

再審査報告書

令和 2 年 7 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	シーエルセントリ錠 150 mg
有 効 成 分 名	マラビロク
申 請 者 名	ヴィーブヘルスケア株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	CCR5 指向性 HIV-1 感染症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはマラビロクとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、投与に際しては必ず他の抗 HIV 薬を併用し、併用薬に応じて適宜増減すること。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。
承 認 年 月 日	平成 20 年 12 月 25 日
再 審 査 期 間	10 年
承 認 条 件 *	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製造販売後調査を実施し、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	* 承認条件に基づき実施された日本人健康成人男性を対象とした薬物動態試験は、海外で実施され、平成 22 年 7 月 22 日に試験総括報告書が提出されたことから、承認条件 1 及び 2 について、一部文言が改訂された（平成 22 年 12 月 3 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

シーエルセントリ錠 150 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及び表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	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こと。 (1) 未知の副作用 (2) 使用実態下における副作用発生状況 (3) 安全性、有効性等に影響を与えと考えられる要因 (4) 重点調査項目 免疫能への影響 ^{*1} 、肝機能への影響 ^{*2} 、心血管系への影響 ^{*3}
調査方法	中央登録方式 HIV 感染症治療薬の製造販売会社が共通の調査票を用い、HIV 感染症治療の経験豊富な医師が在籍し、かつ HIV 感染症患者数の多い施設に限定して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	免疫能への影響 ^{*1} 、肝機能への影響 ^{*2} 、心血管系への影響 ^{*3}
対象患者	特定の施設において本剤が投与された全患者 ^{*4}
実施期間	平成 21 年 4 月～平成 30 年 12 月
目標症例数	特定の施設において本剤が投与された全症例
観察期間	投与開始日から患者の死亡・転院等の理由により投薬が中止されるまで
実施施設数	29 施設
収集症例数	68 例
安全性解析対象症例数	68 例
有効性解析対象症例数	63 例
備考	^{*1} 本剤は CCR5 ケモカイン受容体を阻害するという作用機序から免疫能（感染症、悪性腫瘍等の発症）に影響を与える可能性が懸念されていることから、感染症及び悪性腫瘍等の有害事象の発現に注目して検討を行う。 ^{*2} 肝機能検査値の異常及び MedDRA の器官別大分類で肝胆道系障害に該当する有害事象を中心に、その発現に注目して検討を行う。 ^{*3} MedDRA の器官別大分類で心臓障害に該当する有害事象を中心に、その発現に注目して検討を行う。 ^{*4} 承認 8 年目の年度（平成 29 年 3 月 31 日）までに登録された症例を対象とした。

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ともに、出生児への影響の有無を確認すること。
調査方法	本剤が使用された妊産婦症例及びその児について、出産前後の経過をレトロスペクティブに調査した。
対象患者	妊産婦に使用され出産、流産、中絶等の経過を観察できた症例
実施期間	平成 22 年 9 月～平成 30 年 12 月
目標症例数	本剤が投与され、調査協力の得られた妊産婦全症例
観察期間	設定せず。 妊産婦については、妊娠前後及びその経過について調査した。

	出生児については、可能な限り生後 1 年間の安全性について追跡調査を実施した。
実施施設数	1 施設
収集症例数	1 例
安全性解析対象症例数	1 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 68 例のうち、16 例に 21 件の副作用が認められた（表 3）。本調査における副作用発現割合は 23.5%（16/68 例）であり、承認時までの海外臨床試験（第Ⅲ相臨床試験 2 試験）における副作用発現割合（50.0%（213/426 例））と比べて高くなかった。

表 3 使用成績調査における副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
代謝および栄養障害	5	(7.4)
脱水	1	(1.5)
高カリウム血症	1	(1.5)
高トリグリセリド血症	1	(1.5)
脂質異常症	1	(1.5)
高脂血症	1	(1.5)
精神障害	1	(1.5)
抑うつ症状	1	(1.5)
神経系障害	1	(1.5)
脳出血	1	(1.5)
胃腸障害	3	(4.4)
口内乾燥	1	(1.5)
悪心	1	(1.5)
嘔吐	1	(1.5)
軟便	1	(1.5)
肝胆道系障害	2	(2.9)
脂肪肝	1	(1.5)
肝障害	1	(1.5)
皮膚および皮下組織障害	1	(1.5)
薬疹	1	(1.5)
腎および尿路障害	3	(4.4)
腎尿管障害	1	(1.5)
腎機能障害	2	(2.9)
腎前性腎不全	1	(1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.5)
倦怠感	1	(1.5)

臨床検査	1	(1.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	1	(1.5)
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.5)
骨折	1	(1.5)

MedDRA/J version 21.0

初発副作用が発現するまでの本剤投与期間について検討したところ、本剤投与開始から「180 日以内」、「181～365 日」、「366～730 日」及び「731 日以降」における副作用発現割合はそれぞれ 8.8% (6/68 例)、1.7% (1/60 例)、7.7% (4/52 例) 及び 8.6% (3/35 例) であった（副作用発現日が不明の 3 例 4 件を除く）。本調査において副作用を発現した症例が少ないことから、一定の傾向は見出すことはできなかった。

4.1.2 重点調査項目

本調査において、免疫機能への影響により発現したと思われる副作用（悪性腫瘍、感染症、自己免疫疾患、遅延型過敏反応（DTH））及び心血管系への影響により発現したと思われる副作用は認められなかった。肝機能への影響に関して、器官別大分類「肝胆道系障害」の副作用としてγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝障害及び脂肪肝が各 1 例 1 件報告されたが、いずれも非重篤であり、併用されていた抗 HIV 薬や飲酒の影響である可能性も考えられた。

4.2. 特定使用成績調査

収集された妊産婦は 1 例で、帝王切開にて出産した。妊産婦及び新生児に副作用は認められなかった。

4.3. 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 15 例 20 件、予測できない重篤な副作用は 11 例 13 件、予測できない非重篤な副作用は 19 例 31 件であった。なお、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 2 件以上収集された副作用は表 4 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例の報告は集積していないことから、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

表 4 「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	29	44	11	13	19	31
一般・全身障害および投与部位の状態	10	11	2	2	8	9
倦怠感	4	4	0	0	4	4
死亡	2	2	2	2	0	0
皮膚および皮下組織障害	5	5	0	0	5	5
色素沈着障害	2	2	0	0	2	2
蕁麻疹	2	2	0	0	2	2

MedDRA/J version 21.1

5. 有効性

使用成績調査における本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性解析対象 63 例のうち、本剤投与前後の CD4 陽性リンパ球数及び HIV-RNA コピー数が確認できた 40 例における、CD4 陽性リンパ球数及び HIV-RNA コピー数の推移は、表 5 のとおりであった。対象例数は少ないものの、CD4 陽性リンパ球数は本剤投与後から増加傾向を示し、HIV-RNA コピー数は投与開始 3 カ月後から減少していた。

表 5 CD4 陽性リンパ球数及び HIV-RNA コピー数の推移

	CD4 陽性リンパ球数		HIV-RNA コピー数	
	例数	測定値 (/mm ³)	例数	測定値 (log ₁₀ コピー/mL)
本剤投与開始時	40	302.1±241.4	40	3.1±1.7
本剤投与 3 カ月	23	309.7±220.2	23	1.8±1.0
本剤投与 6 カ月	17	319.2±201.2	17	1.6±0.6
本剤投与 12 カ月	10	384.0±228.7	10	1.9±0.8
本剤投与 24 カ月	7	427.3±282.6	7	1.5±0.4
本剤投与 36 カ月	4	500.5±175.3	4	1.4±0.2

測定値：平均値±標準偏差、HIV-RNA コピー数の検出限界値は、調査開始から平成 22 年は 39、平成 23 年以降（施設により異なる）は 19 に読替えを行った。

本剤投与 12 カ月後における HIV-RNA コピー数の本剤投与開始時からの変化量は、他の HIV 薬による治療歴のある患者（5 例）で $-0.26 \log_{10}$ コピー/mL、治療歴のない患者（5 例）で $-3.23 \log_{10}$ コピー/mL であった。一方、承認時までの外国臨床試験（第Ⅲ相臨床試験 2 試験）では、他の HIV 薬による治療歴のある CCR5 指向性 HIV-1 感染患者 426 例の本剤投与 48 週後における本剤投与開始時からの変化量は $-1.84 \log_{10}$ コピー/mL であった。海外臨床試験と本調査では、対象患者や症例数等も異なることから直接比較はできないものの、本調査においても HIV-RNA コピー数の減少は示されており、本調査結果に特段の問題はないと考える。

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。

また、再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した研究報告はなく、外国の措置報告は 6 件であった（表 6）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可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 6 措置報告の概要

措置報告	① 本剤の企業中核データシート及び米国添付文書の改訂（3 件） ② 米国食品医薬品局（以下、「FDA」）の Enforcement Report の、回収された製品に本剤が含まれていたとの報告（平成 21 年 6 月） ③ FDA から米国ファイザー社へ、副作用報告の不備等について Warning Letter が発出されたとの報告（平成 22 年 6 月） ④ 欧州医薬品庁のファーマコビジランス・リスク評価委員会（PRAC）が、本剤を含む抗レトロウイルス薬の欧州製品概要の改訂を勧告（平成 30 年 8 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、本剤の使用成績調査の実施要綱で、副作用の内容等について十分な説明を行い、治療に対する同意を得て本剤を使用す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、安全性定期報告にて定期的に提出したこと、承認条件 3 については、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