象「（外傷による）頚椎圧迫骨折」を報告した。

病歴：
現病歴：B 型慢性肝炎、甲状腺新生物、肺腫瘤、気管支拡張症、結核、腎結石症、骨粗鬆症。
既往歴：腸管穿孔及び上肢骨折。
薬剤服用歴：報告なし

2014 年 7 月 21 日、B 型慢性肝炎の治療のため、患者は盲検下のテノホビル アラフェナミド又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の 1 剤形の 1 日 1 回経口投与を開始した。

併用薬には Dicamax D Plus が含まれた。

2015 年 10 月 20 日、患者は高所（約 3 m）から転落した。患者は近医に入院し、検査の結果 C11 及び C12 の脊椎圧迫骨折が認められた。既往歴には骨粗鬆症があった。治療には絶対安静を要した。治験担当医師は、報告時には十分な臨床情報は得られていないと報告した。治験担当医師は、医療情報の詳細及び治療計画に関する情報を患者に求めた。

関連する臨床検査／診断検査は報告されていない。

報告時、重篤な事象（入院を要し、医学的に重要）である（外傷による）頚椎圧迫骨折の転帰は、継続中であった。

盲検治験薬に対して処置は取られなかった。

治験担当医師は、（外傷による）頚椎圧迫骨折は盲検治験薬と関連なしと評価した。他の因果関係として、「その他：外傷」が報告された。

2015 年 10 月 22 日に初回報告が得られた。

2015 年 11 月 9 日に症例は修正された:「(外傷による) 頚椎圧迫骨折 (C spine compression fracture［from Trauma］)」の事象名は、「頚椎骨折」から「脊椎圧迫骨折」の LLT に再コード化された。

治験担当医師からの追加報告が、2015 年 11 月 8 日（システム上、最後にロックされたバージョン前の日付を入力できないため、一般タブには 2015 年 11 月 9 日と入力された）及び 2015 年 11 月 11 日にが得られた（一緒に処理された）:

治験担当医師は、患者には B 型肝炎の治療歴がなかったと報告した。

治験担当医師は、患者は建設現場の作業員であり、1 階での作業中に誤って地階へ転落し、その際に骨折が生じたと報告した。

治験担当医師は、（外傷による）頚椎圧迫骨折は外傷と関連があることを確認した。

治験担当医師は、本事象は患者が転落した際の外傷と主に関連があると報告したが、患者には 2014 年 7 月 9 日に診断された骨粗鬆症の既往という骨折の危険因子があった。

治験担当医師は、患者に X 線検査報告書及び整形外科医からの診断報告書を提供するよう求めたが、患者は絶対安静の状態にあるため、現時点ではこれらは得られていない。

実施医療機関－被験者番号：　047*
症例報告番号：2015-0176477（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：右肘靭帯断裂（Right elbow ligament rupture）｛靭帯断裂｝

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0176477）は、GS-US-320-0110 試験「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」に参加した 3[redacted] 歳のアジア人男性患者に関する臨床試験報告である。本症例について事象「右肘靭帯断裂（Right elbow ligamint rupture）」が報告された。

病歴には転倒があった。

併用薬の報告はなかった。

2014 年 12 月 4 日、B 型慢性肝炎の治療のため、患者は 1 剤形の 1 日 1 回経口投与により盲検下の治験治療を開始した。

2015 年 9 月 26 日、患者は転倒し、肘を負傷した。

2015 年 10 月 1 日、患者は地元のクリニックで診察を受け、その際に右肘の靭帯が断裂していることが明らかになった。患者は同日入院した。

2015 年 10 月 2 日、靭帯再建術が実施された。

2015 年 10 月 5 日、尺骨神経移行術が実施され、患者の右肘にギプスがはめられた。患者の状態は改善傾向にあった。

2015 年 10 月 9 日、患者の Week 44 の治験来院日に、治験実施施設は本事象を認識した。

本事象により治験治療に対する処置は取られなかった。

本事象の転帰は継続中と報告された。

治験担当医師は、本事象は重篤（入院を要するもの）であり、治験治療又は治験手順と関連なしと評価した。他の因果関係として、「その他：外傷性事故」が報告された。

それ以上の情報は提供されなかった。

2015 年 10 月 7 日に初回報告が得られた。

2015 年 11 月 1 日に治験実施施設から追加報告が得られた：2015 年 9 月 29 日、磁気共鳴画像法（MRI）を実施したところ、内側側副靭帯の断裂が認められた。既に報告されているように、患者は 2015 年 10 月 1 日に入院し、断裂した右肘靭帯を再建するための 2 つの異なる処置（2015 年 10 月 2 日及び 2015 年 10 月 5 日）を受けた。2015 年 10 月 22 日、患者は退院した。2015 年 10 月 27 日、患者は Week 48 の治験来院を行った。患者は右肘の装具の着用を継続中で、さらに 6～8 週間装着するとのことであった。本報告の時点で本事象は継続中であった。治験担当医師は、本事象は治験薬投与又は治験手順と関連がないことを確認した。この情報は症例に組み込まれた。

2015 年 11 月 11 日に治験実施施設から追加報告が得られた：報告書には、治験担当医師が重篤な事象である転倒を記載した追加報告書を提出する旨が示されていた。転倒に関連する神経精神学的症状は認められていない。この情報は症例に組み込まれた。

実施医療機関－被験者番号：　048*

症例報告番号：2015-0156514（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110

医師記載用語：人工妊娠中絶（Elective abortion）、妊娠時の薬物曝露（Drug exposure during pregnancy）、TAF と TDF を比較する二重盲検下における過量投与（Overdose on double blinded study drug TAF vs TDF）

叙述：

本報告（製造者管理番号 2015-0156514）は、GS-US-320-0110 試験「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」に参加した 4[redacted]歳のアジア人女性患者に関する報告である。治験担当医師は本症例について事象「妊娠」、「TAF と TDF を比較する二重盲検下における過量投与（Overdose on double blinded study drug TAF vs TDF）」を報告した。

病歴：現病歴：B 型慢性肝炎、アルコール摂取、肝障害、頭痛、筋骨格硬直、末梢腫脹、アレルギー性鼻炎。既往歴：経妊婦、経産婦

薬剤服用歴：報告なし

2014 年 6 月 16 日から 2015 年 6 月 1 日まで、患者は B 型慢性肝炎感染の治療のため、二重盲検下で 1 剤形の 1 日 1 回経口投与により治験治療を受けた。

併用薬は LOXOPROFEN、RABEPRAZOLE、FEXOFENADINE、POLAPREZINC、FUROSEMIDE であった。

2015 年 3 月（日付不明）、二重盲検治験薬の投与中に患者は妊娠した。患者の最終月経日は 2015 年 3 月（日付不明）であった。分娩予定日は 2015 年 10 月（日付不明）であった。2015 年 5 月 14 日、HBV DNA 量は 29 IU/mL 未満（正常値の記載なし）であった。出生前検診が実施されたかどうかは不明であった。

2015 年 5 月 14 日、Week 48 の治験来院時、TAF／プラセボ及び TDF／プラセボの治験薬が 2 瓶処方された。これらの瓶は、患者が 2015 年 6 月 1 日に治験の早期中止のため治験実施施設を訪問した際、返却された。治験コーディネーターと薬剤師は返却された瓶の中に入っていた錠剤の数を数え、各瓶の錠剤が 1 錠ずつ足りないことを確認した。患者によると、誤って錠剤を 1 日 2 回摂取した可能性があるとのことであった。過量投与が発現していたと判断された。過量投与による副作用は発現しなかった。

二重盲検治験薬に対して取られた処置は該当なし。

妊娠の転帰はまだ確定していない。過量投与の転帰は不明であった。

本症例は非重篤であると判断された。

2015 年 6 月 1 日に初回報告が得られた。

2015 年 6 月 8 日及び 2015 年 6 月 9 日に追加報告が得られた。医師は、2015 年 6 月 10 日に患者が非医学的かつ個人的な理由により他院にて中絶を「受ける予定」であるとの知らせを受けた。患者の次回の治験来院日は 2015 年 9 月 2 日の予定であった。治験実施施設では、2015 年 9 月 2 日に患者から情報を得た後、妊娠転帰報告書を提出する予定である。本症例に新たな情報は追加されていない。

2015 年 8 月 18 日に医師から追加報告が得られた。妊娠の転帰を入手した。
2015 年 6 月 1 日、治験実施施設は患者が妊娠しているとの通知を受け、治験薬の投与は中止された。
2015 年 6 月 2 日、市販の B 型肝炎薬（詳細不明）の投与が開始された。
2015 年 7 月 27 日、患者は他院にて羊水穿刺を受けた。
2015 年 8 月 8 日、羊水穿刺の結果、染色体異常（21 トリソミー）が判明した。（ギリアド社 MCN 2015-0168952 にて重篤な有害事象と報告された。）
2015 年 8 月 10 日、患者は人工妊娠中絶のため入院した。
2015 年 8 月 12 日、患者は退院した。
2015 年 8 月 17 日、治験実施施設は、胎児の染色体異常及び人工妊娠中絶について患者から知らせを受けた。
2015 年 4 月 18 日、治験担当医師は、人工妊娠中絶が医学的理由によるものであったと判断し、治験実施計画書に従って重篤な有害事象として報告した。
治験担当医師によると、胎児の染色体異常である 21 トリソミーは妊娠の年齢が高くなるに従い多く認められ、また患者は 4[redacted]歳であった。したがって、治験担当医師は、この重篤な有害事象は治験薬又は治験手順と関連はなく、母体の年齢に関連している可能性が高いと判断した。
妊娠の転帰は 2015 年 8 月 10 日に回復したと報告された。2015 年 8 月 10 日に人工流産が実施された。

本症例は、胎児の症例 2015-0168952 に伴う症例報告である。

2015 年 9 月 14 日に追加報告が得られた。人工流産の実施日は 2015 年 8 月 12 日と報告された（前報では 2015 年 8 月 10 日と報告されていた）。妊娠の転帰は 2015 年 8 月 12 日に回復した（前報では 2015 年 8 月 10 日と報告されていた）。

2015 年 11 月 9 日に治験実施施設から追加報告が得られた。新たな情報は得られなかった。

実施医療機関－被験者番号：[redacted]
症例報告番号：2015-0168952（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110
医師記載用語：21 トリソミー（TRISOMY 21）

叙述：
本報告（製造者管理番号 2015-0156514）は、GS-US-320-0110 試験「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」の性別不明の胎児に関する妊娠報告である。治験担当医師は本症例について事象「21 トリソミー」を報告した。

胎児の母親の病歴：現病歴：B 型慢性肝炎、アルコール摂取、肝障害、頭痛、筋骨格硬直、末梢腫脹、アレルギー性鼻炎。既往歴：経妊婦、経産婦

薬剤服用歴：報告なし

2014 年 6 月 16 日から 2015 年 6 月 1 日まで、母親は B 型慢性肝炎感染の治療のため、二重盲検下で 1 剤形の 1 日 1 回経口投与により治験治療を受けた。

2015 年 6 月 1 日、治験実施施設は母親が妊娠しているとの通知を受け、治験薬の投与は中止された。その後、母親は 2015 年 6 月 2 日に市販の B 型肝炎薬の摂取を開始した。

併用薬は FUROSEMIDE であった。

2015 年 3 月（日付不明）、二重盲検下において治験薬の投与を受けている間に母親は妊娠した。母親の最終月経日は 2015 年 3 月（日付不明）であった。予定分娩日は 2015 年 10 月（日付不明）であった。2015 年 5 月 14 日、母親の HBV DNA 量は< 29 IU/mL（正常値の記載なし）であった。

2015 年 7 月 27 日、母親は他院にて羊水穿刺を受けた。

2015 年 8 月 8 日、羊水穿刺の結果、胎児の染色体異常（21 トリソミー）が判明した。

2015 年 8 月 10 日、母親は人工妊娠中絶のため入院した。2015 年 8 月 12 日、母親は退院した。2015 年 8 月 17 日、母親は、胎児の染色体異常及び人工妊娠中絶について治験実施施設に通知した。

二重盲検治験薬に対して取られた処置は、投与中止であった。

21 トリソミーの事象は重篤かつ医学的に重要で、先天異常であると判断された。

治験担当医師は、21 トリソミーの事象は二重盲検治験薬と関連なしと評価した。治験担当医師はさらに、胎児の染色体異常である 21 トリソミーは妊婦の年齢が高くなるにつれ多く認められ、胎児の母親は 4[redacted]歳であったと述べた。したがって、治験担当医師は、本事象は治験薬又は治験手順と関連はなく、母体の年齢に関連している可能性が高いと判断した。

2015 年 8 月 18 日に初回報告が得られた。

本症例は、母親の症例 2015-0168952 に伴う症例報告である。

2015 年 11 月 9 日に治験実施施設から追加報告が得られた。治験薬による治療の日数が修正された。

実施医療機関－被験者番号：　049*

症例報告番号：2015-0139428（臨床試験）、試験番号：GS-US-320-0110

医師記載用語：胸部感染（CHEST INFECTION）、昏睡、敗血症、急性腎不全、肝性脳症、呼吸不全、心肺停止、H1N1、両側誤嚥性肺臓炎（BILATERAL ASPIRATION PNEUMONITIS）

叙述：

本報告（製造者管理番号 2015-0139428）は、GS-US-320-0110 試験「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」で報告された、5[redacted]歳のアジア人女性患者に関する叙述である。治験担当医師は本症例について事象「昏睡／肝性脳症を伴う胸部感染（chest infection）、両側肺臓炎、敗血症、急性腎不全、肝性脳症、両側誤嚥、呼吸不全及び心肺停止を伴う B 型慢性肝炎」を報告した。

病歴：報告なし

現病歴：B 型慢性肝炎、脾腫、発熱、咳嗽、傾眠、胃酸過多、薬物アレルギーなし

既往歴：報告なし

薬剤服用歴：報告なし

2014 年 11 月 19 日、患者は B 型慢性肝炎の治療を目的として盲検治験薬の 1 剤形の 1 日 1 回経口投与を受けた。

併用薬は antioxidants 配合 multivitamin、rabeprazole であった。

患者は 2014 年 10 月 7 日にスクリーニングを受け、2014 年 11 月 19 日にランダム化された。患者は過去にギリアド社の試験に参加したことはなかった。2015 年 2 月 24 日、昏睡／肝性脳症を伴う胸部感染（chest infection）の事象を発現した。同日の夜、患者の親族が 20 時 25 分に施設に電話し、患者の傾眠状態を伝えた。親族は患者を救急処置室に連れてくるよう指示され、それに従った。患者は集中治療室（ICU）に入院した。親族は、患者には 4 日前から咳嗽を伴う発熱（fever）があり、2015 年 2 月 24 日の夜から過剰な眠気があったとの経過を伝えた。患者はそれ以前に施設に咳嗽及び発熱（fever）について伝えていなかった。2015 年 2 月 24 日の身体所見は以下のとおり：被験者は昏睡状態で、指示に反応せず、脈拍数は 90 回/分で規則的、血圧は 150/90 mmHg、酸素飽和度は酸素 4 L/分の投与下で 100%、呼吸器系検査で両側腋窩部及び肩甲骨下部に異音が認められ、腹部は軟で軽度の肝腫大を伴い、腹水は認められなかった。KFT（腎機能検査）、肝機能検査（LFT）、電解質及び全血算（CBC）は結果待ちであった。患者は詳細不明の抗生物質、制酸

薬療法、静脈内（IV）輸液療法、昏睡に対する処置及び酸素吸入を受けた。患者は昏睡状態で指示に反応しなかったが、血行動態的に安定していた。生化学的検査の結果、急性腎不全が示された。2015 年 2 月 24 日の臨床検査結果は以下のとおり：（基準範囲の記載なし）アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）38 U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）11 U/L、ビリルビン 3.4 mg/dL、クレアチニン 1.7 mg/dL、カリウム 3.4 mEq/L、ナトリウム 145 mEq/L、血中尿素 61 mg/dL、ヘモグロビン 9.3 g/dL、血小板数 41 x 10^3/uL、総蛋白 5.0 g/L、白血球数（WBC）15.71 x 10^3/uL、「N」臨床検査は 87 であった。2015 年 2 月 25 日、X 線検査で両側基底肺臓炎（bilateral basal pneumonitis）が疑われる変化が認められた。胸水なし、心拡大なし、心電図（ECG）で頻脈が認められた。2015 年 2 月 26 日、24 時間尿量は 400 mL であった。体液過剰の徴候はなかった。入院中、いずれの部位からも異常出血（abnormal bleeding）は認められなかった。局所神経欠損（focal neuro deficits）はみられなかった。同日、患者は依然昏睡状態で、心拍数 100 回/分、呼吸数は 24 回/分であった。身体的診察で両肺に異音が認められ、腹部は軟で腹水は認めなかった。被験者は昏睡状態で、局所神経欠損（focal neuro deficits）は認められなかった。脳のコンピュータ断層撮影（CT）が予定されたが、患者の医学的状態が重篤であったため実施できなかった。豚インフルエンザ H1N1 感染のスクリーニングの実施が提案された。治療薬には rifamimin が含まれ、実施中の治療が継続された。患者の全身状態は徐々に悪化した。胸部感染（chest infection）（肺臓炎）及び脳症に対する治療処置に反応しなかった。患者は何も経口摂取しない状態のままであった。鼻腔栄養チューブ（Ryles tube）、大孔径静注ライン及びフォーリーカテーテルが留置された。誤嚥性肺臓炎（aspiration pneumonitis）により低酸素症が発現し、呼吸不全状態となり、補助換気が行われた。患者は 2015 年 2 月 26 日 17 時 20 分に心肺停止状態となった。直ちに緊急心肺蘇生が開始された。しかし、あらゆる蘇生処置にもかかわらず、患者は 2015 年 2 月 26 日 17 時 45 分に死亡した。最終診断は以下のとおりであった：「両側肺臓炎、敗血症、急性腎不全、肝性脳症、両側誤嚥、呼吸不全及び心肺停止を伴う B 型慢性肝炎」。死亡時、昏睡／肝性脳症を伴う胸部感染（chest infection）の事象は継続していた。以下の事象は致死的と判断された：両側肺臓炎、敗血症、急性腎不全、肝性脳症、両側誤嚥、呼吸不全及び心肺停止を伴う B 型慢性肝炎。剖検は行われなかった。

治療薬は OXYGEN、rifamimin であった。

関連する臨床検査／診断検査：

2015 年 2 月 24 日、血圧、150/90 mm Hg。

2015 年 2 月 24 日、身体的診察、呼吸器系検査で両側腋窩部及び肩甲骨下部に異音が認められた。腹部は軟で肝腫大を伴い、腹水は認められなかった。被験者は昏睡状態で、指示に反応しなかった。

2015 年 2 月 24 日、酸素飽和度、酸素 4 L/分の投与下で 100%。

2015 年 2 月 24 日、心拍数 90 回/分、規則的。

2015 年 2 月 24 日、血中電解質を測定、結果待ち。
基準範囲の記載なし

2015 年 2 月 24 日、全血球数を測定、結果待ち。
基準範囲の記載なし

2015 年 2 月 24 日、肝機能検査を実施、結果待ち。

2015 年 2 月 24 日、KFT を実施、結果待ち。
2015 年 2 月 24 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ、38 U/L。
基準範囲の記載なし

2015 年 2 月 24 日、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、11 U/L。
基準範囲の記載なし

2015 年 2 月 24 日、血中ビリルビン、3.4 mg/dL。
基準範囲の記載なし

2015 年 2 月 24 日、血中クレアチニン、1.7 mg/dL。
基準範囲の記載なし

2015 年 2 月 24 日、血中カリウム、3.4 mEq/L。
基準範囲の記載なし

2015 年 2 月 24 日、血中ナトリウム、145 mEq/L。
基準範囲の記載なし

2015 年 2 月 24 日、血中尿素、61 mg/dL。
基準範囲の記載なし

2015 年 2 月 24 日、ヘモグロビン、9.3 g/dL。
基準範囲の記載なし

2015 年 2 月 24 日、血小板数、41 x 10^{3}/uL。
基準範囲の記載なし

2015 年 2 月 24 日、総蛋白、5.0 g/L。
基準範囲の記載なし

2015 年 2 月 24 日、白血球数、15.71 x 10^3/uL。
基準範囲の記載なし

2015 年 2 月 24 日、N 臨床検査、87。

2015 年 2 月 25 日、心電図、頻脈。

2015 年 2 月 25 日、X 線、両側基底肺臓炎（bilateral basal pneumonitis）が疑われる変化あり、胸水なし、心拡大なし。

2015 年 2 月 26 日、心拍数、100 回/分。

2015 年 2 月 26 日、呼吸数、24。

2015 年 2 月 26 日、身体的診察：両肺の異音、腹部は軟で腹水を認めず。被験者は昏睡状態で、局所神経欠損（focal neuro deficits）はなし。

盲検治験薬による治療は 2015 年 2 月 23 日に中断された。

患者の死亡に関する情報：
死亡日：2015 年 2 月 26 日、17 時 45 分
剖検は実施せず

死因：
両側肺臓炎、敗血症、急性腎不全、肝性脳症、両側誤嚥、呼吸不全及び心肺停止を伴う B 型慢性肝炎

治験担当医師は、昏睡／肝性脳症を伴う胸部感染（chest infection）の事象は重篤（入院、医学的に重要、生命を脅かすもの）であり、盲検治験薬との関連はなく、治験手順との関連はないと評価した。他の因果関係として、併発症が記載された。治験担当医師は、両側肺臓炎、敗血症、急性腎不全、肝性脳症、両側誤嚥、呼吸不全及び心肺停止を伴う B 型慢性肝炎の事象は重篤（致死的、入院を要する）であり、盲検治験薬との関連はなく、治験手順との関連はないと評価した。他の原因として、併発疾患が記載された。

2015 年 2 月 25 日に初回報告を入手した。

2015 年 3 月 5 日に追加情報を入手した：日付は不明だが、α フェトプロテインは 125 ng/mL であった（基準範囲の記載なし）。2014 年 10 月 1 日、スクリーニング時、腹部超音波検査が行われ、肝細胞癌（HCC）は認められなかった。2 月（日付不明）に実施した追加臨床検査の結果は以下のとおり：アルブミン 2 g/dL、RBC 119 mg %（基準範囲の記載なし）、豚インフルエンザ検査が実施されたが結果待ちであった。患者は午後 11 時 45 分に付き添われて来院した。報告によると患者に肝性脳症の病歴はなかった。

2015 年 3 月 6 日に追加情報を入手した：報告によると、患者は H1N1 ウイルス検査陽性であった。この報告は患者の死亡後に治験担当医師に提供された。この検査は、患者が両側肺臓炎を発現し、呼吸窮迫状態となったことから要請された。スクリーニング時に肝細胞癌に関する超音波検査は実施されたが、CT スキャンは実施されなかったことが確認された。

2015 年 3 月 11 日に追加情報を入手した：2015 年 2 月 25 日に H1N1（豚インフルエンザ）検査が実施され、集中治療室（ICU）から発送された。治験担当医師は、検査結果が陽性であったことから、胸部感染（chest infection）及び患者の急速な状態悪化の原因が明らかになったと報告した。以前報告された昏睡／肝性脳症を伴う胸部感染（chest infection）の事象は、昏睡を伴う胸部感染に訂正され、致死的と判断された。しかし、本症例に関して、死因は依然として両側肺臓炎、敗血症、急性腎不全、肝性脳症、両側誤嚥、呼吸不全及び心肺停止を伴う B 型慢性肝炎と報告された。盲検治験薬に対する処置は中断から中止に訂正された。以前に報告された臨床検査結果は 2015 年 2 月 24 日及び 2015 年 2 月 25 日に実施されたものと報告された。

2015 年 3 月 23 日に追加情報を入手した：昏睡を伴う胸部感染（chest infection）の事象は胸部感染と昏睡の 2 件の個別の事象に訂正された。昏睡の事象による入院日は 2015 年 2 月 25 日と記載された（説明を依頼済み）。退院日として 2015 年 2 月 26 日と記載された（説明を依頼済み）。2015 年 2 月 25 日の臨床検査値は以下のとおり（基準範囲の記載なし）： アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）32 U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）57 U/L、ビリルビン 2.9 mg/dL、クレアチニン 1.7 mg/dL、カリウム 3.4 mEq/L、ナトリウム 147 mEq/L、ヘモグロビン 10.9 g/dL、血小板数 51 x 10^3/uL、総蛋白 6.0 g/L、白血球数（WBC）18.2 x 10^3/uL、リンパ球数（LY）7.1 × 10^3/uL、単球数（MO）2.7 × 10^3/uL、顆粒球数（GR）8.4 × 10^3/uL、リンパ球百分率（LY%）38.9%、単球百分率（MO%）14.8%、顆粒球百分率（GR%）46.3%、赤血球数（RBC）3.32 × 10^6/uL、ヘマトクリット 41%、平均赤血球容積（MCV）123.7 fl、尿素 67 mg/dL、平均赤血球ヘモグロビン（MCH）32.8 pg、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）26.5 g/dL、赤血球分布幅（RDW）15.6%、血小板クリット（PCT）0.048%、平均血小板容積（MPV）9.6 fl、血小板分布幅（PDW）19.2 fl、アルカリホスファターゼ 124 IU/L。治験担当医師は、胸部感染（chest infection）の事象は重篤（入院を要する、医学的に重要、生命を脅かすもの、致死的）であり、盲検治験薬との関連はなく、治験手順との関連はないと評価した。別の原因として併発疾患が記載された。治験担当医師は、

昏睡の事象は重篤（入院を要する、医学的に重要、生命を脅かすもの、致死的）であり、盲検治験薬との関連はなく、治験手順との関連はないと評価した。別の原因として、併発疾患及び併用薬が記載された。

2015 年 4 月 22 日及び 2015 年 4 月 24 日に追加情報を入手した：照会への回答として、以下の情報が得られた：肝性脳症の事象が確認された。両側肺臓炎、敗血症、急性腎不全、肝性脳症、両側誤嚥、呼吸不全及び心肺停止を伴う B 型慢性肝炎が患者の最終診断として報告され、これらは安全性情報報告書では個別に記載されなかった（照会済み）。胸部感染（chest infection）及び昏睡の致死的な事象の消失日は、以前に報告された退院日と共に削除された。昏睡及び胸部感染（chest infection）による入院日については、患者が 2015 年 2 月 25 日午前 12 時を過ぎて入院したことから、2015 年 2 月 25 日であったと説明された。昏睡の事象の原因は併発疾患に訂正された。胸部感染（chest infection）の事象はもはや「その他の医学的に重要な状態」の重篤性の基準に合致していなかった。胸部感染（chest infection）及び昏睡の両事象は重篤（入院を要する、生命を脅かすもの、致死的）と判断された。以前に報告された臨床検査項目の「N87」は豚インフルエンザ H1N1 検査であると説明された。事象発現時に実施された胸部 X 線の結果は既に報告されていた。スクリーニング時の臨床検査値（基準範囲の記載なし）は、総ビリルビン 2.2、ALT 56 U/L、AST 97 U/L であった。アンモニア値の検査は実施されなかった。抗生物質による治療には pipracillin、tazobactum 及び metronidazole が含まれた。併用薬である antioxidants 配合 multivitamin 及び rabeprazole は、2015 年 2 月 23 日に中止された。

2015 年 5 月 28 日に追加情報を入手した：照会に応じて、事象が個別に記載された。施設から報告された事象は以下のとおり：胸部感染（chest infection）、昏睡、両側肺臓炎、敗血症、急性腎不全、肝性脳症、両側誤嚥、呼吸不全、心肺停止。2015 年 2 月 25 日の追加臨床検査の結果は、MCV 115.2 fl、TLC 15710 で臨床検査値 RBC の単位は g/dL と記載された。以下の事象の発現日及び入院日は 2015 年 2 月 25 日と訂正された：両側誤嚥、呼吸不全、両側肺臓炎、敗血症、急性腎不全、肝性脳症。また、重篤性の基準である「生命を脅かすもの」に新たに合致したと報告された。心肺停止の事象については、発現日は 2015 年 2 月 26 日、入院日は 2015 年 2 月 25 日と訂正され、本事象も「生命を脅かすもの」とされた。B 型慢性肝炎の事象は、治験薬の適応症であり、施設によって報告されなかったため、削除された。全ての事象について別の原因は併発疾患であった。

2015 年 6 月 26 日及び 2015 年 6 月 27 日に追加情報を入手した：昏睡及び胸部感染（chest infection）が（致死的であるため）死因として記録されるべきか否かについての照会に応じて、以下の回答が得られた：胸部感染及び昏睡は死に至った致死的な事象であった。被験者は胸部感染（chest infection）の増大のため昏睡状態にあり、胸部感染は H1N1 ウイルスに起因した。昏睡及び／又は胸部感染（chest infection）を死因として記載した電子報告はなかったため、本症例に新たな情報は追加されなかった。

2015 年 9 月 9 日に追加情報を入手した。説明が得られ、既に報告されていた H1N1 が併存症状として患者情報に追加された。

2015 年 9 月 18 日に追加報告を入手した：以下の事象はもはや致死的とは判断されず、「入院を要する」及び「生命を脅かすもの」の重篤性の基準のみに合致すると判断された：両側誤嚥、呼吸不全、心肺停止、胸部感染（chest infection）、昏睡、両側肺臓炎、敗血症、急性腎不全、肝性脳症。2015 年 2 月 24 日に発現した H1N1 の新たな事象は、致死的かつ生命を脅かすものと判断された。本事象は治験薬又は治験治療との関連はなく、別の原因として併発疾患が報告された。

2015 年 9 月 18 日に追加情報を入手した：新たな情報なし。

2015 年 10 月 5 日に施設から追加情報を入手した : H1N1 の事象は致死的であったことが確認され、この事象に終了日はない（回復しなかった）ことが確認された。

2015 年 11 月 6 日に施設から追加情報を入手した:両側誤嚥及び両側肺臓炎の事象は削除され、両側誤嚥性肺臓炎（bilateral aspiration pneumonitis）の事象が追加された。本事象の発現は 2015 年 2 月 25 日であった。本事象は重篤（入院を要する、生命を脅かすもの）であり、盲検治験薬との関連はなく、治験手順との関連はないと評価された。別の原因として、併発疾患が記載された。本事象は未回復と判断された。

2015 年 11 月 9 日に施設から追加情報を入手した：新たな情報なし。