

再審査報告書

平成 27 年 7 月 27 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ビリアード錠 300mg
有 効 成 分 名	テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩
申 請 者 名	日本たばこ産業株式会社
承認の効能・効果	HIV-1感染症
承認の用法・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（テノホビル ジソプロキシシルとして245mg）を1日1回経口投与する。なお、投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること。
承認年月日 承認事項一部 変更承認年月日	平成 16 年 3 月 25 日
再 審 査 期 間	10 年

1. 製造販売後調査等全般について

使用成績調査（以下、「本調査」）は、以下の承認条件及び指導事項に基づき、ビリアード錠 300mg（以下、「本剤」）の添付文書の使用上の注意から予測できない（以下、「未知」）副作用の発生状況、使用実態下での副作用の発生状況並びに安全性及び有効性に影響を与える要因の把握等を目的として、「HRD 共同調査」¹⁾に参加し、平成 16 年 4 月 1 日から平成 24 年 3 月 31 日までの期間に登録された症例について実施され、国内 31 施設において 989 例が収集された。

特定使用成績調査は、妊産婦及びその児における安全性等の適正使用情報の収集を目的として、「HRD 共同調査 妊産婦に対する特定使用成績調査」に参加し、再審査期間中に使用成績調査並びに文献等の情報から妊産婦に使用された症例について実施され、国内 3 施設において 6 例の妊産婦症例が収集された。

製造販売後臨床試験は、承認条件 1 に基づき、本剤を絶食下で単回経口投与された時のテノホビル ジソプロキシシルフマル酸（以下、「TDF」）の薬物動態の検討を主目的として、日本人健康成人男性を対象に、平成 16 年 9 月に非盲検非対照試験として国内 1 施設で実施された。

[承認条件]

- 1) 日本人における薬物動態試験を実施し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。その際、肝機能障害患者における薬物動態についても併せて検討を行うこと。
- 2) 実施中の臨床試験については、定期的に試験成績を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。
- 3) 今後、再審査期間の終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り重点調査施設の全投与症例を市販後調査の対象とし、患者背景、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に

¹⁾ 抗 HIV 薬の製造販売業者が共同で実施する調査

関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。

- 4) 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。
- 5) 治療にあたっては、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること等、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。

[指導事項]

- 1) 本剤の体内動態に関する情報は、本剤の有効性を確保し副作用を防止するため必要な情報であるので、可能な限り収集し、国内の被験者における薬物動態については、結果がまとまり次第報告すること。ただし、国内の臨床試験において十分な検討ができなかった場合には、市販後も継続して調査すること。

なお、市販後調査における薬物動態に関する情報は、有害事象が発生した際の情報と有害事象が発生していない際の情報を比較対照して検討することが重要であるので、双方の情報を収集するよう十分留意すること。

- 2) 本剤投与後の有害事象や他の医薬品との相互作用に関して、新たな知見が得られた場合には、添付文書の改訂をするか否かに関わらず、医療機関に対して適切な情報提供を行うこと。
- 3) 本薬の臨床効果を評価するにあたっては、CD4 陽性リンパ球数と HIV RNA 量の増減を指標とする他、HIV 感染症における臨床症状の進展を追跡することが重要であり、CDC 分類²⁾に従って層別し、疾病の進行状況についても十分に解析すること。
- 4) HIV の本薬に対する耐性の獲得及び他剤耐性 HIV の本薬に対する耐性について、今後も検討を継続すること。
- 5) 本剤が、HIV 感染の防止、あるいは、HIV 感染者の発症防止に効果のある薬剤か否かについても今後の検討が必要な分野と考えられるので、この点についても検討を加えること。
- 6) 本剤の小児用量について、別途、早急に検討すること。
- 7) 原薬及び標準品の含量規格に関して、揮発性物質（残留溶媒）は不純物と見なすべきであるため、脱揮発性物質換算を行わないよう、承認後も引き続き検討すること。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

本剤の安全性については、収集された 989 例から、本剤の投与期間が不明で副作用のない症例 2 例を除く 987 例が安全性解析対象症例とされた。発現した副作用は 335 例 616 件であり、副作用発現症例の安全性解析対象症例全体に占める割合（以下、「副作用発現割合」）は 33.9%（335/987 例）であった。本調査において発現した器官別大分類別の主な副作用及びその発現割合は、「代謝および栄養障害」10.9%（108 例）、「臨床検査」10.2%（101 例）、「肝胆道系障害」7.8%（77 例）、「胃腸障害」5.5%（54 例）、「皮膚および皮下組織障害」4.4%（43 例）であった。これらの主な内訳は、高トリグリセリド血症（血中トリグリセリド増加を含む）51 件、高ビリルビン血症（血中ビリルビン増加を含む）44 件、高脂血症 39 件、肝機能異常（肝機能検査値異常を含む）

²⁾ CDC 分類：Centers for Disease Control and Prevention（米国疾病管理予防センター）の HIV 感染症病期分類の A～C の 3 段階で表示される。

33 件、下痢 23 件、発疹（薬疹、湿疹及び全身性皮疹を含む）21 件であった。

また、安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、性別、年齢別、人種別、入院・外来区分、HIV 感染治療歴の有無、感染経路、原疾患、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、合併症の有無、血友病の有無、腎障害の有無、肝障害の有無、1 日平均投与量、本剤の使用期間、抗 HIV 薬以外の併用薬の有無、併用療法の有無別及び本剤投与前重症度（CDC 分類別）と副作用発現割合との関連について部分集団解析が行われた。その結果、性別、感染経路、アレルギー歴の有無、合併症の有無、血友病の有無、腎障害の有無、肝障害の有無、抗 HIV 薬以外の併用薬の有無及び併用療法の有無における副作用発現割合に異なる傾向が認められた。

本調査における本剤の安全性について、申請者は以下のとおり説明している。

本調査における副作用発現割合は、投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本剤の承認時まで実施された海外臨床試験³⁾における副作用発現割合 44.3% (404/912 例) を上回ることにはなかった。器官別大分類別の主な副作用については、海外臨床試験では、「胃腸障害」、「神経系障害」、「全身障害および投与局所様態」であったが、本調査では、「代謝および栄養障害」、「臨床検査」、「肝胆道系障害」、「胃腸障害」であり、両者で一部違いが認められた。民族差及び併用された抗 HIV 薬の違いの影響も考えられたが、その要因は特定できなかった。また、「腎および尿路障害」は、本調査で認められているものの、海外臨床試験では認められなかった。これは海外臨床試験において、腎及び尿路障害のリスクを有する患者は除外されていたためと考える。なお、海外においても、市販後には「腎および尿路障害」の副作用が報告されている。このように、海外臨床試験と本調査とで副作用の発現割合及び種類に違いが認められたが、臨床的に問題になる程度ではないと考える。

また、安全性に影響を及ぼす可能性のある因子について、性別については、男性及び女性の副作用発現割合は、それぞれ 34.9% (314/899 例) 及び 23.9% (21/88 例) であり、男性で高かった。その理由の 1 つとして、女性では、血友病の合併症がなく、また、肝炎の合併症の割合も男性 26.9% に対し女性 5.7% と低く、副作用を発現しやすくする合併症の要因が女性では少なかったことが考えられたが、その要因は特定できなかった。なお、男性に認められた主な副作用は、高トリグリセリド血症（血中トリグリセリド増加を含む）、高ビリルビン血症（血中ビリルビン増加を含む）、高脂血症であり、これらは女性でも認められており、男性に特有と考えられるものはなかった。

感染経路別の副作用発現割合については、血液製剤使用及びその他の経路の副作用発現割合は、それぞれ 49.6% (67/135 例) 及び 30.7% (222/722 例) であり、血液製剤使用群で高い傾向にあった。血液製剤使用群では、133/135 例が HIV 感染治療歴有であり、本剤の投与開始前までに既に他の抗 HIV 薬が投与されており、治療を長期間継続していたことが副作用発現に影響したことが考えられたが、その要因は特定できなかった。なお、血液製剤使用群で認められた主な副作用は、腎尿細管障害、高血圧、高脂血症、肝機能異常（肝機能検査異常含む）であり、腎尿細管障害以外の副作用については、その他の経路における副作用発現状況と大きく異なることはなかった。腎尿細管障害については、本調査全体で 8 件認められており、そのうち 7 件が血液製剤使用の症例であった。いずれも本剤投与開始前から抗 HIV 薬治療が施行されており、投与開始前から既に腎

³⁾ 本剤は海外臨床試験（抗レトロウイルス薬による治療経験者及び未治療経験者を対象とした 3 つの二重盲検比較試験の最大 144 週までの結果）を基に承認されている。

尿細管への影響を受けやすい状態であった可能性が考えられたが、その要因は特定できなかった。

上記以外の安全性に影響を及ぼす可能性のある背景因子についても検討した結果、副作用発現割合に異なる傾向を認めた要因は特定できなかったが、各因子について、副作用発現状況で留意すべき点は認められなかったことから、特段の問題はないと考える。

また、本剤と他の抗 HIV 薬を併用投与した時の安全性についても検討を行った。その結果、安全性解析対象症例 987 例のうち 100 例以上で使用されていた併用レジメンにおける副作用発現割合は、「本剤+エピビル錠（「以下、「3TC」）+ストックリン錠（以下、「EFV」）」23.4%（101/431 例）、「本剤+3TC+レイアタツカプセル（以下、「ATV」）+ノービア錠（以下、「RTV」）」24.7%（75/304 例）、「本剤+EFV+カレトラ配合錠（以下、「LPV/r」）」26.5%（31/117 例）であり、発現した主な副作用は、高トリグリセリド血症、高脂血症及び発疹であり、各レジメンの中で特段対応が必要と考えられる副作用の発現状況ではなかった。

以上に基づき、本剤の安全性について、特段問題はないと考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、本調査に基づく本剤の安全性について、現時点で特段の問題は認められていないと考える。

2-2 有効性

有効性の評価については、CD4 陽性リンパ球数が本剤投与開始時⁴⁾を含め 2 時点以上測定された症例を CD4 陽性リンパ球数の解析対象とした。また、HIV RNA 量についても、本剤投与開始時を含め HIV RNA 量が 2 時点以上測定された症例を HIV RNA 量の解析対象とし、CD4 陽性リンパ球数及び HIV RNA 量の推移について検討が行われた。なお、抗 HIV 薬の使用経験の有無が治療反応性に影響を与えることを考慮し、抗 HIV 薬の使用経験の有無別に検討が行われた。

収集された 989 例から 387 例（本剤投与期間不明で副作用のない症例 2 例、本剤投与期間が 29 日以下 30 例、及び CD4 陽性リンパ球数が本剤投与開始時を含め 2 点以上測定されていない症例 355 例）を除いた 602 例が CD4 陽性リンパ球数の有効性解析対象とされた。また、HIV RNA 量についても、収集された 989 例から 388 例（本剤投与期間不明で副作用のない症例 2 例、本剤投与期間が 29 日以下 30 例、及び HIV RNA 量が本剤投与開始時を含め 2 点以上測定されていない症例 356 例）を除いた 601 例が HIV RNA 量解析対象とされた。CD4 陽性リンパ球数及び HIV RNA 量の推移について、抗 HIV 薬の投与の有無別に、本剤治療開始時から 96 カ月後までの各時点で検討が行われ、結果は以下の表 1 及び 2 のとおりであった。

表 1) 治療経験有無別の CD4 陽性リンパ球数 (cells/ μ L) の推移

治療経験		本剤の投与期間										
		0カ月	3カ月	6カ月	12カ月	24カ月	36カ月	48カ月	60カ月	72カ月	84カ月	96カ月
無	例数	190	172	152	150	128	102	68	50	33	20	5
	平均値	114.6	229.6	276.3	347.0	413.7	460.7	489.2	520.3	537.2	581.8	588.8
	標準偏差	94.7	127.3	139.6	165.3	185.1	189.6	170.3	196.0	198.6	241.1	303.8
有	例数	412	347	354	346	260	212	148	89	65	40	10
	平均値	398.7	433.1	440.3	457.6	489.0	509.1	514.4	513.7	474.6	532.2	493.8
	標準偏差	262.8	251.8	252.1	244.7	244.5	260.5	243.4	259.5	225.1	230.3	265.5

⁴⁾ 本剤治療開始時：本剤治療開始 60 日前から本剤治療開始日までと定義。

表 2) 治療経験有無別の HIV RNA 量* (log₁₀ copies/mL) の推移

治療経験		本剤の投与期間										
		0カ月	3カ月	6カ月	12カ月	24カ月	36カ月	48カ月	60カ月	72カ月	84カ月	96カ月
無	例数	190	171	153	150	127	101	67	50	33	20	5
	平均値	5.0	2.9	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6
	標準偏差	0.6	0.6	0.3	0.3	0.0	0.1	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
有	例数	411	345	351	343	258	212	148	87	63	40	10
	平均値	3.0	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.6	2.6
	標準偏差	0.9	0.5	0.4	0.4	0.3	0.4	0.3	0.3	0.4	0.2	0.0

※：HIV RNA 量の検出限界は 400 copies/mL

本調査における本剤の有効性について、申請者は以下のとおり説明している。

抗 HIV 薬の治療経験の有無により本剤投与開始時（0 カ月）の CD4 陽性リンパ球数及び HIV RNA 量に違いはあるものの、CD4 陽性リンパ球数は、いずれの部分集団でも本剤投与後に上昇していることが認められ、HIV RNA 量はいずれの部分集団でも本剤投与 3 カ月後に減少した。また、本剤と併用頻度の高い 3 レジメン（「本剤+3TC+EFV」、「本剤+3TC+ATV+RTV」及び「本剤+3TC+LPV/r」）の CD4 陽性リンパ球数及び HIV RNA 量の推移についても、各レジメン間で同様の傾向が認められた。

指導事項 3 について、本剤投与後に HIV RNA 量が 400 copies/mL 未満となった症例の割合を、本剤投与前の CDC 分類別にそれぞれ算出した結果、分類「A」94.7%（144/152 例）、分類「B」90.9%（20/22 例）及び分類「C」85.9%（110/128 例）であり、CDC 分類 3 群間で大きな違いは認められず、CDC 分類と有効性の間に関連は認められなかった。

以上に基づき、本剤の有効性について、特段問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本調査に基づく本剤の有効性について、現時点で有効性を否定する情報は認められていないと考える。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者及び長期使用患者）については、使用成績調査において収集された症例より抽出され、それぞれの患者における安全性及び有効性について検討が行われた。

結果について、申請者は以下のとおり説明している。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象症例として 1 例が収集され、副作用は 1 例 2 件認められた。内訳は、血中トリグリセリド増加及び糖尿病各 1 件で、いずれも非重篤であった。有効性については、本症例の HIV RNA 量は、本剤投与 3 カ月後に 400 copies/mL 未満となったが、72 カ月後までの間に、2.6 から 5.0 log₁₀ copies/mL の間で増減を繰り返していた。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 34 例が収集され、副作用は 10 例 18 件認められた。副作用発現割合は 29.4%（10/34 例）であり、非高齢者（64 歳以下）の副作用発現割合 34.1%（325/953 例）と同程度であった。高齢者において発現した重篤な副作用は、感覚鈍麻、腎

機能障害、胸痛及び胸椎骨折各 1 件であった。有効性については、HIV-RNA 量が 2 点以上測定された症例が 5 例あり、本剤投与開始時の HIV RNA 量の平均値は 4.4 log₁₀ copies/mL であったが、投与開始から 3 カ月後には 4 例が 400 copies/mL 未満となり、24 カ月後には全症例で 400 copies/mL 未満となった。

腎機能障害を有する患者 :安全性解析対象症例として 68 例が収集された。腎機能障害の有無別の副作用発現割合は、「有」50.0% (34/68 例)、「無」32.8% (301/919 例) であり、腎機能障害を有する患者の副作用発現割合が高い傾向にあった。その要因としては、本剤は腎排泄され、腎機能障害を有する患者では本剤の血清中濃度が上昇することが知られていることから、副作用が発現する傾向が高くなった可能性があると考えられる。腎機能障害を有する患者で認められた主な副作用は、糖尿病 6 件、腎機能障害 4 件、悪心、腎尿細管障害、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能異常（肝機能検査異常を含む）及び高脂血症各 3 件であり、このうち重篤なものは腎機能障害 2 件であった。有効性については、腎機能障害を有する患者において、投与後全症例（15/15 例）で HIV RNA 量が 400 copies/mL 未満となった。

肝機能障害を有する患者 :安全性解析対象症例として 330 例が収集され、肝機能障害の有無別の副作用発現割合は、「有」43.3% (143/330 例)、「無」29.2% (192/657 例) であり、肝機能障害を有する患者の副作用発現割合が高い傾向にあった。肝機能障害を有する患者で副作用を発現した 143 例のうち、ウイルス性肝炎を合併していた患者が 103 例 (72.0%) であったことから、肝炎が影響していた可能性が考えられたが、その要因は特定できなかった。また、肝機能に影響を及ぼすとされるアタザナビル（以下「ATV」）等、他の抗 HIV 薬との併用の影響も否定できないと考える。肝機能障害を有する患者で認められた主な副作用は、肝機能異常（肝機能検査値異常を含む）及び高トリグリセリド血症（血中トリグリセリド増加を含む）各 21 件、高ビリルビン血症（血中ビリルビン増加を含む）18 件、高脂血症 17 件であり、このうち重篤な副作用は肝機能異常 1 件であった。なお、肝機能障害「有」群で認められていた主な副作用は「無」群においても認められていた。有効性については、肝機能障害を有する患者において、投与後 90.2% (83/92 例) で HIV RNA 量が 400 copies/mL 未満となった。

妊産婦 :安全性解析対象症例として本調査からは 3 例が収集され副作用発現は認められなかった（「3. 特定使用成績調査」の項参照）。

長期使用患者 :本剤は、承認時に国内臨床試験は行われておらず、海外臨床試験における投与期間は 48 週までであったことから、本調査では 366 日（48 週）以上投与された患者を長期使用患者とした。本調査における安全性解析対象症例 987 例の平均投与日数は 1019.2 日、最大投与日数は、2922 日（8.0 年）であり、長期使用患者は 730 例（74.0%）であった。副作用発現割合は、「366 日以上使用」で 35.3% (258/730 例)、「366 日未満使用」で 29.4% (75/255 例) であったが、長期使用における安全性を懸念する傾向は認められなかった。また、有効性については、366 日以上使用患者において、投与後 96.2% (230/239 例) で HIV RNA 量が 400 copies/mL 未満となった。

以上、特別な背景を有する患者について、臨床上問題となる特徴的な所見は認められておらず特段問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本調査に基づく特別な背景を有する患者の安全性及び有効性について、現時点で特段の問題は認められていないと考える。

3. 特定使用成績調査（妊産婦に対する調査）の概要

3-1 安全性

6例⁵⁾の妊産婦及び3例の出生児の症例が収集された。3例は帝王切開により出産し、残り3例は人工中絶が行われた。妊産婦において、副作用は1例2件認められた。その内訳は、腎機能障害及び胎児発育遅延であり、いずれも非重篤であった。胎児発育遅延については、妊婦の腎機能障害の影響も考えられる。

また、出生児3例については、全て正常新生児であったが、うち2例の体重は2,700g以下であった。新生児の出生直後の健康状態を表す指数であるアプガースコアは、2例が9点まで回復、1例は最終的に6点であった。副作用は1例5件認められており、腎機能障害、動脈管開存症、赤血球増加症、貧血及び発育遅延であった。動脈管開存症及び赤血球増加症は重篤とされたが、処置により回復、軽快した。その他は非重篤であった。

以上に基づき、妊産婦及び出生児について、臨床上問題となる特徴的な所見は認められておらず、特段問題はないと考える旨、申請者は説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特定使用成績調査に基づく妊産婦の安全性について、現時点で特段の問題は認められていないと考える。

3-2 有効性

有効性の評価として、HIV RNA量については、1例の妊産婦において抗HIV薬を妊娠8週目に中止したところ、HIV RNA量が50 copies/mL以下から74,000 copies/mLに増加した。中止から9週間目に抗HIV薬を再開したところ、50 copies/mL以下へ減少し、出産に至った。他の5例のHIV RNA量は200 copies/mL以下であった。

CD4陽性リンパ球数については、2例が妊娠期間中に200 cells/ μ L以下に低下した。このうち1例は、抗HIV RNA薬を妊娠8週目に中止した妊産婦（上記）であった。中止後にCD4陽性リンパ球数は低下したが、中止から9週間目に抗HIV薬を再開したところ、129 cells/ μ Lから255 cells/ μ Lに増加した。残りの1例は、妊娠前からCD4陽性リンパ球数が210 cells/ μ Lと低値であり、妊娠後に151 cells/ μ Lまで低下したが、HIV RNA量は20 copies/mL以下であり、出産に至った。また、出生児3例については、観察期間中にHIV RNA量の増加は認められず、母子感染は認められなかった。

以上に基づき、妊産婦の有効性について特段問題はないと考える旨、申請者は説明している。

⁵⁾ 使用成績調査から3例、自発報告から1例及び文献学会情報から2例の計6例。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特定使用成績調査に基づく妊産婦の有効性について、現時点で有効性を否定する情報は認められていないと考える。

4. 製造販売後臨床試験の概要

4-1. 日本人での薬物動態試験

承認時に、日本人での薬物動態に関する情報が得られていなかったことから、承認条件 1 として「日本人における薬物動態試験を実施し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。その際、肝機能障害患者における薬物動態についても併せて検討を行うこと。」とされた。これを踏まえ、日本人健康成人男性 6 例を対象に、本剤 300mg を空腹時に単回経口投与した場合の本剤の活性成分であるテノホビルの薬物動態及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が国内 1 施設で実施された。

同試験の結果に基づく日本人での薬物動態に関して、申請者は以下のとおり説明している。

なお、当該試験結果については、平成 17 年 4 月 13 日付けで厚生労働大臣宛てに提出されており、その概要については、本剤の添付文書の「薬物動態」の項に追記された。

日本人健康成人男性に本剤 300mg を空腹時に経口投与した場合、テノホビルの血清中濃度は、投与 1.17±0.49 時間後に最高値に達し、最高血清中濃度（以下、「 C_{max} 」）及び投与開始から無限大時間までのそれぞれの血清中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-inf} 」）は、それぞれ 212±43 ng/mL 及び 2,197±516 ng·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 48 時間までのテノホビルの尿中排泄率は 24.1±3.8% であり、テノホビルの腎クリアランス（以下、「 CL_R 」）はクレアチニンクリアランス（以下、「 CL_{Cr} 」）の 2.5 倍となった。安全性については、有害事象は認められなかった。

以上より、今回実施した日本人健康成人を対象とした薬物動態試験及び外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（GS-00-914 試験）⁶⁾ の試験成績に基づき、テノホビルの薬物動態は民族間でほぼ同様であると考えられる。なお、肝機能障害患者における薬物動態については、使用成績調査の結果から肝機能障害を有する患者において臨床問題となる特徴的な所見が認められていないことを踏まえて、製造販売後に肝機能障害患者における新たな薬物動態試験は実施していない。

機構は、日本人健康成人を対象とした薬物動態試験及び海外第 I 相試験（GS-00-914 試験）の試験成績に基づき、テノホビルの薬物動態は、日本人健康成人と外国人健康成人においてほぼ同様であるとする申請者の回答を了承した。なお、肝機能障害患者における薬物動態の検討については、「9. 承認条件について」の項で記載する。

4-2. 製造販売後継続中の臨床試験

⁶⁾ 外国健康成人 37 例に本剤 300mg を空腹時単回経口投与した。テノホビルの血清中濃度は、1.0±0.4 時間後に最高値に達し、 C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、それぞれ 296±90 ng/mL 及び 2,287±685 ng·h/mL であった。テノホビルの最終相の半減期は 18.7±3.6 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 16.7±4.8% であった。テノホビルの CL_R は 167.3±43.8 mL/kg/h であり、 CL_{Cr} 93.1±18.4 mL/kg/h より大きかった。

承認条件 2 として、「実施中の臨床試験については、定期的に試験成績を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。」とされている。承認時は 48 週までの結果であった海外臨床試験（GS-99-903 試験⁷⁾）における 144 週までの結果については、平成 17 年 7 月 21 日に厚生労働大臣宛てに提出されており、その概要については、本剤の添付文書の「臨床成績」の項に追記された。今般、GS-99-903 試験の 144 週以降の試験結果が再審査申請時に提出された。

GS-99-903 試験の 144 週以降の試験結果の概要について、申請者は以下のとおり説明している。未治療の外国人成人 HIV-1 感染患者（目標例数 180 例）を対象に、本剤（TDF）、ラミブジン（以下、「3TC」）及び EFV の併用投与時の、長期における有効性、安全性及び忍容性の検討を目的とし、サニルブジン（以下、「d4T」）、3TC 及び EFV 併用群を対照とした非盲検並行群間比較試験をアルゼンチン等 3 カ国の計 13 施設で実施した。用法・用量については、144 週までを盲検期として、本剤 300mg 又は d4T 60 又は 80mg⁸⁾ と 3TC 300mg 及び EFV 600mg を 1 日 1 回 144 週間経口投与し、その後の 336 週（投与開始より 480 週）を非盲検で本剤 300mg、3TC 300mg 及び EFV 600mg を 1 日 1 回併用投与することとされた。具体的には、盲検期に本剤が投与された症例 299 例のうち 86 例（以下、「TDF/TDF 群」）、d4T が投与された症例 301 例のうち 85 例（以下、「d4T/TDF 群」）が非盲検期に移行し、本剤/3TC/EFV が投与された。盲検期開始時の HIV RNA 量の平均値[95%信頼区間]は、TDF/TDF 群 4.86 [3.12, 6.45] log₁₀copies/mL、d4T/TDF 群 4.88 [3.74, 6.44] log₁₀copies/mL であり、CD4 陽性リンパ球数の平均値は、TDF/TDF 群 299 [6, 838] cells /μL、d4T/TDF 群 300 [7, 956] cells /μL であった。また、非盲検期の投与開始時に HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、TDF/TDF 群 95.3% (82/86 例)、d4T/TDF 群 98.8% (84/85 例) であり、CD4 陽性リンパ球数の平均値[95%信頼区間]は、TDF/TDF 群 593 [196, 1596] cells /μL、d4T/TDF 群 650 [171, 1637] cells /μL であった。治療開始から 480 週時に HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合及び CD4 陽性リンパ球数は、以下の表 3 のとおりである。

表 3) 治療開始から 480 週時での HIV RNA 量が 50copies/mL 未満の患者割合及び CD4 陽性リンパ球数

	TDF/TDF 群 86 例	d4T/TDF 群 85 例
HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者割合	91.7% (55/60 例)	95.1% (58/61 例)
CD4 陽性リンパ球数(cells/μL) 平均[95%信頼区間]	850 [761, 938]	892 [814, 969]

また、TDF/TDF 群 5 例、d4T/TDF 群 2 例で耐性検査が行われた。このうち 3 例では耐性変異は認められず、残り 4 例中 3 例で EFV 及び 3TC の耐性変異⁹⁾ が、うち 1 例では TDF 耐性変異の K70 (K70K/E/G/R) が認められた。

安全性について、480 週までに各群で 15%以上認められた有害事象は以下の表 4 のとおりであ

⁷⁾ 抗ウイルス薬による治療経験のない患者を対象として、3TC 及び EFV に本剤（300mg1 日 1 回）又は d4T を併用した第Ⅲ相比較試験。
⁸⁾ d4T は、体重 60kg 未満の場合は 1 回 30mg を 1 日 2 回、60kg 以上の場合は 1 回 40mg を 1 日 2 回経口投与された。盲検期に d4T が投与された 301 例のうち、体重 60kg 未満は 56 例 (18.6%)、60kg 以上は 245 例 (81.4%) であり、非盲検期に移行した症例は 85 例、うち体重が 60kg 未満は 25 例 (29.4%)、60kg 以上は 60 例 (70.6%) であった。
⁹⁾ EFV 耐性 (K103N、V108V/I、G190G/E 等)、3TC 耐性 (M184V/I、T69T/N、K70K/R 等)。

る。死亡例は d4T/TDF 群 3 例（転換性障害、敗血症及び肺炎 1 例、心筋梗塞 1 例、並びに食道炎、臨床検査値異常及び腫瘍 1 例）認められたが、いずれの症例も本剤と死因との関係は報告医師により否定されている。

表 4) GS-99-903 試験において、0～144 週時及び 145 週～480 週時に各群で 15%以上認められた有害事象

有害事象名	0 週～144 週時		145 週～480 週時	
	d4T/TDF 群	TDF/TDF 群	d4T/TDF 群	TDF/TDF 群
	301 例	299 例	85 例	86 例
頭痛	33.9% (102 例)	31.8% (95 例)	15.3% (13 例)	17.4% (15 例)
ウイルス感染	32.2% (97 例)	35.5% (106 例)	29.4% (25 例)	25.6% (22 例)
疼痛	28.6% (86 例)	25.8% (77 例)	18.8% (16 例)	15.1% (13 例)
腹痛	28.2% (85 例)	23.1% (69 例)	18.8% (16 例)	11.6% (10 例)
無力症	24.9% (75 例)	25.4% (76 例)	2.4% (2 例)	1.2% (1 例)
インフルエンザ	24.3% (73 例)	25.1% (75 例)	24.7% (21 例)	22.1% (19 例)
発熱	18.6% (56 例)	20.7% (62 例)	4.7% (4 例)	4.7% (4 例)
背部痛	17.3% (52 例)	20.4% (61 例)	18.8% (16 例)	19.8% (17 例)
下痢	34.9% (105 例)	35.1% (105 例)	14.1% (12 例)	5.8% (5 例)
悪心	27.9% (84 例)	27.1% (81 例)	7.1% (6 例)	8.1% (7 例)
嘔吐	18.9% (57 例)	14.0% (42 例)	3.5% (3 例)	4.7% (4 例)
後天性リポジストロフィー	20.6% (62 例)	3.0% (9 例)	10.6% (9 例)	—*
高脂血症	6.3% (19 例)	1.7% (5 例)	22.4% (19 例)	14.0% (12 例)
関節痛	15.6% (47 例)	14.7% (44 例)	8.2% (7 例)	3.5% (3 例)
浮動性めまい	23.3% (70 例)	29.4% (88 例)	7.1% (6 例)	5.8% (5 例)
不眠症	19.3% (58 例)	19.4% (58 例)	4.7% (4 例)	4.7% (4 例)
うつ病	18.9% (57 例)	18.7% (56 例)	7.1% (6 例)	8.1% (7 例)
異常な夢	15.9% (48 例)	18.1% (54 例)	1.2% (1 例)	—*
錯感覚	15.0% (45 例)	12.7% (38 例)	8.2% (7 例)	3.5% (3 例)
上気道感染	22.9% (69 例)	17.7% (53 例)	10.6% (9 例)	7.0% (6 例)
咽頭炎	21.6% (65 例)	23.7% (71 例)	12.9% (11 例)	15.1% (13 例)
鼻炎	21.6% (65 例)	22.4% (67 例)	4.7% (4 例)	10.5% (9 例)
副鼻腔炎	19.9% (60 例)	19.1% (57 例)	9.4% (8 例)	9.3% (8 例)
咳嗽	15.6% (47 例)	22.1% (66 例)	3.5% (3 例)	5.8% (5 例)
発疹	30.9% (93 例)	28.1% (84 例)	5.9% (5 例)	9.3% (8 例)
皮膚真菌感染	15.6% (47 例)	13.7% (41 例)	11.8% (10 例)	12.8% (11 例)
そう痒症	12.6% (38 例)	15.1% (45 例)	7.1% (6 例)	4.7% (4 例)
血尿	0.7% (2 例)	0.7% (2 例)	17.6% (15 例)	14.0% (12 例)
尿異常	0.3% (1 例)	1.3% (4 例)	15.3% (13 例)	12.8% (11 例)

*発現なし

また、非盲検期に認められた重篤な有害事象は以下の表 5 のとおりであった。転帰については、死亡例以外は集計していないため、不明である。

表 5) 本剤投与の非盲検期に認められた重篤な有害事象

有害事象名	TDF/TDF (86 例)	d4T/TDF (85 例)
腹痛	1	-
ウイルス感染	1	-
損傷	-	1
蜂巣炎	-	1
臨床検査異常	-	1
敗血症	-	1
自殺企図	-	1
高血圧	1	-
冠動脈疾患	-	1
心筋梗塞	-	3
胃腸障害	1	-
下痢	-	1
食道炎	-	1

有害事象名	TDF/TDF (86例)	d4T/TDF (85例)
胃腸炎	-	1
消化器癌	-	1
脾腫	-	1
骨壊死	-	1
横紋筋融解症	-	1
譫妄	1	-
不安	-	1
痙攣	-	1
転換性障害	-	1
髄膜炎	-	1
肺炎	1	2
副鼻腔炎	1	-
発疹	1	-
流産	1	1
子宮頸部新生物	1	-
子宮内膜新生物	-	1
腎臓痛	-	1
子宮障害	-	1

-: 発現なし

GS-99-903 試験における本剤の安全性について、申請者は以下のとおり説明している。

145 週から 480 週までの期間において、TDF/TDF 群 10.5% (9/86 例)、d4T/TDF 群 20.0% (17/85 例) に重篤な有害事象が発現し、このうち報告医師により副作用として報告された事象は、TDF/TDF 群ではなく、d4T/TDF 群の心筋梗塞、骨壊死及び横紋筋融解症各 1 件であった。3 例の死亡例については、いずれも報告医師により死因と本剤との因果関係は否定されており、特段の対応は不要と考える。血尿の発現割合は TDF/TDF 群 14.0%、d4T/TDF 群 17.6%、尿異常の発現割合は TDF/TDF 群 12.8%、d4T/TDF 群 15.3% であり、0 から 144 週までの期間 (血尿 : TDF/TDF 群 0.7%、d4T/TDF 群 0.7%、尿異常 : TDF/TDF 群 0.3%、d4T/TDF 群 1.3%) よりも高頻度に認められた。その要因については、試験を実施したドミニカ共和国の医療環境等が影響した可能性が考えられたが、特定はできなかった。なお、国内の使用成績調査においては、全体の副作用発現割合 33.4% に対し、血尿 (尿中血陽性も含む) 及び尿異常 (尿沈渣異常、尿蛋白、潜血含む) は、それぞれ 3 件 (0.3%) 及び 4 件 (0.4%) であり、いずれも非重篤であった。本剤の使用上の注意の「重大な副作用」の項において、腎機能障害の発現や定期的な腎機能の検査実施を注意喚起していることから、新たな対応は不要と考える。

本剤の有効性について、480 週時点の HIV RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合が、145 週時点の結果よりも減少していることについては、145~480 週までの期間 (約 7 年間) に少なくとも TDF/TDF 群 1 例、d4T/TDF 群 2 例が HIV-RNA 量 50 copies/mL 以上になったと推測されたため、HIV-RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者割合が低下したと考える。ただし、480 週時点においても HIV RNA 量が 50copies/mL 未満の患者の割合は 90% 以上であり、直ちに本剤の有効性が否定されるものではないと考える。耐性については、本試験において耐性検査が行われた結果、K65R の発現は認められず、TDF/TDF 群の 1 例に K70K/E/G/R、d4T/TDF 群の 1 例に K70K/R の発現が認められた。これらと同時に発現した耐性変異は M184I、T69A、M184V、K219R、L74V 等であり、本剤投与との関連が低い変異であると考え。K70R は本剤投与に関連する耐性変異ではあるが、HIV 薬剤耐性検査ガイドライン ver.8 (平成 25 年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業) にあるとおり、単独発現では TDF への感受性低下の程度は低いと考える。以上より、

投与期間が長期化しても本剤投与に関連する新たな耐性の懸念も認められなかったことから、特段の対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承するものの、GS-99-903 試験の 144 週以降の試験結果について、以下のとおり考える。

血尿及び尿異常について、0～144 週では 1%前後とほとんど認められていなかったが、145 週～480 週の期間では、観察期間は異なるものの 10%以上の発現割合で認められており、TDF の投与においては、144 週時までに血尿及び尿異常が見られない場合でも、投与継続中にこれらの有害事象が発現する可能性もあることから、今後も留意すべき事項である。なお、血尿については、本剤の使用上の注意の「その他の副作用」の項において注意喚起されている。

有効性について、本剤の長期使用時の有効性を否定する情報は認められていないと判断するものの、投与中は HIV-RNA 量等を定期的に確認し、本剤投与の継続の可否を判断していく必要がある。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に、機構へ報告された重篤な副作用は 62 例 98 件(使用成績調査から 44 例 60 件、特定使用成績調査から 1 例 2 件、自発報告(文献、学会報告含む)から 18 例¹⁰⁾ 36 件)であり、感染症報告はなかった。このうち、未知重篤副作用は、46 例 67 件あり、2 件以上報告されたものは、頭蓋内腫瘍出血、感覚鈍麻、嘔吐、胃潰瘍及び死亡各 2 件であった。67 件の転帰については、回復 16 件、軽快 18 件、後遺症 1 件、死亡 11 件、不明 3 件及び未回復 18 件であった。転帰死亡例は、9 例 11 件あり、その内訳は、死亡 2 例 2 件、播種性結核、進行性多巣性白質脳症、免疫再構築炎症症候群、頭蓋内出血、劇症肝炎、骨壊死、慢性腎不全、多臓器不全及び血小板減少各 1 例 1 件であった。播種性結核と多臓器不全、及び免疫再構築炎症反応症候群と進行性多巣性白質脳症はそれぞれ同一の症例で発現していた。免疫再構築炎症症候群、慢性腎不全及び血小板数減少については、本剤の使用上の注意の「重大な副作用」又は「その他の副作用」の項に記載されているものの、致死的転帰については、未知と評価され報告されている。未知副作用は 155 例 216 件あり、3 件以上集積したものは、肝障害 18 件、高血圧 14 件、糖尿病 13 件、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加及び高尿酸血症(血中尿酸増加を含む)各 12 件、感覚鈍麻及び腹部不快感各 7 件、脂肪組織萎縮症 6 件、帯状疱疹、出血性素因、血中尿素増加及び白血球数減少各 4 件、貧血、赤血球数減少及び尿沈渣異常各 3 件であった。

これらの副作用発現状況について、申請者は以下のとおり説明している。

未知重篤副作用及び死亡例について対応を検討した結果、本剤との因果関係を明確に示す症例は認められていないことから、現時点での対応は不要と考えるが、引き続き、関連の情報の収集に努め、適切に対応することとする。また、未知非重篤も含め、収集された副作用について、対応の要否を検討したところ、高血圧、糖尿病、高尿酸血症及び感覚鈍麻については、本剤との因果関係が否定できない症例の集積があったことから使用上の注意の「その他の副作用」の項に追

¹⁰⁾ 自発報告 18 例のうち、1 例は使用成績調査の症例と重複。

記する。その他の副作用については、使用上の注意に既に関連記載がある、又は本剤との因果関係を明確に示す症例は少ないことから現時点での対応は不要と考え、引き続き関連の情報の収集に努め、適切に対応することとする。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと判断する。

6. 相互作用

再審査期間中に、本剤の使用上の注意に記載のない薬剤との相互作用に関する文献が2件機構へ報告された。

これらについて、申請者は以下のとおり説明している。

1件は、本剤とATVの併用により、ATVの血清中濃度が低下したという症例報告であった。ATVとの併用については、本剤の使用上の注意の「相互作用」の項において既に注意喚起している。

もう1件は、本剤とジクロフェナクとの併用による本剤の腎毒性の可能性についての報告であった。ジクロフェナクとの相互作用に関して、使用成績調査からは非ステロイド性抗炎症剤の併用例は987例中40例(4.1%)であり、腎関連の副作用(器官別大分類別副作用の「腎および尿路障害」)の副作用における副作用発現割合は、全体では4.0%(39/987例)であったのに対し、非ステロイド性抗炎症剤併用例における腎関連の副作用発現割合は15.0%(6/40例)であった。また、米国添付文書では腎毒性を有する薬剤としてジクロフェナクを含む非ステロイド性抗炎症剤との相互作用について追記がされている。本邦において、腎毒性を有する薬剤との併用に関しては、本剤の使用上の注意の「重要な基本的注意」の項において既に注意喚起している。

なお、相互作用に関する情報については、指導事項2に基づき、これまでに4回使用上の注意を改訂し、HRD協議会のHRD調査年次報告にも結果を掲載し、医療機関を始め、広く情報提供を行っている。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、相互作用について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと判断する。

7. 措置報告

本剤については、平成25年3月時点で、海外では米国、カナダ、英国、フランスを始め159カ国で承認・販売されている。本邦を含め、再審査期間中に、緊急安全性情報の配布、出荷停止等の重大な措置がとられた国はなかった。

また、海外における措置報告として6件が機構へ報告されており、5件は安全性について、1件は有効性についての報告であった。

これらについて、申請者は以下のとおり説明している。

1件目は、カナダにおいて、販売許可に当たり、投与対象の年齢制限や腎機能モニタリングの実施を条件としたという内容のものであったが、追加の臨床成績が提出され、この条件は削除され

ている。なお、本邦では、当該追加試験の結果も申請資料に含めた資料に基づき承認審査されている。

2 件目は、米国添付文書の改訂に関する情報であり、①HIV と B 型肝炎の重複感染患者に対する注意喚起、②本剤と、ATV 及び LPV/r との併用注意、及び③ラットのがん原性試験結果についてであり、本邦においても、同様の内容を本剤の添付文書の「警告」、「相互作用」及び「その他注意」の項に追記し、対応している。

3 件目は、米国の臨床試験において、治療開始前に HIV ウイルス量が高い治療未経験者における TDF、ジダノシン（以下、「ddI」）及び EFV 又はネビラピン（以下、「NPV」）の併用投与において、早期のウイルス学的失敗が報告されたことを受け、これらの組み合わせ時にはウイルス学的失敗に注意すべきである旨、医療従事者へ情報提供されたというものであった。本報告は少数例からの結果であり、本結果のみで結論を得ることは困難と判断し、対応不要とした。なお、使用成績調査においては、本剤、ddI 及び NPV の併用例はなく、本剤、ddI 及び EFV の併用は 987 例中 7 例に認められた。

4 件目は、EU において、本剤と ddI の併用について、複数の臨床試験結果から、安全性及び有効性に関する懸念が示され、併用に関して使用制限の注意喚起がなされたというものであった。本邦では、本剤と ddI の併用に関しては、本剤の使用上の注意の「相互作用」の項において既に注意喚起している。

5 件目は、カナダにおいて、4 件目の EU の措置と同様に対応したことについてであった。

6 件目は、EU において、本剤使用時の腎機能への留意に関する内容であり、本剤使用前の腎機能モニタリングの推奨、腎機能障害のある患者における投与間隔の調整等の注意喚起が医療従事者へ情報提供されたというものであった。本邦では、関連した内容について、本剤の添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項において既に注意喚起していたが、更なる注意喚起を図る目的で啓発文書を作成し、医療従事者へ配布した。

以上より、特段の対応の必要はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと判断する。

8. 研究報告

再審査期間中に、機構に報告された研究報告は 4 件であり全て安全性に関するものであった。

これらについて、申請者は以下のとおり説明している。

1 件目は、本剤と ddI の併用による膵炎の発現増強についての報告であり、ddI との併用による ddI の AUC 及び C_{max} については本剤の使用上の注意の「相互作用」の項に、膵炎については「重大な副作用」の項において既に注意喚起している。

2 件目は、本剤が投与された小児（8～16 歳まで）の HIV 患者の骨密度を検討した内容であり、骨密度の減少については、本剤の使用上の注意の「重要な基本的注意」の項において既に注意喚起している。

3 件目は、本剤と LPV/r との併用及び低体重患者において尿中 $\beta 2$ ミクログロブリンの値が

高く認められ、これらの因子が本剤の腎障害のリスク因子ではないかという学会報告であった。尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン値上昇については、本剤の使用上の注意の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に既に関連記載があることから、更なる注意喚起は不要と考える。

4 件目は、日本人 HIV 患者における本剤投与による腎障害のリスク因子を検討する目的で実施された後向きコホート試験の成績についてであり、多変量解析の結果、低体重が本剤の腎機能障害と関連するリスク因子の一つであることを示唆する結果であった。ただし、本剤を投与していない群との比較がなく、原疾患の影響も考えられることから、現段階では特段の対応はとらず、今後も関連の情報を収集し、判断することとする。なお、腎機能障害及び腎機能モニタリング関連については、本剤の添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項において既に注意喚起している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、研究報告について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと判断する。

9. 承認条件について

本剤は、承認時に以下の承認条件が付された（再掲）。

- 1) 日本人における薬物動態試験を実施し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。その際、肝機能障害患者における薬物動態についても併せて検討を行うこと。
- 2) 実施中の臨床試験については、定期的に試験成績を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。
- 3) 今後、再審査期間の終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り重点調査施設の全投与症例を市販後調査の対象とし、患者背景、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。
- 4) 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。
- 5) 治療にあたっては、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること等、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。

これらの承認条件への対応について、申請者は以下のとおり説明している。

承認条件 1 への対応については、指導事項 1 への対応と併せて、「日本人健康成人男性を対象とした薬物動態試験」を製造販売後臨床試験として実施し、結果は、平成 17 年 4 月 13 日付けで厚生労働大臣宛てに提出した（「4-1. 日本人での薬物動態試験」の項参照）。肝機能障害患者における薬物動態については、①本剤の有効成分である TDF の代謝にチトクローム P450 が関与せず、TDF の血清蛋白結合率は低いいため、そのほとんどは代謝されずに尿中排泄されること、②海外臨床試験（GS-01-931 試験）¹¹⁾ の結果から、中等度肝機能低下者群及び重度肝機能低下者群での本剤の薬物動態パラメータは、肝機能正常者群のものと比較して大きな違いは認められておら

¹¹⁾ 肝機能障害患者における薬物動態については、海外において、被験者の肝機能（Child-Pugh-Turcotte Score）を指標に 3 群（肝機能正常者、中等度肝機能低下者及び重度肝機能低下者）を設定し、本剤を単回経口投与した時の薬物動態について検討された。

ず（表 6 参照）、本剤の米国添付文書では、肝機能障害を有する患者において臨床的に意味のある薬物動態の変化は認められていないとされており、肝機能障害を有する患者に対して薬物動態に関連した特段の注意喚起はなされていないこと、③使用成績調査における副作用発現状況（「2-3. 特別な背景を有する患者」の項参照）を見ても、肝機能障害の有無別で副作用発現割合に違いは認められるものの、肝機能障害を有する患者に直ちに対応が必要な事象が現時点で認められていないことを踏まえ、肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験の実施は不要と考え、実施していない。

表 6) 肝機能正常又は肝機能障害患者に本剤 300mg を単回投与した際の TDF の薬物動態パラメータ

	肝機能正常者	中等度肝機能低下者	重度肝機能低下者
例数	8	7	8
Child-Pugh-Turcotte Score	A	B	C
t_{max} (hr)	1.0 (0.5~1.0)	1.0 (0.5~1.5)	0.75 (0.5~2.0)
C_{max} (ng/mL)	223.45 ± 77.70	288.85 ± 132.80	304.80 ± 75.58
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	2046.63 ± 1039.82	2306.70 ± 1003.79	2740.46 ± 1205.66

t_{max} は中央値（範囲）

承認条件 2 への対応については、承認時に実施中であった海外臨床試験（GS-99-903 試験）の結果（144 週まで）を平成 17 年 7 月 21 日付けで厚生労働大臣宛てに提出した。また、本再審査申請時に海外臨床試験（GS-99-903 試験）の 144 週投与以降の試験（GS-99-903e 試験）の最終報告書を入手し、再審査申請資料として提出した（「4-2. 製造販売後継続中の臨床試験」の項参照）。

承認条件 3 への対応については、本剤の使用成績調査を HRD 共同調査にて実施し、患者背景、臨床効果、副作用、薬物相互作用、安全性に影響を与える要因及び治療の有効性について検討した（「2. 使用成績調査の概要」の項参照）。

承認条件 4 については、HRD 共同調査により本剤の使用実態、他剤との併用における本剤の安全性、有効性について情報収集し、安全性定期報告にて定期的に報告を行った。

承認条件 5 については、本剤は海外臨床試験成績に基づいて承認されていること、及び現在も科学的なデータを収集中であることについて患者に十分な説明を行うよう医療機関に要請した。また「患者さんへのビリアード錠の使用にあたっての説明事項」を配布し、本剤の治療に当たっては、インフォームド・コンセントにより患者への説明と同意を取得することも要請した。

指導事項への対応として承認条件と併せて対応したもののほか、指導事項 2 については、再審査期間中に 4 回、使用上の注意を改訂するとともに、文書を作成して、詳細な情報を医療機関に提供した。また、既知の知見ではあるものの、腎障害を有する患者への適正使用の徹底を図るために「ビリアード錠を腎障害の患者に安全にご使用いただくために」を作成し、医療機関へ情報提供した。相互作用については、平成 17 年に ddI、ATV、LPV/r 及びバルガンシクロビル塩酸塩に関して、本剤の使用上の注意の「相互作用」の項の改訂を行い医療機関へ情報提供した。

指導事項 3 については、本剤投与後に HIV RNA 量が 400 copies/mL 未満となった症例を本剤投与前の CDC 分類別にそれぞれ算出し、CDC 分類と有効性の間に関連は認められないことを確認した。

指導事項 4 については、使用成績調査で収集した症例、副作用・感染症報告及び文献情報から収集した症例において検討したが、本剤に対する耐性の獲得及び他剤耐性 HIV の本剤に対する耐

性に関する情報はなかった。なお、海外にて継続中であった臨床試験 GS-99-903 試験の 144 週までの結果及び GS-99-907 試験¹²⁾ の 96 週まで結果からの本剤に対する耐性についての情報は、本剤の添付文書の「薬効薬理」の項に記載し、既に情報提供している。今回提出した GS-99-903 試験の 144 週以降の継続試験結果からも特段問題となるような新たな情報はなかった。

指導事項 5 については、厚生労働省エイズ動向委員会で実施されているエイズ発生動向調査によって発表された「平成 24 年エイズ発生動向調査」によると、新たに HIV に感染した症例件数は、平成 24 年は 1002 件であり前年より 54 件減少であった。また、国内での針刺し事故等の医療事故及び感染予防目的での使用については、使用成績調査からこれらの目的で本剤を投与された症例の報告はなかった。

指導事項 6 については、海外にて、2～18 歳未満の患者に対して新剤型の追加と、用法・用量の追加を行った。国内では平成 23 年の 19 歳以下の新規 HIV 感染患者は 17 例と少なく¹³⁾、現時点では小児に対する開発予定はないが、今後も必要性を検討し対応する。

指導事項 7 については、平成 17 年 3 月 25 日付けで承認事項一部変更承認され、原薬及び標準品は脱揮発性物質換算を行わない含量規格に変更している。

機構は、以上の申請者の説明について、以下のように考える。

承認条件 1 の日本人における薬物動態について、日本人健康成人を対象とした薬物動態試験及び海外第 I 相試験 (GS-00-914 試験) の試験成績に基づき、テノホビルの薬物動態は、日本人健康成人と外国人健康成人においてほぼ同様であることを確認した(「4-1.「日本人での薬物動態試験」の項参照)。肝機能障害患者の薬物動態については、本剤承認時において、HIV 感染者のうち肝機能障害のある患者の安全性評価が必ずしも十分でなかったこと等から付与されたものであるが、今回の使用成績調査も含め、製造販売後において肝機能障害患者で直ちに対応が必要な事象が現時点で認められていないため、薬物動態試験を実施する必要性は低い。このため、同条件の内容については、確認できたものと見なし、承認条件としては付与しないこととする。

また、承認条件 1 以外の承認条件及び指導事項の内容についても、提出された資料及び申請者の説明により、本剤の安全性及び有効性について、現時点で新たな措置を講じる必要のある問題はないと判断し、承認条件及び指導事項の内容について確認できたものとする。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1 (薬事法第 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。) と判断した。

以上

¹²⁾ 治療経験のある HIV 感染症患者を対象に、標準的治療に本剤又はプラセボを併用した海外第 III 相比較試験。

¹³⁾ 平成 23 (2011) 年エイズ発生動向年報 (1 月 1 日～12 月 31 日) 厚生労働省エイズ動向委員会 (http://api-net.jfap.or.jp/status/2011/11nenpo/nenpo_menu.htm)