

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩の「使用上の注意」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	テノホビル アラフェナミド フマル酸塩	ベムリディ錠 25 mg（ギリア ド・サイエンシズ株式会社）
効能・効果	B 型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認された B 型慢性肝疾患における B 型肝炎ウイルスの増殖抑制	
改訂の概要	「用法及び用量に関連する注意」の項について、本剤投与後、クレアチニン・クリアランスが 15 mL/分未満に低下した場合は、維持血液透析を行っている患者を除き、投与の中止を考慮する旨及び透析日に本剤を投与する際は、透析後に 1 日用量を投与する旨を追記する。 「重要な基本的注意」の項について、本剤投与開始時にクレアチニン・クリアランスが 15 mL/分以上である又は維持血液透析を行っていることを確認する旨を追記する。 「特定の背景を有する患者に関する注意」の項について、「末期腎不全患者」の項を追加する。 「薬物動態」の項について、維持血液透析中の末期腎不全患者におけるテノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	維持血液透析中の末期腎不全（クレアチニン・クリアランス：15 mL/分未満）を有する HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GS-US-292-1825 試験）及び維持透析中の末期腎不全（クレアチニン・クリアランス：15 mL/分未満）を有する B 型慢性肝疾患患者等を対象とした海外第Ⅱ相試験（GS-US-320-4035 試験）の成績等から、改訂することは可能と判断した。	

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
7. 用法及び用量に関連する注意 7.3 本剤投与後、クレアチニン・クリアランスが 15mL/分未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること。[8.3、9.1.3、11.1.1、16.6.2 参照]	7. 用法及び用量に関連する注意 7.3 本剤投与後、クレアチニン・クリアランスが 15mL/分未満に低下した場合は、<u>維持血液透析を行っている患者を除き</u>、投与の中止を考慮すること。<u>なお、透析日に本剤を投与する際は、透析後に 1 日用量を投与すること。</u>[8.3、9.1.3、<u>9.2.1</u>、11.1.1、16.6.2 参照]
8. 重要な基本的注意 8.3 投与開始時に、クレアチニン・クリアランスを測定するなど、腎機能障害の有無に注意すること。クレアチニン・クリアランスが 15mL/分以上であることを確認すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により患者の状態を注意深く確認すること。[7.3、9.1.3、10.2、11.1.1、16.6.2 参照]	8. 重要な基本的注意 8.3 投与開始時に、クレアチニン・クリアランスを測定するなど、腎機能障害の有無に注意すること。クレアチニン・クリアランスが 15mL/分以上であること<u>又は維持血液透析を行っていること</u>を確認すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により患者の状態を注意深く確認すること。[7.3、9.1.3、<u>9.2.1</u>、10.2、11.1.1、16.6.2 参照]
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (新設)	9. 特定の背景を有する患者に関する注意 <u>9.2 腎機能障害患者</u> <u>9.2.1 末期腎不全患者</u> <u>テノホビルの血中濃度が上昇する。維持血液透析を行っていない末期腎不全患者（クレアチニン・クリアランスが 15mL/分未満）を対象とした臨床試験は実施していない。</u>[7.3、8.3、9.1.3、10.2、

	<u>11.1.1、16.6.2 参照]</u>
16. 薬物動態 16.6 特定の背景を有する患者 16.6.1 肝機能障害を有する被験者における薬物動態 軽度肝機能障害被験者に本剤 25mg を投与した際のテノホビルアラフェナミドの AUC_{inf} 及び C_{max} は、肝機能正常被験者と比較して、それぞれ 7.5%及び 11.0%低く、中等度肝機能障害被験者ではそれぞれ 12.7%及び 18.7%高かった。テノホビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は、肝機能正常被験者と比較して、それぞれ 10.8%及び 3.0%低く、中等度肝機能障害被験者ではそれぞれ 2.8%及び 12.4%低かった。重度肝機能障害被験者では、テノホビル アラフェナミドの AUC_{inf} 及び C_{max} は、肝機能正常被験者と比較して、それぞれ 46.0%及び 54.9%低く、また、テノホビルの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 36.9%及び 10.1%低かった。蛋白結合率で補正したとき（重度肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者ではそれぞれ 37.8%、20.4%）、重度肝機能障害被験者の遊離型（非結合型）テノホビル アラフェナミドの AUC_{inf} 及び C_{max} は、肝機能正常被験者と比較して、それぞれ 5.6%及び 17.8%低かった。^{5,6)}（外国人のデータ） 16.6.2 腎機能障害を有する被験者における薬物動態	16. 薬物動態 16.6 特定の背景を有する患者 16.6.1 肝機能障害を有する被験者における薬物動態 軽度又は中等度肝機能障害被験者に本剤 25mg を投与した際のテノホビル アラフェナミドの AUC_{inf} 及び C_{max} は、肝機能正常被験者と比較して、<u>軽度の肝機能障害を有する被験者では</u>それぞれ 7.5%及び 11.0%低く、中等度肝機能障害被験者ではそれぞれ 12.7%及び 18.7%高かった。<u>軽度又は中等度肝機能障害被験者に本剤 25 mg を投与した際のテノホビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は、肝機能正常被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者では</u>それぞれ 10.8%及び 3.0%低く、中等度肝機能障害被験者ではそれぞれ 2.8%及び 12.4%低かった。重度肝機能障害被験者に本剤 25 mg を投与した際のテノホビル アラフェナミドの AUC_{inf} 及び C_{max} は、肝機能正常被験者と比較して、それぞれ 46.0%及び 54.9%低く、また、テノホビルの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 36.9%及び 10.1%低かった。蛋白結合率で補正したとき（重度肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者ではそれぞれ 37.8%、20.4%）、重度肝機能障害被験者の遊離型（非結合型）テノホビル アラフェナミドの AUC_{inf} 及び C_{max} は、肝機能正常被験者と比較して、それぞれ 5.6%及び 17.8%低かった。^{5,6)}（外国人のデータ） 16.6.2 腎機能障害を有する被験者における薬物動態

重度腎機能障害被験者（クレアチニン・クリアランス：15mL/分以上 30mL/分未満）に本剤 25mg を投与した際のテノホビル アラフェナミドの AUC_{inf} 及び C_{max} は、腎機能正常被験者と比較してそれぞれ 1.9 倍及び 1.8 倍、テノホビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は、それぞれ 5.7 倍及び 2.8 倍高かった。^{7, 14)}（外国人のデータ）[7.3、8.3、9.1.3、10.2、11.1.1 参照] クレアチニン・クリアランスが 15mL/分未満の腎機能障害患者におけるテノホビル アラフェナミドの薬物動態は検討されていない。	重度腎機能障害被験者（クレアチニン・クリアランス：15mL/分以上 30mL/分未満）に本剤 25mg を<u>単回投与</u>した際のテノホビル アラフェナミドの AUC_{inf} 及び C_{max} は、腎機能正常被験者と比較してそれぞれ 1.9 倍及び 1.8 倍、テノホビルの AUC_{inf} 及び C_{max} は、それぞれ 5.7 倍及び 2.8 倍高かった。<u>維持血液透析を行っている末期腎不全（クレアチニン・クリアランス：15mL/分未満）の B 型慢性肝疾患患者に本剤 25 mg を 1 日 1 回反復投与した際のテノホビル アラフェナミドの AUC_{last} 及び C_{max} は、腎機能正常の B 型慢性肝疾患患者と比較してそれぞれ 1.2 倍及び 1.0 倍、テノホビルの AUC_{tau} 及び C_{max} は、それぞれ 49 倍及び 37 倍であった。</u>^{7, 14, 43, 44)}（外国人のデータ）[7.3、8.3、9.1.3、<u>9.2.1</u>、10.2、11.1.1 参照] <u>クレアチニン・クリアランスが 15mL/分未満で維持血液透析を行っていない腎機能障害患者におけるテノホビル アラフェナミドの薬物動態は検討されていない。</u>
23. 主要文献 1) ～42)（略） （新設）	23. 主要文献 1) ～42)（略） <u>43) 社内資料：腎機能障害を有する HIV 陽性被験者にゲンボイヤ配合錠を投与した試験（GS-US-292-1825）</u> <u>44) 社内資料：腎機能障害を有する HBV 感染被験者を対象とした試験（GS-US-320-4035）</u>