

再審査報告書

令和 8 年 2 月 27 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ジャルカ配合錠
有 効 成 分 名	ドルテグラビルナトリウム／リルピビリン塩酸塩
申 請 者 名	ヴィーブヘルスケア株式会社
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 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50 mg 及びリルピビリンとして 25 mg）を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。
承 認 年 月 日	平成 30 年 11 月 26 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	<p>※：承認時に課された承認条件「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 3 年 4 月 21 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）。</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、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

ジャルカ配合錠（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、再審査期間中の令和 3 年 6 月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⁾。

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"> 肝機能障害、黄疸 薬剤性過敏症症候群 	<ul style="list-style-type: none"> 神経管閉鎖障害（以下、「NTD」） 免疫再構築炎症反応症候群（以下、「IRIS」） うつ病に伴う自殺関連事象 重度皮膚反応 筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等） QT 間隔延長 腎排泄に関わる有機カチオントランスポーター（以下、「OCT」）2 及び多剤・毒性化合物排出（以下、「MATE」）1 のトランスポーターを介した相互作用 	<ul style="list-style-type: none"> 日本人ヒト免疫不全ウイルス（以下、「HIV」）-1 感染症患者における安全性 妊婦 長期使用
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（薬剤耐性及び交差耐性の発現を含む） 		

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 	<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	日本人 HIV-1 感染症患者における以下の事項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実施の必要性及び医薬品リスク管理計画書改訂の可否を検討する。
安全性検討事項	肝機能障害、黄疸、薬剤性過敏症症候群、NTD、IRIS、うつ病に伴う自殺関連事象、重度皮膚反応、筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等）、QT 間隔延長、腎排泄に関わる OCT2 及び MATE1 のトランスポーターを介した相互作用、日本人 HIV-1 感染症患者における安全性、妊婦、長期使用
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（薬剤耐性及び交差耐性の発現を含む）
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

¹⁾ 「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。」の承認条件解除に伴う削除

実施期間	平成30年11月～令和6年11月
目標症例数	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。 *HRD 共同調査：HIV 感染症治療薬の製造・販売会社が共同で実施する製造販売後調査
観察期間	平成30年11月～令和6年11月
実施施設数	21 施設
収集症例数	54 例
安全性解析対象症例数	53 例
有効性解析対象症例数	51 例

表 4 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験	
目的	日本人健康成人に本剤を単回経口投与したときのドルテグラビル（以下、「DTG」）及びビルピビン（以下、「RPV」）の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	日本人における本剤の薬物動態
試験デザイン	単回投与非盲検試験
対象患者	日本人健康成人
実施期間	令和元年6月～同年8月
用法・用量	本剤1錠を非絶食下で投与する。
観察期間	本剤の投与日～投与後12～17日（フォローアップ日）
予定症例数	16 例
評価項目	・薬物動態用に本剤投与前から投与後264時間まで連続して採血し、薬物動態を検討する。 ・試験期間を通じて安全性（臨床検査値、バイタルサイン、副作用）を評価する。
投与症例数	16 例
安全性解析対象症例数	16 例
有効性解析対象症例数	該当なし

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 53 例における副作用発現割合は 7.5%（4/53 例）であり、承認時までの臨床試験²⁾における副作用発現割合 18.9%（97/513 例）を上回ることはなかった。発現した副作用は、高尿酸血症 2 例、急性副鼻腔炎、高血圧、状態悪化及び体重増加各 1 例であった。

一般使用成績調査において、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（定義は別添参照）の発現は認められなかった。

重要な不足情報に関して、一般使用成績調査の安全性解析対象のうち、妊婦症例は認められなかった。長期使用症例における安全性は表 5 のとおりであり、本剤の投与継続に伴い期間内の副作用発現が増える傾向は認められなかった。また、承認時の審査報告書³⁾において製造販売後調査

²⁾ 海外第Ⅲ相試験（201636 試験及び 201637 試験）の併合解析結果

³⁾ 平成30年10月18日付け「ジャルカ配合錠」審査報告書

等で検討するとされた精神障害⁴⁾及び神経系障害⁵⁾に該当する副作用についても認められなかった。

表 5 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		53 例		
検討事項		症例数	副作用発現例数 (発現割合%)	副作用発現件数
長期使用 (副作用発現時期)	180 日以内	53	2 (3.8)	3
	180 日超 365 日以内	51	0	0
	365 日超 730 日以内	49	1 (2.0)	1
	730 日超	41	1 (2.4)	2

以上の検討から、本剤の安全性に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 16 例のうち、1 例に嘔吐及び頭痛の副作用（いずれも非重篤）が発現した。なお、当該臨床試験で得られた日本人の薬物動態データは令和 3 年 5 月に添付文書に反映済みである。

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 1 例 1 件、予測できない重篤な副作用は 9 例 10 件、予測できない非重篤な副作用は 21 例 23 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 3 件以上又は重篤な副作用が 1 件以上収集された副作用は表 6 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 6 「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	28	33	9	10	21	23
感染症および寄生虫症	5	6	4	5	1	1
B 型肝炎	2	2	2	2	0	0
B 型肝炎再活性化	1	1	1	1	0	0
COVID-19	1	1	1	1	0	0
急性副鼻腔炎	1	1	1	1	0	0
代謝および栄養障害	3	3	1	1	2	2
糖尿病	1	1	1	1	0	0
神経系障害	3	3	1	1	2	2
脳出血	1	1	1	1	0	0
腎および尿路障害	1	1	1	1	0	0
腎尿細管障害	1	1	1	1	0	0
臨床検査	7	7	1	1	6	6
血中 HIV-RNA 増加	4	4	1	1	3	3
外科および内科処置	4	4	1	1	3	3
入院	1	1	1	1	0	0

※：総数 3 件以上又は重篤な副作用が 1 件以上の副作用とその器官別大分類を示す。

MedDRA/J version 27.1

4) 器官別大分類「精神障害」に包含される基本語

5) 器官別大分類「神経系障害」に包含される基本語

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安全性解析対象 53 例から本剤投与前後の CD4 数及び RNA コピー数のいずれも記載のない 2 例を除いた有効性解析対象 51 例は、いずれも治療経験のある患者であり、HIV-1 RNA 量が 50 コピー/mL 未満を達成した患者の割合は表 7 のとおりであった。長期投与時も含めて本剤の使用実態下における有効性に特段の問題はないと考えた。

承認時の審査報告書³⁾において検討することとされた、承認時までの臨床試験の 148 週までの継続結果は表 7 のとおりであり、全症例中でウイルス学的中止基準を満たした割合は 1.1% (11/990 例) と低値であった。また、耐性試験データが利用可能な症例において、投与中止時点で DTG を含むインテグラーゼ阻害剤耐性変異は認められず、非ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤関連又は RPV 関連の耐性変異は 6 例⁶⁾ (<1%) で確認された。臨床試験以外の耐性関連変異の発現状況については、再審査期間中に副作用「薬剤耐性変異」が 1 例 1 件報告されており、RPV 耐性が報告されたが、詳細情報は不明であった。再審査期間中に集積された文献情報のうち、本剤投与時の耐性関連変異に関する文献はなかった。

以上の検討から、本剤の有効性について追加の対策措置は不要と判断した。

表 7 本剤投与後の HIV-1 RNA 50 コピー/mL 未満達成割合

評価時期	達成割合 (%) (達成例数/評価例数)			
0 週	97.2 (35/36)			
48 週	100 (26/26)			
96 週	100 (22/22)			
144 週	100 (13/13)			
承認時までの臨床試験				
評価時期	201636 試験		201637 試験	
	DTG+RPV	継続投与	DTG+RPV	継続投与
48 週	95.2 (240/252)	95.7 (245/256)	94.3 (246/261)	94.1 (240/255)
(一部 52 週)	100 (240/240)	100 (238/238) ※1	100 (246/246)	100 (239/239) ※1
100 週※2	88.5 (223/252)	90.3 (215/238)	89.3 (233/261)	96.7 (231/239)
	98.7 (223/226)	99.1 (215/217)	99.1 (233/235)	99.6 (231/232)
148 週※2	84.5 (213/252)	87.0 (207/238)	83.9 (219/261)	93.3 (223/239)
	100 (213/213)	99.0 (207/209)	99.5 (219/220)	99.1 (223/225)

承認時までの臨床試験では、上段に臨床試験開始時の症例数を分母とした場合の達成割合、下段に各評価時点の評価例数を分母とした場合の達成割合を示す。

※1：52 週時点の数値

※2：投与開始 52 週以後は、DTG+RPV 群は投与レジメンが継続され、継続投与群は 48 週時点のウイルス学的抑制が持続していた患者のみ DTG 50 mg 及び RPV 25 mg 1 日 1 回を食事中に経口投与することとされ、148 週まで継続された。

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は 4 件、研究報告は 30 件であった（表 8）。措置報告②は本剤の承認時に添付文書に反映しており、措置報告②に対しての追加報告となる措置報告③及び④に対しては、それぞれ妊婦への投与に係る注意

⁶⁾ 1 例はベースライン時点で RPV 関連耐性変異が認められた症例であった。

喚起内容の更新(③:NTD発現率の更新、④:妊娠可能な女性への妊娠をしていないことの確認、投与中及び投与終了後一定期間は避妊を行う旨、並びに妊娠初期は投与しないことが望ましい旨の削除)を行った(それぞれ令和元年12月及び令和3年5月)。その他の報告については、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8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① PRACによる、HIV治療薬である抗レトロウイルス薬の欧州添付文書改訂の勧告とその後の改訂(自己免疫性肝炎の追記)(英国、平成30年8月～同年12月) ② ボツワナで実施された観察研究の予備的解析結果(NTD発現率0.94%)に端を発する、受胎時にDTGに曝露された妊婦から生まれた児のNTDのリスク(ボツワナ等多数国、平成30年5月～平成31年3月) ③ NTDに関する②の観察研究データの更新(NTD発現率0.30%)(ボツワナ、令和元年6月～同年11月) ④ NTDに関する②の観察研究データの更新(NTD発現率0.19%)(英国・EU・カナダ・米国、令和2年8月～令和3年4月)
研究報告	① NTDに関する観察研究データを踏まえたNTD及び出生転帰予測(3件、令和元年7月～令和5年8月) ② DTGとNTDの関連性(12件、令和元年8月～令和5年10月) ③ DTGに関する非臨床研究(胎児への影響評価、NTD発生メカニズム、葉酸・低マグネシウム血症の影響、胎盤での葉酸の輸送経路)(13件、令和元年8月～令和6年6月) ④ ラット全胚培養を用いてDTGの催奇形性を否定した論文に対する考察(令和4年4月) ⑤ 妊婦のインテグラーゼ阻害薬曝露と先天異常及び有害な転帰の影響評価(令和5年7月)

PRAC:ファーマコビジランスリスク評価委員会、DTG:ドルテグラビル、EU:欧州連合

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、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、添付文書の「重要な基本的注意」の項で注意喚起を行い、また、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一般使用成績調査が実施された。
- 承認条件(3):海外の試験成績報告書が令和6年8月13日に厚生労働省に提出、確認された。
- 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	安全性検討事項の定義
肝機能障害、黄疸	SOC「肝胆道系障害」に包含される PT SOC「臨床検査」のうち HLG「肝胆道系検査」に包含される PT
薬剤性過敏症症候群	PT：薬物過敏症、過敏症、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応
神経管閉鎖障害	PT：神経管欠損
IRIS	PT：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
うつ病の伴う自殺関連事象	SMQ「うつ病および自殺/自傷」(狭域)に包含される PT
重度皮膚反応	SMQ「重症皮膚副作用」(狭域)に包含される PT
筋関連事象	SMQ「横紋筋融解症/ミオパチー」(狭域)に包含される PT PT：血中クレアチンホスホキナーゼ増加
QT 間隔延長	SMQ「トルサード ド ポアント/QT 延長」(広域)に包含される PT
腎排泄に関わる OCT2 及び MATE1 のトランスポーターを介した相互作用	PT：薬物相互作用で OCT2 若しくは MATE1 に言及のある症例、又は「臨床経過及びその他の記述情報」、「送信者の意見」、「報告者の意見」にて OCT2 若しくは MATE1 に言及のある症例のうち、腎排泄に関わる OCT2 及び MATE1 のトランスポーターを介した相互作用が発現している症例

各リスクの定義において MedDRA を省略し、基本語を PT、高位グループ語を HLG、器官別大分類を SOC、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。