

再審査報告書

令和3年8月20日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	テノゼット錠 300 mg
有 効 成 分 名	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩
申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制
承 認 の 用 法 ・ 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300 mgを1日1回経口投与する。
承 認 年 月 日	平成26年3月24日
再 審 査 期 間	5年10カ月
承 認 条 件	なし

提出された資料から、本品目について、カテゴリ1（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。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

テノゼット錠 300 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 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） 膵炎 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¹⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 腎機能障害を有する患者における安全性 長期使用時の安全性 非代償性肝疾患患者における安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 薬剤耐性及び交差耐性 使用実態下における有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 製造販売後臨床試験²⁾ 特定使用成績調査（長期使用） 製造販売後臨床試験（他剤からの切り替え） 	<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 製造販売後臨床試験²⁾ 特定使用成績調査（長期使用） 製造販売後臨床試験（他剤からの切り替え） 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査、表 4 に示す特定使用成績調査、表 5、表 6 及び表 7 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
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	<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）、膵炎、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 <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
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

¹⁾ 再審査申請後に、「リポジストロフィー」を「体脂肪の再分布／蓄積」に改め、「重要な潜在的リスク」へ移動した。

²⁾ 国内第Ⅲ相試験（LOC115409 及び LOC115912）を製造販売承認日の時点で製造販売後臨床試験と読み替えて試験を継続したもの。

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
目標症例数	700例
観察期間	本剤投与開始後1年間（48週間）
実施施設数	96施設
収集症例数	781例
安全性解析対象症例数	776例
有効性解析対象症例数	721例

表4 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用）	
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。
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
目標症例数	300例（国内臨床試験からの継続症例、最大139例を含む）
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）
実施施設数	51施設
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）
安全性解析対象症例数	342例
有効性解析対象症例数	334例
備考	^{*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。

表5 製造販売後臨床試験Ⅰの概要

本剤の核酸アナログ製剤未投与の代償性B型慢性肝疾患に対する臨床試験（LOC115409）	
目的	日本人の核酸アナログ製剤未治療の代償性B型慢性肝疾患患者を対象に、本剤300mg 1日1回投与の有効性及び安全性についてエンテカビル水和物（以下、「ETV」）0.5mg 1日1回投与と比較検討する。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	該当なし
試験デザイン	多施設共同、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
対象患者	日本人の核酸アナログ製剤未治療の代償性B型慢性肝疾患患者
実施期間 ^{*1}	平成23年11月～平成26年12月
用法・用量	<スクリーニング（6週間以内）後、二重盲検期間> 本剤群：本剤300mg錠及びETVプラセボカプセルを1日1回経口投与する。 ETV群：ETV0.5mgカプセル及び本剤プラセボ錠を1日1回経口投与する。 <キーオープン実施後の非盲検期間> 本剤群：本剤300mg錠を1日1回経口投与する。

	ETV 群：ETV 0.5 mg 錠を 1 日 1 回経口投与する。
観察期間	最終被験者が 24 週時に達し、キーオープン実施後、本剤群に割り付けられた被験者は本剤が上市されるまで試験（本剤承認後は製造販売後臨床試験に読み替える）を継続し、ETV 群に割り付けられた被験者は 48 週時（又はキーオープン実施後）に試験を終了する。
予定症例数	165 例（本剤群 110 例、ETV 群 55 例）
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）等 有効性（主要評価項目）； 24 週時の血清 HBV-DNA 量のベースラインからの変化量
投与症例数	165 例（本剤群 109 例、ETV 群 56 例）
安全性解析対象症例数	165 例（本剤群 109 例、ETV 群 56 例）
有効性解析対象症例数	151 例（本剤群 100 例、ETV 群 51 例）
備考	* ¹ 本剤承認前の第Ⅲ相臨床試験期間を含む。

表 6 製造販売後臨床試験Ⅱの概要

本剤の他剤効果不良の代償性 B 型慢性肝疾患に対する臨床試験（LOC115912）	
目的	日本人の他剤効果不良の代償性 B 型慢性肝疾患患者を対象に、本剤 300 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を検討する。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	該当なし
試験デザイン	多施設共同、オープンラベル試験
対象患者	日本人の他剤効果不良の代償性 B 型慢性肝疾患患者
実施期間* ¹	平成 23 年 11 月～平成 26 年 12 月
用法・用量	スクリーニング（6 週間以内）でラミブジン（以下、「LAM」）及びアデホビル ピボキシル（以下、「ADV」）を併用投与中の被験者は LAM 及び本剤の併用投与に切り替え、ETV を単独投与又は ETV 及び ADV を併用投与中の被験者は ETV 及び本剤の併用投与に切り替える。 LAM 及び本剤の併用投与の場合： LAM 100 mg 錠及び本剤 300 mg 錠を 1 日 1 回経口投与する。 ETV 及び本剤の併用投与の場合： ETV 0.5 mg 錠及び本剤 300 mg 錠を 1 日 1 回経口投与する。
観察期間	本剤が上市されるまで（本剤承認後は製造販売後臨床試験に読み替える）
予定症例数	32 例
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）等 有効性（主要評価項目）； 24 週時に血清 HBV-DNA 量が検出限界未満になった被験者の割合
投与症例数	34 例（LAM 及び本剤併用群 13 例、ETV 及び本剤併用群 21 例）
安全性解析対象症例数	34 例（LAM 及び本剤併用群 13 例、ETV 及び本剤併用群 21 例）
有効性解析対象症例数	34 例（LAM 及び本剤併用群 13 例、ETV 及び本剤併用群 21 例）
備考	* ¹ 本剤承認前の第Ⅲ相臨床試験期間を含む。

表 7 製造販売後臨床試験Ⅲの概要

製造販売後臨床試験（他剤からの切り替え）	
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 [$< 1.3 \log \text{ IU/mL}$ ($< 20 \text{ IU/mL}$) あるいは $< 2.1 \text{ Log}_{10} \text{ copies/mL}$] 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）、膵炎、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
有効性に関する検討事項	該当なし
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 [$< 1.3 \log \text{ IU/mL}$ ($< 20 \text{ IU/mL}$) あるいは $< 2.1 \text{ Log}_{10} \text{ copies/mL}$] 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 0.5 mg 錠を 1 日 1 回投与し、本剤 300 mg 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
予定症例数	65 例
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
安全性解析対象症例数	75 例
有効性解析対象症例数	74 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

使用成績調査の安全性解析対象 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) であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験 2 試験）における副作用発現割合（23.1% (33/143 例)）より高くなかった。

安全性検討事項のうち、使用成績調査で検討した重要な特定されたリスクに関連する副作用の発現状況は表 8 のとおりであった。「腎毒性」関連の副作用について、承認時までの臨床試験では認められていないが、本調査とは腎機能検査値異常とする評価基準が違ふことや、本調査には本剤投与開始時点で腎機能が低下していた症例が多く登録された可能性があること等から、比較は困難と考える。「骨折、骨軟化症等の骨事象」関連の副作用については、承認時までの臨床試験より発現割合は高かったものの、本調査で認められた事象は大部分が非重篤な低リン酸血症及び血中リン減少で、承認時までの臨床試験では血清無機リンの評価を行っていないこと等が影響したと考える。したがって、いずれに関しても、本調査の結果をもって新たな適正使用確保措置を講ずる必要はないと判断した。

表 8 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	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	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

下記において、標準検索式を「SMQ」、基本語を「PT」とする。

※1：MedDRA PT 急性腎障害、慢性腎臓病、腎機能障害、腎尿細管壊死

※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

※3：発現日>投与終了日でAE.AETERM="肝炎の悪化"に該当する事象
※4：MedDRA SMQ 急性膵炎（狭域）
※5：MedDRA SMQ 乳酸アシドーシス（狭域）
※6：MedDRA SMQ リポジストロフィー（狭域）

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³⁾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。以上より、腎機能障害を有する患者及び非代償性肝疾患患者について、新たな適正使用確保措置を講ずる必要はないと考えた。

4.2. 特定使用成績調査

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ず、重要な不足情報「長期使用時の安全性」に関して、新たな対応は必要ないと考えた。

4.3. 製造販売後臨床試験 I

LOC115409 試験において、本剤承認日以降も投与を継続していた症例は 105 例であり、当該期間（製造販売後臨床試験の期間）に発現した副作用は、2 例 2 件（血中クレアチニン増加及び大腸炎 各 1 件）であった。

4.4. 製造販売後臨床試験 II

LOC115912 試験において、本剤承認日以降も投与を継続していた症例は 33 例（LAM 及び本剤併用群 12 例、ETV 及び本剤併用群 21 例）であり、当該期間（製造販売後臨床試験の期間）に発現した副作用は、1 例 1 件（低リン酸血症；ETV 及び本剤併用群）であった。

4.5. 製造販売後臨床試験 III

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、腎機能障害に伴う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ことから新たな対応は必要ないと考えた。

³⁾ Child-Pugh 分類の Class B 又は C の症例を非代償性肝疾患患者と定義した。

4.6. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間終了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 103 例 137 件、予測できない重篤な副作用は 111 例 164 件、予測できない非重篤な副作用は 328 例 475 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 7 件以上収集された副作用は表 9 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、因果関係を判断できる情報がない症例が多く、本剤との関連性が明確である症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

表 9 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	400	639	111	164	328	475
胃腸障害	47	71	12	14	37	57
腹部不快感	12	14	0	0	12	14
腹部膨満	7	8	0	0	7	8
一般・全身障害および投与部位の状態	64	69	7	7	58	62
倦怠感	21	21	1	1	20	20
口渇	7	7	0	0	7	7
肝胆道系障害	55	62	27	30	31	32
肝機能異常	27	28	1	1	26	27
肝障害	7	7	4	4	3	3
薬物性肝障害	10	10	10	10	0	0
免疫系障害	8	8	7	7	1	1
免疫再構築炎症反応症候群	7	7	7	7	0	0
臨床検査	101	130	9	9	94	121
β2 ミクログロブリン増加	17	17	0	0	17	17
尿中 β2 ミクログロブリン増加	16	16	0	0	16	16
糸球体濾過率減少	7	7	0	0	7	7
骨密度減少	7	7	0	0	7	7
B 型肝炎 DNA 増加	21	21	2	2	19	19
代謝および栄養障害	26	33	7	8	21	25
食欲減退	15	15	0	0	15	15
筋骨格系および結合組織障害	27	44	4	6	27	38
関節痛	8	10	0	0	8	10
四肢痛	8	9	2	2	6	7
神経系障害	38	48	6	10	36	38
頭痛	15	15	0	0	15	15
腎および尿路障害	26	38	6	11	24	27
腎障害	10	10	1	1	9	9

MedDRA/J version 22.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

本調査の有効性解析対象症例のうち、有効性の総合評価⁴⁾が「有効」であった症例の割合は97.5% (703/721例)であった。また、本剤投与開始時及び投与開始後にHBV-DNA量が測定された症例におけるHBV-DNA量(平均値±標準偏差)の推移は表10に示すとおりであり、投与開始12週後から改善がみられた。本調査において、本剤の有効性に新たな問題点は認められず、使用実態下における本剤の有効性が確認されたと考えた。

表10 HBV-DNA量の推移

	症例数	HBV-DNA量 (log copies/mL)
投与開始時	713	3.463±2.575
12週後	647	1.915±1.146
24週後	563	1.646±0.850
36週後	528	1.524±0.825
48週後	489	1.485±0.747

5.2. 特定使用成績調査

本調査の有効性解析対象症例のうち、有効性の総合評価⁴⁾が「有効」であった症例の割合は99.1% (331/334例)であった。また、本剤投与開始時及び投与開始後にHBV-DNA量が測定された症例におけるHBV-DNA量(平均値±標準偏差)の推移⁵⁾は表11に示すとおりであり、観察期間中の低値が確認された。

表11 HBV-DNA量の推移

	症例数	HBV-DNA量 (log copies/mL)
投与開始時	329	4.249±2.857
12週後	303	2.290±1.284
48週後	301	1.584±0.722
96週後	240	1.463±0.640
144週後	186	1.398±0.565
192週後	115	1.421±0.603

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。

5.3. 製造販売後臨床試験Ⅲ

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 Log₁₀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。

⁴⁾ 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。

⁵⁾ 本調査移行前の国内臨床試験(LOC115409及びLOC115912)及び使用成績調査における本剤投与開始日を起点として算出した。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は1件、研究報告は6件であった（表12）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表12 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① ドイツ規制当局（BfArM）が、欧州の複数の国において、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（以下、「TDF」）を含有した錠剤の偽造医薬品が発見されたことを通知（平成28年8月）
研究報告	① TDF投与後にファンコニー症候群を発現した19例と対照36例から採取したDNA検体を用いてTDF投与によるファンコニー症候群発現の予測因子を検討した研究報告（平成27年3月） ② Wistarラットを用いて、妊娠中にTDF投与を受けたときの出生児における全身及び腎臓への影響を検討した研究報告（平成27年6月） ③ HIV感染した女性において、妊娠期間中のTDF投与による新生児の骨塩量、又は胎児・乳幼児の成長に及ぼす影響を検討した研究報告（2件） ④ 抗HIV薬の副作用のデータ収集試験の参加者を追跡し、抗HIV薬と末期肝疾患／肝細胞癌の発現率増加との関連性を検討した研究報告（平成28年3月） ⑤ HIV陽性患者の遺伝子型解析において、ABCC2、ABCC4、ABCC10遺伝子の一塩基多型とTDFに関連する尿細管機能障害の関連性を検討した研究報告（平成29年10月）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上