

日本標準商品分類番号	
87625	
承認番号	22800AMX00732000
薬価収載	2017年2月
販売開始	2017年2月
国際誕生	2016年11月

規制区分	劇薬 処方箋医薬品 ^(注)
貯法	乾燥剤を同封した容器、室温保存 開栓後は容器を密閉し、湿気を避けて保存すること
使用期限	外箱に使用期限を表示

抗ウイルス化学療法剤

ベムリディ錠25mg

VEMLIDY® Tablets 25mg

(テノホビル アラフェナミドフマル酸塩錠)

注)注意—医師等の処方箋により使用すること



【警告】


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

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

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

販売名	ベムリディ錠25mg
有効成分・含量 (1錠中)	テノホビル アラフェナミド 25mg(テノホビルアラフェナミドフマル酸塩として28mg)
添加物	クロスカルメロースナトリウム、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、黄色三二酸化鉄、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、酸化チタン
色・剤形	黄色のフィルムコーティング錠
外形	
大きさ	直径8mm、厚さ4mm、重さ208mg
識別コード	GSI・25

【効能・効果】

B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型肝炎慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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。

【用法・用量】

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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

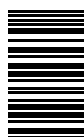
- 1.本剤は、投与中止により肝機能の悪化又は肝炎の重症化を起こすことがある。本内容を患者に説明し、患者が自己の判断で投与を中止しないように十分指導すること(【警告】の項参照)。
- 2.本剤の投与開始時期、投与期間、併用薬、他の抗ウイルス剤に対する耐性がみられた患者への使用等については、国内外のガイドライン等を参考にすること。
- 3.本剤の有効成分であるテノホビル アラフェナミドの他、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤と併用しないこと。
- 4.投与開始時に、クレアチニン・クリアランスが15mL/分以上であることを確認すること。また、本剤投与後、クレアチニン・クリアランスが15mL/分未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること(「重要な基本的注意」及び【薬物動態】の項参照)。

【使用上の注意】

- 1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
非代償性肝硬変患者[使用経験がない。]

2.重要な基本的注意

- (1)本剤によるB型肝炎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型肝炎慢性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで開始すること。
- (2)ヒト免疫不全ウイルス(HIV)/B型肝炎ウイルス(HBV)重複感染患者では、薬剤耐性HIVが出現する可能性があるため、本剤のみの投与は避けること。また、本剤の投与を開始する前にHIV感染の有無を確認すること。
- (3)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し、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。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい(〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「副作用」及び【薬物動態】の項参照)。
- (4)成人B型肝炎慢性肝疾患患者に対する本剤の48週間投与により、腰椎と寛骨の骨密度の低下が認められている。主な骨密度の低下は、腰椎と寛骨で投与開始後24週時にかけて発現した。病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患を有する患者では、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。
- (5)体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。



3. 相互作用

本剤はP糖蛋白(P-gp)及び乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質である(【薬物動態】の項参照)。

(1)併用禁忌(併用しないこと)

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

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファブチン	テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	P-gpの誘導作用により、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するおそれがある。
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン ホスフェニトイン		

4. 副作用

二つの国際共同第Ⅲ相試験における48週時までの成績では、本剤を投与されたB型慢性肝疾患患者866例(日本人56例を含む)中123例(14.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、悪心17例(2.0%)、疲労及び頭痛各12例(1.4%)、腹部膨満9例(1.0%)等であった。(承認時)

(1)重大な副作用

1)腎不全等の重度の腎機能障害(頻度不明^注)

腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿管壊死、腎性尿崩症、腎炎等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行う等観察を十分に行い、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること(【用法・用量】に関連する使用上の注意)、「重要な基本的注意」及び【薬物動態】の項参照)。

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^注)

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。

注：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤の臨床試験、製造販売後調査及び自発報告等で報告されているため頻度不明。

(2)その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

器官分類	1%以上	0.5%以上1%未満
消化器	悪心、腹部膨満	消化不良、下痢、放屁、上腹部痛、便秘
臨床検査		ALT増加
筋・骨格系		関節痛
神経系	頭痛	浮動性めまい
精神系		不眠症
皮膚		そう痒症、発疹
その他	疲労	

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物試験ではテノホビル アラフェナミドによる催奇形性(ラット及びウサギ)、又は生殖機能に対する影響(ラット)は認められなかった。]

(2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物試験でテノホビルの乳汁への移行が報告されている。テノホビル アラフェナミドのヒト乳汁への移行の有無については不明である。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

本剤の過量投与時には、毒性の徴候について観察し、バイタルサインのモニタリングや臨床状態の観察等の一般的な支持療法を考慮すること。

テノホビルは血液透析により約54%が除去される¹⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)健康成人における薬物動態²⁾

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

表1 健康成人に本剤を単回投与(食後)したときの血漿中薬物動態パラメータ

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

a：平均値(変動係数)、b：中央値(範囲)

(2)食事の影響(外国人のデータ)³⁾

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

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

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

a：平均値(変動係数)、b：中央値(範囲)

(3)B型慢性肝疾患患者における薬物動態⁴⁾

B型慢性肝疾患患者(全体集団)における母集団薬物動態解析に基づく推定では、定常状態におけるAUC_{tau}及びC_{max}の平均値(変動係数)は、テノホビル アラフェナミド(698例)でそれぞれ215.5ng · hr/mL(66.6%)及び177.6ng/mL(53.4%)、テノホビ

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

(4)肝機能障害を有する被験者における薬物動態(外国人のデータ)^{5), 6)}

軽度肝機能障害被験者に本剤25mgを投与した際のテノホビルアラフェナミドのAUC_{inf}及びC_{max}は、肝機能正常被験者と比較して、それぞれ7.5%及び11.0%低く、中等度肝機能障害被験者ではそれぞれ12.7%及び18.7%高かった。テノホビルのAUC_{inf}及びC_{max}は、肝機能正常被験者と比較して、それぞれ10.8%及び3.0%低く、中等度肝機能障害被験者ではそれぞれ2.8%及び12.4%低かった。重度肝機能障害被験者では、テノホビルアラフェナミドのAUC_{inf}及びC_{max}は、肝機能正常被験者と比較して、それぞれ46.0%及び54.9%低く、また、テノホビルのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ36.9%及び10.1%低かった。蛋白結合率で補正したとき(重度肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者ではそれぞれ37.8%、20.4%)、重度肝機能障害被験者の遊離型(非結合型)テノホビルアラフェナミドのAUC_{inf}及びC_{max}は、肝機能正常被験者と比較して、それぞれ5.6%及び17.8%低かった。

(5)腎機能障害を有する被験者における薬物動態(外国人のデータ)^{7), 8)}

重度腎機能障害被験者(クレアチニン・クリアランス:15mL/分以上30mL/分未満)に本剤25mgを投与した際のテノホビルアラフェナミドのAUC_{inf}及びC_{max}は、腎機能正常被験者と比較してそれぞれ1.9倍及び1.8倍、テノホビルのAUC_{inf}及びC_{max}は、それぞれ5.7倍及び2.8倍高かった。

クレアチニン・クリアランスが15mL/分未満の腎機能障害患者におけるテノホビルアラフェナミドの薬物動態は検討されていない。

2. 分布、代謝、排泄(外国人のデータ)

(1)分布^{5), 6), 7), 9)}

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

(2)代謝^{4), 10)~14)}

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

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

B型慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験で本剤25mgを経口投与したとき、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩300mg経口投与との比較で、血漿中テノホビル濃度は89%低かった。

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

(3)排泄¹⁰⁾

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

3. 薬物相互作用

(1) *In vitro*及び*in vivo*試験成績¹⁵⁾

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

(2)臨床成績(外国人のデータ)²²⁾

薬物相互作用試験の結果を以下の表に示す。

表3 テノホビルアラフェナミドの薬物動態に及ぼす併用薬の影響^{a)}

併用薬	併用薬の投与量(mg)	テノホビルアラフェナミドの投与量(mg)	例数	テノホビルアラフェナミドの薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時(90%信頼区間) ^{b)}		
				C _{max}	AUC	C _{min}
カルバマゼピン ¹²⁾	300 1日2回	25 1日1回 ^{c)}	26	0.43 (0.36, 0.51)	0.45 ^{d)} (0.40, 0.51)	NC
コピシタット ^{e, 19)}	150 1日1回	8 1日1回	12	2.83 (2.20, 3.65)	2.65 (2.29, 3.07)	NC
レジバスビル/ソホスビル ²¹⁾	90/400 1日1回	25 1日1回 ^{f)}	42	1.03 (0.94, 1.14)	1.32 (1.24, 1.40)	NC
セルトラリン ¹⁷⁾	50 1日1回	10 1日1回 ^{g)}	19	1.00 (0.86, 1.16)	0.96 (0.89, 1.03)	NC
ソホスビル/Velpatasvir ^{h, 18)}	400/100 1日1回	10 1日1回 ^{g)}	24	0.80 (0.68, 0.94)	0.87 (0.81, 0.94)	NC

NC = 算出せず

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

表4 併用薬の薬物動態に及ぼすテノホビルアラフェナミドの影響^{a)}

併用薬	併用薬の投与量(mg)	テノホビルアラフェナミドの投与量(mg)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時(90%信頼区間) ^{b)}		
				C _{max}	AUC	C _{min}
レジバスビル ²¹⁾	レジバスビル 90 ソホスビル 400 1日1回	25 1日1回 ^{d)}	41	1.01 (0.97, 1.05)	1.02 (0.97, 1.06)	1.02 (0.98, 1.07)
ソホスビル ²¹⁾				0.96 (0.89, 1.04)	1.05 (1.01, 1.09)	NC
GS-331007 ^{c, 21)}	25 1日1回 経口投与	25 1日1回	18	1.08 (1.05, 1.11)	1.08 (1.06, 1.10)	1.10 (1.07, 1.12)
ミダゾラム ^{e, 16)}				0.99 (0.89, 1.11)	1.08 (1.04, 1.14)	NC
ノルエルゲストロミン ²⁰⁾	ノルゲステメート ^{h)} 0.180/0.215/0.250	25 1日1回 ^{f)}	29	1.17 (1.07, 1.26)	1.12 (1.07, 1.17)	1.16 (1.08, 1.24)
ノルゲストレル ²⁰⁾	1日1回/ エチニルエストラ ジオール 0.025			1.10 (1.02, 1.18)	1.09 (1.01, 1.18)	1.11 (1.03, 1.20)
エチニルエストラジオール ²⁰⁾	1日1回			1.22 (1.15, 1.29)	1.11 (1.07, 1.16)	1.02 (0.93, 1.12)
セルトラリン ¹⁷⁾	50 単回投与	10 1日1回 ^{g)}	19	1.14 (0.94, 1.38)	1.09 (0.90, 1.32)	NC
ソホスビル ¹⁸⁾	400 1日1回	10 1日1回 ^{g)}	23	1.23 (1.07, 1.42)	1.37 (1.24, 1.52)	NC
GS-331007 ^{c, 18)}				1.29 (1.25, 1.33)	1.48 (1.43, 1.53)	1.58 (1.52, 1.65)
Velpatasvir ^{h, 18)}	100 1日1回	15	15	1.30 (1.17, 1.45)	1.50 (1.35, 1.66)	1.60 (1.44, 1.78)

NC = 算出せず

- いずれの薬物相互作用試験も健康被験者を対象として実施した
- 特別の定めのない限り、いずれも70%~143%に影響なしの範囲とした
- ソホスビルの血漿中主要ヌクレオシド代謝物
- F/R/TAFを用いて試験を実施した
- 代表的なCYP3A4の基質
- F/TAFを用いて試験を実施した
- E/C/F/TAFを用いて試験を実施した
- 国内未承認

4. 心電図に対する影響(外国人のデータ)²³⁾

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

【臨床成績】

B型慢性肝疾患(肝代償期)患者における本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩(300mg 1日1回投与)を対照としたGS-US-320-0108(108試験、未治療及び既治療のHBe抗原陰性患者対象。425例<日本人患者27例>²⁴⁾及びGS-US-320-0110(110試験、未治療及び既治療のHBe抗原陽性患者対象。864例<日本人患者46例>²⁵⁾の二つのランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した結果を以下に示す。

いずれの試験においても、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩(300mg 1日1回投与)に対する非劣性が示された(非劣性マージン10%)。なお、その他の有効性パラメータ(48週時)を表6に示す。

表5 B型慢性肝疾患患者の投与48週時のHBV DNA陰性化率(FAS)

	HBe抗原陰性 (0108試験)		HBe抗原陽性 (0110試験)	
	本剤群	TDF群	本剤群	TDF群
全体	94.0 (268/285)	92.9 (130/140)	63.9 (371/581)	66.8 (195/292)
群間差[95%信頼区間] ^a	1.8[-3.6, 7.2]		-3.6[-9.8, 2.6]	
核酸アナログによる治療歴の有無 ^b	無(未治療例)	94.3 (216/229)	93.6 (102/109)	68.1 (301/442)
	有(既治療例)	95.2 (40/42)	95.8 (23/24)	52.1 (49/94)
日本人	95.2 (20/21)	100 (6/6)	62.9 (22/35)	81.8 (9/11)
外国人	93.9 (248/264)	92.5 (124/134)	63.9 (349/546)	66.2 (186/281)

例数(%)

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

表6 その他の有効性パラメータ(48週時)^a

	HBe抗原陰性 (108試験)		HBe抗原陽性 (110試験)	
	本剤群 (285例)	TDF群 (140例)	本剤群 (581例)	TDF群 (292例)
ALT				
ALT正常化(中央検査機関) ^b	83%	75%	72%	67%
ALT正常化(AASLD) ^c	50%	32%	45%	36%
血清学的解析				
HBe抗原消失/セロコンバージョン ^d	N/A	N/A	14%/10%	12%/8%
HBs抗原消失/セロコンバージョン	0/0	0/0	1%/1%	<1%/0

N/A = 該当なし

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

【薬効薬理】

1. 作用機序²⁶⁾⁻³⁷⁾

テノホビル アラフェナミドはテノホビル(2'-デオキシアデノシン-リン酸アナログ)をホスホンアミデートで修飾したプロドラッグである。テノホビル アラフェナミドは、受動輸送及び肝取込みトランスポーターであるOATP1B1及びOATP1B3により初代肝細胞に取り込まれる。テノホビル アラフェナミドは、初代肝細胞内では主にカルボキシルエステラーゼ1により、PBMCやその他のHIV標的細胞内では主にカテプシンAによる加水分解を受ける。細胞内のテノホビルはリン酸化されて活性代謝物であるテノホビル二リン酸となる。テノホビル二リン酸は、HBVの逆転写酵素によりウイルスDNA鎖へと取り込まれ、HBVの複製を阻害し、ウイルスDNA鎖の伸長は停止する。

テノホビルはHBV及びHIV(HIV-1及びHIV-2)に特異的に作用する。テノホビル二リン酸のミトコンドリアDNAポリメラーゼを含むほ乳類のDNAポリメラーゼに対する阻害作用は非常に弱く、ミトコンドリアDNAアッセイを含む複数の*in vitro*試験成績では、ミトコンドリアに対する毒性は認められていない。

2. 抗ウイルス活性

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

3. 薬剤耐性

108試験及び110試験で本剤を投与された未治療及び既治療患者の併合解析では、48週時までにウイルス学的ブレイクスルー(HBV DNA量が一度69IU/mL未満となった後、2回の来院時に連続して69IU/mL以上、又はHBV DNA量がナディア値から1.0 log₁₀以上増加)に至った患者、又は24週時以降に早期中止し、中止時のHBV DNA量が69IU/mL以上であった患者を対象に、ベースライン及び投与後のHBV分離株を用いてHBV DNAの塩基配列を解析した⁴⁰⁾。日本人患者2例を含む、24例中20例でHBV DNAの塩基配列が決定された。これらの分離株から、本剤への耐性と関連するアミノ酸の置換は検出されなかった⁴¹⁾。

4. 交差耐性⁴²⁾

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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

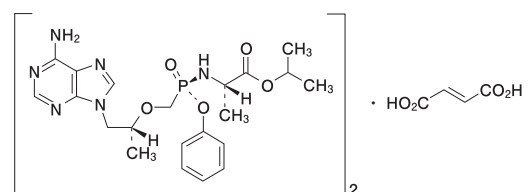
Tenofovir Alafenamide Fumarate (JAN)

化学名: 1-Methylethyl N-[(S)-{[(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate hemifumarate

分子式: (C₂₁H₂₉N₆O₅P)₂ · C₄H₄O₄

分子量: 1069.00

構造式:



性状：白色～灰白色又は白色～くすんだ黄赤色の粉末
溶解性：メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水又は2-プロパノールにやや溶けにくく、アセトニトリル又はアセトンに溶けにくく、トルエンに極めて溶けにくい。
融点：約132℃
分配係数：log P=1.6(1-オクタノール/pH7のリン酸塩緩衝液)

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ベムリディ®錠25mg：14錠瓶

【主要文献及び文献請求先】

主要文献：

- 1) 社内資料：腎機能障害被験者における薬物動態試験(GS-01-919)
- 2) 社内資料：健康成人における薬物動態試験(GS-US-320-1228)
- 3) 社内資料：食事の影響に関する試験(GS-US-320-1382)
- 4) 社内資料：国際共同第3相臨床試験(GS-US-320-0108、GS-US-320-0110)の母集団薬物動態解析
- 5) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験(GS-US-120-0114)
- 6) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験(GS-US-320-1615)
- 7) 社内資料：腎機能障害被験者における薬物動態試験(GS-US-120-0108)
- 8) 社内資料：透析を必要とする末期腎不全患者における母集団薬物動態解析(QPS 2015-1004 TAF ESRD)
- 9) 社内資料：血漿蛋白結合に関する試験(P0504-00039.1)
- 10) 社内資料：マスバランス試験(GS-US-120-0109)
- 11) 社内資料：薬物代謝に関する試験(AD-120-2004)
- 12) 社内資料：カルバマゼピンとの薬物相互作用試験(GS-US-311-1387)
- 13) 社内資料：薬物代謝酵素(CYP)に関する検討(AD-120-2003)
- 14) 社内資料：薬物代謝酵素(UGT)に関する検討(AD-120-2006)
- 15) 社内資料：トランスポーターに関する試験(AD-120-2018)
- 16) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用試験(GS-US-120-1538)
- 17) 社内資料：セルトラリンとの薬物相互作用試験(GS-US-292-1316)
- 18) 社内資料：抗HCV薬との薬物相互作用試験(GS-US-342-1167)
- 19) 社内資料：抗HIV薬との薬物相互作用試験(GS-US-311-0101)
- 20) 社内資料：ホルモン避妊薬との薬物相互作用試験(GS-US-311-1790)
- 21) 社内資料：レジパスビル/ソホスブビルとの薬物相互作用試験(GS-US-366-1689)
- 22) テノホビル アラフェナミド米国添付文書
- 23) 社内資料：QT/QTc間隔への影響に関する試験(GS-US-120-0107)
- 24) 社内資料：国際共同第3相臨床試験(GS-US-320-0108)
- 25) 社内資料：国際共同第3相臨床試験(GS-US-320-0110)
- 26) Murakami E et al. Antimicrob Agents Chemother 2015； 59(6)：3563-9.
- 27) Birkus G et al. Antimicrob Agents Chemother 2007； 51(2)：543-50.
- 28) Birkus G et al. Mol Pharmacol 2008； 74(1)：92-100.

- 29) Eisenberg EJ et al. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2001； 20(4-7)：1091-8.
- 30) Robbins BL et al. Pharmacotherapy 2003； 23(6)：695-701.
- 31) Delaney WE et al. Antimicrob Agents Chemother 2006； 50(7)：2471-7.
- 32) Cherrington JM et al. Antivir Chem Chemother 1995； 6(4)：217-21.
- 33) 社内資料：ヒト及び動物ウイルスに対する活性に関する検討(PC-120-2003)
- 34) Kramata P et al. Collection Symposium Series (Holy A and Tocik Z, eds), Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of Czech Republic, Prague, Czech Republic 1996； 1：188-91.
- 35) 社内資料：ミトコンドリアに対する作用の検討(PC-120-2006)
- 36) 社内資料：ミトコンドリアに対する作用の検討(P1278-00042)
- 37) 社内資料：ミトコンドリアに対する作用の検討(TX-104-2001)
- 38) 社内資料：抗HBV活性に関する試験(PC-320-2003)
- 39) 社内資料：既存の核酸系逆転写酵素阻害剤との併用による抗HBV活性に関する試験(PC-174-2006)
- 40) 社内資料：耐性発現に関する検討(PC-320-2009)
- 41) 社内資料：日本人での耐性発現に関する検討(PC-320-2010)
- 42) 社内資料：交差耐性に関する検討(PC-320-2007)

文献請求先：

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
ギリアド・サイエンシズ株式会社
メディカルサポートセンター
〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号
グラントウキョウサウスタワー
フリーダイヤル 0120-506-295
FAX 03-5958-2959
受付時間：9:00～17:30(土・日・祝日及び会社休日を除く)

製造販売元：

ギリアド・サイエンシズ株式会社
東京都千代田区丸の内1-9-2
グラントウキョウサウスタワー
〒100-6616

®：登録商標

