

| | |
|-------|---------------------------|
| 規制区分 | 劇薬 処方箋医薬品 ^注 |
| 貯法 | 室温保存 |
| *有効期間 | 瓶：36ヵ月、PTP：24ヵ月 |

| | |
|------------|------------------|
| 日本標準商品分類番号 | |
| 87625 | |
| 承認番号 | 22800AMX00732000 |
| 販売開始 | 2017年2月 |

抗ウイルス化学療法剤

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩錠

ベムリデイ[®]錠25mg

VEMLIDY[®] Tablets 25mg

注)注意－医師等の処方箋により使用すること



1. 警告

B型肝炎に対する治療を終了した患者で、肝炎の重度の急性増悪が報告されている。

そのため、B型肝炎に対する治療を終了する場合には、投与終了後少なくとも数ヵ月間は患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行うこと。経過に応じて、B型肝炎に対する再治療が必要となることもある。[8.1、8.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

| | |
|------------------|--|
| 販売名 | ベムリデイ [®] 錠 25mg |
| 有効成分・含量 (1錠中) | テノホビル アラフェナミド 25mg (テノホビル アラフェナミドフマル酸塩として 28mg) |
| 添加物 | クロスカルメロースナトリウム、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、黄色三二酸化鉄、マクロゴール 4000、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、酸化チタン |

3.2 製剤の性状

| | |
|-------|------------------------|
| 色・剤形 | 黄色のフィルムコーティング錠 |
| 外形 | |
| 大きさ | 直径 8mm、厚さ 4mm、重さ 208mg |
| 識別コード | GSI・25 |

4. 効能又は効果

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型肝炎慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤投与開始に先立ち、HBV-DNA 定量により、ウイルスの増殖を確認すること。

5.2 本剤の投与開始時期、他の抗ウイルス剤に対する耐性がみられた患者への使用等については、国内外のガイドライン等を参考にすること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはテノホビル アラフェナミドとして1回25mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与期間、併用薬等については、国内外のガイドライン等を参考にすること。

7.2 本剤の有効成分であるテノホビル アラフェナミドの他、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤と併用しないこと。

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]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤によるB型慢性肝疾患の治療は、投与中のみでなく投与終了後も十分な経過観察が必要であり、経過に応じて適切な処置が必要なため、B型慢性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで開始すること。[1.、8.2 参照]

8.2 本剤は、投与中止により肝機能の悪化又は肝炎の重症化を起こすことがある。本内容を患者に説明し、患者が自己の判断で投与を中止しないように十分指導すること。[1.、8.1 参照]

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]

8.4 本剤の投与を開始する前に HIV 感染の有無を確認すること。[9.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 ヒト免疫不全ウイルス (HIV) /B型肝炎ウイルス (HBV) 重複感染患者

本剤のみの投与は避けること。薬剤耐性 HIV が出現する可能性がある。[8.4 参照]

9.1.2 病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患を有する患者

観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。成人B型慢性肝疾患患者に対する本剤の48週間投与により、腰痛と寛骨の骨密度の低下が認められている。主な骨密度の低下は、腰椎と寛骨で投与開始後24週時にかけて発現した。

9.1.3 腎機能障害のリスクを有する患者

血清リンの検査も実施すること。[7.3、8.3、10.2、11.1.1、16.6.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 非代償性肝硬変患者

非代償性肝硬変患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験でテノホビル アラフェナミドのヒト乳汁への移行の有無については不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、合併症や併用薬の使用が多くみられる。

10. 相互作用

本剤はP糖蛋白 (P-gp) の基質である。[16.7.1 参照]

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---|---|
| リファンピシシ (リファジン) [2.2 参照] セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 [2.2 参照] | テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。 | 強力なP-gpの誘導作用により、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するおそれがある。 |

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| リファブチン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン ホスフェニトイン [16.7.2 参照] | テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。 | P-gpの誘導作用により、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するおそれがある。 |
| アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 ガンシクロビル バルガンシクロビル塩酸塩 [8.3、9.1.3、11.1.1、16.6.2 参照] | これらの薬剤又は本剤の血中濃度が上昇し、有害事象を増強する可能性がある。 | 尿細管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合、排泄経路の競合により排泄が遅延するため。 |

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 腎不全等の重度の腎機能障害 (頻度不明)

腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症、腎炎等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行う等観察を十分に行い、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。[7.3.8.3、9.1.3、10.2、16.6.2 参照]

11.1.2 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大 (脂肪肝) (頻度不明)

11.2 その他の副作用

| 器官分類 | 1% 以上 | 0.5% 以上 1% 未満 | 頻度不明 |
|------------------|---------|--------------------|------|
| 消化器 | 悪心、腹部膨満 | 消化不良、下痢、放屁、上腹部痛、便秘 | |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | 疲労 | | |
| 臨床検査 | | ALT 増加 | |

| 器官分類 | 1% 以上 | 0.5% 以上 1% 未満 | 頻度不明 |
|----------|-------|---------------|-----------|
| 筋・骨格系 | | 関節痛 | |
| 神経系 | 頭痛 | 浮動性めまい | |
| 精神系 | | 不眠症 | |
| 皮膚及び皮下組織 | | そう痒症、発疹 | 血管性浮腫、蕁麻疹 |

13. 過量投与

13.1 処置

テノホビルは血液透析により約54%が除去される。¹⁾

* 14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人における薬物動態

日本人健康成人被験者を対象として、本剤 25mg を食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表1に示す。²⁾

表1 健康成人に本剤を単回投与 (食後) したときの血漿中薬物動態パラメータ

| | テノホビル アラフェナミド (10 例) | テノホビル (10 例) |
|--|-------------------------|----------------------|
| C_{max} (ng/mL) ^a | 165 (57) | 10.0 (23) |
| t_{max} (h) ^b | 1.25 (0.25, 2.50) | 2.25 (1.50, 3.00) |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) ^a | 213 (46) | 305 (36) |
| $t_{1/2}$ (h) ^b | 0.31 (0.24, 0.57) | 44.29 (30.09, 55.29) |

a: 平均値 (変動係数%), b: 中央値 (範囲)

16.1.2 B型慢性肝疾患患者における薬物動態

B型慢性肝疾患患者 (全体集団) における母集団薬物動態解析に基づく推定では、定常状態における AUC_{tau} 及び C_{max} の平均値 (変動係数) は、テノホビル アラフェナミド (698 例) でそれぞれ 215.5ng·hr/mL (66.6%) 及び 177.6ng/mL (53.4%)、テノホビル (856 例) でそれぞれ 321.9ng·hr/mL (31.5%) 及び 17.2ng/mL (35.2%) であった。日本人のB型慢性肝疾患患者での定常状態における AUC_{tau} 及び C_{max} の平均値 (変動係数) は、テノホビル アラフェナミド (49 例) でそれぞれ 213.8ng·hr/mL (58.4%) 及び 176.5ng/mL (44.2%)、テノホビル (55 例) でそれぞれ 363.2ng·hr/mL (27.7%) 及び 19.5ng/mL (30.2%) であった。最終モデルで検討された共変量は、テノホビル アラフェナミドでは、投与条件 (絶食下又は食後)、感染状態及び性別、テノホビルでは、投与条件 (絶食下又は食後)、推定 eGFR 値、感染状態、性別及び人種 (黒人) であり、臨床的に有意な共変量は認められなかった。³⁾

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人被験者を対象として、本剤 25mg を高脂肪/高カロリー食摂取後及び空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表2に示す。⁴⁾ (外国人のデータ)

表2 健康成人に本剤を単回投与 (空腹時及び食後) したときの血漿中薬物動態パラメータ

| | テノホビル アラフェナミド | |
|--|-------------------|-------------------|
| | 食後 (40 例) | 空腹時 (39 例) |
| C_{max} (ng/mL) ^a | 252.6 (46.4) | 266.3 (46.9) |
| t_{max} (h) ^b | 1.00 (0.50, 1.50) | 0.50 (0.25, 0.50) |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) ^a | 288.9 (39.2) | 171.5 (33.6) |
| $t_{1/2}$ (h) ^b | 0.45 (0.40, 0.59) | 0.35 (0.30, 0.42) |

a: 平均値 (変動係数%), b: 中央値 (範囲)

16.3 分布

テノホビルのヒト血漿蛋白結合率は0.7%未満であり、0.01 µg/mLから25µg/mLの範囲で血漿中濃度の影響を受けなかった。臨床試験で採取した検体におけるテノホビル アラフェナミドのヒト血漿蛋白結合率は約80%であった。⁵⁻⁸⁾ (外国人のデータ)

16.4 代謝

ヒトに経口投与されたテノホビル アラフェナミドは、投与量の80%超が代謝により消失する。(外国人のデータ)

テノホビル アラフェナミドは、主として初代肝細胞内でカルボキシルエステラーゼ1を主要代謝酵素として加水分解されるほか、末梢血単核球 (PBMC) 及び他の HIV 標的細胞内でカテプシン A によって加水分解され、テノホビル アラニンとなる。更に加水分解を受けてテノホビルとなった後、アデニル酸キナーゼ及びヌクレオシド二リン酸キナーゼによって連続的にリン酸化され、薬理的に活性を有する代謝物であるテノホビル二リン酸となる。

B型慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験で本剤25mgを経口投与したとき、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩300mg経口投与との比較で、血漿中テノホビル濃度は89%低かった。^{3,9-13)} (外国人のデータ)

In vitro では、テノホビル アラフェナミドはCYP3A4によってわずかに代謝される。

16.5 排泄

健康被験者に¹⁴C標識テノホビル アラフェナミド25mgを単回投与したとき、投与量の47.2%が糞中に、36.2%が尿中に排泄された。その主成分はテノホビルであり、糞中の99%、尿中の86%を占めた。また、投与量の1.4%がテノホビル アラフェナミドとして尿中に排泄された。(外国人のデータ) テノホビルは腎臓での糸球体ろ過と尿細管への能動輸送の両方により排泄された。⁹⁾

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

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。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro* 及び *in vivo* 試験成績

テノホビル アラフェナミドはトランスポーター(P-gp及びBCRP)の基質である。*In vitro* では、テノホビル アラフェナミドはOATP1B1及び1B3の基質である。¹⁵⁾ [10.参照]

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

薬物相互作用試験の結果を表3及び表4に示す。¹⁶⁾ (外国人のデータ)

表3 テノホビル アラフェナミドの薬物動態に及ぼす併用薬の影響^{a)}

| 併用薬 | 併用薬の投与量 (mg) | テノホビル アラフェナミドの投与量 (mg) | 例数 | テノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ比 併用時 / 非併用時 (90%信頼区間) ^{b)} | | |
|---------------------------------------|-----------------|-----------------------------|----|---|------------------------------------|------------------|
| | | | | C _{max} | AUC | C _{min} |
| カルバマゼピン ¹¹⁾ [10.2参照] | 300 1日2回 | 25 1日1回 ^{c)} | 26 | 0.43 (0.36, 0.51) | 0.45 ^{d)} (0.40, 0.51) | NC |
| コピシタット ^{e,17)} | 150 1日1回 | 8 1日1回 ^{f)} | 12 | 2.83 (2.20, 3.65) | 2.65 (2.29, 3.07) | NC |
| レジバスピ ル・ソホス ブピル ¹⁸⁾ | 90/400 1日1回 | 25 1日1回 ^{g)} | 42 | 1.03 (0.94, 1.14) | 1.32 (1.24, 1.40) | NC |
| セルトラリ ン ¹⁹⁾ | 50 1日1回 | 10 1日1回 ^{f, h)} | 19 | 1.00 (0.86, 1.16) | 0.96 (0.89, 1.03) | NC |
| ソホスブピ ル・バルパ タスビル ²⁰⁾ | 400/100 1日1回 | 10 1日1回 ^{f, h)} | 24 | 0.80 (0.68, 0.94) | 0.87 (0.81, 0.94) | NC |

NC = 算出せず

- いずれの薬物相互作用試験も健康被験者を対象として実施した
- 特別の定めのない限り、いずれも70%~143%に影響なしの範囲とした
- エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド (F/TAF) を用いて試験を実施した
- テノホビル アラフェナミドの母集団薬物動態/薬力学解析に基づく、用量調節は必要ない
- 代表的なP-gpの阻害剤
- 本剤の承認された用量は1回25mg、1日1回である
- エムトリシタピン・リルビリン・テノホビル アラフェナミド (F/R/TAF) を用いて試験を実施した
- エルビテグラビル・コピシタット・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド (E/C/F/TAF) を用いて試験を実施した

表4 併用薬の薬物動態に及ぼすテノホビル アラフェナミドの影響^{a)}

| 併用薬 | 併用薬の投与量 (mg) | テノホビル アラフェナミドの投与量 (mg) | 例数 | 併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時 / 非併用時 (90%信頼区間) ^{b)} | | |
|-------------------------------------|--|-----------------------------|----|---|----------------------|----------------------|
| | | | | C _{max} | AUC | C _{min} |
| レジバスピ ル ¹⁸⁾ | レジバスピ ル 90 | 25 1日1回 ^{d)} | 41 | 1.01 (0.97, 1.05) | 1.02 (0.97, 1.06) | 1.02 (0.98, 1.07) |
| ソホスブピ ル ¹⁸⁾ | ソホスブピ ル 400 | | | 0.96 (0.89, 1.04) | 1.05 (1.01, 1.09) | NC |
| GS-331007 ^{e,18)} | 1日1回 | | | 1.08 (1.05, 1.11) | 1.08 (1.06, 1.10) | 1.10 (1.07, 1.12) |
| ミダゾラム ^{e,21)} | 2.5 1日1回 経口投与 | 25 1日1回 | 18 | 1.02 (0.92, 1.13) | 1.12 (1.03, 1.22) | NC |
| | 1 1日1回 静脈内投与 | | | 0.99 (0.89, 1.11) | 1.08 (1.04, 1.14) | NC |
| ノルエルゲス トロミン ²²⁾ | ノルゲスチ メート | 25 1日1回 ^{f)} | 29 | 1.17 (1.07, 1.26) | 1.12 (1.07, 1.17) | 1.16 (1.08, 1.24) |
| ノルゲスト レル ²²⁾ | 0.180/ 0.215/ 0.250 | | | 1.10 (1.02, 1.18) | 1.09 (1.01, 1.18) | 1.11 (1.03, 1.20) |
| エチニルエ ストラジオ ール ²²⁾ | 1日1回/ エチニル エストラジ オール 0.025 1日1回 | | | 1.22 (1.15, 1.29) | 1.11 (1.07, 1.16) | 1.02 (0.93, 1.12) |
| セルトラリ ン ¹⁹⁾ | 50 単回投与 | 10 1日1回 ^{g, h)} | 19 | 1.14 (0.94, 1.38) | 1.09 (0.90, 1.32) | NC |
| ソホスブピ ル ²⁰⁾ | 400 1日1回 | 10 1日1回 ^{g, h)} | 23 | 1.23 (1.07, 1.42) | 1.37 (1.24, 1.52) | NC |
| GS-331007 ²⁰⁾ | | | | 1.29 (1.25, 1.33) | 1.48 (1.43, 1.53) | 1.58 (1.52, 1.65) |
| バルパ タスビル ²⁰⁾ | | | | 100 1日1回 | 1.30 (1.17, 1.45) | 1.50 (1.35, 1.66) |

NC = 算出せず

- いずれの薬物相互作用試験も健康被験者を対象として実施した
- 特別の定めのない限り、いずれも70%~143%に影響なしの範囲とした
- ソホスブピルの血漿中主要ヌクレオシド代謝物
- F/R/TAFを用いて試験を実施した
- 代表的なCYP3A4の基質
- F/TAFを用いて試験を実施した
- E/C/F/TAFを用いて試験を実施した
- 本剤の承認された用量は1回25mg、1日1回である

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第3相臨床試験

B型慢性肝疾患（肝代償期）患者における本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（300mg 1日1回投与）を対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験（GS-US-320-0108 試験、未治療及び既治療のHBe抗原陰性患者対象。425例（日本人患者27例））を実施した結果を表1に示す。²³⁾

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（300mg 1日1回投与）に対する非劣性が示された（非劣性マージン10%）。なお、その他の有効性パラメータ（48週時）を表2に示す。

表1 B型慢性肝疾患患者の投与48週時のHBV DNA陰性化率(FAS)

| | HBe抗原陰性 (GS-US-320-0108 試験) | |
|------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| | 本剤群 | TDF群 |
| 全体 | 94.0% (268/285例) | 92.9% (130/140例) |
| 群間差 [95%信頼区間] ^a | 1.8% [-3.6%, 7.2%] | |
| 核酸アナログによる治療歴の有無 ^b | | |
| 無（未治療例） | 94.3% (216/229例) | 93.6% (102/109例) |
| 有（既治療例） | 95.2% (40/42例) | 95.8% (23/24例) |
| 日本人 | 95.2% (20/21例) | 100% (6/6例) |
| 外国人 | 93.9% (248/264例) | 92.5% (124/134例) |

TDF：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、TAF：テノホビル アラフェナミド

- a. ベースライン時のHBV DNA量及び核酸アナログ治療歴の有無を層とした
 b. 過去に少なくとも1種類の核酸アナログを12週間以上使用した経験の有無（ただし、過去にTDF又はTAFを使用していた被験者は解析対象から除外）
 欠測の場合は治療不成功とみなす解析（Missing = failure analysis）

表2 その他の有効性パラメータ（48週時）^a

| | HBe抗原陰性 (GS-US-320-0108 試験) | |
|--------------------------------|--------------------------------|----------------|
| | 本剤群 (285例) | TDF群 (140例) |
| ALT | | |
| ALT正常化（中央検査機関） ^b | 83% | 75% |
| ALT正常化（AASLD） ^c | 50% | 32% |
| 血清学的解析 | | |
| HBe抗原消失／セロコンバージョン ^d | N/A | N/A |
| HBs抗原消失／セロコンバージョン | 0/0 | 0/0 |

N/A=該当なし

- a. 欠測の場合は治療不成功とみなす解析（Missing = failure analysis）
 b. 本解析はベースラインのALT値が中央検査機関の基準範囲上限（ULN）を超えていた患者のみを対象とした
 c. 本解析はベースラインのALT値がAmerican Association for the Study of Liver Diseases（AASLD）のULN（男性>30U/L、女性>19U/L）を超えていた患者のみを対象とした
 d. 本解析はベースラインのHBe抗原陽性かつHBe抗体陰性又は欠測の患者のみを対象とした

副作用の発現率は本剤群13.7%（39/285例）であった。本剤群で発現率が1%以上の副作用は、表3のとおりであった。

表3 本剤群で発現率が1%以上であった副作用

| | 本剤群 (285例) |
|------|---------------|
| 事象名 | |
| 腹部膨満 | 5例 (1.8%) |
| 頭痛 | 5例 (1.8%) |
| 悪心 | 4例 (1.4%) |
| 疲労 | 4例 (1.4%) |
| 関節痛 | 3例 (1.1%) |
| 不眠 | 3例 (1.1%) |
| そう痒症 | 3例 (1.1%) |

17.1.2 国際共同第3相臨床試験

B型慢性肝疾患（肝代償期）患者における本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（300mg 1日1回投与）を対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験（GS-US-320-0110 試験、未治療及び既治療のHBe抗原陽性患者対象。873例（日本人患者46例））を実施した結果を表4に示す。²⁴⁾

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（300mg 1日1回投与）に対する非劣性が示された（非劣性マージン10%）。なお、その他の有効性パラメータ（48週時）を表5に示す。

表4 B型慢性肝疾患患者の投与48週時のHBV DNA陰性化率(FAS)

| | HBe抗原陽性 (GS-US-320-0110 試験) | |
|------------------------------|--------------------------------|------------------|
| | 本剤群 | TDF群 |
| 全体 | 63.9% (371/581例) | 66.8% (195/292例) |
| 群間差 [95%信頼区間] ^a | -3.6% [-9.8%, 2.6%] | |
| 核酸アナログによる治療歴の有無 ^b | | |
| 無（未治療例） | 68.1% (301/442例) | 71.0% (157/221例) |
| 有（既治療例） | 52.1% (49/94例) | 58.1% (25/43例) |
| 日本人 | 62.9% (22/35例) | 81.8% (9/11例) |
| 外国人 | 63.9% (349/546例) | 66.2% (186/281例) |

TDF：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、TAF：テノホビル アラフェナミド

- a. ベースライン時のHBV DNA量及び核酸アナログ治療歴の有無を層とした
 b. 過去に少なくとも1種類の核酸アナログを12週間以上使用した経験の有無（ただし、過去にTDF又はTAFを使用していた被験者は解析対象から除外）
 欠測の場合は治療不成功とみなす解析（Missing = failure analysis）

表5 その他の有効性パラメータ（48週時）^a

| | HBe抗原陽性 (GS-US-320-0110 試験) | |
|--------------------------------|--------------------------------|----------------|
| | 本剤群 (581例) | TDF群 (292例) |
| ALT | | |
| ALT正常化（中央検査機関） ^b | 72% | 67% |
| ALT正常化（AASLD） ^c | 45% | 36% |
| 血清学的解析 | | |
| HBe抗原消失／セロコンバージョン ^d | 14%/10% | 12%/8% |
| HBs抗原消失／セロコンバージョン | 1%/1% | <1%/0 |

- a. 欠測の場合は治療不成功とみなす解析（Missing = failure analysis）
 b. 本解析はベースラインのALT値が中央検査機関の基準範囲上限（ULN）を超えていた患者のみを対象とした
 c. 本解析はベースラインのALT値がAmerican Association for the Study of Liver Diseases（AASLD）のULN（男性>30U/L、女性>19U/L）を超えていた患者のみを対象とした
 d. 本解析はベースラインのHBe抗原陽性かつHBe抗体陰性又は欠測の患者のみを対象とした

副作用の発現率は本剤群14.5%（84/581例）であった。本剤群で発現率が1%以上の副作用は、表6のとおりであった。

表6 本剤群で発現率が1%以上であった副作用

| | 本剤群 (581例) |
|------|---------------|
| 事象名 | |
| 悪心 | 13 (2.2%) |
| 疲労 | 8 (1.4%) |
| 頭痛 | 7 (1.2%) |
| 消化不良 | 6 (1.0%) |

17.3 その他

17.3.1 心電図に対する影響

健康被験者48例を対象として心電図に対する影響を評価したとき、本剤25mg及び高用量（承認用量の5倍の125mg）のテノホビル アラフェナミドはQT/QTc間隔に影響を与えず、PR間隔を延長させなかった。²⁵⁾（外国人のデータ）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

テノホビル アラフェナミドはテノホビル（2'-デオキシアデノシン-リン酸アナログ）をホスホンアミデートで修飾したプロドラッグである。テノホビル アラフェナミドは、受動輸送及び肝取込みトランスポーターであるOATP1B1及びOATP1B3により初代肝細胞に取り込まれる。テノホビル アラフェナミドは、初代肝細胞内では主にカルボキシルエステラーゼ1により、PBMCやその他のHIV標的細胞内では主にカテプシンAによる加水分解を受ける。

細胞内のテノホビルはリン酸化されて活性代謝物であるテノホビル二リン酸となる。テノホビル二リン酸は、HBVの逆転写酵素によりウイルスDNA鎖へと取り込まれ、HBVの複製を阻害し、ウイルスDNA鎖の伸長は停止する。テノホビルはHBVに特異的に作用する。テノホビル二リン酸のミトコンドリアDNAポリメラーゼを含む乳類のDNAポリメラーゼに対する阻害作用は非常に弱く、ミトコンドリアDNAアッセイを含む複数の*in vitro*試験成績では、ミトコンドリアに対する毒性は認められていない。²⁶⁻³⁷⁾

18.2 抗ウイルス活性

ジェノタイプA～HのHBV臨床分離株に対するテノホビルアラフェナミドの抗ウイルス活性を、HepG2細胞を用いて評価した。テノホビルアラフェナミドの分離株に対する50%効果濃度(EC₅₀値)は34.7～134.4nmol/Lの範囲であり、全株での平均EC₅₀値は86.6nmol/Lであった。HepG2細胞に対する50%細胞毒性濃度(CC₅₀値)は44400nmol/L超であった。³⁸⁾*In vitro*相互作用試験において、テノホビルは核酸系逆転写酵素阻害剤であるアデホビル、エムトリシタピン、エンテカビル、ラミブジン及びtelbivudine(国内未承認)との併用により、拮抗作用を示さなかった。³⁹⁾

18.3 薬剤耐性

GS-US-320-0108試験及びGS-US-320-0110試験で本剤を投与された未治療及び既治療患者の併合解析では、48週時までにウイルス学的ブレイクスルー(HBV DNA量が一度69IU/mL未満となった後、2回の来院時に連続して69IU/mL以上、又はHBV DNA量がナディア値から1.0 log₁₀以上増加)に至った患者、又は24週時以降に早期中止し、中止時のHBV DNA量が69IU/mL以上であった患者を対象に、ベースライン及び投与後のHBV分離株を用いてHBV DNAの塩基配列を解析した。⁴⁰⁾日本人患者2例を含む、24例中20例でHBV DNAの塩基配列が決定された。これらの分離株から、本剤への耐性と関連するアミノ酸の置換は検出されなかった。⁴¹⁾

18.4 交差耐性

既に知られている核酸系逆転写酵素阻害剤に対する耐性変異を含む、一連の臨床分離株に対するテノホビルアラフェナミドの抗ウイルス活性を、HepG2細胞を用いて評価した。ラミブジン耐性変異(rtV173L + rtL180M + rtM204V, rtL180M + rtM204V及びrtM204I)ウイルスは、テノホビルアラフェナミドに対して感受性を示した(耐性変異株におけるEC₅₀値の野生型に対する平均変化倍率:2倍未満)。エンテカビル耐性変異(rtL180M + rtM204V + rtT184G, rtL180M + rtM204V + rtS202G及びrtL180M + rtM204V + rtM250V)ウイルスは、テノホビルアラフェナミドに対して感受性を示した。アデホビルピボキシル耐性変異rtA181T, rtA181V又はrtN236Tの一残基の置換では、テノホビルアラフェナミドに対する感受性を示したが、rtA181V + rtN236T変異ウイルスでは、テノホビルアラフェナミドに対する感受性の低下が認められた(EC₅₀値の平均変化倍率:3.7倍)。これら変異の臨床的意義は不明である。⁴²⁾

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

(Tenofovir Alafenamide Fumarate (JAN))

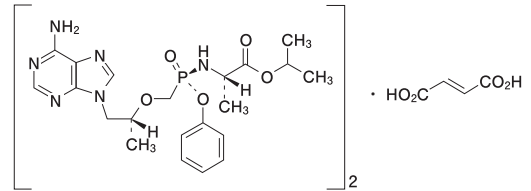
化学名: 1-Methylethyl N-[(S)-[[1(R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl]

phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate hemifumarate

分子式: (C₂₁H₂₉N₆O₅P)₂ · C₄H₄O₄

分子量: 1069.00

化学構造式:



性状: 白色～灰白色又は白色～くすんだ黄赤色の粉末
溶解性: メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水又は2-プロパノールにやや溶けにくく、アセトニトリル又はアセトンに溶けにくく、トルエンに極めて溶けにくい。

融点: 約132℃

分配係数: log P = 1.6 (1-オクタノール / pH 7 のリン酸塩緩衝液)

20. 取扱い上の注意

開栓後は容器を密閉し、湿気を避けて保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

*22. 包装

30錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

28錠 [14錠 (PTP) × 2、乾燥剤入り]

23. 主要文献

- 社内資料: 腎機能障害被験者における薬物動態試験 (GS-01-919) (承認年月日: 2016.12.19、CTD2.7.2.3)
- 社内資料: 健康成人における薬物動態試験 (GS-US-320-1228) (承認年月日: 2016.12.19、CTD2.7.6.6)
- 社内資料: 国際共同第3相臨床試験 (GS-US-320-0108、GS-US-320-0110) の母集団薬物動態解析 (承認年月日: 2016.12.19、CTD2.7.2.3)
- 社内資料: 食事の影響に関する試験 (GS-US-320-1382) (承認年月日: 2016.12.19、CTD2.7.6.20)
- 社内資料: 肝機能障害患者における薬物動態試験 (GS-US-120-0114) (承認年月日: 2016.12.19、CTD2.7.6.8)
- 社内資料: 肝機能障害患者における薬物動態試験 (GS-US-320-1615) (承認年月日: 2016.12.19、CTD2.7.6.9)
- 社内資料: 腎機能障害被験者における薬物動態試験 (GS-US-120-0108) (承認年月日: 2016.12.19、CTD2.7.6.7)
- 社内資料: 血漿蛋白結合に関する試験 (P0504-00039.1) (承認年月日: 2016.12.19、CTD2.6.4.4)
- 社内資料: マスバランス試験 (GS-US-120-0109) (承認年月日: 2016.12.19、CTD2.7.6.5)
- 社内資料: 薬物代謝に関する試験 (AD-120-2004) (承認年月日: 2016.12.19、CTD2.6.4.5)
- 社内資料: カルバマゼピンとの薬物相互作用試験 (GS-US-311-1387) (承認年月日: 2016.12.19、CTD2.7.6.24)
- 社内資料: 薬物代謝酵素 (CYP) に関する検討 (AD-120-2003) (承認年月日: 2016.12.19、CTD2.6.4.7)
- 社内資料: 薬物代謝酵素 (UGT) に関する検討 (AD-120-2006) (承認年月日: 2016.12.19、CTD2.6.4.7)
- 社内資料: 透析を必要とする末期腎不全患者における母集団薬物動態解析 (QP 2015-1004 TAF ESRD) (承認年月日: 2016.12.19、CTD2.7.2.3)
- 社内資料: トランスポーターに関する試験 (AD-120-2018) (承認年月日: 2016.12.19、CTD2.6.4.7)
- テノホビルアラフェナミド米国添付文書
- 社内資料: 抗 HIV 薬との薬物相互作用試験 (GS-US-311-0101) (承認年月日: 2016.12.19、CTD2.7.6.16)

- 18) 社内資料：レジバスピル／ソホスプリルとの薬物相互作用試験（GS-US-366-1689）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.6.22）
- 19) 社内資料：セルトラリンとの薬物相互作用試験（GS-US-292-1316）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.6.15）
- 20) 社内資料：抗 HCV 薬との薬物相互作用試験（GS-US-342-1167）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.6.21）
- 21) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用試験（GS-US-120-1538）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.6.12）
- 22) 社内資料：ホルモン避妊薬との薬物相互作用試験（GS-US-311-1790）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.6.19）
- 23) 社内資料：国際共同第 3 相臨床試験（GS-US-320-0108）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.6.29）
- 24) 社内資料：国際共同第 3 相臨床試験（GS-US-320-0110）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.7.30）
- 25) 社内資料：QT/QTc 間隔への影響に関する試験（GS-US-120-0107）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.6.25）
- 26) Murakami E et al. Antimicrob Agents Chemother 2015 ; 59 (6) : 3563-9.
- 27) Birkus G et al. Antimicrob Agents Chemother 2007 ; 51 (2) : 543-50.
- 28) Birkus G et al. Mol Pharmacol 2008 ; 74 (1) : 92-100.
- 29) Eisenberg EJ et al. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2001 ; 20 (4-7) : 1091-8.
- 30) Robbins BL et al. Pharmacotherapy 2003 ; 23 (6): 695-701.
- 31) Delaney WE et al. Antimicrob Agents Chemother 2006 ; 50 (7) : 2471-7.
- 32) Cherrington JM et al. Antivir Chem Chemother 1995 ; 6 (4) : 217-21.
- 33) 社内資料：ヒト及び動物ウイルスに対する活性に関する検討（PC-120-2003）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.2.2）
- 34) Kramata P et al. Collection Symposium Series (Holy A and Tocik Z, eds) , Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of Czech Republic, Prague, Czech Republic 1996 ; 1 : 188-91.
- 35) 社内資料：ミトコンドリアに対する作用の検討（PC-120-2006）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.2.3）
- 36) 社内資料：ミトコンドリアに対する作用の検討（P1278-00042）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.2.3）
- 37) 社内資料：ミトコンドリアに対する作用の検討（TX-104-2001）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.2.3）
- 38) 社内資料：抗 HBV 活性に関する試験（PC-320-2003）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.2.2）
- 39) 社内資料：既存の核酸系逆転写酵素阻害剤との併用による抗 HBV 活性に関する試験（PC-174-2006）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.2.5）
- 40) 社内資料：耐性発現に関する検討（PC-320-2009）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.2.2）
- 41) 社内資料：日本人での耐性発現に関する検討（PC-320-2010）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.2.2）
- 42) 社内資料：交差耐性に関する検討（PC-320-2007）（承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ギリアド・サイエンシズ株式会社
 メディカルサポートセンター
 〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号
 グラントウキョウサウスタワー
 フリーダイヤル 0120-506-295
 FAX 03-5958-2959
 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社

東京都千代田区丸の内1-9-2
 グラントウキョウサウスタワー
 〒100-6616