

再審査報告書の修正表

[販売名] ベムリディ錠 25 mg
[一般名] テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
[申請者] ギリアド・サイエンシズ株式会社
[申請年月日] 令和5年1月18日

令和6年2月14日付の上記品目の再審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による再審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
4	表 5、有効性解析対象症例数	投与症例数と同じ	875 例(本剤群:582 例、TDF-本剤群:293 例、うち、日本人症例はそれぞれ 35 例及び 11 例)

以上

再審査報告書

令和6年2月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ベムリディ錠 25 mg
有 効 成 分 名	テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
申 請 者 名	ギリアド・サイエンシズ株式会社
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 アラフェナミドとして1回 25 mg を1日1回経口投与する。
承 認 年 月 日	平成28年12月19日
再 審 査 期 間	5年10カ月
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。
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー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、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、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、承認条件は満た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

ベムリディ錠 25 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、重要な特定されたリスクとされたリポジストロフィーについては、再審査期間中に項目名を体脂肪の再分布／蓄積に変更し、重要な潜在的リスクへ変更した。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"> ● 投与中止後の肝炎の急性増悪 ● 腎毒性 ● 骨関連の事象／骨密度減少 ● 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大 	<ul style="list-style-type: none"> ● 膵炎 ● 体脂肪の再分布／蓄積 	<ul style="list-style-type: none"> ● 成人における長期使用時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ● 長期使用時の薬剤耐性 ● 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 (GS-US-320-0108) ● 製造販売後臨床試験 (GS-US-320-0110) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 使用成績調査 ● 製造販売後臨床試験 (GS-US-320-0108) ● 製造販売後臨床試験 (GS-US-320-0110) 	<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 及び表 5 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	使用実態下での日本人における本剤の安全性 (副作用の発現状況) と有効性 (144 週時点において B 型肝炎ウイルス (以下、「HBV」) DNA 濃度が定量下限未満となった患者の割合) に関する情報を収集及び評価する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 投与中止後の肝炎の急性増悪、腎毒性、骨関連の事象／骨密度減少、乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大 <重要な潜在的リスク> 膵炎、体脂肪の再分布／蓄積 <重要な不足情報> 成人における長期使用時の安全性
有効性に関する検討事項	長期使用時の薬剤耐性、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	本剤による治療を受けた B 型慢性肝疾患患者
実施期間	平成 29 年 7 月から令和 3 年 8 月
目標症例数	500 例
観察期間	安全性：本剤投与開始から 144 週まで (又は中止後 4 週まで) 有効性：本剤投与開始から 144 週まで (又は中止後 4 週まで、若しくは他の HBV 療法開始のいずれか早い時点まで)
実施施設数	94 施設
収集症例数	580 例

安全性解析対象症例数	577 例
有効性解析対象症例数	576 例
備考	

表 4 製造販売後臨床試験 I の概要

製造販売後臨床試験 I：国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検試験（GS-US-320-0108）の継続試験	
目的	HBe 抗原 ¹⁾ 陰性の B 型慢性肝炎患者を対象とした本剤 25 mg の 1 日 1 回投与とテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（以下、「TDF」）300 mg 1 日 1 回投与の安全性及び有効性を比較評価する。なお、本剤の承認日以降、製造販売後臨床試験として継続した。
安全性検討事項	<p><重要な特定されたリスク> 投与中止後の肝炎の急性増悪、腎毒性、骨関連の事象／骨密度減少、乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大</p> <p><重要な潜在的リスク> 膵炎、体脂肪の再分布／蓄積</p> <p><重要な不足情報> 成人における長期使用時の安全性</p>
有効性に関する検討事項	長期使用時の薬剤耐性
試験デザイン	二重盲検の投与期間は 144 週（実施計画書改訂前の二重盲検期間は 96 週）である。その後は、240 週（最大 384 週目まで）の非盲検下における本剤 25 mg QD 継続投与への参加適格被験者として投与が継続される。なお、実施計画書改訂前に 96 週で二重盲検の投与期間を終了し非盲検下におけるオープンラベルの本剤 25 mg QD 投与に至っている被験者についても、最大 384 週目まで投与を継続する。
対象患者	HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎患者
実施期間	本剤承認日（平成 28 年 12 月 19 日）～令和 5 年 3 月 ^{*1}
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 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。
観察期間	本剤又は TDF の投与開始後、384 週間
予定症例数	第Ⅲ相試験として 390 例（本剤群：260 例、TDF-本剤群：130 例）
評価項目	<p>第Ⅲ相試験としての主要評価項目は 48 週目の血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者の割合、48 週目の本剤の安全性及び忍容性。副次的評価項目は寛骨骨密度・脊椎部骨密度のベースラインから 48 週目までの変化率、血清クレアチニンのベースラインから 48 週目までの変化量^{*2}</p> <p>製造販売後臨床試験として、384 週までの血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者の割合等の有効性評価項目及び非盲検期の安全性を評価した。</p>
投与症例数	425 例（本剤群：285 例、TDF-本剤群：140 例、うち、日本人症例はそれぞれ 21 例及び 6 例）
安全性解析対象症例数	二重盲検期：投与症例数と同じ 非盲検期：390 例（本剤継続群：261 例、TDF-本剤群：129 例、うち、日本人症例はそれぞれ 19 例及び 6 例）
有効性解析対象症例数	投与症例数と同じ
備考	^{*1} 再審査申請後に最終報告書が完成した。 ^{*2} 承認時の審査対象資料であった。

表 5 製造販売後臨床試験 II の概要

製造販売後臨床試験 II：国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検試験（GS-US-320-0110）の継続試験	
目的	HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎患者を対象とした本剤 25 mg の 1 日 1 回投与と TDF 300 mg 1 日 1 回投与の安全性及び有効性を比較評価する。なお、本剤の承認日以降、製造販売後臨床試験として継続した。
安全性検討事項	<p><重要な特定されたリスク> 投与中止後の肝炎の急性増悪、腎毒性、骨関連の事象／骨密度減少、乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大</p> <p><重要な潜在的リスク> 膵炎、体脂肪の再分布／蓄積</p> <p><重要な不足情報> 成人における長期使用時の安全性</p>

¹⁾ HBV が増殖する際に産生されるタンパク質であり、一般に HBe 抗原陽性の場合、肝内でのウイルス増殖が盛んであり、感染力が強いとされる。

有効性に関する検討事項	長期使用時の薬剤耐性
試験デザイン	二重盲検の投与期間は 144 週（実施計画書改訂前の二重盲検期間は 96 週）である。その後は、240 週（最大 384 週目まで）の非盲検下における本剤 25 mg QD 継続投与への参加適格被験者として投与が継続される。なお、実施計画書の改訂前に 96 週で二重盲検の投与期間を終了し非盲検下におけるオープンラベルの本剤 25 mg QD 投与に至っている被験者についても、最大 384 週目まで投与を継続する。
対象患者	HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎患者
実施期間	本剤承認日（平成 28 年 12 月 19 日）～令和 5 年 3 月 ^{※1}
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 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。
観察期間	本剤又は TDF の投与開始後、384 週間
予定症例数	第Ⅲ相二重盲検比較試験として 864 例（本剤群：576 例、TDF-本剤群：288 例）
評価項目	第Ⅲ相試験としての主要評価項目は 48 週目の血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者の割合、48 週目の本剤の安全性及び忍容性。副次的評価項目は寛骨骨密度・脊椎部骨密度のベースラインから 48 週目までの変化率、血清クレアチニンのベースラインから 48 週目までの変化量 ^{※2} 製造販売後臨床試験として、384 週までの血漿中 HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった被験者の割合等の有効性評価項目及び非盲検期の安全性を評価した。
投与症例数	873 例（本剤群：581 例、TDF-本剤群：292 例、うち、日本人症例はそれぞれ 35 例及び 11 例）
安全性解析対象症例数	二重盲検期：投与症例数と同じ 非盲検期：767 例（本剤継続群：514 例、TDF-本剤群：253 例、うち、日本人症例はそれぞれ 32 例及び 9 例）
有効性解析対象症例数	投与症例数と同じ
備考	^{※1} 再審査申請後に最終報告書が完成した。 ^{※2} 承認時の審査対象資料であった。

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. 安全性検討事項

使用成績調査の安全性解析対象 577 例のうち 29 例に 37 件の副作用が認められた（副作用発現割合 5.0%）。発現した副作用は、低リン血症 7 例、血中リン減少、骨密度減少、浮動性めまい及び脱毛症各 2 例等であった。承認時までの臨床試験（GS-US-320-0108 試験及び GS-US-320-0110 試験）における副作用発現割合 14.2%（123/866 例）を上回らなかった。本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用について、使用成績調査における副作用発現状況は、表 6 のとおりであった。腎毒性の 9 例についてはいずれも非重篤な血清リン測定値の異常に限定されており、その内訳は、低リン血症が 7 例及び血中リン減少が 2 例であった。承認時までの臨床試験において、血清リン異常の副作用は認められていないが、患者背景等の違いによるものと考えられた。以上より、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて、新たな懸念はなく、現時点では特段の対応は不要と判断した。

表 6 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	577 例	
安全性検討事項※	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	
重要な特定されたリスク		
投与中止後の肝炎の急性増悪	0	0
腎毒性	0	9 (1.6)
骨関連の事象/骨密度減少	0	2 (0.3)
乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大	0	0
重要な潜在的リスク		
膵炎	0	0
体脂肪の再分布/蓄積	0	0

MedDRA/J version 24.0

※ 各リスクの定義は別添参照。

重要な不足情報とした成人における長期使用時の安全性について、本剤投与開始から 48 週までに初発した副作用は 17 件（全初発発現件数の 54.8%）、96 週まででは 27 件（全初発発現件数の 87.1%）であり、全体及び個別の副作用共に長期投与に伴い副作用発現が増加する傾向は認められなかった。また、審査時に製造販売後調査において検討が必要とされていた代償性/非代償性肝硬変患者の安全性について、代償性肝硬変患者 74 例のうち 3 例に低リン血症、骨密度減少、高血圧各 1 例の副作用が認められた。非代償性肝硬変患者は 8 例であり、副作用は関節硬直 1 例であった。

4.2. 製造販売後臨床試験 I (GS-US-320-0108 試験の継続試験)

安全性解析対象（盲検期 425 例、非盲検期 390 例）における主な副作用（盲検期：全体集団のいずれかの群で、MedDRA 基本語別で 2.0%以上、非盲検期：全体集団のいずれかの群で複数例に発現した副作用）の発現状況は表 7 のとおりであり、承認時（48 週時まで）の副作用発現割合（本剤群 13.7%（39/285 例）及び TDF 群 18.6%（26/140 例））と比べ、長期投与においても大きく増加することはなかった。なお、盲検期非盲検期共に重篤な副作用は認められなかった。

表 7 製造販売後臨床試験 I の主な副作用発現状況

盲検期 (96 週又は 144 週まで)				
副作用	全体集団		日本人集団	
	本剤群 (285 例)	TDF 群 (140 例)	本剤群 (21 例)	TDF 群 (6 例)
	発現症例数 (発現割合%)		発現症例数 (発現割合%)	
全体	42 (14.7)	28 (20.0)	2 (9.5)	0
悪心	4 (1.4)	7 (5.0)	2 (9.5)	0
疲労	4 (1.4)	4 (2.9)	0	0
食欲減退	0	3 (2.1)	0	0
関節痛	4 (1.4)	3 (2.1)	0	0
骨粗鬆症	6 (2.1)	0	0	0
骨減少症	1 (0.4)	3 (2.1)	0	0
頭痛	5 (1.8)	3 (2.1)	0	0
非盲検期 (96 週以降又は 144 週以降 384 週まで)				
副作用	全体集団		日本人集団	
	本剤群 (261 例)	TDF-本剤群 (129 例)	本剤群 (19 例)	TDF-本剤群 (6 例)
	発現症例数 (発現割合%)		発現症例数 (発現割合%)	
全体	15 (5.7)	11 (8.5)	1 (5.3)	1 (16.7)
骨喪失	3 (1.1)	2 (1.6)	0	0
骨密度減少	3 (1.1)	1 (0.8)	1 (5.3)	1 (16.7)

MedDRA/J version 20.0 (盲検期) 及び MedDRA/J version 25.0 (非盲検期)

※：全体集団 425 例中 200 例が 96 週時に非盲検継続投与期に移行している。

4.3. 製造販売後臨床試験 II (GS-US-320-0110 試験の継続試験)

安全性解析対象（盲検期 873 例、非盲検期 767 例）における主な副作用（盲検期：全体集団のいずれかの群で MedDRA 基本語別で 2.0%以上、非盲検期：全体集団のいずれかの群で複数例に発現した副作用）の発現状況は表 8 のとおりであり、承認時（48 週時まで）の副作用発現割合（本剤群 14.5%（84/581 例）及び TDF 群 14.4%（42/292 例））と比べ、長期投与においても大きく異なることはなかった。重篤な副作用は非盲検期の本剤群の骨壊死、ALT 増加、腎新生物及び脳血管発作各 1 例であった。そのうち骨壊死は日本人症例に発現しており、当該症例は試験中に骨密度パラメータの悪化は認められなかったが、ベースライン時点で骨減少症及びビタミン D 減少が認められた症例であった。また、非盲検期における日本人集団の 3 例に認められた骨密度減少（いずれも非重篤）は、いずれもベースライン時から骨減少症及び／又はビタミン D 減少が認められた症例であった。

表 8 製造販売後臨床試験Ⅱの主な副作用発現状況

盲検期（96 週又は 144 週まで）				
副作用	全体集団		日本人集団	
	本剤群（581 例）	TDF 群（292 例）	本剤群（35 例）	TDF 群（11 例）
	発現症例数（発現割合%）		発現症例数（発現割合%）	
全体	94（16.2）	48（16.4）	6（17.1）	4（36.4）
悪心	13（2.2）	9（3.1）	1（2.9）	0
消化不良	6（1.0）	7（2.4）	0	0
疲労	8（1.4）	5（1.7）	1（2.9）	0
頭痛	7（1.2）	5（1.7）	1（2.9）	0
非盲検期（96 週以降又は 144 週以降 384 週まで）				
副作用	全体集団		日本人集団	
	本剤群（514 例）	TDF-本剤群（253 例）	本剤群（32 例）	TDF-本剤群（9 例）
	発現症例数（発現割合%）		発現症例数（発現割合%）	
全体	28（5.4）	7（2.8）	8（25.0）	0
骨密度減少	5（1.0）	1（0.4）	3（9.4）	0
下痢	2（0.4）	1（0.4）	0	0
頭痛	1（0.2）	2（0.8）	0	0
骨減少症	3（0.6）	0	0	0
ALT [*] 増加	2（0.4）	0	0	0

MedDRA/J version 20.0（盲検期）及び MedDRA/J version 25.0（非盲検期）

※：アラニンアミノトランスフェラーゼ

4.4. 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、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 41 例 42 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 258 例 353 件、未知の非重篤な副作用は 390 例 517 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 10 件以上の副作用の発現状況は表 9 のとおりであった。件数の多かった嚥下障害について、54 例のうち 46 例は高齢者（65 歳以上）であった。また、54 例のうち 11 例は錠剤の大きさに関する苦情として報告され、その他 13 例は、経口摂取が困難となる可能性のある患者の状態（意識レベル低下の併発、化学療法による粘膜の炎症、胃癌進行による器質的な狭窄等）が関連していた。嚥下障害を含む未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、本剤以外の要因、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例等で、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も情報収集に努めることとした。

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	600	870	258	353	390	517
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	61	69	58	66	3	3
肝細胞癌	12	12	12	12	0	0
免疫系障害	21	21	20	20	1	1
免疫再構築炎症反応症候群	18	18	18	18	0	0
代謝および栄養障害	39	43	11	13	30	30
低リン血症	17	17	1	1	16	16
胃腸障害	100	113	20	23	81	90
嚥下障害	54	54	5	5	49	49
肝胆道系障害	40	45	22	27	18	18
肝機能異常	15	15	4	4	11	11
一般・全身障害および投与部位の状態	63	70	12	13	52	57
倦怠感	20	20	1	1	19	19
臨床検査	149	184	22	22	132	162
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18	18	5	5	13	13
血中リン減少	17	17	0	0	17	17
B型肝炎 DNA 増加	14	14	2	2	12	12
血小板数減少	10	10	2	2	8	8

MedDRA/J version 25.0

*同一症例において MedDRA 基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は1件として集計した。

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

有効性解析対象症例における HBV DNA 陰性²⁾ 患者の割合の推移は表 10 のとおりであった。承認時までの国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-320-0108 試験（HBe 抗原陰性患者）及び GS-US-320-0110 試験（HBe 抗原陽性患者））における 48 週時の HBV DNA 陰性患者の割合 94.0%（268/285 例）及び 63.9%（371/581 例）を踏まえると、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。承認時に製造販売後の情報収集が必要とされた、代償性肝硬変／非代償性肝硬変患者における有効性は表 11 のとおりであり、特段の問題は認められなかった。また、本調査における、臨床効果不十分による本剤投与中止例は 1 例であり、当該症例において薬剤耐性の発現に関する検査は実施されなかった。

なお、本調査において、本剤投与開始前及び開始後に肝線維化の検査を受けた症例は 3 例と少なく、肝線維化の進展抑制効果についての検討は困難であった。

²⁾ HBV DNA 量が「定量下限未満」、「検出せず」又は「定量値が 29 IU/mL 未満」の場合を陰性とした。

表 10 HBV DNA 陰性 (29 IU/mL 未満) 患者割合

観察時期	全体		投与開始前の HBe 抗原陰性		投与開始前の HBe 抗原陽性	
	症例数*	HBV DNA 陰性 症例数 (割合%)	症例数*	HBV DNA 陰性 症例数 (割合%)	症例数*	HBV DNA 陰性 症例数 (割合%)
投与開始前	576	396 (68.8)	243	191 (78.6)	110	62 (56.4)
12 週後	533	454 (85.2)	219	198 (90.4)	105	64 (61.0)
24 週後	490	442 (90.2)	208	203 (97.6)	90	59 (65.6)
48 週後	435	410 (94.3)	197	195 (99.0)	85	67 (78.8)
72 週後	457	437 (95.6)	196	191 (97.5)	88	78 (88.6)
96 週後	418	400 (95.7)	181	179 (98.9)	83	71 (85.5)
120 週後	390	378 (96.9)	172	172 (100)	79	70 (88.6)
144 週後	355	346 (97.5)	157	157 (100)	73	65 (89.0)

* 測定値のない症例は除外して HBV-DNA 陰性患者割合を算出した。
全体には投与開始前の HBe 抗原検査の結果が不明/未記載 223 例が含まれる。

表 11 肝硬変患者における HBV DNA 陰性患者割合

観察時期	代償性肝硬変患者		非代償性肝硬変患者	
	症例数	HBV DNA 陰性症例数 (割合%)	症例数	HBV DNA 陰性症例数 (割合%)
投与開始前	74	59 (79.7)	8	5 (62.5)
12 週後	68	63 (92.6)	5	5 (100)
24 週後	65	65 (100)	3	3 (100)
48 週後	57	57 (100)	3	3 (100)
72 週後	59	58 (98.3)	1	1 (100)
96 週後	54	53 (98.1)	3	3 (100)
120 週後	48	48 (100)	2	2 (100)
144 週後	44	44 (100)	2	2 (100)

5.2. 製造販売後臨床試験 I (GS-US-320-0108 試験の継続試験)

製造販売後臨床試験 I における有効性の評価項目とした投与開始後 384 週までの HBV-DNA 陰性の症例割合の推移は表 12 のとおりであり、長期投与時の本剤の有効性に特段の懸念はなく、日本人集団の結果についても全体集団と大きく異ならなかった。

表 12 384 週までの血漿中 HBV-DNA 陰性患者割合

	評価時期	全体集団		日本人集団	
		本剤継続群	TDF-本剤群	本剤継続群	TDF-本剤群
HBV-DNA 陰性 (患者割合※%)	開始時	0	1/140 (0.7)	0	0
	48 週	269/276 (97.5)	131/135 (97.0)	20/20 (100)	6/6 (100)
	96 週	257/262 (98.1)	127/130 (97.7)	19/19 (100)	6/6 (100)
	144 週	249/259 (96.1)	123/124 (99.2)	19/19 (100)	6/6 (100)
	240 週	232/236 (98.3)	108/111 (97.3)	18/18 (100)	5/5 (100)
	384 週	201/208 (96.6)	100/102 (98.0)	13/14 (92.9)	5/5 (100)

*測定値のない症例は除外して HBV-DNA 陰性患者割合を算出した。

5.3. 製造販売後臨床試験 II (GS-US-320-0110 試験の継続試験)

製造販売後臨床試験 II における有効性の評価項目とした投与開始後 384 週までの HBV-DNA 陰性の症例割合は表 13 のとおりであり、長期投与によって、HBV-DNA 陰性の症例割合は徐々に増加したことから、本剤の有効性に特段の懸念はなく、日本人集団の結果についても全体集団と大きく異ならなかった。

表 13 384 週までの血漿中 HBV-DNA 陰性患者割合

	評価時期	全体集団		日本人集団	
		本剤継続群	TDF-本剤群	本剤継続群	TDF-本剤群
HBV-DNA 陰性 患者割合* (%)	開始時	0	0	0	0
	48 週	371/554 (67.0)	195/283 (68.9)	22/34 (64.7)	9/11 (81.8)
	96 週	423/529 (80.0)	218/260 (83.8)	24/33 (72.7)	9/9 (100)
	144 週	424/496 (85.5)	214/242 (88.4)	28/32 (87.5)	9/9 (100)
	240 週	402/445 (90.3)	198/213 (93.0)	30/31 (96.8)	8/8 (100)
	384 週	370/392 (94.4)	182/193 (94.3)	28/28 (100)	8/8 (100)

* 測定値のない症例は除外して HBV-DNA 陰性患者割合を算出した。

なお、いずれの製造販売後臨床試験においても、本剤に対する耐性は検出されていない。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、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、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

また、再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

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、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、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、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

安全性検討事項の定義

安全性 検討事項	定義 (いずれも MedDRA 基本語)
投与中止後の肝炎の急性増悪	<p>5-スクレオチダーゼ上昇、AST/血小板比指数増加、AST/ALT 比異常、後天性肝脳変性症、急性肝移植片対宿主病、急性肝不全、急性 B 型肝炎、慢性肝不全の急性増悪、急性黄色肝萎縮、アラニンアミノトランスフェラーゼ異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アレルギー性肝炎、同種免疫性肝炎、アンモニア異常、アンモニア増加、肛門直腸静脈瘤、肛門直腸静脈瘤出血、腹水、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、固定姿勢保持困難、自己免疫性肝炎、細菌感染腹水、胆汁量異常、胆汁量減少、胆汁性腹水、胆汁性肝硬変、胆管線維症、抱合ビリルビン異常、抱合ビリルビン増加、尿中ビリルビン陽性、肝生検異常、血中アルカリホスファターゼ異常、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン異常、血中ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加、血中コリンエステラーゼ異常、血中コリンエステラーゼ減少、プロモスルフォフタレイン検査異常、心肝症候群、チャイルド・ピュー・ターコットスコア異常、チャイルド・ピュー・ターコットスコア増加、胆汁うっ滞性肝損傷、慢性肝移植片対宿主病、慢性肝不全、慢性肝炎、慢性 B 型肝炎、肝性昏睡、移植肝の合併症、肝コンピュータ断層撮影異常、随伴疾患悪化、随伴疾患進行、状態悪化、うっ血性肝障害、特発性肝硬変、サイトケラチン 18 増加、胆汁分泌不全、糖尿病性肝障害、疾患進行、疾患再発、薬物性肝障害、十二指腸静脈瘤、フラッド症候群、肝性口臭、ガラクトース排泄能検査異常、ガラクトース排泄能検査値減少、胆嚢静脈瘤、γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、胃静脈瘤結紮、胃静脈瘤結紮、胃静脈瘤出血、胃食道静脈瘤出血予防、グルタミン酸脱水素酵素増加、グリココール酸増加、肝移植片対宿主病、肉芽腫性肝疾患、グアナゼ増加、HBV-DNA ポリメラーゼ増加、血性腹水、ヘパプラスチン異常、ヘパプラスチン減少、肝切除、肝動脈血流減少、肝萎縮、肝石灰化、肝硬変、肝細胞融解、肝性脳症、肝性脳症予防、肝酵素異常、肝酵素低下、肝酵素上昇、肝不全、肝線維症、肝線維化マーカー異常、肝線維化マーカー上昇、肝機能異常、肝性胸水、肝肥大、肝低灌流、肝感染、肝好酸球浸潤、肝病変、肝リンパ球浸潤、肝腫瘍、肝壊死、肝臓痛、肝灌流障害、肝分離、脂肪肝-線維症、脂肪肝、肝血管抵抗増加、肝静脈圧較差異常、肝静脈圧較差増加、肝炎、B 型肝炎、B 型肝炎 DNA 測定陽性、B 型肝炎 DNA 増加、B 型肝炎抗体異常、B 型肝炎抗体陽性、B 型肝炎コア抗体陽性、B 型肝炎コア抗原陽性、B 型肝炎 e 抗体陽性、B 型肝炎 e 抗原陽性、B 型肝炎再活性化、B 型肝炎表面抗原陽性、B 型肝炎ウイルス検査陽性、急性肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、慢性活動性肝炎、慢性持続性肝炎、劇症肝炎、中毒性肝炎、ウイルス性肝炎、肝炎ウイルス検査陽性、肝胆道系疾患、肝胆道系感染、肝胆道スキャン異常、肝細胞泡沫細胞症候群、肝細胞損傷、肝腫大、肝肺症候群、肝腎不全、肝腎症候群、肝脾腫大、肝毒性、高アンモニア血症、高ビリルビン血症、胆汁過多、高トランスアミナーゼ血症、低アルブミン血症、免疫介在性胆管炎、免疫介在性肝障害、免疫性肝炎、肝硬度増加、腸静脈瘤、腸静脈瘤出血、肝内門脈肝静脈瘻、虚血性肝炎、黄疸、カイザー・フライシャー輪、ロイシンアミノペプチダーゼ上昇、肝臓移植拒絶反応、肝透析、肝障害、肝機能検査異常、肝機能検査値低下、肝機能検査値上昇、肝硬結、肝損傷、肝内鉄濃度異常、肝内鉄濃度増加、肝陰影、肝臓手術、肝触知、肝サルコイドーシス、肝スキャン異常、肝圧痛、肝移植、肝移植不全、肝移植拒絶反応、ルポイド肝硬変症、ループス肝炎、肝胆道磁気共鳴画像異常、磁気共鳴プロトン密度脂肪率測定、m-AST 増加、混合型肝損傷、末期肝疾患モデルスコア異常、末期肝疾患モデルスコア増加、総分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比、多内臓移植、結節性再生性過形成、非アルコール性脂肪性肝炎、非硬変性門脈圧亢進症、非アルコール性脂肪性肝疾患、肝疾患による浮腫、食道静脈瘤出血、オステオポンチン増加、肝周囲不快感、脾周囲静脈瘤、門脈周囲浮腫、腹腔液蛋白異常、腹腔液蛋白減少、腹腔液蛋白増加、腹腔静脈シャント、胆道気腫、門脈線維症、門脈圧亢進症、門脈圧亢進性結腸疾患、門脈圧亢進性腸症、門脈圧亢進性胃障害、門脈シャント、門脈シャント術、門脈域の炎症、門脈海綿状変化、門脈拡張、門脈血流減少、門脈圧上昇、門脈肺高血圧症、原発性胆汁性胆管炎、放射線肝炎、リバウンド効果、鉄沈着再生肝結節、肝腎移植、レチノール結合蛋白減少、門脈逆流、ライ症候群、レイノルズ症候群、肝過小グラフト症候群、くも状母斑、脾動脈塞栓術、脾静脈瘤、脾静脈瘤出血、脾腎シャント、脾腎シャント術、特発性肝内門脈体循環静脈シャント、脂肪性肝炎、ストーマ静脈瘤、亜急性肝不全、杉浦法、総胆汁酸増加、トランスアミナーゼ異常、トランスアミナーゼ上昇、肝超音波検査異常、尿中ビリルビン増加、尿中ウロビリノーゲン減少、尿中ウロビリノーゲン増加、食道静脈瘤、腹壁静脈瘤、ウイルス量異常、ウイルス量増加、ウイルス力価増加、白色乳頭様所見、投薬中断後肝炎、肝胆道 X 線異常</p>

腎毒性	<p>高クロール血症アシドーシス、後天性アミノ酸尿、後天性嚢胞性腎疾患、後天性低カルシウム尿性高カルシウム血症、後天性穿孔性皮膚症、急性腎障害、急性リン酸腎症、補正カルシウム増加、アルブミン・グロブリン比増加、尿中アルブミン陽性、アルブミン尿、$\alpha 1$ ミクログロブリン増加、アルミニウム過剰、アミノ酸濃度異常、アミノ酸濃度増加、アミノ酸尿、無窒素尿症、抗 LRP2 腎症、無尿、人工腎臓使用者、自己免疫性腎炎、高窒素血症、高窒素尿症、尿中ベンスジョーンズ蛋白陽性、ベンスジョーンズ蛋白尿、$\beta 2$ ミクログロブリン異常、$\beta 2$ ミクログロブリン減少、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン異常、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ異常、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、腎生検異常、血中 1, 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール減少、血中重炭酸塩異常、血中重炭酸塩減少、血中カルシウム異常、血中カルシウム減少、血中クロール増加、血中クレアチニン異常、血中クレアチニン増加、血中エリスロポエチン異常、血中エリスロポエチン減少、血中マグネシウム異常、血中マグネシウム減少、血中副甲状腺ホルモン異常、血中副甲状腺ホルモン増加、血中リン異常、血中リン減少、血中リン増加、血中カリウム異常、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血中ナトリウム異常、血中ナトリウム減少、血中ナトリウム増加、血中尿素異常、血中尿素増加、血中尿素窒素/クレアチニン比増加、血中尿酸異常、血中尿酸減少、血性腹膜透析排液、骨嚢腫、C1q 腎症、C3 糸球体症、筋石灰化、カルシフィラキシス、慢性移植腎症、慢性腎臓病、慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常、尿毒症性昏睡、持続的血液透析濾過、腎クレアチニン・クリアランス異常、腎クレアチニン・クリアランス減少、尿中クレアチニン異常、尿中クレアチニン減少、クリスタル腎症、尿中結晶陽性、結晶尿、円柱尿、シスタチン C 異常、シスタチン C 増加、破壊性脊椎関節症、糖尿病性末期腎疾患、糖尿病性腎症、透析、透析アミロイドーシス、透析機器挿入、透析不均衡症候群、透析低血圧、透析による高血圧、透析膜反応、透析関連合併症、びまん性メサンギウム硬化、有効腹膜表面積増加、脳症、末期腎疾患、尿中好酸球陽性、エリスロポエチン欠乏性貧血、透析間の過剰な体重増加、ファンコニー症候群、後天性ファンコニー症候群、細線維性糸球体腎炎、巣状分節性糸球体硬化症、胎児腎障害、ナトリウム分画排泄率、グロブリン尿、糸球体濾過率異常、糸球体濾過率減少、糸球体腎炎、慢性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、膜性糸球体腎炎、微小病変糸球体腎炎、増殖性糸球体腎炎、急速進行性糸球体腎炎、糸球体腎症、糸球体硬化症、尿中ブドウ糖陽性、糖尿、グッドパスチャー症候群、HIV 関連腎症、血尿、血液透析、血液透析合併症、血液濾過、尿中ヘモグロビン陽性、ヘモグロビン尿、溶血性尿毒症症候群、出血性素因、腎症候性出血熱、肝炎ウイルス関連腎症、肝腎不全、肝腎症候群、高回転型骨症、高カルシウム血症性腎症、高カルシウム尿症、高クロール血症、高クレアチニン血症、高カリウム血症、高カリウム尿症、高マグネシウム尿症、副甲状腺機能亢進症、続発性副甲状腺機能亢進症、高リン血症、高リン酸尿症、高血圧性腎症、高尿酸血症、尿量増加症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低ナトリウム尿症、低リン血症、低尿酸血症、IgA 腎症、IgM 腎症、免疫性腎炎、免疫介在性腎障害、イムノタクトイド糸球体腎炎、不適正な血液透析、不適正な腹膜透析、腹腔内容積増加、毛細血管間糸球体硬化症、透析時非経腸栄養、腎イヌリンクリアランス異常、腎イヌリンクリアランス減少、虚血性腎症、等張尿、腎線維症、腎障害分子-1、矮小腎、白血球尿、低回転型骨症、ループス腎炎、IgGk 沈着物がマスクされた膜性様糸球体症、メサンギウム増殖性糸球体腎炎、代謝性アシドーシス、代謝性腎症、ミクログロブリン尿、ミオグロビン尿、新生児無尿、腎炎症候群、腎炎、アレルギー性腎炎、腎性貧血、腎性尿崩症、腎原性全身性線維症、腎症、中毒性ネフロパシー、腎硬化症、ネフローゼ症候群、好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン増加、夜間頻尿、正色素性貧血、正色素性正球性貧血、正球性貧血、閉塞性腎症、腎疾患による浮腫、乏尿、起立性蛋白尿症、骨軟化症、腫瘍随伴性糸球体腎炎、腫瘍随伴性ネフローゼ症候群、副甲状腺肥大、心膜炎、尿毒症性心膜炎、腎周囲炎、腹膜透析排液混濁、腹膜透析液漏出、腹膜透析、腹膜透析合併症、腹膜透析排液異常、腹膜透析排液赤血球数増加、腹膜透析排液白血球数増加、腹膜平衡試験異常、腹腔液検査異常、腹腔液蛋白異常、腹腔液蛋白増加、腹膜透過性上昇、色素沈着性腎症、頻尿、多飲症、ポリオーマウイルス関連腎症、多尿、カリウム喪失性腎症、腎前性腎不全、蛋白欠乏症、尿蛋白、尿中蛋白陽性、蛋白尿、尿中赤血球陽性、逆流性腎症、腎アミロイドーシス、肝腎移植、膵腎移植、腎萎縮、腎障害、腎不全、新生児腎不全、腎機能検査異常、腎性糖尿、腎機能障害、新生児腎障害、腎損傷、腎乳頭壊死、腎リン脂質症、腎代替療法、腎性くる病、腎移植、腎尿細管性アシドーシス、腎尿細管萎縮、腎尿細管障害、腎尿細管機能障害、腎尿細管損傷、腎尿細管壊死、二次性高血圧、鎌状赤血球腎症、無菌性膿尿、亜急性腎障害、尿細管間質性腎炎、尿細管間質性腎炎ぶどう膜炎症候群、限外濾過不全、腎超音波検査異常、尿毒症臭、尿毒症性アシドーシス、尿毒症性脳症、尿毒症性胃障害、尿毒症性ミオパチー、尿毒症性ニューロパチー、尿毒症性そう痒症、尿酸腎症、腎尿素クリアランス減少、尿汗症、尿円柱陽性、尿異常、尿中アルブミン/クレアチニン比異常、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿中カルシウム増加、尿中カルシウム/クレアチニン比増加、尿中電解質異常、尿中電解質増加、尿中ブドウ糖/クレアチニン比異常、尿中ブドウ糖/クレアチニン比増加、尿中マグネシウム増加、尿量減少、尿量増加、尿中リン異常、尿中リン増加、尿中カリウム異常、尿中カリウム増加、尿中蛋白/クレアチニン比異常、尿中蛋白/クレアチニン比増加、尿中レチノール結合蛋白増加、尿中ナトリウム異常、尿中ナトリウム増加、尿中尿酸異常、尿中尿酸増加、バスキュラーアクセス関連スチール症候群、血管石灰化、尿中白血球陽性、尿 pH 異常、尿 pH 上昇</p>
-----	--

骨関連の事象／骨密度減少	<p>寛骨臼骨折、足関節部骨折、非定型大腿骨骨折、非定型骨折、剥離骨折、寝たきり、血中 1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール減少、血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少、血中アルカリホスファターゼ増加、身長減少、骨萎縮、骨脱灰、骨密度測定法、骨密度異常、骨密度減少、骨発育異常、骨障害、骨侵食、骨亀裂、骨形成低下、骨形成試験異常、骨の分断化、骨病変、骨喪失、骨髄浮腫、骨髄浮腫症候群、生化学的骨代謝マーカー上昇、骨代謝障害、骨痛、骨吸収試験異常、骨スキャン異常、骨腫脹、C-テロペプチド増加、骨セメント注入療法、頸椎骨折、チャンス骨折、慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常、鎖骨骨折、閉鎖骨折徒手整復、尾骨痛、粉碎骨折、複雑骨折、圧迫骨折、肋軟骨骨折、頭蓋顔面骨折、頭蓋顔面損傷、変性骨疾患、尿中デオキシピリジノリン増加、骨端骨折、骨折外固定、顔面骨骨折、大腿骨頸部骨折、大腿骨骨折、腓骨骨折、フレイルチェスト、足骨折、前腕骨折、骨折、骨折水疱、骨折デブリードマン、骨折の遷延治癒、転位骨折、骨折感染、骨折の変形治癒、骨折による偽関節、分娩時外傷による鎖骨骨折、骨折痛、骨折整復、骨折治療、尾骨骨折、骨折上顎骨挙上、仙骨骨折、頭蓋骨陥没骨折、骨折頬骨弓挙上、若木骨折、手骨折、高回転型骨症、股関節形成、股関節部骨折、外出障害者、上腕骨骨折、飢餓骨症候群、低リン血症性骨軟化症、腸骨骨折、運動不能、身体固定期間の延長、嵌入骨折、骨折内固定、髓内釘挿入、顎の骨折、後側弯症、脊柱後弯症、四肢骨折、リスフラン骨折、運動器症候群、下肢骨折、腰椎骨折、脊髄磁気共鳴画像異常、メソヌーブ骨折、骨幹端骨折、中足骨痛、多発骨折、尿中 N-テロペプチド異常、尿中 N-テロペプチド増加、神経原性骨折、開放骨折、骨折観血的整復、骨-髄膜癒孔、オステオカルシン増加、骨軟骨骨折、骨異栄養症、骨溶解、骨軟化症、骨減少症、骨棘骨折、骨粗鬆症、頭蓋限局性骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症、骨粗鬆症予防、骨粗鬆症性骨折、顎痛、膝蓋骨骨折、病的骨折、骨盤骨折、人工関節周囲骨折、外傷後骨粗鬆症、偽関節、偽骨折、恥骨痛、尿中ピリジノリン増加、くる病数珠、橈骨骨折、腎性くる病、骨吸収亢進、肋骨骨折、くる病、仙腸関節骨折、肩甲骨骨折、肩甲骨胸郭解離、老人性骨粗鬆症、血清 1 型プロコラーゲン-N-プロペプチド減少、血清 3 型プロコラーゲン-N-プロペプチド減少、骨格損傷、全骨格検査異常、骨格牽引、頭蓋骨骨折、頭蓋骨骨折治療、頭蓋底骨折、脊椎 X 線異常、脊椎圧迫骨折、脊柱変形、脊柱平坦化、脊椎骨折、脊椎骨折治療、脊椎癒合部骨折、胸椎骨折、ストレス骨折、軟骨下機能不全骨折、外科的肋骨骨折固定、酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ減少、胸椎骨折、脛骨骨折、隆起骨折、外傷性骨折、尺骨骨折、上肢骨折、椎体置換、椎骨病変、楔状椎、椎体形成術、ビタミン D 異常、ビタミン D 減少、ビタミン D 欠乏、歩行補助用具使用者、歩行障害者、車椅子使用者、手首関節骨折、四肢 X 線異常、骨盤および股関節 X 線異常</p>
乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大	血中乳酸異常、血中乳酸増加、脂肪肝、肝腫大、肝脾腫大、高乳酸血症、乳酸アシドーシス、尿中乳酸増加
膵炎	<p>アミラーゼ異常、アミラーゼ増加、自己免疫性膵炎、血中トリプシン増加、膵コンピュータ断層撮影異常、カレン徴候、グレイ・ターナー徴候、出血性壊死性膵炎、遺伝性膵炎、高アミラーゼ血症、高リパーゼ血症、虚血性膵炎、リパーゼ異常、リパーゼ増加、浮腫性膵炎、膵膿瘍、膵嚢胞、膵嚢胞ドレナージ、膵嚢胞破裂、膵管ドレナージ、膵酵素異常、膵酵素検査異常、膵酵素増加、膵臓出血、膵フレグモネ、膵仮性動脈瘤、膵仮性嚢胞、膵仮性嚢胞ドレナージ、膵仮性嚢胞出血、膵仮性嚢胞破裂、膵毒性、膵炎、急性膵炎、慢性膵炎、出血性膵炎、壊死性膵炎、再発性膵炎、膵腎症候群、亜急性膵炎、被包化膵壊死</p>
体脂肪の再分布／蓄積	体脂肪異常、顔のやせ、脂肪再分布、脂肪組織減少、脂肪組織増加、HIV リポジストロフィー、脂肪組織萎縮症、後天性リポジストロフィー、脂肪肥大症、部分的リポジストロフィー