再審査報告書

令和元年 11 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アイセントレス錠 400 mg
有 効 成 分 名	ラルテグラビルカリウム
申 請 者 名	MSD 株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	HIV 感染症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはラルテグラビルとして 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。なお、投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。
承 認 年 月 日	平成 20 年 6 月 24 日
再 審 査 期 間	10 年
承 認 条 件 *	<ol style="list-style-type: none">1. 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。2. 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。3. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした市販後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること。
備 考	*国内における薬物動態試験については、平成 21 年 3 月 27 日に製造販売後臨床試験総括報告書を提出したことから、承認条件 1 及び 2 について、一部文言が改訂された（平成 21 年 9 月 8 日付け事務連絡）。

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、承認条件に関しては、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、いずれも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

アイセントレス錠 400 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2 に示す特定使用成績調査、及び表 3 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤に関し以下の事項等を把握するとともに、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験の必要性の有無を検討する。 (1) 未知の副作用（特に重要な副作用について） (2) 医薬品の使用実態下における副作用の発生状況の把握 (3) 安全性、有効性等に影響を与えと考えられる要因
調査方法	全例調査方式 HIV 感染症治療薬製造・販売会社が共同で実施する製造販売後調査（以下、「HRD 共同調査」）の対象施設において HRD 共同調査の規定に従い本剤を処方された全症例を対象とする全例調査
重点調査項目	本剤投与後に発現する有害事象
対象患者	本剤が投与される HIV 感染症患者
実施期間	平成 20 年 7 月～平成 29 年 3 月
目標症例数	HRD 共同調査に参加している特定施設において HRD 共同調査の規定に従い本剤を処方された全症例
観察期間	1 年間
実施施設数	33 施設
収集症例数	1,430 例
安全性解析対象症例数	1,420 例
有効性解析対象症例数	1,055 例

表 2 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（妊産婦に対する調査）	
目的	本剤の妊産婦に対する安全性等の適正使用情報の検出又は確認を行うと共に出生児への影響の有無を確認すること。
調査方法	使用成績調査において本剤が妊産婦へ投与されたことが確認された場合に、調査協力可能な施設に対して調査を依頼するレトロスペクティブ調査。
対象患者	本剤が妊産婦に使用され、出産、中絶等の経過を観察できた患者
実施期間	平成 20 年 7 月～平成 30 年 6 月
目標症例数	本剤を投与され、調査協力を得られた妊産婦全症例
観察期間	1 年間
実施施設数	7 施設
収集症例数	17 例
安全性解析対象症例数	17 例

表 3 製造販売後臨床試験の概要

日本人健康男性被験者を対象とした本剤の安全性、忍容性及び薬物動態評価を目的とした単回経口投与、オープン試験	
目的	日本人健康男性を対象に本剤を単回経口投与し、本剤の安全性及び忍容性を評価する。本剤を単回経口投与した際の血漿中薬物動態データを得る。

試験デザイン	単回経口投与、オープン試験
対象	日本人健康男性
実施期間	平成 20 年 9 月～10 月
用法・用量	本剤 400 mg 錠を 1 錠（単回）
観察期間	本剤投与後 14 日まで
予定症例数	12 例
評価項目	薬物動態； 血漿中ラルテグラビル濃度及び薬物動態パラメータ（AUC _{0-∞} 、C _{max} 、C _{12hr} 、T _{max} 、t _{1/2} ） 安全性； 身体所見、バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）、臨床検査（血液一般検査、血液生化学検査、尿検査）、12 誘導心電図、有害事象（臨床症状・臨床検査値）
投与症例数	12 例
安全性解析対象症例数	12 例
薬物動態解析対象症例数	12 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

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

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 1,420 例のうち、260 例に 415 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 5 件以上）は表 4 のとおりであった。本調査と承認時までの外国臨床試験とでは対象とする患者背景、観察期間等が異なるので直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現割合は 18.3%（260/1,420 例）、承認時までの外国臨床試験における副作用発現割合は 50.7%（257/507 例）（抗 HIV 治療経験を有する患者を対象とした試験の併合解析）及び 44.1%（124/281 例）（抗 HIV 治療未経験患者を対象とした試験）であり、本調査での副作用発現割合はこれらの試験より高くなかった。

表 4 使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
免疫系障害	8	(0.6)
免疫再構築炎症反応症候群	8	(0.6)
代謝および栄養障害	61	(4.3)
糖尿病	6	(0.4)
高コレステロール血症	5	(0.4)
高トリグリセリド血症	11	(0.8)
高尿酸血症	12	(0.8)
脂質異常症	9	(0.6)
高脂血症	15	(1.1)
精神障害	15	(1.1)
不眠症	7	(0.5)

神経系障害	13	(0.9)
頭痛	5	(0.4)
血管障害	10	(0.7)
高血圧	8	(0.6)
肝胆道系障害	42	(3.0)
肝機能異常	21	(1.5)
脂肪肝	5	(0.4)
肝障害	12	(0.8)
腎および尿路障害	20	(1.4)
腎機能障害	10	(0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	14	(1.0)
死亡	5	(0.4)
臨床検査	65	(4.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(0.4)
血中クレアチニン増加	10	(0.7)
血中トリグリセリド増加	6	(0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	(0.4)
腎機能検査異常	5	(0.4)

MedDRA/J version 21.0

本剤長期使用時の副作用発現状況について、本剤投与開始からの期間が「90日未満」、「90日以上180日未満」、「180日以上270日未満」、「270日以上365日未満」及び「1年以上2年未満」における副作用発現割合はそれぞれ6.6% (93/1,419例)、2.1% (28/1,345例)、1.8% (23/1,297例)、1.4% (17/1,239例) 及び4.1% (49/1,186例) であり、比較的投与初期に発現が多かった。2年以降も投与期間に伴って発現割合が高くなる傾向はなく、遅発する特徴的な副作用もみられなかったことから、新たな安全対策は必要ないと考える。

4.1.2. 重点調査項目

安全性解析対象1,420例のうち、596例に1,444件の有害事象が発現し、発現割合は42.0% (596/1,420例) であった。主な有害事象は器官別大分類で「感染症および寄生虫症」(発現割合: 10.4% (147/1,420例)) 及び「代謝および栄養障害」(発現割合: 10.1% (143/1,420例))、基本語別では肝機能異常 (3.0%)、高血圧 (2.8%)、腎機能障害 (2.6%) 及び糖尿病 (2.0%) であった。いずれの事象についても、多くは本剤との関連性が否定されており、また特徴的な有害事象が高頻度に発現する傾向もなかった。

4.2. 特定使用成績調査

本調査で収集された17例の妊産婦のうち、4例に6件(帝王切開¹⁾2件、貧血、子宮出血、肝障害及び倦怠感各1件)の副作用が認められた。出生児16例のうち、6例に10件(貧血4件、鉄欠乏性貧血、新生児呼吸窮迫症候群、悪心、嘔吐、低出生体重児及び頭蓋骨骨折各1件)の副作用が認められた。貧血については、母親側の要因等も考えられ、本剤との関連は明確ではない。

本調査で収集した以上の情報から、特段の問題点は認められないと考えた。

¹⁾ 17例のうち、帝王切開は16例であるが(残り1例は人工流産)、当時の社内評価の規定により、2例のみ帝王切開を副作用と取り扱っている。

4.3. 製造販売後臨床試験

本剤（試験薬）が投与された12例のうち、4例に有害事象が認められ、その内訳は、頭痛2件、背部痛及び第一度房室ブロック 各1件であったが、いずれも軽度で一過性の事象で、無処置で回復した。また、臨床検査値等に臨床的に問題になる変動はなく、特段の問題は認められなかった。

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68例82件、予測できない重篤な副作用は91例111件、予測できない非重篤な副作用は161例193件であった。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3件以上収集された副作用は表5のとおりであった。高尿酸血症及び血中尿酸増加については、17件中10件は本剤継続中に軽快又は回復しており、残りの7件のうち3件は腎関連疾患の合併症の影響が考えられたことから、対応は不要と考えた。血中クレアチニン増加については、10件中9件はエムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩又はラミブジン・アバカビル硫酸塩を併用している症例で発現しており、併用薬の影響が考えられた。その他の副作用についても、他の要因の影響が疑われる報告や情報不足な報告が多く、本剤との関連が強く疑われる副作用は集積していないことから、現時点で新たな対応は行わないが、今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

表5 「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	234	304	91	111	161	193
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）	15	15	13	13	2	2
カボジ肉腫	4	4	4	4	0	0
代謝および栄養障害	25	25	3	3	22	22
高尿酸血症	12	12	0	0	12	12
高アルカリホスファターゼ血症	3	3	0	0	3	3
1型糖尿病	3	3	2	2	1	1
神経系障害	16	19	7	9	10	10
感覚鈍麻	3	3	1	1	2	2
血管障害	11	11	1	1	10	10
高血圧	9	9	1	1	8	8
胃腸障害	19	21	6	7	13	14
嚥下障害	6	6	0	0	6	6
筋骨格系および結合組織障害	12	13	3	3	9	10
筋力低下	3	3	0	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	20	21	8	8	13	13
死亡	5	5	5	5	0	0
薬剤耐性	4	4	1	1	3	3
臨床検査	58	65	3	4	56	61
血中コリンエステラーゼ増加	3	3	0	0	3	3
血中クレアチニン増加	10	10	0	0	10	10

血中尿酸増加	5	5	0	0	5	5
C-反応性蛋白増加	3	3	1	1	2	2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6	6	1	1	5	5
尿中蛋白陽性	3	3	0	0	3	3
血中アルカリホスファターゼ増加	3	3	0	0	3	3
残留薬剤存在	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version 21.0

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

HIV 感染症に対する治療経験の有無ごとに、HIV-1 RNA 量（平均値±標準偏差）の推移を示した（表 6）。本剤投与開始時点において、治療経験のある症例では治療経験のない症例（以下、「ナイーブ症例」と比べて HIV-1 RNA 量が低い傾向にあったが、本剤投与開始後、いずれも HIV-1 RNA 量の平均値は速やかに減少し、本剤投与開始 3 カ月後以降では 1.3～1.7 log コピー/mL で維持されていた。HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、投与後 3 カ月後に全体の約 80% になり、その後も 80～90% 程度の長期的なウイルス学的効果を示した。承認時までの海外臨床試験と本調査では患者背景や併用薬の投与状況等が異なることから直接的な比較は困難であるが、海外臨床試験 3 試験において得られている HIV-RNA 量が 50 copies/mL 未満を達成した患者の割合は 60～90% であり、本調査結果に特段の問題はないと考えた。

表 6 HIV-1 RNA 量の推移

本剤投与後 月数	治療経験 無		治療経験 有	
	例数	HIV-1 RNA 量 (log コピー/mL)	例数	HIV-1 RNA 量 (log コピー/mL)
開始時	594	4.8±0.9	456	2.4±1.5
1 カ月	218	2.1±0.8	103	1.9±0.9
3 カ月	376	1.7±0.6	278	1.6±0.5
6 カ月	409	1.5±0.3	326	1.6±0.4
12 カ月	470	1.5±0.4	347	1.5±0.5
24 カ月	428	1.4±0.3	313	1.4±0.5
36 カ月	350	1.3±0.2	256	1.4±0.3
48 カ月	272	1.3±0.1	202	1.4±0.4
60 カ月	150	1.3±0.1	143	1.4±0.3
72 カ月	83	1.3±0.1	86	1.4±0.5
84 カ月	27	1.3±0.1	50	1.3±0.2
96 カ月	1	1.3	22	1.4±0.7

また、HIV 感染症に対する治療経験の有無ごとの、CD4 陽性リンパ球数（平均値±標準偏差）

の推移は表 7 のとおりであった。本剤投与開始時点において、治療経験のある症例ではナイーブ症例と比べて CD4 陽性リンパ球数が高い傾向にあった。本剤投与開始後、いずれの症例でも CD4 陽性リンパ球数は増加し、本剤投与開始 36 カ月後以降は平均値 500/ μ L を維持していた。

表 7 CD4 陽性リンパ球数の推移

本剤投与後 月数	治療経験 無		治療経験 有	
	例数	CD4 陽性リンパ球数 (μ L)	例数	CD4 陽性リンパ球数 (μ L)
開始時	594	215.5 $\pm$ 158.8	455	414.3 $\pm$ 337.5
1 カ月	218	318.3 $\pm$ 185.2	100	382.2 $\pm$ 253.0
3 カ月	376	352.6 $\pm$ 202.6	276	427.5 $\pm$ 255.9
6 カ月	408	375.6 $\pm$ 188.3	326	462.0 $\pm$ 253.7
12 カ月	471	434.1 $\pm$ 211.3	345	481.7 $\pm$ 253.2
24 カ月	429	495.9 $\pm$ 210.5	312	502.3 $\pm$ 244.6
36 カ月	352	525.7 $\pm$ 221.5	256	515.8 $\pm$ 222.8
48 カ月	273	557.0 $\pm$ 235.7	201	560.4 $\pm$ 266.3
60 カ月	152	577.0 $\pm$ 243.1	142	545.2 $\pm$ 248.4
72 カ月	83	588.6 $\pm$ 285.1	85	563.3 $\pm$ 296.4
84 カ月	27	662.7 $\pm$ 323.8	49	608.7 $\pm$ 294.6
96 カ月	1	796.0	22	631.0 $\pm$ 213.1

5.2. 製造販売後臨床試験

血漿中薬物濃度を測定した健康成人男性 12 例における、本剤を空腹時単回投与したときのラルテグラビルの薬物動態パラメータは表 8 に示したとおりであった。本剤投与後、ラルテグラビルは速やかに吸収され（最高血漿中濃度到達時間は 3.0 時間）、2 相性で消失する薬物動態が確認された。

表 8 ラルテグラビルの薬物動態パラメータ

AUC _{0-∞} * (μ M $\cdot$ hr)	C _{max} ** (μ M)	C _{12hr} ** (nM)	T _{max} *** (hr)	t _{1/2α} (hr)	t _{1/2β} (hr)
11.7	3.1	137.5	3.0	1.0	7.3

AUC_{0- ∞} ：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、

C_{12hr}：投与 12 時間後の血漿中濃度、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：半減期

*：幾何平均、**：中央値、t_{1/2}は調和平均

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。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した研究報告はなく、外国の措置報告は 2 件であった（表 9）。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9 措置報告の概要

措置報告	① 米国添付文書に、精神障害に関する記載が追記されたとの報告（平成 21 年 3 月） ② 本剤を用いた海外臨床試験で、本剤を含む試験薬の容器の欠陥があったとの報告（平成 22 年 6 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、承認条件 1 については、本剤を投与される患者に対してインフォームドコンセントが徹底されるよう、医療機関へ患者向け資材の使用を徹底するよう要請するとともに、使用成績調査の実施要綱で「十分な説明を行い治療に対する同意を得ていること」を規定して行ったこと、承認条件 2 については、海外で実施された臨床試験の報告書を平成 30 年 1 月に提出したこと、承認条件 3 については、可能な限り本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、収集した情報を定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出したことがそれぞれ説明され、機構は、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、いずれも満たされたものと判断した。

以上