再審査報告書

令和 7 年 6 月 23 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 600 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 1,200 mg (本剤を 2 錠) を 1 日 1 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 30 年 5 月 14 日
再 審 査 期 間	6 年 1 日
承 認 条 件 *	<ol style="list-style-type: none"> (1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 (2) 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。 (3) 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。 (4) 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提出すること。
備 考	※：承認時に付された承認条件「日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その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。」については、当該承認条件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、承認条件を満たしたものと判断されている(令和元年 11 月 26 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)。

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、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、本品目の承認条件については、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

アイセントレス錠 600mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に有効性に関する検討事項の「日本人における本剤の薬物動態」が削除された¹⁾（令和 2 年 3 月）。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 免疫再構築症候群 重篤な皮膚障害 過敏症 横紋筋融解症、ミオパチー 肝炎 	<ul style="list-style-type: none"> 腎不全 胃炎 	<ul style="list-style-type: none"> 日本人ヒト免疫不全ウイルス（以下、「HIV」）感染症患者に対するラルテグラビル（以下、「RAL」）1,200 mg（600 mg×2 錠）1 日 1 回投与時の安全性 RAL 1,200 mg（600 mg×2 錠）1 日 1 回投与の長期使用 妊娠中の女性への投与
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 長期使用時における有効性（薬剤耐性の発現を含む） 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査 特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査 製造販売後臨床試験 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す一般使用成績調査、表 4 に示す特定使用成績調査、表 5 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 一般使用成績調査の概要

一般使用成績調査	
目的	日常の診療下における HIV 感染症に対する RAL 1,200 mg（600 mg×2 錠）1 日 1 回投与時の安全性及び有効性に関する情報の検出及び確認を行う。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 免疫再構築症候群、重篤な皮膚障害、過敏症、横紋筋融解症、ミオパチー、肝炎 <重要な潜在的リスク> 腎不全、胃炎 <重要な不足情報> 日本人 HIV 感染症患者に対する RAL 1,200 mg（600 mg×2 錠）1 日 1 回投与時の安全性、RAL 1,200 mg（600 mg×2 錠）1 日 1 回投与の長期使用、妊娠中の女性への投与
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性 長期使用時における有効性（薬剤耐性の発現を含む）

¹⁾ 日本人の薬物動態に関する製造販売後臨床試験（表 5）が実施され、本剤承認時の承認条件「日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その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。」が満たされたと判断されたことによる（令和元年 11 月 26 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）。

調査方法	中央登録方式
対象患者	HIV 感染症と診断され、本剤が処方された症例
実施期間	平成 30 年 12 月～令和 5 年 11 月 ^{※1}
目標症例数	HIV related drugs（以下、「HRD」）共同調査（再審査中の HIV 感染症治療薬を有する企業が共同で実施する調査）の対象施設における全投与症例
観察期間	投与開始日から投与終了日まで
実施施設数	20 施設
収集症例数	207 例
安全性解析対象症例数	207 例
有効性解析対象症例数	131 例 ^{※2}
備考	※1：販売開始から平成 30 年 11 月までの情報はレトロスペクティブに収集した ※2：安全性解析対象から、本剤投与前後の CD4 陽性リンパ球数、HIV-RNA コピー数、CDC 分類の記載がいずれもない症例 35 例、承認用量外 4 例、アイセントレス錠 400 mg（以下、「400 mg 錠」）以外からの切替え症例 44 例（除外理由の重複有り）が除外された

表 4 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	使用実態下における RAL 1,200 mg（600 mg×2 錠）1 日 1 回投与時の妊産婦及びその出生児に対する安全性の確認を目的とする。
安全性検討事項	<重要な不足情報> 妊娠中の女性への投与
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	HRD 共同調査に参画し、本剤が使用された妊産婦症例及びその児について、レトロスペクティブに出産前後の経過を調査する。
対象患者	HIV 感染症と診断され、本剤が処方された妊産婦症例及びその児
実施期間	平成 30 年 12 月～令和 6 年 5 月 [*]
目標症例数	本剤を投与され、調査協力が得られた妊産婦全症例
観察期間	妊産婦及びその児について出産前後の経過を調査 出生児については、可能な限り生後 1 年間の安全性情報に関わる追跡調査を実施
実施施設数	妊産婦に対し本剤を投与し、本調査への協力が得られた全施設
収集症例数	4 例
安全性解析対象症例数	4 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	※：販売開始から平成 30 年 11 月までの情報はレトロスペクティブに収集した

表 5 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験	
目的	日本人健康男性被験者を対象に RAL 1,200 mg（600 mg×2 錠）を単回経口投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。
試験デザイン	日本人健康被験者に RAL 1,200 mg（600 mg×2 錠）を絶食条件下で単回経口投与する非盲検試験
対象患者	日本人健康男性
実施期間	平成 30 年 9 月～同年 10 月
用法・用量	RAL 1,200 mg（600 mg×2 錠）を単回経口投与
観察期間	本剤投与後 14 日まで
予定症例数	12 例
評価項目	安全性：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び心電図 有効性：薬物動態パラメータ
投与症例数	12 例
安全性解析対象症例数	12 例
有効性解析対象症例数	12 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

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. 安全性検討事項

一般使用成績調査の安全性解析対象 207 例における副作用発現割合は 17.4% (36/207 例) であり、承認時までの臨床試験 (海外第Ⅲ相試験 : 292 試験) における副作用発現割合 26.4% (140/531 例) を上回ることはなかった。発現した副作用は、糖尿病、高尿酸血症、肥満及び脂質異常症各 3 例等であった。

安全性検討事項のうち、一般使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は表 6 のとおりであった。副作用が認められた安全性検討事項「過敏症」、「横紋筋融解症、ミオパチー」については、添付文書の重大な副作用の項で既に注意喚起済みであることから、承認時までの副作用発現状況と比べて、追加の対応が必要となる新たな問題は認められないと判断した。

また、重要な不足情報である妊娠中の女性に投与された場合の安全性を検討する特定使用成績調査において、妊婦 4 例に副作用は認められず、出生児 4 例のうち 1 例に副作用 (妊娠週に比して小さい児²⁾、非重篤) が認められたが、胎児期の異常はなく、出生後の異常も認められなかったことから、新たな問題は認められないと判断した。

表 6 一般使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	207 例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク		
免疫再構築症候群	0	0
重篤な皮膚障害	0	0
過敏症	0	2 (1.0)
横紋筋融解症、ミオパチー	0	1 (0.5)
肝炎	0	0
重要な潜在的リスク		
腎不全	0	0
胃炎	0	0

各検討事項の定義は別添参照

MedDRA/J version 26.1

重要な不足情報である、RAL 1,200 mg (600 mg×2 錠) 1 日 1 回投与の長期使用時、及び承認時に製造販売後調査で検討することとされた、未治療/400 mg 錠 1 日 2 回用法を含む既存のレジメンによりウイルス学的抑制が得られている患者別、併用抗 HIV 薬別の安全性は表 7 のとおりであった。また、承認時に投与経験のなかった日本人 HIV 感染症患者に対する RAL 1,200 mg (600 mg×2 錠) 1 日 1 回投与時の副作用発現割合 16.4% (33/201 例) は 292 試験における副作用発現割合 26.4% (140/531 例) を上回ることはなかった。

²⁾ 妊娠 37 週目に帝王切開により ■■■ g で出産

表 7 一般使用成績調査における重要な不足情報等の検討

安全性解析対象症例数		207 例	
検討事項		症例数	副作用発現例数（発現割合%）
長期使用 ^{※1} (副作用発現時期)	90 日未満	207	7 (3.4)
	90 日以上 180 日未満	200	4 (2.0)
	180 日以上 270 日未満	198	3 (1.5)
	270 日以上 365 日未満	187	3 (1.6)
	1 年以上 2 年未満	180	6 (3.3)
	2 年以上 3 年未満	144	6 (4.2)
	3 年以上 4 年未満	105	2 (1.9)
	4 年以上 5 年未満	12	0
前治療	未治療 ^{※2}	27	5 (18.5)
	400 mg 錠から切替え	136	27 (19.9)
併用抗 HIV 薬 ^{※3}	FTC/TAF	168	19 (11.3)
	3TC/ABV	23	1 (4.3)
	FTC/TAF/DRV/COBI	3	1 (33.3)
	FTC/TDF	3	0
	DOR	3	0
	RPV/DRV	3	0

※1：不明・未記載は除外している。

※2：本剤開始時の年度の抗 HIV 薬処方歴がなく、かつ本剤投与開始日前に他の抗 HIV 薬を投与していない。

※3：2 例以下の薬剤組合せは除外している。

FTC：エムトリシタビン、TAF：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩、3TC：ラミブジン、ABV：アバカビル硫酸塩、DRV：ダルナビル エタノール付加物、COBI：コビスタット、TDF：テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩、DOR：ドラビリン、RPV：リルピビルン塩酸塩

長期使用時

長期使用時に期間区分内の副作用発現が多くなる傾向は認められなかった。

未治療／400 mg 錠 1 日 2 回用法を含む既存のレジメンによりウイルス学的抑制が得られている患者³⁾（前治療）

未治療患者と 400 mg 錠 1 日 2 回用法によりウイルス学的抑制が得られている患者で副作用発現傾向に大きな違いはなく、発現する副作用の種類に特徴的な傾向も認められなかった。

併用抗 HIV 薬

FTC/TAF 併用以外では症例数が少なく、詳細な検討は困難であるが、副作用発現割合及び発現する副作用の種類に特徴的な傾向は認められなかった。

以上のことから、いずれの患者の安全性についても特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

4.2. 製造販売後臨床試験

安全性解析対象 12 例において副作用は認められなかった。なお、本試験で得られた日本人健康成人の薬物動態データは令和 2 年 2 月に添付文書に反映済みである。

³⁾ 一般使用成績調査は HRD 共同調査として実施しており、本剤投与開始時のウイルス学的抑制の有無についての医師の評価が得られないことから、400 mg 錠からの切替え症例をウイルス学的抑制が得られている患者とした。なお、本剤の添付文書の効能又は効果に関連する注意にて、「本剤は抗 HIV 治療経験がない HIV 感染患者、あるいはラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回と他の抗 HIV 薬でウイルス学的抑制が得られている患者に使用すること。」とされている。

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、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 12 例 12 件、予測できない重篤な副作用は 33 例 48 件、予測できない非重篤な副作用は 42 例 58 件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「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 8 のとおりであった。薬剤耐性関連の副作用 7 例については、情報の得られなかった 1 例を除く全例で他の多剤併用療法に切り替えることで回復又は HIV ウイルス量が定量限界未満となった。薬剤耐性の原因として、7 例中 3 例に服薬アドヒアランス不良⁴⁾が認められ、残りの 4 例からは耐性の原因となる特定の傾向は認められておらず、現時点では追加の対応は不要と考えるが、今後も引き続き症例の集積及び検討を継続する。その他の副作用に関しても、原疾患及び合併症の影響、詳細情報の不足等の背景から、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表 8 「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	69	106	33	48	42	58
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)	6	7	4	4	2	3
リンパ腫	2	2	2	2	0	0
血液およびリンパ系障害	3	3	3	3	0	0
汎血球減少症	2	2	2	2	0	0
代謝および栄養障害	13	14	2	2	11	12
高尿酸血症	7	7	0	0	7	7
肥満	4	4	0	0	4	4
精神障害	2	2	2	2	0	0
自殺既遂	2	2	2	2	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	7	2	2	4	5
喘息	1	2	0	0	1	2
胃腸障害	7	7	2	2	5	5
嚥下障害	3	3	0	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	11	11	3	3	8	8
薬物相互作用	2	2	0	0	2	2
薬剤耐性	7	7	3	3	4	4
有害事象	2	2	0	0	2	2
臨床検査	16	16	5	5	11	11
薬物濃度増加	3	3	0	0	3	3
血中 HIV-RNA 増加	6	6	4	4	2	2

MedDRA/J version 27.0

⁴⁾ 耐性 HIV が出現する背景には、服薬率の低下が関連するとされる（抗 HIV 治療ガイドライン、HIV 感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究班、2024 年）。

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。

一般使用成績調査の有効性解析対象症例のうち、本剤投与前後の HIV-1RNA コピー数検査を実施した 131 例における 50 コピー⁵⁾未満/mL 達成割合は表 9 のとおりであり、直接の比較は困難であるが、承認前後で本剤を含めた治療法の有効性が異なる傾向は認められなかった。また、本剤の長期投与時の有効性、並びに承認時に製造販売後調査にて検討することとされた、未治療/ウイルス学的抑制が得られている患者 (400mg 錠 1 日 2 回用法からの切替え症例) 別の有効性、及び併用される抗 HIV 薬別の有効性については表 9 のとおりであり、いずれの検討においても本剤の有効性について問題となる事項は認められなかった。

表 9 本剤投与後の HIV-RNA50 コピー/mL 達成割合

併用薬	対象集団	HIV-RNA50 コピー/mL 達成割合 (%) (達成例数/症例数)						
		開始時	3 カ月	6 カ月	12 カ月	24 カ月	36 カ月	48 カ月
全体	未治療	0	83.3 (10/12)	100 (13/13)	100 (10/10)	90.0 (9/10)	100 (7/7)	100 (3/3)
	切替	95.7 (111/116)	98.0 (99/101)	98.9 (88/89)	98.2 (108/110)	94.7 (89/94)	97.4 (74/76)	96.4 (27/28)
FTC/TAF	未治療	0	81.8 (9/11)	100 (13/13)	100 (9/9)	88.9 (8/9)	100 (7/7)	100 (3/3)
	切替	94.9 (93/98)	97.6 (81/83)	98.7 (75/76)	97.8 (91/93)	93.5 (72/77)	96.9 (63/65)	95.2 (20/21)
3TC/ABV	未治療	—	—	—	—	—	—	—
	切替	100 (10/10)	100 (9/9)	100 (10/10)	100 (9/9)	100 (7/7)	100 (5/5)	100 (4/4)
その他	未治療	0	100 (1/1)	100 (1/1)	—	—	—	—
	切替	100 (9/9)	100 (9/9)	100 (5/5)	100 (8/8)	100 (8/8)	100 (5/5)	100 (2/2)
承認時までの臨床試験 (292 試験) (脱落例を除外して評価した場合)								
併用薬	対象集団	開始時	8 週 (2 カ月相当)	24 週	48 週	96 週		
FTC/TDF	未治療	0	83.0 (430/518)	92.4 (475/514)	95.2 (477/501)	91.1 (439/482)		

— : 該当症例なし

RAL に対する耐性変異については、一般使用成績調査において耐性ウイルスの有害事象報告はなく、また、本剤で効果不十分な症例で耐性ウイルスが疑われ、薬剤耐性遺伝子検査が行われた症例も認められなかった。再審査期間中の薬剤耐性関連の副作用においても特定の傾向は認められていないこと (4.3. 副作用及び感染症の項参照) も踏まえ、現時点で新たな薬剤耐性変異の発生傾向は認められないと判断した。

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」) に報告した外国の措置報告及び研究

⁵⁾ 臨床試験は使用した検査キットの検出限界値である 40 コピー/mL 未満が使用されたが (主要評価項目 : 48 週時の HIV-RNA 量 40 コピー/mL 未満達成割合 88.9% [472/531 例])、一般使用成績調査では抗 HIV 治療ガイドラインにおけるウイルス学的抑制の定義に使用される 50 コピー/mL が使用された。

報告はなかった。

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、機構は、本剤の承認条件については、以下の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。

- 承認条件(1)：医薬品リスク管理計画を策定し、それに基づく製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施された。
- 承認条件(2)：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、本剤の一般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た上で使用成績調査が実施された。
- 承認条件(3)：再審査期間中に海外で実施された臨床試験はなかった。
- 承認条件(4)：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が適切に実施され、安全性定期報告時に本剤の使用実態等に関する情報を報告し、当該調査結果が再審査時に提出された。

以上

(別添)

安全性検討事項の各リスクの定義

安全性検討事項	各リスクの定義において MedDRA を省略し、基本語を PT、下層語を LLT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。
免疫再構築症候群	LLT：免疫再構築症候群、免疫再構築疾患、免疫再構築炎症反応症候群、免疫再構築炎症反応症候群関連結核、免疫再構築炎症反応症候群関連カポジ肉腫、中枢神経系免疫再構築炎症反応、グレーブス病、バセドウ病、自己免疫性甲状腺炎、化膿性筋炎、自己免疫性肝炎及びギラン・バレー症候群
重篤な皮膚障害	PT：多形紅斑、皮膚粘膜眼症候群、類天疱瘡、ステイブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症
過敏症	SMQ：「過敏症」（狭域）に包含される PT
横紋筋融解症、ミオパチー	SMQ：「横紋筋融解症／ミオパチー」（狭域）に包含される PT 又は PT：血中クレアチンホスホキナーゼ異常、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ MM 増加
肝炎	PT：自己免疫性肝炎、慢性肝炎、肝炎、急性肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、劇症肝炎、アレルギー性肝炎、免疫性肝炎及び同種免疫性肝炎
腎不全	SMQ：「急性腎不全」（狭域）に包含される PT
胃炎	PT：慢性胃炎、胃炎、びらん性胃炎、出血性胃炎、肥厚性胃炎、サイトメガロウイルス性胃炎、壊死性胃炎、ヘルペス性胃炎、ウイルス性胃炎、ヘリコバクター性胃炎、逆流性胃炎、細菌性胃炎、真菌性胃炎、蠕虫性胃炎、出血性びらん性胃炎、残胃炎、虚血性胃炎、腐食性胃炎、単純ヘルペス性胃炎、水痘带状疱疹性胃炎、潰瘍性胃炎及び好酸球性胃炎