

抗ウイルス化学療法剤

規制区分:

劇薬、
処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋
により使用すること)

テノゼット錠300mg

Tenozet® Tablets

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩錠

貯 法: 乾燥剤を同封した気密容器、室温保存
開栓後は湿気を避けて保存すること
使用期限: 包装に表示

承認番号	22600AMX00562
薬価収載	2014年5月
販売開始	2014年5月
国際誕生	2001年10月



【警告】

本剤を含むB型肝炎に対する治療を終了した患者で、肝炎の重度の急性増悪が報告されている。そのため、B型肝炎に対する治療を終了する場合には、投与終了後少なくとも数ヵ月間は患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行うこと。経過に応じて、B型肝炎に対する再治療が必要となることもある。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

成分・含量	1錠中にテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩300mgを含有する。
添加物	部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、乳糖水和物、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン

2. 性状

本剤は白色のフィルムコーティング錠で識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表	裏	側面	質量
テノゼット錠300mg	GSK 300	 長径: 17.0mm 短径: 10.5mm		 厚さ: 5.3mm	693mg

【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

効能・効果に関連する使用上の注意

本剤投与開始に先立ち、HBV-DNA定量により、ウイルスの増殖を確認すること。

【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300mgを1日1回経口投与する。

※ 用法・用量に関連する使用上の注意

- 本剤は、投与中止により肝機能の悪化若しくは肝炎の重症化を起こすことがある。本内容を患者に説明し、患者が自己の判断で投与を中止しないように十分指導すること(「警告」の項参照)。
- 本剤の投与開始時期、投与期間、併用薬、他の抗ウイルス剤に対する耐性がみられた患者への使用等については、国内外のガイドライン等を参考にすること。

- 本剤の有効成分であるテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤と併用しないこと。またテノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含む製剤についても併用しないこと。
- 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するので、腎機能の低下に応じて次の投与方法を目安とする(外国人による薬物動態試験成績による)。

クレアチニンクリアランス	投与方法
50mL/min以上	300mgを1日1回
30~49mL/min	300mgを2日に1回
10~29mL/min	300mgを3~4日に1回
血液透析患者	300mgを7日に1回 ^(注) 又は累積約12時間の透析終了後に300mgを投与

注) 血液透析実施後。なお、クレアチニンクリアランスが10mL/min未満で、透析を行っていない患者における薬物動態は検討されていない。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 腎機能障害のある患者[高い血中濃度が持続するおそれがある(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照)。]
 - 非代償性肝硬変患者[国内における使用経験がない。]
- 重要な基本的注意
 - 本剤によるB型慢性肝疾患の治療は、投与中のみでなく投与終了後も十分な経過観察が必要であり、経過に応じて適切な処置が必要なため、B型慢性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで使用すること。
 - 本剤の投与に際しては、クレアチニンクリアランスを測定するなど、腎機能障害の有無に注意すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者には血清リンの検査も実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)。
 - HIV/HBV重複感染患者では、薬剤耐性HIVが出現する可能性があるため、本剤のみの投与は避けること。また、本剤を投与する前にHIV感染の有無を確認すること。
 - テノホビルジソプロキシルフマル酸塩製剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を長期間行った患者において、骨粗鬆症が発現し、股関節領域等の骨折を起こした症例が報告されている。長期投与時には定期的に骨密度検査を行うなど骨密度減少に注意し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、海外臨床試験において、本剤の96週間投与により、腰椎と大腿骨の骨密度の低下が認められている。主な骨密度の低下は、腰椎では投与開始後24週時にかけて、大腿骨では投与開始後72週時にかけて発現した。
 - 体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

※3. 相互作用

テノホビル ジシプロキシル及びテノホビルはいずれもチトクロームP450の基質ではない。

また、テノホビルは、糸球体濾過と尿細管への能動輸送により腎排泄される(「薬物動態」の項参照)。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
逆転写酵素阻害剤 ジダノシン	肺炎、乳酸アシドーシス等のジダノシンによる副作用を増強するおそれがあるので、ジダノシンの減量を考慮すること。	機序不明だが、ジダノシンのAUC及びCmaxが上昇する。
HIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル硫酸塩	アタザナビルの治療効果が減弱するおそれがあるので、本剤とアタザナビル硫酸塩を併用する場合には、本剤とアタザナビル300mgをリトナビル100mgとともに投与することが望ましい。また、本剤による副作用を増強するおそれがある。	機序不明だが、アタザナビルのAUCが25%、Cmaxが21%、Cminが40%低下し、テノホビルのAUCが24%、Cmaxが14%、Cminが22%上昇する。
HIVプロテアーゼ阻害剤 ロピナビル/リトナビル	本剤による副作用を増強するおそれがある。	機序不明だが、テノホビルのAUCが32%、Cminが51%上昇する。
抗ウイルス学療法剤 アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 抗サイトメガロウイルス学療法剤 ガンシクロビル バルガンシクロビル塩酸塩等	これらの薬剤又は本剤による副作用を増強するおそれがある。	尿細管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合、排泄経路の競合により、排泄が遅延し、これらの薬剤又は本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
レジパスビル/ソホスブビル配合剤	本剤とレジパスビル/ソホスブビル配合剤との併用により、テノホビルの血漿中濃度が上昇する(「薬物動態」の項参照)。	作用機序は不明であるが、本剤が基質となるP-gp及びBCRPに対するレジパスビルの阻害作用が関与すると考えられる。

4. 副作用

国内臨床試験(投与期間48週間)において、総症例143例中33例(23.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、肝機能検査値異常(AST、ALT及びγ-GTP増加等)7例(4.9%)、クレアチニン増加4例(2.8%)、アミラーゼ増加、リパーゼ増加及び悪心各3例(2.1%)、腹痛2例(1.4%)であった(承認時)。

(1) 重大な副作用

- 腎不全等の重度の腎機能障害(頻度不明^{注1)}): 腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行う等観察を十分に行い、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。
- 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)(頻度不明^{注1)}): 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 肺炎(頻度不明^{注1)}): 肺炎があらわれることがあるので、血中アミラーゼ、リパーゼ、血中トリグリセリド等の検査値の上昇がみられ、肺炎と診断された場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
消化器	悪心、腹痛		下痢 ^{注2)} 、嘔吐 ^{注2)} 、鼓腸 ^{注2)}
腎臓			蛋白尿、多尿
肝臓			肝炎
過敏症			アレルギー反応(血管浮腫)
代謝			低カリウム血症、低リン酸血症、後天性リポジストロフィー
筋骨格			骨軟化症(骨痛、骨折)、ミオパチー
臨床検査	肝機能検査値異常(AST、ALT及びγ-GTP増加等)、クレアチニン増加、アミラーゼ増加、リパーゼ増加		
その他		発疹	浮動性めまい ^{注2)} 、呼吸困難、無力症

注1) 海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) HIV患者を対象とした海外臨床試験のみで認められている副作用。

5. 高齢者への投与

本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。本剤は、主として腎臓から排泄されるが、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。テノホビルはサルにおいて胎盤を通過することが認められているが、胎児組織への蓄積は認められていない。また、ラット及びウサギの胚・胎児発生に悪影響は認められなかった。]
- 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[テノホビルのヒト乳汁への移行が報告されている¹⁾。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(国内における使用経験がない)。

8. 過量投与

本剤を過量投与した症例は報告されておらず、過量投与時に特有の徴候や症状は不明である。過量投与時には、本剤の副作用(「副作用」の項参照)について十分に観察を行い、必要に応じ対症療法を行うこと。本剤は血液透析により一部除去される(「薬物動態」の項参照)。腹膜透析によるテノホビル除去については、検討されていない。

9. その他の注意

- マウスを用いたがん原性試験(2年間)において、臨床用量における全身曝露量(日本人健康成人男性)の23倍で雌に肝細胞腺腫が高頻度に発現したとの報告がある。
- In vitro 遺伝毒性試験では、細菌を用いる復帰突然変異試験の一菌株で不確か(equivocal)、マウスリンフォーマTK試験及び不定期DNA合成試験でそれぞれ陽性及び弱陽性を示したが、in vivo マウス小核試験では陰性であった。

【薬物動態】

<日本人における成績>²⁾

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、本剤の活性成分であるテノホビルの血清中濃度は1.2±0.5時間後に最高値に達し、Cmax及びAUCはそれぞれ212±43ng/mL及び2197±516ng・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、投与後48時間までのテノホビルの尿中排泄率は24±4%であり、腎クリアランス (CLr)は287±64mL/minであった。

<外国人における成績>

1. 吸収

健康成人に本剤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それぞれ1.0±0.4時間後に最高値に達し、Cmax及びAUCは、それぞれ296±90ng/mL及び2287±685ng・hr/mLであった。空腹時に本剤を投与したときの経口バイオアベイラビリティは25%であった。HIV感染患者に本剤300mgを1日1回食後反復投与したときのCmaxは326±119ng/mLであった。

テノホビルの薬物動態は、本剤の投与量が75～600mgの範囲において用量に比例し、また、反復投与による影響を受けなかった。

2. 食事の影響

健康被験者に本剤300mgを軽食とともに経口投与したときの血清中テノホビルの全身曝露量は空腹時投与と同程度であったものの、健康被験者に本剤300mgを高脂肪食(食事内容：1055kcal、脂肪54%)摂取後に単回経口投与したときの血清中テノホビルのAUC_(0-∞)は空腹時に比べて約40%、Cmaxは約14%上昇した。

3. 分布

テノホビル1.0mg/kg及び3.0mg/kgを静脈内投与後の定常状態での分布容積は、それぞれ1.3±0.6L/kg及び1.2±0.4L/kgであった。テノホビルのヒト血漿及び血清蛋白結合率 (*in vitro*) は、0.01～25μg/mLのテノホビル濃度範囲においてそれぞれ0.7%未満及び7.2%未満であった。

4. 代謝

*In vitro*試験から、テノホビル ジソプロキシル及びテノホビルはいずれもチトクロームP450の基質ではないことが示されている。

5. 排泄

テノホビルを静脈内投与した場合は、投与量の70～80%が未変化体として尿中に排泄された。テノホビルは、糸球体濾過と尿管への能動輸送により腎排泄される。

6. 腎機能低下者における薬物動態

腎機能低下者を対象に、本剤300mgを単回投与した場合、クレアチニンクリアランス (CLcr)が50mL/min未満の患者あるいは透析を必要とする末期腎不全患者において、テノホビルのCmax及びAUCが上昇した(表-1)。

表-1 腎機能低下を有する患者に本剤300mgを単回経口投与した後の血清中テノホビルの薬物動態パラメータ

CLcr (mL/min)	例数	Cmax (ng/mL)	AUC _(0-∞) (ng・hr/mL)	CL/F (mL/min)	CLr (mL/min)
>80	3	335.5±31.8	2184.5±257.4	1043.7±115.4	243.5±33.3
50～80	10	330.4±61.0	3063.8±927.0	807.7±279.2	168.6±27.5
30～49	8	372.1±156.1	6008.5±2504.7	444.4±209.8	100.6±27.5
<30 (12～28) ^{注1)}	11	601.6±185.3	15984.7±7223.0	177.0±97.1	43.0±31.2
末期腎不全患者 (透析前)	9	1061±252.8	44900.8±12956.8 ^{注2)}	—	—
末期腎不全患者 (透析後)	8	904.5±326.3	15768.1±5366.3 ^{注2)}	—	—

Mean ± SD

注1) CLcrが10mL/min未満で、透析を行っていない患者における薬物動態は検討されていない。

注2) AUC_(0-∞)

なお、血液透析による除去率は54%で、本剤300mg単回投与時には4時間の血液透析により投与量の約10%が除去された。

※7. 薬物相互作用

*In vitro*試験において、*in vivo*において認められる濃度よりもはるかに高濃度(約300倍)において、テノホビルはヒトチトクロームP450分子種(CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9、CYP2E1又はCYP1A1/2)を阻害しなかったが、テノホビル ジソプロキシルはCYP1A1/2をわずかに(6%)阻害した。

また、テノホビル ジソプロキシルはPgp及びBCRPの、テノホビルはOAT1、OAT3及びMRPの基質であり、テノホビル ジソプロキシルはMRP、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2及びMATE1を、テノホビルはPgp、MRP、BCRP、OAT3、OCT2及びMATE1を介した輸送を阻害しないと考えられた。

臨床薬物相互作用試験結果を表-2及び表-3に示す。

表-2 併用薬投与時のテノホビルの薬物動態パラメータ

併用薬剤	用法・用量		例数	テノホビルの薬物動態のパラメータの最小二乗平均値の比[90%信頼区間]；影響なし=1.00		
	併用薬	本剤		Cmax	AUC	Cmin
ジダノシン	400mg 単回	ジダノシン投与2時間後300mg 1日1回	26	0.98 [0.93, 1.04]	1.02 [0.98, 1.05]	0.96 [0.90, 1.01]
	400mg 単回	300mg 1日1回	26	1.03 [0.97, 1.09]	1.05 [1.00, 1.09]	1.05 [0.98, 1.12]
アバカビル	300mg 単回	300mg 単回	8	0.92 [0.76, 1.12]	1.04 [0.86, 1.26]	—
ロピナビル/リトナビル配合剤	400/100mg 1日2回	300mg 1日1回	27	1.15 [1.07, 1.22]	1.32 [1.25, 1.38]	1.51 [1.37, 1.66]
サキナビル/リトナビル	1000/100mg 1日2回	300mg 1日1回	35	1.15 [1.07, 1.22]	1.14 [1.09, 1.19]	1.23 [1.16, 1.30]
ネルフィナビル	1250mg 1日2回	300mg 1日1回	29	0.98 [0.91, 1.05]	1.01 [0.95, 1.07]	1.09 [1.02, 1.17]
ラミブジン	150mg 1日2回	300mg 1日1回	15	1.02 [0.96, 1.09]	0.96 [0.85, 1.08]	—
インジナビル	800mg 1日3回	300mg 1日1回	13	1.14 [0.97, 1.33]	1.07 [0.95, 1.19]	—
エファビレンツ	600mg 1日1回	300mg 1日1回	29	1.07 [0.94, 1.22]	0.99 [0.92, 1.06]	—
レジバスピル/ソホスビル配合剤	90/400mg 1日1回	300mg ^{a)} 1日1回	15	1.79 [1.56, 2.04]	1.98 [1.77, 2.23]	2.63 [2.37, 2.97]
	90/400mg 1日1回	300mg ^{b)} 1日1回	14	1.32 [1.25, 1.39]	1.40 [1.31, 1.50]	1.91 [1.74, 2.10]
	90/400mg 1日1回	300mg ^{c)} 1日1回	24	1.47 [1.37, 1.58]	1.35 [1.29, 1.42]	1.47 [1.38, 1.57]
	90/400mg 1日1回	300mg ^{d)} 1日1回	23	1.64 [1.54, 1.74]	1.50 [1.42, 1.59]	1.59 [1.49, 1.70]

a) エファビレンツ/エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシル fumarate 塩配合錠600/200/300mgを投与

b) エムトリシタビン/リルビリン/テノホビル ジソプロキシル fumarate 塩配合錠200/25/300mgを投与

c) アタザナビルカプセル300mg、リトナビル錠100mg及びエムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシル fumarate 塩配合錠200/300mgを投与

d) ダルナビル錠800mg、リトナビル錠100mg及びエムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシル fumarate 塩配合錠200/300mgを投与

表-3 本剤投与時の併用薬剤の薬物動態パラメータ

併用薬剤	用法・用量		例数	併用薬の薬物動態のパラメータの最小二乗平均値の比[90%信頼区間]；影響なし=1.00		
	併用薬	本剤		Cmax	AUC	Cmin
ジダノシン	400mg 単回	ジダノシン投与2時間後300mg 1日1回	26	1.48 [1.25, 1.76]	1.48 [1.31, 1.67]	1.09 [0.79, 1.52]
	400mg 単回	300mg 1日1回	26	1.64 [1.41, 1.89]	1.60 [1.44, 1.79]	1.10 [0.77, 1.58]
アバカビル	300mg 単回	300mg 単回	8	1.12 [0.99, 1.26]	1.11 [1.04, 1.19]	—

併用薬 剤	用法・用量		例 数	併用薬の薬物動態のパラメータの 最小二乗平均値の比[90%信頼区 間]；影響なし=1.00		
	併用薬	本剤		Cmax	AUC	Cmin
ロピナビル/リトナビル配合剤 ^{a)}	400/100mg 1日2回	300mg 1日1回	24	1.03 [0.97, 1.10]	1.03 [0.96, 1.11]	1.11 [0.98, 1.25]
				1.04 [0.93, 1.16]	1.04 [0.97, 1.10]	1.10 [0.99, 1.22]
ノルゲステメート/エチニルエストラジオール配合剤 ^{b)}	0.035/0.25mg 1日1回	300mg 1日1回	20	0.95 [0.73, 1.24]	0.96 [0.69, 1.34]	—
				0.94 [0.88, 1.00]	0.60 [0.48, 0.74]	—
				0.94 [0.88, 1.00]	0.96 [0.91, 1.01]	—
リバビリン	600mg 単回	300mg 単回	22	0.95 [0.89, 1.01]	1.12 [1.06, 1.17]	—
サキナビル/リトナビル ^{c)}	1000/100mg 1日2回	300mg 1日1回	32	1.22 [1.06, 1.41]	1.29 [1.12, 1.48]	1.47 [1.23, 1.76]
				1.10 [0.95, 1.28]	1.11 [1.00, 1.22]	1.23 [1.03, 1.46]
ネルフィナビル ^{d)}	1250mg 1日2回	300mg 1日1回	29	0.92 [0.85, 0.99]	0.93 [0.85, 1.02]	1.01 [0.85, 1.19]
				0.92 [0.84, 1.00]	0.93 [0.83, 1.05]	0.98 [0.84, 1.15]
ラミブジン	150mg 1日2回	300mg 1日1回	15	0.76 [0.66, 0.88]	0.97 [0.82, 1.15]	—
インジナビル	800mg 1日3回	300mg 1日1回	12	0.88 [0.70, 1.12]	0.95 [0.82, 1.10]	—
エファビレンツ	600mg 1日1回	300mg 1日1回	30	0.96 [0.91, 1.02]	0.96 [0.93, 1.00]	—
レジバスピル/ソホスビル配合剤 ^{e)}	90/400mg 1日1回	300mg ^{f)} 1日1回	14	0.66 [0.59, 0.75]	0.66 [0.59, 0.75]	0.66 [0.57, 0.76]
				1.03 [0.87, 1.23]	0.94 [0.81, 1.10]	—
				0.86 [0.76, 0.96]	0.90 [0.83, 0.97]	1.07 [1.02, 1.13]
	90/400mg 1日1回	300mg ^{g)} 1日1回	15	1.01 [0.95, 1.07]	1.08 [1.02, 1.15]	1.16 [1.08, 1.25]
				1.05 [0.93, 1.20]	1.10 [1.01, 1.21]	—
				1.06 [1.01, 1.11]	1.15 [1.11, 1.19]	1.18 [1.13, 1.23]
	90/400mg 1日1回	300mg ^{h)} 1日1回	24	1.68 [1.54, 1.84]	1.96 [1.74, 2.21]	2.18 [1.91, 2.50]
				1.01 [0.88, 1.15]	1.11 [1.02, 1.21]	—
				1.17 [1.12, 1.23]	1.31 [1.25, 1.36]	1.42 [1.34, 1.49]
	90/400mg 1日1回	300mg ⁱ⁾ 1日1回	23	1.11 [0.99, 1.24]	1.12 [1.00, 1.25]	1.17 [1.04, 1.31]
				0.63 [0.52, 0.75]	0.73 [0.65, 0.82]	—
				1.10 [1.04, 1.16]	1.20 [1.16, 1.24]	1.26 [1.20, 1.32]

- a) 上段：ロピナビル、下段：リトナビル
b) 上段：ノルゲステメート、中段：ジアセチルノルゲステメート
下段：エチニルエストラジオール
c) 上段：サキナビル、下段：リトナビル
d) 上段：ネルフィナビル、下段：M8[ネルフィナビル活性代謝物]
e) 上段：レジバスピル、中段：ソホスビル、下段：GS-331007[ソホスビル活性代謝物]
f) エファビレンツ/エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠600/200/300mgを投与
g) エムトリシタビン/リビビリン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠200/25/300mgを投与
h) アタザナビルカプセル300mg、リトナビル錠100mg及びエムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠200/300mgを投与
i) ダルナビル錠800mg、リトナビル錠100mg及びエムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠200/300mgを投与

【臨床成績】

1. 核酸アナログ製剤未治療の代償性B型慢性肝炎患者

核酸アナログ製剤未治療の代償性B型慢性肝炎患者に対し、本剤300mgを1日1回投与した国内1試験(LOC115409試験、48週時)及び海外2試験(GS-US-174-0102及び0103試験、48週時)におけるウイルス学的、生化学的及び血清学的効果を表-4に示す。

表-4 核酸アナログ製剤未治療の代償性B型慢性肝炎患者に対する本剤300mg 1日1回投与時のウイルス学的、生化学的及び血清学的効果

	国内臨床試験 LOC115409	海外臨床試験 GS-US-174-0102****	海外臨床試験 GS-US-174-0103****
評価時点	48週時(109例)	48週時(250例)	48週時(176例)
投与前HBe抗原 陽性及び陰性	陽性及び陰性	陰性	陽性
投与前平均HBV-DNA 値±標準偏差 (log ₁₀ copies/mL)	7.00±1.498 (109例)	6.86±1.308 (250例)	8.64±1.076 (176例)
HBV-DNAの投与前 値からの平均変化 量±標準偏差 (log ₁₀ copies/mL)	-4.86±1.353 (109例)	-4.57±1.347 (241例)	-6.17±1.067 (160例)
HBV-DNA陰性化率*	77% (84/109)	91.2% (228/250)	68.8% (121/176)
ALT正常化率**	75% (62/83)	76.3% (180/236)	68.0% (115/169)
セロコンバージョ ン率***	9% (4/43)	—	20.9% (32/153)

- * 国内試験：2.1 log₁₀ copies/mL(コバスタqMan HBV「オート」v2.0の定量下限)未満、海外試験：169 copies/mL(Roche COBAS TaqMan HBV Testの定量下限)未満
** * 投与前にALT値が基準範囲上限を超えていた患者のみ対象
*** * HBe抗原の消失かつHBe抗体の出現
**** * GS-US-174-0102及び0103試験では、ラミブジン又はエムトリシタビン前治療例をそれぞれ17.2%、4.5%含む

LOC115409試験では、二重盲検下で本剤300mg又はエンテカビル0.5mgを24週時まで投与し、引き続き非盲検下でそれぞれ48週時まで投与した。本剤投与の24週時におけるHBV-DNAの投与前値からの平均変化量(標準偏差)は-4.57(1.122)log₁₀ copies/mLであり、HBV-DNA陰性化率は54%(59/109)、ALT正常化率は70%(58/83)、HBe抗原/抗体セロコンバージョンは認められなかった(0/43)。なお、48週時までにHBs抗原の消失は認められなかったが、48週時のHBs抗原の投与前値からの平均変化量(標準偏差)は-0.208(0.4625)log₁₀ IU/mLであった。

主に未治療患者を対象とした海外臨床試験(GS-US-174-0102及び0103試験)では、二重盲検下で本剤又はアデホビルを48週間投与した後、非盲検下で全例に本剤を192週間投与した。GS-US-174-0102試験では、240週時におけるHBV-DNAの投与前値からの平均変化量(標準偏差)は-4.65(1.294)log₁₀ copies/mLであり、HBV-DNA陰性化率は98.6%(291/295)、ALT正常化率は85.2%(236/277)であった。GS-US-174-0103試験では、240週時におけるHBV-DNAの投与前値からの平均変化量(標準偏差)は-6.30(1.141)log₁₀ copies/mLであり、HBV-DNA陰性化率は96.6%(169/175)、ALT正常化率は73.4%(124/169)、HBe抗原/抗体セロコンバージョン率は40.2%(66/164)であった。さらに、HBs抗原の消失及びセロコンバージョンがそれぞれ23例及び18例に認められ、それらのカプラン・マイヤー推定に基づく割合は10.8%及び8.9%であった。

また、GS-US-174-0102及び0103試験の肝生検結果において、投与前に肝硬変(Ishak線維化スコアが5以上)であった患者の73.4%(69/94)が240週時に肝硬変の病期ステージから回復(Ishak線維化スコアが4以下に改善)した。

なお、GS-US-174-0102及び0103試験において、本剤に対する耐性ウイルスの出現は240週時点で認められていない。

2. 核酸アナログ製剤既治療の代償性B型慢性肝炎患者

核酸アナログ製剤既治療の代償性B型慢性肝炎患者に対し、本剤300mgを1日1回投与した国内1試験(LOC115912試験、48週時)及び海外2試験(GS-US-174-0106及び0121試験、それぞれ48週時及び96週時)におけるウイルス学的、生化学的及び血清学的効果を表-5に示す。

LOC115912試験はラミブジン/アデホビル、エンテカビル、エンテカビル/アデホビルに効果不良の患者を対象とし、前治療薬がラミブジン/アデホビルの患者にはラミブジンと本剤を、エンテカビル又はエンテカビル/アデホビルの患者にはエンテカビルと本剤を併用投与した。GS-US-174-0106試験はアデホビル投与中に持続的なウイルス増殖を認めた患者、0121試験はラミブジン耐性を有する患者を対象とし、本剤を単独投与した。

表-5 核酸アナログ製剤既治療の代償性B型慢性肝炎患者に対する本剤300mg 1日1回投与時のウイルス学的、生化学的及び血清学的効果

	国内臨床試験 LOC115912	海外臨床試験 GS-US-174-0106	海外臨床試験 GS-US-174-0121
評価時点	48週時(34例)	48週時(53例)	96週時(141例)
投与前HBe抗原	陽性及び陰性	陽性及び陰性	陽性及び陰性
投与前平均HBV-DNA 値±標準偏差 (log ₁₀ copies/mL)	5.57±1.739 (34例)	6.06±1.430 (53例)	6.40±1.826 (141例)
HBV-DNAの投与前 値からの平均変化 量±標準偏差 (log ₁₀ copies/mL)	-3.26±1.586 (34例)	-3.58±1.290 (52例)	-4.16±1.785 (132例)
HBV-DNA陰性化率*	62% (21/34)	75.5% (40/53)	85.8% (121/141)
ALT正常化率**	53% (8/15)	40.7% (11/27)	62.0% (49/79)
セロコンバージョン率***	0% (0/28)	5.3% (2/38)	10.8% (7/65)

*国内試験：2.1 log₁₀ copies/mL(コバスタQ TaqMan HBV「オート」v2.0の定量下限)未満、海外試験：169 copies/mL(Roche COBAS TaqMan HBV Testの定量下限)未満

**投与前にALT値が基準範囲上限を超えていた患者のみ対象

***HBe抗原の消失かつHBe抗体の出現

LOC115912試験では、24週時におけるHBV-DNAの投与前値からの平均変化量(標準偏差)は-3.09(1.432) log₁₀ copies/mLであり、HBV-DNA陰性化率は59%(20/34)、ALT正常化率は60%(9/15)であった。48週時までにHBs抗原の消失は認められなかったが、48週時のHBs抗原の投与前値からの平均変化量(標準偏差)は-0.313(0.3402) log₁₀ IU/mLであった。なお、48週時におけるHBV-DNAの投与前値からの平均変化量(標準偏差)は、前治療がラミブジン/アデホビルでは-2.88(1.357) log₁₀ copies/mL、エンテカビルでは-4.33(2.079) log₁₀ copies/mL、エンテカビル/アデホビルでは-2.66(0.505) log₁₀ copies/mLであり、48週時におけるHBV-DNA陰性化率は、前治療がラミブジン/アデホビルでは69%(9/13)、エンテカビルでは40%(4/10)、エンテカビル/アデホビルでは73%(8/11)であった。

GS-US-174-0106試験では、168週時におけるHBV-DNAの投与前値からの平均変化量(標準偏差)は-3.79(1.305) log₁₀ copies/mLであり、HBV-DNA陰性化率は80.4%(41/51)、ALT正常化率は68.0%(17/25)であった。さらに、HBe抗原/抗体セロコンバージョンは13.5%(5/37)に認められた。

なお、アデホビル効果不良患者(GS-US-174-0106試験)及びラミブジン耐性患者(GS-US-174-0121試験)においても、それぞれ168週時、96週時点で、本剤に対する耐性ウイルスの出現は認められていない。

3. 非代償性B型慢性肝炎患者

非代償性B型慢性肝炎患者に対する本剤の臨床効果は海外臨床試験(GS-US-174-0108試験)で評価された。48週時のHBV-DNA陰性化率(169 copies/mL未満)は62.8%(27/43)、ALT正常化率は48.0%(12/25)であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

本剤は体内でジエステルの加水分解によりテノホビルに代謝され、さらに細胞内でテノホビル二リン酸に代謝される³⁾。テノホビル二リン酸は天然基質であるデオキシアデノシン5'-三リン酸と競合的に働きHBV-DNAポリメラーゼを阻害し、DNAに取り込まれた後は、チェンターミネーターとしてHBV-DNA複製を阻害する²⁾。テノホビル二リン酸は、哺乳類DNAポリメラーゼα、β及びミトコンドリアのDNAポリメラーゼγに対して弱い阻害作用を示す。

2. 抗ウイルス活性

テノホビルはHepG2 2.2.15細胞が発現するHBVに対して、0.14~1.5μMのIC₅₀で抗HBV活性を示した。一方、ヒト細胞に対する細胞傷害作用のCC₅₀は100μM超であった。また、*in vitro*でHBV-DNAポリメラーゼ阻害薬のエンテカビル、ラミブジン及びtelbivudine(国内未発売)、ならびにHIV-1逆転写酵素阻害薬エムトリシタピンによる抗HBV活性に対して、相加作用を示し拮抗作用は認められなかった。

3. 耐性

海外臨床試験(GS-US-174-0102、0103、0106、0108及び0121試験)において、毎年の最終検査時(又は治療中止時)にウイルス血症(HBV-DNA ≥ 400 copies/mL)を示した患者のHBVのテノホビル感受性を検討した結果、最長240週間、本剤に耐性を示す特異的な遺伝子変異は認められていない。

4. 交叉耐性

(1) *In vitro*試験

*In vitro*でのテノホビル感受性は、ラミブジン及びtelbivudine耐性変異(rtV173L、rtL180M及びrtM204I/V) HBVで野生型の0.7~3.4倍低下しており、そのうち2重変異(rtL180M+rtM204I/V) HBVでは3.4倍低下していた。エンテカビル耐性変異(rtL180M、rtT184G、rtS202G/I、rtM204V及びrtM250V) HBVでは野生型の0.6~6.9倍低下しており、アデホビル耐性変異(rtA181V及びrtN236T) HBVでは2.9~10倍低下していた。また、本剤の治療中での発現が知られているrtA181T変異HBVのテノホビル感受性は野生型の0.9~1.5倍の低下であった。

(2) *In vivo*試験(臨床試験成績)

国内臨床試験(LOC115912試験)において、投与開始時に核酸アナログ製剤に対する既知の耐性関連変異HBVを認めるB型慢性肝炎患者29例[アデホビル耐性関連変異(rtA181T/V、rtN236T又はrtA181T/V+rtN236T)：1例、ラミブジン耐性関連変異(rtM204I/V±rtL180M)：5例、ラミブジン及びアデホビル耐性関連変異：1例、エンテカビル耐性関連変異(rtT184I/L/F/M、rtS202I/G又はrtM250V/L)：20例、ラミブジン、アデホビル及びエンテカビル耐性関連変異：2例]が、最長48週間のラミブジン又はエンテカビルと本剤の併用投与を受けた。その結果、48週時までに持続的なHBV-DNAの陰性化(2.1 log₁₀ copies/mL未満)を指標とするウイルス学的効果が得られた患者は、ラミブジン耐性関連変異HBVを認める5例中4例、エンテカビル耐性関連変異HBVを認める20例中12例、ならびにラミブジン、アデホビル及びエンテカビル耐性関連変異HBVを認める2例中2例であった。なお、アデホビル耐性関連変異HBVを認める1例、ラミブジン及びアデホビル耐性関連変異HBVを認める1例では、48週時までにHBV-DNAの陰性化は認められなかった。

海外臨床試験(GS-US-174-0102、0103、0106、0108及び0121試験)では、投与開始時に既知の耐性関連変異HBVを認めるB型慢性肝炎患者152例[アデホビル耐性関連変異(rtA181S/T/V、rtN236T又はrtA181S/T/V+rtN236T)：14例、ラミブジン耐性関連変異(rtM204I/V)：135例、アデホビル及びラミブジン耐性関連変異：3例]が本剤の投与を受けた。最長240週間の本剤の治療において、アデホビル耐性関連変異HBVを認める14例中11例、ラミブジン耐性関連変異HBVを認める135例中124例、ならびにアデホビル及びラミブジン耐性関連変異HBVを認める3例中2例で、持続的なHBV-DNAの陰性化(400copies/mL未満)を指標とするウイルス学的効果が得られた。なお、アデホビル耐性関連変異であるrtA181S/T/V及びrtN236Tの両変異HBVを認める5例中3例では、HBV-DNAの陰性化は認められなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩

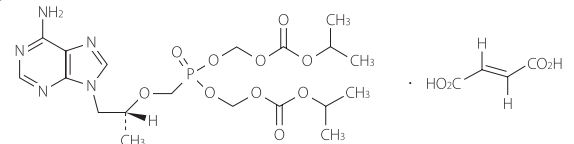
(Tenofovir Disoproxil Fumarate)

化学名：Bis(isopropoxycarbonyloxymethyl) {[(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-methylethoxy] methyl} phosphonate monofumarate

分子式：C₁₉H₃₀N₅O₁₀P・C₄H₄O₄

分子量：635.51

構造式：



性状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末であり、メタノール、エタノールにやや溶けやすく、アセトン、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けない。

融点：112~119℃

分配係数：1.25(1-オクタノール/pH6.5のリン酸塩緩衝液)

【包装】

テノゼット錠300mg：30錠(瓶)

【主要文献】

- 1) Benaboud S, et al. : Antimicrob Agents Chemother, **55**, 1315-1317 (2011)
- 2) 中道昇 : 新薬と臨牀, **54**(8), 941-948 (2005)
- 3) Perry CM, et al. : Drugs, **69**, 2245-2256 (2009)

※※【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9:00~17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

※※**グラクソ・スミスクライン株式会社**
東京都港区赤坂1-8-1
<http://jp.gsk.com>

®登録商標