

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成（一部2018に準拠）

抗ウイルス化学療法剤
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩錠

テノゼット錠300mg

Tenozet Tablets

| | |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤形 | フィルムコーティング錠 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること |
| 規格・含量 | 1錠中にテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩300mgを含有する。 |
| 一般名 | 和名：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 洋名：Tenofovir Disoproxil Fumarate |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日 | 製造販売承認年月日：2014年3月24日 薬価基準収載年月日：2014年5月23日 発売年月日：2014年5月23日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com |

本IFは2020年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

| | | | |
|---------------------------------------|---|----------------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 9 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 14. その他 | 9 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | | |
| II. 名称に関する項目 | 3 | V. 治療に関する項目 | 10 |
| 1. 販売名 | 3 | 1. 効能又は効果 | 10 |
| (1) 和名 | 3 | 2. 用法及び用量 | 10 |
| (2) 洋名 | 3 | 3. 臨床成績 | 11 |
| (3) 名称の由来 | 3 | (1) 臨床データパッケージ | 11 |
| 2. 一般名 | 3 | (2) 臨床効果 | 12 |
| (1) 和名(命名法) | 3 | (3) 臨床薬理試験 | 16 |
| (2) 洋名(命名法) | 3 | (4) 探索的試験 | 16 |
| (3) ステム | 3 | (5) 検証的試験 | 17 |
| 3. 構造式又は示性式 | 3 | (6) 治療的使用 | 29 |
| 4. 分子式及び分子量 | 3 | | |
| 5. 化学名(命名法) | 3 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 33 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 4 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 33 |
| 7. CAS登録番号 | 4 | 2. 薬理作用 | 33 |
| III. 有効成分に関する項目 | 5 | (1) 作用部位・作用機序 | 33 |
| 1. 物理化学的性質 | 5 | (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 33 |
| (1) 外観・性状 | 5 | (3) 作用発現時間・持続時間 | 36 |
| (2) 溶解性 | 5 | | |
| (3) 吸湿性 | 5 | VII. 薬物動態に関する項目 | 37 |
| (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 | 5 | 1. 血中濃度の推移・測定法 | 37 |
| (5) 酸塩基解離定数 | 5 | (1) 治療上有効な血中濃度 | 37 |
| (6) 分配係数 | 5 | (2) 最高血中濃度到達時間 | 37 |
| (7) その他の主な示性値 | 5 | (3) 臨床試験で確認された血中濃度 | 37 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 6 | (4) 中毒域 | 38 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 6 | (5) 食事・併用薬の影響 | 38 |
| 4. 有効成分の定量法 | 6 | (6) 母集団(ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態 変動要因 | 40 |
| IV. 製剤に関する項目 | 7 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 40 |
| 1. 剤形 | 7 | (1) 解析方法 | 40 |
| (1) 剤形の区別、外観及び性状 | 7 | (2) 吸収速度定数 | 40 |
| (2) 製剤の物性 | 7 | (3) バイオアベイラビリティ | 41 |
| (3) 識別コード | 7 | (4) 消失速度定数 | 41 |
| (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨 及び安定な pH 域等 | 7 | (5) クリアランス | 41 |
| 2. 製剤の組成 | 7 | (6) 分布容積 | 41 |
| (1) 有効成分(活性成分)の含量 | 7 | (7) 血漿蛋白結合率 | 41 |
| (2) 添加物 | 7 | 3. 吸収 | 41 |
| (3) その他 | 7 | 4. 分布 | 41 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 7 | (1) 血液-脳関門通過性 | 41 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | 8 | (2) 血液-胎盤関門通過性 | 41 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | 8 | (3) 乳汁への移行性 | 41 |
| 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 8 | (4) 髄液への移行性 | 42 |
| 7. 溶出性 | 9 | (5) その他の組織への移行性 | 42 |
| 8. 生物学的試験法 | 9 | 5. 代謝 | 42 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 9 | (1) 代謝部位及び代謝経路 | 42 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 9 | (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の 分子種 | 42 |
| 11. 力価 | 9 | (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 42 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 9 | | |

| | | | |
|---------------------------------|-----------|-----------------------|-----------|
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率 | 42 | X. 管理的事項に関する項目 | 60 |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ | 42 | 1. 規制区分 | 60 |
| 6. 排泄 | 42 | 2. 有効期間又は使用期限 | 60 |
| (1) 排泄部位及び経路 | 42 | 3. 貯法・保存条件 | 60 |
| (2) 排泄率 | 42 | 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 60 |
| (3) 排泄速度 | 42 | (1) 薬局での取扱い上の留意点について | 60 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 43 | (2) 薬剤交付時の取扱いについて | 60 |
| 8. 透析等による除去率 | 43 | (患者等に留意すべき必須事項等) | 60 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 44 | (3) 調剤時の留意点について | 60 |
| 1. 警告内容とその理由 | 44 | 5. 承認条件等 | 60 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 44 | 6. 包装 | 61 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 44 | 7. 容器の材質 | 61 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 44 | 8. 同一成分・同効薬 | 61 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 45 | 9. 国際誕生年月日 | 61 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 46 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 61 |
| (1) 合併症・既往歴等のある患者 | 46 | 11. 薬価基準収載年月日 | 61 |
| (2) 腎機能障害患者 | 46 | 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 | 61 |
| (3) 肝機能障害患者 | 46 | 追加等の年月日及びその内容 | 61 |
| (4) 生殖能を有する者 | 47 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 | 61 |
| (5) 妊婦 | 47 | 及びその内容 | 61 |
| (6) 授乳婦 | 47 | 14. 再審査期間 | 61 |
| (7) 小児等 | 47 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 61 |
| (8) 高齢者 | 48 | 16. 各種コード | 62 |
| 7. 相互作用 | 48 | 17. 保険給付上の注意 | 62 |
| (1) 併用禁忌とその理由 | 48 | X I. 文献 | 63 |
| (2) 併用注意とその理由 | 49 | 1. 引用文献 | 63 |
| 8. 副作用 | 52 | 2. その他の参考文献 | 63 |
| (1) 重大な副作用と初期症状 | 53 | X II. 参考資料 | 65 |
| (2) その他の副作用 | 54 | 1. 主な外国での発売状況 | 65 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 55 | 2. 海外における臨床支援情報 | 67 |
| 10. 過量投与 | 55 | (1) 妊婦に関する海外情報 | 67 |
| 11. 適用上の注意 | 55 | (2) 小児等に関する記載 | 67 |
| 12. その他の注意 | 55 | X III. 備考 | 71 |
| (1) 臨床使用に基づく情報 | 55 | その他の関連資料 | 71 |
| (2) 非臨床試験に基づく情報 | 55 | | |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 57 | | |
| 1. 薬理試験 | 57 | | |
| (1) 薬効薬理試験 | 57 | | |
| (2) 副次的薬理試験 | 57 | | |
| (3) 安全性薬理試験 | 57 | | |
| (4) その他の薬理試験 | 57 | | |
| 2. 毒性試験 | 57 | | |
| (1) 単回投与毒性試験 | 57 | | |
| (2) 反復投与毒性試験 | 58 | | |
| (3) 生殖発生毒性試験 | 58 | | |
| (4) その他の特殊毒性 | 59 | | |

略語一覧

| 略語（略称） | 定義・省略されていない名称 |
|------------------------|-----------------------------------------|
| ADV | アデホビル ピボキシル |
| ALP | アルカリホスファターゼ |
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | 血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積 |
| AUC _(0-inf) | 無限時間までの血清中濃度－時間曲線下面積 |
| AUC _(0-t) | 投与後 0 時間から最終測定時点までの血清中濃度－時間曲線下面積 |
| CCO | チトクローム c オキシダーゼ |
| CC50 | 50%の細胞を障害する濃度 |
| CHB | B 型慢性肝炎 |
| C _{max} | 最高血漿（血清）中濃度 |
| CLcr | クレアチニンクリアランス |
| CPT | Child-Pugh Turcotte |
| DNA | デオキシリボ核酸 |
| ETV | エンテカビル水和物 |
| FAS | Full Analysis Set、最大の解析対象集団 |
| FTC | エムトリシタビン |
| HBV | B 型肝炎ウイルス |
| HDPE | 高密度ポリエチレン |
| HIV | ヒト免疫不全ウイルス |
| HIV-1 | ヒト免疫不全ウイルス 1 型 |
| hOAT | human organic anion transporter |
| hOCT | human organic cation transporter |
| IC50 | 最大阻害作用の 50%の阻害作用を示す濃度 |
| IU | 国際単位 |
| Ki | 阻害定数 |
| LAM | ラミブジン |
| MATE | human multidrug and toxin extrusion |
| MELD | エンドステージ肝疾患 |
| MRP | multidrug resistance associated protein |
| NRTI | ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 |
| PCR | Polymerase chain reaction |
| PPS | Per Protocol Set、治験実施計画書に適合した対象集団 |
| Pgp | P-糖蛋白質 |
| SD | 標準偏差 |
| TDF | テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 |
| TK | トキシコキネティクス |
| ULN | 基準範囲上限 |
| V _{ss} | 定常状態における分布容積 |
| WHV | ウッドチャック肝炎ウイルス |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

テノゼットは、米国 Gilead Sciences 社が開発した B 型慢性肝疾患及び HIV-1 感染症の治療薬である。核酸アナログであるテノホビルの経口プロドラッグで HIV-1 の増殖を強力かつ選択的に阻害することが示され、海外では 1997 年に Gilead Sciences 社によって HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験が開始され、HIV-1 感染症治療薬として 2001 年 10 月に米国で承認された。それ以来 2013 年 3 月 31 日までに世界 159 の国・地域で HIV-1 感染症治療薬として承認されている。その後、テノゼットは抗 HIV 活性に加えて *in vitro* 及び *in vivo* で強力かつ選択的な B 型肝炎ウイルス (HBV) 増殖阻害活性も有することが確認されたため、米国のエイズ臨床研究グループ (ACTG) は、HIV と HBV の重複感染患者を対象とした臨床試験を実施し、テノゼット 300mg の用量で血清 HBV-DNA 量の十分な抑制効果を確認した。その結果を踏まえ、Gilead Sciences 社は未治療の B 型慢性肝疾患患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験を実施し、テノゼットの有効性及び忍容性を確認した。この結果をもって、欧州医薬品庁 (EMA) 及び米国食品医薬品局 (FDA) に B 型慢性肝疾患の適応追加申請を行い、米国では 2008 年 8 月 11 日に承認された。2013 年 11 月 27 日までに世界 113 の国・地域で B 型慢性肝疾患治療薬として承認されている。

国内では、HIV-1 感染症治療薬として日本たばこ産業株式会社により開発が進められ、2003 年 12 月に希少疾病用医薬品の指定を受け、2004 年 3 月に承認された。

B 型慢性肝疾患に対する治療において、厚生労働省研究班が策定した治療ガイドラインによると、ラミブジン (LAM) 及びアデホビル ピボキシル (ADV) ^{注)} の耐性化率を考慮し、未治療の B 型慢性肝疾患に対して第一選択薬として推奨されている核酸アナログ製剤はエンテカビル (ETV) のみであり ¹⁾、まれに有害事象などで ETV の投与を中止せざるを得ない場合には、他に選択肢がないのが現状である。また、既治療の B 型慢性肝疾患では、LAM 及び ADV を併用投与してもウイルス量が十分に低下しない効果不十分例が存在し、最近では LAM と ADV の両剤に耐性を示す患者も認められるようになってきている ²⁾。このような多剤耐性例を含む効果不十分例のウイルス量をコントロールすることは肝がん発症リスクを低減する観点から重要な課題といえる。海外において、テノゼットは多剤耐性ウイルスにも効果があると報告されており ³⁻⁵⁾、国内でもその使用が求められた。

以上の状況を踏まえ、グラクソ・スミスクライン株式会社はテノゼットを国内における B 型慢性肝疾患治療薬の選択肢の 1 つとするため、2011 年 11 月より、核酸アナログ製剤未治療の B 型慢性肝疾患患者及び他のアナログ製剤に対して効果不十分の B 型慢性肝疾患患者を対象に、第Ⅲ相臨床試験を開始し、2013 年 8 月に製造販売承認申請を行い、2013 年 10 月に優先審査品目に指定された。「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」の効能・効果にて 2014 年 3 月に承認を取得した。

注) アデホビル ピボキシルは本邦での販売を中止している。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 核酸アナログ製剤未治療の B 型慢性肝疾患患者を対象とした国内臨床試験の結果、96 週時でのウイルス陰性化率は 89% であった。(国内第Ⅲ相臨床試験 LOC115409) (「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項 1) 核酸アナログ製剤未治療の代償性 B 型慢性肝疾患患者参照)
2. 核酸アナログ製剤未治療の B 型慢性肝疾患患者を対象とした国内臨床試験の結果、96 週の観察期間中において HBs 抗原が減少した。(国内第Ⅲ相臨床試験 LOC115409) (「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項 1) 核酸アナログ製剤未治療の代償性 B 型慢性肝疾患患者参照)

I. 概要に関する項目

3. 核酸アナログ製剤未治療の B 型慢性肝疾患患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験のフォローアップにおいて 8 年間、テノゼットに対する薬剤耐性について観察した。
(海外第Ⅲ相臨床試験 GS-US-174-0102、GS-US-174-0103) (「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 2) 比較試験」の項 d) 海外第Ⅲ相試験 (GS-US-174-0102 試験)、e) 海外第Ⅲ相試験 (GS-US-174-0103 試験) 参照)
4. 国内臨床試験 (投与期間 48 週間) において、総症例 143 例中 33 例 (23.1%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された (「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用 (2) その他の副作用」の項◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧参照)。重大な副作用として、腎不全等の重度の腎機能障害 (頻度不明)、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)、また、膵炎 (頻度不明) が報告されている (「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

テノゼット錠 300mg

(2) 洋名

Tenozet Tablets

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Tenofovir Disoproxil Fumarate（JAN）

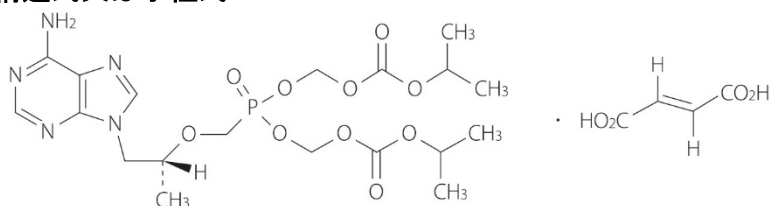
tenofovir（INN）

(3) ステム

抗ウイルス薬：-vir

ホスホン酸誘導体：-fovir

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₃₀N₅O₁₀P · C₄H₄O₄

分子量：635.51

5. 化学名（命名法）

Bis(isopropoxycarbonyloxymethyl){[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phosphonate monofumarate (IUPAC)

II. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：TDF

記号番号：GS-4331-05 (テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩)

GS-4331 (テノホビル ジソプロキシシル)

7. CAS 登録番号

202138-50-9 (テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩)

201341-05-1 (テノホビル ジソプロキシシル)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

メタノール、エタノールにやや溶けやすく、アセトン、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けない。

室温での有機溶媒、水溶性溶媒に対するテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の溶解性

| 溶媒 | 溶解性 (mg/mL) | 米国/欧州薬局方記載の溶解性 |
|------------------------|-------------|----------------|
| <i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド | 428 | 溶けやすい |
| メタノール | 69.1 | やや溶けやすい |
| エタノール | 35.0 | やや溶けやすい |
| アセトン | 23.9 | やや溶けにくい |
| イソプロパノール | 17.2 | やや溶けにくい |
| アセトニトリル | 7.56 | 溶けにくい |
| 酢酸エチル | 6.07 | 溶けにくい |
| 酢酸イソプロピル | 3.03 | 溶けにくい |
| ジクロロメタン | <0.1 | 溶けない |
| ヘキサン | <0.1 | 溶けない |
| ジエチルエーテル | <0.1 | 溶けない |
| ジ- <i>n</i> -ブチルエーテル | <0.1 | 溶けない |
| イソプロピルエーテル | <0.1 | 溶けない |
| 0.1N HCl | 43.0 | やや溶けやすい |
| 水 (pH 未調整) | 13.4 | やや溶けにくい |
| 水 (pH7.2) | 12.1 | やや溶けにくい |
| 0.01M リン酸塩 (pH3.6) | 11.5 | やや溶けにくい |

(3) 吸湿性

室温下、RH 最大 92% で 37 日間吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 112~119°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 3.75

(6) 分配係数

分配係数 : 1.25 (1-オクタノール/pH6.5 のリン酸塩緩衝液)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩原薬を 5℃で 36 箇月間保存した結果、規格値の範囲内であった。また、25℃/60%RH で 6 箇月間保存後に、物理化学的特性の著しい変化は認められなかった。

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法



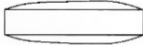
液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

本剤は白色のフィルムコーティング錠である。

| 販売名 | 識別コード | 表 | 裏 | 側面 | 質量 |
|-----------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| テノゼット錠 300mg | GSK 300 |  長径：17.0mm 短径：10.5mm |  |  厚さ：5.3mm | 693mg |

(2) 製剤の物性

該当しない

(3) 識別コード

GSK 300

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中にテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 300mg を含有する。

(2) 添加物

部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、乳糖水和物、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性⁶⁾

長期保存試験（25℃/60%RH で 36 箇月保存）及び加速試験（40℃/75%RH で 6 箇月保存）の結果、いずれの保存条件においても顕著な物理化学的な変化は認められなかった。また、苛酷試験（光）においても顕著な物理化学的な変化は認められず、本剤は光に対して安定であることが確認された。

テノゼット錠 300mg の安定性試験成績の概要

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|---------|----------------------------------------------------------|------------------------------|-------|------|
| 長期保存試験 | 25℃/60%RH | HDPE ボトル | 36 箇月 | 変化なし |
| 加速試験 | 40℃/75%RH | HDPE ボトル | 6 箇月 | 変化なし |
| 苛酷試験（光） | 120 万 lx・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m ² | 開放（光照射） アルミホイルで 遮光（対照） | — | 変化なし |

試験項目：性状、類縁物質、水分、溶出性及び含量

HDPE：高密度ポリエチレン

テノゼット錠 300mg 分包品の 30℃/70%RH における安定性試験成績

| 保存形態 | 保存期間 | 性状 | 総類縁物質質量 (%) | 水分値 (%) | 定量値 (%) |
|--------|------|----------------|-------------|---------|---------|
| セロファン紙 | 開始時 | 白色のフィルムコーティング錠 | 0.94 | 2.94 | 100.7 |
| | 2 週間 | 白色のフィルムコーティング錠 | 1.06 | 3.94 | 99.7 |
| | 4 週間 | 白色のフィルムコーティング錠 | 1.11 | 3.76 | 98.8 |
| | 6 週間 | 白色のフィルムコーティング錠 | 1.20 | 3.64 | 99.7 |
| | 8 週間 | 白色のフィルムコーティング錠 | 1.36 | 3.76 | 99.0 |
| グラシン紙 | 開始時 | 白色のフィルムコーティング錠 | 0.94 | 2.94 | 100.7 |
| | 2 週間 | 白色のフィルムコーティング錠 | 1.06 | 3.79 | 99.6 |
| | 4 週間 | 白色のフィルムコーティング錠 | 1.11 | 3.64 | 99.4 |
| | 6 週間 | 白色のフィルムコーティング錠 | 1.21 | 3.46 | 99.6 |
| | 8 週間 | 白色のフィルムコーティング錠 | 1.36 | 3.78 | 98.8 |

試験方法：

分包紙にはセロファン紙及びグラシン紙を用い、30℃/70%RH の保存条件下で保存する安定性試験を行った。保存開始後、2 週間毎に、8 週間まで、性状、総類縁物質質量、水分値及び定量値について測定した。

試験結果：

2 種類の分包紙とも、水分値の変化が規格値を超えて認められたが、錠剤の性状、総類縁物質質量及び定量値は規格内であったことより、顕著な品質の低下をきたしているとは考えにくい。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

(方法) 日局 溶出試験法 第2法 (パドル法)

条件: 回転数 毎分 50 回転

試験液: 0.01mol/L 塩酸試験液

(結果) 本品の 30 分後の溶出率は 85%以上であった。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

テノゼット錠 300mg は乳幼児誤飲防止包装*を採用している。

ボトル: プッシュアンドターンタイプ

プッシュアンドターンタイプ (ボトル) の開け方

- ・ボトルのキャップを押しながら回し、キャップを取る。

*乳幼児誤飲防止包装とは、乳幼児には開けにくく、高齢者の使用性が確認された誤飲防止包装である。

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 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。

(解説)

- 5.1 本剤の投与対象患者は、HBV の増殖を伴う肝機能の異常が確認された B 型慢性肝疾患患者である。本剤の投与を開始する前には、HBV-DNA 定量により HBV の増殖を確認すること。
- 5.2 本剤の投与に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考にすること。

2. 用法及び用量

通常、成人にはテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩として1回 300mg 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。

(解説)

本剤の投与に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考にすること。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.2 本剤の有効成分であるテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を含む製剤と併用しないこと。またテノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含む製剤についても併用しないこと。

(解説)

本剤の有効成分であるテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩は、テノホビルのプロドラッグであるため、各成分を含む製剤と併用しないよう注意すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.3 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するので、腎機能の低下に応じて次の投与方法を目安とする。[8.2、9.1.2、9.2、11.1.1、16.6.1 参照]

| クレアチニンクリアランス | 投与方法 |
|--------------|------------------------------------------------------|
| 50mL/min 以上 | 300mg を1日1回 |
| 30～49mL/min | 300mg を2日に1回 |
| 10～29mL/min | 300mg を3～4日に1回 |
| 血液透析患者 | 300mg を7日に1回 ^{注)} 又は累積約12時間の透析終了後に300mg を投与 |

注) 血液透析実施後。なお、クレアチニンクリアランスが10mL/min未満で、透析を行っていない患者における薬物動態は検討されていない。

(解説)

本剤はテノホビルとして主に腎排泄されるため、腎機能障害患者では本剤の排泄が遅延し、血中濃度が上昇するおそれがある。したがって、本剤を腎機能障害のある患者へ投与する場合には、患者の腎機能(クレアチニンクリアランス)に応じ用法及び用量を調節すること。

＜参考：腎機能が低下している成人の血中濃度＞

腎機能低下者を対象に、本剤 300mg を単回投与した場合、クレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満の患者あるいは透析を必要とする末期腎不全患者において、テノホビルの C_{max} 及び AUC が上昇した（外国人における成績）。

腎機能低下を有する患者に本剤 300mg を単回経口投与した後の血清中テノホビルの薬物動態パラメータ

| CLcr (mL/min) | 例数 | C_{max} (ng/mL) | AUC _(0-inf) (ng·hr/mL) | CL/F (mL/min) | CLr (mL/min) |
|--------------------|----|-------------------|-----------------------------------|---------------|--------------|
| >80 | 3 | 335.5±31.8 | 2184.5±257.4 | 1043.7±115.4 | 243.5±33.3 |
| 50～80 | 10 | 330.4±61.0 | 3063.8±927.0 | 807.7±279.2 | 168.6±27.5 |
| 30～49 | 8 | 372.1±156.1 | 6008.5±2504.7 | 444.4±209.8 | 100.6±27.5 |
| <30 (12～28) 注1) | 11 | 601.6±185.3 | 15984.7±7223.0 | 177.0±97.1 | 43.0±31.2 |
| 末期腎不全患者 (透析前) | 9 | 1061±252.8 | 44900.8±12956.8 注2) | — | — |
| 末期腎不全患者 (透析後) | 8 | 904.5±326.3 | 15768.1±5366.3 注2) | — | — |

Mean±SD

注1) CLcr が 10mL/min 未満で、透析を行っていない患者における薬物動態は検討されていない。

注2) AUC_(0-t)

なお、血液透析による除去率は 54% で、本剤 300mg 単回投与時には 4 時間の血液透析により投与量の約 10% が除去された。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

国内臨床試験（評価資料）

| Phase | 試験番号 | 試験の目的 | 治験デザイン | 対象 | 投与量（1日量） （全て1日1回経口投与） 投与期間 | 被験者数 |
|-------|------------------------|------------|-------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------|
| 第Ⅲ相 | LOC115409 ¹ | 有効性 安全性 | R、AC、DB （～24週） 及びOL（24 週～） | 未治療代償性 CHB 患者 | TDF 300mg 又は ETV 0.5mg を 48 週間投与後、TDF 群は TDF 上市まで継続投与、ETV 群は 48 週時で試験終了 | 165 |
| 第Ⅲ相 | LOC115912 | 有効性 安全性 | OL | 他剤効果不良代償性 CHB 患者 | TDF 300mg を TDF 上市まで 継続投与 （前治療により LAM 100mg 又は ETV 0.5mg を併用投与） | 34 |
| 第Ⅳ相 | YAX1-1 | 臨床薬理 | OL | 日本人健康 成人男性 | TDF 300mg を空腹時に単回 投与 | 6 |

AC=実薬対照、CHB：B型慢性肝炎、DB=二重盲検、ETV：エンテカビル水和物、LAM：ラミブジン、OL=非盲検、R=ランダム化、TDF：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩

1. 主要な国内臨床試験

V. 治療に関する項目

海外臨床試験（評価資料）

| Phase | 試験番号 | 試験の目的 | 治験デザイン | 対象 | 投与量（1日量） （全て1日1回経口投与） 投与期間 | 被験者数 |
|-------|------------------------------|-------------------|-------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 第Ⅱ相 | GS-US-174-0106 | 有効性 安全性 忍容性 | R、AC、DB | ADV ^{注1)} 効果不良代償性CHB患者 | TDF 300mg 又は FTC ^{注2)} 200mg/TDF 300mg を 168 週間投与 | 105 |
| 第Ⅱ相 | GS-US-174-0108 | 有効性 安全性 忍容性 | R、AC、DB | 非代償性CHB患者 | TDF 300mg、FTC ^{注2)} 200mg/TDF 300mg 又は ETV 0.5mg（又は 1.0mg）を 168 週間投与 | 112 |
| 第Ⅲ相 | GS-US-174-0102 ¹⁾ | 有効性 安全性 忍容性 | R、AC、DB（～48週）及びOL（48週～） | 未治療代償性CHB患者（HBe抗原陰性） | TDF 300mg 又は ADV ^{注1)} 10mg を 48 週間投与後、TDF 300mg を 384 週時まで投与（72週時以降は FTC ^{注2)} 200mg を追加投与可） | 375 |
| 第Ⅲ相 | GS-US-174-0103 ¹⁾ | 有効性 安全性 忍容性 | R、AC、DB（～48週）及びOL（48週～） | 未治療代償性CHB患者（HBe抗原陽性） | TDF 300mg 又は ADV ^{注1)} 10mg を 48 週間投与後、TDF 300mg を 384 週時まで投与（72週時以降は FTC ^{注2)} 200mg を追加投与可） | 266 |
| 第Ⅲ相 | GS-US-174-0121 | 有効性 安全性 忍容性 | R、AC、DB | LAM 耐性代償性CHB患者 | TDF 300mg 又は FTC ^{注2)} 200mg/TDF 300mg を 240 週間投与 | 280 |

AC=実薬対照、ADV：アデホビル ピボキシル^{注1)}、CHB：B型慢性肝炎、DB=二重盲検、ETV：エンテカビル水和物、FTC^{注2)}：エムトリシタビン、LAM：ラミブジン、OL=非盲検、R=ランダム化、TDF：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩

1. 主要な海外臨床試験

注1) 本邦での販売を中止している。 注2) B型慢性肝疾患：国内未承認。

海外臨床試験（対象：HIV-1感染患者）（評価資料）

| Phase | 試験番号 | 試験の目的 | 治験デザイン | 対象 | 投与方法 | 被験者数 |
|-------|-----------|--------------------|-------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 第Ⅰ/Ⅱ相 | GS-97-901 | 薬物動態 安全性 忍容性 | R、PC、DB | HIV-1感染患者 | TDF 75mg、150mg、300mg、600mg、75mg+ヒドロキシウレア 500mg（1日2回）、又はプラセボを1日1回、単回及び反復投与（28日間） | 59 |
| 第Ⅱ相 | GS-98-902 | 有効性 安全性 忍容性 | R、PC、DB（～48週）及びOL（48週～） | HIV-1感染患者 | プラセボ、TDF 75mg、150mg 又は 300mg を 48 週間投与後（プラセボは 24 週間投与後 TDF 300mg に切り替える）、TDF 群は TDF 上市まで継続投与 | 186 |

DB=二重盲検、HIV-1=ヒト免疫不全ウイルス1型、OL=非盲検、PC=プラセボ対照、R=ランダム化、TDF：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩

(2) 臨床効果

1) 核酸アナログ製剤未治療の代償性B型慢性肝疾患患者

核酸アナログ製剤未治療の代償性B型慢性肝疾患患者に対し、本剤 300mg を1日1回投与した国内1試験（LOC115409試験、48週時）及び海外2試験（GS-US-174-0102及び0103試験、48週時）におけるウイルス学的、生化学的及び血清学的効果を表-1に示す。

本剤の効能又は効果は、「B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制」、用法及び用量は、「通常、成人にはテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として1回300mgを1日1回経口投与する。」である。

表-1 核酸アナログ製剤未治療の代償性 B 型慢性肝疾患患者に対する本剤 300mg 1 日 1 回投与時のウイルス学的、生化学的及び血清学的効果

| | 国内第Ⅲ相試験 LOC115409 | 海外第Ⅲ相試験 GS-US-174-0102**** | 海外第Ⅲ相試験 GS-US-174-0103**** |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 評価時点 | 48 週時 (109 例) | 48 週時 (250 例) | 48 週時 (176 例) |
| 投与前 HBe 抗原 | 陽性及び陰性 | 陰性 | 陽性 |
| 投与前平均 HBV-DNA 値± 標準偏差 (log ₁₀ copies/mL) | 7.00±1.498 (109 例) | 6.86±1.308 (250 例) | 8.64±1.076 (176 例) |
| HBV-DNA の投与前値から の平均変化量±標準偏差 (log ₁₀ copies/mL) | -4.86±1.353 (109 例) | -4.57±1.347 (241 例) | -6.17±1.067 (160 例) |
| HBV-DNA 陰性化率* | 77% (84/109) | 91.2% (228/250) | 68.8% (121/176) |
| ALT 正常化率** | 75% (62/83) | 76.3% (180/236) | 68.0% (115/169) |
| セロコンバージョン率*** | 9% (4/43) | - | 20.9% (32/153) |

* 国内試験：2.1 log₁₀ copies/mL (コバス TaqMan HBV 「オート」 v2.0 の定量下限) 未満、海外試験：169 copies/mL (Roche COBAS TaqMan HBV Test の定量下限) 未満

** 投与前に ALT 値が基準範囲上限を超えていた患者のみ対象

*** HBe 抗原の消失かつ HBe 抗体の出現

**** GS-US-174-0102 及び 0103 試験では、ラミブジン又はエムトリシタビン前治療例をそれぞれ 17.2%、4.5% 含む

LOC115409 試験は国内第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、実薬対照、二重盲検、並行群間比較試験並びにオープンラベル試験で、二重盲検下で本剤 300mg 又はエンテカビル 0.5mg を 1 日 1 回、24 週時まで投与し、引き続き非盲検下でそれぞれ 48 週時まで投与した。本剤投与の 24 週時における HBV-DNA の投与前値からの平均変化量(標準偏差)は-4.57(1.122) log₁₀ copies/mL であり、HBV-DNA 陰性化率は 54% (59/109)、ALT 正常化率は 70% (58/83)、HBe 抗原/抗体セロコンバージョンは認められなかった (0/43)。なお、48 週時までに HBs 抗原の消失は認められなかったが、48 週時の HBs 抗原の投与前値からの平均変化量(標準偏差)は-0.208 (0.4625) log₁₀ IU/mL であった。さらに、48 週以降は本剤のみ継続投与を行った。本剤投与 96 週時における HBV-DNA 陰性化率は 89% (97/109)、ALT 正常化率は 89% (74/83)、HBe 抗原/抗体セロコンバージョン 12% (5/43) であった。96 週時までに HBs 抗原の消失が 0.9% (1/109) に認められ、96 週時の HBs 抗原の投与前値からの平均変化量(標準偏差)は-0.271 (0.7000) log₁₀ IU/mL であった。48 週時までの副作用発現頻度は 20% (22/109 例) であった。主な副作用は、血中クレアチニン増加 3% (3/109 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、傾眠及び悪心 各 2% (2/109 例) であった(「(5) 検証的試験 2) 比較試験」の項 b) 国内第Ⅲ相試験 (LOC115409 試験) 参照)。

GS-US-174-0102 及び 0103 試験は、主に未治療患者を対象とした海外第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検比較試験で、二重盲検下で本剤 300mg 又はアデホビル^{注)} 10mg を 1 日 1 回、48 週間投与した後、非盲検下で全例に本剤 300mg を 192 週間投与した。GS-US-174-0102 試験では、240 週時 (375 例) における HBV-DNA の投与前値からの平均変化量(標準偏差)は-4.65 (1.294) log₁₀ copies/mL (295 例) であり、HBV-DNA 陰性化率は 98.6% (291/295)、ALT 正常化率は 85.2% (236/277) であった。GS-US-174-0103 試験では、240 週時 (266 例) における HBV-DNA の投与前値からの平均変化量(標準偏差)は-6.30 (1.141) log₁₀ copies/mL (165 例) であり、HBV-DNA 陰性化率は 96.6% (169/175)、ALT 正常化率は 73.4% (124/169)、HBe 抗原/抗体セロコンバージョン率は 40.2% (66/164) であった。さらに、240 週時までに HBs 抗原の消失及びセロコンバージョンがそれぞれ 23 例及び 18 例に認められ、それらのカプラン・マイヤー推定に基づく割合は 10.8%及び 8.9%であった。

注) アデホビル ピボキシルは本邦での販売を中止している。

V. 治療に関する項目

また、GS-US-174-0102 及び 0103 試験の肝生検結果において、投与前に肝硬変（Ishak 線維化スコアが 5 以上）であった患者の 73.4%（69/94）が 240 週時に肝硬変の病期ステージから回復（Ishak 線維化スコアが 4 以下に改善）した（GS-US-174-0102 及び 0103 試験の併合データ）。

なお、GS-US-174-0102 及び 0103 試験において、本剤に対する耐性ウイルスの出現は 240 週時点で認められていない。さらに GS-US-174-0102 及び 0103 試験の併合解析の結果（384 週時）、384 週時までに TDF に関連した耐性変異が発現したエビデンスは得られていない。

GS-US-174-0102 試験の 48 週時までの副作用発現頻度は 16.8%（42/250 例）であった。主な副作用は、悪心 3.2%（8/250 例）、頭痛 2.8%（7/250 例）及び疲労 2.0%（5/250 例）であった。

GS-US-174-0103 試験の 48 週時までの副作用発現頻度は 30.7%（54/176 例）であった。主な副作用は、悪心 8.5%（15/176 例）及び疲労 5.1%（9/176 例）であった（「(5) 検証的試験 2) 比較試験」の項 d) 海外第Ⅲ相試験（GS-US-174-0102 試験）、e) 海外第Ⅲ相試験（GS-US-174-0103 試験）参照）。

2) 核酸アナログ製剤既治療の代償性 B 型慢性肝疾患患者

核酸アナログ製剤既治療の代償性 B 型慢性肝疾患患者に対し、本剤 300mg を 1 日 1 回投与した国内 1 試験（LOC115912 試験、48 週時）及び海外 2 試験（GS-US-174-0106 及び 0121 試験、それぞれ 48 週時及び 96 週時）におけるウイルス学的、生化学的及び血清学的効果を表-2 に示す。

LOC115912 試験はラミブジン/アデホビル^注、エンテカビル、エンテカビル/アデホビルに効果不良の患者を対象とした国内第Ⅲ相、多施設共同、オープンラベル試験で、前治療薬がラミブジン/アデホビルの患者にはラミブジン 100mg と本剤 300mg を、エンテカビル又はエンテカビル/アデホビルの患者にはエンテカビル 0.5mg と本剤 300mg を 1 日 1 回併用投与した。GS-US-174-0106 試験はアデホビル投与中に持続的なウイルス増殖を認めた患者を対象とした海外第Ⅱ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検比較試験で、本剤 300mg を 1 日 1 回、168 週間単独投与した。0121 試験はラミブジン耐性を有する患者を対象とした海外第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検比較試験で、本剤 300mg を 1 日 1 回、240 週間単独投与した。

表-2 核酸アナログ製剤既治療の代償性 B 型慢性肝疾患患者に対する本剤 300mg 1 日 1 回投与時のウイルス学的、生化学的及び血清学的効果

| | 国内第Ⅲ相試験 LOC115912 | 海外第Ⅱ相試験 GS-US-174-0106 | 海外第Ⅲ相試験 GS-US-174-0121 |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|
| 評価時点 | 48 週時 (34 例) | 48 週時 (53 例) | 96 週時 (141 例) |
| 投与前 HBe 抗原 | 陽性及び陰性 | 陽性及び陰性 | 陽性及び陰性 |
| 投与前平均 HBV-DNA 値± 標準偏差 (log ₁₀ copies/mL) | 5.57±1.739 (34 例) | 6.06±1.430 (53 例) | 6.40±1.826 (141 例) |
| HBV-DNA の投与前値から の平均変化量±標準偏差 (log ₁₀ copies/mL) | -3.26±1.586 (34 例) | -3.58±1.290 (52 例) | -4.16±1.785 (132 例) |
| HBV-DNA 陰性化率* | 62% (21/34) | 75.5% (40/53) | 85.8% (121/141) |
| ALT 正常化率** | 53% (8/15) | 40.7% (11/27) | 62.0% (49/79) |
| セロコンバージョン率*** | 0% (0/28) | 5.3% (2/38) | 10.8% (7/65) |

* 国内試験：2.1 log₁₀ copies/mL（コバス TaqMan HBV 「オート」 v2.0 の定量下限）未満、海外試験：169 copies/mL（Roche COBAS TaqMan HBV Test の定量下限）未満

** 投与前に ALT 値が基準範囲上限を超えていた患者のみ対象

*** HBe 抗原の消失かつ HBe 抗体の出現

LOC115912 試験では、24 週時における HBV-DNA の投与前値からの平均変化量(標準偏差)は-3.09 (1.432) \log_{10} copies/mL (34 例) であり、HBV-DNA 陰性化率は 59% (20/34)、ALT 正常化率は 60% (9/15)、HBe 抗原/抗体セロコンバージョン率は 0% (0/28) であった。48 週時までに HBs 抗原の消失は認められなかったが、48 週時の HBs 抗原の投与前値からの平均変化量(標準偏差)は-0.313 (0.3402) \log_{10} IU/mL であった。なお、48 週時における HBV-DNA の投与前値からの平均変化量(標準偏差)は、前治療がラミブジン/アデホビルでは-2.88 (1.357) \log_{10} copies/mL、エンテカビルでは-4.33 (2.079) \log_{10} copies/mL、エンテカビル/アデホビルでは-2.66 (0.505) \log_{10} copies/mL であり、48 週時における HBV-DNA 陰性化率は、前治療がラミブジン/アデホビルでは 69% (9/13)、エンテカビルでは 40% (4/10)、エンテカビル/アデホビルでは 73% (8/11) であった。さらに、96 週時まで継続投与を行った。96 週時における HBV-DNA の投与前値からの平均変化量(標準偏差)は-3.32 (1.671) \log_{10} copies/mL であり、HBV-DNA 陰性化率は 71% (24/34)、ALT 正常化率は 60% (9/15) であった。96 週時までに HBs 抗原の消失は認められなかったが、96 週時の HBs 抗原の投与前値からの平均変化量(標準偏差)は、-0.364 (0.3380) \log_{10} IU/mL であった。48 週時までの副作用発現頻度は 32% (11/34 例) であった。主な副作用は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 9% (3/34 例) 及びピアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6% (2/34 例) であった(「(5) 検証的試験 2) 比較試験」の項 c) 国内第Ⅲ相試験 (LOC115912 試験) 参照)。

GS-US-174-0106 試験⁷⁾では、168 週時における HBV-DNA の投与前値からの平均変化量(標準偏差)は-3.79 (1.305) \log_{10} copies/mL (44 例) であり、HBV-DNA 陰性化率は 80.4% (41/51)、ALT 正常化率は 68.0% (17/25) であった。さらに、HBe 抗原/抗体セロコンバージョンは 13.5% (5/37) に認められた。本剤に対する耐性ウイルスの出現は 168 週時点で認められていない。168 週時までの副作用発現頻度は 28.3% (15/53 例) であった。主な副作用は、頭痛及び無力症各 5.7% (3/53 例) であった。

注) アデホビル ピボキシルは本邦での販売を中止している。

7) 承認時評価資料：第Ⅱ相臨床試験 (海外、GS-US-174-0106 試験)

GS-US-174-0121 試験においても、本剤に対する耐性ウイルスの出現は 96 週時点で認められていない。96 週時までの副作用発現頻度は 18.4% (26/141 例) であった。主な副作用は、疲労 3.5% (5/141 例)、悪心 2.8% (4/141 例) 及び下痢 2.1% (3/141 例) であった(「(5) 検証的試験 2) 比較試験」の項 f) 海外第Ⅲ相試験 (GS-US-174-0121 試験) 参照)。

3) 非代償性 B 型慢性肝疾患患者

非代償性 B 型慢性肝疾患患者に対する本剤の臨床効果は海外第Ⅱ相試験 (GS-US-174-0108 試験：多施設共同、ランダム化、二重盲検比較試験) で評価された。112 例を組み入れ、本剤 300mg、エムトリシタビン 200mg・本剤 300mg 配合剤又はエンテカビル 0.5mg を 1 日 1 回、最大 168 週間投与した。48 週時の HBV-DNA 陰性化率 (169copies/mL 未満) は 62.8% (27/43)、ALT 正常化率は 48.0% (12/25) であった。168 週時までの副作用発現頻度は 22.2% (10/45 例) であった。主な副作用は、悪心及び発疹各 6.7% (3/45 例) であった(「(5) 検証的試験 1) 無作為化並行用量反応試験」の項 a) 海外第Ⅱ相試験 (GS-US-174-0108 試験) 参照)。

4) 既知の耐性関連変異 HBV を認める B 型慢性肝疾患患者

既知の耐性関連変異 HBV を認める B 型慢性肝疾患患者に対する本剤の臨床効果は国内臨床試験（LOC115912 試験）及び海外臨床試験（GS-US-174-0102、0103、0106、0108 及び 0121 試験）で評価された。国内臨床試験（LOC115912 試験）では、投与開始時に核酸アナログ製剤に対する既知の耐性関連変異 HBV を認める B 型慢性肝疾患患者 29 例 [アデホビル耐性関連変異 (rtA181T/V、rtN236T 又は rtA181T/V + rtN236T) : 1 例、ラミブジン耐性関連変異 (rtM204I/V ± rtL180M) : 5 例、ラミブジン及びアデホビル耐性関連変異 : 1 例、エンテカビル耐性関連変異 (rtT184I/L/F/M、rtS202I/G 又は rtM250V/L) : 20 例、ラミブジン、アデホビル及びエンテカビル耐性関連変異 : 2 例] が、最長 48 週間のラミブジン又はエンテカビルと本剤の併用投与を受けた。その結果、48 週時までに持続的な HBV-DNA の陰性化 ($2.1 \log_{10} \text{copies/mL}$ 未満) を指標とするウイルス学的効果が得られた患者は、ラミブジン耐性関連変異 HBV を認める 5 例中 4 例、エンテカビル耐性関連変異 HBV を認める 20 例中 12 例、ならびにラミブジン、アデホビル及びエンテカビル耐性関連変異 HBV を認める 2 例中 2 例であった。なお、アデホビル耐性関連変異 HBV を認める 1 例、ラミブジン及びアデホビル耐性関連変異 HBV を認める 1 例では、48 週時までに HBV-DNA の陰性化は認められなかった。海外臨床試験（GS-US-174-0102、0103、0106、0108 及び 0121 試験）では、投与開始時に既知の耐性関連変異 HBV を認める B 型慢性肝疾患患者 152 例 [アデホビル耐性関連変異 (rtA181S/T/V、rtN236T 又は rtA181S/T/V + rtN236T) : 14 例、ラミブジン耐性関連変異 (rtM204I/V) : 135 例、アデホビル及びラミブジン耐性関連変異 : 3 例] が本剤の投与を受けた。最長 240 週間の本剤の治療において、アデホビル耐性関連変異 HBV を認める 14 例中 11 例、ラミブジン耐性関連変異 HBV を認める 135 例中 124 例、ならびにアデホビル及びラミブジン耐性関連変異 HBV を認める 3 例中 2 例で、持続的な HBV-DNA の陰性化 (400copies/mL 未満) を指標とするウイルス学的効果が得られた。なお、アデホビル耐性関連変異である rtA181S/T/V 及び rtN236T の両変異 HBV を認める 5 例中 3 例では、HBV-DNA の陰性化は認められなかった。

(3) 臨床薬理試験

国内第IV相臨床試験（YAXI-1 試験）⁸⁾

日本人健康成人男性 6 例を対象とした単施設、非盲検、単回投与試験で、TDF 300mg を空腹時に単回経口投与した結果、死亡例又は重篤な有害事象は認められなかった。また、因果関係の有無を問わず、有害事象は発現しなかった。この他に安全性に関して特記すべき事項はなかった。

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

8) 承認時評価資料：第IV相市販後臨床試験（国内、YAXI-1 試験）

(4) 探索的試験

国内外で B 型慢性肝疾患患者を対象とした用量設定試験は実施していない^{注)}。

注) 次の理由から用量設定試験を実施していない。

- HBV-DNA ポリメラーゼに対する阻害定数は HIV-1 逆転写酵素に対する阻害定数と同程度であり、また *in vitro* でのウイルス複製 50%阻害濃度 (IC₅₀) も同程度であったこと。
- TDF 300mg/日の長期投与における安全性プロファイルは、HIV-1 感染症患者を対象に実施した臨床試験で十分に明らかにされており、更には HIV-1 感染症治療における市販後の使用経験により裏付けられていること。
- AIDS 臨床研究グループ (ACTG) が実施した HIV と HBV の共感染患者を対象とした臨床試験で、TDF の 300 mg/日の用量で血清 HBV-DNA 量を十分減少させることが確認されたこと。また、HIV-1 感染症を対象とした TDF の第II相及び第III相試験において、限られた患者数ではあるが HIV と HBV の重複感染患者と HIV-1 単一感染患者の安全性を比較したところ、安全性プロファイルに差は認められなかったこと。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験^{注1)}a) 海外第Ⅱ相試験 (GS-US-174-0108 試験)⁹⁾

試験実施国：台湾、米国、カナダ、トルコ、スペイン他、計 11 カ国 (38 施設)

| | |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験デザイン | 安全性及び忍容性を比較することを主要目的とし、副次目的で有効性を相対的に評価する、TDF 単独、FTC ^{注2)} /TDF 配合剤、及び ETV 単独を 168 週間投与する、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験 |
| 対象 | 非代償性 CHB 患者 |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢 18～69 歳 ・ HBV-DNA 量$\geq 3 \log_{10}$ copies/mL ・ ALT$< 10 \times$ 基準範囲上限 ・ CLcr≥ 50 mL/min ・ TDF 又は ETV の使用歴がない ・ ADV 投与が 24 ヶ月間未満 |
| 主な除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1. HIV 又は HCV に感染している 2. 肝癌が認められる又は疑われる、又は血清 AFP が 50ng/mL を超える 3. 静脈瘤出血、肝腎症候群、グレード 3 又は 4 の肝性脳症、特発性細菌性腹膜炎の既往 |
| 試験方法 | <p>TDF 300mg 1 日 1 回投与群 (TDF 群)、FTC^{注2)} 200mg/TDF 300 mg 1 日 1 回投与群 (FTC^{注2)}/TDF 群) 又は ETV 0.5mg (又は 1.0mg) 1 日 1 回投与群 (ETV 群) に 2:2:1 の比でランダム化割付けを行った。割付けの際には、Child-Pugh-Turcotte (CPT) スコア (9 以下/10～12) 及び LAM 使用歴と LAM 耐性変異の既往歴 [LAM 使用歴 6 ヶ月未満で LAM 耐性変異の既往歴なし/LAM 使用歴 6 ヶ月以上及び (又は) LAM 耐性変異の既往歴あり] による層別化を行った。</p> <p>8 週時に HBV-DNA 量が 10000copies/mL 超でベースラインからの減少量が $2 \log_{10}$ copies/mL 未満の被験者 (ベースラインの HBV-DNA 量が 10000copies/mL 未満の被験者では 8 週時に 1000copies/mL 超の場合) には、FTC^{注2)} 200mg/TDF 300mg 配合剤のオープンラベル投与を開始し試験継続することも可能とした。</p> <p>24 週時以降に、ウイルス学的ブレイクスルー (HBV-DNA 量が 400copies/mL 未満に抑制された後に 2 回連続で 400 copies/mL 以上に増加又は HBV-DNA 量が最低値から 2 回連続で $1.0 \log_{10}$ 以上増加) がみられた被験者、又は HBV-DNA 量が依然として 400copies/mL 超であった被験者は、治験責任医師の判断で盲検解除し、FTC^{注2)} 200mg/TDF 300mg 配合剤のオープンラベル投与を含む他の抗 HBV 療法の開始を選択して試験継続することを可能とした。</p> |
| 主要評価項目 | <p>複合安全性評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 忍容性不良 (「有害事象による治験薬の投与中止」と定義) であった被験者の割合 (有害事象により治験薬の投与を中断し、再開しなかった被験者を含む) ・ 2 回連続の来院で血清クレアチニンがベースラインから 0.5mg/dL 以上増加又は血清リンが 2.0 mg/dL 未満であった被験者の割合 |
| 副次評価項目 | HBV-DNA 陰性化率 [HBV-DNA 量が 400copies/mL 未満又は 169copies/mL (Roche COBAS Taqman HBV Test の定量下限) 未満であった被験者の割合]、HBV-DNA 変化量、ALT 正常化率、ALT 変化量、HBe 抗原消失率及びセロコンバージョン率、HBs 抗原消失率及びセロコンバージョン率、CPT スコア、Model for End-Stage Liver Disease (MELD) スコア及び薬剤耐性解析 (HBV ポリメラーゼの保存領域の変異状況) |
| 結果 | <p>安全性：</p> <p>治験薬を投与した 112 例中、12 例 (TDF 群 7 例、FTC/TDF 群 2 例、ETV 群 3 例) が忍容性不良であった。忍容性不良であった被験者の割合は、TDF 併合群 (TDF 群 +FTC/TDF 群) (10.9%) と ETV 群 (14.4%) の間に有意差はみられなかった ($p=0.701$)。</p> |

| | |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>血清クレアチニン増加（ベースラインから 0.5mg/dL 以上の増加）又は血清リンが 2mg/dL 未満は 14 例（TDF 群 6 例、FTC/TDF 群 6 例、ETV 群 2 例）であり、その割合に関し TDF 併合群（TDF 群+FTC/TDF 群）（14.4%）と ETV 群（9.8%）の間に有意差はみられなかった（$p=0.733$）。CLcr 50mL/min 未満は 15 例（TDF 群 6 例、FTC/TDF 群 6 例、ETV 群 3 例）であった。</p> <p>治験薬と関連性のある有害事象の発現頻度は、TDF 群が 22.2%（10/45 例）、FTC/TDF 群 17.8%（8/45 例）、ETV 群が 9.1%（2/22 例）であった。</p> <p>死亡は 14 例で報告され、いずれも治験薬との関連性はなしと判断された。</p> <p>治験薬と関連性ありと判断された重篤な有害事象は 3 例（TDF 群 2 例、FTC/TDF 群 1 例）で報告された。TDF 群では Grade 3 の腹痛が 1 例、Grade 1 の肝機能異常が 1 例でみられ、FTC/TDF 群では Grade 2 の過敏症が 1 例でみられた。</p> <p>有効性：</p> <p>ランダム化され治験薬を投与された 112 例が FAS（Full Analysis Set、最大の解析対象集団）とされ、そのうち、69 例が二重盲検下で 168 週時までの試験を完了し、12 例が試験途中で FTC/TDF 配合剤のオープンラベル投与に切り替え 168 週時までの試験を完了した。</p> <p>168 週時に HBV-DNA 量が 400copies/mL 未満であった被験者の割合は、TDF 群で 50.0%（21/42 例）、FTC/TDF 群で 75.7%（28/37 例）、ETV 群で 52.4%（11/21 例）であった。</p> <p>168 週時の HBV-DNA 量のベースラインからの平均変化量（SD）は、TDF 群で -3.44（1.768）log₁₀ copies/mL、FTC/TDF 群で -3.91（1.855）log₁₀ copies/mL、ETV 群で -3.29（1.836 log₁₀ copies/mL）であった。</p> <p>ALT が正常化^{※1)}した被験者の割合は、168 週時では TDF 群で 29.2%（7/24 例）、FTC/TDF 群で 60.0%（15/25 例）、ETV 群で 37.5%（6/16 例）であった（NC/S=F 解析）。</p> <p>ベースライン時の CPT スコア^{※2)}（中央値）はいずれの群も 7 であり、168 週時はいずれの群も 5 であった。</p> <p>平均 MELD スコア^{※3)}は、移植が推奨されるレベル未満（10 未満）まで低下し、いずれの投与群も 168 週時まで 10 未満に保たれた。</p> <p>HBs 抗原の消失又はセロコンバージョンは、168 週時までいずれの被験者でも認められなかった（肝移植を受けた被験者を除く）。HBe 抗原の消失は 168 週時までに 9 例（TDF 群 3 例、FTC/TDF 群 5 例、ETV 群 1 例）で認められ、このうち HBe 抗原/抗体セロコンバージョンは 6 例（TDF 群、FTC/TDF 群：各 3 例）が獲得したが、ETV 群では認められなかった。</p> <p>TDF 投与を受けた被験者において、HBV の遺伝子型解析及び表現型解析を行った結果、TDF 耐性を示す変異は認められなかった。</p> <p>※1) ALT 正常化：「ベースライン時に ULN より高値であった ALT が ULN 以下になった場合」と定義した。</p> <p>※2) CPT スコアは 5～15 の範囲（整数のみ）で、高スコアほど疾患重症度が高いことを意味する。</p> <p>※3) MELD スコアは予後及び移植適格性の評価に使用されており、臨床検査値（血清クレアチニン、総ビリルビン及び INR）に基づき 6～40（連続値）の範囲で算出され、高スコアほど疾患重症度が高いことを意味する。</p> |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

9) 承認時評価資料：第 II 相臨床試験（海外、GS-US-174-0108 試験）

参考文献：Liaw Y-F, et al. : Hepatology. 2011 ; 53 : 62-72.

注 1) ADV 効果不良代償性 CHB 患者を対象とした海外第 II 相試験 (GS-US-174-0106 試験)⁷⁾ については、ADV が単独で投与されている日本人 CHB 患者はほとんどいない (「(2) 臨床効果」の項参照)。

7) 承認時評価資料：第 II 相臨床試験 (海外、GS-US-174-0106 試験)

注 2) B 型慢性肝疾患：国内未承認。

2) 比較試験

b) 国内第 III 相試験 (LOC115409 試験)¹⁰⁾

試験実施国：日本 (32 施設)

| | |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験デザイン | 24 週時の TDF 300 mg 1 日 1 回投与の ETV 0.5 mg 1 日 1 回投与に対する非劣性の検証を主要目的とし、副次目的として長期投与での有効性及び安全性を評価する、多施設共同、ランダム化、実薬対照、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験、並びにそれに引き続くオープンラベル試験 |
| 対象 | 日本人の核酸アナログ製剤未治療の代償性 CHB 患者 |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・年齢 16～69 歳 ・HBs 抗原が 6 ヶ月以上陽性、又は IgM-HBc 抗体が陰性 ・HBV-DNA 量$\geq 6 \log_{10}$ copies/mL (HBe 抗原が陽性の場合) 又は HBV-DNA 量$\geq 5 \log_{10}$ copies/mL (HBe 抗原が陰性の場合) ・ALT≥ 31U/L かつ$\leq 10 \times$ 基準範囲上限値 ・CLcr≥ 70mL/min ・核酸アナログ製剤治療 (6 ヶ月以内は可) ・LAM、ETV 又は TDF 耐性関連変異を有する HBV-DNA が認められない |
| 主な除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 以下のいずれかを満たす非代償性 B 型慢性肝疾患 <ul style="list-style-type: none"> ・直接ビリルビン$> 1.5 \times$ 基準範囲上限値 ・プロトロンビン時間$< 60\%$ ・血小板数$< 75,000/\text{mm}^3$ ・血清アルブミン$< 3.0\text{g/dL}$ ・肝代償不全の既往歴がある (例：腹水、黄疸、脳症又は静脈瘤出血) 2. HIV 又は HCV に感染している 3. 肝癌が認められる又は疑われる、又は血清 AFP が 50ng/mL を超える 4. 治験薬投与開始前 24 週以内の核酸アナログ製剤、IFN 製剤又は B 型肝炎ワクチンの投与 |
| 試験方法 | TDF 300mg 1 日 1 回投与群 (TDF 群) 又は ETV 0.5mg 1 日 1 回投与群 (ETV 群) に 2:1 の比でランダム化割付けを行った。ランダム化の際は、HBe 抗原 (陽性/陰性) 及び HBV-DNA 量 ($7 \log_{10}$ copies/mL 以上/ $7 \log_{10}$ copies/mL 未満) で層別化を行った。最終被験者が 24 週時に達し盲検解除するまでは TDF 又は ETV を二重盲検下で投与し、盲検解除以降は TDF 又は ETV を非盲検下で投与した。TDF 群は TDF が上市されるまで本試験を継続し、ETV 群は 48 週時に達していれば投与完了とし、市販の核酸アナログ製剤に切り替え、本試験を終了した。投与完了例及び中止例ともに、最終投与後 24 週間又は市販の核酸アナログ製剤に切り替えるまで後観察検査を実施した。TDF 群については上市後も製造販売後調査により可能な限り追跡調査を実施し、240 週時までの耐性化率を検討する。 |
| 主要評価項目 | 24 週時の HBV-DNA のベースラインからの変化量 |
| 副次評価項目 | HBV-DNA 陰性化率 [HBV-DNA 量が $2.1 \log_{10}$ copies/mL (コバス TaqMan HBV 「オート」 v2.0 の定量下限) 未満であった被験者の割合]、ALT 正常化率、HBe 抗原の消失率及びセロコンバージョン率、HBs 抗原の消失率及びセロコンバージョン率、HBs 抗原量、HB コア関連抗原量、ウイルス学的ブレイクスルー率及び薬剤耐性解析 (HBV ポリメラーゼの保存領域の変異状況) |

V. 治療に関する項目

| | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 結果 | <p>有効性：</p> <p>計 166 例（TDF 群 110 例、ETV 群 56 例）がランダム化され、165 例（TDF 群 109 例、ETV 群 56 例）が治験薬の投与を受け（FAS）、全 165 例が 24 週時までの試験を完了した。更に、164 例（TDF 群 108 例、ETV 群 56 例）が 48 週時までの試験を完了し、中止例は TDF 群の 1 例のみであった。FAS のうち 24 週時までに治験実施計画書から逸脱した 6 例を除く 159 例（TDF 群 106 例、ETV 群 53 例）を 24 週時の PPS（Per Protocol Set、治験実施計画書に適合した対象集団）とした。</p> <p>主要評価項目とした 24 週時の HBV-DNA のベースラインからの変化量に関し、PPS を対象に非劣性検定を行った結果、TDF 群の ETV 群に対する非劣性が検証された（片側 p 値<0.0001）。また、48 週時でも同様に TDF 群の ETV 群に対する非劣性が示された。</p> <p>副次評価項目において、48 週時の HBV-DNA のベースラインからの平均変化量（SD）は、TDF 群で-4.86 (1.353) log₁₀ copies/mL、ETV 群で-4.85 (0.916) log₁₀ copies/mL であった。</p> <p>HBV-DNA 陰性化率は、48 週時は TDF 群で 77%（84/109 例）、ETV 群で 66%（37/56 例）であった。</p> <p>ALT 正常化率は、48 週時は TDF 群 75%（62/83 例）、ETV 群 85%（35/41 例）であった。</p> <p>HBe 抗原消失率は、48 週時は TDF 群 18%（9/51 例）、ETV 群 11%（3/28 例）であった。また、48 週時の HBe 抗原/抗体セロコンバージョン率は、TDF 群 9%（4/43 例）、ETV 群 7%（2/27 例）であった。</p> <p>HBs 抗原量のベースラインからの平均変化量（SD）は、48 週時は TDF 群-0.208 (0.4625) log₁₀ IU/mL、ETV 群-0.051 (0.3102) log₁₀ IU/mL であり、群間差は-0.157 log₁₀ IU/mL（95%信頼区間：-0.293、-0.022）であった。</p> <p>48 週時までに、ウイルス学的ブレイクスルー（血清 HBV-DNA 量が最低値から 1 log₁₀ copies/mL 以上増加）は計 3 例（TDF 群 1 例、ETV 群 2 例）に認められ、いずれの被験者も 48 週間を通じて HBV-DNA 陰性化には至らなかったが、TDF 群の 1 例及び ETV 群の 1 例については、ウイルス学的ブレイクスルー発現後に HBV-DNA 量は減少した。これら 3 例の HBV において、発現時に LAM、ADV 又は ETV のいずれの耐性関連変異も検出されなかった。</p> <p>安全性：</p> <p>48 週時までに治験薬と関連性のある有害事象の発現頻度は、TDF 群（20%）と ETV 群（18%）で同程度であった。</p> <p>重篤な有害事象は、TDF 群 4 例（4%）、ETV 群 2 例（4%）で報告された。治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象は TDF 群の重度の不整脈であった。</p> |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

10) 承認時評価資料：第Ⅲ相臨床試験（国内、LOC115409 試験）

参考文献：Koike K, et al. : Hepatol Res. 2018 ; 48 : 59-68.

c) 国内第Ⅲ相試験（LOC115912 試験）¹¹⁾

試験実施国：日本（11 施設）

| | |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験デザイン | TDF 300mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性の検討を主要目的とし、副次目的として長期投与での有効性及び安全性を検討する、多施設共同オープンラベル試験 |
| 対象 | 日本人の他剤効果不良（LAM/ADV、ETV 又は ETV/ADV に効果不良）の代償性 CHB 患者 |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・年齢 16～69 歳 ・HBs 抗原が 6 ヶ月以上陽性 ・LAM/ADV、ETV 又は ETV/ADV を 24 週間以上投与中 ・HBV-DNA 量≥4 log₁₀ copies/mL（慢性肝炎の場合）又は HBV-DNA 量≥3 log₁₀ copies/mL（肝硬変の場合） ・ALT≤10×基準範囲上限値 ・CLcr≥70mL/min |

| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主な除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> 以下のいずれかを満たす非代償性 B 型慢性肝疾患 <ul style="list-style-type: none"> 直接ビリルビン>1.5×基準範囲上限値 プロトロンビン時間<60% 血小板数<75,000/mm³ 血清アルブミン<3.0g/dL 肝代償不全の既往歴がある（例：腹水、黄疸、脳症又は静脈瘤出血） HIV 又は HCV に感染している 肝癌が認められる又は疑われる、又は血清 AFP が 50ng/mL を超える |
| 試験方法 | <p>目標被験者数は 32 例とした。試験開始前に LAM/ADV を併用投与中の被験者は LAM/TDF 併用投与に切り替え、ETV 単独投与又は ETV/ADV 併用投与中の被験者は ETV/TDF 併用投与に切り替え治験を開始し、TDF が上市されるまで投与を継続した。投与完了例及び中止例ともに、最終投与後 24 週間又は市販の核酸アナログ製剤に切り替えるまで後観察検査を実施した。また、上市後も製造販売後調査により可能な限り追跡調査を実施し、240 週時までの耐性化率を検討する。</p> |
| 主要評価項目 | <p>24 週時の HBV-DNA 陰性化率 [HBV-DNA 量が 2.1 log₁₀ copies/mL（コバス TaqMan HBV 「オート」 v2.0 の定量下限）未満であった被験者の割合]</p> |
| 副次評価項目 | <p>HBV-DNA 変化量、ALT 正常化率、HBe 抗原消失率及びセロコンバージョン率、HBs 抗原消失率及びセロコンバージョン率、HBs 抗原量、HB コア関連抗原量、ウイルス学的ブレイクスルー発現率及び薬剤耐性解析（HBV ポリメラーゼの保存領域の変異状況）</p> |
| 結果 | <p>有効性：</p> <p>本試験には計 34 例（LAM/TDF 投与 13 例、ETV/TDF 投与 21 例）が登録されて TDF の投与を受け（FAS）、全例が 24 週時までの試験を完了した。更に、33 例（LAM/TDF 投与 12 例、ETV/TDF 投与 21 例）が 48 週時までの試験を完了し、中止例は LAM/TDF 投与の 1 例のみであった。</p> <p>主要評価項目とした 24 週時の HBV-DNA 陰性化率は 59%（20/34 例）（95%信頼区間：40.7～75.4）、48 週時は 62%（21/34 例）（95%信頼区間：43.6～77.8）であり、他剤効果不良（LAM/ADV、ETV 又は ETV/ADV に効果不良）の代償性 CHB 患者に TDF を併用投与した時のウイルス抑制効果が認められた。TDF 併用投与によるウイルス抑制効果は、LAM/ADV から LAM/TDF へ切り替えた被験者 [48 週時の HBV-DNA 陰性化率 69%（9/13 例）]、及び ETV 単独又は ETV/ADV から ETV/TDF 投与へ切り替えた被験者 [48 週時の HBV-DNA 陰性化率 57%（12/21 例）] のいずれにおいても同様に認められた。</p> <p>HBV-DNA 量は経時的に減少し、ベースラインからの変化量（log₁₀ copies/mL）の平均値（±SD）は、24 週時で -3.09（1.432）、48 週時で -3.26（1.586）であった。</p> <p>ALT 正常化率は、24 週時は 60%（9/15 例）、48 週時は 53%（8/15 例）であった。</p> <p>ベースライン時に HBe 抗原が陽性であった 28 例のうち、36 週時に HBe 抗原が消失した被験者が 1 例あった（48 週時も消失が持続）。なお、HBe 抗原/抗体セロコンバージョンを獲得した被験者は 48 週時までみられなかった。</p> <p>48 週時までに、HBs 抗原が消失した被験者、及び HBs 抗原/抗体セロコンバージョンを獲得した被験者はみられなかった。HBs 抗原量はベースラインから減少がみられ、ベースラインからの平均変化量（SD）は、24 週時で -0.236（0.3700）log₁₀ IU/mL、48 週時で -0.313（0.3402）log₁₀ IU/mL であった。</p> <p>24 週時、48 週時及びウイルス学的ブレイクスルー発現時にみられた他剤関連変異は、新たに出現した変異ではなくスクリーニング時から確認されていた変異であった。</p> <p>安全性：</p> <p>48 週時までに治験薬と関連性のある有害事象の発現頻度は 32% で、LAM/TDF 群と ETV/TDF 群で同程度であった。</p> <p>治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象はなかった。</p> |

V. 治療に関する項目

11) 承認時評価資料：第Ⅲ相臨床試験（国内、LOC115912 試験）
 参考文献：Kumada H, et al. : Hepatol Res. 2017 ; 47 : 1032-1041.

d) 海外第Ⅲ相試験（GS-US-174-0102 試験）¹²⁾

試験実施国：米国、ドイツ、オーストラリア、フランス、カナダ他、計 15 ヶ国（79 施設）

| | |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験デザイン | TDF 300mg 1 日 1 回投与と ADV 10 mg 1 日 1 回投与の有効性、安全性及び忍容性を二重盲検期間で比較することを主要目的とした、48 週間の二重盲検期間とその後に続く 384 週時までのオープンラベル期間から成る、8 年間の長期投与試験 |
| 対象 | 核酸アナログ製剤未治療の代償性 CHB 患者（HBe 抗原陰性） |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・年齢 18～69 歳 ・HBe 抗原陰性、HBe 抗体陽性、B 型肝炎ウイルスに 6 ヶ月以上罹患している ・HBV-DNA 量$>5 \log_{10}$ copies/mL ・ALT$>$基準範囲上限かつ$\leq 10 \times$ 基準範囲上限 ・CLcr≥ 70 mL/min ・核酸アナログ製剤未治療（12 週間以内は可）。ただし、12 週間を超える LAM 又は FTC^{注)} の使用歴のある被験者も最大 120 例まで組入れ可能とした。 |
| 主な除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 以下のいずれかを満たす非代償性 B 型慢性肝疾患 <ul style="list-style-type: none"> ・直接ビリルビン$>1.5 \times$ 基準範囲上限値 ・プロトロンビン時間$<60\%$ ・血小板数$<75,000/\text{mm}^3$ ・血清アルブミン$<3.0\text{g/dL}$ ・肝代償不全の既往歴がある（例：腹水、黄疸、脳症又は静脈瘤出血） 2. HIV 又は HCV に感染している 3. 肝癌が認められる又は疑われる、又は血清 AFP が 50 ng/mL を超える 4. 治験薬投与開始前 24 週以内の核酸アナログ製剤、IFN 製剤又は B 型肝炎ワクチンの投与 |
| 試験方法 | <p>二重盲検期（0～48 週）：</p> <p>TDF 300mg 1 日 1 回投与群（TDF 群）又は ADV 10mg 1 日 1 回投与群（ADV 群）に 2:1 の比でランダム化割付けを行った。割付けの際は層別化を行い、層別因子はスクリーニング時での LAM 又は FTC^{注)} の使用歴及び地域を用いた。投与前及び 44～48 週時に肝生検を実施した。</p> <p>オープンラベル期（48～384 週）：</p> <p>48 週間の二重盲検期間を完了し 44～48 週時の肝生検を受けた被験者には、二重盲検期の治療内容については盲検下のまま、TDF 300mg 1 日 1 回をオープンラベルで 384 週時まで投与した（TDF-TDF 群、ADV-TDF 群）。ただし、72 週時以降は、2 回連続の来院で HBV-DNA 量が 400copies/mL 以上となった場合に、①FTC^{注)} 200mg/TDF 300mg 1 日 1 回の併用療法に切り替える、②TDF のみを継続投与する、又は③試験中止することとした。投与完了例及び中止例ともに、最終投与後 24 週間又は他の抗 HBV 療法を開始するまで追跡調査を実施した。</p> |
| 主要評価項目 | ウイルス学的効果と肝組織学的効果を併せて評価する複合主要評価項目として設定し、48 週時の著効 [HBV-DNA 量が 400copies/mL 未満であり、かつ肝組織学的改善が認められる (Knodell 壊死炎症スコアが 2 ポイント以上改善され、Knodell 線維化スコアが悪化していない)] を示した被験者の割合（著効率）とした。肝組織学的評価には肝生検を行った。 |

| | |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 副次評価項目 | HBV-DNA 陰性化率 [HBV-DNA 量が 400copies/mL 未満又は 169copies/mL (Roche COBAS Taqman HBV Test による定量下限) 未満であった被験者の割合]、HBV-DNA のベースラインからの変化量、ALT 正常化率、ALT 変化量、肝組織学的改善率、Knodell スコア、Ishak スコア、HBs 抗原消失率及びセロコンバージョン率及び薬剤耐性解析 (HBV ポリメラーゼの保存領域の変異状況) |
| 結果 | <p>有効性：</p> <p>二重盲検期 (0~48 週) ランダム化され、治験薬を投与された 375 例 (TDF 群 250 例、ADV 群 125 例) (FAS) のうち、355 例 (TDF 群 239 例、ADV 群 116 例) が二重盲検期を完了し、盲検投与終了時の規定の肝生検を受けた。</p> <p>複合主要評価項目とした 48 週時の著効率は、TDF 群 (70.8%) では ADV 群 (48.8%) に比べ有意に高かった ($p < 0.001$、95%信頼区間 13.2~33.8%)。</p> <p>副次評価項目について、48 週時の HBV-DNA 陰性化率は、400copies/mL 未満であった被験者の割合 (TDF 群 93.2%、ADV 群 63.2%) 及び 169copies/mL (定量下限) 未満であった被験者の割合 (TDF 群 91.2%、ADV 群 56.0%) とともに、TDF 群は ADV 群と比較して有意に高かった。</p> <p>48 週時の肝組織学的改善率は、両群で同程度であった (TDF 群 72.4%、ADV 群 68.8%)。</p> <p>48 週時の ALT 正常例又は正常化例の割合に群間差は認められなかった。</p> <p>両群ともに、48 週時までに 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いなかった。</p> <p>ウイルス血症又はウイルス学的ブレイクスルーがみられた 50 例 [TDF 群 8 例、ADV 群 42 例] の血清検体を用いて薬剤耐性遺伝子解析し、1 年目の耐性解析として評価した結果、TDF 群では、いずれの被験者の分離株においても保存領域の変異は認められなかった。</p> <p>オープンラベル期 (48~384 週) ランダム化され二重盲検期の投与をうけた 375 例のうち、計 347 例がオープンラベル期に移行し TDF を投与された (TDF-TDF 群 235 例、ADV-TDF 群 112 例)。オープンラベル期に移行した被験者のうち、240 週時 (5 年時) の完了例は TDF-TDF 群 202 例、ADV-TDF 群 102 例であった。</p> <p>240 週間継続して TDF を投与された TDF-TDF 群、及び 48 週間の ADV 投与後に 192 週間 TDF を投与された ADV-TDF 群のいずれにおいても、HBV-DNA 抑制効果及び ALT 改善効果は全般的に 240 週時まで維持された。</p> <p>240 週時までに、HBs 抗原消失又はセロコンバージョンが確認された被験者はいなかった。</p> <p>5 年時点で肝生検結果が得られた被験者のうち、組織学的効果がみられた被験者は、TDF-TDF 群 87.8% (130/148 例)、ADV-TDF 群 85.1% (63/74 例) であった (on-therapy 解析、FTC 追加投与後のデータを除く)。</p> <p>240 週時までに TDF に関連した耐性変異が発現したエビデンスは得られなかった。</p> <p>海外第Ⅲ相臨床試験 GS-US-174-0102 (TDF 群 250 例) 及び、GS-US-174-0103 (TDF 群 176 例) の併合解析の結果 (384 週時)、384 週時までに TDF に関連した耐性変異が発現したエビデンスは得られなかった。</p> <p>安全性：</p> <p>二重盲検期 (0~48 週) 治験薬と関連性のある有害事象は、TDF 群 42 例 (16.8%)、ADV 群 24 例 (19.2%) で発現した。発現率が高かった治験薬と関連性のある有害事象は、胃腸障害 (TDF</p> |

V. 治療に関する項目

| | |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>群 8.4%、ADV 群 3.2%)、神経系障害 (TDF 群 4.4%、ADV 群 4.8%)、皮膚及び皮下組織障害 (TDF 群 2.8%、ADV 群 4.8%) であった。</p> <p>治験薬と関連性のある重篤な有害事象は 2 例 [TDF 群 1 例 (グレード 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加)、ADV 群 1 例 (グレード 3 の中毒性ミオパシー)] に発現した。</p> <p>オープンラベル期 (48~384 週)</p> <p>240 週時までに治験薬と関連性のある有害事象は、TDF-TDF 群 42 例 (17.9%)、ADV-TDF 群 19 例 (17.0%) に発現した。治験薬と関連性のある有害事象のほとんどは軽度であり、治験薬の投与中止、投与中断及び用量変更には至らなかった。</p> <p>治験薬と関連性のある重篤な有害事象は 3 例に発現し、その内訳は、軽度の腎不全、中等度の急性膵炎、軽度の骨粗鬆症と軽度の骨減少症であった。</p> <p>海外第Ⅲ相臨床試験 GS-US-174-0102 及び GS-US-174-0103 の併合解析の結果、7 年間 (336 週) までに認められた治験薬と関連性のある重篤な有害事象は 1.2% (7/585 例)、治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は 0.5% (3/585 例) に認められた。なお、血清クレアチニン上昇 ($\geq 0.5\text{mg/dL}$) は 1.7% (10/585 例)、血清リン 2mg/dL 未満は 1.5% (9/585 例) であった。</p> |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

注) B 型慢性肝疾患：国内未承認。

12) 承認時評価資料：第Ⅲ相臨床試験 (海外、GS-US-174-0102 試験)

参考文献：Marcellin P, et al. : N Engl J Med. 2008 ; 359 : 2442-2455.

参考文献：Marcellin P, et al. : The Lancet. 2013 ; 381 (9865) : 468-475.

参考文献：Kitrinos KM, et al. : Hepatology. 2014 ; 59 : 434-442.

参考文献：Buti M, et al. : Dig Dis Sci. 2015 ; 60 (5) : 1457-1464.

参考文献：Liu Y, et al. : J Viral Hepat. 2017 ; 24 (1) : 68-74.

e) 海外第Ⅲ相試験 (GS-US-174-0103 試験) ¹³⁾

試験実施国：米国、ドイツ、オーストラリア、フランス、ポーランド他、計 15 カ国 (90 施設)

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験デザイン | TDF 300mg 1 日 1 回投与と ADV 10mg 1 日 1 回投与の有効性、安全性及び忍容性を二重盲検期間で比較することを主要目的とした、48 週間の二重盲検期間とその後に続く 384 週時までのオープンラベル期間から成る、8 年間の長期投与試験 |
| 対象 | 核酸アナログ製剤未治療の代償性 CHB 患者 (HBe 抗原陽性) |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢 18~69 歳 ・ HBe 抗原が 6 ヶ月以上陽性 ・ HBV-DNA 量 $> 6 \log_{10}$ copies/mL ・ ALT $> 2 \times$ 基準範囲上限かつ $\leq 10 \times$ 基準範囲上限 ・ CLcr $\geq 70\text{mL/min}$ ・ 核酸アナログ製剤未治療 (12 週間以内は可) |
| 主な除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 以下のいずれかを満たす非代償性 B 型慢性肝疾患 <ul style="list-style-type: none"> ・ 直接ビリルビン $> 1.5 \times$ 基準範囲上限値 ・ プロトロンビン時間 $< 60\%$ ・ 血小板数 $< 75,000/\text{mm}^3$ ・ 血清アルブミン $< 3.0\text{g/dL}$ ・ 肝代償不全の既往歴がある (例：腹水、黄疸、脳症又は静脈瘤出血) 2. HIV 又は HCV に感染している 3. 肝癌が認められる又は疑われる、又は血清 AFP が 50 ng/mL を超える 4. 治験薬投与開始前 24 週以内の核酸アナログ製剤、IFN 製剤又は B 型肝炎ワクチンの投与 |

| | |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験方法 | <p>二重盲検期（0～48週）： TDF 300mg 1日1回投与群（TDF群）又はADV 10mg 1日1回投与群（ADV群）に2:1の比でランダム化割付けを行った。割付けの際は層別化を行い、層別因子はスクリーニング時のALT（基準範囲上限値の4倍以下/4倍超）及び地域を用いた。投与前及び44～48週時に肝生検を実施した。</p> <p>オープンラベル期（48～384週）： 48週間の二重盲検期間を完了し44～48週時の肝生検を受けた被験者には、二重盲検期の治療内容については盲検下のまま、TDF 300mg 1日1回をオープンラベルで384週時まで投与した（TDF-TDF群、ADV-TDF群）。ただし、72週時以降は、2回連続の来院でHBV-DNA量が400copies/mL以上となった場合に、①FTC^注 200mg/TDF 300mg 1日1回の併用療法に切り替える、②TDFのみを継続投与する、又は③試験中止することとした。投与完了例及び中止例ともに、最終投与後24週間又は他の抗HBV療法を開始するまで追跡調査を実施した。</p> |
| 主要評価項目 | <p>ウイルス学的効果と肝組織学的効果を併せて評価する複合主要評価項目として設定し、48週時の著効〔HBV-DNA量が400copies/mL未満であり、かつ肝組織学的改善が認められる（Knodell壊死炎症スコアが2ポイント以上改善され、Knodell線維化スコアが悪化していない）〕を示した被験者の割合（著効率）とした。肝組織学的評価には肝生検を行った。</p> |
| 副次評価項目 | <p>HBV-DNA陰性化率〔HBV-DNA量が400copies/mL未満又は169copies/mL（Roche COBAS Taqman HBV Testによる定量下限）未満であった被験者の割合〕、HBV-DNAのベースラインからの変化量、ALT正常化率、ALT変化量、肝組織学的改善率、Knodellスコア、Ishakスコア、HBe抗原消失率及びセロコンバージョン率、HBs抗原消失率及びセロコンバージョン率及び薬剤耐性解析（HBVポリメラーゼの保存領域の変異状況）</p> |
| 結果 | <p>有効性： 二重盲検期（0～48週） ランダム化され治験薬を投与された266例（TDF群176例、ADV群90例）のうち、242例（TDF群158例、ADV群84例）が二重盲検期を完了し、盲検投与終了時の規定の肝生検を受けた。 複合主要評価項目とした48週時の著効率は、TDF群（66.5%）ではADV群（12.2%）に比べ有意に高く、TDFのADVに対する優越性が示された（$p < 0.001$、95%信頼区間44.6～63.6%）。</p> <p>副次評価項目について、48週時のHBV-DNA陰性化率は、400copies/mL未満であった被験者の割合（TDF群76.1%、ADV群13.3%）、及び169copies/mL未満であった被験者の割合（TDF群68.8%、ADV群8.9%）ともに、TDF群はADV群と比較して有意に高かった（いずれも$p < 0.001$）。</p> <p>48週時の肝組織学的改善率は、両群で同程度であった（TDF群74.4%、ADV群67.8%）。線維化が悪化した症例の割合は両群とも低く、同程度であった。</p> <p>48週時のALT値については、TDF群はADV群と比較して、ALT正常化率（68.0% vs. 54.4%、$p = 0.032$）が有意に高かった。</p> <p>48週時のHBe抗原の消失率は両群で同程度であり（TDF群22.2%、ADV群17.5%）、HBe抗原のセロコンバージョン率も両投与群で同程度であった（TDF群20.9%、ADV群17.5%）。</p> <p>48週時のHBs抗原の消失率は、TDF群（3.2%）ではADV群（0.0%）と比較して有意に高かった（$p = 0.018$）。TDF群では48週時までにHBs抗原のセロコンバージョンも1.3%に認められた。</p> <p>オープンラベル期（48～384週） ランダム化され二重盲検期の投与をうけた266例のうち、計238例がオープンラベル期に移行しTDFを投与された（TDF-TDF群154例、ADV-TDF群84例）。オープンラベル期に移行した被験者のうち、240週時（5年時）の完了例はTDF-TDF群117例、ADV-TDF群68例であった。</p> |

| | |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>240 週間継続して TDF を投与された TDF-TDF 群、及び 48 週間の ADV 投与後に 192 週間 TDF を投与された ADV-TDF 群のいずれにおいても、HBV-DNA 抑制効果及び ALT 改善効果は全般的に 240 週時まで維持された。</p> <p>240 週時の肝生検結果が得られた被験者のうち、240 週時までに肝組織学的改善がみられた [TDF-TDF 群 90.0% (63/70 例)、ADV-TDF 群 92.3% (36/39 例) であった (on-therapy 解析、FTC 追加投与後のデータを除く)]。</p> <p>240 週の時点で、HBe 抗原消失及びセロコンバージョンが認められた被験者の割合は投与群間で同程度であった (on-therapy 解析)。</p> <p>HBs 抗原消失及びセロコンバージョンが認められた被験者の割合も投与群間で同程度であった。</p> <p>240 週時までに TDF に関連した耐性変異が発現したエビデンスは得られなかった。</p> <p>海外第Ⅲ相臨床試験 GS-US-174-0102 (TDF 群 250 例) 及び、GS-US-174-0103 (TDF 群 176 例) の併合解析の結果 (384 週時)、384 週時までに TDF に関連した耐性変異が発現したエビデンスは得られなかった。</p> <p>安全性：</p> <p>二重盲検期 (0~48 週)</p> <p>治験薬と関連性のある有害事象の発現率は、TDF 群 30.7%、ADV 群 16.7%であり、ADV 群と比較し TDF 群で有意に高かった (p=0.018)。これは悪心の発現率が TDF 群で有意に高かったことが原因と考えられた (TDF 群 8.5%、ADV 群 1.1% : p=0.014)。</p> <p>治験薬と関連のある重篤な有害事象は TDF 群 6 例、ADV 群 4 例に発現した。ADV 群 1 例に発現したグレード 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を除き、重篤なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、治験実施計画書で規定した ALT フレアに該当した。</p> <p>オープンラベル期 (48~384 週)</p> <p>240 週時までに治験薬と関連性のある有害事象の発現率は、TDF-TDF 群 12.3%、ADV-TDF 群 13.1%であった。ほとんどは軽度であり、治験薬の投与中止、投与中断及び用量変更を必要としなかった。</p> <p>重篤な有害事象が TDF-TDF 群 20 例、ADV-TDF 群 8 例に発現し、2 例以上に発現した重篤な有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 6 例、肝の悪性新生物、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 3 例、一過性脳虚血発作、狭心症が各 2 例であった。</p> <p>海外第Ⅲ相試験 GS-US-174-0102 及び GS-US-174-0103 の併合解析の結果、7 年間 (336 週) までに認められた治験薬と関連性のある重篤な有害事象は 1.2% (7/585 例)、治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は 0.5% (3/585 例) に認められた。なお、血清クレアチニン上昇 ($\geq 0.5\text{mg/dL}$) は 1.7% (10/585 例)、血清リン 2mg/dL 未満は 1.5% (9/585 例) であった。</p> |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

注) B 型慢性肝疾患：国内未承認。

13) 承認時評価資料：第Ⅲ相臨床試験 (海外、GS-US-174-0103 試験)
 参考文献：Marcellin P, et al. : N Engl J Med. 2008 ; 359 : 2442-2455.
 参考文献：Marcellin P, et al. : The Lancet. 2013 ; 381 (9865) : 468-475.
 参考文献：Kitrinos KM, et al. : Hepatology. 2014 ; 59 : 434-442.
 参考文献：Buti M, et al. : Dig Dis Sci. 2015 ; 60 (5) : 1457-1464.
 参考文献：Liu Y, et al. : J Viral Hepat. 2017 ; 24 (1) : 68-74.

f) 海外第Ⅲ相試験 (GS-US-174-0121 試験) ¹⁴⁾

試験実施国：米国、カナダ、オーストリア、ブルガリア、チェコ、ギリシャ他、計 14 カ国 (62 施設)

| | |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験デザイン | TDF 300mg 1 日 1 回 240 週間投与と FTC ^{注)} 200mg/TDF 300mg 1 日 1 回 240 週間投与の有効性、安全性及び忍容性を検討することを目的とした、ランダム化、二重盲検、ダブルブライマー、並行群間比較試験 |
| 対象 | LAM 耐性の代償性 CHB 患者 |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・年齢 18～75 歳 ・HBs 抗原が 6 ヶ月以上陽性 ・HBe 抗原が陰性又は陽性 ・HBV-DNA 量$\geq 3 \log_{10}$ IU/mL ・ALT$< 10 \times$ 基準範囲上限 ・CLcr≥ 50 mL/min ・LAM 投与中で、LAM 耐性に関連する HBV ポリメラーゼ変異を有し (rtM204I/V\pmrtL180M)、ADV 投与が 48 週間以内 |
| 主な除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 以下のいずれかを満たす非代償性 B 型慢性肝疾患 <ul style="list-style-type: none"> ・直接ビリルビン$> 1.5 \times$ 基準範囲上限値 ・プロトロンビン時間$< 60\%$ ・血小板数$< 75,000/\text{mm}^3$ ・血清アルブミン$< 3.0\text{g/dL}$ ・肝代償不全の既往歴がある (例：腹水、黄疸、脳症又は静脈瘤出血) 2. HIV 又は HCV に感染している 3. 肝癌が認められる又は疑われる、又は血清 AFP が 50 ng/mL を超える 4. 治験薬投与開始前 24 週以内の核酸アナログ製剤、IFN 製剤又は B 型肝炎ワクチンの投与 |
| 試験方法 | TDF 300mg 1 日 1 回投与群 (TDF 群) 又は FTC ^{注)} 200mg/TDF 300mg 1 日 1 回投与群 (FTC ^{注)} /TDF 群) に 1:1 の比でランダム化割付けを行った。割付けの際には、ベースラインの HBe 抗原 (陽性/陰性) 及び ALT 値 (基準範囲上限の 2 倍以上/2 倍未満) による層別化を行った。 |
| 主要評価項目 | 96 週時の HBV-DNA 陰性化率 (HBV-DNA 量が 400copies/mL 未満であった被験者の割合) |
| 副次評価項目 | HBV-DNA 陰性化率 [HBV-DNA 量が 169copies/mL (Roche COBAS Taqman HBV Test の定量下限) 未満であった被験者の割合]、HBV-DNA 変化量、ALT 正常化率、ALT 変化量、HBe 抗原消失率及びセロコンバージョン率、HBs 抗原消失率及びセロコンバージョン率、ウイルス学的ブレイクスルー率及び薬剤耐性解析 (HBV ポリメラーゼの保存領域の変異状況) |
| 結果 | <p>有効性 (96 週時までの中間成績) :</p> <p>ランダム化され治験薬の投与を受けた 280 例 (TDF 群 141 例、FTC/TDF 群 139 例) が FAS に含まれ、そのうち、258 例 (TDF 群 133 例、FTC/TDF 群 125 例) が主要評価時点である 96 週時までの試験期間を完了した。</p> <p>主要評価項目とした 96 週時の HBV-DNA 量が 400copies/mL 未満であった被験者の割合 (TDF 群 89.4%、FTC/TDF 群 86.3%) は、両群で同程度であり群間に統計学的有意差は認められなかった [p=0.43、CMH 検定；欠測値を無効とみなす解析 (M=F 解析)]。欠測値を除外する解析 (M=E) でも同様の結果であった。また、96 週時の HBV-DNA 量が 169copies/mL (定量下限) 未満であった被験者の割合 [TDF 群 85.8%、FTC/TDF 群 83.5% (M=F 解析)] も両群で同程度であり、群間に統計学的有意差は認められなかった (M=F 解析、M=E 解析)。なお、96 週時までのいずれの時点においても、HBV-DNA 量が 400copies/mL 未満及び 169copies/mL 未満であった被験者の割合に群間差は認められなかった。</p> <p>HBV-DNA 量は時間とともに減少し、96 週時までのいずれの時点においても、群間で HBV-DNA のベースラインからの平均変化量に統計学的有意差は認められな</p> |

| | |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>かった ($p \geq 0.30$, Wilcoxon 順位和検定)。96 週時の HBV-DNA 量 (\log_{10} copies/mL) のベースラインからの変化量の平均値 (SD) は、TDF 群-4.16 (± 1.785)、FTC/TDF 群-4.27 (± 1.916) であった。</p> <p>ALT 正常化率は、M=F 解析及び M=E 解析ともに、96 週時までのいずれの時点においても両群で同程度であり群間差は認められなかった ($p \geq 0.18$, $p \geq 0.10$)。96 週時の ALT 正常化率は TDF 群 62.0%、FTC/TDF 群 62.7% であった (M=F 解析)。</p> <p>HBe 抗原の消失率及び HBe 抗体へのセロコンバージョン率は 96 週時までのいずれの時点においても、両群で同程度であった ($p \geq 0.14$, $p \geq 0.27$)。96 週時までの HBe 抗原消失率は TDF 群 15.4%、FTC/TDF 群 13.2% であり、HBe 抗体へのセロコンバージョン率は TDF 群 10.8%、FTC/TDF 群 10.3% であった (M=F 解析)。</p> <p>HBs 抗原の消失については FTC/TDF 群の 1 例 (0.7%) のみ認められた。HBs 抗体へのセロコンバージョンはいずれの被験者においても認められなかった。</p> <p>48 週時又は 96 週時の薬剤耐性遺伝子解析は、ウイルス血症又はウイルス学的ブレークスルーが認められた 35 例 (TDF 群 18 例、FTC/TDF 群 17 例) を対象として行ない、96 週時までに TDF 耐性を示す変異は認められなかった。</p> <p>安全性： 治験薬と関連性のある有害事象の発現頻度は、TDF 群が 18.4% (26/141 例)、FTC/TDF 群が 20.9% (29/139 例) であり、主な事象は、疲労 [4.3% (12/280 例)]、悪心 [3.6% (10/280 例)] 及び頭痛 [2.1% (6/280 例)] であった。 重篤な有害事象の発現頻度は、TDF 群が 5.7%、FTC/TDF 群が 12.2% であった。治験薬との関連性ありと判断された事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の 1 例であった。</p> |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

注) B 型慢性肝炎：国内未承認。

14) 承認時評価資料：第Ⅲ相臨床試験 (海外、GS-US-174-0121 試験)

参考文献：Fung S, et al. : Gastroenterology. 2014 ; 146 (4) : 980-988.

参考文献：Corsa AC, et al. : Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 ; 12 (12) : 2106-2112.

3) 安全性試験

長期投与試験

a) GS-US-174-0102 試験及び GS-US-174-0103 試験の複合安全性評価

二重盲検期 (0~48 週)

治験薬と関連性のある有害事象の発現頻度は両群で同程度であった。TDF 群でみられた主な事象は、悪心 [5.4% (23/426 例)]、疲労 [3.3% (14/426 例)] 及び頭痛 [2.8% (12/426 例)] などであった。悪心の発現頻度は ADV 群 [0.9% (2/215 例)] と比べて TDF 群 [5.4% (23/426 例)] で高かったが、その他の事象の発現頻度は両群で同程度であった。

重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の用量変更又は投与の一時中断に至った有害事象は、いずれも発現頻度は低く、両群で同程度であった。

オープンラベル期 (48~240 週)

治験薬と関連性のある有害事象の発現頻度は 15.6% (91/585 例) であり、主な事象は、腎クレアチニンクリアランス減少 [2.4% (14/585 例)]、骨減少症 [2.1% (12/585 例)]、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [1.5% (9/585 例)] などであった。

オープンラベル期の TDF 投与により、最も高頻度で発現した Grade 2 以上の事象は鼻咽頭炎 [3.8% (22/585 例)] で、次いでインフルエンザ及び背部痛 [各 3.1% (18/585 例)] などがみられた。

重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の用量変更又は投与の一時中断に至った有害事象の発現頻度は両群で大きな違いはなかった。

「2) 比較試験」の項参照

b) 国内第Ⅲ相試験 (LOC115409 試験)

「2) 比較試験」の項参照

c) 国内第Ⅲ相試験 (LOC115912 試験)

「2) 比較試験」の項参照

d) 海外第Ⅲ相試験 (GS-US-174-0121 試験)

「2) 比較試験」の項参照

4) 患者・病態別試験

重度に肝機能が低下した非代償性 B 型慢性肝疾患患者

海外第Ⅱ相試験 (GS-US-174-0108 試験)

「1) 無作為化並行用量反応試験」の項参照

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

a) 使用成績調査 (終了)

| | |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的 | 本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価すること。 |
| 安全性検討事項 | <p><重要な特定されたリスク> 腎毒性、骨折、骨軟化症等の骨事象、肝機能障害 (投与中止後の肝炎悪化等)、肺炎、乳酸アシドーシス及び脂肪変性を伴う重度の肝腫大、リポジストロフィー</p> <p><重要な不足情報> 腎機能障害を有する患者における安全性、非代償性肝疾患患者における安全性</p> |
| 有効性に関する検討事項 | 使用実態下における有効性 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 本剤の効能・効果である「B 型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認された B 型慢性肝疾患における B 型肝炎ウイルスの増殖抑制」を目的として、本剤を初めて投与された患者 |
| 実施期間 | 平成 26 年 8 月～令和元年 6 月 |
| 観察期間 | 本剤投与開始後 1 年間 (48 週間) |
| 収集症例数 | 781 例 |
| 主な調査結果 | 安全性解析対象 776 例のうち 94 例に副作用が認められ、主な副作用は、低リン酸血症 36 例、腎機能障害 12 例等であった。本調査における副作用発現割合は 12.1% (94/776 例) であった。 |

V. 治療に関する項目

| 使用成績調査における副作用の発現状況 | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|
| 安全性解析対象症例数 | 776 例 | |
| 安全性検討事項 | 重篤 | 非重篤 |
| | 発現症例数 (発現割合) | 発現症例数 (発現割合) |
| 重要な特定されたリスク | | |
| 腎毒性 ^{※1} | 12 (1.5%) | 0 |
| 骨折、骨軟化症等の骨事象 ^{※2} | 1 (0.1%) | 44 (5.7%) |
| 肝機能障害 (投与中止後の肝炎悪化等) ^{※3} | 0 | 1 (0.1%) |
| 膵炎 ^{※4} | 0 | 0 |
| 乳酸アシドーシス及び脂肪変性を伴う 重度の肝腫大 ^{※5} | 0 | 0 |
| リポジストロフィー ^{※6} | 0 | 0 |
| <p>下記において、標準検索式を「SMQ」、基本語を「PT」とする。</p> <p>※1：MedDRA PT 急性腎障害、慢性腎臓病、腎機能障害、腎尿細管壊死</p> <p>※2：MedDRA PT ファンコニー症候群、骨軟化症、骨密度減少、低リン酸血症、血中リン減少、関節痛、背部痛、四肢痛、歩行障害、骨痛、疼痛、筋力低下、胸痛、及び「骨折」を含む PT 事象</p> <p>※3：発現日 > 投与終了日で AE.AETERM="肝炎の悪化"に該当する事象</p> <p>※4：MedDRA SMQ 急性膵炎 (狭域)</p> <p>※5：MedDRA SMQ 乳酸アシドーシス (狭域)</p> <p>※6：MedDRA SMQ リポジストロフィー (狭域)</p> <p>重要な不足情報「腎機能障害を有する患者における安全性」に関して、合併症（腎機能障害）「有」の患者における副作用発現割合（24.1%（13/54 例））は、合併症（腎機能障害）「無」の患者における副作用発現割合（11.2%（81/722 例））より高かったが、発現事象に異なる傾向はなかった。また、「非代償性肝疾患患者における安全性」に関して、本調査の安全性解析対象のうち、非代償性肝疾患患者は 20 例であり、認められた副作用は非重篤な血中リン減少が 1 例であった。</p> <p>本調査の有効性解析対象症例のうち、有効性の総合評価[※]が有効であった症例の割合は 97.5%（703/721 例）であった。</p> <p>※調査担当医師が本剤投与開始時から観察期間終了時（投与を中止した場合は投与中止時）までの自覚症状の経過、臨床検査（ALT、HBV-DNA 量）等の経過を総合的に評価し、「有効」、「無効」の 2 段階、「判定不能」を含む 3 区分で判定した。</p> | | |

b) 特定使用成績調査（長期使用）（終了）

| | |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的 | 本剤の薬剤耐性及び交差耐性に関する情報を収集するため、最長で本剤の投与開始240週時までの耐性ウイルス出現状況 ^{*1} （ウイルス学的ブレイクスルー）及び安全性に関する情報を収集、評価すること。 ※1 本調査では、「血清 HBV-DNA 量が最低値より2回連続して1 log ₁₀ copies/mL以上上昇した場合」をウイルス学的ブレイクスルーと定義する。 |
| 安全性検討事項 | <重要な不足情報> 長期使用時の安全性 |
| 有効性に関する検討事項 | 使用実態下における有効性、薬剤耐性及び交差耐性 |
| 調査方法 | 国内臨床試験又は使用成績調査からの移行症例について、登録票を登録センターへFAXにて送信し、登録する。なお、施設の協力が得られた場合は、レトロスペクティブ症例についても対象とする。 |
| 対象患者 | 1) 代償性 B 型慢性肝疾患を対象とした本剤の国内臨床試験（LOC115409 及び LOC115912）に参加し、臨床試験終了後も本剤を継続投与している患者を対象とする。なお、契約締結前に本剤（市販薬）を投与した患者も調査対象とする。 2) 本剤の使用成績調査に参加し、使用成績調査終了後も本剤を継続投与している患者を対象とする。 |
| 実施期間 | 平成26年8月～令和元年6月 |
| 観察期間 | 1) 国内臨床試験（LOC115409 及び LOC115912）からの移行症例 特定使用成績調査としての観察期間は最長で144週間（国内臨床試験（LOC115409 及び LOC115912）の観察開始から最長で240週間観察する） 2) 使用成績調査からの移行症例 特定使用成績調査としての観察期間は最長で144週間（使用成績調査の観察開始から最長で192週間観察する） |
| 収集症例数 | 342例（臨床試験からの移行症例103例、使用成績調査からの移行症例239例） |
| 主な調査結果 | 特定使用成績調査の安全性解析対象342例のうち49例に副作用が認められ、主な副作用は、低リン酸血症21例、腎機能障害9例、血中リン減少7例、血中クレアチニン増加6例等であった。 本調査における副作用発現割合は14.3%（49/342例）であった。本剤投与開始から副作用発現までの期間を検討した結果、長期使用に伴って副作用発現割合が上昇する傾向や、特定の副作用が高発現する傾向は認められなかった。 本調査の有効性解析対象症例のうち、有効性の総合評価 ^{*2} が「有効」であった症例の割合は99.1%（331/334例）であった。なお、安全性解析対象症例342例のうち、ウイルス学的ブレイクスルーの定義に該当する症例が7例認められたが、本剤休薬中の血清 HBV-DNA 量上昇等、本剤に対する耐性ウイルスの出現が示唆される症例はなかった。 ※2 調査担当医師が本剤投与開始時から観察期間終了時（投与を中止した場合は投与中止時）までの自覚症状の経過、臨床検査（ALT、HBV-DNA 量）等の経過を総合的に評価し、「有効」、「無効」の2段階、「判定不能」を含む3区分で判定した。 |

V. 治療に関する項目

c) 製造販売後臨床試験（他剤からの切り替え）（終了）

| | |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的 | ETV で治療されている HBe 抗原陽性かつ HBV-DNA 検出限界未満 [$<1.3 \log_{10} \text{IU/mL}$ ($<20 \text{ IU/mL}$) あるいは $<2.1 \log_{10} \text{ copies/mL}$] の B 型慢性肝疾患を対象に、ETV を Day 1 にて本剤に切り替えた場合のウイルス学的効果及び安全性を検討する。 |
| 安全性検討事項 | 腎毒性、骨折、骨軟化症等の骨事象、肝機能障害（投与中止後の肝炎悪化等）、肺炎、乳酸アシドーシス及び脂肪変性を伴う重度の肝腫大、リポジストロフィー、薬剤耐性及び交叉耐性 |
| 試験デザイン | 多施設共同、単群、オープンラベル試験 |
| 対象患者 | ETV で治療されている HBe 抗原陽性かつ HBV-DNA 検出限界未満 [$<1.3 \log_{10} \text{IU/mL}$ ($<20 \text{ IU/mL}$) あるいは $<2.1 \log_{10} \text{ copies/mL}$] の B 型慢性肝疾患 |
| 実施期間 | 平成 29 年 8 月～令和元年 12 月 |
| 用法・用量 | スクリーニング（6 週間以内）では ETV 0.5mg 錠を 1 日 1 回投与し、本剤 300mg 錠の 1 日 1 回投与に切り替え、96 週間投与する。 |
| 観察期間 | 本剤の投与開始から 96 週間 |
| 評価項目 | 安全性； 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） 有効性（主要評価項目）； 48 週時に HBs 抗原量がベースラインから 0.25 Log_{10} 低下した被験者の割合 |
| 投与症例数 | 75 例 |
| 主な試験結果 | <p>本試験の安全性解析対象 75 例に認められた副作用は、尿中 β_2 ミクログロブリン増加 15 例、腎尿細管障害、腎尿細管機能障害、血中クレアチニン増加及びプロトロンビン時間延長各 1 例であり、副作用発現割合は 24.0%（18/75 例）であった。なお、本試験で検討された安全性検討事項に関する副作用の発現は認められなかった。尿中 β_2 ミクログロブリン増加は、腎機能障害に随伴する臨床検査値上昇の可能性が考えられるものの、いずれも軽微な変化であり、うち 8 例（10 件）は本剤の投与継続中に回復又は軽快していた。</p> <p>有効性解析対象症例における 48 週時に HBs 抗原量がベースラインから 0.25 Log_{10} 低下した被験者の割合 [95%信頼区間] は 4.1%（3/74 例） [0.8, 11.4] であり、HBe 抗原陽性かつ HBV-DNA 検出限界未満の B 型慢性肝疾患の患者において、ETV から本剤に切り替えた場合のウイルス学的効果は、本試験では明確に示すことはできなかった。</p> |

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ゼフィックス (ラミブジン)、バラクルード (エンテカビル水和物)、ベムリディ (テノホビル アラフェナミドフマル酸塩)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：肝細胞

作用機序：TDF は体内でジエステル加水分解によりテノホビルに代謝され、さらに細胞内でテノホビルニリン酸に代謝される¹⁵⁾。テノホビルニリン酸は天然基質であるデオキシアデノシン 5'-三リン酸と競合的に働き HBV-DNA ポリメラーゼを阻害し、DNA に取り込まれた後は、チェーンターミネーターとして HBV-DNA 複製を阻害する¹⁶⁾。テノホビルニリン酸のヒト DNA ポリメラーゼ α 、 β 及び γ に対する阻害作用は弱い (K_i は HBV-DNA ポリメラーゼと比較して約 29~454 倍)。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス活性

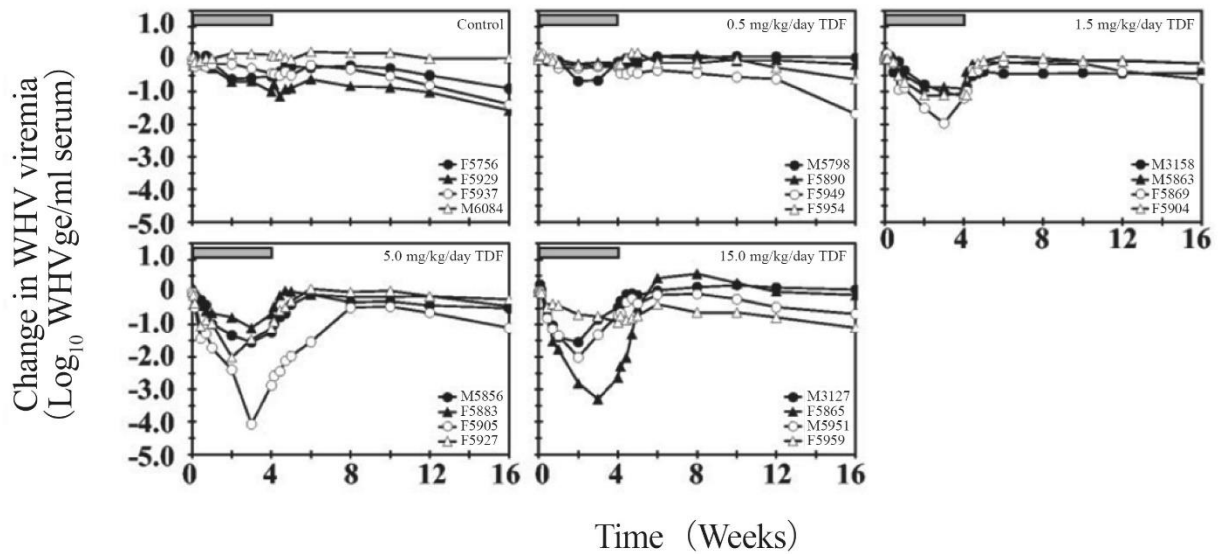
a) *In vitro* 試験

テノホビルは *in vitro* で HepG2 2.2.15 細胞が発現する HBV に対して、0.14~1.5 μ M の IC₅₀ で抗 HBV 活性を示した¹⁷⁾。一方、ヒト細胞に対する細胞傷害作用の CC₅₀ は 100 μ M 超であった¹⁸⁾。また、*in vitro* で HBV-DNA ポリメラーゼ阻害薬のエンテカビル、ラミブジン及び telbivudine (国内未発売)、ならびに HIV-1 逆転写酵素阻害薬エムトリシタビンによる抗 HBV 活性に対して、相加作用を示し拮抗作用は認められなかった¹⁹⁾。

b) *In vivo* 試験

WHV 感染ウッドチャック (4 匹/群) に、TDF (0.5、1.5、5.0 及び 15.0mg/kg/日) を 4 週間反復経口投与した。投与開始日から投与 16 週間後まで経時的に採血し、血清中の WHV-DNA 量をドットプロットハイブリダイゼーション法又はリアルタイム PCR 法で定量した。

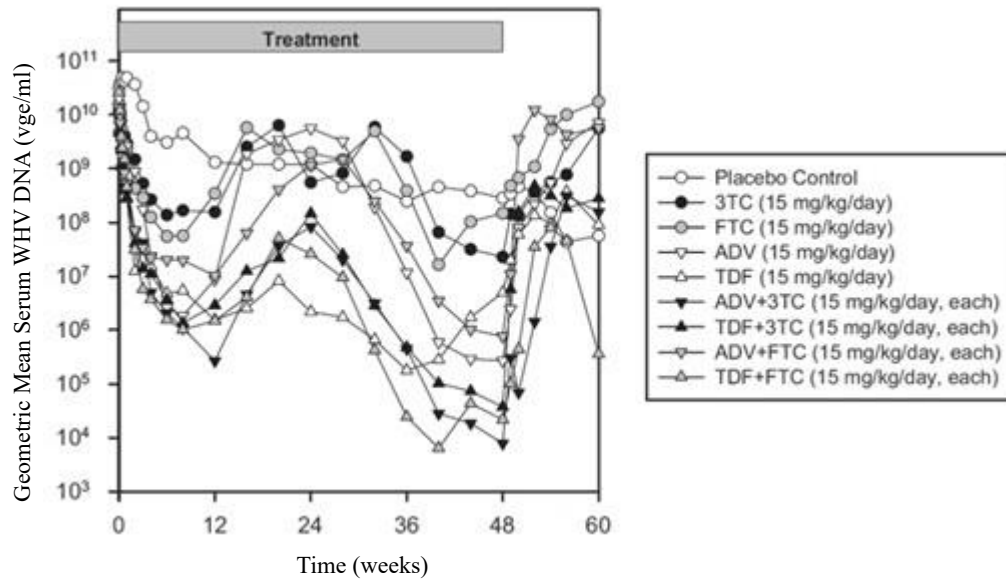
その結果、4 週間の反復経口投与期間中に、1.5、5.0 及び 15.0mg/kg/日群でいずれの動物でも血清中の WHV-DNA 量が明らかに低下した (図-1)。血清中の WHV-DNA 量の投与前からの低下量 (平均) は 0.5、1.5、5.0 及び 15.0mg/kg/日群でそれぞれ最大で 0.3、1.2、2.0 及び 1.8 log₁₀WHVge/mL 血清であり (いずれも投与前に比べて統計学的に有意、 $p < 0.05$ 又は $p < 0.01$ 、Mann-Whitney 検定)、5.0mg/kg/日以上で最大に達する用量依存的な抗ウイルス活性が示された。



WHVge : WHV ゲノム相当量、図上部の灰色のバー : 投与期間、凡例は個体識別番号
 図-1 TDF の 4 週間投与による WHV 感染ウッドチャック各個体の血清中 WHV-DNA 量の経時的変化

同様の方法で、WHV 感染ウッドチャック (5 匹/群) に、TDF、アデホビル ピボキシル、ラミブジン及びエムトリシタビン (いずれも 15mg/kg/日) の単独、並びに TDF 又はアデホビル ピボキシルとラミブジン又はエムトリシタビンとの 2 剤併用で 48 週間反復経口投与し、経時的に血清中の WHV-DNA 量を定量した。

その結果、いずれの単独及び併用投与群においても血清中の WHV-DNA 量は速やかに低下した (図-2)。TDF 投与群では 48 週間の投与期間を通して持続的に血清中の WHV-DNA 量が低下した。TDF とラミブジン又はエムトリシタビンとの併用投与群における WHV-DNA の低下量は投与 32 週まで TDF 単独投与群と同程度又はそれ以下であったが、投与 36~48 週では併用投与群の方が WHV-DNA の低下量は大きく、併用による効果の増強が認められた (投与前と比べた血清中の WHV-DNA 低下量 (平均) の最大値が、TDF、ラミブジン及びエムトリシタビンの単独投与群でそれぞれ約 4.5、2.7 及び 3.0 log₁₀WHVge/mL 血清に対して、TDF とラミブジン又はエムトリシタビンとの併用投与群ではそれぞれ 5.6 及び 6.6 log₁₀WHVge/mL 血清)。



5例の幾何平均

3TC：ラミブジン、FTC^{注)}：エムトリシタビン、ADV：アデホビル ピボキシル、vge：ウイルスゲノム相当量

図-2 各種抗HBV薬の単独及び2剤併用投与による血清中WHV-DNA量の低下

注) B型慢性肝疾患：国内未承認。

2) 薬剤耐性

海外臨床試験（GS-US-174-0102、0103、0106、0108 及び 0121 試験）において、毎年の最終検査時（又は治療中止時）にウイルス血症（HBV-DNA \geq 400 copies/mL）を示した患者のHBVのテノホビル感受性を検討した結果、最長240週間、本剤に耐性を示す特異的な遺伝子変異は認められていない。

3) 交差耐性

テノホビルは、ラミブジン及びエンテカビル等に耐性を示す多剤耐性HBV（変異型と野生型ウイルスとのIC50の比（IC50比）：7.0~4000超）に対して抗ウイルス活性を示した²⁰⁾（IC50比：0.6~6.9）。

VI. 薬効薬理に関する項目

変異型 HBV に対する各種抗 HBV 薬の IC50 比

| 変異型 HBV | IC50 比 (IC50 (変異型) / IC50 (野生型)) | | | | | |
|---------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|
| | テノホビル (0.088 ^a) | アデホビル (0.226 ^a) | ラミブジン (0.0025 ^a) | エンテカビル (0.00003 ^a) | Telbivudine (0.01 ^a) | エムトリ シタビン (0.0073 ^a) |
| L180M double ¹ | 2.3 | 2.9 | >4000 | 70.0 | 4.7 | >1370 |
| L180M quad ² | 6.9 | 1.8 | >4000 | 366.7 | 31.5 | >1370 |
| V173L triple ³ | 1.5 | 0.8 | >4000 | 7.0 | 42.7 | >1370 |
| I169T quad ⁴ | 0.6 | 0.4 | >4000 | 63.3 | 38.7 | >1370 |
| I169T quin ⁵ | 0.6 | 0.7 | >4000 | 1333 | 7.6 | >1370 |
| M250V | 1.6 | 0.4 | 0.1 | 7.0 | 0.1 | 0.1 |

a : 野生型 HBV に対する各種抗 HBV 薬の IC50 (μM)

1 : L180M+M204V, 2 : L180M+T184G+S202I+M204V, 3 : V173L+L180M+M204V, 4 : I169T+V173L+L180M+M204V,

5 : I169T+V173L+L180M+M204V+M250V

a) *In vitro* 試験

ラミブジン及び telbivudine 耐性変異 (rtV173L, rtL180M 及び rtM204I/V) HBV に対するテノホビルの IC50 は野生型の 0.7~3.4 倍であり、そのうち 2 重変異 (rtL180M+rtM204I/V) HBV に対する IC50 は野生型の 3.4 倍であった。エンテカビル耐性変異 (rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V 及び rtM250V) HBV に対する IC50 は野生型の 0.6~6.9 倍であり、アデホビル耐性変異 (rtA181V 及び rtN236T) HBV では 2.9~10 倍であった。また、アデホビル耐性変異 (rtA181T) HBV に対するテノホビルの IC50 は野生型の 0.9~1.5 倍であった。

b) *In vivo* 試験 (臨床試験成績)

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項 4) 既知の耐性関連変異 HBV を認める B 型慢性肝疾患患者参照

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

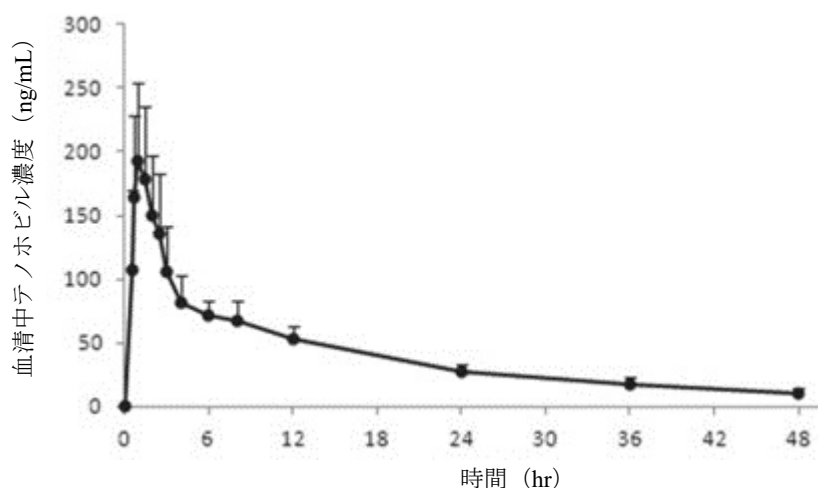
「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与試験

＜日本人における成績＞

日本人健康成人男性 6 例に本剤 300mg を空腹時に経口投与したとき、本剤の活性成分であるテノホビルの血清中濃度は投与 1.2±0.5 時間後に最高値に達し、 C_{max} 及び AUC は、それぞれ 212±43ng/mL 及び 2197±516ng・hr/mL であった。テノホビルの消失は二相性を示し、最終相の半減期は 15.1±2.3 時間であった。また、投与後 48 時間までのテノホビルの尿中排泄率は 24±4% であり、 CL_r は 287±64mL/min であった^{8, 16)}。



日本人健康成人男性に本剤 300mg を空腹時に単回経口投与したときの血清中テノホビル濃度推移
平均値+SD、n=6

＜外国人における成績＞

健康成人 37 例に本剤 300mg を空腹時に単回経口投与したとき、本剤の活性成分であるテノホビルの血清中濃度は投与 1.0±0.4 時間後に最高値に達し、 C_{max} 及び AUC はそれぞれ 296±90ng/mL 及び 2287±685ng・hr/mL であった。またテノホビルの β 相半減期は約 18 時間であった²¹⁾。

2) 反復投与試験

＜外国人における成績＞

HIV-1 感染症患者 8 例に本剤 300mg を 28 日間反復投与したとき、単回投与と反復投与の薬物動態パラメータに差はみられなかった²²⁾。

本剤の効能又は効果は、「B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制」、用法及び用量は、「通常、成人にはテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として1回300mg を1日1回経口投与する。」である。

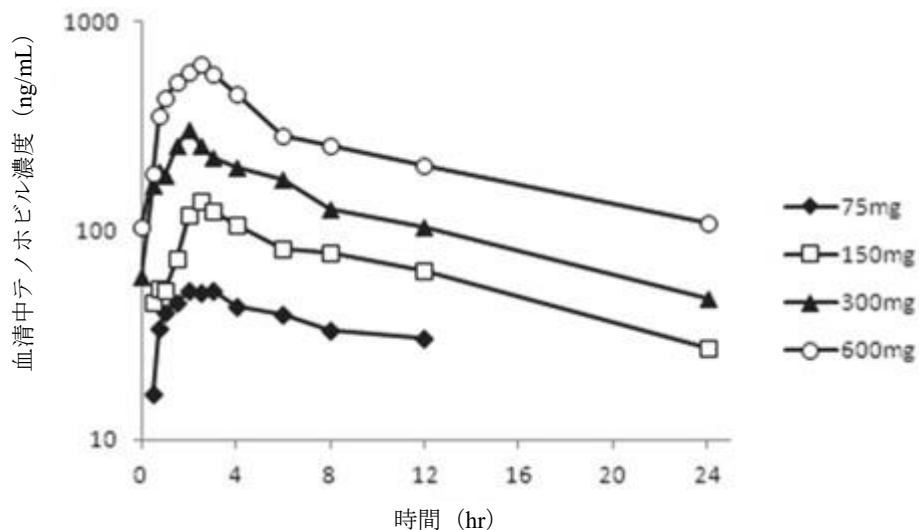
VII. 薬物動態に関する項目

HIV-1 感染症患者に本剤 300mg を 1 日 1 回 28 日間経口投与したときの血清中テノホビルの薬物動態パラメータ

| 投与後日数 | 1 日目 (n=8) | 8 日目 (n=7) | 28 日目 (n=6) |
|--------------------------|---------------|---------------|----------------|
| AUC (ng・hr/mL) | 2404 | 3324 | 3299 |
| C _{max} (ng/mL) | 362.0 | 325.5 | 319.0 |
| t _{max} (hr) | 2.0 | 3.0 | 2.3 |

平均値、t_{max} は中央値

また、テノホビルの薬物動態パラメータは、75～600mg/日の投与量範囲で用量に比例し、また、反復投与による影響を受けなかった。



HIV-1 感染症患者に本剤を 1 日 1 回 7 日間経口投与したときの定常状態における血清中テノホビル濃度推移

平均値 (n=8～9 例/群)

(4) 中毒域

該当資料なし

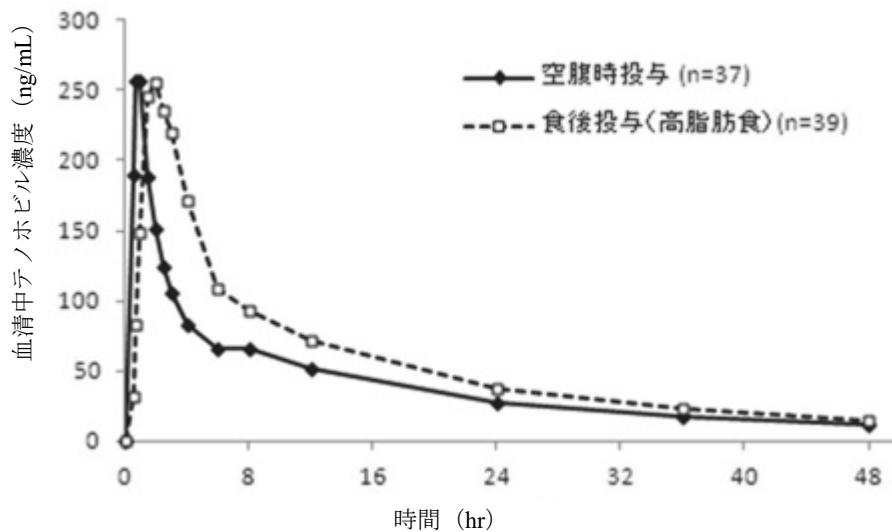
(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

<外国人における成績>

健康成人に本剤 300mg を軽食とともに経口投与したときの血清中テノホビルの全身曝露量は空腹時投与と同程度であったものの、健康成人 39 例に本剤 300mg を空腹時及び高脂肪食（食事内容 1055kcal、脂肪 54%）摂取後にそれぞれ単回経口投与したとき、食後投与では空腹時と比較して血清中テノホビルの C_{max} 及び AUC_(0-t) は、それぞれ約 14%及び約 40%上昇した²¹⁾。

本剤の効能又は効果は、「B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制」、用法及び用量は、「通常、成人にはテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として1回300mgを1日1回経口投与する。」である。



健康成人に本剤 300mg を空腹時及び高脂肪食摂取後にそれぞれ単回経口投与したときの血清中テノホビル濃度推移 (平均値)

2) 併用薬の影響

In vitro 試験において、*in vivo* において認められる濃度よりもはるかに高濃度 (約 300 倍) において、テノホビルはヒトチトクローム P450 分子種 (CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9、CYP2E1 又は CYP1A1/2) を阻害しなかったが、テノホビル ジソプロキシシルは CYP1A1/2 をわずかに (6%) 阻害した。また、テノホビル ジソプロキシシルは Pgp 及び BCRP の、テノホビルは OAT1、OAT3 及び MRP の基質であり、テノホビル ジソプロキシシルは MRP、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2 及び MATE1 を、テノホビルは Pgp、MRP、BCRP、OAT3、OCT2 及び MATE1 を介した輸送を阻害しないと考えられた。

a) ジダノシン

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩とジダノシンを併用投与した時、ジダノシンの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 60% 及び 64% 上昇した。本剤の薬物動態に変化はみられなかった (外国人における成績)。

b) ロピナビル・リトナビル

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩とロピナビル・リトナビルを併用投与した時、テノホビルの AUC、 C_{max} 及び C_{min} がそれぞれ 32%、15% 及び 51% 上昇した。ロピナビル及びリトナビルの薬物動態に変化はみられなかった (外国人における成績)。

c) レジパスビル・ソホスブビル

TDF 含有製剤として、エファビレンツ・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩^{注)} とレジパスビル・ソホスブビルを併用投与した時、テノホビルの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 98% 及び 79% 上昇した。エムトリシタビン・リルピピリン・テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩^{注)} とレジパスビル・ソホスブビルを併用投与した時、テノホビルの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 40% 及び 32% 上昇した。アタザナビル、リトナビル及びエムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩^{注)} とレジパスビル・ソホスブビルを併用投与した時、テノホビルの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 35% 及び 47% 上昇した。ダルナビル、リトナビル及びエムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩^{注)} とレジパスビル・ソホスブビルを併用投与した時、テノホビルの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 50% 及び 64% 上昇した。レジパスビル及びソホスブビルの薬物動態に変化はみられなかった (外国人における成績)。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

注) TDF 含有製剤として、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 600・200・300mg を 1 日 1 回、エムトリシタビン・リルピピリン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 200・25・300mg を 1 日 1 回、アタザナビル 300mg、リトナビル 100mg 及びエムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 200・300mg をそれぞれ 1 日 1 回又はダルナビル 800mg、リトナビル 100mg 及びエムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 200・300mg をそれぞれ 1 日 1 回、レジパスビル・ソホスブビル 90・400mg と併用投与した。

d) ベルパタスビル・ソホスブビル

TDF 含有製剤として、エムトリシタビン・リルピピリン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩^{注)} とベルパタスビル・ソホスブビルを併用投与した時、テノホビルの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 40% 及び 44% 上昇した。また、ラルテグラビル及びエムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩^{注)} とベルパタスビル・ソホスブビルを併用投与した時、テノホビルの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 40% 及び 46% 上昇した。ベルパタスビル及びソホスブビルの薬物動態に変化はみられなかった (外国人における成績)。

注) TDF 含有製剤として、エムトリシタビン・リルピピリン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 200・25・300mg を 1 日 1 回、又はラルテグラビル 400mg を 1 日 2 回及びエムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 200・300mg を 1 日 1 回、ベルパタスビル・ソホスブビル 100・400mg と併用投与した。

e) アタザナビル

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩とアタザナビルの併用により、アタザナビルの AUC、C_{max} 及び C_{min} がそれぞれ 25%、21% 及び 40% 低下し、テノホビルの AUC、C_{max} 及び C_{min} がそれぞれ 24%、14% 及び 22% 上昇した (外国人における成績)。

f) その他の薬剤

アバカビル、サキナビル+リトナビル、ネルフィナビル、ラミブジン、インジナビル、エファビレンツとの併用により、テノホビルの薬物動態に変化はみられなかった。本剤との併用により、アバカビル、ノルガスチメート・エチニルエストラジオール、リバビリン、サキナビル+リトナビル、ネルフィナビル、ラミブジン、インジナビル、エファビレンツの薬物動態に変化はみられなかった (外国人における成績)。

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項参照

- (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

＜外国人における成績＞

HIV 感染患者に本剤 300mg を空腹時に投与したときのテノホビルの経口バイオアベイラビリティは 25% であった。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

本剤 300mg を食後に反復投与したときの腎クリアランスは投与 1 日目で 169mL/hr/kg、投与 8 日目で 161mL/hr/kg であった。

(6) 分布容積

＜外国人における成績＞

HIV 感染患者 20 例にテノホビル 1 及び 3mg/kg を反復静脈内投与したときの定常状態での分布容積 (Vss) は、それぞれ 1320±567mL/kg 及び 1155±417mL/kg であった。

(7) 血漿蛋白結合率

テノホビルのヒト血漿及び血清蛋白結合率 (*in vitro*) は、0.01～25µg/mL の濃度範囲においてそれぞれ 0.7% 未満及び 7.2% 未満であった²³⁾。

3. 吸収

「1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞

雌雄イヌに [¹⁴C] TDF 10mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 時間後の脳内に放射能は検出されなかった²⁴⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞

妊娠サルにテノホビル 30mg/kg/日を妊娠 111 日から皮下投与したとき、妊娠 115、127、134、140 及び 151 日の投与約 30 分後の胎児血清中テノホビル濃度は 9.60±3.40µg/mL であった²⁵⁾。また、胎児血清中テノホビル濃度は反復投与に伴い増加しなかったことから、胎児に蓄積しないと考えられた。

(3) 乳汁への移行性

「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (6) 授乳婦」の項参照

本剤の効能又は効果は、「B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制」、用法及び用量は、「通常、成人にはテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩として1回300mgを1日1回経口投与する。」である。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

雌雄イヌに [¹⁴C] TDF 10mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 時間後、放射能は脳を除くすべての組織で検出され、胃内容物、小腸内容物、空腸、胆汁及び腎臓で高かった (100µg eq./g 以上)。投与 24 時間後の放射能は、腎臓、肝臓、大腸内容物及び小腸内容物中で 10µg eq./g 以上であったが、多くの組織で減少した²⁴⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩は活性成分をテノホビルとするジエステル化プロドラッグであり、経口投与後、速やかにテノホビルに代謝され、細胞内でテノホビルニリン酸に代謝される²⁶⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

In vitro 試験から、テノホビル ジソプロキシル及びテノホビルはいずれもチトクローム P450 の基質ではないことが示されている²⁷⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

「(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

テノホビルについては「2. 薬物速度論的パラメータ」の項参照

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

テノホビルは糸球体濾過と尿細管への能動輸送により腎排泄される。

(2) 排泄率

テノホビルを静脈内投与したとき、72 時間までに投与量の 70~80%が未変化体として尿中に回収された (外国人における成績)。テノホビルは、糸球体濾過と尿細管への能動輸送により腎排泄される。日本人健康成人男性 6 例に本剤 300mg を空腹時に経口投与したとき、投与後 48 時間までのテノホビルの尿中排泄率は 24±4%であり、腎クリアランス (CLr) は 287±64mL/min であった⁸⁾。本剤 300mg を単回経口投与したときのテノホビルの β 相半減期は約 18 時間であった。

(3) 排泄速度

「2. 薬物速度論的パラメータ (5) クリアランス」の項参照

本剤の効能又は効果は、「B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制」、用法及び用量は、「通常、成人にはテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として1回300mgを1日1回経口投与する。」である。

7. トランスポーターに関する情報

In vitro において、TDF は Pgp 及び BCRP で、テノホビルは hOAT1、hOAT3、MRP4 及び MRP7 により輸送された。また、TDF は MRP1、BCRP、hOAT1、hOAT3、hOCT2 及び MATE1 を、テノホビルは Pgp、MRP1、BCRP、hOAT3、hOCT2 及び MATE1 を阻害しなかった。

8. 透析等による除去率

血液透析：

血液透析患者 11 例に本剤 300mg を単回投与したとき、血液透析による除去率は 54% であり、4 時間の血液透析により投与量の約 10% が除去された²⁸⁾。

本剤の効能又は効果は、「B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制」、用法及び用量は、「通常、成人にはテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩として1回300mgを1日1回経口投与する。」である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤を含む 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. 5 参照]

（解説）

B 型肝炎に対する治療を終了した場合、抗 B 型肝炎ウイルス（HBV）薬により増殖を抑制されていたウイルスが再増殖し肝炎が再燃するおそれがある。海外第Ⅲ相試験において、投与中止／終了 2～3 ヶ月後の追跡調査期間に肝炎再燃が認められたとの報告もされている。したがって、本剤を含む抗 HBV 薬の投与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必要があることから、B 型肝炎に対する治療終了について設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、さらに重篤な過敏症状を発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。

<本剤の成分>

本剤には、有効成分及び添加物として次の成分が含まれている。

| | |
|------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 有効成分 | テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 |
| 添加物 | 部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、乳糖水和物、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン |

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

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使用すること。[1.、8.5 参照]

(解説)

本剤は、投与終了後に肝機能の悪化がみられることがあるため、投与終了後も経過観察を続ける必要があり（「1. 警告内容とその理由」の項参照）、患者の状態に応じ適切な処置を行うこと。

8. 重要な基本的注意

8.2 本剤の投与に際しては、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。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観察すること。[7.3、9.1.2、9.2、10.2、11.1.1、16.6.1 参照]

(解説)

腎機能障害を有する患者では本剤の投与間隔の調整が必要であるため、本剤を投与する前に腎機能障害の有無を確認する必要がある。また、「重大な副作用」に記載のとおり、本剤の副作用として腎機能障害が発現することが知られているので、本剤の投与中は腎機能検査値の測定を行う等、腎機能障害の発現に注意すること。特に、腎機能障害のリスクを有する患者には血清リンの検査も実施すること。

8. 重要な基本的注意

8.3 テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を長期間行った患者において、骨粗鬆症が発現し、股関節領域等の骨折を起こした症例が報告されている。長期投与時には定期的に骨密度検査を行うなど骨密度減少に注意し、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。なお、海外臨床試験において、本剤の 96 週間投与により、腰椎と大腿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、腰椎では投与開始後 24 週時にかけて、大腿骨では投与開始後 72 週時にかけて発現した。

(解説)

HIV 患者において、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩製剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を長期間行った際に、骨粗鬆症が発現し股関節領域等の骨折を起こした症例が報告されている。

本剤の適応である B 型慢性肝疾患の報告ではないが、本剤を長期投与する際には、骨密度の減少に注意すること。また、骨密度減少に対する注意方法として、定期的な検査（例えば腎機能検査、身体診察、画像診断や骨密度検査など）を実施すること。

8. 重要な基本的注意

8.4 本剤を投与する前に HIV 感染の有無を確認すること。[9.1.1 参照]

(解説)

HIV/HBV 重複感染患者に対し本剤のみを投与すると、薬剤耐性 HIV が出現する可能性があるため、本剤を投与する前に HIV 感染の有無を確認すること。

8. 重要な基本的注意

8.5 本剤は、投与中止により肝機能の悪化若しく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]

（解説）

本剤は通常、投与を終了するまでに長期間を要する薬剤であり、また、投与中止後、肝機能の悪化若しくは肝炎の重症化を起こした症例が報告されている（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 1. 警告内容とその理由」の項参照）。

したがって、患者が自己の判断で本剤の服用を中止した場合には、肝機能の悪化、肝炎の重症化が起こる危険性があることを患者に説明し、自己判断で服薬を中止しないように十分指導すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 HIV/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 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、8.2、9.2、10.2、11.1.1、16.6.1 参照]

（解説）

9.1.1 HIV/HBV 重複感染患者に対し本剤のみを投与すると、薬剤耐性 HIV が出現する可能性がある。

9.1.2 本剤の副作用として腎機能障害が発現することが知られているので、本剤投与中は腎機能検査値の測定を行う等、腎機能の発現に注意すること。特に、腎機能障害のリスクを有する患者には血清リンの検査も実施すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

高い血中濃度が持続するおそれがある。[7.3、8.2、9.1.2、10.2、11.1.1、16.6.1 参照]

（解説）

本剤はテノホビルとして主に腎排泄されるため、腎機能障害患者では排泄遅延により高い血中濃度が持続するおそれがある。したがって、本剤を腎機能障害のある患者へ投与する場合には、患者の腎機能（クレアチニンクリアランス）に応じ用法及び用量を調節すること（「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照）。

(3) 肝機能障害患者

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国内臨床試験は実施していない。

（解説）

国内臨床試験では非代償性肝硬変患者における投与経験はなく、本剤の有効性・安全性は確認されていない。参考として、海外で実施した非代償性肝硬変患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（GS-US-174-0108 試験）結果を以下に示す。

<参考>

非代償性肝硬変患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験における、投与 48 週時及び投与 168 週時における HBV-DNA のベースラインからの変化量

HBV-DNA のベースラインからの変化量 (log₁₀ copies/mL)

| | 本剤群 | FTC/本薬群 | ETV 群 | 全体 |
|------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 例数 | 45 | 45 | 22 | 112 |
| 投与 48 週時 | | | | |
| 評価例数 | 36 | 38 | 18 | 92 |
| 変化量 [95%信頼区間] | -3.30 (1.553) [-3.81, -2.79] | -3.67 (1.753) [-4.23, -3.11] | -3.50 (1.968) [-4.41, -2.59] | -3.49 (1.711) [-3.84, -3.14] |
| 投与 168 週時 | | | | |
| 評価例数 | 26 | 31 | 15 | 72 |
| 変化量 [95%信頼区間] | -3.44 (1.768) [-4.12, -2.76] | -3.91 (1.855) [-4.56, -3.26] | -3.29 (1.836) [-4.22, -2.37] | -3.61 (1.814) [-4.03, -3.19] |

平均値（標準偏差）

定量下限は 169copies/mL (29IU/mL) であり、定量下限未満の場合はすべて 168copies/mL とみなした。

肝移植を受けた被験者から収集した移植後来院時のデータは、解析から除外

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。テノホビルはサルにおいて胎盤を通過することが認められているが、胎児組織への蓄積は認められていない。

(解説)

サルにおいて、胎児組織への蓄積は認められないもののテノホビルの胎盤通過が確認されている。妊婦又は妊娠している可能性のある女性に本剤を投与する場合は、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（「VII. 薬物動態に関する項目 4. 分布 (2) 血液－胎盤関門通過性」の項参照）。

(6) 授乳婦

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。テノホビルのヒト乳汁への移行が報告されている²⁹⁾。

(解説)

テノホビルのヒト乳汁への移行が確認されているため、授乳中の患者では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。

(7) 小児等

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。

(解説)

小児を対象とした国内臨床試験は実施しておらず、安全性が確立されていない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

本剤は、主として腎臓から排泄されるが、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、高い血中濃度が持続するおそれがある。

(解説)

本剤は主として腎臓から排泄されるが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、本剤の排泄が抑制され、高い血中濃度が持続するおそれがあるので注意すること。

7. 相互作用

10. 相互作用

テノホビルは、糸球体濾過と尿細管への能動輸送により腎排泄される。テノホビル ジソプロキシルは P 糖蛋白 (Pgp) 及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質である。[16.7 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

| 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 |
| ジダノシン [16.7.1 参照] | 膵炎、乳酸アシドーシス等のジダノシンによる副作用を増強するおそれがあるので、ジダノシンの減量を考慮すること。 | 機序不明だが、ジダノシンの AUC 及び C _{max} が上昇する。 |
| アタザナビル硫酸塩 [16.7.4 参照] | アタザナビルの治療効果が減弱するおそれがあるので、本剤とアタザナビル硫酸塩を併用する場合には、本剤とアタザナビル 300mg をリトナビル 100mg とともに投与することが望ましい。また、本剤による副作用を増強するおそれがある。 | 機序不明だが、アタザナビルの AUC、C _{max} 及び C _{min} が低下し、テノホビルの AUC、C _{max} 及び C _{min} が上昇する。 |
| ロピナビル・リトナビル [16.7.2 参照] | 本剤による副作用を増強するおそれがある。 | 機序不明だが、テノホビルの AUC 及び C _{min} が上昇する。 |
| 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 | これらの薬剤又は本剤による副作用を増強するおそれがある。 | 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、排泄が遅延し、これらの薬剤又は本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 |
| レジパスビル・ソホスブビル [16.7.3 参照] | 本剤とレジパスビル・ソホスブビルとの併用により、テノホビルの血漿中濃度が上昇する。 | 作用機序は不明であるが、本剤が基質となる Pgp 及び BCRP に対するレジパスビルの阻害作用が関与すると考えられる。 |
| ベルパタスビル・ソホスブビル [16.7.4 参照] | 本剤とベルパタスビル・ソホスブビルとの併用により、テノホビルの血漿中濃度が上昇する。 | 作用機序は不明であるが、本剤が基質となる Pgp 及び BCRP に対するベルパタスビルの阻害作用が関与すると考えられる。 |
| 腎毒性を有する薬剤 [8.2、9.1.2、9.2、11.1.1、16.6.1 参照] | 併用は避けることが望ましい。 | 腎毒性を有する薬剤は腎機能障害の危険因子となる。 |

(解説)

[ジダノシン]

本剤との併用により、ジダノシンの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 60% 及び 64% 上昇した（外国人における成績）。併用する場合には、ジダノシンによる副作用が増強するおそれがあるため、ジダノシンの減量を考慮すること³⁰⁾。

[アタザナビル硫酸塩]

本剤との併用により、アタザナビルの AUC、C_{max} 及び C_{min} がそれぞれ 25%、21% 及び 40% 低下し、テノホビルの AUC、C_{max} 及び C_{min} がそれぞれ 24%、14% 及び 22% 上昇した（外国人における成績）。併用する場合には、アタザナビルの治療効果が減弱するおそれがあるため、本剤とアタザナビル 300mg をリトナビル 100mg とともに投与することを検討すること。また、本剤の副作用が増強するおそれがあるため、患者の状態を観察し副作用の発現に注意すること。

[ロピナビル・リトナビル]

本剤との併用により、テノホビルの AUC、C_{max} 及び C_{min} がそれぞれ 32%、15% 及び 51% 上昇した（外国人における成績）。併用する場合には、本剤の副作用が増強するおそれがあるため、患者の状態を観察し副作用の発現に注意すること³¹⁾。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

[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]
尿細管への能動輸送により排泄される薬剤を併用すると、排泄経路の競合により、これらの薬剤又は本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強するおそれがある。併用する場合には、患者の状態を観察し副作用の発現に注意すること。

[レジパスビル・ソホスブビル]
外国人健康成人を対象としてレジパスビル・ソホスブビル配合剤とテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩含有製剤との相互作用を検討した結果、レジパスビル・ソホスブビル配合剤とテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩含有製剤の併用投与時に、テノホビルの血漿中濃度の上昇が認められた。

[ベルパタスビル・ソホスブビル]
外国健康成人を対象としてベルパタスビル・ソホスブビル配合剤とテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩含有製剤との相互作用を検討した結果、ベルパタスビル・ソホスブビル配合剤とテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩含有製剤の併用投与時に、テノホビルの血漿中濃度の上昇が認められた。

[腎毒性を有する薬剤]
腎機能障害を有する患者では本剤の投与間隔の調整が必要であること、また、「重大な副作用」に記載の通り、本剤の副作用として腎機能障害が発現することが知られている。腎毒性を有する薬剤は腎機能障害の危険因子となるので、併用は避けることが望ましい。（「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.2、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項 9.1.2、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (2) 腎機能障害患者」の項 9.2、「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項 11.1.1、「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項<参考：腎機能が低下している成人の血中濃度>参照）

（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (5) 食事・併用薬の影響」の項参照）

<参考>

臨床試験における、主なテノホビル又は併用薬の薬物動態パラメータ

併用薬投与時のテノホビルの薬物動態パラメータ

| 併用薬剤 | 用法・用量 | | 例数 | テノホビルの薬物動態のパラメータの最小二乗 平均値の比 [90%信頼区間] ; 影響なし=1.00 | | |
|--------------------|--------------------|-------------------------------|----|------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| | 併用薬 | 本剤 | | C _{max} | AUC | C _{min} |
| ジダノシン | 400mg 単回 | ジダノシン 投与2時間後 300mg 1日1回 | 26 | 0.98 [0.93, 1.04] | 1.02 [0.98, 1.05] | 0.96 [0.90, 1.01] |
| | 400mg 単回 | 300mg 1日1回 | 26 | 1.03 [0.97, 1.09] | 1.05 [1.00, 1.09] | 1.05 [0.98, 1.12] |
| アバカビル | 300mg 単回 | 300mg 単回 | 8 | 0.92 [0.76, 1.12] | 1.04 [0.86, 1.26] | - |
| ロピナビル/リト ナビル配合剤 | 400/100mg 1日2回 | 300mg 1日1回 | 27 | 1.15 [1.07, 1.22] | 1.32 [1.25, 1.38] | 1.51 [1.37, 1.66] |
| サキナビル/リト ナビル | 1000/100mg 1日2回 | 300mg 1日1回 | 35 | 1.15 [1.07, 1.22] | 1.14 [1.09, 1.19] | 1.23 [1.16, 1.30] |
| ネルフィナビル | 1250mg 1日2回 | 300mg 1日1回 | 29 | 0.98 [0.91, 1.05] | 1.01 [0.95, 1.07] | 1.09 [1.02, 1.17] |
| ラミブジン | 150mg 1日2回 | 300mg 1日1回 | 15 | 1.02 [0.96, 1.09] | 0.96 [0.85, 1.08] | - |
| インジナビル | 800mg 1日3回 | 300mg 1日1回 | 13 | 1.14 [0.97, 1.33] | 1.07 [0.95, 1.19] | - |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 併用薬剤 | 用法・用量 | | 例数 | テノホビルの薬物動態のパラメータの最小二乗 平均値の比 [90%信頼区間] ; 影響なし=1.00 | | |
|----------------------|------------------|-----------------------------|----|------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| | 併用薬 | 本剤 | | C _{max} | AUC | C _{min} |
| エファビレンツ | 600mg 1日1回 | 300mg 1日1回 | 29 | 1.07 [0.94, 1.22] | 0.99 [0.92, 1.06] | - |
| レジパスビル/ソ ホスブビル配合剤 | 90/400mg 1日1回 | 300mg ^{a)} 1日1回 | 15 | 1.79 [1.56, 2.04] | 1.98 [1.77, 2.23] | 2.63 [2.37, 2.97] |
| | 90/400mg 1日1回 | 300mg ^{b)} 1日1回 | 14 | 1.32 [1.25, 1.39] | 1.40 [1.31, 1.50] | 1.91 [1.74, 2.10] |
| | 90/400mg 1日1回 | 300mg ^{c)} 1日1回 | 24 | 1.47 [1.37, 1.58] | 1.35 [1.29, 1.42] | 1.47 [1.38, 1.57] |
| | 90/400mg 1日1回 | 300mg ^{d)} 1日1回 | 23 | 1.64 [1.54, 1.74] | 1.50 [1.42, 1.59] | 1.59 [1.49, 1.70] |

- a) 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配合錠 600/200/300mg を投与
b) エムトリシタビン/リルピピリン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠 200/25/300mg を投与
c) アタザナビルカプセル 300mg、リトナビル錠 100mg 及びエムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠 200/300mg を投与
d) ダルナビル錠 800mg、リトナビル錠 100mg 及びエムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠 200/300mg を投与

本剤投与時の併用薬剤の薬物動態パラメータ

| 併用薬剤 | 用法・用量 | | 例数 | 併用薬の薬物動態のパラメータの最小二乗 平均値の比 [90%信頼区間] ; 影響なし=1.00 | | |
|------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------|----|----------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| | 併用薬 | 本剤 | | C _{max} | AUC | C _{min} |
| ジダノシン | 400mg 単回 | ジダノシン 投与2時間後 300mg 1日1回 | 26 | 1.48 [1.25, 1.76] | 1.48 [1.31, 1.67] | 1.09 [0.79, 1.52] |
| | 400mg 単回 | 300mg 1日1回 | 26 | 1.64 [1.41, 1.89] | 1.60 [1.44, 1.79] | 1.10 [0.77, 1.58] |
| アバカビル | 300mg 単回 | 300mg 単回 | 8 | 1.12 [0.99, 1.26] | 1.11 [1.04, 1.19] | - |
| ロピナビル/リト ナビル配合剤 ^{a)} | 400/100mg 1日2回 | 300mg 1日1回 | 24 | 1.03 [0.97, 1.10] | 1.03 [0.96, 1.11] | 1.11 [0.98, 1.25] |
| | | | | 1.04 [0.93, 1.16] | 1.04 [0.97, 1.10] | 1.10 [0.99, 1.22] |
| ノルゲスチメート/ エチニルエストラ ジオール配合剤 ^{b)} | 0.035/0.25mg 1日1回 | 300mg 1日1回 | 20 | 0.95 [0.73, 1.24] | 0.96 [0.69, 1.34] | - |
| | | | | 0.94 [0.88, 1.00] | 0.60 [0.48, 0.74] | - |
| | | | | 0.94 [0.88, 1.00] | 0.96 [0.91, 1.01] | - |
| リバビリン | 600mg 単回 | 300mg 単回 | 22 | 0.95 [0.89, 1.01] | 1.12 [1.06, 1.17] | - |
| サキナビル/リト ナビル ^{c)} | 1000/100mg 1日2回 | 300mg 1日1回 | 32 | 1.22 [1.06, 1.41] | 1.29 [1.12, 1.48] | 1.47 [1.23, 1.76] |
| | | | | 1.10 [0.95, 1.28] | 1.11 [1.00, 1.22] | 1.23 [1.03, 1.46] |
| ネルフィナビル ^{d)} | 1250mg 1日2回 | 300mg 1日1回 | 29 | 0.92 [0.85, 0.99] | 0.93 [0.85, 1.02] | 1.01 [0.85, 1.19] |
| | | | | 0.92 [0.84, 1.00] | 0.93 [0.83, 1.05] | 0.98 [0.84, 1.15] |
| ラミブジン | 150mg 1日2回 | 300mg 1日1回 | 15 | 0.76 [0.66, 0.88] | 0.97 [0.82, 1.15] | - |
| インジナビル | 800mg 1日3回 | 300mg 1日1回 | 12 | 0.88 [0.70, 1.12] | 0.95 [0.82, 1.10] | - |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 併用薬剤 | 用法・用量 | | 例数 | 併用薬の薬物動態のパラメータの最小二乗 平均値の比 [90%信頼区間] ; 影響なし=1.00 | | |
|------------------------------------|------------------|-----------------------------|----|----------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| | 併用薬 | 本剤 | | C _{max} | AUC | C _{min} |
| エファビレンツ | 600mg 1日1回 | 300mg 1日1回 | 30 | 0.96 [0.91, 1.02] | 0.96 [0.93, 1.00] | - |
| レジパスビル/ソホ スブビル配合剤 ^{e)} | 90/400mg 1日1回 | 300mg ^{f)} 1日1回 | 14 | 0.66 [0.59, 0.75] | 0.66 [0.59, 0.75] | 0.66 [0.57, 0.76] |
| | | | | 1.03 [0.87, 1.23] | 0.94 [0.81, 1.10] | - |
| | | | | 0.86 [0.76, 0.96] | 0.90 [0.83, 0.97] | 1.07 [1.02, 1.13] |
| | 90/400mg 1日1回 | 300mg ^{g)} 1日1回 | 15 | 1.01 [0.95, 1.07] | 1.08 [1.02, 1.15] | 1.16 [1.08, 1.25] |
| | | | | 1.05 [0.93, 1.20] | 1.10 [1.01, 1.21] | - |
| | | | | 1.06 [1.01, 1.11] | 1.15 [1.11, 1.19] | 1.18 [1.13, 1.23] |
| | 90/400mg 1日1回 | 300mg ^{h)} 1日1回 | 24 | 1.68 [1.54, 1.84] | 1.96 [1.74, 2.21] | 2.18 [1.91, 2.50] |
| | | | | 1.01 [0.88, 1.15] | 1.11 [1.02, 1.21] | - |
| | | | | 1.17 [1.12, 1.23] | 1.31 [1.25, 1.36] | 1.42 [1.34, 1.49] |
| | 90/400mg 1日1回 | 300mg ⁱ⁾ 1日1回 | 23 | 1.11 [0.99, 1.24] | 1.12 [1.00, 1.25] | 1.17 [1.04, 1.31] |
| | | | | 0.63 [0.52, 0.75] | 0.73 [0.65, 0.82] | - |
| | | | | 1.10 [1.04, 1.16] | 1.20 [1.16, 1.24] | 1.26 [1.20, 1.32] |

- a) 上段：ロピナビル、下段：リトナビル
b) 上段：ノルゲスチメート、中段：ジアセチルノルゲスチメート
下段：エチニルエストラジオール
c) 上段：サキナビル、下段：リトナビル
d) 上段：ネルフィナビル、下段：M8 [ネルフィナビル活性代謝物]
e) 上段：レジパスビル、中段：ソホスブビル、下段：GS-331007 [ソホスブビル活性代謝物]
f) 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配合錠 600/200/300mg を投与
g) エムトリシタビン/リルピピリン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠 200/25/300mg を投与
h) アタザナビルカプセル 300mg、リトナビル錠 100mg 及びエムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠 200/300mg を投与
i) ダルナビル錠 800mg、リトナビル錠 100mg 及びエムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠 200/300mg を投与

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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、急性腎障害、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、腎性尿崩症又は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、8.2、9.1.2、9.2、10.2、16.6.1 参照]

（解説）

本剤を含む TDF を含有する薬剤の投与により、腎不全等の重度の腎機能障害、腎尿細管障害が報告されている。本剤の投与中には腎機能障害や腎不全があらわれる可能性があるため、腎機能検査を行う等、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。

<参考>

腎機能に及ぼす影響

テノホビルは、近位尿細管において hOAT1 を介して取り込まれ、トランスポーターの 1 つである MRP4 を介して排出されることにより尿細管分泌される。腎機能障害に関連したテノホビルの分子メカニズムは現時点で完全に解明されていないが、本有害事象は、腎臓における MRP7 の遺伝子多型により、テノホビルの尿細管への取り込みと排出との輸送平衡が崩れることによって引き起こされると考えられている³²⁾。

11.1 重大な副作用

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）

（解説）

海外において、市販後に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）が報告されている。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。

<参考>

ミトコンドリア障害

一部の核酸誘導体において、ミトコンドリア DNA の複製に関与する DNA ポリメラーゼ γ の阻害により乳酸アシドーシスが発生すると考えられている³³⁾。テノホビルは核酸誘導体だが、ヒト DNA ポリメラーゼ γ に対するテノホビルニリン酸の結合親和性は HBV-DNA ポリメラーゼと比較して非常に低く、また、*in vitro* 試験においてテノホビルのミトコンドリア障害作用は認められていない。

11.1 重大な副作用

11.1.3 膵炎（頻度不明）

血中アミラーゼ、リパーゼ、血中トリグリセリド等の検査値の上昇がみられ、膵炎と診断さ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。

（解説）

海外において、市販後に膵炎が報告されている。血中アミラーゼ、リパーゼ、血中トリグリセリド等の検査値の上昇がみられ、膵炎と診断された場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | | |
|--------------|-------------------------------------------------------|------|---------------------------|
| | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
| 消化器 | 悪心、腹痛 | | 下痢、嘔吐、鼓腸 |
| 腎臓 | | | 蛋白尿、多尿 |
| 肝臓 | | | 肝炎 |
| 過敏症 | | | アレルギー反応（血管浮腫） |
| 代謝 | | | 低カリウム血症、低リン酸血症、体脂肪の再分布/蓄積 |
| 筋骨格 | | | 骨軟化症（骨痛、骨折）、ミオパチー |
| 臨床検査 | 肝機能検査値異常（AST、ALT 及びγ-GTP 増加等）、クレアチニン増加、アミラーゼ増加、リパーゼ増加 | | |
| その他 | | 発疹 | 浮動性めまい、呼吸困難、無力症 |

（解説）

国内臨床試験に基づき、臨床検査値異常を含む副作用（本剤との因果関係が否定されない有害事象）の発現頻度を算出した。また、国内臨床試験において多く認められた副作用、注意喚起が必要な副作用を記載している。なお、海外で市販後に報告された副作用を、頻度不明として記載している。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

以下に、国内臨床試験において本剤が投与された 143 例で認められた副作用の一覧を示す。

国内臨床試験において認められた副作用一覧

| | LOC115409 | LOC115912 | 2 試験合算データ |
|----------|-----------|-----------|-----------|
| 調査症例数 | 109 | 34 | 143 |
| 副作用発現症例数 | 22 | 11 | 33 |
| 副作用発現症例率 | 20.18% | 32.35% | 23.1% |

| 副作用名 | 発現例数（発現率%） | | |
|-----------------------|------------|-----------|-----------|
| | LOC115409 | LOC115912 | 2 試験合算データ |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.92) | 3 (8.82) | 4 (2.80) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.92) | 2 (5.88) | 3 (2.10) |
| アミラーゼ増加 | 2 (1.83) | 1 (2.94) | 3 (2.10) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | | 1 (2.94) | 1 (0.70) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 (1.83) | 1 (2.94) | 3 (2.10) |
| 血中クレアチニン増加 | 3 (2.75) | 1 (2.94) | 4 (2.80) |
| 肝酵素上昇 | 1 (0.92) | 1 (2.94) | 2 (1.40) |
| リパーゼ増加 | 2 (1.83) | 1 (2.94) | 3 (2.10) |
| 消化不良 | | 1 (2.94) | 1 (0.70) |
| 小腸炎 | | 1 (2.94) | 1 (0.70) |
| 心窩部不快感 | | 1 (2.94) | 1 (0.70) |
| 胃炎 | | 1 (2.94) | 1 (0.70) |
| 悪心 | 2 (1.83) | 1 (2.94) | 3 (2.10) |
| 頭痛 | 1 (0.92) | 1 (2.94) | 2 (1.40) |
| 嗅覚錯誤 | | 1 (2.94) | 1 (0.70) |
| 傾眠 | 2 (1.83) | 1 (2.94) | 3 (2.10) |
| 鼻炎 | | 1 (2.94) | 1 (0.70) |
| 高尿酸血症 | | 1 (2.94) | 1 (0.70) |
| 頻尿 | | 1 (2.94) | 1 (0.70) |
| 咳嗽 | | 1 (2.94) | 1 (0.70) |
| 全身性そう痒症 | | 1 (2.94) | 1 (0.70) |

| 副作用名 | 発現例数（発現率%） | | |
|------------|------------|-----------|----------|
| | LOC115409 | LOC115912 | 2試験合算データ |
| 発疹 | | 1 (2.94) | 1 (0.70) |
| 血中尿酸増加 | 1 (0.92) | | 1 (0.70) |
| 味覚異常 | 1 (0.92) | | 1 (0.70) |
| 片頭痛 | 1 (0.92) | | 1 (0.70) |
| 腹部膨満 | 1 (0.92) | | 1 (0.70) |
| 上腹部痛 | 1 (0.92) | | 1 (0.70) |
| 鼻咽頭炎 | 1 (0.92) | | 1 (0.70) |
| 歯感染 | 1 (0.92) | | 1 (0.70) |
| 不整脈 | 1 (0.92) | | 1 (0.70) |
| 疲労 | 1 (0.92) | | 1 (0.70) |
| 圧迫骨折 | 1 (0.92) | | 1 (0.70) |
| 高コレステロール血症 | 1 (0.92) | | 1 (0.70) |
| 筋肉痛 | 1 (0.92) | | 1 (0.70) |

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は血液透析により一部除去される。[16.6.1 参照]

（解説）

本剤を過量投与した症例は報告されていないが、過量投与時には患者の状態を十分観察し、必要に応じ対症療法を行うこと。

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 マウスを用いたがん原性試験（2年間）において、臨床用量における全身曝露量（日本人健康成人男性）の23倍で雌に肝細胞腺腫が高頻度に発現したとの報告がある。

（解説）

雌雄マウスを用いたがん原性試験において、対照群に比べて雌の本剤群のみで高頻度の肝細胞腺腫の発現が報告されている。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.2 *In vitro* 遺伝毒性試験では、細菌を用いる復帰突然変異試験の一菌株で不確か (equivocal)、マウスリンフォーマ TK 試験及び不定期 DNA 合成試験でそれぞれ陽性及び弱陽性を示したが、*in vivo* マウス小核試験では陰性であった。

(解説)

一部の遺伝毒性試験において陽性結果が認められていたが、本薬の遺伝毒性プロファイルは類薬（ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬）とほぼ共通するものであり、臨床使用において遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられる。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

111 種類の標的蛋白質（神経伝達物質受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び核受容体）のリガンド結合試験において、TDF 及びテノホビル（10 μ M）の影響を検討した。

その結果、TDF 及びテノホビルは 10 μ M でいずれの結合試験においても、明らかな影響を及ぼさなかった（-50% \leq 結合阻害率<50%）。

HepG2 細胞及びヒト骨格筋細胞に対する細胞障害作用（CC50）は、それぞれ 588 μ M 及び 870 μ M であった。これは HBV-DNA ポリメラーゼに対する Ki（0.18 μ M）の約 3300 倍及び 4800 倍に相当する。また、ヒト近位尿管上皮細胞に対しては最高 2000 μ M まで明らかな細胞障害作用を示さなかった。

テノホビルは、いずれも最高 300 μ M までの濃度で HepG2 細胞のミトコンドリア DNA 量を低下させず、HepG2 細胞及び骨格筋細胞の培養上清中乳酸量に対して影響を及ぼさなかった。

(3) 安全性薬理試験³⁴⁾

| 試験項目 | 試験系 | 方法/観察項目 | 投与方法 | 投与量又は濃度 | 試験結果 |
|------------|--------------|--------------------|-----------------|----------------------------------------|---------------------------------------|
| 中枢及び末梢神経系 | ラット/ アルビノ | 一般症状、行動及び運動能 | 経口 | TDF：50 及び 500mg/kg | 500：運動能の軽度低下 |
| 心血管系 | イヌ/ ビーグル | 心拍数、平均血圧及び心電図パラメータ | 経口 | TDF：30mg/kg | 影響なし |
| 呼吸系 | ラット/ アルビノ | 呼吸数及び呼吸パターン | 経口 | TDF：50 及び 500mg/kg | 影響なし |
| 自律神経系 | モルモット 回腸 | 回腸収縮 | <i>in vitro</i> | テノホビル及び TDF：10,30 及び 100 μ M | テノホビル：影響なし TDF 100：各アゴニスト誘発収縮を軽度抑制 |
| 胃腸管系 | ラット/ アルビノ | 胃腸管輸送能 | 経口 | TDF：50 及び 500mg/kg | 500：胃排出速度の低下 |
| 腎/ 泌尿器系 | ラット/ アルビノ | 腎機能パラメータ | 経口 | TDF：50 及び 500mg/kg | 500：尿量及び尿中無機イオン量の低下 |

(4) その他の薬理試験¹⁹⁾

HBV を発現する HepG2 AD38 細胞を、種々の濃度の 2 種類の NRTI 存在下で 4 日間培養したとき、検討したいずれの NRTI（アデホビル、エンテカビル、ラミブジン、エムトリシタビン又は telbivudine）との 2 剤併用でも、テノホビルはこれらによる抗 HBV 活性に対して相加作用を示した。

2. 毒性試験³⁵⁾

(1) 単回投与毒性試験

| 動物種 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 概略の致死量 (mg/kg) |
|-----|------|----------------|-------------------|
| ラット | 経口 | 0、160、500、1500 | >1500 |
| イヌ | 経口 | 0、30、90、270 | >270 |

ラットでは投与に関連した死亡及び一般状態への影響は観察されなかった。イヌでは、270mg/kg 群で嘔吐及び流涎がみられ、90mg/kg 以上の群で腎皮質尿管の好塩基性変化、270mg/kg 群で腎臓に巨大核が観察された。ラット及びイヌに本薬のそれぞれ 1500 及び 270mg/kg まで単回経口投与したときの概略の致死量はそれぞれ 1500mg/kg 超及び 270mg/kg 超であった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

| 動物種 | 投与経路/期間 | 投与量 (mg/kg/日) | 無毒性量 (mg/kg/日) |
|-----|------------|-------------------|-------------------|
| ラット | 経口/4週間 | 0、20、100、500 | 100 |
| ラット | 経口/13/42週間 | 0、30、100、300、1000 | 30 |
| イヌ | 経口/4週間 | 0、3、10、30 | 3 |
| イヌ | 経口/13/42週間 | 0、3、10、30 | 3 |

ラットの13/42週間投与毒性試験では、血液生化学的検査パラメータに可逆的変化（コレステロール・トリグリセリド・重炭酸塩等の低値、ALT・AST等の高値）が認められ、100mg/kg/日以上群で十二指腸上皮肥大、300mg/kg/日以上群で十二指腸上皮過形成、胃・盲腸炎等が認められた。また、30mg/kg/日以上群で尿細管上皮の巨大核、1000mg/kg/日群で骨塩量及び骨密度の低値が認められた。腎臓、消化管及び骨への影響は休薬により部分的に回復した。

イヌの13/42週間投与毒性試験では、血液生化学的検査パラメータに可逆的変化（総ビリルビン・クロール・ALPの高値、コレステロール・重炭酸塩・カリウム等の低値）が認められ、30mg/kg/日群で骨代謝マーカーへの影響（N-テロペプチド・骨型ALPの高値等）が認められた。病理組織学的検査では、3mg/kg/日以上群で軽微～中等度の尿細管上皮の巨大核、10mg/kg/日以上群で軽微～軽度な尿細管拡張、変性・再生、間質性腎炎、30mg/kg/日群で軽度な骨塩量及び骨密度の低値が観察された。骨パラメータへの影響は休薬後においても完全には回復しなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

| 試験系 | 動物種 | 投与経路/期間 | 投与量 (mg/kg/日) | 無毒性量 (mg/kg/日) |
|---------------|-----|----------------------------------------|------------------|---------------------------------|
| 受胎能及び初期胚発生 | ラット | 経口 ♂：交配28日前～交配期間終了 ♀：交配15日前～妊娠7日 | 0、100、300、600 | 親動物：♂100、♀300 受胎能及び初期胚発生：600 |
| 胚・胎児発生 | ラット | 経口 妊娠7～17日 | 0、50、150、450 | 母動物：150 胚・胎児発生：450 |
| | ウサギ | 経口 妊娠6～18日 | 0、30、100、300 | 母動物：100 胚・胎児発生：300 |
| 出生前・後発生及び母体機能 | ラット | 経口 妊娠7日～分娩後20日 | 0、50、150、450、600 | 母動物：150 次世代の発生：150 |

雌雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、600mg/kg/日群の雌雄で体重・摂餌量の低値、300mg/kg/日以上群の雄で腎臓重量の低値が認められた。また、600mg/kg/日群で発情回数減少が観察されたが、交尾・受胎能及び胚発生に影響は認められなかった。

ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験において、ラットでは450mg/kg/日群で体重・摂餌量の低値、ウサギでは300mg/kg/日群で流産、糞便量減少及び体重増加量・摂餌量の低値が認められた。ラット及びウサギともに胚・胎児発生に悪影響は認められなかった。

ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、母動物では450mg/kg/日以上の群で妊娠期間中の体重増加量及び摂餌量の低値が認められた。次世代では450mg/kg/日以上の群で着床後死亡率及び死産率の高値、出生児数の低値、出生児体重の低値、4日生存率の低値及び性成熟の遅延が認められたが、交尾・受胎能に悪影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験では、1 試験において S9-mix 非存在下の TA1535 株で「不確か(equivocal)」な結果を示したが、それ以外の菌株/試験において変異原性は認められなかった。マウスリンフォーマ TK 試験では S9-mix の有無にかかわらず陽性を示し、不定期 DNA 合成試験では弱陽性を示したが、雄マウス小核試験では陰性であった。

2) がん原性試験

マウス及びラットに本薬のそれぞれ 600 及び 300mg/kg/日までを 2 年間経口投与したとき、マウスでは 600mg/kg/日群で十二指腸腫瘍が低頻度（雄 1/60 例、雌 2/60 例）に認められ、雌では肝細胞腺腫が高頻度に認められた（このときの曝露量はヒトの約 23 倍に相当）。非腫瘍性病変としては、100mg/kg/日以上の群で十二指腸の上皮過形成、300mg/kg/日以上の群で肝臓に好酸性/好塩基性細胞巣、肝細胞肥大及び単細胞壊死等、精巣に血管鉍質沈着、600mg/kg/日以上の群で腎尿細管上皮の巨大核及び骨髄の細胞過形成が認められた。

ラットでは腫瘍性病変は認められなかった。非腫瘍性病変としては、全投薬群で腎尿細管上皮の巨大核がみられ、300mg/kg/日群で高頻度であった。

3) 局所刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験において、それぞれ重度及び軽微な刺激性を示した。また、モルモットを用いた皮膚感作性試験において、感作性物質ではないことが示された。

4) 毒性発現の機序に関する試験

a) 骨及びリン恒常性への影響

ヒト骨芽細胞（NH0st 細胞）にテノホビル 10µg/mL を 3 週間曝露したとき、細胞毒性及びカルシウム沈着への影響は認められなかった。

ラットに本薬 400mg/kg/日を 3 日間経口投与、又はテノホビルの 50 及び 180mg/kg/日をそれぞれ 3 日間静脈内及び経口投与したとき、血清及び尿中リンの低値が認められたが、リン酸ナトリウムの補充投与により回復性を示した。また、本薬 400mg/kg/日を 6 日間経口投与したとき、尿中リンの顕著な低値及び血清中 1,25-ジヒドロキシビタミン D₃ の高値が認められた。更に 400mg/kg/日までを 28 日間経口投与したとき、40mg/kg/日以上以上の群で骨減少、破骨細胞面の増加、骨塩量及び骨密度の低下、400mg/kg/日群で骨吸収マーカーであるデオキシピリジノリン及び血清・尿中カルシウムの高値等が認められた。

サルに本薬 600mg/kg/日までを 56 日間経口投与したとき、600mg/kg/日群では重度の腎毒性が認められ、250mg/kg/日以上以上の群では消化管障害が認められた。また、投与開始から投与 4 週にわたって尿中リンの増加を伴わない用量依存的な血清中リンの低値が認められたが、リンの経口補充投与により回復性を示した。いずれの群においても骨代謝マーカー及び骨組織形態に一貫した変化は認められなかった。

b) ミトコンドリア機能への影響

ラットに本薬 300mg/kg/日を 28 日間経口投与したとき、肝臓、腎臓及び骨格筋中のチトクローム c オキシダーゼ (CCO)、クエン酸合成酵素及びミトコンドリア DNA (mtDNA) 含量に対する投与の影響は認められなかった。また、ウッドチャックに本薬の 50mg/kg/日まで、サルに本薬の 250mg/kg/日までをそれぞれ 90 日間及び 56 日間経口投与したとき、肝臓、腎臓、心筋及び骨格筋中の CCO、クエン酸合成酵素及び mtDNA 含量に投与による影響は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年（包装に使用期限を表示）

3. 貯法・保存条件

乾燥剤を同封した気密容器、室温保存

開栓後は湿気を避けて保存すること

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

テノゼット錠 300mg は乳幼児誤飲防止包装*を採用している。

ボトル：プッシュアンドターンタイプ

プッシュアンドターンタイプ（ボトル）の開け方

- ・ボトルのキャップを押しながら回し、キャップを取る。

*乳幼児誤飲防止包装とは、乳幼児には開けにくく、高齢者の使用性が確認された誤飲防止包装である。

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

承認条件：該当しない

承認条件としての RMP 策定は求められていなかったが、再審査時の医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan:RMP）は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の下記ページに掲載されている。

「承認条件としての RMP の策定・実施が解除された品目一覧」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0003.html>

6. 包装

テノゼット錠 300mg : 30 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

7. 容器の材質

ボトル : 高密度ポリエチレン (HDPE)

キャップ : ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : ビリアード錠 300mg

同 効 薬 : ラミブジン、エンテカビル水和物、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

9. 国際誕生年月日

2001 年 10 月 31 日 (米国)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日 : 2014 年 3 月 24 日

承認番号 : 22600AMX00562

11. 薬価基準収載年月日

2014 年 5 月 23 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

[再審査結果通知年月日 : 2021 年 9 月 22 日]

14. 再審査期間

5 年 10 ヶ月 : 2014 年 3 月 24 日～2020 年 1 月 23 日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬 (あるいは投与) 期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

| 販 売 名 | HOT 番号 (9 桁) | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|--------------|--------------|-----------------------|-----------|
| テノゼット錠 300mg | 123363601 | 6250024F1030 | 622336301 |

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 熊田博光：ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班 平成25年B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン
- 2) Yatsuji H, et al. : J Hepatol. 2008 ; 48 : 923-931.
- 3) Karatayli E, et al. : Antivir Ther. 2013 ; 18 : 77-85.
- 4) Pan CQ, et al. : J Viral Hepat. 2012 ; 19 : 213-219.
- 5) Patterson SJ, et al. : Gut. 2011 ; 60 : 247-254.
- 6) 承認時評価資料：安定性試験
- 7) 承認時評価資料：第Ⅱ相臨床試験（海外、GS-US-174-0106試験）
- 8) 承認時評価資料：第Ⅳ相市販後臨床試験（国内、YAX1-1試験）
- 9) 承認時評価資料：第Ⅱ相臨床試験（海外、GS-US-174-0108試験）
- 10) 承認時評価資料：第Ⅲ相臨床試験（国内、LOC115409試験）
- 11) 承認時評価資料：第Ⅲ相臨床試験（国内、LOC115912試験）
- 12) 承認時評価資料：第Ⅲ相臨床試験（海外、GS-US-174-0102試験）
- 13) 承認時評価資料：第Ⅲ相臨床試験（海外、GS-US-174-0103試験）
- 14) 承認時評価資料：第Ⅲ相臨床試験（海外、GS-US-174-0121試験）
- 15) Perry CM, et al. : Drugs. 2009 ; 69 : 2245-2256.
- 16) 中道昇：新薬と臨牀. 2005 ; 54 : 941-948.
- 17) 承認時評価資料：薬効薬理試験（P4331-00038、PC-164-2004）
- 18) 承認時評価資料：薬効薬理試験（P4331-00037）
- 19) 承認時評価資料：薬効薬理試験（PC-174-2006）
- 20) 承認時評価資料：薬効薬理試験（PC-174-2003）
- 21) 承認時評価資料：第Ⅰ相臨床試験（海外、GS-00-914試験）
- 22) 承認時評価資料：第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（海外、GS-97-901試験）
- 23) 承認時評価資料：分布に関する試験（95-DDM-XXXX-001）
- 24) 承認時評価資料：分布・排泄に関する試験（イヌ、97-DDM-4331-001）
- 25) 承認時評価資料：薬物動態試験（96-DDM-1278-005）
- 26) 承認時評価資料：代謝に関する試験（V990172-104）
- 27) 承認時評価資料：薬物動態試験（R2001024、V990172-104）
- 28) 承認時評価資料：第Ⅰ相臨床試験（海外、GS-01-919試験）
- 29) Benaboud S, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2011 ; 55 : 1315-1317.
- 30) 承認時評価資料：相互作用試験（GS-01-932試験）
- 31) 承認時評価資料：相互作用試験（GS-01-943試験）
- 32) Pushpakom SP, et al. : J Infec Dis. 2011 ; 204 : 145-153.
- 33) Patel V, et al. : Nat Clin Pract Nephrol. 2006 ; 2 : 109-114.
- 34) 承認時評価資料：一般薬理試験
- 35) 承認時評価資料：毒性試験

2. その他の参考文献

- GS-US-174-0108 試験：Liaw Y-F, et al. : Hepatology. 2011 ; 53 : 62-72.
- LOC115409 試験：Koike K, et al. : Hepatol Res. 2018 ; 48 : 59-68.
- LOC115912 試験：Kumada H, et al. : Hepatol Res. 2017 ; 47 : 1032-1041.
- GS-US-174-0102 試験：Marcellin P, et al. : N Engl J Med. 2008 ; 359 : 2442-2455.
- GS-US-174-0102 試験：Marcellin P, et al. : The Lancet. 2013 ; 381 (9865) : 468-475.
- GS-US-174-0102 試験：Kitrinos KM, et al. : Hepatology. 2014 ; 59 : 434-442.

- GS-US-174-0102 試験 : Buti M, et al. : Dig Dis Sci. 2015 ; 60 (5) : 1457-1464.
- GS-US-174-0102 試験 : Liu Y, et al. : J Viral Hepat. 2017 ; 24 (1) : 68-74.
- GS-US-174-0103 試験 : Marcellin P, et al. : N Engl J Med. 2008 ; 359 : 2442-2455.
- GS-US-174-0103 試験 : Marcellin P, et al. : The Lancet. 2013 ; 381 (9865) : 468-475.
- GS-US-174-0103 試験 : Kitrinos KM, et al. : Hepatology. 2014 ; 59 : 434-442.
- GS-US-174-0103 試験 : Buti M, et al. : Dig Dis Sci. 2015 ; 60 (5) : 1457-1464.
- GS-US-174-0103 試験 : Liu Y, et al. : J Viral Hepat. 2017 ; 24 (1) : 68-74.
- GS-US-174-0121 試験 : Fung S, et al. : Gastroenterology. 2014 ; 146 (4) : 980-988.
- GS-US-174-0121 試験 : Corsa AC, et al. : Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 ; 12 (12) : 2106-2112.

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、B型慢性肝疾患（CHB）の治療薬として、米国では2008年8月11日、欧州では2008年4月23日に承認された。2013年11月27日までに世界113の国・地域でCHBの治療薬として承認されている。

なお、本邦における承認された効能又は効果及び用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

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型慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制

6. 用法及び用量

通常、成人にはテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として1回300mgを1日1回経口投与する。

米国及び欧州における本剤の承認状況は以下のとおりである。

（米国：2022年2月、欧州：2022年2月）

| | |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 国名 | 米国 |
| 販売名 | VIREAD (tenofovir disoproxil fumarate tablets) VIREAD (tenofovir disoproxil fumarate powder) |
| 会社名 | ギリアド・サイエンシズ |
| 承認年月日 ¹ | 2008年8月11日 |
| 剤形・含量 | 錠剤：150mg、200mg、250mg、300mg（テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩） 経口散剤：経口散剤1gあたり40mg（テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩） |
| 効能・効果 ² | ビリアードは、成人及び小児患者（2歳以上かつ体重10kg以上）のB型慢性肝炎の治療に用いる。 |
| 用法・用量 ² | B型慢性肝炎の治療 <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重35kg以上の成人及び小児患者の推奨投与量： ビリアード300mg錠を食事に関係なく1日1回経口投与する。 ・ 2歳以上の小児患者及び成人の推奨投与量： 錠剤：錠剤を経口投与可能な体重17kg以上の患者では、食事に関係なく1日1回、体重に基づいて150mg、200mg、250mg、300mgを経口投与する。 経口散剤：錠剤を飲み込むことができない体重10kg以上の患者では、1kgあたり8mgの経口散剤（最大300mgまで）を1日1回食事と一緒に経口投与する。 ・ 腎臓障害の成人患者における推奨投与量： クレアチンクリアランス（CrCl）30～49mL/min：48時間ごとに300mg CrCl 10～29mL/min：72～96時間ごとに300mg 血液透析：7日ごとまたは約12時間の透析後に300mg |
| 国名 | 欧州 |
| 販売名 | Viread 123mg、163mg、204mg、245mg film-coated tablets Viread 33mg/g granules |
| 会社名 | ギリアド・サイエンシズ |
| 承認年月日 ¹ | 2008年4月23日 |
| 剤形・含量 | 錠剤：123mg、163mg、204mg、245mg（テノホビル ジソプロキシル） 顆粒：顆粒1gあたり33mg（テノホビル ジソプロキシル） |

| | |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>効能・効果²</p> | <p>ビリアード 123mg 錠³は体重 17kg～22kg 未満の 6～12 歳未満の小児患者、ビリアード 163mg 錠³は体重 22kg～28kg 未満の 6～12 歳未満の小児患者、ビリアード 204mg 錠³は体重 28kg～35kg 未満の 6～12 歳未満の小児患者、ビリアード 245mg 錠³は 12～18 歳未満の青少年患者における以下の B 型慢性肝炎の治療に用いる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・代償性肝疾患を有し、免疫活動期、つまり活発なウイルス複製が認められ、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値が持続的に高値を示し、中等度から重度の炎症及び/又は線維症の組織学的所見が認められる患者。 <p>ビリアード 245mg 錠³は、以下の成人の B 型慢性肝炎の治療に用いる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・代償性肝疾患を有し、活発なウイルス複製が認められ、血清 ALT 値が持続的に高値を示し、活動性の炎症及び/又は線維症の組織学的所見が認められる患者。 ・ラミブジン耐性 B 型肝炎ウイルスが認められる患者。 ・非代償性肝疾患を有する患者。 <p>ビリアード 33mg/g 顆粒は、固形製剤が適さない以下の成人の B 型慢性肝炎の治療に用いる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・代償性肝疾患を有し、活発なウイルス複製が認められ、血清 ALT 値が持続的に高値を示し、活動性の炎症及び/又は線維症の組織学的所見が認められる患者。 ・ラミブジン耐性 B 型肝炎ウイルスが認められる患者。 ・非代償性肝疾患を有する患者。 <p>ビリアード 33mg/g 顆粒は、固形製剤が適さない 2～18 歳未満の小児患者における以下の B 型慢性肝炎の治療に用いる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・代償性肝疾患を有し、免疫活動期、つまり活発なウイルス複製が認められ、血清 ALT 値が持続的に高値を示し、中等度から重度の炎症及び/又は線維症の組織学的所見が認められる患者。 |
| <p>用法・用量²</p> | <p>成人 B 型慢性肝炎治療におけるビリアードの推奨用量は 245mg（1 錠）1 日 1 回であり、食事とともに内服する。</p> <p>小児 B 型慢性肝炎治療におけるビリアードの推奨用量は 1 日 1 回であり、以下の用量を食事とともに内服する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・体重 17kg～22kg 未満までの 6～12 歳未満の小児患者：123mg ・体重 22kg～28kg 未満までの 6～12 歳未満の小児患者：163mg ・体重 28kg～35kg 未満までの 6～12 歳未満の小児患者：204mg ・体重 35kg 以上の 12～18 歳未満の青少年患者：245mg <p>固形製剤が適さない小児及び成人の B 型慢性肝炎の治療には、ビリアード 33mg/g 顆粒もある。</p> <p>B 型慢性肝炎：最適な投与期間は不明である。投与中止については以下のように検討してもよい。</p> <p>－HBe 抗原陽性で肝硬変を有しない患者の場合、HBe セロコンバージョン（少なくとも 3～6 ヶ月間隔の 2 つの連続した血清サンプルでの HBe 抗原消失、HBV-DNA 陰性化、抗 HBe 抗体検出）が確認されてから少なくとも 12 ヶ月間、又は HBs セロコンバージョンが認められるもしくは治療効果が認められなくなるまで投与すること。投与中止後は、遅発性ウイルス学的再発が生じた場合に発見できるように、血清 ALT 及び HBV-DNA 量を定期的に追跡すること。</p> <p>－HBe 抗原陰性で肝硬変を有しない患者の場合、少なくとも HBs セロコンバージョンが認められる又は治療効果が認められなくなるまで投与すること。ウイルス学的抑制が安定して得られた（少なくとも 3 年間）後は治療の中止を検討してもよいが、投与中止後は、遅発性ウイルス学的再発が生じた場合に発見できるように、血清 ALT 及び HBV-DNA 量を定期的に追跡すること。2 年を超えて長期間投与した場合は定期的に再評価を行い、選択した治療を継続することが患者にとって依然として適切であることを確認することが推奨される。</p> <p>非代償性肝疾患又は肝硬変を有する成人では、投与中止は推奨されない。</p> |

1. B 型慢性肝炎適応の承認年月日
2. B 型慢性肝炎に関する効能・効果、用法・用量
3. フィルムコーティング錠

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

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。テノホビルはサルにおいて胎盤を通過することが認められているが、胎児組織への蓄積は認められていない。

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。テノホビルのヒト乳汁への移行が報告されている²⁹⁾。

| | 分類 |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) | B3 (2021年4月 TGA* database) |

*TGA : Therapeutic Goods Administration

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

B3: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びEUのSPCとは異なる。

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。

| 出典 | 記載内容 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|--------------------|------------------------------|--------------------|------------------------------|--------------------|------------------------------|-------------|------------------------------|------------------|------------------------------|--------------------------------------|--------------------|---------------------|-------|--------------------|-----------------------|--------|--------------------|---------------------|--------|--------------------|-----------------------|--------|--------------------|---------------------|--------|--------------------|-----------------------|--------|--------------------|---------------------|--------|--------------------|-----------------------|--------|--------------------|---------------------|--------|--------------------|-----------------------|--------|--------------------|---------------------|--------|-------------|-----------------------|--------|
| 米国の添付文書 (2019年4月) | <p>Recommended Tablet Dosage in Adults and Pediatric Patients 2 Years and Older Weighing at Least 17 kg</p> <p>The recommended dosage of VIREAD in adults and pediatric patients weighing at least 35 kg is one 300 mg tablet taken orally once daily without regard to food. The dosage for VIREAD is the same for both HIV and HBV indications.</p> <p>The recommended dosage of VIREAD tablet in adults and pediatric patients 2 years and older weighing at least 17 kg is 8 mg of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) per kg of body weight (up to a maximum of 300 mg) once daily. Dosage for pediatric patients 2 years and older weighing between 17 kg and 35 kg and able to swallow an intact tablet is provided in Table 1. Weight should be monitored periodically and the VIREAD dose adjusted accordingly.</p> <p>Table 1 Recommended Dosing for Patients 2 Years and Older and Weighing at Least 17 kg Using VIREAD Tablets</p> <table border="1" data-bbox="459 712 1433 880"> <thead> <tr> <th>Body Weight (kg)</th> <th>Dosing of VIREAD Tablets</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>17 to less than 22</td> <td>one 150 mg tablet once daily</td> </tr> <tr> <td>22 to less than 28</td> <td>one 200 mg tablet once daily</td> </tr> <tr> <td>28 to less than 35</td> <td>one 250 mg tablet once daily</td> </tr> <tr> <td>at least 35</td> <td>one 300 mg tablet once daily</td> </tr> </tbody> </table> <p>Recommended Oral Powder Dosage in Adults and Pediatric Patients 2 Years and Older Weighing at Least 10 kg</p> <p>The recommended dosage of VIREAD oral powder in adults and pediatric patients 2 years and older weighing at least 10 kg who are unable to swallow a tablet is 8 mg of TDF per kg of body weight (up to a maximum of 300 mg) once daily administered as oral powder (see Table 2). Weight should be monitored periodically and the VIREAD dose adjusted accordingly.</p> <p>VIREAD oral powder should be measured only with the supplied dosing scoop. One level scoop delivers 1 g of powder, which contains 40 mg of TDF. VIREAD oral powder should be mixed in a container with 2 to 4 ounces of soft food not requiring chewing (e.g., applesauce, baby food, yogurt). The entire mixture should be ingested immediately to avoid a bitter taste. Do not administer VIREAD oral powder in a liquid as the powder may float on top of the liquid even after stirring. Further patient instructions on how to administer VIREAD oral powder with the supplied dosing scoop are provided in the FDA-approved patient labeling (Patient Information).</p> <p>Table 2 Dosing for Patients 2 Years and Older Weighing at least 10 kg Using VIREAD Oral Powder</p> <table border="1" data-bbox="459 1485 1449 1951"> <thead> <tr> <th>Body Weight (kg)</th> <th>Dosing of VIREAD Oral Powder</th> <th>Total Daily Dosage (40 mg per scoop)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 to less than 12</td> <td>2 scoops once daily</td> <td>80 mg</td> </tr> <tr> <td>12 to less than 14</td> <td>2.5 scoops once daily</td> <td>100 mg</td> </tr> <tr> <td>14 to less than 17</td> <td>3 scoops once daily</td> <td>120 mg</td> </tr> <tr> <td>17 to less than 19</td> <td>3.5 scoops once daily</td> <td>140 mg</td> </tr> <tr> <td>19 to less than 22</td> <td>4 scoops once daily</td> <td>160 mg</td> </tr> <tr> <td>22 to less than 24</td> <td>4.5 scoops once daily</td> <td>180 mg</td> </tr> <tr> <td>24 to less than 27</td> <td>5 scoops once daily</td> <td>200 mg</td> </tr> <tr> <td>27 to less than 29</td> <td>5.5 scoops once daily</td> <td>220 mg</td> </tr> <tr> <td>29 to less than 32</td> <td>6 scoops once daily</td> <td>240 mg</td> </tr> <tr> <td>32 to less than 34</td> <td>6.5 scoops once daily</td> <td>260 mg</td> </tr> <tr> <td>34 to less than 35</td> <td>7 scoops once daily</td> <td>280 mg</td> </tr> <tr> <td>at least 35</td> <td>7.5 scoops once daily</td> <td>300 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Safety and effectiveness of VIREAD in chronic HBV-infected pediatric patients younger than 2 years of age and weighing less than 10 kg have not been established.</p> | Body Weight (kg) | Dosing of VIREAD Tablets | 17 to less than 22 | one 150 mg tablet once daily | 22 to less than 28 | one 200 mg tablet once daily | 28 to less than 35 | one 250 mg tablet once daily | at least 35 | one 300 mg tablet once daily | Body Weight (kg) | Dosing of VIREAD Oral Powder | Total Daily Dosage (40 mg per scoop) | 10 to less than 12 | 2 scoops once daily | 80 mg | 12 to less than 14 | 2.5 scoops once daily | 100 mg | 14 to less than 17 | 3 scoops once daily | 120 mg | 17 to less than 19 | 3.5 scoops once daily | 140 mg | 19 to less than 22 | 4 scoops once daily | 160 mg | 22 to less than 24 | 4.5 scoops once daily | 180 mg | 24 to less than 27 | 5 scoops once daily | 200 mg | 27 to less than 29 | 5.5 scoops once daily | 220 mg | 29 to less than 32 | 6 scoops once daily | 240 mg | 32 to less than 34 | 6.5 scoops once daily | 260 mg | 34 to less than 35 | 7 scoops once daily | 280 mg | at least 35 | 7.5 scoops once daily | 300 mg |
| Body Weight (kg) | Dosing of VIREAD Tablets | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 17 to less than 22 | one 150 mg tablet once daily | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 22 to less than 28 | one 200 mg tablet once daily | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 28 to less than 35 | one 250 mg tablet once daily | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| at least 35 | one 300 mg tablet once daily | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Body Weight (kg) | Dosing of VIREAD Oral Powder | Total Daily Dosage (40 mg per scoop) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 to less than 12 | 2 scoops once daily | 80 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 to less than 14 | 2.5 scoops once daily | 100 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 to less than 17 | 3 scoops once daily | 120 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 17 to less than 19 | 3.5 scoops once daily | 140 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 19 to less than 22 | 4 scoops once daily | 160 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 22 to less than 24 | 4.5 scoops once daily | 180 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 24 to less than 27 | 5 scoops once daily | 200 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 27 to less than 29 | 5.5 scoops once daily | 220 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 29 to less than 32 | 6 scoops once daily | 240 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 32 to less than 34 | 6.5 scoops once daily | 260 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 34 to less than 35 | 7 scoops once daily | 280 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| at least 35 | 7.5 scoops once daily | 300 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 出典 | 記載内容 |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>European Medicines Agency に記載の内容 (2021年5月)</p> | <p>Viread 123mg film-coated tablets <i>Paediatric population</i> The recommended dose for the treatment of chronic hepatitis B in paediatric patients aged 6 to < 12 years weighing 17 kg to < 22 kg who are able to swallow film-coated tablets is one 123 mg tablet once daily taken orally with food. The optimal duration of treatment is unknown.</p> <p>The safety and efficacy of tenofovir disoproxil in children with chronic hepatitis B under 2 years of age have not been established. No data are available.</p> <p>Viread is also available as 33 mg/g granules for the treatment of chronic hepatitis B in paediatric patients aged 2 to < 12 years who weigh < 17 kg or who are unable to swallow film-coated tablets.</p> <p>Viread 163mg film-coated tablets <i>Paediatric population</i> The recommended dose for the treatment of chronic hepatitis B in paediatric patients aged 6 to < 12 years weighing 22 kg to < 28 kg who are able to swallow film-coated tablets is one 163 mg tablet once daily taken orally with food. The optimal duration of treatment is unknown.</p> <p>The safety and efficacy of tenofovir disoproxil in children with chronic hepatitis B under 2 years of age have not been established. No data are available.</p> <p>Viread is also available as 33 mg/g granules for the treatment of chronic hepatitis B in paediatric patients aged 2 to < 12 years who weigh < 17 kg or who are unable to swallow film-coated tablets.</p> <p>Viread 204mg film-coated tablets <i>Paediatric population</i> The recommended dose for the treatment of chronic hepatitis B in paediatric patients aged 6 to < 12 years weighing 28 kg to < 35 kg who are able to swallow film-coated tablets is one 204 mg tablet once daily taken orally with food. The optimal duration of treatment is unknown.</p> <p>The safety and efficacy of tenofovir disoproxil in children with chronic hepatitis B under 2 years of age have not been established. No data are available.</p> <p>Viread is also available as 33 mg/g granules for use in the treatment of chronic hepatitis B in paediatric patients aged 2 to < 12 years who weigh < 17 kg or who are unable to swallow film-coated tablets.</p> <p>Viread 245mg film-coated tablets <i>Adults and adolescents aged 12 to < 18 years and weighing ≥ 35 kg:</i> The recommended dose of Viread for the treatment of chronic hepatitis B is 245 mg (one tablet) once daily taken orally with food. The optimal duration of treatment is unknown.</p> <p>The safety and efficacy of tenofovir disoproxil in children with chronic hepatitis B under 2 years of age have not been established. No data are available.</p> <p>Viread is also available as 33 mg/g granules for the treatment of chronic hepatitis B in adults or adolescents for whom a solid dosage form is not appropriate.</p> |

| 出典 | 記載内容 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|------------|---|----|------------|-----|----|------------|---|----|------------|-----|-----|------------|---|-----|------------|-----|-----|------------|---|-----|------------|-----|-----|------------|---|-----|------------|-----|-----|------------|---|-----|-----------|-----|-----|
| | <p>Viread 33mg/g granules <i>Adults and adolescents aged 12 to < 18 years and weighing ≥ 35 kg:</i></p> <p>The recommended dose of Viread for the treatment of chronic hepatitis B is 245 mg, equivalent to 7.5 scoops of granules, once daily taken orally with food.</p> <p>Viread is also available as 245 mg film-coated tablets for the treatment of chronic hepatitis B in adults and adolescents aged 12 to < 18 years who weigh ≥ 35 kg.</p> <p>Children aged 2 to < 12 years:</p> <p>The recommended dose is 6.5 mg of tenofovir disoproxil per kilogram of body weight once daily taken with food. Refer to Table 1.</p> <p>Table 1: Dosing for children aged 2 to < 12 years</p> <table border="1" data-bbox="464 741 1449 1205"> <thead> <tr> <th>Body weight (kg)</th> <th>Once daily Scoops of granules</th> <th>Total dose (mg) tenofovir disoproxil</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>10 to < 12</td><td>2</td><td>65</td></tr> <tr><td>12 to < 14</td><td>2.5</td><td>82</td></tr> <tr><td>14 to < 17</td><td>3</td><td>98</td></tr> <tr><td>17 to < 19</td><td>3.5</td><td>114</td></tr> <tr><td>19 to < 22</td><td>4</td><td>131</td></tr> <tr><td>22 to < 24</td><td>4.5</td><td>147</td></tr> <tr><td>24 to < 27</td><td>5</td><td>163</td></tr> <tr><td>27 to < 29</td><td>5.5</td><td>180</td></tr> <tr><td>29 to < 32</td><td>6</td><td>196</td></tr> <tr><td>32 to < 34</td><td>6.5</td><td>212</td></tr> <tr><td>34 to < 35</td><td>7</td><td>229</td></tr> <tr><td>≥ 35</td><td>7.5</td><td>245</td></tr> </tbody> </table> <p>The optimal duration of treatment is unknown.</p> <p>The safety and efficacy of tenofovir disoproxil in children with chronic hepatitis B under 2 years of age have not been established. No data are available.</p> <p>Viread is also available as 123 mg, 163 mg, 204 mg film-coated tablets for the treatment of chronic hepatitis B in paediatric patients aged 6 to < 12 years who weigh ≥ 17 and < 35 kg for whom a solid dosage form is appropriate.</p> | Body weight (kg) | Once daily Scoops of granules | Total dose (mg) tenofovir disoproxil | 10 to < 12 | 2 | 65 | 12 to < 14 | 2.5 | 82 | 14 to < 17 | 3 | 98 | 17 to < 19 | 3.5 | 114 | 19 to < 22 | 4 | 131 | 22 to < 24 | 4.5 | 147 | 24 to < 27 | 5 | 163 | 27 to < 29 | 5.5 | 180 | 29 to < 32 | 6 | 196 | 32 to < 34 | 6.5 | 212 | 34 to < 35 | 7 | 229 | ≥ 35 | 7.5 | 245 |
| Body weight (kg) | Once daily Scoops of granules | Total dose (mg) tenofovir disoproxil | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 to < 12 | 2 | 65 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 to < 14 | 2.5 | 82 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 to < 17 | 3 | 98 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 17 to < 19 | 3.5 | 114 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 19 to < 22 | 4 | 131 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 22 to < 24 | 4.5 | 147 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 24 to < 27 | 5 | 163 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 27 to < 29 | 5.5 | 180 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 29 to < 32 | 6 | 196 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 32 to < 34 | 6.5 | 212 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 34 to < 35 | 7 | 229 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≥ 35 | 7.5 | 245 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987246769010

(テノゼット錠300mg)

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1