

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ます。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		平成30年3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	該当なし		腎機能障害を有する患者における安全性	7
骨折、骨軟化症等の骨事象	3			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	8
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	6				
リポジストロフィー	6				
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）	12
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	12
特定使用成績調査（長期使用）	13
製造販売後臨床試験（他剤からの切り替え）	14
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
使用成績調査	16
特定使用成績調査（長期使用）	16
製造販売後臨床試験（他剤からの切り替え）	16

↓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	17
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

平成 30 年 3 月 15 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 印

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 ヶ月	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		
備考			

変更の履歴

前回提出日

平成 29 年 6 月 12 日

変更内容の概要：

1. 事業所移転に伴い、住所及び連絡先を変更。
2. 代表取締役社長名を変更。
3. 「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」「5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の項について、製造販売後臨床試験（他剤からの切り替え）の実施状況を変更

変更理由：

1. 事業所移転に伴い、住所及び連絡先が変更になったため。
2. 代表取締役社長交代のため。
3. 製造販売後臨床試験（他剤からの切り替え）が計画中から実施中へ変更になったため。

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追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>1. 使用成績調査</p> <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。 <p>1. 添付文書の「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項への記載、「用法・用量に関連する使用上の注意」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</p> <p>2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</p> <ul style="list-style-type: none">追加のリスク最小化活動該当せず <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 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>1. 使用成績調査</p> <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。 <p>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</p> <p>2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 追加のリスク最小化活動 該当せず <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

	<p>アが発生する可能性がある。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】 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： 【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」「用法・用量に関連する使用上の注意」の項への記載</p> <p>2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</p> <ul style="list-style-type: none"> • 追加のリスク最小化活動 該当せず <p>【選択理由】 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>肺炎</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、肺炎、急性肺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肺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： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】 使用実態下での肺炎の発現率、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： 【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「重大な副作用」の項への記載</p> <p>2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 追加のリスク最小化活動 該当せず <p>【選択理由】</p> <p>本剤投与における「腭炎」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 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>1. 使用成績調査</p> <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。 <p>1. 添付文書の「重大な副作用」の項への記載</p> <p>2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 追加のリスク最小化活動 該当せず <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>
<p>リポジストロフィー</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リポジストロフィーが報告されてい

	<p>る。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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 感染患者においてリポジストロフィーが報告されている。 <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 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下でのリポジストロフィーの発現率、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。 <p>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</p> <p>2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 追加のリスク最小化活動 <p>該当せず</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤投与における「リポジストロフィー」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>重要な潜在的リスク</p>
	<p>該当なし</p>
	<p>重要な不足情報</p>
	<p>腎機能障害を有する患者における安全性</p> <p>重要な不足情報とした理由：</p> <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> <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 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>1. 使用成績調査</p> <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> <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「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」「重大な副作用」及び「薬物動態」の項への記載 <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>
<p>長期使用時の安全性</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <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。 <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 of 医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 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。 2. 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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「警告」「重要な基本的注意」の項への記載 <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>
<p>非代償性肝疾患患者における安全性</p>	

<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 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>1. 使用成績調査</p> <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「慎重投与」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>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>1. 特定使用成績調査（長期使用）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>1. 特定使用成績調査（長期使用）</p> <p>国内臨床試験（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する。更に、市販薬の処方開始時点で特定使用成績調査（長期使用）へ移行する。また、使用成績調査を完了した症例についても本特定使用成績調査へ移行できるようにし、薬剤耐性及び交差耐性に関する情報収集を目的として、安全性に関する評価を行うとともに有効性に関する情報も収集する。</p>
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>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>1. 使用成績調査</p> <p>2. 特定使用成績調査（長期使用）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>1. 使用成績調査</p> <p>使用実態下における有効性の検討を目的とし、安全性に関する評価を行うとともに有効性に関する情報も収集する。</p> <p>2. 特定使用成績調査（長期使用）</p> <p>国内臨床試験（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する。更に、市販薬の処方開始時点で特定使用成績調査（長期使用）へ移行する。また、使用成績調査を完了した症例についても本特定使用成績調査へ移行できるようにし、薬剤耐性及び交差耐性に関する情報収集を目的として、安全性に関する評価を行うとともに有効性に関する情報も収集</p>

	する。
--	-----

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	
使用成績調査	
	<p>【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、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</p> <p>【目的】 使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集、評価</p> <p>【実施計画案】 実施期間：調査期間は4年11ヵ月（登録期間は3年8ヵ月） 目標症例数：700例（登録） 実施方法：中央登録方式（本剤処方開始から14日以内）にて実施。観察期間は本剤処方開始後1年間（48週間） 重点調査事項：腎毒性</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none">● 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は限られていることから、実施可能性の観点と脱落症例を見込んだ上で、本使用成績調査の登録目標例数を700例として設定した。 また、各対象について、それぞれ以下のように登録目標例数を設定する。<ul style="list-style-type: none">・ 核酸アナログ製剤で既治療の患者；500例を目安に収集・ 核酸アナログ製剤で未治療の患者；200例を目安に収集なお、本剤のB型慢性肝疾患患者を対象とした国内臨床試験において認められた、本調査の重点調査事項である「腎毒性」に関連する有害事象（2.80% [4/143例]）を少なくとも1例、95%の信頼度で検出するためには107例が必要となることから、700例の使用成績調査において検討が可能であると考える。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none">● 安全性定期報告時 安全性情報について包括的な検討を行うため。● 再審査申請時 回収された全ての調査票の固定データより得られた集計解析結果に基づき、最終報告書を作成・提出する。

	<p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 腎毒性も含め、本剤の副作用としての発現割合、発現時期が明確になった場合には、添付文書や資材の改訂要否を検討する。 • 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 • 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
<p>特定使用成績調査（長期使用）</p>	
	<p>国内臨床試験（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、更に、市販薬の処方開始時点で特定使用成績調査（長期使用）へ移行する。また、使用成績調査を完了した症例についても、本特定使用成績調査へ移行できるようにする。</p> <p>【安全性検討事項】 長期使用時の安全性</p> <p>【目的】 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（ウイルス学的ブレイクスルー）及び安全性に関する情報収集、評価を行う。</p> <p>【実施計画案】 実施期間：調査期間は 4 年 11 ヶ月（登録期間は 4 年 8 ヶ月） 目標症例数：300 例 実施方法：観察期間は以下のとおりとする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 144 週間（国内臨床試験（LOC115409 及び LOC115912）の観察開始から最長 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 144 週間（使用成績調査の観察開始から最長 192 週間観察する） <p>【実施計画の根拠】 国内における B 型慢性肝疾患患者を対象とした長期投与時の耐性ウイルス出現状況（ウイルス学的ブレイクスルー）は検証されていない。そこで、国内臨床試験（LOC115409 及び LOC115912）又は本剤の使用成績調査に参加し、製造販売後臨床試験又は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して、最長で本剤の投与開始 240 週時までのウイルス学的ブレイクスルー及び安全性を検討する。な</p>

	<p>お、実施可能性の観点と脱落症例を見込んだ上で、本特定使用成績調査の登録目標例数を300例として設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 安全性定期報告時 <p>安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 再審査申請時 <p>回収された全ての調査票の固定データより得られた集計解析結果に基づき、最終報告書を作成・提出する。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> • ウイルス学的ブレイクスルーが検証された場合には、添付文書や資材の改訂要否を検討する。 • 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 • 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
<p>製造販売後臨床試験（他剤からの切り替え）</p>	
	<p>【目的】</p> <p>他剤（エンテカビル）から切り替えたときの安全性及び有効性に関する情報収集、評価</p> <p>【実施計画案】</p> <p>実施期間：2年5ヵ月（薬剤投与期間は2年間）</p> <p>目標症例数：65例</p> <p>試験デザイン：多施設共同、単群、オープンラベル試験</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>用法・用量は、テノゼット錠300mgの承認用法・用量に基づき設定した。目標症例数は、48週時にHBs抗原量がベースラインから0.25 Log₁₀ IU/ml 低下した被験者（レスポonder）の割合を20%、本剤へ切り替えない場合のレスポonderの割合を6%と仮定したとき、有意水準を両側5%とすると検出力が90%以上となるのに十分となる例数を設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>最終報告書作成時</p> <p>回収された全ての調査票の固定データより得られた集計解析結果に基づき、最終報告書を作成・提出する。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p>

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">● 本剤の副作用としての発現割合、発現時期が明確になった場合には、添付文書や資材の改訂要否を検討する。● 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 |
|---|

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の使用成績調査を参照。
特定使用成績調査（長期使用）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査（長期使用）を参照。
製造販売後臨床試験（他剤からの切り替え）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の製造販売後臨床試験（他剤からの切り替え）を参照。

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）				
追加の医薬品安全性監視活動				
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	実施中	再審査申請時
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	実施中	再審査申請時
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	実施中	最終報告書作 成時

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	実施中	再審査申請時
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	実施中	再審査申請時
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	実施中	最終報告書作成時

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