

再審査報告書

令和 5 年 4 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	エジュラント錠 25 mg
有 効 成 分 名	リルピビリン塩酸塩
申 請 者 名	ヤンセンファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	HIV-1 感染症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはリルピビリンとして 1 回 25 mg を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。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 24 年 5 月 18 日
再 審 査 期 間	10 年
承 認 条 件 ※	<p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>
備 考	<p>※ 承認時に付与された承認条件（1'）「本剤については、我が国において薬物動態試験が実施されることから、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。」及び（2'）「我が国における薬物動態試験については、進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。」また、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も、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。」については、薬物動態試験に係る報告書が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件の一部を満たしたものと判断され、承認条件の薬物動態試験の実施に係る記載が削除された（平成 26 年 6 月 26 日付け事務連絡）。また、平成 30 年 8 月 3 日及び令和 3 年 9 月 21 日に、海外の試験成績報告書 計 11 報が提出されている。</p>

提出された資料から、本品目について、カテゴリ 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

エジュラント錠 25 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 に示す一般使用成績調査、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 一般使用成績調査の概要

一般使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性の把握
重点調査項目	精神・神経系の有害事象及び QT 間隔延長を含む心臓障害に関連する有害事象
調査方法	中央登録方式 (全例調査方式)
対象患者	本剤が投与された患者
実施期間	平成 24 年 7 月から令和 4 年 3 月
目標症例数	全例調査のため設定していない。なお、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した。
観察期間	すべての登録症例について、本剤による治療を継続している間、規定の情報収集を行う。
実施施設数	25 施設
収集症例数	221 例
安全性解析対象症例数	221 例
有効性解析対象症例数	221 例
備考	* 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

表 2 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査 (妊産婦対象調査)	
目的	使用実態下で、妊娠中に本剤が投与された症例における有害事象の発生状況等、安全性に影響を与える要因、出生児への影響等に関する情報を収集・検討する
調査方法	HRD 共同調査に参加することで、可能な限り多くの症例を収集
対象患者	妊娠中に本剤が投与された患者
実施期間	平成 24 年 7 月から令和 4 年 5 月
目標症例数	妊娠中の本剤投与情報を入手した場合に調査を実施するため、目標症例数は設定していない。
観察期間	妊産婦調査については、妊娠を確認後に情報収集を行い、出生児追跡調査については、出生後 12 カ月の経過観察後に情報収集を行う。
実施施設数	0 施設
収集症例数	0 例 (実施期間中に、妊産婦への投与例はなかった。)
安全性解析対象症例数	0 例
有効性解析対象症例数	0 例
備考	

表 3 製造販売後臨床試験の概要

日本人健康成人男性を対象とした薬物動態試験	
目的	日本人健康成人男性に本剤を食後に単回経口投与したときの血漿中リルピビリンの薬物動態を検討するとともに、本剤の安全性についても評価する。
試験デザイン	単施設、非盲検、単回経口投与試験
対象患者	日本人健康成人男性
実施期間	平成 25 年 2 月～3 月
用法・用量	本剤 25 mg を食後に単回経口投与する。
観察期間	スクリーニング期、入院期、及び事後検査を含めて最長 45 日間。ただし、必要に応じて追跡検査を実施した際には試験期間が延長となる場合がある。
予定症例数	8 例
評価項目	薬物動態評価： 薬物動態パラメータ（最高血漿中濃度（ C_{max} ）、最高血漿中濃度到達時間（ t_{max} ）、血漿中濃度－時間曲線下面積（ AUC_{∞} ）、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）等） 安全性評価： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、診察及び標準 12 誘導心電図
投与症例数	8 例
安全性解析対象症例数	8 例
備考	

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. 一般使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 20.8%（46/221 例）、副作用発現件数は 72 件であり、主な副作用（MedDRA 基本語別で 2 例以上）の発現状況は表 4 のとおりであった。承認時までの海外第 III 相試験（TMC278-TiDP6-C209 試験及び TMC278-TiDP6-C215 試験、以下、「C209 試験」及び「C215 試験」¹⁾）の 96 週時における副作用発現割合は、それぞれ 43.4%（150/346 例）及び 52.9%（180/340 例）であり、本調査結果はこれらを上回ることなく、また、副作用の種類及び個々の副作用の発現割合に著しい違いはなかったことから、新たな対応は不要と考えた。

¹⁾ C209 試験及び C215 試験：両試験とも、抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染患者（HIV-RNA 量 5,000 copies/ml 以上）を対象とした 96 週間の無作為化二重盲検実薬対照比較試験（対照薬はエファビレンツで、背景治療はヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤のアバカビル硫酸塩/ラミブジン、ジドブジン/ラミブジン又はテノホビルジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタピン）

表4 一般使用成績調査における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数（発現割合%）	
感染症および寄生虫症	3	(1.4)
足部白癬	2	(0.9)
代謝および栄養障害	10	(4.5)
高尿酸血症	4	(1.8)
脂質異常症	2	(0.9)
精神障害	6	(2.7)
異常な夢	3	(1.4)
不眠症	2	(0.9)
血管障害	2	(0.9)
高血圧	2	(0.9)
肝胆道系障害	10	(4.5)
肝機能異常	5	(2.3)
肝障害	4	(1.8)
皮膚および皮下組織障害	3	(1.4)
発疹	2	(0.9)
臨床検査	11	(5.0)
血中クレアチニン増加	5	(2.3)
骨密度減少	3	(1.4)

MedDRA/J version 24.1

4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目とした精神・神経系の有害事象は17例に、QT間隔延長を含む心臓障害に関連する有害事象は5例に認められた。そのうち副作用は異常な夢1.4% (3/221例)、不眠症0.9% (2/221例)、睡眠障害、抑うつ症状、神経過敏、動悸及び心室性期外収縮各0.5% (1/221例)が認められ、いずれも非重篤であった。以上、重点調査項目についても、安全性上の懸念は認められなかったことから、新たな対応は不要と判断した。

4.2. 特定使用成績調査

再審査期間終了日までに妊産婦への投与例は収集されなかったため、本調査の目的とした妊産婦における本剤による有害事象の発生状況等、安全性に影響を与える要因、出生児への影響等に関して検討できなかった。再審査終了後も、引き続き、自発報告にて妊産婦への本剤投与に関する情報を収集することとした。

4.3. 製造販売後臨床試験

安全性解析対象8例において副作用及び有害事象の発現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、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は6例7件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は22例34件、未知の非重篤な副作用は68例91件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA基本語別で総数3件以上の副作用の発現状況は表5のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、本剤以外の要因、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例等であり、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められて

いないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集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	83	125	22	34	68	91
感染症および寄生虫症	5	7	2	2	3	5
足部白癬	3	3	1	1	2	2
代謝および栄養障害	15	18	4	4	13	14
高尿酸血症	4	4	1	1	3	3
精神障害	12	12	0	0	12	12
神経症	4	4	0	0	4	4
精神症状	5	5	0	0	5	5
胃腸障害	10	10	0	0	10	10
胃腸障害	3	3	0	0	3	3
肝胆道系障害	17	17	7	7	10	10
肝機能異常	5	5	2	2	3	3
肝障害	11	11	4	4	7	7
一般・全身障害および投与部位の状態	6	6	2	2	4	4
薬剤耐性	3	3	1	1	2	2
臨床検査	17	20	3	3	15	17
血中クレアチニン増加	6	6	1	1	5	5
グリコヘモグロビン増加	3	3	1	1	2	2
骨密度減少	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version 25.0

*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

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. 一般使用成績調査

有効性解析対象症例 221 例において、本剤投与後の CD4 陽性リンパ球数及び HIV-RNA コピー数の推移は表 6 及び表 7 のとおりであった。承認時までの海外第 III 相試験（C209 試験及び C215 試験）における有効性は 48 週時の HIV-RNA コピー数が 50 copies/mL 未満の患者割合で評価されており、それぞれ 82.9%（287/346 例）及び 85.6%（291/340 例）であった。承認時までの結果と比較するため、本調査における 48 週時の HIV-RNA コピー数が 50 copies/mL 未満の患者割合を別途解析したところ、95.7%（44/46 例）であった。患者背景等が異なるため、直接比較は困難なもの、本調査における HIV-RNA コピー数が 50 copies/mL 未満の患者割合は承認時の結果を下回るものではなかった。

表 6 CD4 陽性リンパ球数の推移

	HIV 感染症治療歴なし		HIV 感染症治療歴あり	
	症例数	平均値±標準偏差 (/mm ³)	症例数	平均値±標準偏差 (/mm ³)
投与開始時	16	397±210	96	479±201
12 カ月後	4	718±485	42	569±225
24 カ月後	4	443±102	41	547±236
36 カ月後	3	452±86	23	604±290
48 カ月後	1	—*	16	632±364

* 症例数が 1 例のため、表示していない。

表 7 HIV-RNA コピー数の推移

	HIV 感染症治療歴なし		HIV 感染症治療歴あり	
	症例数	平均値±標準偏差 ^{※1} (Log copies/mL)	症例数	平均値±標準偏差 ^{※1} (Log copies/mL)
投与開始時	16	3.8±0.9	96	1.5±0.8
12 カ月後	4	1.3±0.0	42	1.4±0.5
24 カ月後	4	1.3±0.0	41	1.3±0.1
36 カ月後	3	1.3±0.0	23	1.3±0.1
48 カ月後	1	— ^{※2}	16	1.3±0.0

^{※1} 本集計では、HIV-RNA コピー数の 20 未満については便宜上一律 19 とし、対数変換後に平均値±標準偏差を算出した。

^{※2} 症例数が 1 例のため、表示していない。

5.2. 製造販売後臨床試験

血漿中薬物濃度を測定した 8 例における、本剤 25 mg を単回経口投与したときの血漿中リルピビリンの薬物動態パラメータは表 8 に示したとおりであった。

表 8 リルピビリンの薬物動態パラメータ

	C _{max} ^{※1} (ng/mL)	t _{max} ^{※2} (h)	AUC _∞ ^{※1} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^{※1} (h)
リルピビリン	144.3±49.7	5.0 [2.0, 6.0]	4542±2001	43.0±10.9

^{※1} 平均値±標準偏差を示す。

^{※2} 中央値 [範囲] を示す。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告はなく、研究報告は 1 件であった。その概要は表 9 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂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 研究報告の概要

研究報告	本剤の B 型肝炎/C 型肝炎ウイルス感染を伴う HIV-1 感染未治療患者における有効性及び肝臓関連有害事象に関する報告（平成 24 年 9 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、海外の試験成績報告書 11 報が平成 30 年 8 月 3 日及び令和 3 年 9 月 21 日に提出されたこと、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製造販売後調査（全例調査）が適切に実施され、本剤の安全性及び有効性等に関して検討されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上