

アイセントレス<sup>®</sup>錠400mg  
アイセントレス<sup>®</sup>錠600mg  
に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はMSD株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

MSD株式会社

アイセントレス®錠 400mg/アイセントレス®錠 600mg 係る

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	アイセントレス®錠 400mg アイセントレス®錠 600mg	有効成分	ラルテグラビルカリウム
製造販売業者	MSD 株式会社	薬効分類	87625 抗ウイルス剤
提出年月		令和 2 年 1 月	

<b>1.1. 安全性検討事項</b>			
<b>【重要な特定されたリスク】</b>	頁	<b>【重要な潜在的リスク】</b>	頁
<a href="#">免疫再構築症候群</a>	4	<a href="#">腎不全</a>	9
<a href="#">重篤な皮膚障害</a>	5	<a href="#">胃炎</a>	10
<a href="#">過敏症</a>	6		
<a href="#">横紋筋融解症、ミオパチー</a>	7		
<a href="#">肝炎</a>	8		
<b>【重要な不足情報】</b>			頁
<a href="#">日本人 HIV 感染症患者に対するラルテグラビル 1200 mg（600 mg×2 錠）1 日 1 回投与時の安全性</a>			11
<a href="#">ラルテグラビル 1200 mg（600 mg×2 錠）1 日 1 回投与の長期使用</a>			11
<a href="#">妊娠中の女性への投与</a>			12
<b>1.2. 有効性に関する検討事項</b>			
<a href="#">使用実態下における有効性</a>			14 頁
<a href="#">長期使用時における有効性（薬剤耐性の発現を含む）</a>			14 頁
<a href="#">日本人におけるアイセントレス®錠 600mg の薬物動態</a>			15 頁

↓上記に基づく安全性監視のための活動

<b>2. 医薬品安全性監視計画の概要</b>		頁
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>		16
追加の医薬品安全性監視活動		
<a href="#">アイセントレス®錠 600mg 一般使用成績調査</a>		16
<a href="#">アイセントレス®錠 600mg 特定使用成績調査</a>		17
<b>3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要</b>		頁
<a href="#">アイセントレス®錠 600mg 一般使用成績調査</a>		19
<a href="#">アイセントレス®錠 600mg 特定使用成績調査</a>		19
<a href="#">アイセントレス®錠 600mg 製造販売後臨床試験（日本人における薬物動態）</a>		19

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

<b>4. リスク最小化計画の概要</b>		頁
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>		20
追加のリスク最小化活動		
<a href="#">該当なし</a>		20

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和 2 年 1 月 28 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都千代田区九段北一丁目 13 番 12 号

北の丸スクエア

氏 名 : MSD 株式会社 代表取締役社長

ヨハネス・ヤクアベス・ウェストハイゼン 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	1. 2008年6月24日 2. 2018年5月14日	薬効分類	87625 抗ウイルス剤
再審査期間	1. 10年 2. 6年1日	承認番号	1. 22000AMX01647000 2. 23000AMX00474000
国際誕生日	2007年9月27日		
販売名	1. アイセントレス®錠 400 mg 2. アイセントレス®錠 600 mg		
有効成分	ラルテグラビルカリウム		
含量及び剤形	1. アイセントレス®錠 400 mg 含量 : 400 mg (ラルテグラビルとして) 剤形 : フィルムコーティング錠 2. アイセントレス®錠 600 mg 含量 : 600 mg (ラルテグラビルとして) 剤形 : フィルムコーティング錠		
用法及び用量	1. アイセントレス®錠 400 mg 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。		

	<p>2. アイセントレス<sup>®</sup>錠 600 mg</p> <p>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。</p>
効能又は効果	HIV 感染症
承認条件	<p>1. アイセントレス<sup>®</sup>錠 400 mg</p> <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。</p> <p>2. アイセントレス<sup>®</sup>錠 600 mg</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(4) 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。</p> <p>(5) 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。</p>
備考	

変更の履歴	
前回提出日：	<u>令和元年9月4日</u>
変更内容の概要：	<u>「6.2安全管理業務のための組織体制」「6.3 製造販売後調査等業務のための組織体制」の変更（軽微変更）</u>
変更理由：	<u>社内組織変更に伴う改訂</u>

# 1 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 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	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>抗 HIV 療法により CD4陽性細胞数が増加し T 細胞特異的な免疫応答が回復するに伴い、一部の患者において免疫再構築症候群（IRIS）が発現し、主な症状として感染症の再活性化又は悪化（ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症、マイコバクテリウム・アビウム・コンプレックス感染症、ヘルペスウイルス感染症等）を引き起こすことが知られている。海外で実施された HIV 感染患者を対象とした5つの臨床試験（004、005、018、019及び021試験；ラルテグラビル100～600 mg を1日2回投与）の併合解析において、二重盲検期の IRIS の発現率はラルテグラビル群で7例/2,906人年（0.24/100人年）、対照群（プラセボ又は他剤群）で3例/1,540人年（0.20/100人年）であり、相対リスクは1.24で差はみられなかった（95%CI：0.28-7.41）。しかしながら、ラルテグラビル群で発現した IRIS のうち多くは重度で（うち1例は死亡例）、IRIS に関連する重篤な陰部ヘルペスも1例報告されていた。また国内外市販後においてもラルテグラビルとの関連性が否定できない症例を含む重篤な IRIS が報告されている。</p> <p>以上より重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ul style="list-style-type: none"><li>・ アイセントレス®錠 600mg 一般使用成績調査</li></ul></li></ol> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の IRIS の発現割合及び発現時期を詳細に把握する必要があるため、これらの調査においてその発現状況を監視する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 添付文書の「重要な基本的注意」の項に「免疫再構築症候群」を記載し注意を喚起する。また、添付文書の「重大な副作用」の項に「陰部ヘルペス」を記載し注意喚起する。</li></ul>

	<p><b>【選択理由】</b></p> <p>ラルテグラビルを含む抗 HIV 薬には IRIS のリスクがあることを医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重篤な皮膚障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外で実施された健康成人及び HIV 感染患者を対象とした臨床試験において、低頻度ながら重篤な発疹が数例報告されている。また、海外で実施された HIV 感染患者を対象とした臨床試験 [018及び019試験；ラルテグラビル400 mg（400 mg×1錠）1日2回投与] では、ラルテグラビル又はプラセボをダルナビルと併用した患者のうち、発疹（非重篤を含む）を発現した患者の割合はラルテグラビル群で19.5%（44/226例）、プラセボ群で4.7%（5/106例）で、ラルテグラビル群で数値が高かった。そのうち因果関係が否定できない発疹の発現割合はラルテグラビル群で3.5%（8/226例）、プラセボ群で2.8%（3/106例）であった。投与期間で補正した有害事象としての発疹の発現率はそれぞれ8.1/100人年と2.7/100人年、副作用としての発疹の発現率はそれぞれ1.5/100人年と1.6/100人年であった。また国内外市販後においてもラルテグラビルとの関連性が否定できない症例を含む重篤な皮膚障害 [皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、薬剤性過敏症候群含む] が報告されている。</p> <p>以上より重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ アイセントレス<sup>®</sup>錠 600 mg 一般使用成績調査</li> </ul> </li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後の重篤な皮膚障害の発現割合及び発現時期を詳細に把握する必要があるため、これらの調査においてその発現状況を監視する。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>通常のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>添付文書の「重大な副作用」の項に「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）」及び「薬剤性過敏症症候群」を記載する。また、「その他の副作用」の項にも皮膚関連の副作用を記載し注意を喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>ラルテグラビルで重篤な皮膚障害が報告されていることを医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外市販後において、ラルテグラビルとの関連性が否定できない症例を含む重篤な過敏症が報告されている。市販後での集積状況及び発現した場合の臨床的重要性を考慮し、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>アイセントレス<sup>®</sup>錠 600 mg 一般使用成績調査</li> </ul> </li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後の過敏症の発現割合及び発現時期を詳細に把握する必要があるため、これらの調査においてその発現状況を監視する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>通常のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>添付文書の「重大な副作用」の項に「過敏症」を記載する。また、「その他の副作用」の項にも関連する副作用を記載し注意を喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>ラルテグラビルで重篤な過敏症が報告されていることを医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

横紋筋融解症、ミオパチー

重要な特定されたリスクとした理由：

海外で実施された HIV 感染患者を対象とした4つの臨床試験（004、005、018及び019試験；ラルテグラビル100～600 mg を1日2回投与）の併合解析において、CPK 上昇の有害事象の発現率はラルテグラビル群で2.45/100人年、対照群（プラセボ又は他剤群）で2.01/100人年であり、相対リスクは1.22（95%CI：0.61-2.72）で差はみられなかった。また、CPK 増加に関連する臨床症状の有害事象の発現はまれであった。

しかしながら、国内外市販後において、ラルテグラビルとの関連性が否定できない症例を含む重篤な横紋筋融解症、CPK 上昇、ミオパチー及び筋炎等が報告されている。重篤な横紋筋融解症の多くは複数のリスク因子を有する患者で発現していたが、一部の症例でラルテグラビルとの関連性が強く疑われたことから、重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - ・ アイセントレス<sup>®</sup>錠 600 mg 一般使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の横紋筋融解症、ミオパチーの発現割合及び発現時期を詳細に把握する必要があるため、これらの調査においてその発現状況を監視する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動

- ・ 添付文書の「重大な副作用」の項に「横紋筋融解症、ミオパチー」を記載する。また、「その他の副作用」の項にも関連する副作用を記載し注意を喚起する。

【選択理由】

横紋筋融解症、ミオパチーに関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

肝炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外で実施された HIV 感染患者を対象とした臨床試験において、副作用として重篤な肝炎が1例報告された。国内外市販後においても、ラルテグラビルとの関連性が否定できない症例を含む重篤な肝炎が報告されていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>1) 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ アイセントレス<sup>®</sup>錠 600 mg 一般使用成績調査</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後の肝炎の発現割合及び発現時期を詳細に把握する必要があるため、これらの調査においてその発現状況を監視する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>通常のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 添付文書の「重大な副作用」の項に「肝炎」を記載し注意を喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>肝炎に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク

腎不全

重要な潜在的リスクとした理由：

海外で実施された HIV 感染患者を対象とした臨床試験において、副作用として重篤な腎不全が1例報告された。国内外市販後においても、重篤な腎不全が報告されている。腎不全とラルテグラビルの関連性は十分に確認されていないが、発現した場合の臨床的重要性を考慮し、重要な潜在的リスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - ・ アイセントレス<sup>®</sup>錠 600 mg 一般使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の腎不全の発現割合及び発現時期を詳細に把握する必要があるため、これらの調査においてその発現状況を監視する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動

- ・ 添付文書の「重大な副作用」の項に「腎不全」を記載し注意を喚起する。

【選択理由】

腎不全に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

胃炎	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>海外で実施された HIV 感染患者を対象とした臨床試験において、副作用として重篤な胃炎が1例報告された。海外市販後においても、重篤な胃炎が報告されている。</p> <p>胃炎とラルテグラビルの関連性は十分に確認されていないが、慎重に監視していくことが必要であると考え、重要な潜在的リスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ アイセントレス<sup>®</sup>錠 600 mg 一般使用成績調査</li> </ul> </li> </ol> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の胃炎の発現割合及び発現時期を詳細に把握する必要があるため、これらの調査においてその発現状況を監視する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 添付文書の「重大な副作用」の項に「胃炎」を記載し注意を喚起する。</li> </ul>
	<p>【選択理由】</p> <p>胃炎に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報	
日本人 HIV 感染症患者に対するラルテグラビル1200 mg (600 mg×2錠) 1日1回投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>アイセントレス<sup>®</sup>錠600mg は「HIV 感染症治療薬の製造又は輸入承認申請の取扱いについて」（医薬審第1015号、平成10年11月12日）に基づき承認申請を行い、平成30年5月14日に承認されているが、日本人患者における安全性に関する情報が得られていない。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>1) 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</p> <p>・アイセントレス<sup>®</sup>錠 600 mg 一般使用成績調査</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本邦における使用実態下で、ラルテグラビル1200 mg (600 mg×2錠) 1日1回の安全性をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>なし</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた際に検討する。</p>
ラルテグラビル1200 mg (600 mg×2錠) 1日1回投与の長期使用	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>海外臨床試験において、ラルテグラビル1200 mg (600 mg×2錠) 1日1回投与の投与期間は最大96週であり、長期使用時における安全性データは限られている。</p> <p>抗 HIV 療法における副作用には、発現までに時間を要する事象がある。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>1) 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・アイセントレス<sup>®</sup>錠 600 mg 一般使用成績調査</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>一般使用成績調査で収集した長期使用症例を評価することにより、長期使用時の副作用等の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>なし</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた際に検討する。</p>
<p>妊娠中の女性への投与</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>ラルテグラビルは治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合に、妊娠中の女性又は妊娠している可能性のある女性に使用される可能性があるが、妊娠中の女性は臨床試験の組入れ対象から除外されており安全性情報が不足しているため設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>1) 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・特定使用成績調査（妊産婦に対する調査）</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後に、妊娠中の女性に投与された場合の患者本人及び出生児への影響を詳細に把握する必要があるため、特定使用成績調査において、患者本人の経過及び出生児の情報（可能な限り生後1年間）を収集する。</p>

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

1) 通常のリスク最小化活動

- ・「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に記載し注意を喚起する。

**【選択理由】**

妊娠中の女性への投与に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

## 1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性
有効性に関する検討事項とした理由： 日本人の HIV 感染患者に対し、ラルテグラビル1,200 mg（600 mg×2錠）を1日1回投与し、有効性を評価した臨床試験データはないため。
有効性に関する調査・試験の名称： • アイセントレス®錠 600 mg 一般使用成績調査
調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： これらの調査において安全性に関する評価を行うとともに有効性に関する情報も収集して使用実態下における有効性を検討する。
長期使用時における有効性（薬剤耐性の発現を含む）
有効性に関する検討事項とした理由： 本薬は長期使用が想定されるが、日本人の HIV 感染患者に対し、ラルテグラビル1,200 mg（600 mg×2錠）を1日1回投与し、長期有効性を評価した臨床試験データはない。海外で実施された HIV 感染患者を対象とした臨床試験 [004、005、018、019、021、032、033、055及び071試験；ラルテグラビル100～600 mgを1日2回投与、並びに292試験；ラルテグラビル1,200 mg（600 mg×2錠）を1日1回投与] において、ラルテグラビルを服用し治療非奏効となった患者で、Q148H/K/R、N155H、Y143C/R/H の変異が検出されている。これらの変異による HIV のラルテグラビル感受性低下が治療非奏効に関連する可能性がある。
有効性に関する調査・試験の名称： • アイセントレス®錠 600 mg 一般使用成績調査
調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 通常の医薬品安全性監視活動として文献・学会報告を収集するとともに、これらの調査において長期使用時における有効性に関する情報も収集する。

日本人におけるアイセントレス<sup>®</sup>錠 600mg の薬物動態

有効性に関する検討事項とした理由：

日本人において、アイセントレス<sup>®</sup>錠 600mg の薬物動態を検討する試験は実施されていないため、検討事項とした。

有効性に関する調査・試験の名称：

- アイセントレス<sup>®</sup>錠 600 mg 製造販売後臨床試験（日本人における薬物動態）

調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：

通常、抗 HIV 薬の製造販売後臨床試験として実施されている試験デザインを選択し、日本人健康男性被験者にラルテグラビル1200 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。

## 2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、及び製造販売後調査より報告される有害事象症例などの安全性情報の確認・評価	
追加の医薬品安全性監視活動	
アイセントレス <sup>®</sup> 錠600mg 一般使用成績調査	
<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>1) 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</p> <p>2) 重要な潜在的なリスク 腎不全 胃炎</p> <p>3) 重要な不足情報 日本人 HIV 感染症患者に対するラルテグラビル1200 mg（600 mg×2錠）1日1回投与時の安全性 ラルテグラビル1200 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</p> <p><b>【目的】</b> 日常の診療下における HIV 感染症に対するラルテグラビル 1200 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。</p> <p><b>【実施計画】</b> 実施期間：2018年12月1日～2023年11月30日（販売開始から2018年11月30日までの情報はレトロスペクティブに収集する） 登録期間：2018年12月1日～2021年11月30日（販売開始から2018年11月30日までの情報はレトロスペクティブに収集する） 調査予定症例数：HRD 共同調査の対象施設における全投与症例を対象として実施する（登録見込み症例数：300症例） 実施方法：HRD 共同調査に参加し、中央登録方式にて調査を実施する。</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 日本においては、HIV 感染症治療薬は複数承認されており、変化する市場環境や本剤</p>	

	<p>の処方される推定患者数の予測値から、推定年間登録症例は 100 症例程度と仮定し、アイセントレス®錠 600mg の登録見込み症例数を 300 症例と予測した。</p> <p>実施方法に関しては、医薬審第 1016 号「HIV 感染症の治療薬の製造又は輸入承認申請の取扱い（平成 10 年 11 月 12 日付）」において、HRD 共同調査（再審査中の HIV 感染症治療薬を有する企業における共同調査）にて実施することとなっている。そのため、アイセントレス®錠 600mg に関しても HRD 共同調査にて実施する。</p> <p><b>【節目となる予定時期及びその根拠】</b></p> <p>安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>再審査申請時：最終報告書を作成・提出するため。</p> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b></p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。</li> <li>・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。</li> <li>・ 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。</li> </ul>
<p>アイセントレス®錠 600 mg 特定使用成績調査</p>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>重要な不足情報：妊娠中の女性への投与</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>本調査は、使用実態下におけるラルテグラビル1200 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。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <p>実施期間：2018年12月1日～2024年5月14日（販売開始から2018年11月30日までの情報はレトロスペクティブに収集する）</p> <p>調査予定症例数：再審査期間中に600 mg 錠が投与された妊産婦のうち、調査協力が得られた全症例について調査を行う。</p> <p>実施方法：HRD 共同特定使用成績調査に参加して実施する。調査方法は600 mg 錠が使用された妊婦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する。</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <p>アイセントレス®錠 600 mg は治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合に妊娠中の女性又は妊娠している可能性のある女性に使用される可能性がある。しかしながら、妊娠中の女性は臨床試験の組入れ対象から除外されており、安全性に関する情報は不足しているため、可能な限り全症例を対象として特定使用成績調査を</p>

<p>実施する。</p> <p><b>【節目となる予定時期及びその根拠】</b></p> <p>安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>再審査申請時：最終報告書を作成・提出するため。</p> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b></p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。</li><li>・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。</li><li>・ 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。</li></ul>
---

### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

アイセントレス <sup>®</sup> 錠 600 mg 一般使用成績調査	
	「2 医薬品安全性監視計画の概要」の項のアイセントレス <sup>®</sup> 錠 600 mg 一般使用成績調査を参照
アイセントレス <sup>®</sup> 錠 600 mg 特定使用成績調査	
	「2 医薬品安全性監視計画の概要」の項のアイセントレス <sup>®</sup> 錠 600 mg 特定使用成績調査を参照
アイセントレス <sup>®</sup> 錠 600 mg 製造販売後臨床試験（日本人における薬物動態）	
	<p><b>【目的】</b> 日本人健康男性被験者を対象にラルテグラビル1200 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</p> <p><b>【実施計画案】</b> 実施期間：2018年9月1日～2018年12月31日 予定症例数：12例</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 抗 HIV 薬の製造販売後臨床試験として実施されている試験デザインを選択した。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b> 安全性定期報告時</p> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置、及びその開始の決定基準】</b> 本試験終了時に、必要に応じて医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p>

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、及び製造販売後調査より報告される有害事象症例などの安全性情報の確認・評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定の 時期	実施状況	報告書の 作成予定日
アイセントレス®錠 400 mg 使用成績調査	収集可能な全症例	安全性定期報告時 再審査申請時	終了*	作成済み (2018年9月 提出)
アイセントレス®錠 400 mg 特定使用成績 調査	妊娠中に400 mg 錠 が投与され、調査 票の収集が可能な 全症例	安全性定期報告時 再審査申請時	終了*	作成済み (2018年9月 提出)
アイセントレス®錠 600 mg 一般使用成績 調査	収集可能な全症例	安全性定期報告時 再審査申請時	実施中	再審査申請時
アイセントレス®錠 600 mg 特定使用成績 調査	妊娠中に600 mg 錠 が投与され、調査 票の収集が可能な 全症例	安全性定期報告時 再審査申請時	実施中	再審査申請時

\* 医薬品リスク管理計画策定以前より開始

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
アイセントレス®錠 400 mg 使用成績調査	収集可能な全症例	安全性定期報告時 再審査申請時	終了*	作成済み (2018年9月提出)
アイセントレス®錠 600 mg 一般使用成績調査	収集可能な全症例	安全性定期報告時 再審査申請時	実施中	再審査申請時
アイセントレス®錠 600 mg 製造販売後臨床試験（日本人における薬物動態）	12例	安全性定期報告時	実施中	試験終了後の安全性定期報告時に提出

\* 医薬品リスク管理計画策定以前より開始

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動
添付文書及び患者向医薬品ガイド
追加のリスク最小化活動
該当なし