

アイセントレス錠 400mg
(ラルテグラビルカリウム)
に関する資料

本資料中に記載された情報に係る権利及び内容の責任は万有製薬株式会社にあります。当該製品の適性使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

萬有製薬株式会社

1.7 同種同効品一覧表

該当なし

1.8 添付文書（案）

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

別添

1.8.2 効能・効果（案）及び用法・用量（案）の設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）及び用法・用量（案）

【効能・効果】

HIV-1 感染症

【用法・用量】

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。

1.8.2.2 設定根拠

HIV-1非感染者に対して実施した第Ⅰ相試験の結果から、MK-0518が良好な安全性プロファイルを有すること、臨床的に意味のある薬物動態学的な薬物相互作用が起こりにくいくこと、及び食事の影響を考慮することなく1日2回の投与を可能とするような薬物動態結果が示された。

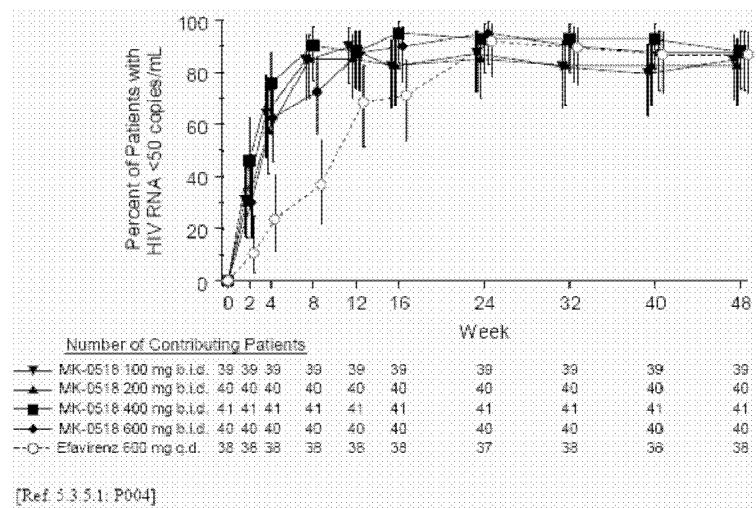
これらの結果を踏まえ、HIV-1感染患者を対象にMK-0518の安全性及び有効性を評価するための第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を実施した（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、MK-0518は食事の有無にかかわらず投与された）。

1) 抗 HIV 活性の評価（004 試験パート 1）[Ref. 5.3.5.1: 004 試験]

本試験は、HIV-1 感染患者を対象に MK-0518 を単剤で 10 日間投与した際の MK-0518 の安全性及び抗 HIV 活性（HIV-RNA 量の減少により測定）を評価する目的で計画された。その試験結果は、MK-0518 単独療法における短期間の有効性を示すとともに、他の抗 HIV 薬との併用療法による大規模試験への移行を支持するものであった。

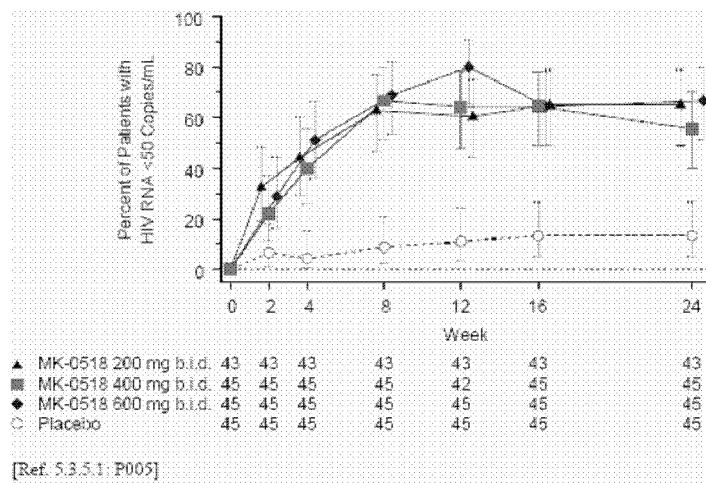
2) 用量の設定（004 試験パート 2 及び 005 試験）

第Ⅱ相試験は、HIV 治療歴のない患者（004 試験）[Ref. 5.3.5.1: 004 試験]と HIV 治療歴のある患者（005 試験）[Ref. 5.3.5.1: 005 試験]を対象に、他の抗 HIV 薬と併用して、低用量 100 mg から高用量 600 mg の MK-0518 を 1 日 2 回投与した際のより長期間の安全性、耐容性及び有効性を評価する目的で計画された。いずれの試験[Ref. 5.3.5.1: 004 試験]（11-Apr-2007 版:[Sec. 2.7.3.2.1-trxexp]) [Ref. 5.3.5.1: 005 試験]（11-Apr-2007 版:[Sec. 2.7.3.2.2-trxexp])においても用量反応性は見られなかつたが、二重盲検での投与期間（004 試験では 48 週間、005 試験では 24 週間）を通して、すべての用量の MK-0518 投与群において抗ウイルス活性は持続していた（図 1、図 2）（11-Apr-2007 版:[Sec. 2.7.3.5.1-trxexp]）。更に、005 試験では、二重盲検での投与期間と非盲検での 400 mg（1 日 2 回）投与期間を合わせた 48 週間を通して、抗ウイルス活性は持続していた（11-Apr-2007 版:[Sec. 2.7.3.5.1.2-trxexp]）。



未完了例は治療失敗例として扱った。

図 1 用量群別の HIV-RNA < 50 copies/mL 達成患者の割合（95%信頼区間）の推移
（004 試験パート 2、パート 1 からの継続患者とパート 2 からの患者のデータを併合）



未完了例は治療失敗例として扱った。

図 2 用量群別の HIV-RNA < 50 copies/mL 達成患者の割合（95%信頼区間）の推移
[005 試験、二重盲検期、サブスタディ A（最適基礎療法にアタザナビルを含む患者）
とサブスタディ B（最適基礎療法にアタザナビルを含まない患者）を併合]

- 3) 有効性の証明（018 及び 019 試験、別称、BENCHMRK 1 及び 2）[Ref. 5.3.5.1: 018 試験、019 試験]
2 つの第Ⅲ相試験は、3 クラスの抗 HIV 薬 [核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）、非核酸系逆転

1.8 添付文書（案）

写酵素阻害剤 (NNRTI)、プロテアーゼ阻害剤 (PI)] の各々で 1 剤以上に耐性が証明された HIV 治療経験患者における MK-0518 400 mg 1 日 2 回投与時 (食事の有無にかかわらずに投与) の安全性、忍容性及び有効性を評価する目的で計画された。第Ⅲ相試験の用量は、第Ⅱ相試験で認められた有効性及び忍容性、並びに薬物相互作用の可能性 [MK-0518 と併用される可能性がある tipranavir／リトナビル／アタザナビルのような UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) 1A1 (MK-0518 のグルクロン酸抱合に関与する主代謝酵素) の強力な阻害剤又は誘導剤によって、MK-0518 の血漿中薬物濃度が幾分影響を受ける [Ref. 5.3.3.1: 017 試験、006 試験、010 試験]] を考慮して選択された。試験結果からは、HIV 治療経験のある患者に他の抗 HIV 薬と併用して MK-0518 を投与した場合の高い有効性が示された (表 1)。

表 1 018 及び 019 試験 投与群別の転帰 (24 週時)

018 及び 019 試験の併合データ	MK-0518 400 mg 1 日 2 回 + 最適基礎療法 (N = 462)	プラセボ + 最適基礎療法 (N = 237)
24 週時の転帰	n (%)	n (%)
24 週時のデータを有する患者	286	150
HIV RNA 量 <400 copies/mL の患者 [†]	216 (75.5)	59 (39.3)
HIV RNA 量 <50 copies/mL の患者 [†]	179 (62.6)	50 (33.3)
ウイルス学的失敗 (確証) ^{‡§}	74 (16.0)	121 (51.1)
ノンレスポンダー [‡]	13 (2.8)	78 (32.9)
再上昇 [‡]	61 (13.2)	43 (18.1)
死亡 ^{§¶}	6 (1.3)	3 (1.3)
有害事象による中止 [§]	9 (1.9)	5 (2.1)
その他の理由による中止 ^{§ ¶}	6 (1.3)	1 (0.4)

[†]24 週時のデータを有する 436 例の患者データに基づく。
[‡]ウイルス学的失敗：第 16 週までに HIV RNA 量が $>1.0 \log_{10}$ copies/mL の低下をしなかった患者、又は HIV RNA 量が <400 copies/mL に達しなかった患者をノンレスポンダーと定義した。またウイルス量の再上昇は、1 週間以上の間隔で 2 回連続的に行った測定において、(a) HIV RNA 量がいったん <400 copies/mL に到達後、 >400 copies/mL に上昇した患者、あるいは (b) HIV RNA 量がいったん到達した最低レベルより $>1.0 \log_{10}$ copies/mL の再増加をした患者と定義した。
[§]無作為化され、投薬された合計 699 例の患者データに基づく。24 週間投与が未完了の患者を含む。
[¶]24 週以降に得られたデータを含む。
^{||}追跡不能、同意の撤回、服薬不良、治験実施計画書からの逸脱、その他の理由を含む。

参照先 (11-Apr-2007 版 : [Table 2.7.3:14])

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を通じて、全般的に有害事象による中止率は低く、MK-0518 の忍容性は良好であった。また、MK-0518 と他の抗 HIV 薬との併用療法における臨床症状及び臨床検査値の有害事象プロファイルは、プラセボと他の抗 HIV 薬との併用群と同様であった。

4) 有効性と薬物動態の関係 (11-Apr-2007 版 : [Sec. 2.7.2.3.5])

薬物動態 (004 試験) 及び母集団薬物動態の解析結果 (004 試験 / 005 試験 / 018 試験 / 019 試験) から、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験における MK-0518 の濃度範囲は、治療効果の濃度依存性がわずかしか認められない濃度-反応曲線の最大反応付近にあり、臨床的に意味のある相関性は確認で

きなかつた。これらの解析では、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のMK-0518濃度範囲においては、類似した高い有効性が示されていた（図3）。

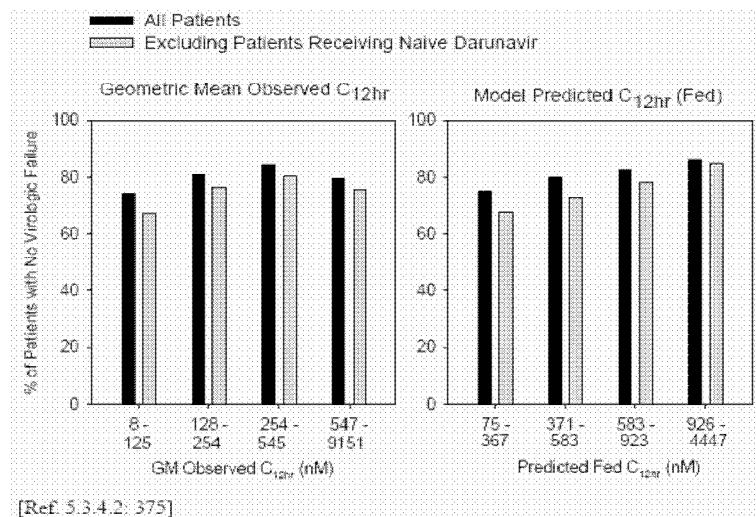


図3 MK-0518のPK値別、ウイルス学的治療失敗でない患者の割合の四分位数解析
(005試験、018試験及び019試験の併合データ)
薬物動態パラメータの観測値 (n=337) 及びモデル予測値 (n=579)

また、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、MK-0518は広範な抗HIV薬や他剤（MK-0518の血中濃度に影響を及ぼす可能性がある薬剤を含む）と併用投与されたが、これらのデータから、全般的に、多剤併用によるHIV治療法において、設定した用法・用量によるMK-0518投与の妥当性が強く示唆された。

なお、第Ⅲ相試験開始後に実施した、最終市販形態製剤における食事の影響を評価した臨床薬理試験（11-Apr-2007版：[Sec. 2.7.1.2.2]）[Ref. 5.3.3.1: 028試験]では、高脂肪食の摂取により吸収速度が遅延し、C_{max}は34%低下したが、C_{12hr}は8.5倍上昇した。総曝露量（AUC）は変わらずにC_{max}が低下したことから、MK-0518の安全性プロファイルは食事による影響を受けないと考えられた。

以上のように、HIV-1感染患者の治療において、他の抗HIV薬との併用によるMK-0518 400 mg の1日2回投与（食事の有無にかかわらない）は、持続的で強力な抗ウイルス活性を有し、良好な忍容性を示した。これらのことから、本剤の効能・効果を「HIV-1感染症」とし、用法・用量を「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。」と設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 使用上の注意（案）

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

＜効能・効果に関する使用上の注意＞

抗 HIV 薬の投与が継続されているにもかかわらず、HIV-1の複製が確認できる HIV-1感染患者に対して、他の抗 HIV 薬と本剤を併用投与すること。

1. 重要な基本的注意

(1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。

- 1) 本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるので、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
- 2) 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明である。
- 3) 本剤が性的接触又は血液汚染等による他者への感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていない。
- 4) 本剤の抗ウイルス効果を最大にするために、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。

(2) 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現する所以があるので、これらの炎症性の症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

2. 相互作用

UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A1の強力な誘導剤（例えば、リファンピシン）と本剤を併用する場合は、注意すること。〔「薬物動態」の「薬物相互作用」の項参照〕

3. 副作用

海外における臨床試験

〈治療経験患者を対象にした試験〉

(1) 005 試験、BENCHMRK 1 及び 2 の併合解析において、全重症度で因果関係にかかわらず最も一般的に報告された有害事象（いずれかの投与群において>10%）は、本剤 400 mg 1 日 2 回と最適基礎療法^{注)}の併用投与群及びプラセボと最適基礎療法の併用投与群の患者で、それぞれ、下痢 16.6% 及び 19.5%、恶心 9.9% 及び 14.2%、頭痛 9.7% 及び 11.7%、発熱

4.9%及び 10.3%であった。この併合解析において、有害事象による治療中止率は、本剤と最適基礎療法の併用投与群で 2.0%、プラセボと最適基礎療法の併用投与群で 1.4%であった。

(2) 下記の臨床的有害事象は、治験責任医師によって中等度から重度で、かつ併用投与中のいずれか 1 剤と因果関係があると判断された。

本剤と最適基礎療法を併用投与された患者の 2%以上で発現した中等度から重度の臨床的副作用を下表に示す。

治療経験のある成人患者の 2%以上に認められた中等度から重度の副作用[†]を
発現した患者の割合[‡]

種類／副作用	無作為化試験（005 試験、BENCHMRK 1 及び 2）	
	本剤400 mg 1日2回+最適基礎療法 (N=507)	プラセボ+最適基礎療法 (N=282)
胃腸障害		
下痢	3.7%	4.6%
悪心	2.2%	3.2%
神経系障害		
頭痛	2.4%	1.4%

[†]薬剤との因果関係が「どちらともいえない」「たぶんあり」又は「おそらくあり」以上の有害事象。

[‡]N=各投与群の合計患者数

注) 最適基礎療法（患者ごとの抗 HIV 薬の最適組み合わせ療法）は、無作為化前に、薬剤耐性検査（遺伝子型解析／表現型解析）及び抗 HIV 治療歴に基づいて治験責任医師が選択した。

〈治療未経験患者を対象にした試験〉

本剤 400 mg 1 日 2 回投与+テノホビル (TFV) +ラミブジン (3TC) (41 例) とエファビレンツ+TFV+3TC (38 例) の比較を行う用量設定二重盲検試験 (004 試験) において、以下の中等度から重度の副作用が本剤投与患者 (1 例以上) で報告された：

不眠症、悪心、異常な夢、浮動性めまい、頭痛、不安、うつ病、疲労、扁平苔癬、口腔扁平苔癬、嘔吐及び腎機能障害

(1) 重大な副作用^{注)}

次のような症状があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 1) 貧血 (0.2%)、好中球減少症 (0.2%)
- 2) 心筋梗塞 (0.2%)

- 3) 胃炎 (0.2%)
- 4) 肝炎 (0.2%)
- 5) 薬物過敏症 (0.2%)、過敏症 (0.4%)
- 6) 中毒性ネフロパシー (0.2%)、腎不全 (0.2%)、慢性腎不全 (0.2%)、腎尿細管壞死 (0.2%)
- 7) 単純ヘルペス (0.2%)

注) 抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染患者を対象とした臨床試験 (005 試験、BENCHMRK 1 及び 2) において、本剤 (400 mg 1 日 2 回) と最適基礎療法の併用投与群において認められた重篤な副作用を示した。副作用の頻度は、005 試験、BENCHMRK 1 及び 2 データに基づき算出した。

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類／頻度 ^{注)}	2%以上	2%未満
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、嘔吐、腹部膨満、上腹部痛、便秘、消化器痛、腹部不快感、消化不良、鼓腸、舌炎、胃食道逆流性疾患
全身障害及び投与局所様態		無力症、疲労、発熱、胸部不快感、悪寒、熱感、炎症、易刺激性、小結節
感染症及び寄生虫症		蜂巣炎、皮膚感染
代謝及び栄養障害		糖尿病、体脂肪異常、中心性肥満、異脂肪血症、顔のやせ、高乳酸血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、食欲亢進、脂肪腫症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋痛、四肢痛、背部痛、筋痙攣、筋骨格痛、筋炎、筋萎縮
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、末梢性ニューロパシー、異痛症、ニューロパシー、錯覚、多発ニューロパシー、傾眠、緊張性頭痛
精神障害		うつ病、不眠症、異常な夢、不安

腎及び尿路障害		ネフローゼ症候群、夜間頻尿、頻尿、腎機能障害	
皮膚及び皮下組織障害		後天性リポジストロフィー、発疹、多汗症、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、脂肪萎縮症、脂肪組織萎縮症、寝汗、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、皮下結節、乾皮症、痒疹	
その他		大球性貧血、動悸、心室性期外収縮、回転性めまい、視覚障害、肝腫大、高ビリルビン血症、勃起不全、女性化乳房、鼻出血、体重減少、体重増加	

注) 抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染患者を対象とした臨床試験（005 試験、BENCHMRK 1 及び 2）において、本剤（400 mg 1 日 2 回）と最適基礎療法の併用投与群において中等度から重度の副作用を示した。副作用の頻度は、005 試験、BENCHMRK 1 及び 2 データに基づき算出した。

種類／頻度 ^{注)}	2%以上	2%未満
臨床検査	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、総ビリルビン上昇	

注) 抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染患者を対象とした臨床試験（005 試験、BENCHMRK 1 及び 2）において、本剤（400 mg 1 日 2 回）と最適基礎療法の併用投与群で、投与薬との因果関係にかかわらず 2%以上報告されたグレード 3～4（ベースラインからの変化値を NIAID の DAIDA 有害事象グレード表¹⁾に基づいて分類）の臨床検査値異常を示した。

(参考)
〈B 型肝炎及び／又は C 型肝炎ウイルスに重複感染した患者の安全性の概要〉
第Ⅲ相試験（BENCHMRK 1 及び 2）では、ベースラインの肝機能検査値が基準値上限の 5 倍を超えない場合、慢性（急性ではない）活動性 B 型肝炎及び／又は C 型肝炎ウイルス重複感染患者（113 例／699 例：16.2%）の組み入れを許容した。GOT (AST) 及び GPT (ALT) 異常の発現率は、本剤と最適基礎療法の併用投与群及びプラセボと最適基礎療法の併用投与群のいずれの投与群においても、B 型肝炎及び／又は C 型肝炎ウイルス重複感染患者集団において若干高かった。しかし、一般に、B 型肝炎及び／又は C 型肝炎ウイルス重複感染患者における本剤の安全性は、B 型肝炎及び／又は C 型肝炎ウイルスに重複感染していない患者と

同様であった。

4. 高齢者への投与

高齢者における安全性及び有効性は確立していない。一般に高齢者では、肝、腎又は心機能が低下し、合併症を有している又は他の薬剤を併用している場合が多いので、注意して投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦において、適切かつ十分にコントロールされた試験が実施されていないため、妊婦に対する本剤の安全性は不明である。本剤は、他の抗 HIV 薬と同様に、妊娠中の投与は推奨されない。本剤の薬物動態は妊婦において検討されていない。〔ラット及びウサギにおけるトキシコキネティクス試験において本剤の胎盤移行が認められた（ラット母動物に 600 mg/kg/日投与したとき、投与 1 時間及び 24 時間後における胎児の平均血漿中濃度は、それぞれ母動物血漿中濃度の約 1.5~2.5 倍であった。ウサギ母動物に 1,000 mg/kg/日を投与したとき、投与 1 時間及び 24 時間後における胎児の平均血漿中濃度は、母動物の平均濃度の約 2% であった。）。ラットに 600 mg/kg/日投与（ヒト推奨用量の曝露量の 4.4 倍）では、対照群を上回る投与に関連した過剰肋骨発現率が認められた。ウサギ（1,000 mg/kg/日まで投与）及びラット（600 mg/kg/日まで投与）のいずれにおいても、胎児生存率又は胎児体重における投与に関連した影響は認められなかった。〕

(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。本剤がヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。乳汁を介して HIV 母児感染の可能性がある。〕

6. 小児等への投与

小児等における安全性及び有効性は確立されていない。

7. 過量投与

本剤の過量投与に関する具体的な情報は得られていない。第 I 相試験において、1,600 mg の単回投与及び 800 mg 1 日 2 回の反復投与の高用量について検討したが、毒性は認められなかった。第 II / III 相試験では、1 日用量 1,800 mg の偶発的投与があったが、毒性は認められなかった。得られているデータから、本剤は最高 800 mg 1 日 2 回までの投与量において、及び本剤の曝露量を 50~70% 増加させる薬剤（例：テノホビル及びアタザナビル）との併用時において、良好な耐容性を示すと思われる。本剤は広い治療域のため、過量投与による毒性の可能性は低い。過量投与の場合には、標準的な支持処置（消化管からの未吸収物質の除去、心電図測定を含む臨床的モニタリング、必要に応じた支持療法など）を実施するのが適切である。血液透析による本剤除去の程度は不明である。

8. その他の注意

- (1) 本剤と最適基礎療法を併用した抗 HIV 薬による治療経験のある患者において、がんが報告されたが、一部は再発によるものであった。発現したがんの種類やその発現率は、重度免疫不全集団（多くは CD4 リンパ球数が $50/\text{mm}^3$ 以下で、大部分が事前にエイズと診断）において予想されるものであった。がんの種類は、カポジ肉腫、リンパ腫、扁平上皮がん、肝細胞がん及び肛門がんであった。大部分の患者が、喫煙、パピローマウイルス及び活動性 B 型肝炎ウイルス感染を含む他のがん危険因子を有していた。これらのがんの診断と本剤投与との関連性は不明である。
- (2) イヌにおける 3 日間の静脈内投与用量漸増試験において、高用量で死亡が生じたが、これは製剤中の過剰カリウム塩の摂取による不整脈の結果と考えられた。それより低い用量では軽度の身体的徴候が認められた。イヌにおける $100 \text{ mg/kg}/\text{日}$ （ヒト推奨用量の約 23 倍の曝露量）投与の 7 日間の静脈内投与試験において、投与に関連した影響は、体重減少、血清尿素窒素の極少増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性、アルカリホスファターゼ活性及びコレステロールの上昇、非常に軽度の尿細管拡張を含む身体的徴候に限られていた。
- (3) ラット（6 カ月間）及びイヌ（1 年間）において実施された慢性反復投与毒性試験において、イヌでは、 $360 \text{ mg/kg}/\text{日}$ （ヒト推奨用量の約 9 倍の曝露量）で副作用は認められなかった。また、ラットでは、 $600 \text{ mg/kg}/\text{日}$ （ヒト推奨用量の 4.4 倍の曝露量）で薬物不耐性による身体的徴候の後に死亡した症例が認められたが、 $120 \text{ mg/kg}/\text{日}$ （ヒト推奨用量の 1.6 倍の曝露量）では認められなかった。ラットでは、 $120 \text{ mg/kg}/\text{日}$ で鼻腔の炎症及び胃粘膜変性が生じ、本剤の刺激性を示唆するものである。
- (4) 1群あたり雌雄各 50 匹のラットに、それぞれラルテグラビル 50（雌雄）、150（雌雄）、又は 300（雄）／600（雌） $\text{mg/kg}/\text{日}$ を投与する長期（2 年間）がん原性試験を実施中である。このがん原性試験の高用量群（計 100 匹）において、投与 49 週後の早期に屠殺されたラット 26 匹中 2 例で鼻／鼻咽頭の腫瘍（扁平上皮がん）が確認された。これらの新生物は、投与中の鼻／鼻咽頭粘膜上で薬剤の局所沈着及び／又は吸引によるものと考えられ、これはまた長期刺激及び炎症の予期される結果である。高用量群での全身曝露量は、臨床用量（400 mg 1 日 2 回）での AUC ($54 \mu\text{M}\cdot\text{hr}$) の約 1.7～10.3 倍である。上記の扁平上皮がんに加えて、中用量群の 1 例で単発の鼻軟骨肉腫が認められ、これもおそらく同様に長期刺激に起因するものであった。

1.8.3.2 設定根拠

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

MK-0518の成分に対し過敏症の既往のある患者にMK-0518を投与した場合、過敏症を起こす可能性があるため、禁忌とした。

＜効能・効果に関する使用上の注意＞

1.8.2.2 で示したとおり、3 クラスの抗 HIV 薬 (NRTI、NNRTI、PI) の各々で 1 剤以上に耐性が証明された HIV-1 感染患者を対象に実施した第Ⅲ相試験 (018 試験及び 019 試験) において、最適基礎療法単独と比較して MK-0518 400 mg 1 日 2 回投与と最適基礎療法を併用した場合の抗ウイルス活性が優越性を示すことが確認された。一方、抗 HIV 治療による治療経験のない患者については、第Ⅲ相有効性検証試験のデータが得られておらず、第Ⅱ相試験 (004 試験) の結果に限られていることから、MK-0518 が適切に投与されるように、MK-0518 の適応対象患者及び他の抗 HIV 薬を併用する旨を記載した。(11-Apr-2007 版 : [Sec. 2.5.4.3.1])

1. 重要な基本的注意

他の抗 HIV 薬の添付文書に基づき、抗 HIV 薬において共通の一般的な注意喚起事項として(1)及び(2)を記載した。

2. 相互作用

MK-0518 は、主に UGT1A1 によるグルクロロン酸抱合を介する代謝によって消失するため、UGT1A1 の強力な誘導剤（例えば、リファンピシン）と併用する場合は、注意が必要であることから、その旨を記載した。(13-Oct-2006 版 : [Sec. 2.6.4.5.6]、11-Apr-2007 版 : [Sec. 2.7.2.2.1.3] [Sec. 2.7.2.2.1.5.5])

3. 副作用

〈治療経験患者を対象にした試験〉

抗 HIV 薬による治療経験患者を対象にした臨床試験 [005 試験、018 試験及び 019 試験] の有害事象及び副作用の概要を記載した。

(1) 最も一般的に報告された有害事象及び有害事象による治療中止率の情報を記載した。

(07-Jun-2007 版 : [Sec. 2.7.4.2.1.2.1.2] [Table 2.7.4:26])

(2) 中等度から重度で、かつ併用投与中のいずれか 1 剤と因果関係があると判断され、MK-0518 と最適基礎療法を投与された 2%以上の患者で発現した臨床的副作用について、プラセボと最適基礎療法の投与群とを比較した結果を表に記載した。(07-Jun-2007 版 : [Sec. 2.7.4.2.1.2.1.2] [Table 2.7.4:28])

〈治療未経験患者を対象にした試験〉

抗HIV薬による治療未経験患者を対象にした臨床試験（004試験）の副作用の概要を記載した。

07-Jun-2007版：[Sec. 2.7.4.2.1.2.1.1] [Table 2.7.4:15]

(1) 重大な副作用

抗 HIV 薬による治療経験患者を対象にした臨床試験（005 試験、018 試験及び 019 試験）において、MK-0518 (400 mg 1 日 2 回) と最適基礎療法の併用投与群において認められた重篤な副作用を記載した。副作用の頻度は、005 試験、018 試験及び 019 試験のデータに基づき算出した。（07-Jun-2007 版：[Sec. 2.7.4.2.1.2.1.2] [Table 2.7.4:39]）

(2) その他の副作用

- 1) 抗 HIV 薬による治療経験患者を対象にした臨床試験（005 試験、018 試験及び 019 試験）において、MK-0518 (400 mg 1 日 2 回) と最適基礎療法の併用投与群において認められた中等度から重度の副作用を記載した。ただし、「重大な副作用」の項に記載した重篤な副作用及び最適基礎療法の注射剤による注射部位の副作用は除いた。副作用の頻度は、005 試験、018 試験及び 019 試験データに基づき算出した。（07-Jun-2007 版：[Sec. 2.7.4.2.1.2.1.2] [Appendix 2.7.4:19]）
- 2) 抗HIV薬による治療経験患者を対象にした臨床試験（005試験、018試験及び019試験）において、MK-0518 (400 mg 1日2回) と最適基礎療法の併用投与群において、投与薬との因果関係にかかわらず2%以上報告されたグレード3～4（ベースラインからの変化値を「National Institute of Health (National Institute of Allergy and Infectious Disease). Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events (December 2004).」の有害事象グレード表に基づいて分類）の主要な臨床検査値異常を示した。（07-Jun-2007版：[Sec. 2.7.4.3.2] [Table 2.7.4:63]）

（参考）

〈B型肝炎及び／又はC型肝炎ウイルスに重複感染した患者の安全性の概要〉

018試験及び019試験における、B型肝炎及び／又はC型肝炎ウイルスに重複感染した患者の安全性の概要を記載した。（11-Apr-2007版：[Sec. 2.7.4.5.2]）

4. 高齢者への投与

実施した臨床試験に十分な高齢者数が含まれていないため、その旨を記載した（11-Apr-2007版：[Sec. 2.7.4.5.1] [Appendix 2.7.4: 52]）。また、高齢者に対する一般的な注意を記載した。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦を対象にした適切かつ十分にコントロールされた臨床試験が実施されていないため、安全性は不明である。また、母動物（ラット及びウサギ）におけるトキシコキネティックス

試験において MK-0518 の胎盤移行が認められたこと、及びラットにおいて過剰肋骨の発現率が対照群に比 MK-0518 投与群で高かったことから、この旨を記載した。(11-Apr-2007 版 : [Sec. 2.7.4.5.4] [Sec. 2.6.6.6.2.2]、13-Oct-2006 版 : [Sec. 2.6.4.4.2])

- (2) 動物実験(ラット)において MK-0518 が乳汁中に移行すること、ヒトを対象にした MK-0518 の乳汁中への移行試験を実施していないこと、及び乳汁を介して HIV 母子感染の可能性があることから、「本剤投与中は授乳を中止させること」と記載した。(11-Apr-2007 版 : [Sec. 2.7.4.5.4]、13-Oct-2006 版 : [Sec. 2.6.4.6.3])

6. 小児等への投与

小児等を対象にした臨床試験を実施していないため、その旨を記載した。

7. 過量投与

臨床試験において、最高 1 日 1,800 mg までの過量投与例があるが、有害事象を発現した症例はない。第 I ~ III 相試験における高用量投与に関する情報を記載した。また、過量投与の場合の処置法を記載した。(11-Apr-2007 及 07-Jun-2007 版 : [Sec. 2.7.4.5.5])

8. その他の注意

- (1) MK-0518 と最適基礎療法を併用した抗 HIV 薬による治療経験患者においてカポジ肉腫、リンパ腫、扁平上皮がん、肝細胞がん及び肛門がんが報告されたが、MK-0518 との因果関係が不明のため、本項に情報を記載した。(11-Apr-2007 版 : [Sec. 2.7.4.2.1.2.5] の Neoplasms)
- (2) イヌの 3 日間静脈内投与用量漸増毒性試験において死亡がみられたため、本項にその旨を記載した。(11-Apr-2007 版 : [Sec. 2.6.6.8.7.4])
- (3) ラットの 6 カ月間反復投与毒性試験において死亡がみられたため、本項にその旨を記載した。(11-Apr-2007 版 : [Sec. 2.6.6.3.2.3] [Sec. 2.6.6.3.3.3])
- (4) ラットのがん原性試験において鼻／鼻咽頭の腫瘍(扁平上皮がん)が確認されたため、本項にその旨を記載した。(11-Apr-2007 版 : [Sec. 2.6.6.5.1.1])

劇薬

指定医薬品

処方せん医薬品：注意-医師等の処方せん
により使用すること

貯法：室温保存

使用期間：30箇月

使用期限：外箱に表示

HIV インテグラーゼ阻害剤

日本標準商品分類番号

87625

アイセントレス[®]錠400 mg

承認番号	
葉価収載	
販売開始	
国際誕生	2007年9月

ISENTRESS[®] Tablets 400 mg
ラルテグラビルカリウム錠【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	アイセントレス [®] 錠400 mg		
剤形・色調	楕円形・フィルムコーティング錠・うすい赤色		
有効成分の名称	ラルテグラビルカリウム		
含量：ラルテグ ラビルとして	400 mg		
添加物	結晶セルロース、乳糖水和物、無水リン酸水素カルシウム、ヒプロメロース、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、フマル酸ステアリンナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄、黒酸化鉄		
表面			
	長径：15.6mm 短径：8.8mm		
裏面			
側面			
識別コード	厚さ：7.0mm 		

【効能・効果】

HIV 感染症

<効能・効果に関する使用上の注意>

- 他の抗HIV薬にて十分な効果が期待できない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に限り使用すること。
- 抗HIV薬による治療経験のない成人HIV感染症及び小児HIV感染症に対しては、本剤投与による有効性及び安全性が確立していない。
- 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び薬剤耐性検査結果を参考にすること。

本剤の効能・効果は、2つの第Ⅲ相、無作為化、プラセボ対照試験における24週間のデータ（有効性及び安全性）に基づく。これらの試験は、3クラスの抗HIV薬（核酸系逆転写酵素阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤）の各々で1剤以上に耐性が証明されている治療経験患者を対象に実施された。〔「臨床成績」の項参照〕

【用法・用量】

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。本剤と他の有効な抗HIV薬と併用することで、より高い治療効果が期待できる。〔「臨床成績」の項参照〕

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
1) 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるので、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
 - 2) 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明である。
 - 3) 本剤が性的接触又は血液汚染等による他者への感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていない。
 - 4) 本剤の抗ウイルス効果を最大にするために、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
- (2) 本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがあるので、これらの炎症性の症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

2. 相互作用

〔併用注意〕 〔併用に注意すること〕

UDP-グルクロノシリトランスフェラーゼ（UGT）1A1の強力な誘導剤（例えば、リファンピシン）と本剤を併用する場合は、注意すること。〔「薬物動態」の「薬物相互作用」の項参照〕

3. 副作用

海外における臨床試験

〈治療経験患者を対象にした試験〉

- (1) 005試験、BENCHMRK1及び2の併合解析において、全重症度で因果関係にかかわらず最も一般的に報告された有害事象（いざれかの投与群において>10%）は、本剤400 mg 1日2回と最適基礎療法[†]の併用投与群及びプラセボと最適基礎療法の併用投与群の患者で、それぞれ、下痢16.6%及び19.5%、恶心9.9%及び14.2%、頭痛9.7%及び11.7%、発熱4.9%及び10.3%であった。この併合解析において、有害事象による治療中止率は、本剤と最適基礎療法の併用投与群で2.0%、プラセボと最適基礎療法の併用投与群で1.4%であった。

- (2) 下記の臨床的有害事象は、治験責任医師によって中等度から重度で、かつ併用投与中のいざれか1剤と因果関係があると判断された。

本剤と最適基礎療法を併用投与された患者の2%以上で発現した中等度から重度の臨床的副作用を下表に示す。

治療経験のある成人患者の2%以上に認められた中等度から重度の副作用[‡]を発現した患者の割合[†]

種類／ 副作用	無作為化試験（005試験、BENCHMRK 1及び2）	
	本剤400 mg 1日2回+最適基礎療法 (N=507)	プラセボ+最適基礎療法 (N=282)
胃腸障害		
下痢	3.7%	4.6%
恶心	2.2%	3.2%
神経系障害		
頭痛	2.4%	1.4%
†薬剤との因果関係が「どちらともいえない」「たぶんあり」又は「確実にあり」の有害事象		
‡N=各投与群の合計患者数		

注) 最適基礎療法（患者ごとの抗HIV薬の最適組み合わせ療法）は、無作為化前に、薬剤耐性検査（遺伝子型解析／表現型解析）及び抗HIV治療歴に基づいて治験責任医師が選択した。

添付文書（案）

〈治療未経験患者を対象にした試験〉

本剤400 mg 1日2回投与+テノホビル（TDF）+ラミブジン（3TC）(41例)とエファビレンツ+TDF+3TC(38例)の比較を行う用量設定二重盲検試験（004試験）において、以下の中等度から重度の副作用が本剤投与患者（1例以上）で報告された：

不眠症、恶心、異常な夢、浮動性めまい、頭痛、不安、うつ病、疲労、扁平苔癬、口腔扁平苔癬、嘔吐及び腎機能障害

(1) 重大な副作用^(注)

- 次のような症状があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 1) 貧血 (0.2%)、好中球減少症 (0.2%)
 - 2) 心筋梗塞 (0.2%)
 - 3) 胃炎 (0.2%)
 - 4) 肝炎 (0.2%)
 - 5) 薬物過敏症 (0.2%)、過敏症 (0.4%)
 - 6) 中毒性ネフロパシー (0.2%)、腎不全 (0.2%)、慢性腎不全 (0.2%)、腎尿細管壞死 (0.2%)
 - 7) 単純ヘルペス (0.2%)

注) 抗HIV薬による治療経験のあるHIV-1感染患者を対象とした臨床試験（005試験、BENCHMRK 1及び2）において、本剤（400 mg 1日2回）と最適基礎療法の併用投与群において認められた重篤な副作用を示した。副作用の頻度は、005試験、BENCHMRK 1及び2データに基づき算出した。

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類／頻度 ^(注)	2%以上	2%未満
胃腸障害	下痢、恶心	腹痛、嘔吐、腹部膨満、上腹部痛、便秘、消化器痛、腹部不快感、消化不良、鼓脹、舌炎、胃食道逆流性疾患
全身障害及び投与局所様態		無力症、疲労、発熱、胸部不快感、悪寒、熱感、易刺激性
感染症及び寄生虫症		蜂巣炎
代謝及び栄養障害		糖尿病、体脂肪異常、中心性肥満、異脂肪血症、顔のやせ、高乳酸血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、食欲亢進、脂肪腫症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋痛、四肢痛、背部痛、筋痙攣、筋骨格痛、筋炎、筋萎縮
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、末梢性ニューロパシー、異痛症、ニューロパシー、錯覚、多発ニューロパシー、傾眠、緊張性頭痛
精神障害		うつ病、不眠症、異常な夢、不安
腎及び尿路障害		ネフローゼ症候群、夜間頻尿、頻尿、腎機能障害
皮膚及び皮下組織障害		後天性リポジストロフィー、発疹、多汗症、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、脂肪萎縮症、脂肪組織萎縮症、寝汗、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、乾皮症、痒疹
その他		大球性貧血、動悸、心室性期外収縮、回転性めまい、視覚障害、肝腫大、高ビリルビン血症、勃起不全、女性化乳房、鼻出血、体重減少、体重増加

注) 抗HIV薬による治療経験のあるHIV-1感染患者を対象とした臨床試験（005試験、BENCHMRK 1及び2）において、本剤（400 mg 1日2回）と最適基礎療法の併用投与群において認められた中等度から重度の副作用を示した。副作用の頻度は、005試験、BENCHMRK 1及び2データに基づき算出した。

(3) 臨床検査値異常

種類／頻度 ^(注)	2%以上	2%未満
臨床検査	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、総ビリルビン上昇、CK (CPK) 上昇	

注) 抗HIV薬による治療経験のあるHIV-1感染患者を対象とした臨床試験（005試験、BENCHMRK 1及び2）において、本剤（400 mg 1日2回）と最適基礎療法の併用投与群で、被験薬との因果関係にかかわらず2%以上報告されたグレード3～4（ベースラインからの変化値をNIAIDのDAIDA有害事象グレード表¹⁾に基づいて分類）の臨床検査値異常を示した。

(参考)

〈B型肝炎及び／又はC型肝炎ウイルスに重複感染した患者の安全性の概要〉

第Ⅲ相試験（BENCHMRK 1及び2）では、ベースラインの肝機能検査値が基準値上限の5倍を超えない場合、慢性（急性ではない）活動性B型肝炎及び／又はC型肝炎ウイルス重複感染患者（113例／699例：16.2%）の組み入れを許容した。AST (GOT) 及びALT (GPT) 異常の発現率は、本剤と最適基礎療法の併用投与群及びプラセボと最適基礎療法の併用投与群のいずれの投与群においても、B型肝炎及び／又はC型肝炎ウイルス重複感染患者集団において若干高かった。しかし、一般に、B型肝炎及び／又はC型肝炎ウイルス重複感染患者における本剤の安全性は、B型肝炎及び／又はC型肝炎ウイルスに重複感染していない患者と同様であった。

4. 高齢者への投与

高齢者における安全性及び有効性は確立していない。一般に高齢者では、肝、腎又は心機能が低下し、合併症を有している又は他の薬剤を併用している場合が多いので、注意して投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦において、適かつ十分にコントロールされた試験が実施されていないため、妊娠に対する本剤の安全性は不明である。本剤は、他の抗HIV薬と同様に、妊娠中の投与は推奨されない。本剤の薬物動態は妊娠において検討されていない。〔ラット及びウサギにおけるトキシコキネティクス試験において本剤の胎盤移行が認められた（ラット母動物に600 mg/kg/日投与したとき、投与1時間及び24時間後における胎児の平均血漿中濃度は、それぞれ母動物血漿中濃度の約1.5～2.5倍であった。ウサギ母動物に1,000 mg/kg/日を投与したとき、投与1時間及び24時間後における胎児の平均血漿中濃度は、母動物の平均濃度の約2%であった。ラットに600 mg/kg/日投与（ヒト推奨用量の曝露量の4.4倍）では、対照群を上回る投与に関連した過剝肋骨発現率が認められた。ウサギ（1,000 mg/kg/日まで投与）及びラット（600 mg/kg/日まで投与）のいずれにおいても、胎児生存率又は胎児体重における投与に関連した影響は認められなかった。〕

(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。本剤がヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。乳汁を介してHIV母児感染の可能性がある。〕

6. 小兒等への投与

小兒等における安全性及び有効性は確立していない。

7. 過量投与

本剤の過量投与に関する具体的な情報は得られていない。第Ⅰ相試験において、1,600 mgの単回投与及び800 mg 1日2回の反復投与の高用量について検討したが、毒性は認められなかった。第Ⅱ／Ⅲ相試験では、1日用量1,800 mgの偶発的投与があったが、毒性は認められなかった。得られているデータから、本剤は最高800 mg 1日2回までの投与量において、及び本剤の曝露量を50～70%増加させる薬剤（例：テノホビル及びアザザナビル）との併用時において、良好な容忍性を示すと思われる。本剤は広い治療域のため、過量投与による毒性の可能性は低い。

過量投与の場合には、標準的な支持処置（消化管からの未吸収物質の除去、心電図測定を含む臨床的モニタリング、必要に応じた支持療法など）を実施するのが適切である。血液透析による本剤除去の程度は不明である。

8. その他の注意

(1) 本剤と最適基礎療法を併用した抗HIV薬による治療経験のある患者において、がんが報告されたが、一部は再発によるものであった。報告されたがんの種類やその発現率は、重度免疫不全集団（多くはCD4リンパ球数が50/mm³以下で、大部分が事前にエイズと診断）において予想されるものであった。がんの種類は、カボジ肉腫、リンパ腫、扁平上皮がん、肝細胞がん及び肛門がんで

添付文書（案）

- あつた。大部分の患者が、喫煙、パピローマウイルス及び活動性B型肝炎ウイルス感染を含む他のがん危険因子を有していた。これらのがんの診断と本剤投与との関連性は不明である。
- (2)ミオバシー及び横紋筋融解症が報告されているが、これらの事象と本剤との因果関係は不明である。ミオバシー又は横紋筋融解症の発現リスクが高い患者（ミオバシー及び横紋筋融解症を起こすことが知られている薬剤を併用している患者など）では注意して投与すること。
- (3)イヌにおける3日間の静脈内投与用量漸増試験において、高用量で死亡が生じたが、これは製剤中の過剰カリウム塩の摂取による不整脈の結果と考えられた。それより低い用量では軽度の身体的徴候が認められた。イヌにおける100 mg/kg/日（ヒト推奨用量の約23倍の曝露量）投与の7日間の静脈内投与試験において、投与に関連した影響は、体重減少、血清尿素窒素の極少増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性、アルカリホスファターゼ活性及びコレステロールの上昇、非常に軽度の尿細管拡張を含む身体的徴候に限られていた。
- (4)ラット（6ヵ月間）及びイヌ（1年間）において実施された慢性反復投与毒性試験において、イヌでは、360 mg/kg/日（ヒト推奨用量の約9倍の曝露量）で副作用は認められなかつた。また、ラットでは、600 mg/kg/日（ヒト推奨用量の4.4倍の曝露量）で薬物不耐性による身体的徴候の後に死亡した症例が認められたが、120 mg/kg/日（ヒト推奨用量の1.6倍の曝露量）では認められなかつた。ラットでは、120 mg/kg/日で鼻腔の炎症及び胃粘膜変性が生じ、本剤の刺激性を示唆するものである。
- (5)1群あたり雌雄各50匹のラットに、それぞれラルテグラビル 50（雌雄）、150（雌雄）、300（雄）又は600（雌）mg/kg/日を投与する長期（2年間）がん原性試験を実施中である。このがん原性試験の高用量群（計100匹）において、投与49週後の早期に屠殺されたラット26匹中2例で鼻／鼻咽頭の腫瘍（扁平上皮がん）が確認された。これらの新生物は、投与中の鼻／鼻咽頭粘膜上での薬剤の局所沈着及び／又は吸引によるものと考えられ、これはまた長期刺激及び炎症の予期される結果である。高用量群での全身曝露量は、臨床用量（400 mg 1日2回）でのAUC（54 μM·hr）の約1.7～10.3倍である。上記の扁平上皮がんに加えて、中用量群の1例で単発の鼻軟骨肉腫が認められ、これもおそらく同様に長期刺激に起因するものであった。

【薬物動態】

<外国人における成績>

1. 吸収

(1) 単回投与²⁾

健康成人にラルテグラビルを空腹時単回投与したところ、速やかに吸収され、T_{max}は投与後約3時間であった。ラルテグラビルのAUC及びC_{max}は、100～1,600 mgの範囲で用量に比例して増加した。また、ラルテグラビルのC_{12 hr}は、100～800 mgの範囲で用量に比例して増加したが、100～1,600 mgの範囲では用量比例性をやや下回った。

(2) 反復投与

健康成人にラルテグラビル100～800 mgを1日2回10日間反復投与したこと、投与開始からほぼ2日以内に定常状態に到達した。AUC及びC_{max}の値から判断すると蓄積は殆どみられず、C_{12 hr}からみた蓄積もわずかであった。²⁾

HIV感染患者にラルテグラビル400 mgを1日2回10日間反復投与したこと、投与10日目におけるラルテグラビルのAUC_{0-12 hr}及びC_{12 hr}の幾何平均値はそれぞれ14.3 μM·hr及び142 nMであった。³⁾

(3) 食事の影響

健康成人にラルテグラビル400 mgを高脂肪食摂取後に単回投与したこと、空腹時投与に比べてラルテグラビルのAUCは約19%増加した。高脂肪食摂取により吸収速度は遅くなり、C_{max}は約34%減少したが、C_{12 hr}は8.5倍増加し、T_{max}は遅延した。様々な種類の食事摂取による定常状態の薬物動態に及ぼす影響は不明である。HIV感染患者を対象とした主たる安全性及び有効性試験では、ラルテグラビルは食事の摂取とは関係なく投与された。

(4) 生物学的利用率

ラルテグラビルの絶対生物学的利用率を求める試験は実施していない。

2. 分布

ラルテグラビルのヒト血漿蛋白との結合率は、2～10 μMの濃度範囲で約83%であつた。

ラルテグラビルは、ラットにおいて容易に胎盤を通過したが、脳内移行性は低かった。

3. 代謝⁴⁾

健康成人に放射能標識したラルテグラビルを経口投与したところ、尿中にはラルテグラビル及びそのグルクロン酸抱合体が検出され、それぞれ投与量の約9%及び23%に相当した。糞中にはラルテグラビルのみが存在し、その大部分は非臨床動物試験で認められたように胆汁中に排泄されたラルテグラビルのグルクロン酸抱合体が加水分解されて生成すると考えられる。

血漿中の主要な成分はラルテグラビルであり、総放射能の約70%を占め、残

りの放射能はラルテグラビルのグルクロン酸抱合体であった。

酵素分子種に選択性的な化学的阻害剤及びcDNA発現系UGTを用いた試験で、UGT1A1が、ラルテグラビルのグルクロン酸抱合体形成に関与する主要な酵素であることが示された。ヒトにおけるラルテグラビルの主要な消失機序は、UGT1A1を介するグルクロン酸抱合である。

4. 排泄⁴⁾

ラルテグラビルの見かけの消失半減期は終末相では約9時間、α相ではより短い約1時間である。また、AUCに対するこのα相での消失の寄与は大きかった。健康成人に放射能標識したラルテグラビルを経口投与したところ、投与量の約32%及び51%がそれぞれ糞中及び糞中に排泄された。

5. 腎機能障害患者

未変化体の腎を介した排泄は、主要な消失経路ではない。重度腎機能障害患者においてラルテグラビルの薬物動態試験を実施した。また、統合薬物動態解析においても、腎機能障害の影響を評価した。重度腎機能障害患者と健康被験者間では、臨床的に重要な薬物動態の差はみられず、用量調節の必要はない。血液透析によるラルテグラビル除去の程度は不明のため、透析実施前には本剤の投与を避けること。

6. 肝機能障害患者

ラルテグラビルは、主として肝臓でのグルクロン酸抱合により消失する。中等度肝機能障害患者においてラルテグラビルの薬物動態試験を実施した。また、統合薬物動態解析においても、肝機能障害の影響を評価した。中等度肝機能障害患者と健康被験者間では、臨床的に重要な薬物動態の差はみられなかった。軽度から中等度の肝機能障害患者では、用量調節の必要はない。ラルテグラビルの薬物動態に及ぼす重度肝機能障害の影響は検討されていない。

7. 小児等

小児患者におけるラルテグラビルの薬物動態は確立していない。

8. その他の要因

(1) 性別

性別の影響について、空腹時投与におけるラルテグラビル単独療法を受けた健康被験者103例及びHIV感染患者28例の薬物動態データを用いた統合解析により評価した。また、性別の影響を、空腹時及び授食後にラルテグラビル単独投与又は他剤との併用投与を受けた健康被験者及びHIV感染患者80例の濃度データに関する母集団薬物動態解析においても評価した。これらの解析において、性別に起因する臨床的に重要な薬物動態の差は認められなかつた。用量調節の必要はない。

(2) 年齢

統合解析及び母集団薬物動態解析において、年齢はラルテグラビルの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかつた。用量調節の必要はない。

(3) 人種

統合解析において、人種はラルテグラビルの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかつた。用量調節の必要はない。

(4) Body Mass Index (BMI)

統合解析において、BMIはラルテグラビルの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかつた。また、母集団薬物動態解析において、体重もラルテグラビルの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかつた。用量調節の必要はない。

(5) UGT1A1遺伝多型

進行中の臨床試験の限られたデータにおいて、UGT1A1の遺伝多型によつてラルテグラビルの薬物動態が変化するという証拠はない。^{*28//*28遺伝子型を持つ被験者7例と野生型の遺伝子型を持つ被験者4例との比較において、AUCの幾何平均比（90%信頼区間）は0.94 (0.36, 2.49) であった。}

9. 薬物相互作用

(1) ラルテグラビルは、チトクロームP450 (CYP) の基質ではなく、in vitroでCYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6又はCYP3Aを阻害しなかつた ($IC_{50} > 100 \mu M$)。さらに、in vitroでラルテグラビルはCYP3A4を誘導しなかつた。CYP3A4の鋭敏な基質であるミダゾラムとの薬物相互作用試験において、ラルテグラビルはミダゾラムの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかつたことから、ラルテグラビルが、in vivoでCYP3A4によって代謝される薬剤の薬物動態を変化させる可能性は低い。

(2) ラルテグラビルは、UGT1A1、UGT2B7を阻害することはなく ($IC_{50} > 50 \mu M$)、またP-糖蛋白による輸送も阻害しないことから、ラルテグラビルはこれらの酵素又はP-糖蛋白の基質である薬剤（例えば、プロテアーゼ阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤、methadone、オピオイド系鎮痛薬、スタチン類、アズール系抗真菌薬、プロトンポンプ阻害剤、経口避妊薬及び勃起不全治療薬）の薬物動態に影響しないと予想される。

(3) In vivo及びin vitro試験によれば、ラルテグラビルは、主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を介する代謝によって消失する。ラルテグラビルをリファンビシンのような強力なUGT1A1誘導剤と併用すると、ラルテグラビルの血漿中濃度が低下するおそれがあるので、リファンビシン及び他の強力なUGT1A1誘導剤と併用する場合は、注意すること〔「相互作用」の項参照〕。フェニトイン又はフェノバルビタールのような他の強力な薬物代謝酵素誘導剤のUGT1A1に対する影響は不明である。他の作用の弱い誘導剤（例えば、エファビレンツ、ネビラピン、rifabutin、グルココルチコイド、セント・ジョーンズ・ワート及びビオグリタゾン）は、本剤の推奨用量と併用することができる。

(4) ラルテグラビルと強力なUGT1A1阻害剤であることが知られている薬剤（例えば、アタザナビル）との併用は、ラルテグラビルの血漿中濃度を増加させる可能性がある。しかしながら、増加の程度は大きくなく、また、これら阻害剤との併用療法は、臨床試験で良好な忍容性を示したこ

添付文書（案）

とから、ラルテグラビルの用量調節の必要はない（表1）。

（5）薬物相互作用臨床試験

1)他剤の薬物動態に及ぼすラルテグラビルの影響

薬物相互作用試験において、ラルテグラビルは、ラミブジン、テノホビル及びミダゾラムの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかつた。反復投与薬物相互作用試験において、ラルテグラビルと併用した場合のテノホビルのAUC及びトラフ濃度は、テノホビル単独投与時の90%及び87%であった。別の薬物相互作用試験において、ラルテグラビルと併用した場合のミダゾラムのAUCは、ミダゾラム単独投与時の92%であった。第II相試験において、ラミブジンの薬物動態は、ラルテグラビル併用群とエファビレンツ併用群で同様であった。

2)ラルテグラビルの薬物動態に及ぼす他剤の影響

薬物相互作用試験において、アタザナビル、エファビレンツ⁵⁾、リトナビル⁶⁾、テノホビル⁷⁾及びtipranavir/リトナビル⁸⁾は、ラルテグラビルの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかつた。強力な薬物代謝酵素誘導剤であるリファンビシンは、ラルテグラビルのトラフ濃度の低下をもたらした。薬物相互作用の詳細を、表1に記載する。

表1 ラルテグラビルの薬物動態に及ぼす他剤の影響

併用薬	併用薬の投与量	ラルテグラビルの投与量	ラルテグラビルの薬物動態パラメータ比 併用時／非併用時 (90%信頼区間) ; 影響なし=1.00			
			n	C _{max}	AUC	C _{min}
アタザナビル	400 mg 1日1回	100 mg 単回投与	10	1.53 (1.11, 2.12)	1.72 (1.47, 2.02)	1.95 (1.30, 2.92)
アタザナビル リトナビル	300 mg 1日1回	400 mg 1日2回	10	1.24 (0.87, 1.77)	1.41 (1.12, 1.78)	1.77 (1.39, 2.25)
	100 mg 1日1回					
エファビレンツ	600 mg 1日1回	400mg 単回投与	9	0.64 (0.41, 0.98)	0.64 (0.52, 0.80)	0.79 (0.49, 1.28)
リトナビル	100mg 1日2回	400mg 単回投与	10	0.76 (0.55, 1.04)	0.84 (0.40, 1.01)	0.99 (0.70, 1.40)
テノホビル	300mg 1日1回	400 mg 1日2回	9	1.64 (1.16, 2.32)	1.49 (1.15, 1.94)	1.03 (0.73, 1.45)
tipranavir リトナビル	500 mg 1日2回	400 mg 1日2回	15 [†]	0.82 (0.46, 1.46)	0.76 (0.49, 1.19)	0.45 (0.31, 0.66)
	200 mg 1日2回					
リファンビシン	600 mg 1日1回	400 mg 単回投与	9	0.62 (0.37, 1.04)	0.60 (0.39, 0.91)	0.39 (0.30, 0.51)

[†]C_{min}はn=14

（注）本剤の承認された用法・用量は400 mgを1日2回である。

【臨床成績】

（外国人における成績）

1. 臨床試験の説明

本剤の有効性は、抗HIV治療経験のある成人HIV-1感染患者を対象とした、実施中の2つの無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（BENCHMRK 1及びBENCHMRK 2）における24週間データの解析結果により示された。また、2つの無作為化、二重盲検、比較対照、用量設定試験（抗HIV治療経験がある成人HIV-1感染患者を対象とした005試験と抗HIV治療未経験の成人HIV-1感染患者を対象とした004試験）の48週間データの解析結果からも、本剤の有効性が裏付けられている。

2. 抗HIV治療経験患者を対象にした第III相臨床試験（BENCHMRK 1及び2）

BENCHMRK 1及び2は、3クラスの抗HIV薬〔核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）、非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）、プロテアーゼ阻害剤（PI）〕の各々で1剤以上に耐性が証明された、16歳以上のHIV感染患者を対象に、最適基礎療法単独と比較して本剤400 mg 1日2回投与と最適基礎療法併用した安全性及び抗HIV活性を評価した。無作為化では、プロテアーゼ阻害剤に対する薬剤耐性の程度（1剤又は2剤以上）及び最適基礎療法でのenfuvirtide使用の有無によって層別化した。最適基礎療法は、無作為化前に、薬剤耐性検査（遺伝子型解析／表現型解析）及び抗HIV治療歴に基づいて治験責任医師が選択した。

本剤 400 mg 1日2回投与群とプラセボ群における患者背景を表2に示す。

表2 BENCHMRK 1及び2 患者背景

BENCHMRK 1及び2の併合データ		本剤400 mg 1日2回＋最適基礎療法 (N = 462)	プラセボ＋最適基礎療法 (N = 237)
性別 n (%)			
男性	405 (87.7)	210 (88.6)	
女性	57 (12.3)	27 (11.4)	
人種 n (%)			
白人	301 (65.2)	173 (73.0)	
黒人	66 (14.3)	26 (11.0)	
アジア系	16 (3.5)	6 (2.5)	
ヒスパニック	53 (11.5)	19 (8.0)	
その他	26 (5.6)	13 (5.5)	
年齢 (歳)			
中央値 (最小値、最大値)	45.0 (16～74)	45.0 (17～70)	
CD4 リンパ球数			
中央値 (最小値、最大値)、cells/mm ³	119 (1～792)	123 (0～759)	
≤50 cells/mm ³ 、n (%)	146 (31.6)	78 (32.9)	
50 < ≤200 cells/mm ³ 、n (%)	173 (37.4)	85 (35.9)	
血漿中 HIV RNA量			
中央値 (最小値、最大値)、log ₁₀ copies/mL	4.8 (2～6)	4.7 (2～6)	
>100,000 copies/mL、n (%)	164 (35.3)	78 (32.9)	
AIDS確定診断 n (%)			
あり	426 (92.2)	216 (91.1)	
抗HIV薬の使用歴 中央値 (第1四分位点、第3四分位点)			
抗HIV薬の使用年数	10.1 (7.4～12.1)	10.2 (7.9～12.4)	
使用抗HIV薬の種類数	12.0 (9～15)	12.0 (9～14)	
肝炎ウイルスの重複感染 [†] n (%)			
B型又はC型肝炎の感染なし	385 (83.3)	201 (84.8)	
B型肝炎の感染のみ	36 (7.8)	7 (3.0)	
C型肝炎の感染のみ	37 (8.0)	27 (11.4)	
B型及びC型肝炎の重複感染	4 (0.9)	2 (0.8)	
層別 n (%)			
最適基礎療法にenfuvirtide を含む	175 (37.9)	89 (37.6)	
2剤以上のプロテアーゼ阻害剤に耐性	447 (96.8)	226 (95.4)	
† B型肝炎ウイルス表面抗原陽性又はC型肝炎ウイルス抗体陽性			
本剤400 mg 1日2回投与群及びプラセボ群におけるベースライン時の最適基礎療法の背景因子の比較を表3に示す。			

表3 BENCHMRK 1及び2 最適基礎療法の背景因子

BENCHMRK 1及び2の併合データ		本剤400 mg 1日2回＋最適基礎療法 (N = 462)	プラセボ＋最適基礎療法 (N = 237)
最適基礎療法中に含まれる抗HIV薬の数			
中央値 (最小値、最大値)	4.0 (1～7)	4.0 (2～7)	
表現型耐性検査において感受性を示した最適基礎療法中のプロテアーゼ阻害剤の数 [‡]			
0	166 (35.9)	97 (40.9)	
1以上	278 (60.2)	137 (57.8)	
表現型感受性スコア (PSS) [‡]			
0	67 (14.5)	44 (18.6)	
1	145 (31.4)	71 (30.0)	
2	142 (30.7)	66 (27.8)	
3以上	85 (18.4)	48 (20.3)	
遺伝子型感受性スコア (GSS) [‡]			
0	115 (24.9)	65 (27.4)	
1	178 (38.5)	96 (40.5)	
2	111 (24.0)	49 (20.7)	
3以上	51 (11.0)	23 (9.7)	

[†] ダルナビル初回治療患者では、最適基礎療法に含まれるダルナビルを活性薬剤の1つとしてカウントした。

[‡] 表現型感受性スコア (PSS) 及び遺伝子型感受性スコア (GSS) は、患者から分離したウイルス株が表現型又は遺伝子型耐性検査において感受性を示した最適基礎療法に含まれる経口抗HIV薬の総数とした。

Enfuvirtide初回治療患者では、最適基礎療法に含まれるenfuvirtideをPSS及びGSSにおいて活性薬剤の1つとしてカウントした。同様に、ダルナビル初回治療患者では、最適基礎療法に含まれるダルナビルを活性薬剤の1つとしてカウントした。

本剤400 mg 1日2回投与を受けた患者の24週時の転帰を表4に示す。有効性は、24週間の投与を完了又は早期に中止した患者436例のデータに基づき評価した。その他のすべての転帰は、無作為化され、投薬を受けた全患者699例に基づく。

添付文書（案）

表4 BENCHMRK 1及び2 投与群別の転帰（24週時）

BENCHMRK 1及び2の併合データ	本剤400 mg 1日2回+最適基礎療法 (N=462)	プラセボ+最適基礎療法 (N=237)
24週時の転帰	n(%)	n(%)
24週時のデータを有する患者	286	150
HIV RNA量 <400 copies/mLの患者 [†]	216 (75.5)	59 (39.3)
HIV RNA量 <50 copies/mLの患者 [†]	179 (62.6)	50 (33.3)
ウイルス学的失敗（確定） [‡]	74 (16.0)	121 (51.1)
ノンレスポンダー [§]	13 (2.8)	78 (32.9)
再上昇 [§]	61 (13.2)	43 (18.1)
死亡 [§]	6 (1.3)	3 (1.3)
有害事象による中止 [¶]	9 (1.9)	5 (2.1)
その他の理由による中止 [¶]	6 (1.3)	1 (0.4)

[†]24週時のデータを有する436例の患者データに基づく。
[‡]ウイルス学的失敗：第16週までにHIV RNA量が $>1.0 \log_{10}$ copies/mLの低下をしなかつた患者、又はHIV RNA量が<400 copies/mLに達しなかった患者をノンレスポンダーと定義した。またウイルス量の再上昇は、1週間以上の間隔で2回連続的に行った測定において、(a) HIV RNA量がいつん<400 copies/mLに到達後、>400 copies/mLに上昇した患者、あるいは(b) HIV RNA量がいつん到達した最低レベルより $>1.0 \log_{10}$ copies/mLの再増加をした患者と定義した。
[§]無作為化され、投薬された合計699例の患者データに基づく。24週間投与が未完了の患者を含む。
[¶]24週以降に得られたデータを含む。
[¶]追跡不能、同意の撤回、服薬不良、治験実施計画書からの逸脱、その他の理由を含む。

血漿中HIV-1 RNA量のベースラインからの平均変化量は、本剤 400 mg 1日2回投与群で $-1.85 \log_{10}$ copies/mL、プラセボ群で $-0.84 \log_{10}$ copies/mLであった。CD4リンパ球数のベースラインからの平均増加数は、プラセボ群 (35 cells/mm³) より、本剤400 mg 1日2回投与群 (89 cells/mm³) において大きかった。HIV RNA量 <50 copies/mLを達成した患者の割合の推移 (95%信頼区間) を図1に示す。

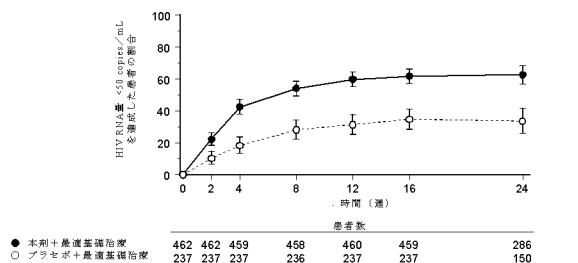


図1 BENCHMRK 1及び2 HIV RNA量 <50 copies/mLを達成した患者の割合の推移 (95%信頼区間)

ベースラインにおける表現型及び遺伝子型感受性スコア別のウイルス学的治療効果（24週時）を表5に示す。

表5 BENCHMRK 1及び2 表現型/遺伝子型感受性スコア別の臨床試験成績（24週時）

BENCHMRK 1及び2の併合データ [†]	本剤400mg 1日2回+最適基礎療法 (N=280)			プラセボ+最適基礎療法 (N=145)		
	n	HIV RNA量 <400 copies/mL の患者割合 (%)	HIV RNA量 <50 copies/mL の患者割合 (%)	n	HIV RNA量 <400 copies/mL の患者割合 (%)	HIV RNA量 <50 copies/mL の患者割合 (%)
表現型感受性スコア (PSS)[‡]						
0	41	54	44	26	4	4
1	88	76	67	48	35	31
2	94	87	70	34	44	38
3以上	47	75	57	32	69	56
遺伝子型感受性スコア (GSS)[‡]						
0	67	55	42	39	8	5
1	112	84	71	62	37	34
2	66	89	76	26	81	65
3以上	30	70	53	17	65	53

[†]24週以前にウイルス学的失敗をきたした患者は、24週の評価時点ではウイルス学的失敗としてカウントした (carried forward方式)。

[‡]表現型感受性スコア (PSS) 及び遺伝子型感受性スコア (GSS) は、患者から分離したウイルス株が表現型又は遺伝子型耐性検査において感受性を示した最適基礎療法に含まれる経口抗HIV薬の総数とした。

Enfuvirtide初回治療患者では、最適基礎療法に含まれるenfuvirtideをPSS及びGSSにおいて活性薬剤の1つとしてカウントした。同様に、ダルナビル初回治療患者では、最適基礎療法に含まれるダルナビルを活性薬剤の1つとしてカウントした。

3. 抗HIV治療経験患者を対象にした第Ⅱ相臨床試験（005試験）

18歳以上の抗HIV治療経験患者を対象に、本剤と最適基礎療法の併用及び最適基礎療法単独を比較・評価するために行った、無作為化、二重盲検、比較対照、用量設定試験（005試験）において、抗HIV治療経験患者に対する本剤400 mg 1日2回投与における48週時までの有効性データが得られた。無作為化され、治

療を受けた178例の患者のうち、45例が本剤400 mg 1日2回投与、45例がプラセボの投与を受けた。患者の36%は、最適基礎療法にenfuvirtideを含んでいた（enfuvirtide初回治療患者は、患者の25%であった）。遺伝子型耐性検査では患者の72%、表現型耐性検査では患者の48%で、最適基礎療法にはenfuvirtide以外に抗HIV薬として活性を示す薬剤がなかった（GSS=0、PSS=0）。24週時及び48週時のウイルス学的反応を表6に示す。

表6 005試験 24週時及び48週時の臨床試験成績

005試験	本剤400 mg 1日2回+最適基礎療法 (N=45)	プラセボ+最適基礎療法 (N=45)
24週時 (%)		
HIV RNA量 <400 copies/mL の患者割合	71	16
HIV RNA量 <50 copies/mL の患者割合	56	13
48週時 (%)		
HIV RNA量 <400 copies/mL の患者割合	64	13
HIV RNA量 <50 copies/mL の患者割合	46	9

4. 抗HIV治療未経験患者を対象にした第Ⅱ相臨床試験（004試験）

18歳以上の患者において、本剤400 mg 1日2回投与+テノホビル (TDF)+ラミブジン (3TC) とエフアビレント (EFV)+TDF+3TCの比較を行った（004試験）。合計198例の患者が無作為化され、治療を受けた（本剤400 mg 1日2回投与群：41例、EFV投与群：38例）。本剤投与患者では、EFV投与患者より早く、ウイルス量の抑制（HIV RNA量 <50 copies/mL）が見られた。24週時には、本剤400 mg 1日2回投与群では93%、EFV群では92%がHIV-1 RNA量 <50 copies/mLに到達した。また、48週時には、本剤 400 mg 1日2回投与群では88%、EFV投与群では87%がHIV-1 RNA量 <50 copies/mLを維持していた。脂質に関する事後解析では、検討した用量における本剤+TDF+3TCの併用では、血清中の総コレステロール、LDL-コレステロール、又はトリグリセリド値を上昇させなかつた。

【薬効薬理】

1. 作用機序

HIVインテグラーゼは、HIV遺伝子にコードされたウイルス複製に必要な酵素であり、ラルテグラビルは、HIVインテグラーゼの触媒活性を阻害する。HIVインテグラーゼの阻害により、HIV感染初期において、HIVゲノムの宿主細胞ゲノムへの共有結合的挿入又は組み込みが阻害される。組み込まれなかったHIVゲノムは、感染性ウイルス粒子を新たに産生することができないため、ウイルスの感染拡大が阻止される。なお、ラルテグラビルは、DNAポリメラーゼα、β、γを含むヒトホスホリルタヌクフェラーゼに対し、顕著な阻害作用を示さなかった。

2. 抗ウイルス作用 (in vitro)

ヒトリンパ球系細胞に、その細胞に適応したHIV-1変異株H9III Bを感染させた試験系において、ウイルス増殖に対するラルテグラビルの95%阻害濃度 (IC₉₅) は31±20 nMであった（無処置感染細胞との比較）。また、マイトイエン活性化ヒト末梢血単核細胞に、逆転写酵素阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤耐性分離株を含む様々なHIV-1初代臨床分離株を感染させた試験系において、ウイルス増殖に対するラルテグラビルのIC₉₅値は、6~50 nMであった。さらに、ラルテグラビルは、CEMx174細胞においてHIV-2分離株の複製を阻害した (IC₉₅=6 nM)。HIV-1変異株H9III Bを感染させたヒトリンパ球系細胞に対して、ラルテグラビルと核酸系逆転写酵素阻害剤（ジドブシン、ザルシタビン、サニルブジン、アバカビル、テノホビル、ジダノシン又はラミブジン）、非核酸系逆転写酵素阻害剤（エフアビレント、ネビラビン又はデラビルジン）、プロテアーゼ阻害剤（インジナビル、サキナビル、リトナビル、アンプレナビル、ロピナビル、ネルフィナビル又はアタザナビル）又は融合阻害剤（enfuvirtide）と併用したところ、相加的もしくは相乗的な抗HIV活性が認められた。

3. 薬効耐性

In vitro試験又はラルテグラビル投与患者でみられた、ラルテグラビル耐性を示すHIV-1インテグラーゼの変異は、概して、148番目のグルタミン (Q) のヒスチジン (H)、リシン (K) 又はアルギニン (R) への置換、あるいは155番目のアスパラギン (N) のヒスチジン (H) への置換に、さらに1つ以上の変異 (L74I/M、E92Q、E138A/K、G140A/S又はV151I等) が加わるものであった。Y143C/H/Rのアミノ酸置換は別のラルテグラビル耐性経路である。

单一の一次変異 (Q148H/K/R、あるいはN151H) を含む組換えウイルスでは、in vitroにおいて、ラルテグラビル感受性の低下及び複製能力の低下がみられた。また二次的な変異では、ラルテグラビル感受性のさらなる低下と、複製能力の代償的ウイルス変異がときにみられた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ラルテグラビルカリウム (raltegravir potassium)

化学名：Monopotassium 4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]-1-methyl-2-

(1-methyl-1-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)carbonyl]amino)-

ethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-olate

分子式： $C_{20}H_{24}FN_5O_5$

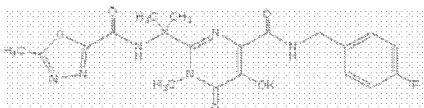
分子量：482.51

性状：白色～帯灰色の粉末。水にやや溶けやすく、メタノールに溶けにく

添付文書（案）

く、エタノール又はアセトニトリルに極めて溶けにくく、2-プロパン
ールにほとんど溶けない。

構造式：



【包装】

アイセントレス[®]錠400 mg： 瓶 60錠

【主要文献】

- 1) National Institute of Health (National Institute of Allergy and Infectious Disease). Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events (December 2004).
- 2) Petry, AS. et al.: Paper presented at the 46th ICAAC - Annual International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 27-30, 2006, San Francisco, California, USA, Abstract A-376.
- 3) Markowitz, M. et al.: J. Acquir. Immune. Defic. Syndr., 43(5): 509, 2006.
- 4) Kassahun, K. et al.: Drug Metab. Dispos., 35(9): 1657, 2007.
- 5) Iwamoto, M. et al.: Paper presented at the 46th ICAAC- Annual International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 27-30, 2006, San Francisco, California, USA, Abstract A-373.
- 6) Wenning, LA. et al.: Paper presented at the 46th ICAAC- Annual International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 27-30, 2006, San Francisco, California, USA, Abstract A-375.
- 7) Wenning, LA. et al.: Paper presented at the 46th ICAAC- Annual International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 27-30, 2006, San Francisco, California, USA, Abstract A-374.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

万有製薬株式会社 情報サービスセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医師、病院薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-961

保険薬局薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-962

<受付時間>9:00～18:00（土日祝日・当社休日を除く）



製造販売元 萬有製薬株式会社

添付文書（案）

東京都千代田区九段北 1-13-12

⑧ Trademark of Merck & Co., Inc.
Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

1.9 一般的の名称に係る文書

1.9 一般的名称に係る文書

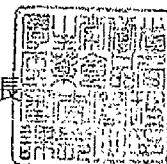
添付の如く決定され、平成20年4月8日付薬食審査発第0408001号により通知された。



薬食審査発第 0408001 号
平成 20 年 4 月 8 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



医薬品の一般的名称について

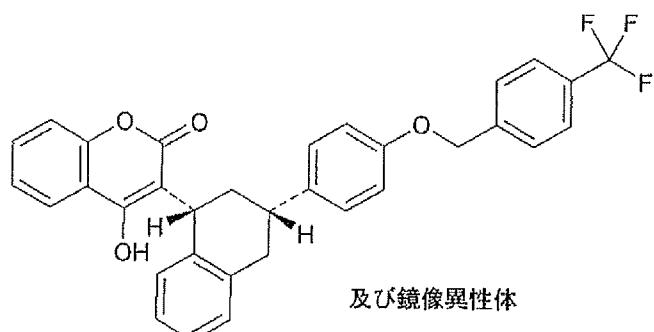
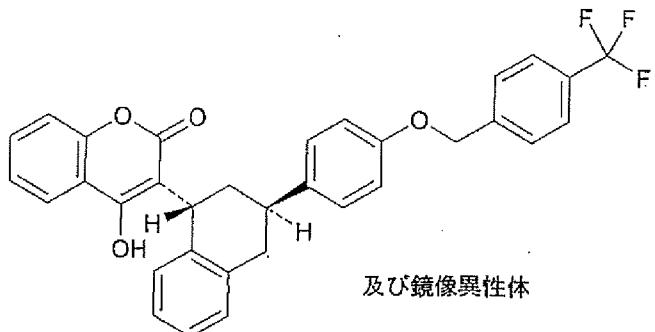
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、「我が国における医薬品一般的名称（JAN）（ただし、国際一般名（INN）に収載された品目を除く。）」及び「INN に収載された品目の JAN」について、新たに別添のとおり定めましたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添えます。

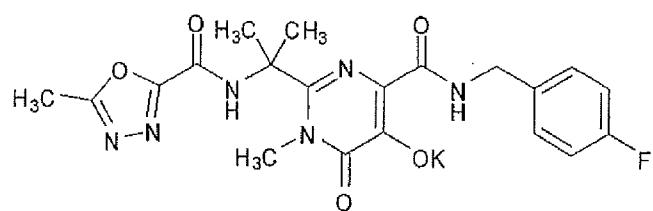
別添

○我が国における医薬品一般的名称（ただし、INNに収載された品目を除く。）
(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号審査管理課長通知に示す別表1)

登録番号： 19-4-A1
J A N (日本名)： フロクマフェン
J A N (英 名)： Flocoumafen

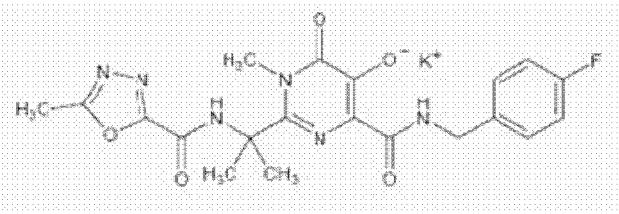


登録番号： 19-4-A2
J A N (日本名)： ラルテグラビルカリウム
J A N (英 名)： Raltegravir Potassium



1.10 毒薬・劇薬等の指定審査

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	<i>N</i> -(4-フルオロフェニル)メチル]-1,6-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-メチル-2-[1-メチル-1-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ]エチル]-6-オキソ-4-ピリミジンカルボキサミド 一カリウム塩 及びその製剤																																																																		
構造式																																																																			
効能・効果	HIV-1 感染症																																																																		
用法・用量	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。																																																																		
劇薬等の指定																																																																			
市販名及び有効成分・分量	市販名： アイセントレス錠 400 mg 有効成分：ラルテグラビルカリウム（1錠中にラルテグラビル 400 mg を含有）																																																																		
毒性	<table border="1"> <thead> <tr> <th>急性 LD₅₀ (mg/kg)</th> <th colspan="2">経口</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス ♂♀</td> <td colspan="2">♂ : 2000、♀ : >2000</td> </tr> <tr> <td>ラット ♀</td> <td colspan="2">♀ : >2000</td> </tr> <tr> <td>イヌ ♀</td> <td colspan="2">♀ : >1000</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>亜急性 動物種</th> <th>投与 期間</th> <th>投与 経路</th> <th>投与量 (mg/kg/day)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/day)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>14 週</td> <td>経口</td> <td>50、500、1000、 2500、5000</td> <td>50</td> <td>腹部膨満、努力性呼吸、可聴呼吸音、活動性低下、円背位、眼瞼部分閉鎖、蒼白、接触時の冷感、皮膚弾力の低下、間欠的振戦、腹臥位、体重減少、体重増加量減少、胃びらん、食道炎</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>5 週</td> <td>経口</td> <td>150、300、450、 600</td> <td>600</td> <td>流涎、ALT 上昇、胃の炎症増加及び非腺粘膜空胞化</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>14 週</td> <td>経口</td> <td>30、90、120</td> <td>120</td> <td>投与前後の流涎</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>5 週</td> <td>経口</td> <td>125、250、500</td> <td>500</td> <td>嘔吐</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>14 週</td> <td>経口</td> <td>5、15、45</td> <td>45</td> <td>所見なし</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>慢性 動物種</th> <th>投与 期間</th> <th>投与 経路</th> <th>投与量 (mg/kg/day)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/day)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>27 週</td> <td>経口</td> <td>30、120、90/600[†]</td> <td>90/600</td> <td>体重増加量減少、体重減少、残餌、可聴呼吸音、投与後流涎、胃腺粘膜変性、鼻の炎症、鼻咽頭の炎症</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>53 週</td> <td>経口</td> <td>5/360[‡]、15、90</td> <td>5/360</td> <td>嘔吐</td> </tr> </tbody> </table>	急性 LD ₅₀ (mg/kg)	経口		マウス ♂♀	♂ : 2000、♀ : >2000		ラット ♀	♀ : >2000		イヌ ♀	♀ : >1000		亜急性 動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見	マウス	14 週	経口	50、500、1000、 2500、5000	50	腹部膨満、努力性呼吸、可聴呼吸音、活動性低下、円背位、眼瞼部分閉鎖、蒼白、接触時の冷感、皮膚弾力の低下、間欠的振戦、腹臥位、体重減少、体重増加量減少、胃びらん、食道炎	ラット	5 週	経口	150、300、450、 600	600	流涎、ALT 上昇、胃の炎症増加及び非腺粘膜空胞化	ラット	14 週	経口	30、90、120	120	投与前後の流涎	イヌ	5 週	経口	125、250、500	500	嘔吐	イヌ	14 週	経口	5、15、45	45	所見なし	慢性 動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見	ラット	27 週	経口	30、120、90/600 [†]	90/600	体重増加量減少、体重減少、残餌、可聴呼吸音、投与後流涎、胃腺粘膜変性、鼻の炎症、鼻咽頭の炎症	イヌ	53 週	経口	5/360 [‡] 、15、90	5/360	嘔吐
急性 LD ₅₀ (mg/kg)	経口																																																																		
マウス ♂♀	♂ : 2000、♀ : >2000																																																																		
ラット ♀	♀ : >2000																																																																		
イヌ ♀	♀ : >1000																																																																		
亜急性 動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見																																																														
マウス	14 週	経口	50、500、1000、 2500、5000	50	腹部膨満、努力性呼吸、可聴呼吸音、活動性低下、円背位、眼瞼部分閉鎖、蒼白、接触時の冷感、皮膚弾力の低下、間欠的振戦、腹臥位、体重減少、体重増加量減少、胃びらん、食道炎																																																														
ラット	5 週	経口	150、300、450、 600	600	流涎、ALT 上昇、胃の炎症増加及び非腺粘膜空胞化																																																														
ラット	14 週	経口	30、90、120	120	投与前後の流涎																																																														
イヌ	5 週	経口	125、250、500	500	嘔吐																																																														
イヌ	14 週	経口	5、15、45	45	所見なし																																																														
慢性 動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見																																																														
ラット	27 週	経口	30、120、90/600 [†]	90/600	体重増加量減少、体重減少、残餌、可聴呼吸音、投与後流涎、胃腺粘膜変性、鼻の炎症、鼻咽頭の炎症																																																														
イヌ	53 週	経口	5/360 [‡] 、15、90	5/360	嘔吐																																																														
† 投与9週までは90 mg/kg/day、それ以降は600 mg/kg/dayを投与																																																																			
‡ 投与 14 週までは 5 mg/kg/day、それ以降は 360 mg/kg/day を投与																																																																			

副 作 用	*副作用発現率 $242/507 = 47.7\%$		**臨床検査値異常発現率 $58/507 = 11.4\%$			
	<u>主な副作用の種類 頻度 (%)</u>	<u>主な臨床検査値異常の種類 頻度 (%)</u>				
	下痢 44 (8.7)	ALT (GPT)上昇 16 (3.2)				
	注射部位の反応 44 (8.7)	AST (GOT)上昇 13 (2.6)				
	悪心 32 (6.3)	血中トリグリセリド上昇 13 (2.6)				
	頭痛 24 (4.7)	血中クレアチニン上昇 7 (1.4)				
	腹痛 14 (2.8)	**他剤併用試験において認められた臨床検査値異常				
疲労 14 (2.8)						
*他剤併用試験において認められた副作用						
会 社	萬有製薬株式会社					