

テノゼット錠 300mg
に係る
医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はグラクソ・スミスクライン株式会社にあり、当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

テノゼット錠 300mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

| | | | |
|--------|------------------|---------|------------------------|
| 販売名 | テノゼット錠300mg | 有効成分 | テノホビル ジソプロキシ ルフマル酸塩 |
| 製造販売業者 | グラクソ・スミスクライン株式会社 | 薬効分類 | 87625 |
| 提出年月 | | 令和2年12月 | |

| 1.1. 安全性検討事項 | | | | | |
|---|---|----------------------------|------------------------------|------------------------------------|-----|
| 【重要な特定されたリスク】 | 頁 | 【重要な潜在的リスク】 | 頁 | 【重要な不足情報】 | 頁 |
| 腎毒性 | 3 | 体脂肪の再分布/蓄積 | 7 | 腎機能障害を有する患者における安全性 | 8 |
| 骨折、骨軟化症等の骨事象 | 4 | | | 長期使用時の安全性 | 8 |
| 肝機能障害（投与中止後の肝炎悪化等） | 4 | | | 非代償性肝疾患患者における安全性 | 9 |
| 膵炎 | 5 | | | | |
| 乳酸アシドーシス及び脂肪変性を伴う重度の肝腫大 | 5 | | | | |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | | | | |
| 薬剤耐性及び交差耐性 | | 10頁 | 使用実態下における有効性 | | 10頁 |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 2. 医薬品安全性監視計画の概要 | 頁 |
|--|----|
| 通常の医薬品安全性監視活動 | |
| 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行） | 11 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 該当なし | |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 | 頁 |
| 該当なし | |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| 4. リスク最小化計画の概要 | 頁 |
|-------------------------------------|----|
| 通常のリスク最小化活動 | |
| 1. 添付文書による情報提供 | 13 |
| 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 | |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 該当せず | |

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和2年12月3日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区赤坂1丁目8番1号
氏名：グラクソ・スミスクライン株式会社
代表取締役社長 ポール・リレット

標記について次のとおり提出します。

| 品目の概要 | | | |
|--------|--|------|------------------|
| 承認年月日 | 2014年3月24日 | 薬効分類 | 87625 |
| 再審査期間 | 5年10ヵ月 | 承認番号 | 22600AMX00562000 |
| 国際誕生日 | 2001年10月31日 | | |
| 販売名 | テノゼット錠 300mg | | |
| 有効成分 | テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 | | |
| 含量及び剤型 | 1錠中にテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 300 mg を含有する。 | | |
| 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300 mg を1日1回経口投与する。 | | |
| 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 | | |
| 承認条件 | なし | | |

変更の履歴

前回提出日

平成 30 年 6 月 29 日

変更内容の概要：

【医薬品リスク管理計画書】

1. 「1.1.安全性検討事項」及び「2.医薬品安全性監視計画の概要」において「リポジストロフィー」を重要な特定されたリスクから「体脂肪の再分布/蓄積」にリスク名を変更し、重要な潜在的リスクへ移動。
2. 「1.1.安全性検討事項」における添付文書の記載項目の変更（軽微な変更）
3. 「1.医薬品リスク管理計画の概要」、「2.医薬品安全性監視計画の概要」及び「3.有効性に関する調査・試験の計画の概要」から、使用成績調査、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）を削除、「5.医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧」における使用成績調査、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）の実施状況及び報告書作成日を更新

変更理由：

【医薬品リスク管理計画書】

1. 「リポジストロフィー」は、他の抗ウイルス薬と共通する副作用として重要な特定されたリスクとして設定していたが、国外における評価及び検討の結果、本剤のリスクとして非常に低いことが確認され、本邦においても、本剤に特異的なリスクではないと考えられたため。また、「リポジストロフィー」という事象名を共通用語の「体脂肪の再分布/蓄積」に改めたため。
2. 添付文書を新記載要領に応じて変更したため。
3. 使用成績調査、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）が終了したため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

| 重要な特定されたリスク | |
|-------------|--|
| 腎毒性 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">• 非臨床試験より、ラット、イヌ又はサルにおいて血中クレアチニン、クロールの高値、尿糖又は尿蛋白、尿量の増加、尿細管上皮の巨大核、変性又は再生及び壊死、間質性腎炎等がみられており、腎臓は本剤の標的臓器であると考えられる。• HBV 感染患者を対象とした国内臨床試験では報告されていないが、国外臨床試験において、腎不全、ファンコニー症候群、その他の近位尿細管障害等重篤な腎機能障害が報告されている。• HIV-1 感染症適応を持つ同一成分の製剤も含め、国外の市販後の自発報告で、急性腎不全、腎尿細管壊死等重篤な腎機能障害が報告されている。 |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での腎毒性の発現率、重篤性及び転帰について詳細情報を収集し、危険因子等を分析する。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none">1. 添付文書の「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」「重大な副作用」の項への記載、「用法及び用量に関連する注意」の項への腎機能障害患者に対する投与間隔の調節の記載2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤投与における「腎毒性」に関する情報を医療機関に対し確実に情報提供し、注意喚起を行い、適正使用に関する理解を促すことで安全性の確保を図るため。</p> |

| | |
|--|--|
| 骨折、骨軟化症等の骨事象 | |
| <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 非臨床試験より、ラット及びサルにおいて血清又は尿中リンへの影響、骨代謝マーカーの変動、骨塩量又は骨密度の低下等がみられており、骨は本剤の標的臓器であると考えられる。 ● 本剤による腎尿細管上皮障害により、尿中ヘリン酸塩が喪失すると考えられている。また、リン酸塩の腸管吸収量減少による骨吸収の加速も関与して骨代謝異常となり、骨折がおこることが考えられる。 ● 国内臨床試験では報告されていないが、国外臨床試験において、骨減少症、骨粗鬆症等の骨事象の報告が認められている。 ● HIV-1 感染症適応を持つ同一成分の製剤も含め、国外の市販後の自発報告で、骨折、骨軟化症等が報告されている。 | |
| <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での骨折、骨軟化症等の骨事象の発現率、重篤性及び転帰について詳細情報を収集し、危険因子等を分析する。</p> | |
| <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「重要な基本的注意」「その他の副作用」の項への記載 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤投与における「骨折、骨軟化症等の骨事象」に関する情報を医療機関に対し確実に情報提供し、注意喚起を行い、適正使用に関する理解を促すことで安全性の確保を図るため。</p> | |
| 肝機能障害（投与中止後の肝炎悪化等） | |
| <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤投与中止後のウイルス再増殖により、肝炎が発現する可能性がある。 ● HBV 感染患者を対象とした国外臨床試験では、240 週までの投与期間中、本剤投与を中止した被験者 8.75%（7/80 例）で、投与中止 2～3 ヶ月後に肝炎悪化が認められた。 ● 経口抗ウイルス薬による治療中に、ウイルスの急激な減少と関連して、ALT の急激な上昇やその他肝機能に関連する臨床検査値異常変動を特徴とする肝炎フレアが発生する可能性がある。 | |
| <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> | |

| | |
|--------------------------------|---|
| | <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での肝機能障害（投与中止後の肝炎悪化等）の発現率、重篤性及び転帰について詳細情報を収集し、危険因子等を分析する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「警告」<u>「重要な基本的注意」</u>の項への記載 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤投与における「肝機能障害（投与中止後の肝炎悪化等）」に関する情報を医療機関に対し確実に情報提供し、注意喚起を行い、適正使用に関する理解を促すことで、安全性の確保を図るため。</p> |
| <p>膵炎</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBV 感染患者を対象とした国内臨床試験で、リパーゼの増加が認められた（2.10%、3/143 例）。また、国外臨床試験において、膵炎、急性膵炎の発現が認められた。 • HIV-1 感染症患者と比較して発現頻度は低いものの、国外の市販後の自発報告で、HBV 感染患者においても膵炎が報告されている。 <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での膵炎の発現率、重篤性及び転帰について詳細情報を収集し、危険因子等を分析する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「重大な副作用」の項への記載 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤投与における「膵炎」に関する情報を医療機関に対し確実に情報提供し、注意喚起を行い、適正使用に関する理解を促すことで安全性の確保を図るため。</p> |
| <p>乳酸アシドーシス及び脂肪変性を伴う重度の肝腫大</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> |

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤の持つ DNA ポリメラーゼ阻害作用により、乳酸アシドーシスが発現する可能性がある。 ● 本剤の国外臨床試験において、乳酸アシドーシスの発現が認められている。 ● HIV-1 感染症患者と比較して発現頻度は低いものの、国外の市販後の自発報告で、HBV 感染患者においても乳酸アシドーシスが報告されている。 |
| <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での乳酸アシドーシス及び脂肪変性を伴う重度の肝腫大の発現率、重篤性及び転帰について詳細情報を収集し、危険因子等を分析する。</p> |
| <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「重大な副作用」の項への記載 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤投与における「乳酸アシドーシス及び脂肪変性を伴う重度の肝腫大」に関する情報を医療機関に対し確実に情報提供し、注意喚起を行い、適正使用に関する理解を促すことで安全性の確保を図るため。</p> |

重要な潜在的リスク

体脂肪の再分布/蓄積

重要な特定されたリスクとした理由：

- HBV 感染患者を対象とした国内外臨床試験では認められていないが、HIV-1 感染症患者を対象とした国外臨床試験において体脂肪の再分布/蓄積が報告されている。
- HIV-1 感染症患者と比較して発現頻度は低いものの、国外の市販後の自発報告で、HBV 感染患者において体脂肪の再分布/蓄積が報告されている。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

使用実態下での体脂肪の再分布/蓄積の発現率、重篤性及び転帰について詳細情報を収集し、危険因子等を分析する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 添付文書の「その他の副作用」の項への記載

【選択理由】

本剤投与における「体脂肪の再分布/蓄積」に関する情報を医療機関に対し確実に情報提供し、注意喚起を行い、適正使用に関する理解を促すことで安全性の確保を図るため。

| 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 | |
| 重要な不足情報とした理由： | <p>非臨床試験より、腎臓は本剤の標的臓器であると考えられており、基礎疾患として腎機能障害がある患者、及び腎毒性を有する薬剤を併用している患者では、本剤の投与による腎毒性のリスクが高いことが認められているが、腎機能障害がある患者に対する本剤の使用経験が少ない。</p> |
| 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： | <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後には腎機能障害がある患者に投与されることが想定されることから、通常の医薬品安全性監視活動にて副作用発現状況を把握する。また、使用実態下での腎機能障害を有する患者における安全性について詳細情報を収集する。</p> |
| リスク最小化活動の内容及びその選択理由： | <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>1. 添付文書の「<u>用法及び用量に関連する注意</u>」「<u>重要な基本的注意</u>」「<u>特定の背景を有する患者に関する注意</u>」「<u>重大な副作用</u>」及び「<u>薬物動態</u>」の項への記載</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供を行い、医療関係者の腎機能障害を有する患者への適正な使用に関する理解を促す。</p> |
| 長期使用時の安全性 | |
| 重要な不足情報とした理由： | <ul style="list-style-type: none"> • 本剤に対する臨床的耐性は確認されていないが、本剤耐性ウイルスが出現した場合、ウイルス学的ブレークスルー（ウイルス量のリバウンド）をもたらすことにより B 型慢性肝疾患を悪化させるおそれがある。 • 国外の 240 週までの長期臨床試験では、他剤との交差耐性は認められていないものの、<i>in vitro</i> で HBV 逆転写酵素阻害薬との部分的な交差耐性が認められている。 |
| 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： | <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 製造販売後にウイルス学的ブレークスルー並びに他剤との交差耐性をもたらす可能性があることが想定されることから、通常の医薬品安全性監視活動にて副作用発現状況を把握する。 |

| | |
|------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> 使用実態下での長期使用時の安全性について詳細情報を収集する。 <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>1. 添付文書の「警告」「重要な基本的注意」の項への記載</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供を行い、医療関係者に長期使用時の安全性に関する注意を促す。</p> |
| 非代償性肝疾患患者における安全性 | |
| | <p>重要な不足情報とした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 国外において非代償性肝疾患患者を対象とした臨床試験が行われていることから、本剤が使用されることが想定されるが、国内において非代償性肝疾患患者に対する本剤の使用経験がない。 非代償性肝硬変は、食道胃静脈瘤出血や肝性脳症、腹水大量貯留等が見られる重篤な状態であり、軽微なきっかけで容易に肝不全に陥り致命的となりうる病態である。 非代償性肝硬変患者は、腎機能障害のリスクが高い集団である。 国外の臨床試験において有害事象発現頻度が90%を超えており、重篤な有害事象もおおよそ半数例で認められている。 |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後に非代償性肝疾患患者に使用されることが想定されることから、通常の医薬品安全性監視活動にて副作用発現状況を把握する。また、使用実態下での非代償性肝疾患患者における安全性について詳細情報を収集する。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <p>1. 添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項への記載</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供を行い、医療関係者に非代償性肝疾患患者における安全性に関する注意を促す。</p> |

1.2. 有効性に関する検討事項

| | |
|--------------|--|
| 薬剤耐性及び交差耐性 | |
| | <p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>本剤に対する臨床的耐性は確認されていないが、本剤耐性ウイルスが出現した場合、ウイルス学的ブレイクスルー（ウイルス量のリバウンド）をもたらすことにより B 型慢性肝疾患を悪化させるおそれがある。</p> <p>また、国外の 240 週までの長期臨床試験では、他剤との交差耐性は認められていないものの、<i>in vitro</i> で HBV 逆転写酵素阻害薬との部分的な交差耐性が認められていることから、薬剤耐性及び交差耐性に関する情報収集を行う。</p> |
| | 有効性に関する調査・試験の名称： <u>該当なし</u> |
| | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： <u>該当なし</u> |
| 使用実態下における有効性 | |
| | <p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>B 型慢性肝疾患患者を対象とした国内臨床試験の症例数が限られていることから、使用実態下における未治療患者、前治療効果不良等の既治療患者及び非代償性肝硬変患者等への有効性に関する情報収集を行う。</p> |
| | 有効性に関する調査・試験の名称： <u>該当なし</u> |
| | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： <u>該当なし</u> |

2. 医薬品安全性監視計画の概要

| |
|---|
| 通常の医薬品安全性監視活動 |
| 通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 (及び実行) |
| 追加の医薬品安全性監視活動 |
| 該当なし |

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

| |
|--|
| 通常のリスク最小化活動 |
| 通常のリスク最小化活動の概要： 1. 添付文書による情報提供 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 |
| 追加のリスク最小化活動 |
| 該当せず |

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動 | | | | |
|--|---|--------------------------|------|----------------------------|
| 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行） | | | | |
| 追加のリスク最小化活動 | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動の名称 | 節目となる症例数 ／目標症例数 | 節目となる予定 の時期 | 実施状況 | 報告書の作成 予定日 |
| 市販直後調査 | 該当せず | 販売開始から6 ヵ月後 | 終了 | 作成済（平成 27年1月19 日提出） |
| 使用成績調査 | 700例 | ・安全性定期報 告時 ・再審査申請時 | 終了 | 作成済（令和 2年4月21日 提出） |
| 製造販売後臨床試験 | 最大139例 （本剤の臨床試験 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） | 最終報告書作成 時 | 終了 | 作成済（平成 27年12月22 日提出） |

| | | | | |
|-------------------------------|---|--------------------------|----|---------------------------|
| 特定使用成績調査 (長期使用) | 300 例 (本剤の臨床試験 に参加し、臨床試 験終了後も本剤を 継続投与している 患者及び使用成績 調査からの移行患 者) | ・安全性定期報 告時 ・再審査申請時 | 終了 | 作成済 (令和 2年4月21日 提出) |
| 製造販売後臨床試 験 (他剤からの切 り替え) | 65 例 | 最終報告書作成 時 | 終了 | 作成済 (令和 2年4月21日 提出) |

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| 有効性に関する調査・試験の名称 | 節目となる症例数 ／目標症例数 | 節目となる予定 の時期 | 実施状況 | 報告書の作成 予定日 |
|----------------------|---|----------------------|------|----------------------------|
| 使用成績調査 | 700 例 | ・安全性定期報告時 ・再審査申請時 | 終了 | 作成済（令和 2年4月21日 提出） |
| 製造販売後臨床試験 | 最大 139 例 （本剤の臨床試験に参加し、臨床試験終了後も本剤を継続投与している患者） | 最終報告書作成時 | 終了 | 作成済（平成 27年12月22 日提出） |
| 特定使用成績調査 （長期使用） | 300 例 （本剤の臨床試験に参加し、臨床試験終了後も本剤を継続投与している患者及び使用成績調査からの移行患者） | ・安全性定期報告時 ・再審査申請時 | 終了 | 作成済（令和 2年4月21日 提出） |
| 製造販売後臨床試験（他剤からの切り替え） | 65 例 | 最終報告書作成時 | 終了 | 作成済（令和 2年4月21日 提出） |

5.3. リスク最小化計画の一覧

| |
|---------------------------------------|
| 通常のリスク最小化活動 |
| 1. 添付文書による情報提供 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 |
| 追加のリスク最小化活動 |
| 該当せず |